Trouble obsessionnel compulsif résistant : Influence des facteurs cliniques et génétiques dans la réponse thérapeutique et prise en charge par les techniques de neurostimulation non invasives

Ghina Harika Germaneau

▶ **To cite this version:**

Ghina Harika Germaneau. Trouble obsessionnel compulsif résistant : Influence des facteurs cliniques et génétiques dans la réponse thérapeutique et prise en charge par les techniques de neurostimulation non invasives. Médecine humaine et pathologie. Université de Poitiers, 2020. Français. NNT : 2020POIT1401 . tel-02972287

HAL Id: tel-02972287
https://theses.hal.science/tel-02972287

Submitted on 20 Oct 2020

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

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

THESE

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE POITIERS

UFR de médecine et de pharmacie

Laboratoire de neurosciences expérimentales et cliniques - LNEC (Poitiers)

(Diplôme National – Arrêté du 25 mai 2016)

École doctorale : Biologie-santé - Bio-santé (Poitiers)

Secteur de recherche : Recherche clinique, innovation technologique, santé

Présentée par : **Harika Germaneau Ghina**

Trouble obsessionnel compulsif résistant : Influence des facteurs cliniques et génétiques dans la réponse thérapeutique et prise en charge par les techniques de neurostimulation non invasives

Directeurs de thèse :

Jaafari Nematollah	Professeur des Universités, PH, Université de Poitiers
Lafay-Chebassier Claire	Maître de Conférences, PH, Université de Poitiers
Chatard Armand	Professeur des Universités, Université de Poitiers

Jury :

Rapporteur	Aouizerate Bruno	Professeur des Universités, PH, Université de Bordeaux
Rapporteur	Thomas Pierre	Professeur des Universités, PH, Université de Lille
Examinatrice	Sauvaget Anne	Professeur des Universités, PH, Université de Nantes
Examinatrice	Millet Bruno	Professeur des Universités, PH, Université de Nantes
Directrice	Lafay-Chebassier Claire	Maître de Conférences, PH, Université de Poitiers
Directeur	Chatard Armand	Professeur des Universités, Université de Poitiers
Directeur	Jaafari Nematollah	Professeur des Universités, PH, Université de Poitiers

Remerciements

Je souhaite tout d'abord exprimer toute ma gratitude au Professeur Jaafari pour avoir dirigé ma thèse. Nemat, tu m'as permis d'entreprendre et de mener à bien ce travail de recherches dans d'excellentes conditions. Depuis 2010, tu guides mon chemin avec bienveillance tout en respectant mes choix. Je tiens à t'adresser ma profonde reconnaissance pour ta confiance et ton soutien au quotidien.

Ensuite, je tiens à remercier vivement Docteur Lafay-Chebassier et Professeur Chatard d'avoir codirigé ce travail.
Merci Claire de ton soutien depuis maintenant 10 ans. Tu as encadré mon master 2, ma thèse d'exercice et maintenant ma thèse de science. Au-delà d'un remerciement, j'espère que ce travail n'est qu'une étape supplémentaire dans une nos collaborations.
Merci Armand pour ton aide et tes encouragements. Tes éclairages et tes connaissances méthodologiques sont très précieux. Nos discussions et échanges constituent une remarquable source d'inspiration.

Je suis particulièrement sensible à l'honneur que me font Monsieur le Professeur Bruno Aouizerate et Monsieur le Professeur Pierre Thomas d'avoir accepté d'être rapporteurs de ma thèse. Qu'ils trouvent à travers ces lignes l'expression de mes sincères remerciements et de ma respectueuse admiration.

Je suis très honorée de la présence dans le jury de Madame la Professeure Anne Sauvaget et de Monsieur le Professeur Bruno Millet. Je tiens à vous adresser toute ma reconnaissance et ma profonde gratitude.

Je remercie également Monsieur le Professeur Mohamed Jaber et Monsieur le Professeur Marcello Solinas de m'avoir accueillie dans leur laboratoire.

Je remercie Monsieur le Professeur Pelissolo de m'avoir permise de participer à son projet de recherches.

Un grand merci très particulier à Nicolas pour son aide au quotidien. Merci pour ta disponibilité, ton écoute, ton soutien méthodologique et informatique. Nos différentes discussions me permettent toujours d'aller plus loin dans ma réflexion. Je t'adresse ici ma profonde reconnaissance et je voudrais t'exprimer toute mon admiration pour ce que tu réalises.

Merci à Sylvie pour le temps passé dans les archives à saisir des données, à faire et à défaire des fichiers excel, à fouiller dans les dossiers de patients. Merci pour la lecture attentive de ce manuscrit et pour plein d'autres choses...

Je remercie également Dominique pour sa lecture attentive et ses corrections.

J'adresse également mes remerciements à tous les membres de l'équipe de l'URC : Bérangère, Stéphanie, Hélène, Yassir, Damien, Damien, Cécile, Virginie, Aurore, Halima, Antoine … merci à vous tous de rendre mon quotidien riche et très agréable.

Par ailleurs, je tiens à remercier toute l'équipe soignante du pavillon Toulouse, pour leur aide dans l'accompagnement des patients inclus dans ces études.

Enfin, un très grand merci à tous les patients qui ont participé à toutes ces études mais pas seulement. Merci de votre confiance. Merci pour la richesse des échanges qui ont permis de donner à ce travail toute son âme.

Table des matières

Publications ..... **- 8 -**

Résumé ..... **- 9 -**

Abstract ..... **- 11 -**

Avant-propos ..... **- 12 -**

Introduction ..... **- 15 -**

I. Aspects cliniques du TOC ..... - 15 -

II. Hypothèses neuroanatomiques et neuropsychologiques du TOC ..... - 27 -

III. Prise en charge du TOC ..... - 55 -

IV. Facteurs prédictifs de la résistance thérapeutique ..... - 104 -

Objectif général de la thèse ..... **- 124 -**

Chapitre I : Facteurs cliniques et génétiques prédictifs de la réponse à l'escitalopram chez les patients atteints de TOC ..... **- 125 -**

I. Matériels et Méthodes ..... - 126 -

II. Résultats partie I : Étude des critères cliniques prédictifs de la réponse au traitement par l'escitalopram dans le TOC 130

III. Discussion partie I 137

IV. Résultats partie II : Étude de critères génétiques prédictifs de la réponse au traitement par l'escitalopram dans le TOC 141

V. Discussion partie II 150

VI. Conclusion Chapitre I 156

Chapitre II : Effets de la rTMS sur l'aire motrice supplémentaire chez les patients atteints de TOC résistants. Étude randomisée en double aveugle **157**

I. Introduction 157

I. Publication : Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Supplementary Motor Area in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder Treatment: a Sham-Controlled Trial 158

II. Conclusion chapitre II 165

Chapitre III : Méta-analyse de la place de la rTMS dans la prise en charge des TOC résistants 166

I. Introduction 166

II. Méthodes 169

III. Résultats 171

IV. Discussion ..... - 184 -

V. Conclusion chapitre III ..... - 188 -

Chapitre IV : Prise en charge du TOC résistant par Theta Burst continue : essai contrôlé randomisé ..... - 189 -

I. Introduction ..... - 189 -

II. Publication: Continuous theta burst stimulation over the supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: A randomized sham-controlled trial ..... - 190 -

III. Conclusion chapitre IV ..... - 198 -

Chapitre V : Traitement du trouble obsessionnel-compulsif résistant par stimulation transcrânienne en courant continu : résultat d'une étude pilote ..... - 199 -

I. Introduction ..... - 199 -

I. Publication : Treating Refractory Obsessive-Compulsive Disorder with Transcranial Direct Current Stimulation: An Open Label Study. ..... - 200 -

II. Conclusion chapitre V ..... - 209 -

Discussion générale ..... - 210 -

I. Facteurs cliniques et génétiques prédictifs de réponse ..... - 210 -

II. La stimulation magnétique dans la prise en charge du TOC résistant ..... - 213 -

III. La stimulation électrique dans la prise en charge du TOC résistant..... - 222 -

Perspectives ..... - 230 -

Conclusion ..... - 233 -

Bibliographie ..... - 235 -

Liste des illustrations..... - 279 -

Liste des tableaux..... - 281 -

Annexe ..... - 283 -

I. Génotypage ..... - 283 -

PUBLICATIONS

Les travaux réalisés dans le cadre de cette thèse d'Université sont valorisés à travers la publication des articles scientifiques suivants :

Pelissolo A, **Harika-Germaneau G**, Rachid F, Gaudeau-Bosma C, Tanguy ML, BenAdhira R, Bouaziz N, Popa T, Wassouf I, Saba G, Januel D, Jaafari N. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Supplementary Motor Area in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder Treatment: a Sham-Controlled Trial. Int J Neuropsychopharmacol. 2016 Aug 12;19(8):pyw025. doi: 10.1093/ijnp/pyw025. PMID: 27207923; PMCID: PMC5006197.

Harika-Germaneau G, Rachid F, Chatard A, Lafay-Chebassier C, Solinas M, Thirioux B, Millet B, Langbour N, Jaafari N. Continuous theta burst stimulation over the supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: A randomized sham-controlled trial. Brain Stimul. 2019 Nov-Dec;12(6):1565-1571. doi: 10.1016/j.brs.2019.07.019. Epub 2019 Jul 25. PMID: 31383594.

Harika-Germaneau G, Heit D, Chatard A, Thirioux B, Langbour N, Jaafari N, Treating Refractory Obsessive-Compulsive Disorder with Transcranial Direct Current Stimulation: An Open Label Study, Brain and Behavior, *Accepté, en cours de publication*

RESUME

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est une pathologie psychiatrique fréquente dont la chronicité et la sévérité constituent un véritable problème de santé publique. Son traitement pharmacologique repose sur une prescription empirique d'antidépresseurs sérotoninergiques dont l'efficacité est incertaine puisque 40 à 60% des patients répondent partiellement à ce traitement et peuvent développer des effets indésirables. Les données de la littérature prospectives sur la spécification neurobiologique, clinique et thérapeutique des patients résistants sont limitées. Ceci nous a amenés à effectuer quatre études cliniques et une méta-analyse. L'objectif était de caractériser cliniquement et génétiquement les patients présentant un TOC résistant et de proposer une prise en charge spécifique et personnalisée à ces patients par différentes techniques de neuro-modulation non invasives.

La première étude a consisté à identifier des facteurs cliniques et génétiques prédictifs de la réponse à l'escitalopram après 12 semaines de traitement chez 69 patients souffrant d'un TOC. Nous avons identifié sur le plan clinique un lien entre l'aspect dimensionnelle du TOC et la réponse. Dans cette étude, 70 % des patients ont présenté une amélioration partielle des symptômes. Pour ces patients résistants, nous avons proposé trois techniques de neurostimulation non invasives et avons choisi comme cible l'aire motrice supplémentaire (SMA) du fait de son impact fonctionnel associé à son hyperexcitabilité dans le TOC et de sa localisation. Dans une seconde étude, nous avons testé l'efficacité d'une prise en charge par stimulation magnétique transcranienne répétitive (rTMS) basse fréquence au niveau de la SMA dans le cadre d'un essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle. Les résultats négatifs de cette approche nous ont amené à réaliser une méta-analyse ayant pour objectif d'évaluer particulièrement l'intérêt de la rTMS chez les patients atteints de TOC résistant. Les données de cette méta-analyse sont en faveur de la rTMS active. Nous avons ensuite testé un nouveau paradigme : la stimulation par Theta Burst continue au niveau de la SMA. Cette troisième étude contrôlée randomisée en double aveugle n'a pas montré son efficacité dans la prise en charge du TOC résistant. Enfin, dans une quatrième étude, nous avons testé l'efficacité d'une prise en charge par stimulation transcranienne directe à courant continu avec la cathode au niveau de la SMA et l'anode au niveau du cortex orbitofrontal droit. Les résultats de cette étude pilote sont encourageants mais nécessitent d'être confirmés.

Les résultats de ce travail ont été confrontés aux données de la littérature afin d'orienter les recherches futures sur la détermination des facteurs cliniques (principalement au travers de l'aspect dimensionnel) et génétiques prédictifs de la réponse. Il s'agira également de proposer

des alternatives méthodologiques et neurophysiologiques dans l'utilisation des techniques de neurostimulations non invasives afin d'améliorer leur usage plus particulièrement chez les patients résistants.

Mots-clés : Trouble obsessionnel compulsif, résistance thérapeutique, pharmacogénétique, aire motrice supplémentaire, neurostimulation non invasive.

ABSTRACT

Obsessive compulsive disorder (OCD) is a common psychiatric condition whose chronicity and severity are a real public health problem. Its pharmacological treatment is based on an empirical prescription of serotonergic antidepressants, the efficacy of which is uncertain since 40 to 60% of patients partially respond to this treatment and may develop adverse effects. Prospective data available in the literature on the neurobiological, clinical and therapeutic specification of resistant patients are limited. This has led us to conduct four clinical studies and one meta-analysis. The objective was to clinically and genetically characterize patients with resistant OCD and to propose a specific and personalized management to these patients by different non-invasive neuro-modulation techniques.

The first study consisted of identifying clinical and genetic factors predictive of response to escitalopram after 12 weeks of treatment in 69 patients with OCD. We have identified a clinical link between the dimensional aspect of OCD and response. At the end of this study, 70% of patients showed a partial symptoms improvement. For these resistant patients, we proposed three non-invasive neurostimulation techniques and chose as a target the supplementary motor area (SMA) based on its functional impact associated with its hyperexcitability in OCD and its location. In a second study, we tested the efficacy of low-frequency, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) over the SMA in a double-blind, randomized, controlled clinical trial. The negative results of this approach led us to carry out a meta-analysis to specifically evaluate the value of rTMS in patients with resistant OCD. The data from this meta-analysis support active rTMS. We then tested a new paradigm: continues Theta Burst stimulation over the SMA. This third double-blind, randomized controlled trial did not show efficacy in the management of resistant OCD. Finally, in a fouth trial, we tested the efficacy of direct transcranial current stimulation with the cathode over the SMA and the anode over the right orbitofrontal cortex. The results of this pilot study are encouraging but need to be confirmed.

The results of this work were compared with data from the literature in order to guide future research on the determination of clinical (mainly through the dimensional aspect) and genetic predictive factors of response. We also propose methodological and neurophysiological alternatives in the use of non-invasive neurostimulation techniques in order to improve their use, particularly in resistant patients.

Key words : Obsessive compulsive disorder, treatment resistant, pharmacogenetics, supplementary motor area, non invasive neurostimulation.

AVANT-PROPOS

Les connaissances épidémiologiques, cliniques, thérapeutiques et neurobiologiques sur le TOC ont connu un développement continu durant la dernière décennie. Malgré ces avancées, l'évolution de cette pathologie reste marquée par un taux important de patients résistants au traitement usuel. En effet, malgré un traitement bien conduit, un nombre considérable de patients (40%) reste symptomatique. Cependant, très peu de données sont à ce jour disponibles sur la spécificité des formes résistantes de cette pathologie. Nous possédons peu d'indicateurs sur leur évolution, les facteurs prédictifs et le choix de stratégies de soins consensuelles.

Ceci s'explique en partie par la quasi-absence d'études centrées sur cette question, notamment prospective. Il est donc essentiel d'approfondir les connaissances sur la résistance dans cette pathologie, en particulier la détermination de facteurs cliniques, génétiques, de caractéristiques en neuro-imagerie, en électrophysiologie et en neuropsychologie. Au travers de ce travail de thèse, mon objectif est de mieux caractériser cette résistance et de proposer une prise en charge individualisée.

Ce travail s'est inscrit au sein d'un projet d'équipe, supervisée par le Professeur Nematollah Jaafari au sein de l'Unité de Recherche Clinique Pierre Deniker au CH Henri Laborit de Poitiers et dans le laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques de l'Université de Poitiers, INSERM, U-1084. Notre équipe de recherche s'intéresse à la caractérisation clinique et neurobiologique du TOC en s'appuyant sur des techniques de génétique, d'imagerie fonctionnelle et d'électroencéphalographie. Cette activité de recherche vise à mieux comprendre cette pathologie, mais également à proposer des alternatives de prise en charge principalement au travers des techniques de neurostimulation.

Dans l'introduction de ce travail, je vais tout d'abord définir le TOC et la résistance sur le plan clinique et épidémiologique. Ensuite, j'exposerai certaines hypothèses physiopathologiques du TOC nécessaires à la compréhension de la partie expérimentale de ce travail. Ces hypothèses impliquent principalement les données d'imagerie et de neuropsychologie tout en précisant les particularités neurobiologiques de la résistance. L'apport de cette littérature permettra de mieux comprendre notre choix de stimuler l'aire motrice supplémentaire par les techniques de neurostimulation afin de traiter les patients souffrant de TOC résistant. En effet, il est essentiel de démontrer l'implication de cette zone dans la neuroanatomie du TOC mais également son fonctionnement lors de la réalisation de certaines tâches neuropsychologiques et les variations de ce fonctionnement selon la résistance ou la sévérité du trouble. Comprendre le

fonctionnement de cette zone chez les patients souffrant de TOC, permet d'expliciter le choix des différents protocoles de stimulation utilisés dans ce travail.

J'aborderai ensuite la prise en charge du TOC par les thérapies cognitives et comportementales et les traitements pharmacologiques. La prise en charge, en première intention, mais également en cas de résistance, sera exposée dans cette partie. Ensuite, j'aborderai les techniques de neurostimulations non invasives utilisées dans la partie expérimentale, à savoir la rTMS et la tDCS. Le mécanisme d'action de chacune des techniques sera décrit d'une manière non exhaustive. Ensuite, j'insisterai sur les données de la littérature concernant leurs utilisations dans la prise en charge du TOC résistant.

Enfin, dans la dernière partie de l'introduction, je détaillerai les données de la littérature concernant les facteurs cliniques prédictifs de réponse thérapeutique dans le TOC. Je présenterai par la suite les données concernant les facteurs génétiques prédictifs de la réponse, en insistant plus particulièrement sur les polymorphismes présentés dans le travail expérimental.

La partie expérimentale de ce travail se divise en cinq études :

La première étude consiste à identifier les variables cliniques et pharmacogénétiques prédictives de la réponse thérapeutique chez des patients non résistants traités par escitalopram pendant 12 semaines. Les données présentées ici sont issues d'un PHRC interrégional dont le promoteur est le CHU de Poitiers.

La deuxième étude est un essai contrôlé randomisé en double aveugle sur la prise en charge en rTMS basse fréquence au niveau de l'aire motrice supplémentaire des patients présentant un TOC résistant. Cette étude s'inscrit également dans le cadre d'un PHRC national dont le promoteur est l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris.

La troisième étude est une méta-analyse sur la place de la rTMS dans la prise en charge des formes résistantes du TOC.

La quatrième étude est un essai contrôlé randomisé en double aveugle sur la prise en charge en thêta burst continu au niveau de l'aire motrice supplémentaire des patients présentant un TOC résistant, dont le promoteur est le centre hospitalier Henri Laborit de Poitiers.

Le dernier travail est une étude en ouvert sur la prise en charge en stimulation transcrânienne directe par courant continu du TOC. Cette étude pilote est monocentrique. Ce travail a permis la mise en place d'un PHRC régional dont le promoteur est le centre hospitalier Henri Laborit de Poitiers.

A l'issue de cette partie expérimentale, je discuterai à la lumière des données de la littérature les différents résultats obtenus afin de mieux les interpréter et de pouvoir proposer des perspectives.

INTRODUCTION

I. Aspects cliniques du TOC

I. 1. Définition du TOC

Le TOC est défini comme un trouble anxieux caractérisé par la présence d'obsessions et de compulsions que le patient se sent obligé d'accomplir, même s'il en reconnaît le caractère absurde. Les obsessions y sont définies comme des pensées, des désirs ou des images récurrentes qui apparaissent de manière répétitive et qui sont vécues comme inappropriées, intrusives et désagréables. Elles sont de nature « égodystonique » dans la mesure où le contenu de ces pensées est considéré comme étranger et en désaccord avec les propres croyances et valeurs du sujet. Les patients souffrant de TOC reconnaissent que ces pensées ou ces images sont le produit de leur esprit et qu'elles sont excessives. Les patients ayant des obsessions tentent habituellement de mettre en place des conduites d'évitement, soit pour ignorer ou supprimer de telles pensées ou impulsions, soit pour les neutraliser en les remplaçant par une autre pensée ou action (compulsion). Les compulsions se constituent ainsi de comportements répétitifs ou des actes mentaux visant à diminuer l'anxiété ou le désagrément causé par les pensées obsessionnelles. Elles apparaissent comme des réponses comportementales destinées à soulager l'anxiété, mais également de mettre fin aux signaux d'erreur perçue par le sujet ('Something is wrong') (Sica et al., 2016). Ces comportements sont excessifs et ne sont pas reliés de façon réaliste à l'événement qu'ils sont censés empêcher. Néanmoins, le soulagement ressenti, une fois la réponse compulsive émise, reste souvent transitoire, le doute étant aussitôt réalimenté par le flot des préoccupations obsédantes. Il s'en suit une répétition du comportement ayant pour but d'augmenter le niveau d'informations sur la bonne réalisation du comportement afin de lever le doute obsessionnel et d'en conserver une trace mnésique. Le sujet est alors amené à reproduire en boucle ce comportement sur la base d'un état émotionnel et motivationnel interne, orienté vers l'obtention d'un soulagement plus durable qui peut être conçu comme une forme de récompense. Ces aspects phénoménologiques suggèrent qu'il existe dans le TOC une exacerbation de certaines fonctions cognitives, comme le sens donné à l'information reçue, l'anticipation et la détection des erreurs, mais aussi une implication de processus émotionnels, motivationnels et de récompense (Aouizerate, 2007).

Les obsessions et/ou compulsions récurrentes sont suffisamment sévères pour entraîner une perte de temps de plus d'au moins une heure par jour ou interférer de façon significative avec les activités habituelles du patient, sa vie professionnelle et/ou familiale. La maladie ainsi que le

handicap engendrés peuvent être aussi importants que ceux observés dans la schizophrénie, avec un coût socio-économique élevé (Bystritsky et al., 2001).

Le DSM-V (Diagnostic and Statistical manual of Mentor disorders), édité en 2013 (American Psychiatric Association, 2013) et dont la version française est parue en 2015, a modifié la classification du TOC. En effet, selon le DSM-IV-TR (DSM-IV TR, 1996), le TOC appartient à la catégorie des troubles anxieux avec l'attaque de panique, l'agoraphobie, le trouble panique, la phobie spécifique, la phobie sociale, l'état de stress aigu, l'anxiété généralisée, le trouble anxieux dû à une affection médicale générale. Le DSM-V a regroupé cette pathologie en neuf catégories, sous le terme de « troubles obsessionnels compulsifs et apparentés » et l'a dissocié des troubles anxieux. Les principaux apports de cette édition ont été la création d'une spécification (TOC avec tics) et l'intégration d'une évaluation de l'*insight* du trouble avec trois niveaux différents (bonne ou assez bonne conscience, mauvaise conscience ou absence de conscience du trouble avec ou non présence de croyances délirantes). Une autre modification importante a été l'individualisation du « hoarding disorder ou trouble d'accumulation » qui jusqu'alors était considéré comme une forme atypique de TOC. Désormais, il s'agit d'une unité distincte caractérisée par une accumulation excessive d'objets avec des difficultés persistantes à les jeter ou à s'en séparer sans qu'il y ait de lien avec leur utilité ou leur valeur pécuniaire, ce qui entraine progressivement un encombrement des lieux de vie du patient (Frost et al., 2011; Mataix-Cols et al., 2010).

Cette nouvelle classification du TOC dans le DSM-V permet une caractérisation clinique plus spécifique des patients. Séparer le TOC de ses troubles apparentés conduit vers la mise en place d'approche thérapeutique plus spécifique pour chaque trouble permettant ainsi une meilleure caractérisation de la réponse et de la résistance thérapeutique.

I. 2. Définition du TOC résistant

Dans la prise en charge des troubles psychiatriques, la réponse thérapeutique a été conceptualisée comme une amélioration à courts termes des symptômes, tandis que la rémission a été caractérisée par une réduction significative des symptômes par rapport au début du traitement. Au cours des dernières années, le concept de « rétablissement », qui se veut une rémission soutenue des symptômes et un retour du fonctionnement à un niveau pré morbide (Andreasen et al., 2005), a suscité une attention croissante en psychiatrie, dirigeant la recherche et la pratique clinique vers des troubles qui sont habituellement considérés comme chroniques et résistants.

Le TOC est considéré comme une pathologie psychiatrique d'évolution chronique avec un choix thérapeutique large mais malheureusement insatisfaisant. Malgré un traitement bien conduit, un

nombre important de patients (40%) reste symptomatique. Cependant, le concept de rétablissement n'a pas encore été appliqué au TOC, où l'on considère généralement que la « réponse » plutôt que le « rétablissement » est un résultat raisonnable.

Depuis ces dix dernières années, l'attention a été portée sur une meilleure définition de la réponse thérapeutique. Des critères empiriques de réponse et de résistance ont été établis en utilisant une échelle d'hétéro-évaluation, la Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) (Goodman et al., 1989), échelle la plus largement et fréquemment utilisée pour quantifier la sévérité des symptômes, mais 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 comme par exemple celle d'un consensus d'expert en 2002 (Pallanti et al., 2002) (Tableau 1). D'après les auteurs, il est admis qu'une réduction de 35 % du score à la 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.

Degré de réponse	Stade	Description
I	Guérison	Pas du tout malade, score < 8 sur l'échelle de Y-BOCS
II	Rémission	Score < 16 sur l'échelle de Y-BOCS
III	Réponse totale	Réduction > 35 % sur l'échelle de Y-BOCS
IV	Réponse partielle	Réduction > 25 % mais < 35 % sur l'échelle de Y-BOCS
V	Pas de réponse	Réduction < 25 % sur l'échelle de Y-BOCS
VI	Rechute	Réapparition des symptômes après un traitement adéquat de 3 mois (score de CGI à 6 ou une augmentation de 25 % sur l'échelle de Y-BOCS)
VII	Résistance	Pas de changement ou aggravation avec un traitement adapté

Tableau 1 Différents stades du TOC selon le degré de réponse évalué à l'aide de la Y-BOCS (Pallanti et al., 2002)

Plus récemment, cette définition a été réévaluée par également un consensus d'experts afin de mettre au point une nouvelle définition plus exhaustive de la réponse, de la rémission, de la guérison et de la rechute (Mataix-Cols et al., 2016) :

La réponse au traitement :

- Définition conceptuelle : réduction cliniquement significative des symptômes (temps, détresse et interférence associés aux obsessions, compulsions et évitement) par rapport à la gravité initiale chez une personne qui répond aux critères diagnostiques du TOC.

- Définition opérationnelle : une réduction ≥ 35% à l'Y-BOCS, plus une cotation à Clinical Global Impression - Improvement (CGI-I) de 1 (« très nettement améliorée ») ou 2 (« beaucoup améliorée »), pendant au moins une semaine.

La réponse partielle :

- Définition conceptuelle : définie comme dans la réponse au traitement ci-dessus.
- Définition opérationnelle : une réduction ≥ 25% mais < 35% de la Y-BOCS, plus une CGI-I d'au moins 3 (« amélioration minimale »), pendant une durée d'au moins une semaine.

La rémission :

- Définition conceptuelle : le patient ne répond plus aux critères syndromiques de la maladie et ne présente que des symptômes minimes. Des obsessions, des compulsions résiduelles peuvent être présentes, mais elles ne prennent pas beaucoup de temps et n'interfèrent pas avec la vie quotidienne de la personne.
- Définition opérationnelle : si une entrevue diagnostique structurée est possible, la personne ne répond plus aux critères diagnostiques du TOC pendant au moins une semaine. Si une entrevue diagnostique structurée n'est pas possible, un score ≤ 12 sur la Y-BOCS plus Clinical Global Impression - Severity (CGI-S) de 1 (« normal, pas du tout malade ») ou 2 (« à la limite de la maladie mentale »), depuis au moins une semaine.

La guérison :

- Définition conceptuelle : le patient ne répond plus aux critères syndromiques de la maladie et ne présente que des symptômes minimes. Les obsessions, les compulsions et l'évitement peuvent être présents et leur gravité fluctue légèrement avec le temps, mais, dans l'ensemble, ils ne prennent pas beaucoup de temps et n'interfèrent pas avec la vie quotidienne de la personne et ne nécessitent donc aucun autre traitement. Le clinicien peut commencer à envisager l'interruption du traitement ou, si le traitement se poursuit, l'objectif est de prévenir la rechute.
- Définition opérationnelle : comme dans la rémission ci-dessus, mais d'une durée d'au moins un an.

La rechute :

- Définition conceptuelle : après avoir obtenu une réponse, une rémission ou un rétablissement, le patient ressent un retour des symptômes. Pour les patients en rémission ou guéris, les obsessions, les compulsions et l'évitement sont encore une fois suffisamment longs, pénibles et gênants pour que la personne réponde aux critères diagnostiques du TOC.

- Définition opérationnelle pour les répondeurs qui n'ont pas connu une rémission ou une guérison : la personne ne répond plus à la définition de la réduction de ≥ 35% sur les scores de la Y-BOCS (par rapport au pré-traitement) plus un score à la CGI-I de 6 (« beaucoup plus mauvais ») ou plus pendant au moins un mois.
- Définition opérationnelle pour les patients en rémission ou guérison : les critères diagnostiques du TOC sont de nouveau présents, selon une entrevue structurée (si possible). Par ailleurs, la personne ne répond plus à la définition de rémission/rétablissement, elle obtient de nouveau un score de 13 ou plus sur la Y-BOCS plus CGI-I de 6 (« bien pire ») ou plus pendant au moins un mois.

Cependant, la réponse au traitement telle qu'elle est définie dans le TOC peut avoir un effet sur le plan clinique mais correspond souvent à des niveaux d'incapacité élevés chez les patients (Farris et al., 2013; Macy et al., 2013). De plus, la définition de la réponse au traitement dans le TOC est moins convaincante que celle des troubles anxieux, où elle est généralement définie comme une réduction d'au moins 50 % du score de l'échelle HAM-A (Hamilton Rating Scale for Anxiety) par rapport à la valeur initiale (Bandelow, 2006; Sheehan, 2001).
La définition et la caractérisation du « trouble obsessionnel-compulsif résistant au traitement » demeurent un défi important pour les cliniciens et ne sont pas suffisamment prises en compte dans les recommandations actuelles (Koran et al., 2007; National Collaborating Centre for Mental Health, 2005). Cela a contribué à favoriser la réalisation d'études et de recommandations à l'aide de plusieurs algorithmes différents pour les patients dont les symptômes ne répondent pas adéquatement aux traitements de première ligne (Beaulieu et al., 2019; Pallanti and Grassi, 2014). Afin de mieux caractériser cette résistance, plusieurs équipes ont essayé de dégager des facteurs cliniques prédictifs de réponse en tenant compte de l'hétérogénéité de ce trouble, des comorbidités associées mais également des facteurs neurobiologiques notamment en imagerie, en électrophysiologie et en pharmacogénétique. Les résultats des différentes études seront abordés au fur et à mesure de cette introduction afin de permettre une meilleure caractérisation du TOC résistant selon l'apport actuelle de la littérature.

I. 3. Aspect dimensionnel du TOC

Au fur et à mesure de l'évolution des concepts, nous retrouvons plusieurs modèles visant à expliquer la physiopathologie de la symptomatologie obsessionnelle compulsive. Tout d'abord, trois modèles classiques se distinguent : le modèle psychasthénique (Janet and Raymond, 1903),

le modèle analytique (Freud, 1895) et le modèle comportemental (Bouvard and Dupont, 2006). Ensuite, trois autres modèles plus récents se dégagent : le modèle cognitif (Bouvard and Dupont, 2006), le modèle biologique (Lopez-Ibor, 1969) et neuropsychologique et le modèle intégratif (Pauls et al., 2014a). Cette multitude de modèles étiologiques est en opposition avec une description clinique constante postulant que tous les symptômes obsessionnels et compulsifs seraient en réalité une manifestation d'un état unique, le TOC (comme le postule par exemple le DSM-IV-TR 2003). Le débat actuel réside autour de l'hétérogénéité de cette pathologie et de l'intérêt d'un modèle multidimensionnel afin d'améliorer la compréhension, mais également la prise en charge de ce trouble. De plus, la prise en compte de cet aspect permet de mieux comprendre la résistance thérapeutique dans le TOC. En effet, les données de la littérature montrent que certaines dimensions du TOC sont associées à une plus grande résistance thérapeutique principalement la dimension accumulation (hoarding), la dimension symétrie exactitude et la dimension contamination lavage (Hazari et al., 2016a).

Les symptômes du trouble obsessionnel compulsif sont hétérogènes. La question d'une approche dimensionnelle du TOC a été posée depuis sa première description clinique par les aliénistes français. Un des ardents défenseurs de cette idée a été Jules Falret qui en 1866 va isoler (Falret, 1866), au sein des folies raisonnantes, les cas d'aliénation partielle avec des obsessions, en les désignant par « *Délire du toucher* » et « *Folie du doute* ». Il va ainsi décrire deux types de TOC différents.

Malgré cette hétérogénéité phénotypique, des nomenclatures standards comme le DSM-IV (DSM-IV TR, 1996) considèrent le TOC comme une entité nosologique unitaire. Il a été suggéré que cette parcimonie pourrait être simpliste et obscurcir les découvertes essayant de comprendre les mécanismes psychologiques et biologiques impliqués dans le TOC. Considérer le TOC comme une entité unitaire, alors qu'il y a des formes cliniques différentes, pourrait interférer dans la compréhension mais également dans le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Le DSM-V amène le désir d'incorporer une approche dimensionnelle aux entités diagnostiques. Ces dimensions sont à l'origine d'un intérêt renouvelé dans la compréhension du TOC, elles permettront de mieux prendre en compte la complexité symptomatologique et contribuer ainsi à une meilleure approche dans l'évaluation de la réponse aux traitements et peuvent aussi servir de marqueurs phénotypiques plus précis pour des études génétiques et d'imagerie cérébrale.

Dans cette idée, selon la conception proposée par Mataix-Cols et al. (Mataix-Cols et al., 2005), le TOC pourrait être considéré comme un ensemble de dimensions de symptômes stables dans le temps et constantes à travers les études dimensionnelles qui se distingueraient à la fois les unes

des autres (McKay et al., 2004; Phillips and Mataix-Cols, 2004) mais partageraient également certaines caractéristiques.

Les facteurs dimensionnels sont des émanations de la structure du TOC dans la population. Chaque individu peut présenter à différents degrés une ou plusieurs dimensions. Les individus sont ainsi situés de manière relative dans ces dimensions plutôt que d'être inclus dans des cadres strictement définis comme les catégories. En ce sens, les symptômes du TOC ne sont pas considérés comme des « sous-types » distincts et mutuellement exclusifs, mais peuvent apparaître conjointement chez un même individu avec un degré de sévérité diffèrent. De plus, selon cette conception, les symptômes sont distribués dans la population générale et se retrouvent donc à des degrés divers chez les personnes exemptes de la pathologie. L'approche dimensionnelle se base ainsi sur l'idée de l'existence d'un continuum entre caractéristiques communes et symptômes sévères. En conséquence, l'étude des symptômes obsessionnels et compulsifs peut se faire au-delà du cadre du TOC : d'une part dans des populations tout-venant, mais également dans des groupes d'individus présentant d'autres types d'états psychopathologiques. Cette approche prend également en compte les modifications symptomatiques survenant au décours de la maladie (Bloch et al., 2008; Leckman et al., 1997; Mataix-Cols et al., 2005).

La première étude portant sur l'analyse factorielle de la Y-BOCS-SC (Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale Check List) (Goodman et al., 1989) était celle de Baer en 1994 (Baer, 1994). Il analysait les 13 catégories principales de la Y-BOCS-SC et a identifié trois facteurs nommés « symétrie / accumulation », « contamination / nettoyage » et « obsessions pures ». À la suite de ce travail, Leckman et al. en 1997 ont évalué les mêmes catégories en incluant les symptômes obsessionnels et compulsifs actuels et passés des patients. Par la suite, Summerfeldt et al. en 1999 (Summerfeldt et al., 1999) ont mis en évidence un modèle à quatre facteurs qui a été confirmé et validé par une méta-analyse ayant examiné les données de 21 études portant sur 5124 participants (Bloch et al., 2008; Leckman et al., 2009).

Les dimensions systématiquement reproduites incluent les facteurs suivants :

- Le premier facteur est la dimension « pensées agressives » comprenant des obsessions à thèmes agressifs, sexuels, religieux, somatiques et les rituels de vérification.
- Le deuxième facteur est la dimension « contamination/lavage » composée des obsessions de contamination et des rituels de lavage.
- Le troisième facteur est la dimension « ordre/symétrie » composée des obsessions et des compulsions de symétrie, d'ordre et de rangement et des rituels de vérification.

- Le quatrième facteur est la dimension « accumulation » (hoarding en anglais) composée des obsessions et des compulsions d'accumulation.

Mataix-Cols et al., en 2005 (Mataix-Cols et al., 2005) ont proposé une répartition à 5 dimensions, dans laquelle les mêmes items que précédemment se retrouvent, excepté les obsessions sexuelles et religieuses qui sont distinguées des obsessions agressives.
L'évaluation des dimensions peut se faire en hétéro-évaluation par la Y-BOCS-SC ou, de manière plus récente, en auto-évaluation par l'OCI-R (Obsessive Compulsive Inventory-Revised) (Foa et al., 2002). Bien que la Y-BOCS soit l'instrument le plus utilisé dans les études sur le TOC au niveau international car considéré comme le « gold standard » de l'évaluation clinique, elle ne permet pas la collecte de données quantitatives par type de symptôme. Pour remédier à cette difficulté, la DY-BOCS (Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale) est une échelle d'hétéro-évaluation qui a été mise au point par Rosario-Campos et al., en 2006 (Rosario-Campos et al., 2006). Elle comprend cinq dimensions cliniques individuelles, ainsi qu'une autre dimension « obsessions–compulsions diverses » qui regroupe les symptômes des affections associées au TOC (dont la trichotillomanie, les comportements superstitieux, les comportements alimentaires ritualisés, les autres comportements d'auto-agressions et d'automutilations, les rituels impliquant un clignement d'yeux ou un regard fixe, les rituels mentaux autres que vérifier ou compter). Elle permet de déterminer la pertinence clinique et la sévérité de chaque dimension du symptôme, ainsi qu'un indice de gravité global. La DY-BOCS a été traduite en français par l'équipe de l'URC Pierre Deniker de Poitiers, mais non validée. Toutefois, l'équipe de Shavitt et al., en 2017 (Shavitt et al., 2017a) a mis en place un algorithme permettant de quantifier les 56 items de la check list de la Y-BOCS en 5 items de la DY-BOCS.

I. 4. Prévalence et comorbidité

Bien que souvent méconnu et surtout sous-diagnostiqué, le TOC affecterait 2 à 3% de la population mondiale, sans discrimination à l'égard de la culture ou du milieu socio-économique (Karno et al., 1988). Sa prévalence sur un an est de 0,5 à 2,1% chez les adultes (DSM IV-TR). Chez les enfants et les adolescents, la prévalence sur la vie entière est de 1 à 3% et de 0,7% sur un an (DSM IV-TR). Le TOC serait au 4ème rang des maladies psychiatriques en termes de prévalence et serait considéré par l'Organisation Mondiale de la Santé comme une des pathologies entraînant le plus de morbidités (Stein, 2002).

Le TOC semble affecter de façon égale les hommes et les femmes. Cependant, les hommes présenteraient en moyenne un début plus précoce (M = 19 ans) que les femmes (M = 22 ans) (Bogetto et al., 1999; Jaisoorya et al., 2009; Torresan et al., 2009). Toutefois, une étude récente (Torresan et al., 2013) comportant 858 patients atteints de TOC (354 hommes et 504 femmes) n'a pas pu mettre en évidence une différence significative concernant l'âge de début de la pathologie. En revanche, contrairement aux femmes, l'âge moyen de début de la période de vie où les symptômes sont les plus sévères et l'âge de la première prise en charge sont abaissés significativement pour les hommes.

Par ailleurs, des différences symptomatologiques existent entre les hommes et les femmes. Ainsi, Lensi et al. (Lensi et al., 1996) montrent que les femmes rapportent davantage d'obsessions agressives (26,2% *vs* 15,3%) et de rituels de lavage (59,6% *vs* 43,7%) que les hommes, alors que ces derniers rapportent davantage d'obsessions sexuelles (27% *vs* 12,7%) et d'obsessions concernant la symétrie et l'exactitude (28,6% *vs* 8%). Certaines études montrent que la dimension sexuelle/religieuse est plus fréquemment retrouvée chez les hommes, tandis que chez les femmes c'est la dimension contamination/nettoyage qui prédomine (Jaisoorya et al., 2009; Li et al., 2009; Torresan et al., 2009). La symptomatologie du TOC serait plus grave chez les femmes (Fontenelle et al., 2012; Torresan et al., 2013), et cette population présenterait une comorbidité dépressive et anxieuse plus sévère (Torresan et al., 2013).

Le TOC 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, et en moyenne à l'âge de 12 ans. La maladie débute après 35 ans chez seulement 15 % des patients. Enfin, les études portant sur le TOC chez les enfants montrent que la prévalence augmente régulièrement avec l'âge pour se rapprocher progressivement des chiffres observés chez l'adulte (Shafran, 2001). Une association entre un début précoce de la pathologie et la présence de certaines dimensions a été explorée. Une étude récente incluant 545 patients TOC a démontré un lien entre cette caractéristique clinique et les dimensions sexuelle, agressive, doute pathologique, accumulation et rituel de répétition (Narayanaswamy et al., 2012). L'étude de Millet et al. (Millet et al., 2004) montrent également qu'un âge de début précoce est associé avec la présence d'obsessions de superstition, des compulsions de répétitions, mais également une plus grande prévalence de tics.

De manière générale, les patients atteints de TOC souffrent de plusieurs types d'obsessions ou de compulsions. Rasmussen et Tsuang (Rasmussen and Tsuang, 1986) observent ainsi que les obsessions les plus courantes sont la peur de la contamination (55%), les pensées agressives (50%), le besoin de symétrie et d'exactitude (36%), les peurs somatiques (34%) et les représentations

sexuelles (32%). Il faut relever que 59% des patients souffrant de TOC rapportent plus d'un type d'obsessions alors que 41% manifestent plusieurs compulsions. Les compulsions les plus fréquentes sont la vérification (80%), les rituels de lavage (46%) et les rituels de comptage (21%). L'étude ultérieure de Rasmussen et Eisen (Rasmussen and Eisen, 1992) confirme ces données, tout en révélant également la présence d'autres types de compulsions comme les compulsions d'ordre et de symétrie ou le collectionnisme.

Les études épidémiologiques réalisées à partir des critères du DSM-III-R ou du DSM-IV (Welkowitz et al., 2000) mettent en évidence un fort pourcentage de comorbidité entre le TOC et les autres troubles mentaux. En effet, 50 % des patients atteints de TOC présentent un trouble psychiatrique associé (Pigott, 1999). Parmi ces comorbidités les plus souvent associées aux TOC se trouvent les troubles de l'humeur, avec la dépression majeure (67%) ou le trouble bipolaire (13%), et les troubles anxieux, qu'il s'agisse de phobies spécifiques (22%), de la phobie sociale (18%) ou du trouble panique (12%). Une forte comorbidité vie entière est également retrouvée avec les troubles de conduites alimentaires (17%) ou ceux liés à l'utilisation de substances psychoactives comme l'alcool (14%), sans oublier le lien avec la maladie de Gilles de la Tourette dans 7% des cas (Pigott et al., 1994; Rasmussen and Eisen, 1990). L'existence de ces pathologies comorbides rend difficile la prise en charge thérapeutique du TOC. Les formes sévères de la pathologie sont associées à plus de comorbidité (Pinto et al., 2006).

Certaines dimensions du TOC sont plus souvent associées à des pathologies comorbides. Baer en 1994 (Baer, 1994) rapporte que les patients avec un score élevé dans les dimensions symétrie/accumulation ont plus souvent une comorbidité avec des tics chroniques et/ou des troubles de la personnalité. De même, Leckman et al. (Leckman et al., 1997) ont rapporté que des scores élevés dans les dimensions obsessions/vérifications et ordre/symétrie étaient plus susceptibles de présenter des tics. La dimension ordre/symétrie semble être associée aux tics chroniques seulement chez les hommes (Mataix-Cols et al., 1999). Halmi et al. (Halmi et al., 2003) ont rapporté que les dimensions ordre/symétrie et accumulation sont associées à l'anorexie mentale. De plus, Hasler et al. (Hasler et al., 2005) incluant 317 patients atteints de TOC ont constaté que les dimensions obsessions/vérifications étaient plus souvent associées aux troubles anxieux et dépressifs alors que les dimensions ordre/symétrie sont associées aux troubles bipolaires, de panique et d'agoraphobie. Enfin, la dimension de contamination/nettoyage est associée au trouble de conduite alimentaire.

Certaines études ont rapporté que la dimension d'accumulation est associée au trouble de la personnalité anxieuse, aux troubles anxieux et dépressifs et à un taux important d'invalidité socio-professionnelle (Frost et al., 2000; Mataix-Cols et al., 2000). Le sexe semblerait avoir un rôle dans

l'existence de ces comorbidités. La dimension d'accumulation chez les hommes est associée aux troubles anxieux généralisés et aux tics, alors que la présence de cette dimension chez les femmes est associée à la dysmorphophobie, la phobie sociale et l'état de stress post-traumatique (Wheaton et al., 2008).

En plus des comorbidités associées, cette pathologie possède un impact négatif sur la qualité de vie. Cinq études soulignant cet aspect retrouvent chez les patients souffrant de TOC une baisse de l'estime de soi, des difficultés familiales, une incapacité professionnelle et un impact émotionnel néfaste (Koran, 2000).

En conclusion, le TOC est une pathologie psychiatrique fréquente, invalidante et complexe. Son évolution chronique est émaillée par la présence, chez certains patients, d'une résistance thérapeutique. La définition de cette résistance ne fait pas consensus à ce jour. Cependant, peu de données, cliniques, thérapeutiques mais également neurobiologiques, sont disponibles sur la spécificité des formes résistantes de cette pathologie. La fréquence de cette résistance nécessite d'identifier le plus précocement ces patients, et permettre ainsi de leur proposer une prise en charge la plus adaptée et personnalisée possible. L'approche dimensionnelle a permis une avancée en termes de caractérisation de cette résistance. En effet, cette approche permet de prendre en compte l'hétérogénéité clinique du TOC et ainsi mieux caractériser les patients résistants. L'identification de ces facteurs dimensionnels pourrait permettre de nouvelles avancées dans le champ de la recherche étiologique, génétique et thérapeutique.

Plusieurs hypothèses sont à ce jour avancées afin de mieux décrire la neurobiologie complexe sous-tendant ce trouble. Parmi ces hypothèses, nous retrouvons principalement les modèles neuroanatomique et neuropsychologique, l'apport de la génétique, le système de neurotransmission mais également le modèle immunologique. Ces modèles ne sont pas mutuellement exclusifs, mais procurent des perspectives complémentaires dans la compréhension de la biologie du TOC à différents niveaux macroscopique et microscopique. Afin de mieux comprendre le travail expérimental mené à travers cette thèse, il est important de décrire l'apport de la neuro-imagerie et la neuropsychologie dans la physiopathologie du TOC. Cette description globale permettra de mieux appréhender le rôle spécifique de l'aire motrice supplémentaire dans la physiopathologie de ce trouble. Ceci explicitera le choix de cette zone pour la prise en charge du TOC résistant par les techniques de neurostimulation non invasives mais également la compréhension des paramètres de stimulation choisie. Dans chaque partie une attention particulière sera accordée aux données de la littérature relatives à la caractérisation des patients présentant une résistance thérapeutique.

II. Hypothèses neuroanatomiques et neuropsychologiques du TOC

Historiquement, le TOC était principalement considéré comme un trouble psychogène. Cependant, les données actuelles de la littérature nous amènent à conceptualiser ce trouble comme une affection neuropsychiatrique. L'avènement de la recherche en neuroscience a permis d'une part une meilleure compréhension des phénomènes cognitifs et affectifs induits par les anomalies neuronales de ce trouble et d'autre part la mise en exergue de différents gènes et protéines qui interviennent dans ces changements neuronaux. Ces différentes avancées permettent d'envisager le TOC sous le prisme d'une neuroscience intégrative cognitive et affective (Pauls et al., 2014b).
Dans cette partie, seront détaillées les hypothèses neuroanatomiques et neuropsychologiques du TOC tout en précisant les particularités de la résistance. L'apport de cette littérature permettra de mieux comprendre notre choix de stimuler l'aire motrice supplémentaire par les techniques de neurostimulation afin de traiter les patients souffrant de TOC résistant. En effet, il est essentiel de démontrer l'implication de cette zone dans la neuroanatomie du TOC mais également son fonctionnement lors de la réalisation de certaines tâches neuropsychologiques et les modifications de ce fonctionnement selon la résistance ou la sévérité du trouble.

II. 1. Hypothèses neuroanatomiques

II.1.1 Structure anatomique impliquée dans le TOC

La compréhension de la neuroanatomie et des circuits neuronaux impliqués dans le TOC a évolué au fil des années grâce à l'apport des différentes techniques de neuro-imagerie notamment l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'IRM fonctionnelle (IRMf), la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) et la tomographie par émission de Positron (PET). En plus du progrès de l'imagerie, la mise en place de méga-méta-analyses notamment celle du réseau ENIGMA (Enhacing NeuroImaging and Genetics by Meta-Analysis) à participer également à une amélioration de la connaissance autour de cet aspect.
Les techniques de neuro-imagerie ont été utilisées afin d'étudier les caractéristiques neuroanatomiques de la pathologie, les phénotypes neuroanatomiques et cliniques, les changements fonctionnels et métaboliques induits par les différentes techniques thérapeutiques.

Les résultats des premières études en neuro-imagerie, datant des années 1980, ont conduit au développement du modèle Cortico-Striato-Thalamo-sous Cortical (CSTC) proposé par Alexander et ses collègues en 1986 (Alexander et al., 1986).

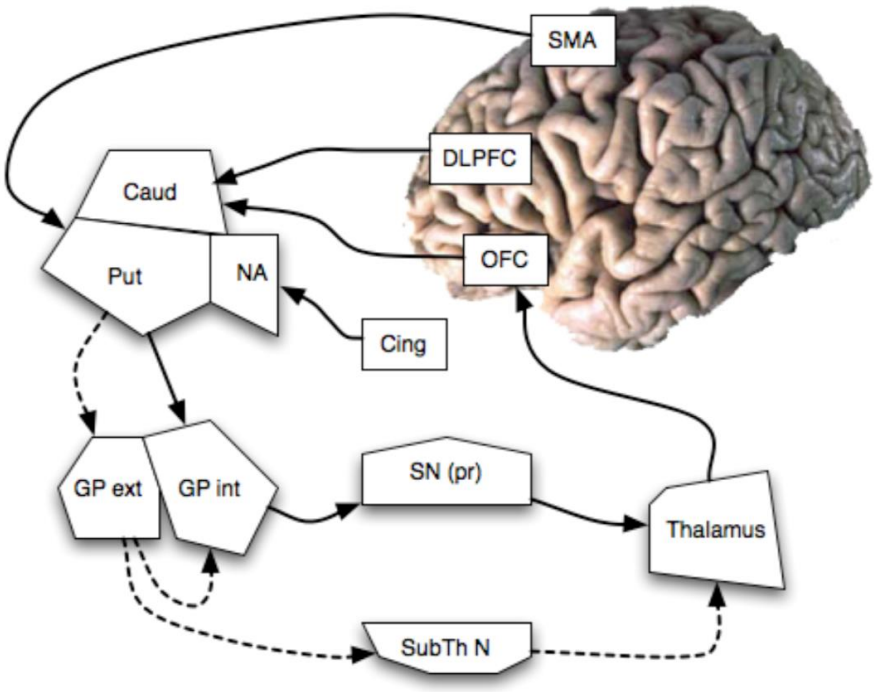

Figure 1 Résumé de certaines voies cortico-striatales pertinentes pour le TOC

Ligne continue pour la voie "directe" et ligne pointillée pour les voies "indirectes". SMA : Aire Motrice Supplémentaire, DLPFC : cortex préfrontal dorso-latéral, OFC : cortex orbito-frontal, Caud : noyau caudé, Put : Putamen, Cing. : cortex Cingulaire, NA : Nucleus Accumbens, GP : globus pallidus (externe et interne), SN (pr) : substantia nigra pars reticulata, SubTh Nuc : noyaux sous-thalamiques.(Boyer and Liénard, 2006)

Il consiste en une boucle orbito-frontale, avec des projections du Cortex Orbito Frontal (COF) sur la tête du noyau caudé et du striatum ventral, se connectant via le globus pallidus interne au thalamus médiodorsal puis retour vers le COF complétant ainsi la boucle. Ce circuit est impliqué dans le processus de récompenses, la sélection des actions, la formation des habitudes et le contrôle moteur (Harrison et al., 2013; Hou et al., 2014; Posner et al., 2014). En outre, dans leur modèle, Saxena et al. (Saxena et al., 1998) ont proposé que le TOC soit associé à un déséquilibre entre les voies directes ou excitatrices (COF-striatum-globus pallidus-thalamus-corticales) et indirectes ou inhibitrices (DLPFC-striatum-globus pallidus – noyaux sous thalamiques-corticales) de ce circuit, ce qui conduit à une hyperactivation à travers le COF et le thalamus (Figure 1).

Cependant, au cours de la dernière décennie, de nouvelles données en imageries structurelles et fonctionnelles suggèrent l'implication de régions en dehors de la boucle CSTC, telles que le cortex pariétal, des zones limbiques, le cortex occipital et le cervelet. Ces différentes structures anatomiques vont être décrites sommairement ci-dessous, mise à part la SMA détaillée dans le chapitre suivant.

Les **ganglions de la base** constituent un ensemble de plusieurs noyaux sous-corticaux situés à la « base » du cerveau (en vert clair et vert foncé sur la Figure 2). Ces noyaux comprennent le globus pallidus, la substantia nigra, le noyau sous-thalamique (NST) et le striatum. Le striatum contient le noyau caudé, les putamen et le noyau accumbens (en vert foncé, Figure 2), qui semblent jouer un rôle central dans la pathologie du TOC. Sur le plan fonctionnel, chacun des noyaux constitutifs des ganglions de la base est divisé en trois territoires permettant de traiter séparément les informations motrices, cognitives et limbiques (Parent, 1990). Cette division en trois territoires est une conséquence des connexions des noyaux gris aux territoires sensorimoteur, associatif et limbique du cortex. Les ganglions de la base constituent un système complexe de boucles intégrant des fonctions motrices et cognitives. Un dysfonctionnement de ces ganglions est à l'origine de plusieurs affections neurologiques, comme la sclérose en plaques (Finke et al., 2015), la chorée de Huntington (Waldvogel et al., 2015) et la maladie de Parkinson (Vaillancourt and Lehericy, 2018). Ces atteintes présentent souvent des symptômes compulsifs semblables au TOC. Les lésions dégénératives dans cette région entraînent des compulsions tant chez l'homme (Tonkonogy et al., 1994) que chez l'animal (Rapoport et al., 1992).

Le striatum fait partie des noyaux gris centraux et se divise en une région dorsale et une ventrale. Il est composé du noyau caudé, situé médialement, du putamen, situé latéralement, ainsi que du noyau accumbens, dans sa partie la plus ventrale. Il est le lieu de convergence et d'intégration d'informations provenant de différentes régions corticales (Aouizerate, 2007). La première région, dorsale, participe à la programmation des mouvements volontaires (initiation et exécution de séquences comportementales dites routinières ou d'habitude, « sans effort conscient ») (Jog et al., 1999). La région ventrale, quant à elle, intervient dans la sélection des informations pertinentes en lien avec l'obtention d'une récompense, là encore pour préparer et initier une réponse comportementale adaptée au contexte (Holroyd et al., 2004). L'ensemble est régulé par le feed-back environnemental permettant au sujet d'évaluer les conséquences de son action et de l'ajuster si besoin (Costa et al., 2016). Le striatum étant le site de convergence des afférences en provenance

des COF et CCA constitue une cible importante de la stimulation cérébrale profonde dans le TOC (Aouizerate et al., 2004a; Sturm et al., 2003).

Le pallidum est situé médialement par rapport au putamen et se compose du globus pallidus externe et du globus pallidus interne. Sur le plan anatomique, le GPe reçoit ses principales afférences du striatum dorsal, du noyau accumbens et du noyau sous-thalamique et projette principalement sur le noyau sous-thalamique. Le GPi reçoit ses afférences du striatum, du GPe et du noyau sous-thalamique et projette sur le thalamus. Le pallidum externe intervient dans la génération de l'akinésie parkinsonienne et dans certaines formes de dystonie (Vidailhet et al., 2005; Yelnik et al., 2000). Chez les patients atteints de TOC, la provocation de symptômes augmente l'activité du pallidum comparée à l'état de repos (McGuire et al., 1994).

Le noyau sous-thalamique (NST) sur le plan anatomique, comme le striatum, il représente une des portes d'entrée des informations en provenance de larges régions corticales par la voie « hyperdirecte ». Parallèlement, il contribue au traitement de l'information au sein des ganglions de la base par la voie directe et la voie indirecte. Il reçoit en effet des connexions bilatérales du pallidum externe et envoie des afférences sur le pallidum interne. Il est impliqué dans la régulation des comportements moteurs, traitement d'informations cognitives telles que l'attention, la prise de décision, l'impulsivité, la mémoire de travail, le contrôle inhibiteur mais aussi dans de nombreux processus émotionnels et motivationnels (Frank, 2006). D'autres travaux suggèrent l'implication du NST dans des processus de très haut niveau comme la cognition sociale ou métacognition. Le NST reçoit des afférences limbiques cingulaires et orbito-frontales par l'intermédiaire du segment externe du globus pallidus. Cette connexion fait du NST une autre cible de la stimulation cérébrale profonde dans la prise en charge du TOC résistant (Mallet et al., 2008).

En ce qui concerne les obsessions, les **régions préfrontales** et **orbito-frontales** ont été impliquées dans la filtration des stimuli entrant et la suppression des réponses inutiles. Elles sont chargées de « donner un sens à l'environnement ». Les études en neuro-imagerie dans le TOC ont identifié un déficit dans les circuits d'inhibition du **cortex préfrontal dorso latéral** (DLPFC), associé à une possible hyperactivation du COF et des **cortex cingulaires** antérieurs (CCA) (Melloni et al., 2012). Le COF se divise en deux régions : ventrale et ventro-médiane. La première est directement impliquée dans les processus essentiels de prise de décision : détection des erreurs, sélection, comparaison des stimuli environnementaux en fonction de leur attribution sensorielle (Rosenkilde et al., 1981; Thorpe et al., 1983). La seconde région joue un rôle majeur dans un autre aspect

important de la prise de décision qui est la gestion des processus émotionnels et motivationnels (Davidson and Irwin, 1999). Ce dernier aspect constitue la possibilité pour un individu de moduler et/ou inhiber un comportement en tenant compte du sens émotionnel attribué au stimulus. Ainsi, il s'agit de pouvoir adapter son comportement au contexte (Phillips, 2003). La mémorisation des comportements contextualisés se traduit anatomiquement par des liens fonctionnels entre le COF ventro-médian et l'hippocampe.

Le Cortex Cingulaire Antérieur (CCA) est au carrefour des systèmes associatif et limbique et est donc un centre d'intégration cognitivo-émotionnel. Lui aussi se divise en deux régions : dorsale (cognitive) et ventro-rostrale (dimensions émotionnelles et motivationnelles des comportements) (Bush et al., 2000). La première est, là aussi, impliquée dans la détection des erreurs, par le sujet lui-même ou en réaction à une information extérieure (Holroyd et al., 2004). Cette région dorsale intervient aussi dans la gestion des situations dites de « haut conflit » par ses connexions avec le cortex préfrontal dorsolatéral (**CPFDL**) (Kerns et al., 2004). Ces fonctions cognitives complexes nécessitent bien sûr les ressources attentionnelles et mnésiques (mémoire de travail), l'objectif étant in fine d'accroître les performances (Procyk et al., 2000). Enfin, elle intervient dans les facultés d'anticipation faisant appel à une certaine flexibilité cognitive. Concrètement, elle permet de se prémunir au mieux du risque d'erreur dans une tâche comportementale donnée. Ce phénomène d'anticipation renvoie également aux représentations que le sujet s'est construit au fil des expériences accumulées dans la même situation ou dans des situations proches (Davidson and Irwin, 1999). La deuxième région, ventro-rostrale, est étroitement connectée au COF et autres structures limbiques comme l'amygdale, l'hippocampe ou le striatum ventral (noyau accumbens).

Concernant le **thalamus,** il semble que les deux noyaux thalamiques, ventral-antérieur et dorso-médian, soient reliés à deux types de réponses : les unes purement émotionnelles avec leurs corrélats neurovégétatifs, les autres d'expressions comportementales marquées par l'émergence de séquences répétitives (Aouizerate et al., 2012). Ces deux noyaux thalamiques possèdent des liens anatomiques avec les COF et CCA (Aouizerate et al., 2004b).

Enfin, au niveau du **système limbique**, deux structures se distinguent comme potentiellement impliquées dans les TOC : **l'amygdale et l'hippocampe**. L'amygdale est impliquée dans la reconnaissance et l'évaluation de la valence émotionnelle des stimuli sensoriels externes, dans l'apprentissage associatif et dans les réponses comportementales et végétatives associées en particulier dans les états de peur et d'anxiété (Bourne et al., 2013). L'hippocampe, lui, joue un rôle

central dans la mémoire et la navigation spatiale. Ainsi, une activité anormale dans ces structures pourrait être à l'origine du sentiment d'anxiété qui apparait avec les obsessions, suite aux stimuli internes ou externes, et qui précèdent et renforcent souvent le besoin de réaliser le comportement compulsif.

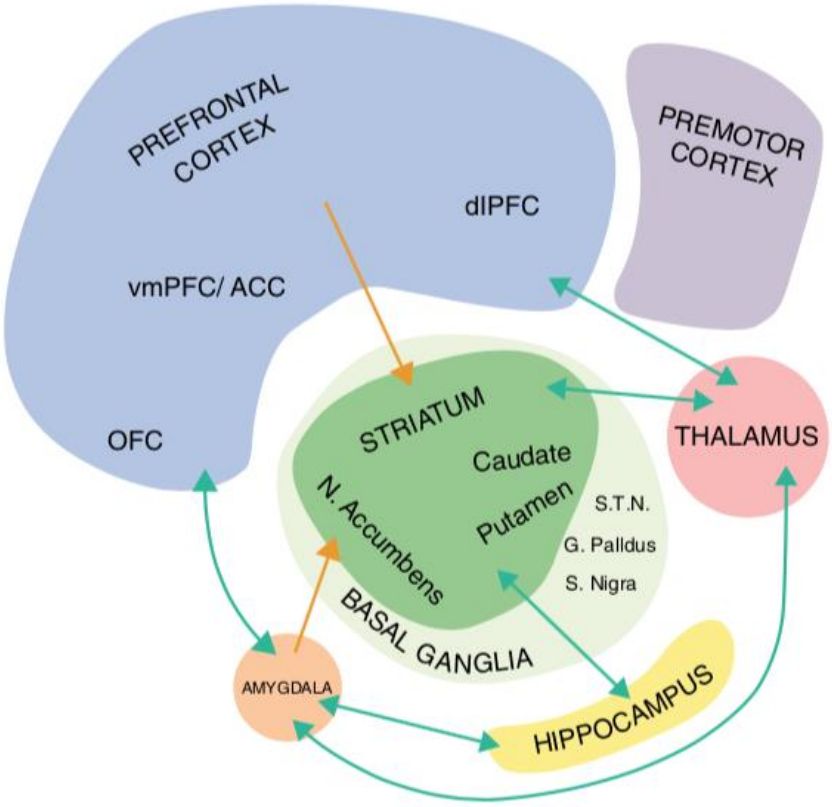

Figure 2 Représentations des régions cérébrales impliquées dans les TOC

Abréviations : dlPFC = cortex préfrontal dorsolatéral ; vmPFC = cortex préfrontal ventromédial ; ACC = cortex cingulaire antérieur ; OFC = cortex orbito-frontal ; G. Pallidus=globus pallidus ; N. Accumbens = noyau accumbens ; S. Nigra = substantia nigra ; S.T.N. = noyau sous-thalamique (Abramowitz et al., 2017)

Il est actuellement admis que les circuits du CSTC peuvent être subdivisés en trois boucles spécifiques (Figure 3) : la boucle limbique, la boucle sensorimotrice et la boucle associative. La boucle limbique est constituée du COF et du cortex cingulaire antérieure, la boucle sensorimotrice est constituée du cortex sensorimoteur et la boucle associative comprend le cortex préfrontal dorsolatéral et le gyrus frontal supérieur (Lehéricy et al., 2004; Obeso et al., 2008; Yin and Knowlton, 2006).

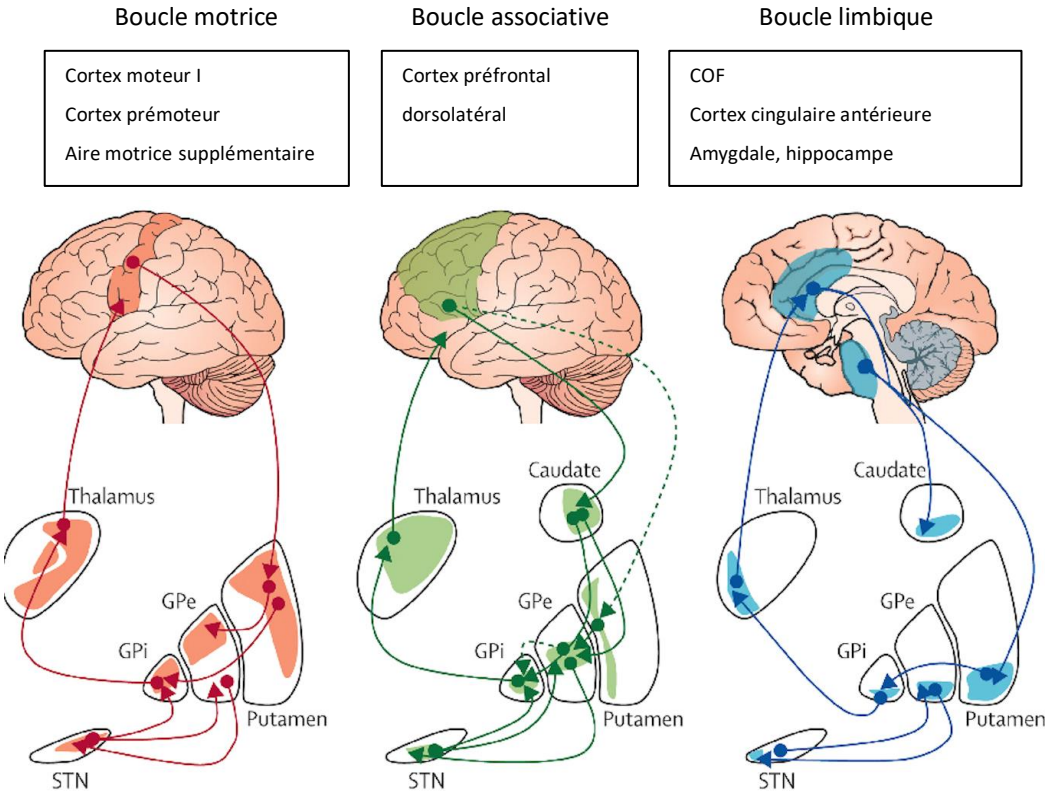

Figure 3 Circuits cortico-striato-thalamo-corticaux sensori-moteur, exécutif et limbique

Les circuits cortico-striato-thalamo-corticaux sont subdivisés en trois sous-régions : motrice (Orange), associative (vert) et limbique (bleue) qui sont qui sont topographiquement séparées en fonction des leurs afférences corticales avec le cortex moteur (rouge), le cortex préfrontal (vert) et le cortex cingulaire antérieur (bleue). GPe=globus pallidus pars externa. GPi=globus pallidus pars interna. STN=noyau sous-thalamique (d'après (Obeso et al., 2008) et (Rodriguez-Oroz et al., 2009)).

II.1.2 Caractérisation en imagerie de la résistance

Plusieurs études en neuro-imagerie ont essayé de mieux caractériser le TOC en fonction de plusieurs paramètres cliniques comme la prise de médicaments, la sévérité de la pathologie, la présence de comorbidité, l'âge de début, la durée de la maladie, les dimensions cliniques et la résistance thérapeutique.

Dans ce sens, la méta-analyse de Boedhoe et al. (Boedhoe et al., 2017) incluant des données IRM structurales de 1830 patients atteints de TOC et de 1759 témoins, montre qu'au niveau cortical, les patients souffrant de TOC avaient des volumes hippocampiques significativement plus petits et des volumes du pallidum plus importants que les témoins. Les deux effets étaient plus marqués chez les patients sous traitements médicamenteux. De plus, au niveau sous cortical (Boedhoe et al., 2018), les patients présentent un cortex temporal transversal et un cortex pariétal inférieur plus mince par rapport aux témoins. Ils retrouvent également une différence dans la population pédiatrique et adulte concernant la prise de traitements, les patients sous traitements médicamenteux présentaient un amincissement cortical de l'ensemble du cerveau. De plus, l'étude de Beucke et al. (Beucke et al., 2013) en IRMf au repos montre une hyperconnectivité entre le COF et les ganglions de la base chez les patients non traités, cette hyperconnectivité est réduite chez les patients sous traitement.

Concernant l'aspect dimensionnel, certaines études se sont intéressées à la caractérisation neuroanatomique des différentes dimensions du TOC. En effet, certaines dimensions du TOC peuvent également être médiée par des systèmes neuronaux distincts, mais se chevauchant partiellement (Mataix-Cols and van den Heuvel, 2006; Rauch and Britton, 2010). Comme le montre l'imagerie TEP, le débit sanguin striatal augmente chez les patients présentant la dimension vérification et diminue chez ceux présentant la dimension symétrie et ordre. De plus, les augmentations bilatérales du débit sanguin dans le ACC et le COF gauches sont corrélées aux symptômes de lavage (Rauch et al., 1997). De plus, dans la méta-analyse citée précédemment (Boedhoe et al., 2018) les auteurs retrouvent dans une population d'enfants atteints de TOC et présentant des symptômes d'ordre et de symétrie, une surface plus importante du cunéus gauche comparé aux autres patients.

Au-delà de l'aspect clinique, plusieurs études en imagerie, notamment en connectivité fonctionnelle et en tenseur de diffusion se sont intéressées à la résistance thérapeutique. En effet, le TOC est associé à une perturbation de la connectivité fonctionnelle (CF) entre de nombreuses

régions cérébrales essentielles, telles que les lobes insulaires, orbitaux, pariétaux et temporaux, le cortex cingulaire postérieur, le thalamus et les ganglions de la base. Cette connectivité fonctionnelle a été évaluée en fonction de la gravité de certains symptômes cliniques (mais également de la réponse thérapeutique). Par exemple, Gürsel et al., 2018 (Gürsel et al., 2018) ont rapporté que l'augmentation de la CF dans le COF médian gauche était positivement corrélée aux scores de l'échelle Y-BOCS dans ce cortex. De plus, une diminution de la force de la CF dans le cortex occipital supérieur gauche était inversement associée aux scores totaux de l'échelle Y-BOCS. Concernant le lien entre la CF et la réponse thérapeutique, une étude récente a révélé que l'amélioration des symptômes du TOC était significativement corrélée aux changements de connectivité dans le cortex frontal ventral droit après traitement (Shin et al., 2014). Dunlop et al., 2016 (Dunlop et al., 2016) ont rapporté que l'efficacité du traitement par stimulation magnétique transcrânienne répétitive du cortex préfrontal dorso-médian chez les patients atteints de TOC était corrélée avec une réduction de la CF entre le cortex préfrontal dorso-médian et le striatum ventral. Cette mesure de la CF a également été utilisée par Shan et al., 2019 (Shan et al., 2019) afin de caractériser les patients TOC résistants comparativement aux patients présentant un TOC non résistant. Les auteurs ont inclus 20 patients dans chaque groupe. La résistance est définie par un échec d'au moins 2 traitements différents prescrits à dose efficace et pendant une durée suffisante. Les auteurs retrouvent que la densité globale de la CF dans le gyrus temporal moyen gauche était plus faible chez les patients atteints de TOC résistant comparés aux patients présentant un TOC rémittent. Ce résultat reflète un nombre réduit de connexions dans cette région, ce qui suggère une connectivité neurale déficiente dans le gyrus temporal gauche. Ce nombre inférieur de connexions fonctionnelles indique que la capacité de traitement de l'information est réduite. Selon les auteurs, la diminution de la capacité de traitement de l'information peut jouer un rôle important dans la résistance.

Dans l'étude Li et al., 2014 (Li et al., 2014), les auteurs ont exploré par IRM en tenseur de diffusion (DTI) les différences entre 11 patients présentant un TOC résistant, 11 patients présentant un TOC non résistant et 11 patients contrôle. Les résultats montrent une réduction de l'anisotropie fonctionnelle dans deux régions chez les patients non résistants par rapport aux témoins : une 1ère région située au niveau du gyrus frontal dorsal gauche et la 2ème au niveau du lobule pariétal inférieur gauche. Par rapport aux témoins, les patients atteints de TOC résistant présentent une anisotropie fonctionnelle inférieure dans trois zones : le cingulum antérieur gauche, le putamen gauche près de la tête du noyau caudé et le noyau accumbens gauche. L'anisotropie fonctionnelle du noyau accumbens diminue de manière significative chez les patients résistants par rapport aux

patients non résistants. Il n'y a pas eu d'autres régions avec une réduction ou une augmentation significative de l'anisotropie fonctionnelle entre les patients résistants et non résistants.

Malgré les limites de ces différentes études, elles permettent de pointer la présence de différences anatomique et fonctionnelle entre les patients répondeurs aux traitements et les patients résistants. Il est donc important de bien caractériser cette résistance afin de proposer des prises en charge adaptées à ces patients.

En conclusion, depuis les années 1980, plusieurs recherches en neuro-imagerie dans le TOC ont vu le jour. Les premières hypothèses concernant les systèmes cérébraux impliqués étaient basées sur des observations cliniques, notamment des descriptions de comportements compulsifs chez des patients souffrant de troubles sous-corticaux, tels que la maladie de Huntington, la chorée de Sydenham, et des lésions pallidales et du lobe frontal. Les données obtenues par imagerie cérébrale à la fin des années 1980 ont permis de développer des modèles neurobiologiques détaillés du TOC. Ces modèles étaient initialement axés sur le striatum et le cortex orbito-frontal, mais ils ont ensuite été affinés pour inclure des circuits fronto-striataux, fronto-pariétales, fronto-limbiques et cérébelleux. Les premières études d'imagerie cérébrale dans le TOC se sont concentrées sur la morphométrie du cerveau et le métabolisme du glucose. Dans les années 1990, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) a commencé à dominer les recherches. L'IRM structurelle à haute résolution a permis des analyses morphométriques du volume, de la forme, et de l'épaisseur des différentes surfaces. Au cours de la dernière décennie, en plus de l'analyse de régions d'intérêt spécifiques d'autres équipes se sont intéressées à l'étude de réseaux. Les approches de réseau peuvent être utilisées pour examiner la connectivité structurelle, la connectivité fonctionnelle au repos et pendant l'exécution des tâches. L'IRM fonctionnelle a également été utilisée pour visualiser les schémas d'activation du cerveau pendant des états spécifiques liés à la maladie, en utilisant une série de paradigmes émotionnels et cognitifs, comme par exemple, la provocation des symptômes, l'inhibition de la réponse, la planification, la mémoire de travail. Ces différentes études vont être abordées ci-dessous.

II. 2. Neuropsychologie du TOC

Les patients atteints d'un TOC présentent des anomalies dans une vaste série de mesures et de paradigmes utilisés dans la recherche neuropsychiatrique (e.g. signes neurologiques mineurs, identification olfactive, potentiels évoqués, inhibition des impulsions préalables, inhibition intracorticale) et neuropsychologique (e.g. fonction exécutive, mémoire visuelle). La neuropsychologie est une discipline basée sur la psychologie cognitive. Son objectif est d'expliciter les bases neuroanatomiques en lien avec certains processus psychologiques. Les tests neuropsychologiques ont été développés dans le but d'évaluer quantitativement les composantes de la cognition telles que les fonctions attentionnelles, exécutives ou mnésiques, de façon à corréler les indices de performance cognitive aux observations anatomiques ou fonctionnelles des régions cérébrales. Les fonctions attentionnelles sont la capacité du sujet à allouer son attention en fonction des stimuli. Les fonctions exécutives regroupent les capacités telles que l'inhibition de la réponse, la flexibilité cognitive, la planification et visent notamment à retenir ou inhiber un comportement. Les fonctions mnésiques incluent la mémoire de travail ou la mémoire à long terme et consistent à évaluer la capacité du sujet à manipuler et stocker l'information sur une courte ou longue durée. La majorité des études neuropsychologiques dans le TOC ont ciblé les performances explorées par les tests concernant le fonctionnement exécutif. Ce choix a été guidé par l'implication le cortex orbito-frontal (COF), le cortex préfrontal dorsolatéral (DLPFC) et le cortex cingulaire antérieur (CCA) et leur connexion aux ganglions de la base (impliquée principalement dans le fonctionnement exécutif) dans la physiopathologie du TOC.

Concernant le TOC, les données de la littérature mettent en avant plusieurs atteintes au niveau des fonctions mnésiques, des fonctions attentionnelles, de la flexibilité mentale, de l'inhibition de la réponse, de la fluence verbale, de la planification, et de la prise de décision. Cependant, malgré une littérature abondante (plus de 115 études entre 1989 et 2012) concernant les atteintes neuropsychologiques et cognitives les résultats sont divergents (Abramovitch et al., 2015). De ce fait, 3 méta-analyses ont été publiées à ce jour (Abramovitch et al., 2013; Shin et al., 2014; Snyder et al., 2015).

Dans cette partie, je présenterai les différentes atteintes neuropsychologiques décrites dans le TOC en m'appuyant principalement sur les données de ces 3 méta-analyses. Cette description permettra de mieux comprendre l'implication de la SMA et son fonctionnement lors de la réalisation de certaines tâches neuropsychologiques. J'évoquerai également dans cette partie la particularité neuropsychologique de la résistance.

Inhibition de la réponse

En raison de l'incapacité de supprimer les pensées et les actions répétitives, le dysfonctionnement du contrôle inhibiteur a longtemps été considéré comme étant une caractéristique centrale du TOC (Chamberlain et al., 2005). Le contrôle inhibiteur n'est pas une fonction unitaire et consiste en une inhibition de la réponse motrice (ou comportementale) et un contrôle des interférences (ou inhibition cognitive) (van Velzen et al., 2014). L'inhibition comportementale implique l'inhibition des réponses motrices automatiques. L'inhibition cognitive fait référence au contrôle cognitif nécessaire afin de prévenir l'interférence induite par des stimuli non pertinents.

Les résultats des trois méta-analyses (Abramovitch et al., 2013; Shin et al., 2014; Snyder et al., 2015) convergent vers l'existence d'une modification du contrôle inhibiteur chez les patients souffrant de TOC. Cette altération s'exprime à la fois dans les composantes cognitives et comportementales de l'inhibition.

L'altération de l'inhibition a été associée à une réduction du volume de la substance grise ou blanche dans le COF et dans les régions frontales inférieures droites, ainsi qu'à une augmentation du volume de la substance grise dans les régions cingulaire, pariétale et striatale chez les patients atteints de TOC et leurs apparentés, comparativement aux témoins (Menzies et al., 2008). Une méta-analyse récente (Norman et al., 2018) concernant les études en IRMf lors de l'accomplissement des tâches d'inhibition montre que les patients souffrant d'un TOC présentent un temps de réaction plus long ainsi que plus d'erreurs lors des tâches explorant le contrôle de l'inhibition par rapport aux témoins. Sur le plan de l'imagerie fonctionnelle, pendant les tâches de contrôle inhibiteur, les patients ont montré, par rapport aux témoins, une plus grande activation au niveau du cortex pré moteur bilatéral et le lobe temporal inférieur droit/lobe occipital et le lobe pariétal supérieur. Il a également été révélé une diminution de l'activation au niveau bilatéral du cortex cingulaire rostral antérieur / cortex cingulaire ventral antérieur et thalamus/ caudée et gyrus supramarginal droit/gyrus angulaire, insula antérieure/gyrus frontale/lobe temporal supérieur, cortex orbito-frontal médian et le lobe occipital/cervelet.

Flexibilité cognitive

La manifestation clinique du TOC est souvent représentée par des actes compulsifs répétitifs. Cette observation a permis d'explorer l'idée que les patients souffrant d'un TOC présentent une flexibilité comportementale diminuée, c'est-à-dire la capacité de modifier leur comportement en fonction des indices contextuels (Chamberlain et al., 2005). Trois paradigmes ont récemment été développés afin d'évaluer la flexibilité cognitive dans le TOC : l'apprentissage par inversion (RL), le décalage d'ensemble intra/extradimensionnel (ID/ED) et la commutation de tâches (TS). Cependant, les

études utilisant ces paradigmes dans le contexte du TOC sont encore limitées avec des résultats discordants. Selon les 3 méta-analyses, les résultats les plus solides concernent le décalage d'ensembles intra/extra-dimensionnels.

La capacité à ajuster les réactions comportementales face à un stimuli négatif est remédiée par le COF et peut être évaluée par des tâches d'apprentissage par inversion. Cette inversion des réponses est normalement relativement facile à gérer pour l'homme. Les anomalies d'apprentissage par inversion ont été également utilisées dans les études en imagerie. Une étude en IRMf chez 20 patients souffrant de TOC montre une activation atténuée du COF pendant l'apprentissage par inversion, comparativement aux témoins (n = 27) (Remijnse et al., 2006). Chamberlain et Menzies en 2009 (Chamberlain and Menzies, 2009) ont montré que les patients présentant un TOC (n = 14) ainsi que les apparentés asymptomatiques de premier degré (n = 12) présentaient une hypoactivation dans les cortex latéraux, le CPF latéral et les cortex pariétaux, en comparaison aux témoins (n = 15). Concernant la commutation de tâches, l'étude de Gu et al., (Gu et al., 2008) montre un lien entre des taux d'erreur significativement plus élevés et une diminution de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral, le COF latéral, et de l'ACC et du corps du noyau caudé chez 21 patients atteints de TOC par rapport à 21 témoins.

Planification

La planification exécutive implique la capacité d'atteindre un objectif par des étapes intermédiaires, qui ne mènent pas nécessairement directement à cet objectif. Il est testé au moyen de la tâche de la tour de Londres et de ses variantes, pour lesquelles des versions en IRM sont disponibles. Les trois méta-analyses (Abramovitch et al., 2013; Shin et al., 2014; Snyder et al., 2015) observent une tendance à la détérioration de la capacité de planification chez les patients atteints de TOC. Cependant, cette détérioration est en lien avec une déficience de la mémoire qui repose sur un échec des stratégies organisationnelles.

Des études sur des patients atteints de TOC ont révélé des temps de réponses allongés (Nielen and Den Boer, 2003; Veale et al., 1996) et, sur des tâches plus difficiles, une performance réduite (Chamberlain et al., 2007). Une étude menée chez des patients TOC sans médication, comparés à des témoins sains (van den Heuvel et al., 2005), montre que chez les patients, le déficit de planification est associé à une hypoactivation du cortex préfrontal dorsolatéral et des ganglions de la base (caudé, putamen). Une étude en TEP (Millet et al., 2013) a révélé que les taux de métabolisme du glucose chez les patients TOC dans le cortex préfrontal, les lobes pariétaux et étaient corrélés à un déficit la tache de la Tour de Londres.

De plus, moins de réponses correctes et un temps de réponse plus long ont également été observés chez les ascendants asymptomatiques des patients atteints de TOC par rapport aux témoins (Delorme et al., 2007), ceci suggère que les déficits de planification constituent une mesure de vulnérabilité du TOC.

Mémoire

La plupart des patients atteints d'un TOC déclare qu'ils ne savent pas s'ils ont mené une action correctement, au lieu de simplement imaginer qu'ils l'ont fait. En raison de cette incertitude, ils se livrent fréquemment à des rituels répétitifs, comme la vérification compulsive. Sur la base de ces observations cliniques, plusieurs études ont exploré d'éventuels déficits de mémoire chez des patients atteints de TOC.

La majorité des études dans le TOC ont exploré la mémoire épisodique. Cette dernière fait référence à la mémoire d'événements personnels du passé. Néanmoins, de nombreux sous-types différents de mémoire épisodique ont été décrits, y compris la mémoire verbale et non verbale, avec des données plus consistantes concernant les défaillances de la mémoire non verbale. Au total, les données de la littérature convergent vers une atteinte de la mémoire épisodique verbale ou non verbale dans le TOC. Cette déficience est confirmée par les trois méta-analyses (Abramovitch et al., 2013; Shin et al., 2014; Snyder et al., 2015). Cependant, plusieurs arguments tendent à considérer que cette déficience n'est pas due à un défaut de mémoire primaire mais plutôt à une altération de l'encodage sous-tendue par un échec dans les stratégies organisationnelles. En imagerie fonctionnelle, l'étude de Batistuzzo et al., 2015 (Batistuzzo et al., 2015) montre une hypoactivation au niveau du cortex préfrontal dorsomedian chez 20 enfants souffrant de TOC comparés à des témoins durant une tâche de mémoire épisodique verbale.

Plusieurs études ont également exploré la mémoire de travail dans le TOC, notamment l'aspect visiospatial (Jaafari et al., 2013b) et verbal (Botta et al., 2018). La mémoire de travail décrit une mémoire à courts termes permettant de stocker et de manipuler temporairement des informations afin de réaliser une tâche particulière, tel un raisonnement. Elle permet de répéter, visualiser et traiter les informations. Plusieurs études en neuro-imagerie ont également exploré les corrélats neuronaux de cette atteinte. Ces différentes études mettent en avant une augmentation et une diminution du recrutement liées à la mémoire de travail au niveau du cortex cingulaire antérieur (Koch et al., 2012) et du cortex préfrontal dorsolatéral (Nakao et al., 2009) par rapport aux témoins. D'autres études ont fait état d'hyperactivité dans les zones pré-motrices (Heinzel et al., 2018) et le gyrus frontal inférieur (Koch et al., 2012).

Attention

L'attention peut être divisée en quatre composantes : l'attention focalisée ; l'attention soutenue ; l'attention sélective, et l'attention partagée. Les deux méta-analyses effectuées par Shin et al. (Shin et al., 2014) et Abramovitch et al. (Abramovitch et al., 2013) concluent à l'existence d'une modification des processus attentionnels chez les patients souffrant de TOC, peu importe le type d'attention. Cependant, d'autres recherches sont nécessaires concernant l'attention sélective et partagée afin de confirmer cette déficience.

Une étude en TEP (Martinot et al., 1990) a révélé que les taux de métabolisme du glucose dans les cortex frontaux des patients atteints de TOC étaient corrélés à un déficit de l'attention sélective. En utilisant l'IRMf, il a été constaté une diminution de l'activation du CCA et du noyau caudé droit par rapport aux volontaires sains (Nakao et al., 2005). Gu et al. (Gu et al., 2008) ont utilisé un paradigme d'alternance de tâches pendant une IRMf, ils ont constaté que les patients souffrant de TOC présentaient un taux d'erreurs beaucoup plus élevé que les témoins, ainsi qu'une activation réduite des régions frontostriatale, ventromédiale et du COF droit.

Fluence verbale

La fluence verbale est un indicateur à la fois de la capacité verbale (plus précisément de la capacité d'accès lexical) et du contrôle exécutif.

Les données de la littérature sont contradictoires en ce qui concerne l'atteinte de cette dimension dans le TOC. Les méta-analyses de (Shin et al., 2014; Snyder et al., 2015) ont montré que les patients atteints de TOC ont une fluence verbale altérée. Une exploration de la fluence verbale en IRMf a été effectuée par Woon et al. (Woon et al., 2012) chez des participants TOC comparativement à des témoins. Les patients TOC et les témoins ont présenté une activation très similaire dans les régions linguistiques de l'hémisphère gauche, y compris le cortex pré-moteur, le thalamus, les ganglions de la base et le gyrus frontal inférieur. Au niveau interindividuel, le groupe TOC présentait des schémas d'activation très variables dans les régions dorsale et ventrale de la SMA. L'exploration de la fluence verbale a également été explorée par TEP et Spectroscopie Infrarouge (NIRS). L'étude de Millet et al. (Millet et al., 2013) montre également un déficit dans la tâche de fluence verbale chez les patients TOC comparé aux témoins. Ce déficit est corrélé aux taux de métabolisme du glucose dans le cortex préfrontal, temporal et pariétal. Une étude récente (Liao et al., 2019) retrouve que les changements en oxygène au cours de la tâche de fluence verbale étaient significativement plus faibles au niveau des cortex préfrontal et temporal dans le groupe TOC par rapport aux témoins. De plus, les changements en oxygène au niveau du cortex préfrontal

droit étaient corrélés négativement avec la gravité des obsessions. Les changements en oxygène au niveau cortex préfrontal gauche étaient corrélés négativement avec la gravité des compulsions.

Comportement dirigé vers un but, apprentissage des habitudes

En plus des atteintes au niveau des fonctions exécutives, plusieurs études ont démontré une atteinte au niveau de l'apprentissage des habitudes appétitives (Gillan et al., 2011) et aversives (Gillan et al., 2014). Cette signature neuropsychologique correspond au phénotype clinique des patients atteints de TOC, caractérisé par des pensées intrusives récurrentes et/ou des comportements répétitifs exécutés au détriment d'actions ciblées et orientées vers un but.

Les actions orientées vers un but et les actions habituelles sont essentielles au fonctionnement normal de la vie de tous les jours. Les comportements axés sur un but sont des actions exécutées pour atteindre un objectif précis. Avec la répétition, telle qu'une routine quotidienne, ces actions orientées vers un but deviennent automatisées et habituelles. Cependant, ces comportements utiles peuvent devenir aberrants et se manifester sous forme de symptômes clés dans plusieurs troubles psychiatriques, dont le TOC. Des données de la littérature animale et humaine suggèrent que les circuits de la boucle fronto-striatale génèrent un équilibre entre les actions ciblées et orientées vers un but et les comportements automatiques habituels. Compte tenu du lien entre les boucles fronto-striatales et la symptomatologie du TOC, il a été proposé que le trouble obsessionnel compulsif puisse être caractérisé comme un trouble d'apprentissage inadapté (Rauch et al., 2007). L'hypothèse a été formellement testée dans une série d'expériences qui ont abouti à la conclusion qu'un « système orienté vers un but défectueux peut inciter les patients atteints de TOC à s'appuyer fortement sur leurs habitudes » (Gillan and Robbins, 2014). Une version de la tâche compatible avec l'IRMf (Gillan et al., 2015) a montré une hyperactivation du noyau caudé lors de la mise en place d'habitudes excessives. L'activation dans cette région a également été associée à des évaluations subjectives d'un besoin accru d'exécuter ces habitudes. Le noyau caudé est une région importante dans la réalisation des comportements orientés vers un but, ce qui laisse supposer que les biais générateurs du comportement d'habitude dans le TOC sont secondaires. En effet, ils peuvent être le résultat de déficiences dans le système du comportement orienté vers un but, plutôt que des différences elles-mêmes dans l'acquisition des habitudes de réponse aux stimuli. Cette atteinte a également été proposée comme un endophénotype du TOC et explorée en IRMf chez les patients et leurs apparentés asymptomatiques (Vaghi et al., 2017).

Prise de décision

La prise de décision est un processus cognitif qui aboutit à un plan d'action parmi plusieurs possibilités alternatives. Le TOC se caractérise par un doute chronique et une incapacité apparente à prendre des décisions (Chamberlain et al., 2005). D'après cette observation, il a été suggéré que les comportements compulsifs dans le TOC peuvent être conceptualisés comme des échecs dans la prise de décision. Plusieurs études ont abordé cette question (Benzina et al., 2016), la plupart d'entre elles utilisant des paradigmes de jeu pour évaluer les compétences décisionnelles. Ces études démontrent que la nature spécifique de la tâche comportementale peut affecter de manière sélective les performances des patients. Lorsque la tâche est caractérisée par des règles explicites et stables, comme la Iowa Gambling Task, les patients affichent un profil comportemental semblable à celui des témoins. Par contre, lorsque la tâche de prise de décisions comporte des règles implicites, les performances des patients atteints de TOC sont très différentes de celles des témoins. Ces études mettent en avant que les patients atteints d'un TOC présentent une difficulté de prise de décisions dans un contexte d'ambiguïté, alors qu'ils ont obtenu de bons résultats dans un contexte de prise de risques. Chez les patients atteints de TOC, les données de la littérature convergent vers une désynchronisation entre les régions frontolimbique et frontostriatale pendant la prise de décision (Sachdev and Malhi, 2005). Par conséquent, il a été suggéré que ces patients présenteraient un traitement homéostatique modifié du processus décisionnel (Paulus, 2007). Les études en IRMf montrent que le TOC est associé à des schémas d'activité cérébrale anormaux pendant la prise de décision dans un ensemble de régions du cerveau qui ont été constamment impliquées dans le processus de prédiction des erreurs lors d'une récompense (Hauser et al., 2017; Moreira et al., 2020). De plus, une étude par Da Rocha al. (da Rocha et al., 2011) a recherché l'impact du polymorphisme Val66Met du BDNF (remplacement de la valine du codon 66 par une méthionine) dans la prise de décision chez les patients TOC. Le BDNF ou Brain Derivied Neurotrophic Factor est un facteur neurotrophique impliqué dans la plasticité, la trophicité et le remodelage des populations neuronales. Les auteurs retrouvent des performances moindres à l'IGT chez les patients porteurs de l'allèle Met.

Endophénotype

Cependant, dans le cadre d'une pathologie aussi complexe et d'évolution chronique, il peut être difficile de faire la différence entre un substrat pathologique sous-jacent au trouble, des anomalies secondaires au trouble ou des différences dues à la mise en place d'un traitement au long court. Une approche prometteuse pour élucider la neurobiologie du TOC consiste à rechercher des marqueurs intermédiaires du dysfonctionnement cérébral ou endophénotypes (Chamberlain and

Menzies, 2009). Un endophénotype reflète la vulnérabilité génétique à la maladie. Il est relativement indépendant de la gravité et est plus souvent présent chez les parents au premier degré exempt du trouble. Par conséquent, un modèle d'étude familial comparant des patients et leurs parents au premier degré avec des témoins non apparentés permet d'identifier des endophénotypes putatifs. De ce fait, certaines atteintes neurocognitives du TOC ont été suggérées comme des endophénotypes de la pathologie. Zartaloudi et al. (Zartaloudi et al., 2019) ont effectué la première méta-analyse combinant toutes les études portant sur le fonctionnement exécutif chez les ascendants asymptomatiques de personnes atteintes de TOC afin de quantifier le déficit. Dans cette méta-analyse, 21 articles ont été inclus comprenant 707 parents et 842 témoins sains. Les membres de la famille qui n'ont pas été touchés ont présenté une déficience importante dans les fonctions exécutives principalement au niveau de la planification, de la mémoire de travail visuospatial et de la fluence verbale. Les déficits du fonctionnement exécutif sont des endophénotypes prometteurs pour le TOC. De plus, certaines études ont exploré en IRMf le corrélat neuroanatomique des atteintes neuropsychologiques chez les patients et leurs apparentés. Ces résultats représentent des outils précieux pour étudier l'effet de variants génétiques spécifiques sur les substrats cognitifs et neuronaux.

Particularité du TOC résistant

A notre connaissance, il existe peu d'études ayant exploré spécifiquement le lien entre la résistance aux traitements et la présence ou non de certaines atteintes neuropsychologiques. Cependant, plusieurs études ont suggéré une association significative entre la gravité des symptômes et les déficits neuropsychologiques dans les TOC. D'autres ont signalé l'absence d'association entre les symptômes et la performance au niveau des tests neuropsychologiques (Suhas and Rao, 2019) . Certaines ont suggéré que la performance est indépendante de la gravité des symptômes mais dépendante de la durée de la maladie. Toutefois, les données actuelles de la littérature ne nous permettent pas d'exclure la possibilité que certains déficits neuropsychologiques restent stables tout au long de la maladie, mais que d'autres (performance composite, mémoire visiospatiale et mémoire verbale) fluctuent en fonction de la gravité des symptômes (van der Wee et al., 2007).
Quelques études ont examiné l'utilité des tests neuropsychologiques afin de prédire la réponse au traitement, tant pharmacologique que psychologique. Dans l'une des premières études, une plus faible fluidité verbale a été associée à une réponse plus faible à la thérapie comportementale (Sieg et al., 1999). Une autre étude a rapporté qu'une intelligence verbale plus élevée, une mémoire verbale et une meilleure performance au test de Stroop ont été associées à une meilleure réponse à la thérapie cognitive du comportement ou à la fluoxétine (D'Alcante et al., 2012). D'autres études

mettent en avant la persistance des déficits cognitifs même après une bonne réponse thérapeutique (Nielen and Den Boer, 2003; Roh et al., 2005).

Nous avons mené dans notre équipe (Doolub, 2018) une étude ayant pour objectif d'évaluer les liens entre les fonctions exécutives et la résistance aux traitements. Dans le cadre de ce travail de thèse d'exercice, 66 patients ont été inclus, 56 % présentant un TOC résistant à au moins 3 stratégies thérapeutiques bien menées. Les fonctions exécutives ont été évaluées à l'aide du test de Stroop, un test d'attention soutenue, un Hayling test, le test de Monsell et Mizon, la fluence verbale catégorielle, le test d'empan de lecture, et les blocs de Corsi. Dans le cadre de ce travail, les auteurs retrouvent principalement un lien entre la tâche de Stroop et la résistance aux traitements. En effet, il existe une corrélation négative entre les scores d'inhibition et la résistance.

Au total, les atteintes neuropsychologiques retrouvées dans le TOC soulignent là encore la complexité de cette pathologie et l'importance d'identifier des sous-groupes de patients plus homogènes afin de mieux caractériser ces atteintes. Dans ce sens, la prise en compte de l'aspect dimensionnel et de la résistance permet de mieux spécifier ces atteintes. En effet, le fait de traiter le TOC comme une construction homogène limite la capacité d'identifier des effets neurocognitifs spécifiques.

Il serait également intéressant dans les études futures de mettre en place des modèles longitudinaux afin d'examiner la relation entre la résistance thérapeutique et les déficits neuropsychologiques. Ces importants changements méthodologiques pourraient apporter la clarté nécessaire pour élucider la relation entre les difficultés cognitives et les symptômes qui caractérisent le TOC.

En conclusion, le fonctionnement neuropsychologique des personnes souffrant de TOC est complexe et la littérature actuelle présente un ensemble de résultats variés, mettant en avant essentiellement des déficits dans les fonctions exécutives. Les domaines spécifiques de dysfonctionnement exécutif comprennent principalement la flexibilité, l'inhibition, la planification/organisation. Ces déficits dans les capacités exécutives, particulièrement en ce qui concerne la planification et l'organisation, contribuent probablement à des difficultés de mémoire non verbale et verbale. Un nombre croissant de recherches semble soutenir les difficultés de mémoire non verbale par rapport aux difficultés de mémoire verbale ; cependant, cela reste à confirmer. Les données de la littérature confirment généralement la présence de déficit visuospatiales complexes et d'une vitesse de traitement ralentie, bien que les processus d'attention de base soient généralement intacts.

Les données de neuro-imagerie soulignent l'implication du CTSC dans la physiopathologie du TOC. Ce circuit peut être subdivisé en trois boucles spécifiques dont la boucle sensorimotrice comprenant l'aire motrice supplémentaire. Cette zone est particulièrement impliquée dans le contrôle inhibiteur, une des fonctions exécutives principalement déficitaires dans le TOC. Plusieurs études en IRMf et neurophysiologie associée à des explorations neuropsychologiques mettent en avant l'implication de cette zone dans le TOC. Ces données de la littérature seront résumées dans le chapitre suivant.

II. 3. L'implication de l'aire motrice supplémentaire dans le TOC

L'apport des données de neuroanatomie et de neuropsychologie nous permet maintenant de décrire d'une manière spécifique l'implication de la SMA dans le TOC. Dans ce paragraphe, je décrirai dans un premier temps la localisation anatomique de la SMA et sa fonctionnalité. Dans la deuxième partie, je présenterai les données de la littérature en imagerie et en neuropsychologie concernant son implication dans le TOC et la modulation de son fonctionnement selon la sévérité du trouble ou sa résistance.

II.3.1 Localisation et fonction

L'Aire Motrice Supplémentaire (SMA) se trouve dans le gyrus frontal supérieur et est, chez l'homme, située sur la partie médiane du cerveau qui constitue l'aire de Brodmann 6. La SMA comprend au moins deux sous-zones considérées comme anatomiquement et fonctionnellement distinctes : la pré-SMA (partie rostrale) et la SMA-proper (partie caudale) (Lehéricy et al., 2004; Matsuzaka et al., 1992; Picard and Strick, 2001) (Figure 4). La pré-SMA est reliée au cortex préfrontal (Bates and Goldman-Rakic, 1993), tandis que la SMA-proper se projette directement dans le cortex moteur primaire (M1), le cortex moteur dorsal et la moelle épinière (Bates and Goldman-Rakic, 1993; Luppino et al., 1993; Tanji, 1996). Les deux sous-zones sont reliées aux ganglions de la base (Draganski et al., 2008; Postuma and Dagher, 2006). Elle constitue une des composantes majeures de la boucle CSTC sensorimoteur (Bonini et al., 2014).

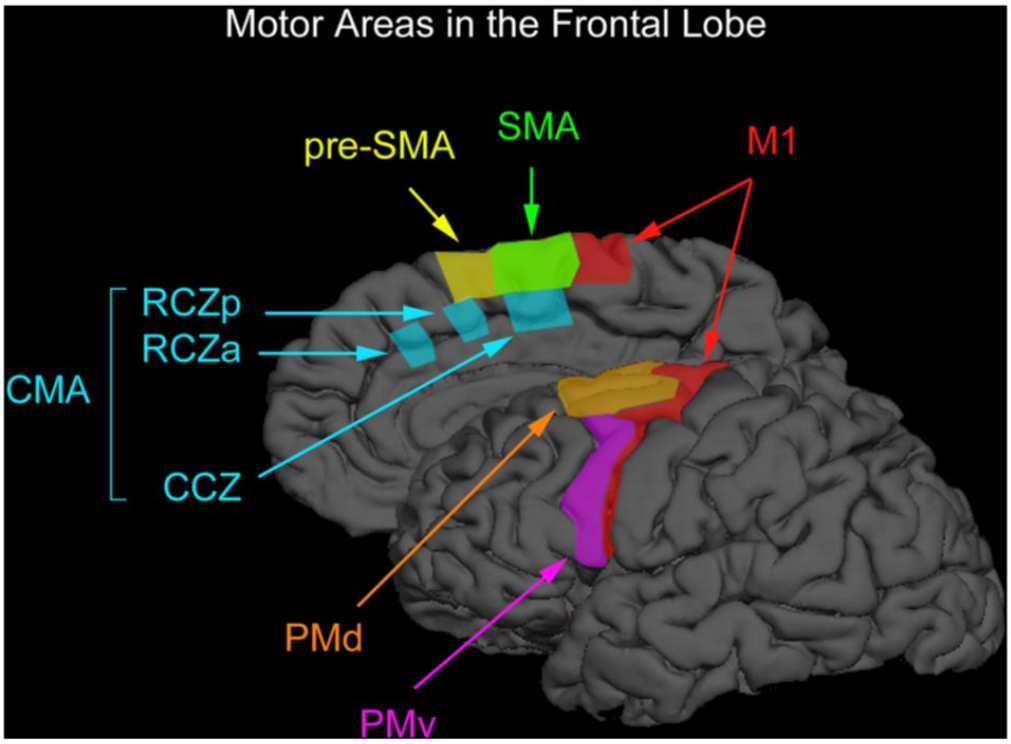

Figure 4 Représentation de la SMA au niveau des zones motrices du lobe frontal

Abréviations : zones pré-motrices dorsale et ventrale (PMd et PMv) ; aire motrices supplémentaires et pré-motrices supplémentaires (SMA et pré-SMA) ; partie postérieure de la zone cingulaire rostrale (RCZp) ; partie antérieure de la zone cingulaire rostrale (RCZa) ; Zone cingulaire caudale (CCZ) ; aire motrice cingulaire (CMA). (D'après : Chouinard et PAus 2010)

La SMA est traditionnellement considérée comme une région clé pour la planification et l'exécution motrice. Les données de la littérature suggèrent son implication dans les mouvements auto-initiés (Passingham et al., 2010), le suivi des actions (Bonini et al., 2014), l'inhibition de la réponse (Mostofsky and Simmonds, 2008; Nachev et al., 2008) et le séquençage des actions (Tanji, 2001). En particulier, la pré-SMA serait impliquée de préférence dans des processus de planification de plus haut niveau tandis que la SMA-proper serait plus étroitement associée à l'exécution motrice (Nachev et al., 2008; Picard and Strick, 2001; Tanji, 1996). En effet, cette zone est classiquement impliquée dans l'initiation et l'exécution du mouvement et dans l'enchainement des actions au sein d'une séquence motrice permettant l'apprentissage moteur (Tanji, 1996). Elle est également impliquée dans le contrôle moteur (Picard and Strick, 2001). En effet, des enregistrements intracorticaux au sein du cortex préfrontal médian ont montré que la SMA jouait également un rôle dans l'évaluation des actions. En particulier, cette région contribue à une

évaluation plus rapide que d'autres régions médianes des actions réussies ou erronées (Bonini et al., 2014).

De plus, la littérature actuelle met en évidence l'implication de la SMA dans les fonctions non motrices, suggérant que cette zone n'est pas simplement une structure motrice mais qu'elle subsiste aussi dans des processus plus « cognitifs » (Leek and Johnston, 2009; Nachev et al., 2008). En effet, elle semble être impliquée dans un large éventail de domaines cognitifs comme le processus temporel (Casini and Vidal, 2011; Coull, 2014), le traitement spatial (Bahlmann et al., 2009; Leek et al., 2016), la cognition numérique (Arsalidou and Taylor, 2011), la mémoire de travail (Rottschy et al., 2012), le langage (Segaert et al., 2012), la perception et la production musicale (Donnay et al., 2014).

L'implication exacte de la SMA dans ces différents processus reste peu définie. Selon la revue de Cona et al. (Cona and Semenza, 2017), les auteurs proposent une participation de la SMA dans un rôle plus général de processus séquentiel. La SMA serait impliquée dans le regroupement, l'intégration et le traitement d'éléments dans des séquences d'ordre supérieur, quelle que soit la nature de ces éléments. D'après les auteurs, la pré-SMA serait plus typiquement associée à ce processus.

Le problème pour toutes ces études est qu'elles font rarement la distinction entre pré-SMA, qui est plutôt considérée comme une aire associative, et la SMA-proper, qui, elle, est une aire motrice secondaire.

Au total, la SMA serait impliquée dans l'initiation et l'exécution du mouvement et dans l'enchainement des actions au sein d'une séquence motrice, dans le contrôle moteur, ainsi que dans certaines fonctions exécutives comme l'inhibition de l'action, la détection de l'erreur et la mémoire de travail. Cet impact fonctionnel de la SMA associé à son hyperexcitabilité dans le TOC ont amené à la proposer comme cible des techniques de stimulation magnétique transcrânienne répétitive avec des résultats particulièrement encourageants (Greenberg et al., 2000; Jaafari et al., 2012; Mantovani et al., 2006).

II.3.2 Implication de la SMA dans la physiopathologie du TOC

Plusieurs études ont exploré d'une manière spécifique l'implication de la SMA (pré-SMA et SMA-proper) dans le TOC. Nous retrouvons dans la littérature sept études en imagerie fonctionnelle et EEG chez les patients souffrant de TOC lors de la réalisation de tâches neuropsychologiques (de Wit et al., 2012; Grützmann et al., 2016; Heinzel et al., 2018; Nawani et al., 2018; van Velzen et al., 2014; Woon et al., 2012; Yücel et al., 2007) ainsi que deux études en imagerie de repos (Yang

et al., 2019; Zhao et al., 2019). Une méta-analyse récente (Norman et al., 2018) met en avant également une hyperactivation de cette zone chez les patients TOC lors des tâches de détection d'erreurs. Ces différents apports de la littérature seront détaillés dans le paragraphe suivant.

Fonctionnement de la SMA lors de la réalisation de tâche d'inhibition

Yücel et al. (Yücel et al., 2007) ont mené une étude en imagerie fonctionnelle et spectroscopique chez 19 patients souffrant de TOC et 19 témoins appareillés en sexe et âge. Les participants ont effectué une tâche d'**inhibition** lors de l'imagerie, les auteurs retrouvent chez les patients TOC une activation plus importante de la SMA comparé aux témoins.

Woon et al. (Woon et al., 2012) ont évalué la **fluence verbale** chez 12 patients TOC comparés à 22 témoins. Ils retrouvent une hyperactivation au niveau de la SMA chez les patients TOC et les témoins lors de la réalisation de la tâche de fluence verbale. Lors de la comparaison de l'imagerie des patients TOC, les auteurs retrouvent une plus grande fluctuation dans l'activation de la SMA ventrale et dorsale. Cette activation était également corrélée positivement à la présence de la dimension lavage.

Nawani et al. (Nawani et al., 2018) ont effectué une étude en EEG chez 16 patients TOC sans traitement médicamenteux et 17 témoins. L'EEG est enregistré lors de la réalisation d'une tâche **d'inhibition**. Les auteurs retrouvent un ERN (Error Related Negativity) plus élevé au niveau de la SMA chez les patients TOC comparés aux témoins. En EEG, les tâches cognitives réalisées chez des patients souffrant de TOC permettent de mettre en évidence des ERP (ERP : « event- related potentials » ou « potentiels liés à l'événement ») en rapport avec un processus cognitif donné (Morault et al., 1997; Towey et al., 1993). Un des résultats les plus concordants rapportés dans les études EEG dans le TOC consiste en une augmentation d'amplitude de l'ERN, comparativement à des volontaires sains. L'ERN est une composante de l'ERP qui apparait en réponse aux résultats incorrects et qui signale la nécessité d'une adaptation comportementale (Endrass and Ullsperger, 2014; Falkenstein et al., 1991).

Au préalable, Grutzmann et al. (Grützmann et al., 2016) ont effectué une **tâche d'inhibition** lors d'une IRMf et d'un EEG chez 20 patients TOC et 20 témoins. Concernant l'EEG, ils retrouvent un ERN plus large au niveau de la SMA chez les patients TOC lors de la production d'une réponse erronée. En IRMf, les patients ainsi que les témoins montraient une activation au niveau de la SMA lors de la production d'une réponse erronée. De plus, les auteurs retrouvent une corrélation positive intra-individuelle entre l'ERN et l'activité de la pré-SMA chez les patients présentant un TOC par rapport aux témoins sains.

De Wit et al. (de Wit et al., 2012) proposent que l'augmentation de l'activité dans la SMA pourrait jouer un rôle compensatoire dans le TOC et cet effet compensateur pourrait être déficitaire dans les formes de TOC sévère. Dans cette étude, les auteurs ont réalisé une IRMf ainsi qu'une **tâche d'inhibition** chez 42 patients TOC non traités comparé à 17 apparentés indemnes de TOC, et 42 témoins. Les auteurs retrouvent une hyperactivation de la pré-SMA gauche chez les patients atteints de TOC comparés aux témoins lors de la réalisation de la tâche d'inhibition. Les apparentés présentent également une hyperactivation bilatérale de la pré-SMA. Cette hyperactivation chez les patients TOC et les apparentés est négativement corrélée au temps de réaction. De plus, l'hyperactivation droite de la pré-SMA est négativement corrélée à la sévérité de la pathologie.

Fonctionnement de la SMA lors de la réalisation de tâche de mémoire de travail

Concernant la **mémoire de travail**, des altérations de l'activation de la SMA ont été rapportées dans plusieurs études sur le TOC (de Vries et al., 2014; Heinzel et al., 2018; Koch et al., 2012; van der Wee et al., 2003). Cette altération est interprétée comme le substrat neural de la difficulté liée dans le TOC à inhiber l'information non pertinente.

De Vries et al. (2014) ont exploré l'activation neuronale lors d'une tache de **mémoire de travail** visuo-spatial. Dans cette étude, 44 patients TOC, 19 apparentés et 38 témoins ont été recrutés. Les patients atteints de TOC, comparativement aux témoins, présentent une tendance à l'augmentation de l'activité liée à la réalisation de la tâche au niveau de la pré-SMA. Les apparentés, comparativement aux témoins, présentent une activité accrue au niveau de la pré-SMA. Chez les patients atteints d'un TOC et leurs apparentés, aucune corrélation entre l'activité cérébrale et le rendement n'a été observée contrairement aux témoins. Cependant, les patients TOC ayant des performances élevées présentent une activation plus importante de la pré-SMA gauche. Sur le plan de la connectivité fonctionnelle, les auteurs retrouvent une augmentation de la connectivité chez les patients TOC, par rapport aux témoins, au niveau de la pré-SMA/pré-moteur gauche et l'amygdale bilatérale et au niveau du DLPFC gauche et l'amygdale droite par rapport aux témoins et aux apparentés. La connectivité entre le pré-SMA gauche et l'amygdale droite est corrélée aux performances lors de la tâche de mémoire de travail. D'après les auteurs, l'hyperconnectivité dans la zone pré-motrice/pré-SMA jouerai un rôle protecteur chez les apparentés.

Dans un travail similaire, Heinzel et al. (2017) ont exploré les corrélats neurologiques lors de l'accomplissement d'une tâche de **mémoire de travail** et une tâche d'inhibition chez 54 patients TOC et 56 témoins. Ils retrouvent une diminution de l'activité de la SMA chez les patients TOC comparés aux témoins, accompagnée d'une diminution marquée de la performance lors de

l'augmentation de la difficulté de la tâche de mémoire de travail. Afin d'expliquer ce résultat, les auteurs suggèrent qu'une tentative compensatoire entraînée par la SMA semble échouer lorsque la charge de mémoire de travail est élevée. De plus, les auteurs retrouvent une modulation plus élevée de la SMA en lien avec une gravité moindre des symptômes chez les patients évalués par la Y-BOCS.

Etude de connectivité

Zhao et al. (Zhao et al., 2019) dans une étude de connectivité en IRMf ont mis en avant une hyper connectivité entre les régions striatales latérales (principalement les putamen) et la SMA. Selon les auteurs, cette hyper-connectivité pourrait contribuer en partie aux comportements répétitifs observés dans le TOC. Dans cette étude, les auteurs ont comparé les imageries chez trois groupes : témoins, patients TOC naïfs de tout traitement, patient TOC sans traitement depuis au moins 8 semaines. Le groupe sans traitement ne différait pas significativement du groupe témoin en termes de connectivité fonctionnelle entre les putamen et la SMA, ce qui suggère que l'exposition aux médicaments pourrait modifier cette connectivité.

En conclusion, les connaissances sur le fonctionnement cognitif, les données de neuro-imagerie permettent aujourd'hui une meilleure compréhension du TOC en général, cependant les données sur la résistance restent limitées. La réponse thérapeutique insuffisante et le développement de plus en plus conséquent des apports théoriques ont permis, lors de la dernière décennie, de nouvelles avancées sur le plan thérapeutique avec plus particulièrement le développement des techniques de neurostimulation. L'hyperactivation de la SMA chez les patients souffrant de TOC, les liens entre cette zone et les régions impliquées dans les processus cognitifs et le contrôle moteur, mais également sa facilité d'accès au niveau cortical ont amené l'équipe de Mantovanni et al., 2004 à utiliser cette cible pour la prise en charge par rTMS des patients TOC. Plusieurs études contrôlées randomisées ont été réalisées par la suite avec des résultats encourageants.

Dans le chapitre suivant, sera présentée dans un premier temps la prise en charge psychothérapeutique et pharmacologique du TOC. Dans la seconde partie, seront évoquées les techniques de neurostimulation non invasives utilisées dans le cadre de ce travail à savoir la rTMS et la tDCS. Après un rappel bref des mécanismes d'actions de ces deux techniques, les données de la littérature concernant leurs utilisations dans la prise en charge du TOC résistant seront présentées.

III. Prise en charge du TOC

Les données actuelles appuient l'utilisation d'approches cognitivo-comportementales (TCC) et d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) dans le traitement du TOC. L'utilisation de ces deux approches thérapeutiques, seules ou en combinaison, permet un certain soulagement des symptômes. Étant donnée l'efficacité prouvée des ISRS et de la TCC, ils sont souvent utilisés ensemble dans la pratique clinique. Cependant, même après des essais thérapeutiques adéquats, en moyenne 40 à 60 % des patients continueront à présenter des symptômes résiduels. De ce fait, la mise en place d'alternatives thérapeutiques devient nécessaire afin de proposer des prises en charge adaptées au patient résistant. Dans cette perspective, l'utilisation de différentes techniques de neurostimulation a révélé des résultats encourageants ces dernières années. Dans cette section, je vais décrire les différentes stratégies de prise en charge du TOC en première intention mais également en cas de résistance.

III. 1. Traitement psychothérapeutique

A partir du début des années 1960, conjointement au développement de la Thérapie Cognitivo-Comportementale (TCC), l'approche cognitive a permis une prise en charge spécifique des obsessions (schémas cognitifs) et des compulsions (techniques d'exposition et prévention de la réponse) (Abramowitz et al., 2018a). Le modèle comportemental s'appuie sur les théories de l'apprentissage. Le modèle cognitif se base sur les théories développées autour du traitement de l'information. Ce modèle fait l'hypothèse que les pensées intrusives sont normales et fréquentes chez tout individu. Cependant, l'interprétation de ces pensées intrusives serait dysfonctionnelle chez les patients ayant un TOC. Ainsi, une interprétation négative alimenterait des schémas cognitifs perturbés et des croyances particulières. Des pensées ou des comportements seraient alors mis en place afin de neutraliser la réalisation du contenu de l'interprétation négative et de réduire l'intensité de la réponse émotionnelle.

Depuis les années 1980, l'utilisation des techniques de TCC est devenue la méthode de psychothérapie de référence pour la prise en charge des patients souffrant d'un TOC (Cottraux et al., 2001; Huppert and Franklin, 2005). La psychothérapie repose sur l'hypothèse physiopathologique de l'habituation. Elle a démontré son efficacité tant dans un contexte individuel que collectif et comporte deux composantes : la restructuration cognitive et les interventions comportementales, généralement sous la forme d'exposition à la situation anxiogène et prévention de la réponse ritualisée. Dans ce modèle, le TOC est expliqué par un trouble de

l'habituation émotionnelle sur le plan comportemental et par une anomalie de traitement de l'information sur le plan cognitif.

Sur le plan comportemental, on utilise la technique « d'exposition avec prévention de la réponse ritualisée ». Cette technique consiste à exposer les patients aux stimuli anxiogènes et à leur demander de résister à leurs rituels afin d'obtenir une habituation maximale dans ces situations.

Sur le plan cognitif, des techniques de restructuration cognitive, mises en place par Salkovskis (Salkovskis, 1985), sont utilisées afin d'améliorer les dysfonctionnements cognitifs (surestimation des risques encourus, propre responsabilité et vision d'infériorité). Elles peuvent être intéressantes chez les patients ayant des difficultés à bien identifier leurs obsessions ou qui ne tolèrent pas l'exposition *in vivo* à des stimuli redoutables.

Les études randomisées (Cottraux et al., 2001; Whittal et al., 2005) et les méta-analyses (Abramowitz, 1997; Carpenter et al., 2018; Kobak et al., 1998) confirment une bonne efficacité de cette approche thérapeutique dans 50% des cas, alors qu'elle n'est que partielle dans 40% et inefficace dans 10% des cas. L'effet thérapeutique diminue avec le temps, parmi les 50% répondeurs, seuls 30% en garderont un bénéfice à 6 mois (Tolin et al., 2004). L'association des TCC avec un antidépresseur sérotoninergique (Hohagen et al., 1998), en particulier la clomipramine (Simpson et al., 2004) , diminue le taux de rechute et prolonge l'effet thérapeutique.

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées afin d'expliquer la non réponse à la TCC chez certains patients souffrant d'un TOC. Tout d'abord, il existe plusieurs difficultés dans la mise en place d'un traitement par TCC, notamment un nombre limité de praticiens formés, un coût élevé, une exigence de temps, et une motivation importante des patients.

D'autres alternatives ont été proposées afin de maximiser l'effet des TCC dans le TOC à savoir la mise en place de programmes de TCC de couples, de TCC familiale, la thérapie d'acceptation et d'engagement, mais également des TCC en ligne ou sur smartphone (Abramowitz et al., 2018b). Les résultats d'une méta-analyse suggèrent que la TCC *via* une plateforme en ligne démontrent une efficacité similaire aux techniques classiques en duel ou en groupe (Wootton, 2016).

De plus, certaines dimensions cliniques peuvent également interférer avec cette réponse. En effet, Mataix-Cols et al. (Mataix-Cols et al., 2002) ont évalué, en fonction des dimensions, la réponse aux traitements par thérapie comportementale chez 153 patients atteints de TOC. Ils retrouvent une moins bonne réponse chez les patients présentant la dimension d'accumulation par rapport aux patients ne présentant pas cette dimension. Un score élevé à la Y-BOCS est prédictif d'une moins bonne réponse chez les patients présentant la dimension sexuelle/religieuse. Rufer et al. (Rufer et al., 2006) se sont également intéressés à l'aspect dimensionnel et à la réponse au traitement lors de la prise en charge par TCC de 104 patients atteints de TOC. Ils retrouvent des résultats similaires

concernant la dimension d'accumulation, et une moins bonne réponse dans la dimension sexuelle et religieuse, mais ce résultat est non significatif.

Au total, la psychothérapie de type cognitivo- comportementale est reconnue pour son efficacité dans la prise en charge des patients souffrant d'un TOC. Quelle que soit la technique utilisée, cognitive ou comportementale, en moyenne 40% des patients ne répondent pas, et parmi les répondeurs, l'effet thérapeutique s'atténue avec le temps. La raison de l'absence de réponse est multifactorielle. L'association d'un traitement psychotrope permet d'améliorer la réponse thérapeutique et de diminuer le taux de rechute.

III. 2. Traitement pharmacologique

Les traitements pharmacologiques constituent un des versants essentiels dans la prise en charge des patients souffrant d'un TOC. Les ISRS sont généralement utilisés en première intention du fait de leur efficacité et leur profil de tolérance. Cependant, l'utilisation d'autres antidépresseurs a également été documentée dans la littérature. Les antidépresseurs sont souvent utilisés en monothérapie ou en association avec les TCC. Malheureusement au-delà de la 1ère intention, d'autres stratégies médicamenteuses sont nécessaires, les stratégies de changement d'antidépresseurs ou les stratégies d'associations. Plusieurs modèles de hiérarchisation thérapeutique existent afin de guider la décision médicale.

III.2.1 Traitement en 1ère intention

D'un point de vue pharmacologique, en 1967, Fernandez-Cordoba et Lopez-Ibor ont rapporté pour la première fois l'amélioration de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive après l'administration de la clomipramine (antidépresseur tricyclique) chez des patients souffrant d'un TOC (Fernández Córdoba and López-Ibor Aliño, 1967). Cette avancée thérapeutique a introduit le questionnement autour du rôle du système sérotoninergique dans la physiopathologie du TOC. Ce système est impliqué dans de nombreuses pathologies psychiatriques comme les troubles de l'humeur, le trouble du comportement alimentaire, les troubles anxieux, les comportements impulsifs et agressifs et les troubles du sommeil. La sérotonine apparaît comme un neurotransmetteur quasi ubiquitaire au niveau des structures corticales et sous-corticales, expliquant son implication dans de nombreux troubles psychiatriques.

Les arguments en faveur d'un tel dysfonctionnement dans le TOC s'appuient essentiellement sur quatre points (Baumgarten and Grozdanovic, 1998; Hollander et al., 1992) :

- L'administration quotidienne d'un acide aminé précurseur de la sérotonine, le tryptophane, réduit les symptômes obsessionnels compulsifs chez les patients présentant un TOC.
- Certaines études (Hollander et al., 1992; Zohar and Insel, 1987) montrent que l'utilisation de molécules agonistes de la sérotonine (notamment la m-chlorophénylpipérazine ou m-CPP) provoque une activation des autorécepteurs terminaux 5-HT1D et par conséquent aggrave la symptomatologie du TOC et de l'anxiété. Les symptômes de type obsessionnel compulsif induits par le m-CPP disparaissent par la suite sous traitement IRS.
- Les IRS sont efficaces chez environ 50 % des patients atteints de TOC. A l'inverse, les tricycliques comme la désipramine, qui bloquent majoritairement la recapture de noradrénaline, sont dépourvus d'effets dans les TOC.

- Au cours du traitement du TOC par la clomipramine, on observe une réduction marquée du contenu plaquettaire en 5-HT ainsi qu'une diminution des taux de 5-HIAA (métabolite principal de la 5-HT) dans le liquide céphalorachidien. Ces effets, ainsi que les concentrations basales élevées en 5-HT plaquettaire et en 5-HIAA observées chez les patients répondeurs, sont étroitement corrélés à l'amélioration clinique des patients.

Les antidépresseurs sérotoninergiques ont pris une place de premier choix dans l'arsenal thérapeutique actuellement disponible pour lutter contre la symptomatologie obsessionnelle et compulsive. En effet, le choix de ces traitements repose sur le modèle étiologique de dysrégulation sérotoninergique (Jenike et al., 1990). Les médicaments de première intention sont les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS). Il s'agit notamment des ISRS et de la clomipramine. Bien que les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN) aient été utilisés dans le traitement du TOC, les données pour cette famille de médicaments sont plus réduites que celles des ISRS et de la clomipramine.

La clomipramine (Fernández Córdoba and López-Ibor Aliño, 1967) est la première molécule permettant une amélioration de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive. L'observation originale de Fernandez-Cordoba et Lopez-Ibor a été confirmée, durant les vingt années suivantes, par la publication d'une série d'études contrôlées montrant une efficacité, d'une part supérieure de la clomipramine par rapport à celle du placebo (Karabanow, 1977; Katz et al., 1990; Montgomery et al., 1990; Thorén et al., 1980) et d'autre part, indépendante de son action antidépressive (Insel et al., 1983; Mavissakalian et al., 1985). La clomipramine est un antidépresseur tricyclique particulier, en ce sens où la molécule native possède des propriétés inhibitrices de la recapture de la sérotonine, alors que son métabolite, le N desméthylclomipramine, est davantage inhibiteur de la recapture de la noradrénaline.

Les ISRS augmentent le taux de sérotonine dans la fente synaptique en inhibant sa recapture dans les cellules présynaptiques, ce qui permet à une quantité plus importante de sérotonine de se fixer aux récepteurs postsynaptiques. Il s'agit probablement d'un des mécanismes par lequel ces médicaments réduisent la dépression et l'anxiété et interagissent de façon complexe avec d'autres systèmes de neurotransmetteurs. Plusieurs études cliniques ont par la suite démontré l'efficacité des antidépresseurs sérotoninergiques dans le TOC (33 études chez l'adulte et 18 chez l'enfant) (Fineberg and Gale, 2005; Geller et al., 2003). Dans ces études, le critère d'efficacité est jugé par une diminution de score de 25 à 35% sur l'échelle de Y-BOCS (Bloch et al., 2006). Elles rapportent que les antidépresseurs et particulièrement les ISRS constituent le traitement pharmacologique de

première intention dans le TOC. Les différentes molécules fluoxétine, fluvoxamine, sertraline, paroxétine, citalopram, escitalopram permettent une amélioration de la maladie et une réduction des symptômes de 20 à 40% (Goodman et al., 1997; Greist and Jefferson, 1998; Marazziti et al., 2001; Pallanti et al., 2002; Pigott and Seay, 1999). Le choix d'une de ces molécules se fait de manière probabiliste, en l'absence de contre-indication. En effet, il existe peu d'études contrôlées comparant l'efficacité des antidépresseurs sur les symptômes du TOC. La première étude en simple aveugle, réalisée par Mundo et al. (1997) (Mundo et al., 1997), compare l'efficacité de trois antidépresseurs dans le TOC : fluvoxamine, paroxétine, citalopram. Dans cette étude, le nombre de patients est faible (10 patients dans chaque groupe), ce qui ne permet pas de conclure sur la supériorité de l'un de ces antidépresseurs. Une autre étude, en double aveugle menée par Bergeron et al. en 2002 (Bergeron et al., 2002), a comparé l'efficacité de la sertraline et de la fluoxétine chez les patients souffrant d'un TOC. Ainsi, 77 patients étaient sous sertraline et 73 sous fluoxétine pendant 24 semaines. Ces auteurs ne retrouvent aucune différence significative en termes d'efficacité entre ces deux molécules. Les conclusions de l'étude réalisée par Denys et al. en 2003 (Denys et al., 2003) vont dans le même sens. Ces auteurs ont comparé, dans une étude en double aveugle, l'efficacité de la venlafaxine et de la paroxétine chez 150 patients atteints de TOC sur une durée de 12 semaines. Aucune différence significative en termes d'efficacité n'a été retrouvée.

Bien que les différents ISRS se soient révélés tout aussi efficaces pour le TOC, il existe de nettes variations dans leurs profils pharmacodynamiques et pharmacocinétiques qui peuvent orienter le choix de la molécule. Par exemple, la sertraline présente une inhibition de la recapture de la dopamine ; le citalopram et la fluoxétine sont des mélanges racémiques avec différents isomères (expliquant comment l'escitalopram a été commercialisé seul) ; le métabolite de la fluoxétine est pharmacologiquement actif et à action prolongée ; enfin chaque molécule a un effet pharmacocinétique propre sur le système cytochrome P450 (Goodnick and Goldstein, 1998).

Dans le cadre de la prise en charge du TOC, il est recommandé d'utiliser les ISRS à des doses importantes, souvent supérieures à ce qui est recommandé dans la prise en charge de la dépression et les troubles anxieux. Cet aspect est important à prendre en compte lors du choix de l'antidépresseur afin de garantir leur sécurité d'emploi. Une méta-analyse de 9 études portant sur 2 268 patients atteints de TOC a révélé une courbe dose-réponse linéaire, de sorte que des doses plus élevées d'ISRS étaient associées à une meilleure efficacité du traitement (Bloch et al., 2010). Cela contraste nettement avec les doses recommandées d'ISRS pour le traitement de la dépression et de l'anxiété, qui sont souvent utilisées avec succès à faible dose.

Certaines études rapportent que les ISRS seraient aussi efficaces que la clomipramine (Etain and Bonnet-Perrin, 2001; Zohar and Judge, 1996). Cependant, d'autres études et des méta-analyses ont

montré que la clomipramine reste d'une efficacité supérieure. Elle doit être utilisée en seconde intention du fait des effets secondaires, avant de parler de TOC résistant (Ackerman and Greenland, 2002; Pallanti and Quercioli, 2006)). La forme orale de cet antidépresseur tricyclique serait aussi efficace que la forme parentérale (Fallon et al., 1998) et permet une diminution de 40% des symptômes.

Les ISRN : En raison de leur activité d'inhibition de la recapture de la sérotonine, les ISRN comme la venlafaxine (Phelps and Cates, 2005) et la duloxétine (Mowla et al., 2016) pourraient être intéressants dans l'arsenal thérapeutique du TOC. Cependant, les données de la littérature sont limitées concernant leur efficacité. De plus, la nécessité de les utiliser à doses élevées dans le TOC induit un risque d'emploi avec des effets secondaires importants notamment sur le système nerveux sympathique, comme l'élévation de la tension artérielle.

Autres antidépresseurs : Les agents qui ont démontré un intérêt possible dans le TOC sont la mirtazapine (Koran et al., 2005), les psychostimulants (Joffe et al., 1991) et le bupropion (Vulink et al., 2005). Cependant, ces médicaments n'ont pas encore fait l'objet d'essais cliniques comparatifs randomisés.

Il est intéressant de rapporter ici les résultats d'une méta-analyse récente (Skapinakis et al., 2016) ayant pour objectif de déterminer l'efficacité clinique, l'acceptabilité et le coût des interventions pharmacologiques et psychologiques dans le traitement du TOC chez les enfants, les adolescents et les adultes. Cette méta-analyse inclut 86 essais cliniques comparatifs randomisés (71 pour l'efficacité et 71 pour l'acceptabilité) avec un total de plus de 7000 patients. Les résultats de cette méta-analyse montrent que chez les adultes, tous les ISRS (fluoxétine, fluvoxamine, paroxétine, sertraline, citalopram, escitalopram) et la clomipramine avaient des effets cliniques supérieurs au placebo. La clomipramine ne montrait pas d'efficacité supérieure comparée aux ISRS, avec un moins bon profil de tolérance. La venlafaxine a montré une tendance à un effet plus important que le placebo. Cependant, ce résultat doit être interprété avec prudence. En effet, il est basé sur 2 essais sans comparaison directe avec le placebo et sur un nombre total de 98 patients randomisés.

III.2.2 Conduite à tenir après l'échec de la 1ère intention

Certains auteurs considèrent qu'une potentialisation des antidépresseurs par les **neuroleptiques** (McDougle et al., 2000, 1994) et/ou les thymorégulateurs (McDougle et al., 1991) permettrait une augmentation de la réponse thérapeutique à faibles doses associée à un antidépresseur, sur une durée de 6 à 16 semaines. Elles rapportent une amélioration de 30% chez les patients

précédemment non répondeurs, avec un effet s'épuisant dans le temps. La rispéridone (0,5 mg/jour) et l'aripiprazole (10 mg/jour ou moins) sont ceux qui présentent le plus d'effets positifs à court terme (Veale et al., 2014). Dans cette méta-analyse, il y a eu 5 petites études portant sur la rispéridone à faible dose, avec un total de 77 participants recevant la rispéridone associée à un ISRS ou à la clomipramine et 89 participants recevant un placebo. La rispéridone est statistiquement plus efficace que le placebo. Il y a eu 2 essais cliniques sur l'aripiprazole associé à un ISRS ou la clomipramine, dont un total de 41 participants sous aripiprazole associé à un ISRS ou la clomipramine et 38 sous placebo. L'aripiprazole est statistiquement plus efficace que le placebo. Le choix de cette association nécessite également une surveillance étroite des effets secondaires principalement le risque de syndrome métabolique. De plus, les bénéfices de l'association ont semblé plafonner à 4 semaines et il n'y a pas eu d'autre amélioration après cette période. Il existe également une comparaison entre la rispéridone et l'aripiprazole, qui a révélé un taux de réponse plus élevé pour la rispéridone (Selvi et al., 2011). Cependant, la rispéridone a un profil d'effets secondaires à longs termes plus sévère concernant le gain de poids, la sédation, les effets extra-pyramidaux et les problèmes associés à l'hyperprolactinémie, dont l'aménorrhée et la dysfonction sexuelle (Veale et al., 2014). Veale et ses collaborateurs (2014) n'ont trouvé aucune preuve de l'efficacité de la quétiapine ou de l'olanzapine. De plus, d'après ces auteurs, l'halopéridol a également démontré une certaine efficacité dans le cadre d'une stratégie d'association, probablement liée à une affinité plus importante de cette molécule pour les récepteurs dopaminergiques D2. Cependant, il n'est pas recommandé en raison du risque accru d'effets indésirables à longs termes associés à l'utilisation d'antipsychotiques de première génération, dont les dyskinésies tardives.

Certains cliniciens ont constaté par expérience que la combinaison d'un **ISRS et de la clomipramine** constitue une stratégie d'augmentation efficace, mais les données probantes ne confirment pas cette impression (Skapinakis et al., 2016).

Benzodiazépines : le clonazépam n'a pas démontré son efficacité en monothérapie dans le TOC dans un essai contrôlé randomisé (Hollander et al., 2003). Toutefois, une étude croisée comparant la clomipramine, le clonazépam et la clonidine a conclu que le clonazépam peut être utile (Hewlett et al., 1992).

Agents glutamatergiques : la modulation pharmacologique des systèmes glutamatergiques a été de plus en plus étudiée dans les TOC (Pittenger, 2015). Les options associées incluent : N-acétyl-cystéine (Paydary et al., 2016), mémantine (Ghaleiha et al., 2013), riluzole (Emamzadehfard et al., 2016), minocycline (Rodriguez et al., 2010), topiramate (Berlin et al., 2011), lamotrigine (Khalkhali et al., 2016), amantadine (Naderi et al., 2019) et ketamine en IV (Rodriguez et al.,

2013). À l'heure actuelle, les preuves à l'appui de l'utilisation des agents glutamatergique en association au IRS demeurent limitées, et aucune molécule n'a été approuvée par la Food Drug administration (FDA) dans le TOC. Une revue de la littérature sur l'utilisation des agents glutamatergiques dans le TOC a été publiée en 2014. Elle conclut que même si cette classe est intéressante, d'autres études sont nécessaires afin de confirmer leur efficacité et leur sécurité d'emploi (Kariuki-Nyuthe et al., 2014).

Parmi les **autres** options pharmacologiques en potentialisation, les données probantes sont limitées, nous pouvons mentionner le lithium, la buspirone, la L-triiodothyronine, le pindolol, la désipramine, la d-amphétamine et l'ondansétron (Soltani et al., 2010). Les agents qui réduisent la neuroinflammation (Esalatmanesh et al., 2016; Sayyah et al., 2011) (minocycline, célécoxib) peuvent également être utilisés en tant que stratégie d'optimisation chez les patients résistants. Les données de la littérature disponibles à ce jour concernant l'efficacité de ces différentes molécules restent insuffisantes. De ce fait, il est logique de considérer leurs utilisations après les antipsychotiques atypiques.

Des essais au long cours ont démontré que les patients traités par ISRS et/ou clomipramine ont des taux de rechute plus faibles que ceux qui reçoivent un placebo. L'American Psychiatric Association recommande, que les patients atteints d'un TOC et présentant une réponse clinique à un IRS, poursuivent le traitement pendant au moins 1 à 2 ans (Koran et al., 2007). Si l'on opte pour l'arrêt du traitement, il est recommandé d'envisager une diminution progressive de la posologie. Les patients qui bénéficient d'une potentialisation par antipsychotique doivent être surveillés de près pendant la diminution progressive de la dose et l'arrêt en raison des risques de rechute associés (Maina et al., 2003).

Le plus important dans l'optimisation des résultats à long terme est l'effort pour obtenir une rémission complète lors du traitement initial, que ce soit par la TCC, IRS ou les approches complémentaires. Par exemple, l'étude BLOCS (Brown Longitudinal Obsessive Compulsive Study) a montré que la rémission complète après le traitement initial avait le plus grand impact sur la prévention des rechutes à long terme (Eisen et al., 2013). Pourtant, cette efficacité doit être relativisée car dans une étude de suivi sur 40 ans, Skoog et Skoog (Skoog and Skoog, 1999) rapportent que plus de la moitié des patients ayant présenté un TOC, verront leur pathologie s'aggraver progressivement avec le temps, ceci quel que soit le traitement. Dans cette étude portant sur 161 patients, 17 ont été traités par la clomipramine pendant plus de 30 ans, et seulement 10 ont répondu positivement à cette molécule, avec une diminution des symptômes. Par ailleurs, l'utilisation des antidépresseurs sérotoninergiques, chez 144 de ces patients, a permis une

amélioration complète chez 20% d'entre eux. Autrement dit, plus de 80% des patients ont gardé des symptômes du TOC.

D'autres études rapportent que, quel que soit le traitement antidépresseur utilisé, 40 à 60% des patients atteints de TOC présentent une réponse partielle et restent symptomatiques (Erzegovesi et al., 2001; Ravizza et al., 1995).

III.2.3 Hiérarchisation du traitement

Afin de hiérarchiser l'utilisation de ces traitements, des recommandations issues des groupes d'experts et de consortiums internationaux ont défini la réponse thérapeutique sur 10 niveaux, selon le degré de non-réponse aux traitements proposés dans le TOC (Pallanti et al., 2002; Pallanti and Quercioli, 2006). Cette classification est illustrée dans le Tableau 2. De manière pragmatique :

- En 1ère intention, un traitement par 20 séances de TCC (exposition avec prévention de la réponse) associées à des antidépresseurs pendant plus de 10 semaines (en doses journalières : clomipramine 150-250 mg, fluoxétine 40-80 mg, sertraline 50-200 mg, fluvoxamine 200-300 mg, paroxétine 40-60 mg).
- En 2ème intention, une potentialisation de ce traitement par une des molécules suivantes : clonazépam (0,5-5 mg/j), pimozide (1-3 mg/j), halopéridol (0,5-10 mg/j) pendant 4 semaines, ou buspirone (15-60 mg/j) pendant 8 semaines.
- En 3ème intention, une association avec un thymorégulateur (lithium) ou l'utilisation de la clomipramine par voie intraveineuse. L'électroconvulsivothérapie doit être utilisée en cas de comorbidité dépressive.
- En 4ème intention, un traitement neurochirurgical peut être proposé.

Niveau de non-réponse	Description
I	ISRS ou TCC
II	ISRS et TCC
III	Deux ISRS et TCC
IV	Trois ISRS et TCC
V	Trois IRS (incluant la clomipramine) et TCC
VI	Trois IRS (incluant une augmentation de la clomipramine) et TCC
VII	Trois IRS (incluant la clomipramine) et TCC, psychoéducation et autres médicaments (benzodiazépine, thymorégulateur, neuroleptique, psychostimulant)
VIII	Trois IRS (incluant la clomipramine IV) et TCC et psychoéducation
IX	Trois IRS (incluant la clomipramine) et TCC et psychoéducation et autres classes d'antidépresseurs (IMAO, IRSN)
X	Neurochirurgie

Tableau 2 Classification thérapeutique selon le traitement proposé (Pallanti et al., 2002)

Malgré la pertinence de cette classification, les développements thérapeutiques des dernières années suggèrent la nécessité d'une mise à jour principalement concernant les traitements pharmacologiques et les techniques de neurostimulation. Dans ce sens, une équipe de l'université de Harvard (Beaulieu et al., 2019) a publié récemment un algorithme décisionnel prenant en compte les dernières données de la littérature concernant la prise en charge du TOC (Figure 5).

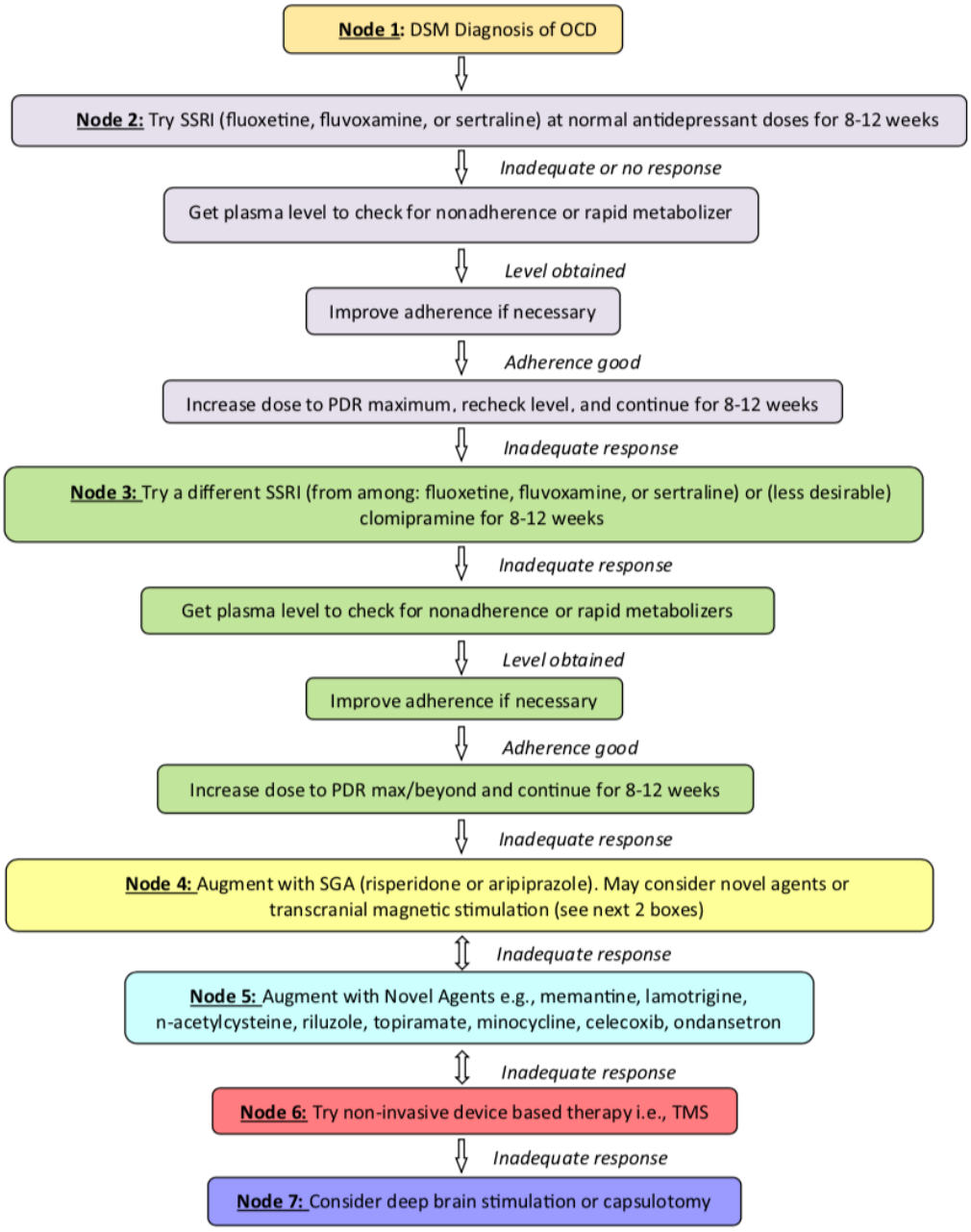

Figure 5 Algorithme décisionnel concernant la prise en charge thérapeutique du TOC

Cet algorithme prend en compte les dernières données de la littérature concernant la prise en charge du TOC (Beaulieu et al., 2019)

D'après ce nouvel algorithme, les ISRS sont toujours en première ligne, l'escitalopram (allongement du QTC) et la paroxétine (prise de poids, constipation, sédation…) ne font pas partie des propositions du fait d'un moins bon profil de tolérance. Les auteurs soulignent l'importance de la mesure des concentrations plasmatiques afin d'évaluer l'observance mais également la présence d'un profil métaboliseur ultra-rapide avant de mettre en place des stratégies thérapeutiques plus à risque pour les patients comme l'augmentation des posologies ou l'association médicamenteuse. Si la réponse est inadéquate, il est alors envisageable d'essayer un autre ISRS, cette fois-ci à une dose très élevée. Un IRS comme la clomipramine pourrait être également une alternative. Si la réponse au 2ème essai demeure inadéquate, la recommandation suivante est une stratégie d'association avec l'aripiprazole ou la rispéridone. Il est également possible de choisir l'augmentation par de nouveaux agents, notamment des agents glutamatergiques (mémantine, riluzole, topiramate, n-acétylcystéine, lamotrigine), sérotoninergiques (ondansetron) et anti-inflammatoires (minocycline, célécoxib). Une 3ème option pourrait être la stimulation magnétique transcrânienne. Enfin, après plusieurs de ces essais, les auteurs suggèrent la mise en place de la stimulation cérébrale profonde ou la cingulotomie chez les patients les plus réfractaires au traitement.

Au total, les antidépresseurs sérotoninergiques de type ISRS sont le traitement de référence dans le TOC. Cependant, leur choix se fait de manière probabiliste et, quels que soient les traitements psychotropes utilisés, ils ne permettent une amélioration symptomatique que chez 40 à 60% des patients. Le traitement du TOC comporte encore de nombreux défis. Il y a beaucoup à apprendre sur la physiopathologie, la génétique et la neurobiologie afin d'améliorer la prise en charge de cette pathologie. La mise en place d'alternatives thérapeutiques issues de cette connaissance devient nécessaire afin de proposer des prises en charges adaptées et personnalisées aux patients résistants aux approches décrites ci-dessous. Dans cette perspective, s'est développée ces dernières années, l'utilisation de différentes techniques de neurostimulation avec des résultats encourageants.

III. 3. Traitement par technique de neurostimulation non invasive

Les techniques de stimulation cérébrale non invasive ont suscité, au cours des dernières décennies, un regain d'intérêt en tant qu'outils prometteurs pour explorer les fonctions cérébrales humaines et traiter les maladies neurologiques et psychiatriques. Outre les paradigmes de stimulation invasive tels que la stimulation cérébrale profonde (SCP) et la stimulation du nerf vague, des outils non invasifs tels que la stimulation magnétique transcrânienne (TMS), la stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) et la stimulation transcrânienne à courant alternatif (TACS), sont intéressants dans la prise en charge des pathologies psychiatriques. Ils permettent une modulation sans douleur de l'activité corticale et l'excitabilité à travers la boite crânienne.

L'utilisation des techniques de neurostimulation non invasive, principalement la rTMS et la tDCS, est en cours d'évaluation dans la prise en charge du TOC résistant. Plusieurs études contrôlées randomisées ont été menées en rTMS avec des résultats encourageants mais très hétérogènes ne permettant pas à ce jour un consensus quant au choix de la cible ou du protocole de stimulation. L'utilisation de la tDCS s'est développée plus récemment. Plusieurs rapports de cas ou d'études en ouvert, soulignent l'effet prometteur de cette technique chez les patients résistants. Cependant les études contrôlées randomisées à grande échelle manquent afin de confirmer ces résultats.

Au-delà des techniques non invasives, le haut niveau de résistance dans le TOC a conduit à l'utilisation de traitements chirurgicaux, lésionnels dans un premier temps, puis fonctionnels par la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence des structures sous-corticales. Cette approche thérapeutique s'est développée depuis la fin des années 1980 (Rzesnitzek et al., 2019), comme alternative à la chirurgie lésionnelle. Se basant sur les études en neuro-imagerie, plusieurs cibles ont été testées à ce jour, principalement la région striatale comprenant (Borders et al., 2018) : le bras antérieur de la capsule interne (14 patients), le striatum ventral/capsule ventrale (38 patients), le noyau accumbens (53 patients), le noyau du lit de la stria terminalis (15 patients) et le noyau sous-thalamique (21 patients).

Dans ce chapitre, je vais présenter les deux techniques utilisées dans la partie expérimentale de ce travail, à savoir la rTMS et la tDCS. Dans un premier temps, un descriptif non exhaustif de chaque technique sera donné, ensuite je détaillerai les données de la littérature concernant l'utilisation de la rTMS et de la tDCS dans la prise en charge du TOC résistant.

III.3.1 Place de la rTMS dans la prise en charge du TOC résistant

La stimulation magnétique transcrânienne (TMS) est une technique en constante évolution. Aujourd'hui, l'application de cette méthode nécessite la prise en compte d'un certain nombre d'options techniques, mais également de choix méthodologiques et expérimentaux. Cette technique neurophysiologique permet donc une stimulation non invasive du cerveau humain. En neurosciences fondamentales, la TMS est la seule technique permettant, *in vivo* et sans intervention chirurgicale, d'établir des inférences causales entre cerveau et comportement. Appliquée de façon répétée, la TMS est également utilisée en recherche clinique comme alternative thérapeutique non médicamenteuse dans la prise en charge de différentes pathologies pharmaco-résistantes. Dans ce chapitre, je donnerai un bref aperçu de son mode d'action avec la description d'un paradigme de stimulation innovant : le thêta burst. Ensuite, je décrirai son application clinique dans le TOC résistant selon les données de la littérature.

Définition de la stimulation magnétique et son mode d'action

Le principe de la TMS repose sur la loi d'induction électromagnétique décrite par Faraday en 1831, qui stipule que tout courant électrique alternatif passant dans une bobine de cuivre génère un champ magnétique qui, au contact d'un élément conducteur placé à proximité, peut à son tour induire un courant électrique.

C'est en 1985 que Baxter et al. (Baxter et al., 1988) mettent au point à Londres le premier appareil permettant une stimulation corticale par TMS, afin de générer des potentiels évoqués moteurs de façon non douloureuse.

En pratique, un courant de haute intensité parcourt une bobine placée sur le scalp, et génère un champ magnétique pulsé (1.5-2.0 Tesla). Ce champ magnétique, qui fluctue rapidement, passe sans entrave à travers le cuir chevelu et le crâne du sujet et induit un courant dans le cerveau qui circule dans un plan parallèle à celui de la bobine mais dans la direction opposée au courant original. Ce courant est à l'origine d'un courant électrique dont l'intensité permet une dépolarisation des neurones corticaux (Husain et al., 2002). Ainsi, la TMS pourrait être mieux conceptualisée comme une « stimulation électrique du cerveau sans électrode par induction électromagnétique ». Le but de la TMS est de produire des changements relativement faibles dans les potentiels membranaires qui modulent l'excitabilité neuronale intrinsèque sans produire directement de potentiels d'action (Tofts, 1990) et ces petits changements devraient produire des changements durables et constants au niveau des neurones (J. Ma et al., 2014; Zorzo et al., 2019).

La TMS appliquée dans une région spécifique du cerveau peut exercer un effet dans une autre région par le biais des connections neurales. Cependant, la puissance du champ magnétique diminue de façon exponentielle au fur et à mesure que la distance par rapport au courant initial augmente. Ainsi, le courant induit dans le cerveau diminue rapidement par rapport à la distance de la bobine. De ce fait, la majeure partie de la stimulation se limite aux couches superficielles du cerveau (1,5-2 cm de profondeur du cuir chevelu) (Wagner et al., 2004). Le courant généré va induire un champ électrique suffisant pour dépolariser les axones superficiels et activer les réseaux du cortex (Amassian et al., 1992). Cependant, comme l'impédance de la substance grise est supérieure à celle de la substance blanche, les courants électriques dans les structures sous-corticales sont plus faibles que dans les couches superficielles. Les structures sous-corticales telles que les noyaux gris centraux et le thalamus sont donc peu activées par la TMS.

Bien qu'il existe des techniques qui permettent une stimulation plus profonde, avec notamment certains appareils et/ou certains types de bobines, les zones superficielles du cerveau plus proches du plan de la bobine seront toujours exposées à des courants induits plus importants que les régions plus profondes (Roth et al., 2007). Ce point est fondamental dans le choix du site de stimulation. De ce fait, le système moteur étant facilement accessible, les effets locaux de la TMS ont fait l'objet d'études approfondies dans cette zone (Bohning et al., 1999; Huang et al., 2009; Murphy et al., 2016; Navarro de Lara et al., 2017). De plus, l'application de la TMS à ce niveau permet également une évaluation comportementale précise de l'effet de la stimulation par la mesure de la contraction induite d'un muscle activé par la stimulation du cortex moteur controlatéral. En fait, l'enregistrement des potentiels évoqués moteurs (PEM) immédiatement après la TMS permet d'évaluer l'emplacement et l'effet de la stimulation sur l'architecture fonctionnelle du cortex moteur (Wassermann et al., 1992) (Figure 6).

La TMS peut également être utilisée pour modifier l'excitabilité corticale. Dans ce contexte, l'augmentation du seuil de stimulation nécessaire pour générer un PEM après la TMS est généralement considérée comme indiquant un effet inhibiteur de la stimulation, alors qu'un seuil de stimulation inférieur suggère un effet excitateur (Hallett, 2000).

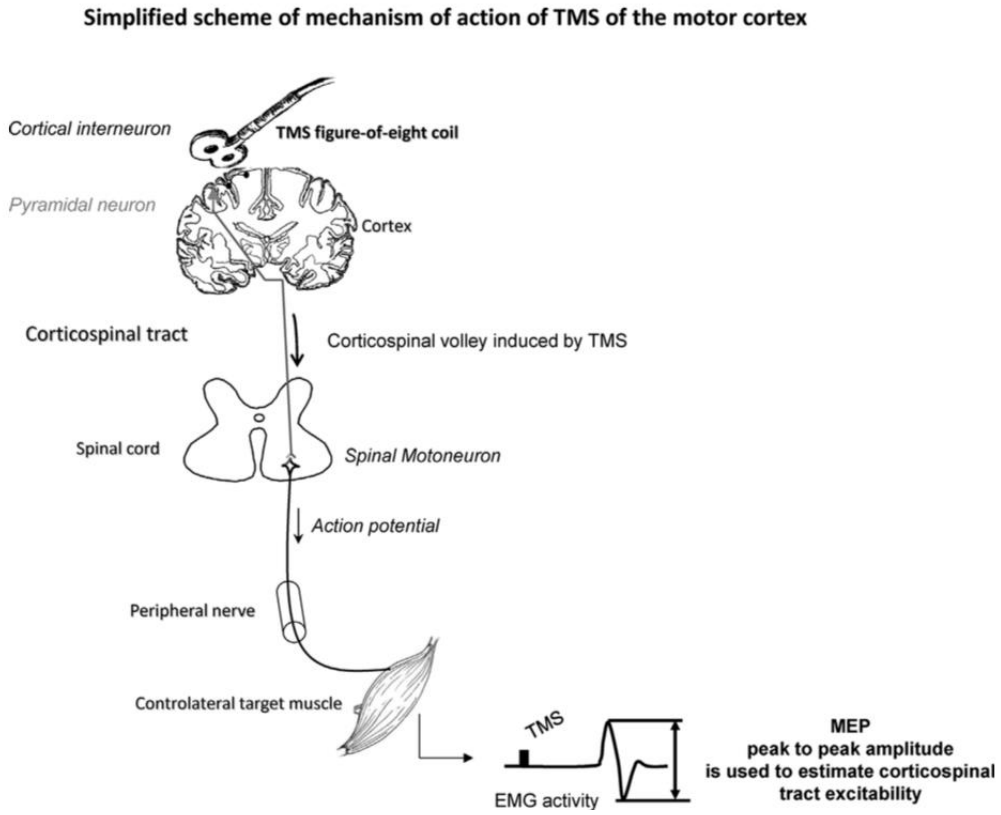

Figure 6 Schéma simplifié de l'application de la TMS au niveau du cortex moteur

La TMS appliquée sur le cortex moteur active préférentiellement les interneurones orientés dans un plan parallèle à la surface du cerveau. Ce placement conduit à une activation transynaptique des cellules pyramidales évoquant des volées descendantes dans les axones pyramidaux se projetant sur les motoneurones spinaux, également appelés tractus corticospinal. L'activation motoneuronale en réponse aux volées corticospinales induites par la TMS conduit à une contraction du muscle cible évoquant un potentiel moteur (MEP) sur électromyographie (EMG) enregistré à l'aide d'électrodes de surface appliquées sur le ventre du muscle. D'après Klomjai et al. (Klomjai et al., 2015).

L'utilisation de la TMS n'a pas été limitée au système moteur. Elle a également été utilisée pour moduler l'activité cérébrale locale et ainsi évaluer la contribution de certaines régions cérébrales cibles aux diverses fonctions perceptives et cognitives (Polanía et al., 2018; Walsh and Cowey, 2000), notamment l'attention visuelle (Chambers et al., 2004). Contrairement au cortex moteur, la stimulation des régions cérébrales associatives comme le cortex orbito-frontal n'induit pas de réponse directe facilement validée pour démontrer l'impact de la stimulation au niveau de ce circuit. D'autre part, plusieurs méthodologies peuvent être combinées avec la TMS afin de fournir un moyen plus direct de quantifier l'impact de la stimulation sur l'activité cérébrale.

La TMS peut être intégrée à d'autres types de neuro-imageries comme l'IRMf et la TEP mais également à des enregistrements électrophysiologiques comme l'EEG (Bestmann et al., 2005; Chung et al., 2016; Ruff et al., 2006). En plus de caractériser les effets de la TMS sur les régions locales du cerveau, les données de neuro-imagerie fonctionnelle et d'encéphalographie ont mis en lumière l'impact de cette stimulation sur l'activité des réseaux neuronaux étendus à tout le cerveau (Bortoletto et al., 2015; Sale et al., 2015). Le co-enregistrement TMS-TEP et TMS-IRMf peut révéler les effets spatiaux de la TMS. Cependant, ces techniques étant basées sur des changements dans le flux sanguin et l'oxygénation, elles possèdent une résolution temporelle réduite de quelques secondes (IRMf) ou minutes (TEP). Néanmoins, afin d'améliorer cet aspect, le co-enregistrement de l'activité de l'EEG pendant la TMS permet de suivre la dynamique temporelle de l'activité cérébrale et donc d'évaluer une connectivité efficace à résolution temporelle (Ferreri and Rossini, 2013). En effet, l'EEG présente une résolution temporelle de quelques millisecondes et peut être échantillonné simultanément sur un grand nombre de sites du cuir chevelu.

Les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent la TMS sont loin d'être complètement compris. L'hypothèse principale consiste en des changements de la plasticité neuronale assimilés à des phénomènes de potentiation à long terme (LTP) dépendante de l'activité des récepteurs NMDA ou une dépression à long terme (LTD) ou même des mécanismes d'inhibition modulés par une activité GABA-ergique (Cirillo et al., 2017). La LTP se caractérise par une augmentation de la sensibilité de l'activité synaptique, caractérisée notamment par une augmentation des récepteurs post-synaptiques, de la surface d'apposition entre le neurone pré- et post-synaptique, du phénomène d'exocytose pré-synaptique. La LTD, inverse de la LTP, diminue le contact synaptique entre deux neurones ainsi que le nombre de récepteurs post-synaptiques. Les conséquences neurobiologiques de ce dispositif vont dépendre également de plusieurs éléments comme par exemple les paramètres du champ magnétique, le métabolisme, la transmission monoaminérgique, les récepteurs noradrénergiques et sérotoninergiques et l'induction de l'expression de gènes (Ben-Shachar et al., 1997; Strafella et al., 2003; Szuba et al., 2001; Teneback et al., 1999).

Type de protocole

L'utilisation de la TMS repose sur différents types de stimulation, des stimulations simples (single-pulse), doubles (paired-pulse) ou répétées (rTMS). Les single-pulses sont des impulsions uniques de TMS séparées d'au moins quatre secondes afin de ne pas générer d'effets cumulatifs. Les paired-pulses sont, à l'inverse, séparées par un intervalle de temps de quelques millisecondes. Les

stimulations paired-pulses peuvent être appliquées sur une même aire corticale permettant l'étude des propriétés intracorticales de l'aire, ou sur deux aires distinctes (dual-site) révélant alors la connectivité entre ces aires. Enfin, en rTMS, les stimulations sont appliquées en « train » ; la fréquence de stimulation, autrement dit l'intervalle de temps entre les pulses, va déterminer son effet. La rTMS a la capacité de moduler l'activité cérébrale au-delà de la durée d'application et est prometteuse sur le plan thérapeutique dans un éventail de troubles neuropsychiatriques comme la dépression majeure, le TOC, la schizophrénie, la douleur chronique et l'épilepsie (Lefaucheur et al., 2014). Au cours des 8 dernières années, la rTMS a reçu l'approbation de la FDA aux États-Unis pour le traitement de la dépression réfractaire aux médicaments. En Europe, plusieurs dispositifs ont reçu l'approbation du marquage CE européen et sont de plus en plus utilisés pour des indications thérapeutiques dans la pratique clinique.

Plusieurs protocoles de rTMS ont vu le jour ces dernières années avec des applications cliniques plus ou moins importantes. Dans la littérature, il est retrouvé : les protocoles de rTMS « conventionnels », appliqués à haute ou basse fréquence, les protocoles dits « rythmés » combinant des trains de stimulations à des fréquences et des intervalles inter-trains variables.
Je présenterai dans un premier temps les protocoles de rTMS « conventionnels », les protocoles dits « rythmés » puis j'exposerai leurs mécanismes d'action respectifs.

Protocoles de rTMS conventionnels :

Les effets différeront en fonction de la fréquence délivrée. En effet, le post-effet des protocoles de rTMS conventionnels est déterminé par la fréquence de stimulation utilisée, autrement dit par l'intervalle de temps entre les pulses. Des stimulations à basse fréquence (< 5 Hz) inhibent la zone cérébrale visée alors que des stimulations à haute fréquence (> 5 Hz) facilitent l'activité de cette zone. Ces considérations se basent sur l'étude du cortex moteur. Ainsi en 1997, Chen et ses collaborateurs (Chen et al., 1997) ont mis en évidence qu'une stimulation à basse fréquence (0.9 Hz) appliquée sur le cortex moteur, pendant 15 minutes, diminuait son excitabilité corticale, i.e. induisait une diminution de l'amplitude des PEM, jusqu'à 20 minutes après la stimulation (Figure 6). Cet effet a été retrouvé dans de nombreuses études (Gilio et al., 2003; Muellbacher et al., 2001). A l'inverse, appliquée à de plus hautes fréquences (entre 5 et 20 Hz), la rTMS augmente l'excitabilité corticale (Pascual-Leone et al., 1994) (Figure 7).

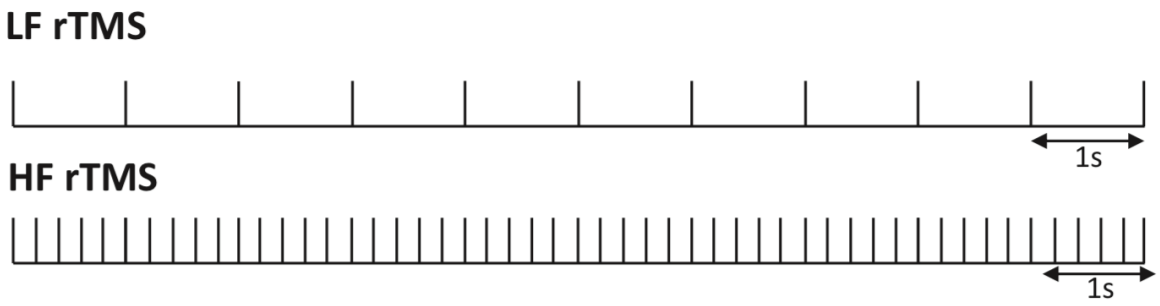

Figure 7 Représentations des protocoles de rTMS simple

Ces protocoles consistent en des stimuli identiques espacés par un intervalle inter-stimulus similaire. Les effets dépendent de la fréquence de stimulation : à basse fréquence (LF rTMS < 1 Hz), la rTMS diminue l'excitabilité du cortex moteur, tandis qu'à haute fréquence (HF rTMS > 5 Hz), l'excitabilité corticale est augmentée (D'aprés Klomajai et al., 2015).

Protocoles de rTMS rythmés :

Les protocoles rythmés reposent sur les rythmes des activités oscillatoires du fonctionnement cérébral. En 2005, à la suite de travaux sur l'hippocampe de rongeurs, Huang et al. (2005), mettent au point le protocole « thêta-burst stimulation » (TBS) délivrant des trains de pulses à 5 Hz (i.e. fréquence thêta des rythmes cérébraux). Pour ces protocoles, ce n'est pas la fréquence qui détermine la nature inhibitrice ou facilitatrice du post-effet des stimulations, mais le mode d'application continu ou intermittent des pulses. Lorsque les pulses sont appliqués de façon continue (cTBS, continuous thêta-burst stimulation), le post-effet produit une inhibition de la zone cérébrale visée. Lorsque les pulses sont appliqués de façon intermittente (iTBS), c'est-à-dire délivrés pendant deux secondes toutes les dix secondes, la stimulation facilite l'activité de la zone stimulée (Figure 8).

La stimulation par cTBS consiste en l'application de 3 courtes « bouffées ou bursts » à une fréquence de 50 Hz 5 fois par seconde (5 Hz ou fréquence thêta) toutes les 200 millisecondes pendant une durée de 40 secondes (1 train, 600 impulsions). La cTBS a tendance à causer une inhibition significative de la neurotransmission synaptique sur une durée d'environ 30-60 minutes lorsqu'elle est appliquée au niveau du cortex moteur primaire à une intensité de stimulation de 80% du seuil moteur actif. En l'absence de mouvements volontaires précédant la stimulation, l'application de cTBS durant 20 secondes a un effet facilitateur sur l'excitabilité motrice alors qu'elle a un effet inhibiteur lorsqu'elle est précédée par des mouvements volontaires de durée suffisante. Lorsque la cTBS est administrée pendant une durée de 40 secondes, elle est inhibitrice

indépendamment de la présence ou de l'absence de mouvements volontaires précédant l'application de ce paradigme. Cette observation renforce la notion d'une plasticité synaptique avec la TBS (Gentner et al., 2008). Ce phénomène est dû en partie à une augmentation de l'activité des interneurones intra-corticaux GABAergiques (inhibiteurs) en lien avec une concentration accrue de GABA mesurée par spectroscopie par résonance magnétique (Stagg et al., 2009).

La iTBS consiste en l'application de courtes « bouffées ou bursts » à une fréquence de 50 Hz 5 fois par seconde (5 Hz ou fréquence thêta) sur une période de deux secondes toutes les 10 secondes pendant une durée de 190 secondes (10 trains, 600 impulsions). L'iTBS a tendance à causer une activation significative de la neurotransmission synaptique sur une durée d'environ 30-60 minutes lorsqu'elle est appliquée au niveau du cortex moteur primaire à une intensité de stimulation de 80% du seuil moteur actif.

Ce nouveau paradigme de stimulation répétée s'avérerait être plus efficace que la rTMS conventionnelle en termes de modulation de l'activité corticale. Cette idée a pu être vérifiée par exemple au niveau de l'excitabilité cortico-spinale (Huang et al., 2005) selon les résultats d'études ayant mesuré l'amplitude du potentiel évoqué moteur (PEM) à partir de stimulations appliquées sur le cortex moteur primaire et sur d'autres zones corticales chez des sujets sains (pour revue (Suppa et al., 2016). En effet, appliquée au niveau du cortex moteur primaire, la TBS a été utilisée afin d'induire des modifications plus consistantes, plus intenses et plus durables de l'excitabilité corticale ainsi qu'une modification des fonctions sous-corticales.

Les protocoles de TBS présentent plusieurs avantages comparés aux protocoles classiques. En effet, la stimulation requise est de faible intensité, la durée de stimulation est de courte durée, 40 secondes pour la cTBS et 190 secondes pour l'iTBS pour l'administration de 600 pulses, et la durée du post-effet, mesurée par l'amplitude des PEM, se révèle trois fois plus importante pour la cTBS (60 minutes) que pour la rTMS basse fréquence (20 minutes). Le post-effet de l'iTBS (15 minutes) avoisine celui de la rTMS haute fréquence (20 minutes). La durée du post-effet dépend du nombre de pulses : par exemple, l'application de 300 pulses de cTBS (au lieu de 600) réduit la durée du post-effet à 20 minutes (Huang et al., 2009). Par conséquent, l'application des protocoles de stimulation est plus facilement tolérée par les participants, comparativement aux protocoles de rTMS classiques.

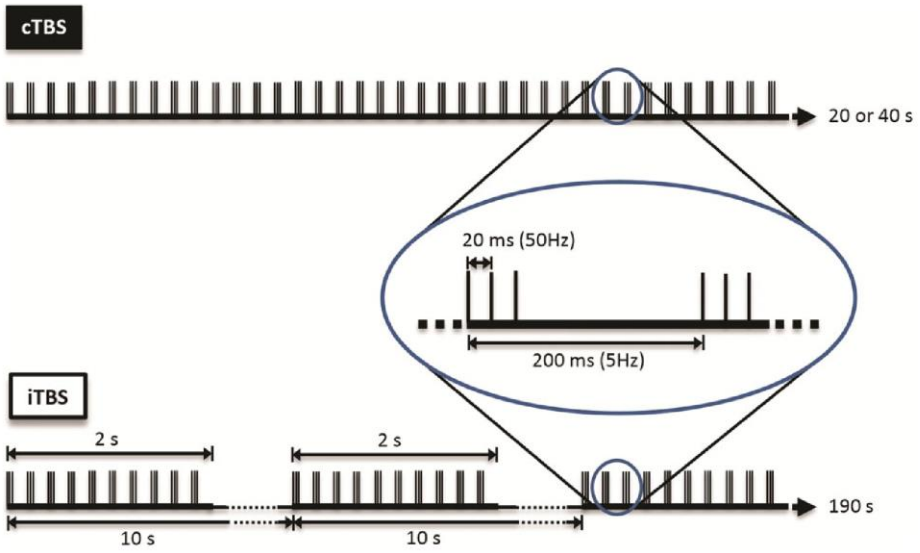

Figure 8 Représentation schématique de stimulation par thêta burst

Représentation de la stimulation par thêta burst continue (cTBS) en haut et par thêta burst intermittente (iTBS, en bas). (D'après Huang et al 2005).

Dans le but d'obtenir des effets cliniques plus puissants et de plus longue durée, quelques études cliniques ont déjà été publiées ces dernières années sur l'application de la TBS (cTBS, iTBS) dans les domaines de la neuropsychiatrie principalement dans la prise en charge de la dépression (Berlim et al., 2017) et des hallucinations auditives dans la schizophrénie (Zhao et al., 2014).

Paramètres de stimulation

Plusieurs paramètres sont à prendre en compte lors de la mise en place d'un protocole par rTMS. En effet, ses paramètres détermineront les résultats obtenus par le traitement par rTMS et peuvent expliquer parfois l'absence de réponse clinique. Par conséquent, il est essentiel de tenir compte de la puissance de la stimulation, de la fréquence, de l'intensité, du nombre d'impulsions, du type de bobine, de l'intervalle de temps entre les séances, du nombre de séances, et de la localisation.

La puissance de la stimulation : Toute séance de stimulation magnétique est précédée d'une étape de paramétrage dont l'objectif est de définir la puissance de stimulation à utiliser, cette puissance est propre à chaque sujet (Wassermann and Zimmermann, 2012). Elle est basée sur l'évaluation de l'excitabilité corticale, dont le principe s'apparente à celui de l'excitabilité membranaire du neurone au niveau cellulaire. En effet, si la dépolarisation d'un axone neuronal engendrant l'apparition d'un potentiel d'action n'est possible qu'à partir d'une intensité minimale

de stimulation, il existe de la même façon au niveau cortical un seuil minimum de stimulations permettant l'activation des populations neuronales ciblées. La valeur de ce seuil est variable d'un sujet à l'autre et dépend d'un grand nombre de facteurs tels que la distance scalp-cortex (Knecht et al., 2005) ou l'existence d'une variation interindividuelle de l'excitabilité corticale (Maeda et al., 2002). De ce fait, les caractéristiques anatomiques et neurobiologiques propres à chaque individu influent d'une manière importante ce seuil (Janssen et al., 2014). Une fois ce seuil établi, toutes les puissances utilisées dans le cadre d'un protocole de TMS seront exprimées en pourcentage de celui-ci. Ce rapport permet de normaliser la puissance de stimulation entre les sujets et de pouvoir se conformer aux limites de sécurité en lien avec la dose délivrée durant le protocole (Herbsman et al., 2009). L'établissement de ce seuil se base sur la stimulation du cortex moteur primaire, qui induit une contraction musculaire observable et quantifiable. Cette contraction est stéréotypée et se traduit par un PEM. La stimulation du cortex moteur primaire obéit à un effet seuil : il existe une puissance minimale en dessous de laquelle l'induction de PEM devient fortement improbable. On parle alors de seuil moteur actif ou au repos (aMT ou rMT), selon que le muscle ciblé soit pré-contracté ou au repos.

Afin d'obtenir un seuil moteur, la première étape consiste à la recherche de la cible corticale représentant le mieux le muscle ciblé. Le rMT est défini ensuite par la plus petite intensité de stimulation permettant de déclencher une réponse musculaire d'au moins 50 µV dans 50 % des cas, lorsque le muscle est au repos (Rossini et al., 2015). La détermination du seuil moteur au repos peut être effectuée visuellement ou par électromyographie (EMG). Visuellement, une méthode courante consiste à définir le seuil moteur en fonction de l'intensité de stimulation la plus faible nécessaire pour observer un mouvement sur le muscle de la main visé dans au moins 5 essais sur 10. Cette méthode semble montrer une bonne reproductibilité (Varnava et al., 2011), mais sa fiabilité reste encore débattue (Balslev et al., 2007; Conforto et al., 2004), son manque de sensibilité pouvant la conduire à surestimer les seuils de stimulation (Conforto et al., 2004; Hanajima et al., 2007). En utilisant l'EMG, le seuil moteur au repos peut être défini comme la plus petite intensité de stimulation permettant de provoquer une réponse musculaire reproductible ayant une intensité au moins égale à 50 µV pic à pic au repos. Par contre, l'aMT, correspond à la plus petite intensité de stimulation permettant de déclencher une réponse musculaire d'au moins 200 µV dans 50 % des cas, lorsque le sujet contracte son muscle à 20 % de sa force maximale (Rossini et al., 1994). Dans la plupart des études, l'intensité est comprise entre 70 % et 120 % du seuil moteur.

La fréquence : la fréquence de stimulation oscille entre 1 et 60 Hz, mais la fréquence la plus couramment utilisée varie de 1 à 10 Hz selon l'objectif poursuivi.

L'intensité : Fitzgerald et al. (2002) ont démontré que l'effet de la rTMS à 1 Hz sur les PEM se révélait inhibiteur uniquement lorsque la stimulation était appliquée à une intensité supraliminaire (115% rMT) et non à une intensité infraliminaire (85% rMT). De la même façon, pour une faible intensité de stimulation (80 %, 90% aMT) la rTMS haute fréquence inhibe les PEM (Quartarone et al., 2005; Todd et al., 2006).

L'intervalle inter-trains : c'est le temps de repos entre 2 trains ou séries de stimulations. En effet, il n'est pas conseillé de proposer des stimulations continues notamment avec les hautes fréquences, cela entrainerait d'une part un risque d'induction de crises convulsives, et d'autre part un échauffement trop important de la machine.

Le nombre d'impulsions : globalement, le nombre d'impulsions peut varier de 15 à 2400. Plus le nombre de pulses est grand, plus l'effet semble important (Maeda et al., 2002; Teng et al., 2017; Touge et al., 2001).

Le type de bobine : la forme et la conception de la bobine TMS sont en corrélation avec l'intensité, la précision et la profondeur du champ magnétique induit. En raison de la physique des champs magnétiques, la précision et la profondeur sont inversement liées : les champs focaux ont une profondeur très limitée, alors que les stimulations profondes impliquent nécessairement l'induction d'un champ magnétique important. La conception de la bobine la plus couramment utilisée est la figure du huit, qui permet l'induction d'un champ magnétique hautement focal en dessous de son centre, capable de produire des effets physiologiques jusqu'à une profondeur de 2 cm (Figure 9) (Hallett, 2000). Les bobines « H » et « à double cône » peuvent atteindre des profondeurs plus élevées, jusqu'à 5 cm. Malgré cette caractéristique, la profondeur du champ magnétique n'a pas encore été corrélée aux résultats cliniques (Zangen et al., 2005).

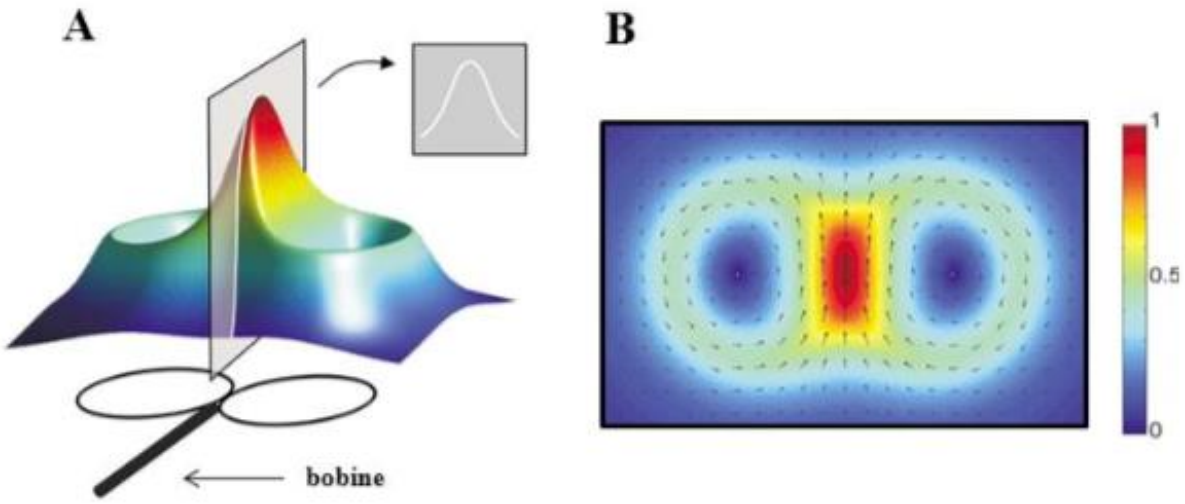

Figure 9 Représentation du champ électrique générée par la bobine de TMS en forme de 8

A. Force du champ électrique calculée sur un plan de 1 cm au-dessus du plan de la bobine. La force du champ est codée par la couleur et la hauteur. B. Représentation 2D du champ électrique sur le même plan. La force est codée par la couleur. Les flèches indiquent la direction des courants induits. Le champ électrique induit est très focal, sa valeur maximale se situe entre les deux anneaux. Adaptée de (Thielscher and Kammer, 2002).

Le nombre de séances : Les études publiées en rTMS ont souvent montré une grande variabilité dans le nombre de sessions proposées (10-30) et le nombre de stimuli par session (120-3000). Une méta-analyse récente (Teng et al., 2017) a montré que l'augmentation du nombre de séances et du nombre total d'impulsions par séance (avec une valeur optimale de 1200-1500 impulsions/session) était associée à une augmentation de l'efficacité antidépressive de la rTMS au niveau du DLPFC gauche. De plus, pour la prise en charge de la dépression, certaines équipes ont mis en place des protocoles en rTMS dite accélérée. Dans le cadre de ces protocoles, plusieurs séances de rTMS sont délivrées sur une durée de 2 à 3 jours en moyenne avec des résultats prometteurs (Rachid, 2019).

La localisation : Le repérage de la zone cible peut se faire de deux façons dont la première, de manière empirique, utilise des techniques neurophysiologiques ou visuelles. Les méthodes empiriques s'appuient sur des repères anatomiques pour estimer la cible. Le système le plus utilisé est le système international 10-20 pour l'EEG. Pour un meilleur ciblage, des logiciels gratuits ont été développés afin d'estimer la position de certaines zones à partir de seulement trois mesures connues du système EEG 10-20 (circonférence de la tête, distance tragus-tragus et distance nasion-inion) (Rossini et al., 2015). Une autre option plus récente consiste à utiliser la neuronavigation pour le ciblage. Elle nécessite la réalisation au préalable d'une IRM cérébrale. Ceci permet d'une

part un repérage stéréotaxique des zones corticales cibles mais également la visualisation en temps réel de la surface corticale stimulée (Sparing et al., 2008). Il est possible également de surveiller d'éventuels décalages de la bobine au cours des séances. Cette technique contrairement à la première tient compte des variations anatomiques inter-individuelles (Cincotta et al., 2010).

La variabilité inter-individuelle

L'effet de la TMS, même manipulée dans des conditions optimales, souffre d'une importante variabilité inter-individuelle (Maeda et al., 2002), qui pourrait être due à « l'état du sujet » pendant les stimulations mais également à une variabilité du fait de l'âge, du sexe, des polymorphismes génétiques… Touge et al. (Touge et al., 2001) ont montré que l'effet inhibiteur de la TMS basse fréquence ne se produisait que si le muscle ciblé était au repos (*vs* contracté) ; la modification de l'état d'activation initial du cortex, par neuromodulation, pourrait également inverser les effets attendus de la TMS (Lang et al., 2004; Siebner et al., 2004). L'action physiologique de la TMS sur une région corticale permet une activation locale de cette région stimulée et une action à distance (Nahas et al., 2001) par le biais des réseaux corticaux auxquels la région corticale stimulée appartient (Paus et al., 1997). Mais cette action dépend également d'un grand nombre de paramètres techniques et humains. L'action de la TMS sur les structures corticales varie en fonction de l'état physique et électrique de ces structures. Ainsi la présence d'une atrophie corticale, plus fréquente avec l'âge, entraine de fait une augmentation de la distance scalp-cortex et diminue ainsi l'efficacité de l'impact de la stimulation (Balslev et al., 2007). De la même manière, tout facteur modifiant l'excitabilité corticale (maladie neurologique, prise de psychotrope) entraine une modification de la réponse à la TMS. De plus, certains polymorphismes génétiques peuvent également influencer cette réponse. En effet, Cheeran et al. (Cheeran et al., 2008) ont démontré que les modifications au niveau du BDNF influencent la réponse à l'excitabilité corticale.

La tolérance

La rTMS est une technique bien tolérée avec peu d'effets secondaires. L'induction d'une crise convulsive est l'effet indésirable potentiel le plus grave. L'incidence en est néanmoins très faible lorsque les paramètres de stimulation que sont la fréquence, l'intensité de stimulation, la durée des sessions et l'intervalle entre deux sessions sont effectués dans le respect des recommandations (Rossi et al., 2009). Les effets secondaires les plus fréquents sont essentiellement des céphalées, des douleurs de nuque ou des douleurs très localisées sur le cuir chevelu.

En ce qui concerne la sécurité d'utilisation de la TBS, une revue de la littérature récente ayant inclus 1001 sujets dont 776 sujets sains (Oberman et al., 2011) a confirmé un seul cas de crise comitiale avec la cTBS chez un sujet sain (Oberman and Pascual-Leone, 2009). La majorité des effets adverses étaient peu sévères et relativement rares touchant moins de 5% des sujets qui ont effectué des séances de TBS. Il est retrouvé principalement des céphalées légères, une sensation de gêne, une tension musculaire au niveau de la nuque, des nausées, des étourdissements ainsi que des douleurs ophtalmiques.

La rTMS dans la prise en charge du TOC résistant

Les hypothèses d'anomalies neurophysiologiques proposées pour expliquer le TOC font de la rTMS une candidate naturelle à son traitement, de par sa capacité à moduler l'activité corticale. Dans les études cliniques publiées à ce jour, plusieurs cibles ont été étudiées : le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex orbito-frontal, l'aire motrice supplémentaire et le cortex préfrontal médian. Entre 1997 et 2019, 32 études ont été publiées sur l'évaluation de l'effet thérapeutique de la rTMS sur les symptômes obsessionnels compulsifs. On dénombre 5 études de cas (Adams et al., 2014; Mantovani et al., 2010, 2007; Talaei, 2010; Wu et al., 2010), 6 études en ouvert (Kumar and Chadda, 2011; Kumar et al., 2018; Lee et al., 2017; Mantovani et al., 2006; Modirrousta et al., 2015; Singh et al., 2018), 2 études en simple aveugle (Greenberg et al., 1997; Sachdev et al., 2001) et 20 études randomisées contre placebo (Alonso et al., 2001; Arumugham et al., 2018; Badawy et al., 2010; Elbeh et al., 2016; Gomes et al., 2012; Haghighi et al., 2015; Hawken et al., 2016; Jahangard et al., 2016; Kang et al., 2009; X. Ma et al., 2014; Mansur et al., 2011; Mantovani et al., 2010; Nauczyciel et al., 2014; Pelissolo et al., 2016; Prasko et al., 2006; Ruffini et al., 2009; Sachdev et al., 2007; Sarkhel et al., 2010; Seo et al., 2016; Zhang et al., 2019) Les différentes études randomisées sont résumées dans le Tableau 3.

Les essais randomisés sont caractérisés par un effectif compris entre 10 et 46 patients, des protocoles de stimulation à basse ou haute fréquence et des caractéristiques différentes (type de bobine placebo, choix de la cible cérébrale, nombre de sessions, nombre d'impulsions délivrées par session, intensité de stimulation, nombre total d'impulsions reçues, durée de l'intervention, etc.), des moments d'évaluation différents (à 2 semaines, 4 semaines, en fin de traitement, plusieurs semaines post traitement…) mais avec un objectif principal identique, à savoir la diminution du score à l'échelle Y-BOCS. Les objectifs secondaires sont le taux de réponse, dont la définition (pourcentage de diminution du score Y-BOCS comparativement à la valeur initiale) varie entre > 40% et > 25%, le taux de sortie d'étude, les effets indésirables, les scores aux échelles de dépression ou autre.

Les résultats des essais randomisés peuvent se regrouper ainsi :

- Différence significative en faveur du groupe actif (Ruffini et al, 2009 ; Badawy et al, 2010 ; Gomes et al, 2012 ; X. Ma et al, 2014 ; Haghighi et al, 2015 ; Hawken et al, 2016 ; Jahangard et al, 2016 ; Seo et al, 2016 ; Elbeh et al, 2016 pour le bras basse fréquence).
- Pas de différence significative entre les deux groupes au moment de l'évaluation, avec soit l'absence d'effet (Alonso et al, 2001 ; Sachdev et al, 2007 ; Kang et al, 2009 ; Mantovani et al, 2010 ; Sarkhel et al, 2010 ;Mansur et al, 2011 ; Pelissolo et al, 2016 ; Arumugham

et al., 2018), soit une amélioration significative dans les deux groupes, mais non significativement différente entre les deux groupes (Prasko et al, 2006 ; Nauczyciel et al, 2014), et qui pose la question d'un effet de la stimulation placebo.

Au total, sur les 20 essais cliniques, 9 retrouvent une différence significative entre la stimulation active et la stimulation placebo.

A ce jour, 5 méta-analyses ont évalué l'efficacité de la rTMS dans le traitement du TOC (Berlim et al., 2013; Ma and Shi, 2014; Rehn et al., 2018; Trevizol et al., 2016; Zhou et al., 2017). Toutes les méta-analyses mettent en évidence un effet significatif de taille variable en faveur de la rTMS comparée à la stimulation placebo.
Concernant le choix de la **cible**, les données de la dernière méta-analyse sont en faveur de la SMA. En effet la méta-analyse de Rehn et al. (2018), regroupe 18 publications dont 14 en commun avec celle de Zhou et al., 2017, et comprend des patients atteints de TOC résistant ou non. Une particularité de cette méta-analyse est qu'elle s'intéresse au maintien des effets de la stimulation à 4 et 12 semaines après l'intervention. Les auteurs retrouvent une efficacité de la technique de rTMS comparativement à la stimulation placebo. Les analyses en sous-groupes mettent en évidence une supériorité significative de la rTMS sur la SMA comparée aux autres cibles. Les auteurs mettent aussi en évidence le maintien de l'effet de la rTMS à 4 semaines (6 essais inclus) et 12 semaines post-traitement.
Concernant l'intérêt de la rTMS chez les patients présentant un TOC résistant, Zhou et al. (2017) dans leur méta-analyse ont réalisé une analyse en sous-groupe non résistants/résistants et rapportent une différence significative de réponse à la rTMS en faveur des patients non résistants. Le sous-groupe non résistants est composé de seulement 2 essais (Cheng et al., 2013 et Han et al., 2015) contre 19 dans le sous-groupe résistants.

Dans le cadre de ce travail, nous avons réalisé une nouvelle méta-analyse en isolant un sous-groupe de patients idéalement plus homogène que sur l'ensemble des essais, et caractérisé par une plus grande résistance au traitement, afin d'évaluer spécifiquement l'efficacité de la rTMS en fonction du niveau de résistance. Cette méta-analyse sera présentée dans la section « Travail expérimental ».

L'application de la rTMS au niveau de la SMA

Concernant l'utilisation de la rTMS au niveau de la SMA, on retient dans un premier temps, une étude ouverte (Mantovani et al, 2006) et 2 séries de cas (Mantovani et al., 2010, 2007). Dans les deux études, les patients ont reçu une stimulation à basse fréquence au niveau de la SMA. Dans un premier temps, l'efficacité de cette technique thérapeutique a été réalisée chez 10 patients dont 5 souffraient de TOC résistant, 3 d'une maladie Gilles de la Tourette et 2 de TOC résistant avec un syndrome de Gilles de la Tourette. Ces sujets ont été traités par 10 séances de rTMS à 1 Hz. Après deux semaines de traitement, 60% des sujets ont présenté une diminution significative des scores de la sévérité de la maladie mesurée par la Y-BOCS. Cette amélioration symptomatique a aussi été observée sur les tics, l'anxiété ou la dépression. De manière intéressante, 3 des 5 sujets atteints de TOC « purs » ont répondu significativement à la rTMS, et cette bonne réponse thérapeutique s'est maintenue trois mois après la fin du traitement.

Devant ces résultats intéressants, la même équipe a effectué ensuite un essai randomisé en double aveugle chez 21 patients TOC pharmaco-résistants. Dans cette étude, les patients étaient stimulés au niveau de la SMA, avec une fréquence de 1 Hz pendant 4 semaines. Les résultats de cette étude sont en faveur de la rTMS active comparée au placebo même si la différence n'est pas significative. Quatre autres essais cliniques randomisés ont été menés par la suite. L'étude de Gomes et al. (Gomes et al., 2012) concernait 12 patients TOC avec une stimulation de la SMA à basse fréquence (1 Hz) pendant 2 semaines. Les résultats montraient une nette amélioration des symptômes chez les patients dans le groupe actif comparé au placebo. En effet, 7 patients sur 12 dans le groupe actif ont présenté une baisse d'au moins 35 % à la Y-BOCS comparée à une baisse en moyenne de 6 % chez les 10 patients du groupe placebo. Un autre essai randomisé (Hawken et al., 2016) en double aveugle montre également un résultat positif lors de la stimulation de cette zone pendant 6 semaines avec un effet maintenu à 6 semaines en post-traitement. Plus récemment Zhang et al. (2019) ont également montré un effet supérieur de la stimulation active comparée au placebo chez 49 patients après 20 séances de rTMS basse fréquence au niveau de la SMA. Cependant, dans cette étude, les patients étaient sans traitement médicamenteux et ont débuté la prise d'un antidépresseur le jour du démarrage de la rTMS. Il est donc difficile de conclure sur l'effet isolé de chaque thérapeutique.

De plus, Singh et al., (Singh et al., 2018) dans une étude rétrospective, ont analysé l'évolution clinique de 79 patients souffrant de TOC résistant et traités par 20 séances de rTMS 1 Hz au niveau de la SMA (46) ou du COF droit (33). Ils retrouvent une réduction significative du score moyen de la Y-BOCS après les 20 sessions rTMS, par rapport au score Y-BOCS de base. Au total, 45

patients (57 %) ont obtenu une réduction du score Y-BOCS supérieure à 25 % et sur les 45 patients, 32 (40,5 %) d'entre eux ont répondu aux critères de réponse complète (réduction > 35 %).

Parallèlement, trois autres études sont négatives : l'étude de Pelissolo et al. (2016) sur 40 patients pharmaco-résistants ne montre pas de supériorité de la rTMS comparé au groupe placebo ; l'étude de Arumugham et al. (2018) menée chez 38 patients n'a pas montré non plus de supériorité de la rTMS comparé au groupe placebo ; de même, l'essai en ouvert de Lee et al.(2017) mené sur 9 patients n'a pas révélé d'amélioration clinique.

Au total, pour une même cible, les données de la littérature sont contradictoires et peu concluantes notamment en lien avec des paramètres de stimulation différents surtout en nombre de séances mais également du fait de profils de patients hétérogènes en termes de résistance. Dans le cadre de ce travail de thèse, je présenterai dans la section « Travail expérimental » les résultats d'une étude contrôlée randomisée en double aveugle ayant pour objectif de tester l'efficacité d'une prise en charge par stimulation rTMS basse fréquence au niveau de la SMA chez 40 patients présentant un TOC pharmaco-résistant.

Publications	Actif/placebo			Paramètres de stimulation				Résultats			
Auteur, année,	**N**	**Âge (ans)**	**Durée Maladie (ans)**	**Cible**	**Freq.**	**%SM**	**Nb pulses**	**Def rep**	**Taux rep (%) Actif/placebo**	**Scores Y-BOCS Actif/placebo**	**Significativité**
Alonso et al, 2001	10/8	39.2/30.3	NC/NC	CPFDL-D	BF	110	21600	>40%	20/12.5	24.0±5.3/25.6±6.1 A 20.6±9.1/25.3±8.3 S	NS
Prasko et al, 2006	18/12	28.9/33.4	14.6/16.3	CPFDL-G	BF	110	18000	NF	NF	29.8±5.9/23.4±5.0 A 22.8±8.7/19.7±5.4 S	Intra groupe (Actif et placebo), NS intergroupe
Sachdev et al, 2007	10/8	29.5/35.8	12.6/12.3	CPFDL-G	HF	110	15000	>40%	30/25	25.8±5.7/23.9±9.9 A 19.8±9.0/19.0±11.7 S	NS
Kang et al, 2009	10/10	28.6/26.2	8.17/9.46	CPFDL-G + AMS	BF	110	12000	>25%	20/20	26.5±5.6/26.3±4.1 A 24.2±6.7/24.5±6.1 S	NS
Ruffini et al, 2009	16/7	41.5/39.3	NC/NC	COF-G	BF	80	9000	>25%	25/0	32.2±6.0/31.4±6.9 A 26.1±8.2/29.3±6.7 S	Significativité groupe actif comparé à groupe placebo
Badawy et al., 2010	40/20	26.9/28.9	NC/6.3	DLPFC-G	HF	NC	12000	> 40%	1/40	24.5±4.66/20.70±3.9 A 22.9±3.63/21.65±3.01 S	2 groupes actifs 20 en monothérapie et 20 en association avec un ISRS. Significativité groupe actif comparé à groupe placebo
Mantovani et al, 2010	9/9	39.7/39.4	22.4/22.1	**Pre-SMA**	BF	100	24000	>25%	67/22	26.0±5.4/26.7±5.5 A 19.4±5.6/23.5±9.0 S	NS
Sarkhel et al., 2010	21/21	29.4/31.9	21.4/25.8	DLPFC-D	HF	110	8000			25.7±3.9/23.2±NC A 23.62±3.71/21.86±1.76	Intra groupe (Actif et placebo), NS intergroupe
Mansur et al, 2011	13/14	42.1/39.3	26.2/15.6	CPFDL-D	HF	110	60000	>30%	31/14	30.0±3.8/29.53±5.05 A 26.8±6.3/27.3±7.3 S	NS

Gomes et al, 2012	12/10	35.5/37.5	17/19.5	**Pre-SMA**	BF	100	12000	>25%	42/10	36.4±3.2/31.8±3.5 A 21.1±3.1/26.5±3.3 S	Significativité gr actif comparé à groupe placebo
Ma et al, 2014	25/21	27.1/29.9	11.4/13.48	CPFDL-Bilatéral	HF	80	6480-8720	>35%	36/0	25.4±6.2/23.4±5.7 A 16.7±6.1/19.9±6.8 S	Significativité gr actif comparé à groupe placebo
Nauczyciel et al, 2014	9/10	40/39	NC/NC	COF-D	BF	120	12000	NC	40/11	30.0±5.9/30.7±6.7 A 21.1±9.9/26.6±8.1 S	Intra groupe (Actif et placebo), NS intergroupe
Haghighi et al, 2016	10/11	34.9/36.6	NC/NC	CPFDL-Bilatéral	HF	100	7500	>35%	60/0	30.4±6.5/30.1±8.1 A 19.1±7.7/29.9±7.8 S	Significativité gr actif comparé à groupe placebo
Pelissolo et al, 2016	20/16	39.1/42.3	19.8/24	**Pre-SMA**	BF	100	30000	>25%	10/16	30.2±4.2/28.6±4.6 A 27.8±5.9/25.5±7.6 S	NS
Jahangard et al, 2016	5/5	32.4/33.8	NC/NC	**Pre-SMA**	BF	100	30000	NF	NF	31.0±6.5/31.0±2.3 A 21.2±7.8/30.0±8.8 S	Significativité gr actif comparé à groupe placebo
Seo et al, 2016	14/13	34.6/36.3	9.8/11.7	CPFDL-D	BF	100	18000	>25%	50/23	NC	Significativité gr actif comparé à groupe placebo
Hawken et al., 2016	10/12	33/34	10.6/12	**Pre-SMA**	BF	110	NC	>25%	80/8	28.5±3.6/16.9±11.0 A 27.2±5.4 /26.4±7.0 S	Significativité gr actif comparé à groupe placebo
Elbeh et al., 2016	15/15	26.8/25.5	NC	**DLPFC_D**	BF et HF	100	20000	NF	NF	26.7±6.5/14.7±5.9 A BF 25.3±4.7/18.5±8.5 A HF 24.9±5.7/23.5±7.4	Significativité gr actif comparé à groupe placebo uniquement pour la BF
Arumugham et al., 2018	19/17	27.7/30.7	10.4/8.4	**Pre-SMA**	BF	100	21600	>35%	32/18	25.05± 5.32/15.24± 24.41 A 26.06 ±6.01/23.54± 20.08 S	NS

Tableau 3 Récapitulatif des études contrôlées randomisées

N : Effectif. Nb : nombre. Freq : fréquence %SM : pourcentage du seuil moteur. Def Rep : définition de la réponse (diminution du score Y-BOCS exprimée en pourcentage de la valeur initiale). Taux rep : taux de réponse. NC : non connu. NF : non fait. A : avant stimulation. P : après stimulation. CPFDL : Cortex préfrontal Dorso Latéral. D : Droit. G : Gauche. SMA : Aire Motrice Supplémentaire. Pre-AMS : Aire prémotrice. COF : Cortex Orbito Frontal. BF : basse fréquence. HF : haute fréquence.

Stimulation par thêta burst dans la prise en charge du TOC résistant

En dehors de la rTMS conventionnelle, il existe peu de données dans littérature concernant l'utilisation de la stimulation type thêta burst dans la prise en charge du TOC. Wu et al. ont rapporté l'efficacité de la thêta burst chez un patient âgé de 34 ans souffrant d'un TOC avec une comorbidité dépressive (Wu et al., 2010). Dans cette étude, 10 séances de cTBS (6 sessions 2 fois par semaine puis 4 sessions une fois par semaine) ont été appliquées au niveau du CPFDL droit. Les paramètres de cTBS étaient 3 pulses de 50 Hz à 200 ms d'intervalle. Les dix séances ont apporté 1200 pulses à 80% du seuil moteur. Une semaine plus tard, 10 séances d'iTBS ont été réalisées sur CPFDL gauche pour la dépression comorbide. Ces auteurs rapportent une nette amélioration de la symptomatologie TOC (Y-BOCS passe de 19 à 8) et de l'anxiété et de la dépression. Cette amélioration symptomatique a été objectivée par l'absence d'activation du cortex orbito-frontal droit lors d'une tâche de provocation des symptômes sur l'IRM après le traitement comparativement aux images avant le traitement. Ces données n'ont pas été répliquées.

La cTBS appliquée au cortex pré-moteur dorsal gauche (qui est situé latéralement à l'aire motrice supplémentaire) possède également un effet inhibiteur de longue durée sur l'excitabilité corticale de cette zone et pourrait également moduler les réseaux sous-corticaux moteurs impliqués dans la physiopathologie du TOC (Huang et al., 2009). De plus, certaines données de la littérature montrent que l'inhibition, par cTBS, de la pré-SMA chez les sujets sains induit une amélioration des capacités de prise de décision (Tosun et al., 2017) ainsi qu'une amélioration des capacités d'inhibition exprimées par une diminution du temps de réaction lors d'un signal stop (Obeso et al., 2017). En effet, dans le cas du TOC, la cible de la SMA est prometteuse si l'on applique un paradigme d'inhibition par exemple avec la rTMS à basse fréquence (1Hz). Du fait que la cTBS est un mode potentiellement plus efficace et de plus longue durée dans l'inhibition de zones hyperexcitables ou peu inhibées, il serait judicieux d'appliquer ce paradigme.

En conclusion, malgré ces résultats contradictoires, la SMA reste une cible théoriquement intéressante. En effet, la rTMS semble avoir un effet anti-obsessionnel spécifique plus particulièrement dans cette zone corticale qui n'est pas impliquée directement dans la physiopathologie de la dépression et des troubles anxieux (autres que le TOC). De plus, Mantovani et al. ont pu démontrer que chez les répondeurs potentiels au traitement par la rTMS de la SMA, l'asymétrie inter-hémisphérique du seuil moteur (plus bas à droite) avait tendance à se normaliser en fin de traitement. Il serait donc intéressant de tester cette cible avec une technique de stimulation plus efficace comme la cTBS. En effet, la stimulation par cTBS de la SMA semble être une bonne alternative dans la prise en charge des patients souffrant d'un TOC pharmaco-résistant. Dans le cadre de ce travail de thèse, je présenterai dans la section « Travail expérimental » les résultats d'une étude contrôlée randomisée en double aveugle ayant pour objectif de tester l'efficacité d'une prise en charge par stimulation cTBS de la SMA dans un groupe de patients TOC pharmaco-résistant.

III.3.2 Place de la tDCS dans la prise en charge du TOC résistant

La stimulation transcrânienne directe par courant continu (tDCS) occupe une place de plus en plus importante parmi les techniques de neurostimulation. Elle se caractérise par sa facilité d'usage, sa bonne tolérance et son faible coût. Elle est utilisée pour moduler temporairement et de façon réversible les états cognitifs, mais également pour étudier les relations entre le cerveau et le comportement. Parallèlement, son usage dans la prise en charge de plusieurs pathologies neuropsychiatriques s'est également développé durant la dernière décennie. Dans cette section, la première partie sera dédiée à la description des mécanismes physiologiques de la tDCS et la deuxième à l'application de la tDCS dans la prise en charge du TOC.

Définition de la tDCS et mode d'action

La stimulation cérébrale non invasive avec un courant continu (stimulation transcrânienne par courant continu, tDCS) ou alternatif (stimulation transcrânienne par courant alternatif, tACS) a été développée dans la recherche neuroscientifique au cours des dernières décennies et est devenue depuis lors un outil efficace pour induire et moduler la neuroplasticité du système nerveux central mais également la cognition et le comportement humain.

Les premières expérimentations animales chez le rat ont été conduites il y a environ 45 ans. Elles ont permis de démontrer que l'application d'un courant direct, délivré par des électrodes intracérébrales ou épidurales, induisait une activité dépendante de la polarité de la stimulation et des altérations de l'excitabilité du cortex sensorimoteur, pouvant être stables pendant plusieurs heures (Bindman et al., 1964). Quelques années plus tard, il a été vérifié que l'application transcendantale de courant continu pouvait également induire un flux de courant intracérébral suffisamment important pour obtenir des effets physiologiques et fonctionnels (Dymond et al., 1975; Rush and Driscoll, 1968). Au début de sa mise en place, le nombre d'études menées chez l'homme était toutefois limité. Dans l'une des rares études neurophysiologiques chez l'homme, il a été constaté que la stimulation influence l'EEG et les potentiels évoqués au niveau cortical (Pfurtscheller, 1970). En ce qui concerne les effets cognitifs et comportementaux, les premières études cliniques décrivent un impact sur la dépression et également dans d'autres maladies psychiatriques (Costain et al., 1964; Lolas, 1977) ainsi qu'une amélioration de la performance lors de certaines tâches psychométriques notamment au niveau des temps de réaction (Elbert et al., 1981). Au cours des années suivantes, la stimulation électrique transcrânienne fut peu étudiée probablement en raison des résultats mitigés des études initiales et des options limitées d'exploration des effets physiologiques chez

l'homme. Néanmoins, au cours des dix dernières années, cette technique a été réévaluée suite au développement de méthodes permettant de mieux documenter les effets neurophysiologiques induits comme les méthodes d'imagerie ou de neurophysiologie (Herrera-Melendez et al., 2019; Nitsche and Paulus, 2011).

Effet physiologique

La tDCS consiste à appliquer, par l'intermédiaire de deux électrodes placées superficiellement sur le crâne, un courant constant de faible intensité (Woods et al., 2016). Les effets physiologiques de la tDCS se situent dans la modulation aiguë du potentiel de repos neuronal et donc dans une altération de l'excitabilité des neurones (Nitsche and Paulus, 2000). Cela signifie que, contrairement à la TMS, la tDCS appliquée à une intensité conventionnelle (1-2 mA) ne déclenche pas directement une décharge neuronale. Après une stimulation anodique, cette altération du potentiel membranaire se fait vers la dépolarisation (appelée stimulation excitatrice) et vers l'hyperpolarisation après une stimulation cathodique (stimulation inhibitrice). Cette activité dépendante de la polarisation peut résulter de l'organisation spatiale des neurones. La stimulation cathodique provoque un flux de courant de sortie qui génère une hyperpolarisation somatique et une dépolarisation dendritique apicale, tandis que la stimulation anodique crée un courant intérieur qui entraîne une hyperpolarisation des régions dendritiques apicales et une dépolarisation du soma (Zaghi et al., 2010).

Les effets excitateurs de la stimulation anodique et inhibiteurs de la stimulation cathodique restent un consensus relatif. En effet, plusieurs données de la littérature questionnent cet effet polarité dépendante. Une étude récente a suggéré que la stimulation des régions non motrices permet des effets inhibiteurs limités de la stimulation cathodique (Jacobson et al., 2012). Une autre revue de la littérature a également conclu que la stimulation cathodique n'altère pas de façon significative les fonctions cognitives (Filmer et al., 2014).

Des études pharmacologiques au niveau du cortex moteur primaire chez l'homme ont révélé que les récepteurs glutamatergiques, en particulier les récepteurs NMDA, sont impliqués dans les processus liés à la plasticité induite par la tDCS. Dans ces études, l'administration d'agonistes des récepteurs NMDA a même amélioré les effets de la stimulation anodique (Nitsche et al., 2004). En accord avec ces résultats, il a été démontré que les antagonistes des récepteurs NMDA bloquaient les effets excitateurs ainsi que les effets inhibiteurs de la stimulation par courant continu sur l'excitabilité motrice corticale (Nitsche et al., 2004). Le calcium médié par les récepteurs NMDA est une composante essentielle de la plasticité

synaptique ce qui suggère que la dynamique intracellulaire du calcium est impliquée dans la résultante de la stimulation par courant continu. Ces résultats appuient l'idée que la neuroplasticité induite par la tDCS est à la fois dépendante du calcium et des récepteurs NMDA et que son mécanisme est comparable à longs termes à celui de la potentialisation et de la dépression des synapses glutamatergiques (Malenka and Bear, 2004). Cependant, les effets de la tDCS ne se limitent pas à son action immédiate sur le potentiel membranaire (Stagg et al., 2018).

La tDCS peut également influencer la modulation des systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques, qui ont toujours été associés à la pathogenèse des troubles affectifs (pour revue (Wiegand et al., 2016)).

Effet local et au-delà

La plupart des connaissances sur la physiologie de la tDCS proviennent, comme pour la TMS, d'études sur le cortex moteur humain. Cependant, les effets physiologiques de la tDCS sur d'autres régions corticales ont également été explorés, les mesures de potentiels évoquées, l'EEG et l'imagerie fonctionnelle ont contribué à une meilleure compréhension du mécanisme d'action de la tDCS. Alors que les effets directs sur le site de stimulation étaient au centre des recherches au cours des premières années, l'impact de la tDCS sur l'activité des réseaux corticaux est récemment devenu un nouveau sujet de recherche. De ce fait, plusieurs méthodologies ont été combinées avec la tDCS afin de fournir un moyen plus direct de quantifier les changements produits au niveau cérébral. La tDCS peut être utilisée conjointement avec des techniques comme la TMS, l'IRMf et l'EEG.

Les effets précurseurs de la tDCS ont été mesurés par l'application de la TMS au cortex moteur et l'enregistrement de la taille des PEM après différentes intensités de stimulation anodique et cathodique. Il a été démontré que la stimulation cathodique diminuait la taille des PEM par rapport à la ligne de base, tandis que la stimulation anodique produit l'effet inverse. L'évolution temporelle a également été mesurée, montrant un retour graduel à la ligne de base à peu près au même rythme pour les deux polarités, ce qui met en évidence des changements cérébraux continus après la fin de la stimulation (Nitsche et Paulus, 2000). En effet, cet effet peut durer de quelques minutes à plus de 24 heures selon les paramètres de stimulation (Monte-Silva et al., 2010).

La combinaison de la tDCS et de l'IRM est également une piste de recherche intéressante. La spectroscopie par résonance magnétique a été utilisée pour évaluer l'effet de plasticité

synaptique de la tDCS (e.g. les systèmes GABA et glutamate) (Stagg and Nitsche, 2011). Au-delà de ces effets locaux, la tDCS induit des modifications fonctionnelles des réseaux corticaux et sous-corticaux l'IRMf peut être également utilisée afin d'évaluer cela. De récentes études en IRMf-TDCS-IRMf ont suggéré que la stimulation des surfaces corticales pourrait modifier davantage l'état des régions en réseau. Par exemple, Hampstead et ses collaborateurs (2014) (Hampstead et al., 2014) ont constaté que la tDCS pariétale-frontale modifiait l'activité de l'hippocampe et du noyau caudé. Cela peut être intéressant quand on considère la modulation d'un réseau qui implique des régions cérébrales plus profondes. Cependant, il est important de considérer que le courant peut également circuler dans des zones qui ne sont pas nécessairement prévues initialement. L'IRMf peut d'abord être utilisée pour identifier les régions du cerveau impliquées dans un processus spécifique. La tDCS peut alors moduler ces régions, et les modifications peuvent être à nouveau observées en IRMf. De plus, l'IRMf peut être utilisée pour explorer les changements directs du réseau modulé après ou pendant la tDCS. Certaines machines de tDCS sont également IRM compatibles (Woods et al., 2016).

Enfin, la tDCS peut être combinée à l'EEG, ce qui permet d'obtenir une meilleure résolution temporelle que l'IRMf et de mieux comprendre l'excitabilité corticale avant et après la tDCS comparativement à la TMS en raison de sa meilleure résolution spatiale (Schestatsky et al., 2013). Jusqu'à présent, il y a eu peu d'études combinant la tDCS et l'EEG (Meinzer et al., 2014). L'EEG peut être utilisé pour examiner les effets d'excitabilité corticale de la stimulation avant et après stimulation, ce qui permet de découvrir des marqueurs de l'effet de la tDCS (Schestatsky et al., 2013).

Principe d'utilisation

Concernant le principe d'utilisation de la tDCS, le courant continu est généralement appliqué au moyen d'électrodes en caoutchouc conducteurs insérées dans une éponge imbibée d'une solution saline (NaCl). Le contact électrode-peau peut également être réalisé par une couche suffisamment épaisse d'un autre milieu de contact à base d'électrolyte, tel qu'un gel. Une concentration moyenne de NaCl comprise entre 15 et 140 mM est rapportée pour minimiser de manière optimale le désagrément pendant la stimulation (Dundas et al., 2007). Les électrodes sont connectées à un stimulateur délivrant un courant constant, ce qui est essentiel pour assurer une force de courant stable afin de garantir des effets fiables de la tDCS.

Les effets de la tDCS y compris son efficacité sont influencés par plusieurs paramètres. Ces paramètres sont à prendre en compte afin d'interpréter les résultats induits par la stimulation.

Parmi ces paramètres, il est nécessaire de considérer le positionnement des électrodes et la polarité de la stimulation, la densité du courant (i.e. la force du courant/zone stimulée), la durée de stimulation, la taille des électrodes. De plus, plusieurs variables interindividuelles jouent également un rôle dans l'effet de la tDCS.

Concernant le **positionnement des électrodes**, il est important que la région cible se trouve sur la surface corticale, le courant induit ne pénètre pas les régions profondes du cerveau. Des études de modélisation ont démontré que la distribution du courant peut varier d'un sujet à l'autre, même lorsque le montage des électrodes est similaire, en raison de caractéristiques anatomiques telles que l'épaisseur et la composition du crâne (Opitz et al., 2015). Plusieurs autres paramètres sont également à considérer afin d'analyser l'effet induit selon le positionnement des électrodes. En effet, il est important par exemple de respecter une certaine distance entre l'anode et la cathode afin d'éviter un effet 'shunt' et donc une mauvaise diffusion du courant. Cette distance est dépendante de l'intensité du courant mais également de la taille des électrodes. Certaines équipes placent les deux électrodes au niveau du cerveau, d'autres choisissent un positionnement extra-céphalique pour l'une des deux électrodes. Un avantage important d'une électrode extra-céphalique est qu'elle aide à exclure l'effet de l'électrode de référence sur la modulation corticale, en focalisant considérablement le courant sur l'électrode active (Nitsche and Paulus, 2001). Cependant, des différences dans l'emplacement de l'électrode extra-céphalique pourraient modifier la direction du courant. Par exemple, passer d'un emplacement sur le bras supérieur controlatéral à un autre sur l'avant-bras pourrait déplacer le courant dans les régions pariétales plutôt que frontales (Bikson et al., 2010). Néanmoins, cette préoccupation n'est pas nécessairement unique au placement extra-céphalique, car les différents emplacements des électrodes céphaliques et l'influence des facteurs anatomiques peuvent également modifier la direction du courant (Bikson et al., 2010; Datta et al., 2011).

L'effet focal de la stimulation dépend en grande partie de la **taille des électrodes**. En effet, il est de plus en plus courant d'avoir une électrode cible plus petite, plus focale et une électrode de référence plus grande pour éviter une stimulation significative du site de référence. Les électrodes les plus couramment utilisées ont une taille comprise entre 25 et 35 cm^2 (5×5 cm et 5×7 cm) (Utz et al., 2010) (Figure 10) et la pertinence des dimensions peut dépendre du site de stimulation. Plus récemment, il a été introduit la HD-TDCS (High Definition TDCS) (Villamar et al., 2013). Elle se compose de cinq petites électrodes, une seule anode entourée de quatre cathodes, ou vice versa (DaSilva et al., 2015) (Figure 10). Il a été démontré que ce montage

améliore la focalisation spatiale et permet de surmonter les problèmes observés lors de l'utilisation d'éponges carrées, dans lesquelles la plus forte concentration de densité de courant est observée le long des bords droits de l'éponge(Miranda et al., 2006).

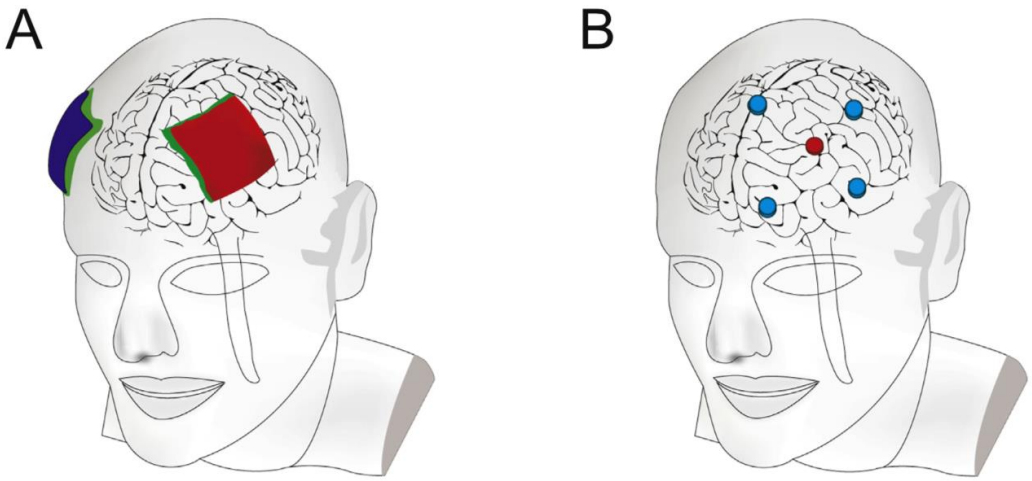

Figure 10 Représentations de différents protocoles de tDCS

Illustrations schématiques des placements d'électrodes du système TDCS classique (A) et du système TDCS haute définition (B). (Adaptées de (Shen et al., 2016)).

Afin de **positionner** au mieux les électrodes, il existe plusieurs systèmes avec des précisions différentes. Le plus classiquement utilisé est le système EEG. Il est également possible d'utiliser des systèmes de neuronavigation avec une IRM du patient effectuée au préalable. Une autre technique consiste à localiser le cortex moteur à l'aide de la TMS et partir ensuite de cette zone afin de localiser la cible (Thair et al., 2017).

Généralement, la plupart des **durées de stimulation** varient entre 5 et 30 minutes, avec une intensité de courant entre 1 et 2 mA (Bikson et al., 2009). Des intensités de courant allant jusqu'à 4 mA ont été testées (Chhatbar et al., 2017), cependant le seuil de sécurité recommandé pour les études chez l'homme est de 2 mA (Iyer et al., 2005). Hoy et ses collaborateurs (Hoy et al., 2014) ont testé l'effet de plusieurs intensités de stimulation sur l'amélioration des performances cognitives chez les patients atteints de schizophrénie. Ils ont mis en avant qu'une stimulation de 2 mA produisait des effets supérieurs à une stimulation de 1 mA ou à une stimulation placebo. Il a été démontré que la durée de stimulation modulait le temps avant que l'excitabilité corticale ne revienne aux niveaux de base après la stimulation (Nitsche et Paulus, 2001). Par exemple, le

fait de recevoir 9 minutes de tDCS créée des effets pouvant aller jusqu'à 30 minutes, alors que la stimulation pendant 13 minutes augmente ce post-effet à 90 minutes. De plus, la durée de stimulation modifie également l'effet de la polarité. Une étude a montré qu'après environ 26 minutes de stimulation anodique, un effet inhibiteur en résultait plutôt qu'une excitation (Monte-Silva et al., 2010). De même, une stimulation cathodique de 2 mA pendant 20 minutes entraîne des changements excitateurs (Batsikadze et al., 2013). Ces études illustrent que les effets de la durée et de l'intensité de la stimulation ne sont pas nécessairement linéaires et que la relation entre ces deux variables doit être explorée d'une manière plus spécifique.

La **variabilité interindividuelle** est également un paramètre à considérer notamment dans les études cliniques. Selon la revue de la littérature de Li et al. (Li et al., 2015), plusieurs éléments sont à prendre en ligne de compte comme l'âge, le sexe, l'épaisseur des cheveux, le niveau de certains neurotransmetteurs…. Une étude a montré que les homozygotes L/L pour le transporteur de sérotonine (SLC6A4) présentaient une amélioration significativement plus forte que les porteurs d'allèles courts après la tDCS (Brunoni et al., 2013). De plus, les polymorphismes génétiques de la COMT et du BDNF semblent influencer les effets de la tDCS sur le fonctionnement cérébral (Wiegand et al., 2016).
De plus, les effets de la polarité dépendent également de l'état de l'activité corticale de chaque individu lors de la mise en place de la stimulation, ceci peut être influencé par une multitude de facteurs (e.g. la vigilance, la consommation de caféine). Cet effet peut induire chez certains participants des effets anodiques facilitateurs et chez d'autres un effet inhibiteur (Krause and Cohen Kadosh, 2014). De plus, comme précisé auparavant, certains polymorphismes génétiques peuvent également influencer l'excitabilité corticale post tDCS (Wiegand et al., 2016).

Tolérance

Aucun effet indésirable grave n'a été signalé avec l'utilisation de la tDCS avec une intensité de 1 à 2 mA (Arul-Anandam et al., 2009). Cependant, des effets secondaires temporaires sont décrits, tels que des maux de tête, une sensation cutanée de picotement ou de brûlures aux sites de stimulation, une fatigue modérée, une rougeur de la peau sous les électrodes, une difficulté à se concentrer, des changements aigus de l'humeur et des nausées (Brunoni et al., 2011; Poreisz et al., 2007). Ces effets sont auto-déclarés chez environ 17 % des personnes en bonne santé. L'effet secondaire le plus souvent rapporté est une sensation cutanée, bien que celle-ci ait

tendance à s'atténuer lorsque le courant se stabilise (Nitsche et al., 2008). Il peut également être réduit en appliquant une solution saline type NaCL à 0.9 %, en utilisant une procédure de montée en puissance ou de descente en rampe lors de l'activation ou de la désactivation de la tDCS (DaSilva et al., 2011) et en utilisant des électrodes de plus petite taille (Turi et al., 2014). Afin de surveiller les effets secondaires potentiels, Brunoni et al (2011) ont publié un questionnaire sur les effets indésirables. L'utilisation de ce questionnaire est recommandée lors de la mise en place d'un protocole de stimulation par tDCS.

La tDCS dans la prise en charge du TOC résistant

Comme pour la rTMS, les hypothèses d'anomalies neurophysiologiques proposées pour expliquer le TOC font également de la tDCS une candidate naturelle à son traitement. Plusieurs cibles ont été examinées dans les différentes études cliniques publiées à ce jour : le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex orbito-frontal, l'aire motrice supplémentaire et le cervelet droit. Entre 2013 et 2019, 13 études évaluant l'effet thérapeutique de la tDCS sur les symptômes obsessionnels compulsifs ont été publiées. On dénombre 7 études de cas, 3 études en ouvert et 3 études contrôlées randomisées (Tableau 4).

La 1ère étude de cas a été publiée en 2013 par l'équipe de Volpato et al. (Volpato et al., 2013). Ils ont utilisé la tDCS et la rTMS chez un patient de 35 ans souffrant d'un TOC sévère, pharmaco-résistant et ayant comme pathologie comorbide, un épisode dépressif majeur et un trouble anxieux généralisé. Le schéma de protocole était une succession de tDCS (d'abord actif puis placebo) et de rTMS (d'abord actif puis placebo). Une pause d'une semaine était observée lors du passage d'un traitement actif à un traitement placebo (tDCS ou rTMS), par contre, deux semaines de pause ont été observées lors du passage de la tDCS à la rTMS. Les paramètres tDCS utilisés étaient : 10 séances sur 2 semaines, une stimulation par jour à 2 mA avec l'électrode cathodique située au niveau du CPFDL gauche (F3 selon la méthode EEG 10-20) et l'électrode anodique (électrode de référence) située au niveau de la nuque. Les paramètres utilisés pour la rTMS étaient : 1 Hz, à 90% du seuil moteur de repos, pendant 20 minutes, avec 10 séances, sur 2 semaines (une séance par jour). Une IRMf a été effectuée au début, puis après chaque série de séances thérapeutiques. Les auteurs rapportent, sur l'IRMf de base, l'existence d'une asymétrie d'excitabilité inter-hémisphérique, avec globalement une hyper-excitabilité à gauche et une hypo-excitabilité à droite. Les auteurs n'ont retrouvé aucune amélioration de la symptomatologie TOC quelle que soit la technique utilisée (tDCS ou rTMS). Cependant, la tDCS en actif a entrainé une amélioration de la symptomatologie dépressive et anxieuse de manière importante. De plus, la tDCS avait diminué l'asymétrie de l'excitabilité inter-hémisphérique constatée à l'IRMf.

A partir de cette publication princeps, plusieurs autres études ont été menées avec une grande hétérogénéité en termes de site de stimulation mais également d'autres paramètres de stimulation comme la taille des électrodes, le nombre de séances, les caractéristiques cliniques des patients. Ces études sont résumées dans le Tableau 4.

Publication	Type d'étude	Participants	Résistance	Position Anode/Cathode	Résultats
Volpato et al., 2013	Case report	1	Oui	Anode : cou Cathode : DLPFC gauche 2 mA, 20 min, 10 jours Electrodes : 35 cm^2	Pas de changements dans le score Y-BOCS Amélioration de la dépression et de l'anxiété Evaluation : post séance
Narayanaswamy et al., 2015	Case report	2	Oui	Anode : SMA Cathode : Zone supraorbitaire droite 2 mA, 2x20 min/jours, 10 jours Electrodes : 35 cm^2	Amélioration de l'Y-BOCS de 40 % et 46 % chez les 2 patients après les séances Maintien de l'effet à 1 pour un patient et 2 mois pour le 2ème
Mondino et al., 2015	Case report	1	Oui	Anode : Cortex occipital droite Cathode : FP1 2 mA, 2x20 min/jours, 5 jours Electrodes : 100 et 35 cm^2	Amélioration de l'Y-BOCS de 26 % après 1 mois des séances Pas d'effet après les séances
D'Urso et al., 2016a	Case report	1	Oui	Anode : SMA Cathode : Deltoïde droit Cross over : électrode inversée 2 mA, 20 min, 20 jours Electrodes : 25 cm^2	Aggravation des symptômes (+11 % à l'Y-BOCS) quand anode au niveau de SMA. Amélioration de l'Y-BOCS de 30 % quand la cathode est au niveau de la SMA Evaluations : fin des séances
Bation et al., 2016	Open trial	8	Oui	Anode : Cervelet droit Cathode : COF gauche 2 mA, 2x20 min/jours, 5 jours Electrodes : 35 cm^2	Amélioration de l'Y-BOCS de 26 % au 3 évaluations Evaluations : post séances, 1 mois et 3 mois
Silva et al., 2016	Case report	2	Oui	Anode : Deltoïde gauche Cathode : SMA 2 mA, 30 min, 20 jours Electrodes : 25 cm^2	18 % d'amélioration à l'Y-BOCS chez le 1er patient à 6 mois. Pas d'amélioration pour le 2ème Evaluation : 4 semaines, 12 semaines, 6 mois
Goradel et al., 2016	Case report	1	Non	Anode : COF droit Cathode : COF gauche 2 mA, 20 min, 15 jours Electrodes : 25 cm^2	64 % d'amélioration à l'Y-BOCS à 2 semaines. Evaluations : après les séances, 2 semaines
Dinn et al., 2016	Open trail	5	Oui	Anode : DLPFC gauche Cathode : COF droit 2 mA, 20 min, 15 jours Electrodes : 35 cm^2	23 % d'amélioration à l'Y-BOCS à 1 mois mais pas à 3 mois. Evaluations : après les séances, 1 et 3 mois.
Hazari et al., 2016	Case report	1	Oui	Anode : SMA Cathode : Zone supra orbitale droite 2 mA, 2x20 min, 10 jours Electrodes : 35 cm^2	80 % d'amélioration à l'Y-BOCS à la fin de la stimulation Maintien de l'effet à 7 mois

Palm et al., 2017	Case report	1	Oui	Anode : DLPFC gauche Cathode : DLPFC droit 2 mA, 2x30 min, 20 séances en 2 semaines	22 % d'amélioration à l'Y-BOCS 2 semaines Evaluation : post séances.
Najafi et al., 2017	Open trial HD-tDCS	42	Oui	Anode : pariétale, occipitale, temporale Cathode : Région supra orbitaire et FP2 2 à 3 mA, 30 min, 15 séances en 3 semaines	Amélioration des scores à la Y-BOCS entre la baseline et à 1 mois et 3 mois post tDCS. Diminution de 10 points à la Y-BOCS
Todder et al., 2017	Etude contrôlée	12	Oui	Anode : Epaule droite Cathode : FPz 2mA, 20 min, 3 séances Cross over changement de mode après 3 stimulations Chaque mode est espacé d'une semaine Electrodes : 35 cm^2	Evaluation après les 3 séances Pas d'effet sur la Y-BOCS Diminution de l'anxiété induite par les obsessions uniquement suite à la stimulation cathodique
Kumar et al., 2019	Open Trial	20	Oui	Anode : Zone supra orbitale droite Cathode : SMA 2MA, 20 min x2/j, 10 jours Electrodes : 25 cm^2	Evaluation : une semaine après la dernière séance. Diminution de 16 % à l'Y-BOCS
Yekta et al., 2015	RCT	20 10 actifs 10 placebos	NC	Anode : DLPFC droit Cathode : DLPFC gauche 2 mA, 20 min, 15 jours Electrodes : 35 cm^2	Amélioration des obsessions. Pas d'évaluation avec la Y-BOCS Amélioration de la prise de décision dans le groupe actif
D'Urso et al., 2016b	RCT Schéma croise	12 6 anodes 6 cathodes	Non	Anode : SMA Cathode : Deltoïde droit 2 mA, 20 min, 20 jours Electrodes : 35 et 25 cm^2	Aggravation des symptômes sous stimulation anodique (+9% à l'Y-BOCS), amélioration sous stimulation cathodique (-20% à l'Y-BOCS). Les patients dont l'état s'est aggravé sous la cathode ont montré une amélioration sous stimulation anodique
Gowda et al., 2019	RCT	25	Oui	Anode : SMA Cathode : Zone supra orbitale droite 2 mA, 2x20 min/ jours, 5 jours Electrodes : 35 cm^2	22 % d'amélioration à l'Y-BOCS dans le groupe actif. Evaluation après les séances.
Bation et al., 2019	RCT	21 patients 10 actifs 11 placebos	NC	Anode : Cervelet droit Cathode : COF gauche 2 mA, 2x20 min/jours, 5 jours Electrodes : 35 cm^2	Evaluation après les séances à 1 mois et 3 mois. Effet de la stimulation active après les 10 séances. Pas de différence d'effets à 1 mois et 3 mois

Tableau 4 Récapitulatif des études menées en tDCS dans le TOC

SMA : aire motrice supplémentaire ; NC : non connue ; RCT : étude contrôlé randomisée ; COF G : cortex orbito-frontal gauche ; DLPFC : cortex préfrontal dorso-latérale ; HD-tDCS : high definition tDCS ; FP1 : pré-fontal 1 ; FPz : pre-frontale zero ; en gras étude ayant cibleé la SMA.

La SMA constitue là aussi une cible intéressante avec des résultats encourageants, avec 7 études qui se sont intéressées à cette cible. Cependant, la polarité reste à déterminer. D'Urso et al., 2016 (D'Urso et al., 2016a) ont mené un essai clinique en cross-over avec une stimulation anodique puis cathodique au niveau de la SMA avec un placement extracéphalique de la 2ème électrode. Leurs résultats vont dans le sens d'un bénéfice clinique sous stimulation cathodique (-20%) et une aggravation des symptômes sous stimulation anodique (+9%). De plus, les patients dont l'état s'est aggravé sous la cathode ont montré une amélioration dans un 2ème temps sous stimulation anodique. Ce résultat peut être expliqué par la nécessité d'appliquer une stimulation inhibitrice sur une zone plutôt suractivée dans le TOC. Ce résultat est confirmé également par une étude en ouvert menée par une autre équipe avec là aussi la cathode placée au niveau de la SMA et l'anode au niveau de la zone supraorbitale droite (Kumar et al., 2019). Cette équipe met en avant une amélioration à court terme des symptômes de TOC après 20 séances de tDCS. De plus, nous avons mené un essai ouvert incluant 21 patients avec le même montage d'électrodes mais un nombre inférieur de séances (10 séances) et nous retrouvons également des résultats positifs. Cet essai est détaillé par la suite dans le chapitre « Travail expérimental » de ce manuscrit. Néanmoins, l'équipe de Gowda et al. (Gowda et al., 2019) dans un essai clinique randomisé met en avant également une amélioration des symptômes de TOC, uniquement dans le groupe actif, avec un montage inverse par rapport au précèdent. En effet, ils ont effectué 10 séances de stimulation anodique de la SMA et cathodique au niveau supra orbital droit.

En conclusion, malgré la multiplication des études cliniques et les résultats plutôt encourageants, il est difficile à l'heure actuelle de statuer sur la place de la tDCS dans la prise en charge du TOC résistant. Les études sont majoritairement en ouvert avec de faibles effectifs. De plus, les données de la littérature, mettent en avant la complexité des mécanismes d'action de la tDCS et la nécessité de mettre en place des études en neuro-imagerie ou en neurophysiologie afin de mieux caractériser la diffusion du champ électrique et les zones potentiellement impactées par cette stimulation.

Au total, la prise en charge du TOC regroupe plusieurs alternatives, psychothérapeutique, pharmacologique, stimulation non invasive, chirurgies lésionnelles et stimulation cérébrale profonde. Malgré une offre de soins vaste, certains patients connaitront une amélioration très partielle et insuffisante de leurs symptômes. Cette variabilité nous amène à nous interroger sur les facteurs prédictifs de réponse thérapeutique. Les données de la littérature concernant ces facteurs prédictifs seront présentées dans le chapitre suivant.

IV. Facteurs prédictifs de la résistance thérapeutique

Comme décrit précédemment, les données récentes de la littérature suggèrent que le TOC est un trouble hétérogène dont la présentation clinique, la neurobiologie et la réponse thérapeutique varient d'un patient à l'autre. Sur le plan thérapeutique, 40 à 60 % des patients répondent adéquatement à un essai de traitement par IRS. Les avancées thérapeutiques en termes de psychothérapie et de techniques de neurostimulation ont permis d'améliorer cette réponse qui reste cependant très hétérogène et insatisfaisante. De ce fait, la détermination a priori de facteurs prédictifs cliniques et biologiques de la réponse au traitement aiderait à la prise de décision thérapeutique. Dans ce paragraphe, je présenterai les données de la littérature concernant les facteurs cliniques mais également pharmacogénétiques prédictifs de réponse, deux aspects abordés ensuite dans la partie « Travail expérimental » de ce manuscrit.

IV. 1. Facteurs cliniques prédictifs

Pour expliquer cette absence de réponse thérapeutique, plusieurs études ont cherché à déterminer des signes cliniques prédictifs. Mataix-Cols et al. (Mataix-Cols et al., 1999) rapportent **qu'un âge de début précoce** et une **durée plus longue** de la maladie peuvent contribuer à une réponse partielle à la clomipramine et aux ISRS. Dans 2 autres études, l'apparition précoce de la maladie prédisait une faible réponse aux IRS (DeVeaugh-Geiss et al., 1990; Ravizza et al., 1995) alors que dans 9 autres études, aucune association de ce type n'a été trouvée (Ackerman et al., 1998; Cavedini et al., 1997; da Conceição Costa et al., 2013; Erzegovesi et al., 2001; Millet et al., 2004; Rosario-Campos et al., 2001; Shavitt et al., 2006; Storch et al., 2006; Uguz et al., 2006). Deux études, ayant pour objectif principal de comparer la réponse au traitement du TOC à déclenchement précoce par rapport au TOC à déclenchement tardif, ont révélé des résultats contradictoires (Shavitt et al., 2006; Uguz et al., 2006). Une étude a utilisé une définition plus stricte, quoique arbitraire, de l'apparition (≤ 10 ans contre ≥17 ans) (Uguz et al., 2006), et l'autre étude a utilisé un seuil arbitraire de 17 ans pour différencier les deux groupes (Rosario-Campos et al., 2001). Il est possible que le TOC très précoce (< 10 ans) soit un phénotype plus distinct caractérisé par une faible réponse aux IRS (Rosario-Campos et al., 2001).

Trois études ont révélé que **la durée de la maladie** était un prédicteur d'une faible réponse (Ravizza et al., 1995; Stein et al., 2001; Storch et al., 2006), tandis que sept autres études n'ont pas trouvé de relation (Ackerman et al., 1998, 1994; Cavedini et al., 1997; Denys et al., 2003; Rosario-Campos et al., 2001; Shavitt et al., 2006; Tükel et al., 2006). Stein et al. (2001) publient

que seuls les patients avec plus de **symptômes sévères** et une **durée de maladie** plus longue ne répondent pas au citalopram. Cependant, Ackerman et al., en 1994 et en 1998, montrent **qu'un âge de début précoce** de la maladie est un facteur prédictif de non-réponse à la clomipramine et de bonne réponse à la fluoxétine. Selon ces données de la littérature, il est important de moduler la durée de l'évolution de la maladie en fonction d'autres variables. En effet, durée longue de la maladie est souvent associée à son apparition plus précoce et à plusieurs essais thérapeutiques. Ces deux éléments peuvent être des prédicteurs indépendants de la réponse au traitement.

La gravité initiale de la maladie objectivée par le score à la Y-BOCS ne peut être considérée comme un facteur prédictif fiable de la réponse au traitement en raison de l'incohérence des données de la littérature (Hazari et al., 2016). La prédominance des symptômes obsessionnels ou compulsifs n'a pas été associée à une réponse au traitement dans une étude (DeVeaugh-Geiss et al., 1990). L'étude de Mataix-Cols et al. (1999) a trouvé que la présence de **rituels compulsifs** plus importants prédisait une faible réponse.

Les **antécédents familiaux** de TOC ne sont pas associés à une moins bonne réponse au traitement par IRS (Erzegovesi et al., 2001). Cependant, ce dernier facteur est associé à une moins bonne réponse aux TCC (Turner et al., 2018).

Les données concernant le lien entre le **sexe** et la réponse au traitement sont également non conclusives (Mundo et al., 1999).

Le lien entre l'**insight** et la réponse thérapeutique sont également controversés bien qu'il existe certaines indications qu'un mauvais insight puisse prédire un résultat défavorable à longs termes (Catapano et al., 2001; Matsunaga et al., 2002; Neziroglu et al., 2004; Ravi Kishore et al., 2004). Ces études se basent sur l'idée qu'un faible insight est à l'origine d'une mauvaise observance médicamenteuse et donc d'une mauvaise réponse thérapeutique. Cependant, d'autres études (Eisen et al., 2004) révèlent que le degré d'insight mesuré par l'échelle d'évaluation des croyances de Brown (BABS) ne permet pas de prédire la réponse à la sertraline, c'est-à-dire que les patients ayant un mauvais insight répondraient à la sertraline aussi bien que les patients ayant un bon insight. De plus, l'insight s'améliore avec la diminution des symptômes du TOC.

L'aspect **dimensionnel** du TOC peut également constituer un facteur prédictif de la réponse thérapeutique. Plusieurs études ont exploré l'impact des dimensions dans la réponse aux traitements par TCC et IRS. En effet, certaines dimensions sont plus souvent associées à des formes sévères de la pathologie. La dimension d'accumulation (hoarding) est associée à des scores élevés de la Y-BOCS reflétant la sévérité de la maladie, mais cette association est observée avec les compulsions et non avec les obsessions (Lochner et al., 2005; Wheaton et al.,

2008). La dimension pensées agressives est souvent associée aux formes sévères de la pathologie, à une évolution chronique et à plus de comorbidité (Dos Santos et al., 2011). Concernant la réponse aux traitements pharmacologiques, Mataix-Cols et al. (1999) ont évalué l'effet de 4 IRS contre un placebo chez 354 patients présentant un TOC. Ils retrouvent une moins bonne réponse aux IRS chez les patients présentant la dimension d'accumulation. Un résultat similaire a été retrouvé par Samuels et al. en 2002 (Samuels et al., 2002) mais ce résultat n'a pas été confirmé par une étude plus récente (Saxena et al., 2007) effectuée chez 79 patients atteints de TOC traités par la paroxétine, dont 34 présentant la dimension d'accumulation. A l'inverse, d'autres études ont montré une amélioration plus importante sous IRS concernant les dimensions d'agressivité et sexuelle/religieuse comparée aux autres dimensions (Landeros-Weisenberger et al., 2010; Samuels et al., 2002). Cependant, ce résultat n'a pas été confirmé par l'étude de Hasanpour et al. (Hasanpour et al., 2018), en effet dans leur étude les patients présentant des obsessions sexuelles et de contamination sont plus résistant à un traitement par fluvoxamine. De nombreuses études ont montré de façon constante que la dimension d'accumulation est prédictive d'une mauvaise réponse au traitement, quel que soit le type d'intervention (Bloch et al., 2014; Mataix-Cols et al., 1999). Le DSM-V classe le 'hoarding' comme un désordre indépendant. Les études faisant état d'une faible réponse au traitement chez les patients présentant un hoarding peuvent avoir inclus des patients atteints d'un trouble d'accumulation primaire. L'association entre la réponse au traitement et la présence d'un hoarding primaire et/ou secondaire n'est pas explicitée dans la littérature. Dans l'ensemble, il semble que les dimensions de symétrie, de rangement, de contamination, de lavage et d'accumulation prédisent une mauvaise réponse aux IRS, alors que les dimensions agressive, sexuelle et religieuse semblent associées à une bonne réponse aux IRS.

Concernant la prise en charge par TCC, une revue récente de la littérature (Thorsen et al., 2018) met en avant que les dimensions de contamination, symétrie n'ont pas été associées de façon constante à la réponse thérapeutique. Cependant, une plus grande sévérité des symptômes sexuels, agressifs ou religieux est associée à une moins bonne réponse après une TCC mais à une meilleure réponse après un traitement par IRS.

Récemment, la présence de **phénomènes sensoriels** (Shavitt et al., 2006) et de **signes neurologiques mineurs** (Hollander et al., 2005) a été associée à une bonne mais également à une mauvaise réponse thérapeutique aux IRS, de ce fait ces résultats doivent être répliqués (Jaafari et al., 2013a).

Plusieurs **comorbidités** sont souvent associées au TOC ; parmi elles, certaines sont associées à la réponse thérapeutique. La présence d'un trouble dépressif comorbide n'a pas été associée à

une mauvaise réponse thérapeutique. La présence de **tics** est facteur prédictif de mauvaise réponse chez la population pédiatrique, des résultats similaires n'ont pas été retrouvés chez les adultes (Mataix-Cols et al. 1999). Chez les enfants, la présence de tics est également un facteur de mauvaise réponse au TCC (Turner et al., 2018).

La présence de **troubles de personnalité** comorbides particulièrement schizotypiques (Mataix-Cols et al. 1999) et obsessionnels peut expliquer selon certaines études une moins bonne réponse au traitement pharmacologique. Selon une étude de Gordon et al. (Gordon et al., 2016), la présence d'un trouble de personnalité obsessionnel n'est pas un facteur de mauvaise réponse à un traitement par TCC.

Il a également été décrit dans la littérature que des conditions stressantes influencent la réponse au traitement dans plusieurs troubles mentaux. Concernant le TOC, une étude montre (Gershuny et al., 2008) que les antécédents de traumatisme sont associés à une plus grande résistance au traitement. Inversement, Shavitt et al. (Shavitt et al., 2010) ont constaté que les patients souffrant de TOC ayant subi un traumatisme répondent mieux à un traitement par ISRS que ceux qui n'en ont pas subi.

Au total, d'après une récente revue de la littérature (Hazari et al., 2016), seules quelques caractéristiques cliniques ont été associées de façon constante à la réponse aux IRS. Un mauvais insight, la prédominance des dimensions de symétrie, d'accumulation et de contamination/lavage, ainsi que la présence de certains troubles spécifiques de la personnalité ont été associés à une faible réponse aux IRS. En plus des caractéristiques cliniques, cette revue de la littérature met en avant d'autres paramètres afin d'expliquer la résistance thérapeutique notamment des données de neuro-imagerie, d'EEG, et de neuropsychologie. Ces études nécessitent d'êtres répliquées avec un nombre de patients plus important afin de permettre des conclusions plus solides.

Certains facteurs cliniques peuvent également être prédictifs de la réponse thérapeutique suite à une prise en charge par les techniques de neurostimulation. Singh et al. (Singh et al., 2018), dans une étude naturalistique, ont recherché les facteurs cliniques prédictifs de mauvaise réponse chez 78 patients TOC pris en charge par rTMS. La présence d'une dépression comorbide et un score initialement plus élevé à la Y-BOCS influencent significativement la réponse au traitement par rTMS chez ces patients.

IV. 2. Facteurs génétiques prédictifs

Durant les dernières décennies, plusieurs auteurs ont souligné l'impact des facteurs génétiques dans l'apparition du TOC. Dans cette perspective, plus de 80 gènes candidats ont été étudiés dans le cadre, initialement, d'études familiales, puis d'études de liaisons génétiques, d'associations pan-génomiques et de gènes candidats, leur choix étant basé sur les connaissances physiopathologiques (études de neuro-imagerie et neuropsychologie) et pharmacologiques du TOC.

Aussi, en dehors des facteurs cliniques, une autre piste explicative de la grande hétérogénéité dans la réponse aux traitements pharmacologiques, psychothérapeutiques et par techniques de neurostimulation chez les patients souffrant d'un TOC réside dans la présence de variations génétiques. En effet, le métabolisme, le transport ou encore les récepteurs cibles des médicaments sont différents d'un individu à l'autre.

La pharmacogénétique étudie les mécanismes d'origine génétique intervenant dans la réponse aux médicaments afin de permettre la mise en évidence de critères prédictifs à la fois de l'efficacité mais également de la sécurité d'emploi de ces médicaments.
Afin de mieux comprendre les études réalisées en pharmacogénétique et l'apport de cette dernière à la médecine personnalisée, quelques notions importantes doivent être précisées. Le polymorphisme génétique signifie la présence d'un ou plusieurs variants génétiques dans une population avec des fréquences importantes (Attia et al., 2009; Gardiner and Begg, 2006).
Deux formes de variations génétiques ont été particulièrement étudiées dans le domaine de la pharmacogénétique, les SNP et les VNTR.
Les **SNP** ou « *Single Nucleotide Polymorphisms* » sont des variations ponctuelles d'un nucléotide définies par la coexistence d'au moins deux bases différentes à la même position, chacune avec une fréquence > 1 % (Brookes, 1999). Ils affectent une seule paire de bases (pb) par substitution (remplacement d'un nucléotide par un autre). Ces mutations ponctuelles sont fréquentes dans le génome (1/1000 pb). Leur nombre est estimé à environ 3.10^6 pour le génome humain. Ces SNP peuvent être présents dans la partie codante ou non d'un gène. Leur présence dans la partie codante peut entraîner des modifications dans la constitution en acides aminés. Ils peuvent avoir ainsi comme conséquence de modifier l'activité ou l'expression de la protéine synthétisée. Pour ces SNP, il a été attribué un numéro unique d'identification dans le génome,

appelé « rs » qui peut être ainsi trouvé dans les bases de données génétiques de référence (dBSNP, 2017; HapMap, 2017).

VNTR ou Variable Number of Tandem Repeat consiste en l'insertion ou délétion d'une séquence d'acide nucléique comparé à la séquence de référence. Ils correspondent à des séquences répétées en tandem. Ces insertions/délétions peuvent également se situer à n'importe quel endroit du gène et entraîner ou non de la même façon que les SNP une modification de l'activité protéique et/ou de la synthèse protéique.

Concernant la pharmacogénétique du TOC, parmi les gènes candidats, sont concernés en particulier ceux codant pour des protéines impliquées dans le métabolisme de ces médicaments, c'est-à-dire dans leur pharmacocinétique (PK), à savoir le système du cytochrome P450 (CYP), ou encore dans leurs mécanismes d'action, autrement dit dans leur pharmacodynamie (PD). Dans cette section, je présenterai un aperçu général de chacun des systèmes susmentionnés. Cependant, concernant la pharmacodynamie, une attention particulière sera accordée aux données de la pharmacogénétique en lien avec le système sérotoninergique. En effet, dans le cadre de ce travail, les gènes codant pour le transporteur de la sérotonine (5-HTT) ainsi que deux récepteurs sérotoninergiques (5-HT2A, 5-HT1B) ont été explorés en tant que facteurs prédictifs de la réponse thérapeutique dans le TOC.

La pharmacocinétique des IRS

Étant donné la nécessité d'une dose plus élevée d'antidépresseurs dans la prise en charge du TOC, la détermination de la fonctionnalité du CYP pourrait être particulièrement pertinente dans cette maladie. Les cytochromes P450 sont des enzymes ubiquitaires intervenant dans le métabolisme de substrats endogènes ou exogènes, notamment médicamenteux. Elles sont classées en familles et sous-familles, en fonction de l'homologie de structure. Chez l'homme, les principales enzymes impliquées dans le métabolisme des médicaments sont les CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6, 3A4.

Les cytochromes P450 2C19 et P450 2D6 sont les voies principales du métabolisme des antidépresseurs les plus fréquemment prescrits (Müller et al., 2013). Le CYP2D6 métabolise la plupart des antidépresseurs, y compris tous les antidépresseurs tricycliques, les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, et la plupart des ISRS, principalement la fluoxétine et la paroxétine. Le CYP2C19 métabolise plusieurs antidépresseurs tricycliques et ISRS, dont l'escitalopram et le citalopram. Bien que d'autres enzymes du CYP450, comme le CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9 et CYP3A4, puissent également jouer un rôle important dans le

métabolisme des antidépresseurs, notamment les antidépresseurs tricycliques, le bupropion, le trazodone et certains ISRS (à divers degrés), très peu d'études pharmacogénétiques ont exploré l'impact de ces enzymes dans la réponse thérapeutique aux antidépresseurs et aucune n'a été effectuée dans le TOC (Zai et al., 2014). Par conséquent, nous avons limité ce paragraphe aux CYP2D6 et CYP2C19.

Les enzymes de la sous-famille CYP2C sont caractérisées par des polymorphismes génétiques ayant des conséquences cliniques : soit un risque de toxicité des médicaments lié au statut de métaboliseur lent, soit une baisse d'efficacité des médicaments liée au statut de métaboliseur ultra rapide (Desta et al., 2002). Le *CYP2C19*2* (*rs4244285*), présent à la fois dans les populations asiatiques et caucasiennes, correspond à la mutation G>A en position 681 de l'exon 5 et produit une protéine tronquée par opposition à l'allèle normal ou sauvage désigné *CYP2C19*1*. Le *CYP2C19*3*, retrouvé principalement dans les populations chinoises et japonaises, est caractérisé par un codon stop prématuré (G>A) dans l'exon 4 et conduit à l'absence de détection de la protéine. A l'inverse, le variant *CYP2C19*17* (*rs12248560*), mis en évidence plus récemment, correspond à un phénotype ultra-rapide, avec 2 polymorphismes (-3402C>T et -806C>T), qui conduisent à une augmentation de l'expression du CYP2C19 (Sim et al., 2006). Les variants alléliques du CYP2D6 les plus fréquemment décrits sont *CYP2D6*1, *2* (fonction normale), *CYP2D6*9, *10, *41* (fonction réduite) et *CYP2D6*3,6* (fonction absente) (Hicks et al., 2015).

L'influence de ces polymorphismes sur la réponse au traitement par antidépresseurs, en particulier dans la dépression, n'est pas clairement établie. En effet, 6 revues de la littérature ont été publiées depuis 2004 regroupant les résultats des différentes études menées de 1970 à 2018 (Altar et al., 2013; Kirchheiner et al., 2004; Müller et al., 2013; Porcelli et al., 2011; Solomon et al., 2019; Zhou, 2009). Les études examinées dans le cadre de ces revues montrent des résultats mitigés. D'après les auteurs, le génotypage du CYP2D6 et du CYP2C19 permet de prédire la réponse chez certains patients, sans avoir la certitude que cela se traduira par des meilleurs résultats cliniques ou une meilleure sécurité d'emploi des médicaments. Les auteurs concluent sur la nécessité de mener d'autres études avec une méthodologie robuste afin de déterminer l'utilité du génotypage des cytochromes.

Concernant l'influence de ces polymorphismes dans la réponse aux traitements dans le TOC, nous retrouvons 4 études dans la littérature. La 1ère étude publiée examinant l'association des polymorphismes du *CYP2D6* avec la réponse au traitement n'a retrouvé aucune différence significative dans les concentrations plasmatiques de paroxétine et de venlafaxine entre les

répondeurs et non-répondeurs (Van Nieuwerburgh et al., 2009). Dans cette étude, les 4 polymorphismes du *CYP2D6* explorés ont entraîné des changements importants dans les concentrations plasmatiques des antidépresseurs sans influencer la réponse au traitement. Cependant, les auteurs n'ont pas entièrement évalué l'état du métaboliseur fonctionnel, mais ont plutôt étudié l'association des allèles avec la réponse au traitement. L'étude de Müller et al. (Müller et al., 2012) portait sur 39 patients atteints de TOC et traités par les antidépresseurs suivant : fluoxétine, sertraline, fluvoxamine, paroxétine et citalopram et 35 schizophrènes traités par des antipsychotiques atypiques. Les auteurs n'ont pas retrouvé une association significative entre le statut métabolique du CYP2D6 ou du CYP2C19 et la réponse au traitement ou la survenue d'effets secondaires dans la population globale (TOC et schizophrène). Ils ont ensuite examiné plus particulièrement les patients présentant un statut métabolique ultra-rapide ou un statut métabolique réduit et retrouvent un manque de réponse et/ou l'apparition d'effets secondaires chez la plupart de ces patients. Cependant dans le groupe de patients TOC, ils décrivent qu'une diminution de fonction du CYP2D6 (métaboliseur lent et intermédiaire) était associée à une absence de réponse aux antidépresseurs. L'étude la plus récente sur l'influence des polymorphismes *CYP2D6* et *CYP2C19* chez 184 patients atteints de TOC traités par huit antidépresseurs différents ne retrouve pas d'association statistiquement significative entre la réponse au traitement et le statut métaboliseur (Brandl et al., 2014). Cependant, les patients avec une activité métabolique anormale du CYP2D6 étaient à risque augmenté d'échec pharmacologique par rapport à ceux ayant une activité normale.

La pharmacodynamie des IRS

Les facteurs pharmacodynamiques influent sur l'action des médicaments au niveau moléculaire dans le cerveau. Les médicaments psychotropes ont divers mécanismes d'action pour lesquels de nombreux systèmes de neurotransmetteurs sont impliqués. Les systèmes les plus connus et les plus étudiés sont les systèmes sérotoninergiques, glutaminergiques et dopaminergiques, qui interagissent les uns avec les autres et sont associés à la réponse médicamenteuse et aux effets indésirables des médicaments. Néanmoins, il est important de préciser, du fait de l'hétérogénéité génétique, qu'il y a sans doute de multiples autres gènes qui participent à la non-réponse au traitement pharmacologique.

Concernant l'aspect pharmacogénétique dans le cadre du TOC, nous retrouvons dans la littérature : 2 revues (Brandl et al., 2012; Zai et al., 2014), une étude d'association pan-génomique ou GWAS (genome-wide association study) (Qin et al., 2016) et 25 études de gènes

candidats dont une en langue chinoise (abstract en anglais) (Zhang et al., 2004), un poster (Zai et al., 2013b) et deux conférences présentées en 2009 et 2013 lors du congrès annuel de pharmacogénétique en psychiatrie (Zai et al., 2013a, 2009). Les 3 dernières études ne seront pas discutées dans cette partie. Les différentes études publiées depuis 1997 à novembre 2019 sont listées ci-dessous.

Concernant le système sérotoninergique, les études publiées de pharmacogénétique du TOC s'intéressent aux polymorphismes concernant :le transporteur de la sérotonine (5HTTLPR) (Billett et al., 1997; Di Bella et al., 2002; McDougle et al., 1998; Miguita et al., 2011; Zhang et al., 2004), le récepteur 5-HT1B (Corregiari et al., 2012; Denys et al., 2007; Miguita et al., 2011), le récepteur 5-HT2A (Corregiari et al., 2012; Denys et al., 2007; Miguita et al., 2011; Sina et al., 2018; Tot et al., 2003; Zai et al., 2009; Zhang et al., 2004) et le récepteur 5-HT1A (Alizadeh et al., 2019).

Concernant le système glutaminergique, les études publiées de pharmacogénétique du TOC s'intéressent aux polymorphismes concernant le transporteur glutamatergique (SLC1A1) (Abdolhosseinzadeh et al., 2019; Real et al., 2013; Zhang et al., 2015).

Pour le système dopaminergique, les études publiées s'intéressent aux polymorphismes concernant : les récepteurs dopaminergiques DRD2 et DRD4 (Viswanath et al., 2013; Vulink et al., 2012; Zhang et al., 2004); le transporteur dopaminergique SLC6A2, SLC6A3 (Miguita et al., 2011); le catécholamine-O-méthyltransférase (COMT) (Umehara et al., 2015; Vulink et al., 2012; Zhang et al., 2004), la monoamine oxydase A (MAOA) (Zhang et al., 2004).

Certaines études ont également exploré le lien entre la réponse thérapeutique et les polymorphismes du BDNF (Abdolhosseinzadeh et al., 2020; Real et al., 2009; Taj M J et al., 2018; Umehara et al., 2016). Une seule étude s'est intéressée au lien entre la réponse thérapeutique et le polymorphisme du gène DISP1 (ce gène code pour une protéine impliquée dans le développement de la moelle épinière) (Lisoway et al., 2018).

Récemment, une étude pan-génomique (GWAS) a été menée afin de rechercher un lien entre polymorphismes génétiques et réponse aux traitements par IRS dans le TOC (Qin et al., 2016), l'objectif étant de s'affranchir des limites des études « gènes candidats » à savoir le faible effectif, le nombre limité de variations génétiques connues et les différences d'approches

analytiques entre les études. Dans cette étude, 597 847 SNPs ont été génotypés chez 804 patients atteints de TOC, ayant des données informatives (auto-déclarative) sur les effets des médicaments (514 répondeurs et 290 non-répondeurs). Le SNP le plus important identifié dans cette étude est *rs17162912*, situé près du gène DISP1. DISP1 est situé dans le locus *1q41-q42* qui abrite une microdélétion associée à un syndrome caractérisé par un retard mental important, des problèmes de comportement, des convulsions et des caractéristiques dysmorphiques. Cette étude n'a pas fourni de preuve solide quant à une association entre des SNP présente au niveau du système de neurotransmission glutaminergique et sérotoninergique et la réponse aux IRS.
Les données GWAS peuvent également être utilisées pour générer un indice important connu sous le nom de score de risque polygénique. Ce score constitue une mesure du risque génétique d'un individu conféré par des variables communes du trait étudié. Sur la base des résultats d'un échantillon de découverte en GWAS, il est calculé comme la somme du nombre d'allèles de risque portés par un individu, pondérés en fonction de leur effet. Une seule étude dans le TOC (Alemany-Navarro et al., 2019) a évalué le risque polygénique comme prédicteur de la réponse au traitement par les IRS. Les auteurs ont également évalué si cette association serait modulée par les événements de vie négatifs à l'apparition du trouble. Cette étude ne montre pas d'association entre ces deux facteurs et la réponse aux traitements.

Je vais présenter maintenant plus en détails les données de la littérature concernant les polymorphismes explorés dans le cadre de ce travail, à savoir les polymorphismes en lien avec la forme longue ou courte du transporteur de la sérotonine (5-HTTLPR) et deux récepteurs sérotoninergiques (5-HT1B, 5-HT2A).

Système sérotoninergique et réponse au traitement par IRS

Les études pharmacologiques et neurobiologiques sur le TOC suggèrent que le système sérotoninergique est impliqué dans la pathogenèse de cette maladie (Westenberg, 2007). De plus, l'efficacité prouvée des antidépresseurs sérotoninergiques dans le traitement du TOC a conduit à la notion qu'un dysfonctionnement au niveau du système sérotoninergique jouerait un rôle pivot dans l'étiologie de ce trouble mais également dans la variabilité de la réponse aux traitements.
De nombreux gènes impliqués dans le métabolisme de la sérotonine, le transport, le stockage et les cascades de signalisation ont fait l'objet d'études approfondies au cours de la dernière décennie en relation avec le TOC (Pauls, 2010). Ces gènes candidats comprennent ceux codant

pour le transporteur nommé *SLC6A4* et son promoteur, les récepteurs *HT2A, HT2C*, et *HT1B* et l'enzyme tryptophane hydroxylase (*TPH*).

Le transporteur de la sérotonine

Le transporteur de la sérotonine (5-HTT) est une protéine clé de la recapture de la sérotonine et la régulation de sa concentration au niveau de la synapse (Gaspar et al., 2003), elle est aussi l'une des cibles principales d'action des ISRS. En effet, ces médicaments agissent directement sur le transporteur membranaire de la sérotonine et ont pour action immédiate de bloquer la recapture de cette indolamine, ce qui élève son taux cérébral extracellulaire et augmente ainsi la neurotransmission sérotoninergique. De par ses propriétés physiologiques, il est logique de penser que des variations alléliques du gène codant pour ce transporteur (situé en *17q-11.1-q12*) puissent être un facteur important, non seulement dans la susceptibilité à la maladie, mais surtout dans la réponse individuelle au traitement et, en ce sens, il a reçu le plus d'attention dans le TOC. La région du promoteur, qui contrôle la transcription du gène, contient un polymorphisme fonctionnel appelé 5-Hydroxy Tryptamine Transporter-Linked Polymorphic Region ou *5-HTTLPR* (*rs25531*). Traditionnellement, le *5-HTTLPR* se divise en deux formes : longue (L) permettant une transcription normale du gène, et courte (S) entraînant une diminution de la transcription du gène (Heils et al., 1996; Lesch et al., 1996) (Figure 11). Récemment, la forme L du *5-HTTLPR* a été subdivisée en allèle L_A à haute expression et allèle L_G à basse expression. Il existe jusqu'à 3 allèles L en fonction de l'appartenance ethnique où L_G montre une fonction altérée équivalente à la forme courte S (Hu et al., 2006).

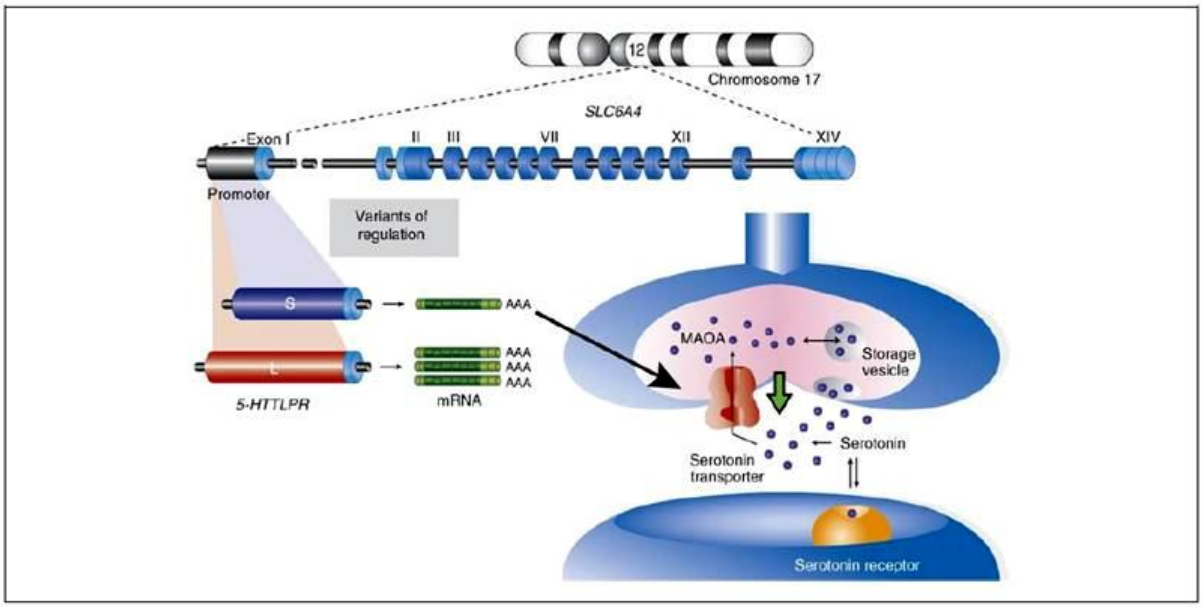

Figure 11 Représentation du mode d'action du transporteur de la sérotonine et du polymorphisme 5-HTTLPR (Canli and Lesch, 2007)

A l'heure actuelle, dans le TOC, plusieurs travaux supportent l'hypothèse d'une possible influence sur la réponse pharmacologique aux ISRS de ce polymorphisme fonctionnel.

Huit études rapportent des résultats contradictoires (Tableau 5) avec seulement 2 études qui mettent en évidence une association positive entre ce polymorphisme et la réponse aux molécules IRS. McDougle et al. (1998) ont mis en évidence une association entre le polymorphisme *5-HTTLPR* et la réponse aux IRS dans les TOC en rapportant que la forme longue de l'allèle de ce gène, produisant des niveaux d'expression 3 fois supérieurs à ceux de l'allèle court, est associée à une réponse moindre aux IRS. Cette étude a été réalisée chez 35 sujets traités pendant 12 semaines par la clomipramine 150-250 mg/j, la fluvoxamine 150-300 mg/j, la fluoxétine 40-80 mg/j, la sertraline 100-200 mg/j ou la paroxétine 40-60 mg/j ; 13/35 patients n'ont pas répondu à l'un de ces traitements. De même, Denys et al. (2007) ont suivi 91 patients atteints de TOC pendant 12 semaines (étude randomisée en double aveugle) et ont montré que la réponse au traitement par la venlafaxine chez ces patients était associée au génotype S/L du promoteur du transporteur de la sérotonine. A l'inverse, d'autres auteurs ne concluent à aucune différence en termes de réponse au traitement entre les 3 groupes de génotype (Denys et al., 2007 ; Billet et al., 1997 ; Di Bella et al., 2002, Miguita et al., 2011). Chez 92 patients italiens atteints de TOC traités par la fluvoxamine 200-300 mg/j pendant 12 semaines, la répartition des « non répondeurs » en fonction des génotypes est de 50% L/L, 41,9% L/S et 42,9% S/S (Di Bella et al., 2002). Billet et al. (1997) n'ont pas montré non plus

d'association entre la réponse aux IRS et *5-HTTLPR* chez les patients traités par la fluoxétine ou la clomipramine. Cela n'exclut pas la possibilité d'une association, notamment du fait du caractère rétrospectif de l'étude. Denys et al. qui, comme précédemment dit, ont établi un lien avec la réponse à la venlafaxine, ne montrent pas d'association significative chez les patients traités par la paroxétine (Denys et al., 2007). Miguitta et al. (2011) n'ont pas montré d'association entre le polymorphisme 5-HTTLPR et la réponse aux traitements par la clomipramine chez 41 patients atteints de TOC. Dans cette étude, 27 patients ont été classés comme bons répondeurs et 14 comme mauvais répondeurs selon la Y-BOCS. Les patients qui ont obtenu une réduction des symptômes de 40 % ou plus à la Y-BOCS après 14 semaines de traitement ont été considérés comme de bons répondeurs. Enfin, selon l'abstract de l'article chinois de Zhang et al., 2004, aucun lien n'a été établi entre la réponse au traitement après 8 semaines d'IRS et le polymorphisme 5-HTTLPR chez 113 patients souffrant de TOC.

Les récepteurs sérotoninergiques

D'autres gènes impliquant le système sérotoninergique tels que ceux codant pour les récepteurs de la sérotonine *5-HT2A* et *5-HT1B* ont été également étudiés.

Le récepteur 5-HT1B module la libération de sérotonine à partir des terminaisons axonales des neurones sérotoninergiques dans les noyaux du raphé. Ce récepteur joue également un rôle dans la fonction des neurones non sérotoninergiques, tels que les neurones gabaergiques et glutaminergiques (Dickel et al., 2007; Nichols and Nichols, 2008). Le *HTR1B* code pour le récepteur 5-HT1B et est situé sur le chromosome 6q13 (Nichols and Nichols, 2008). Le polymorphisme du *HTR1B* le plus testé pour l'association avec le TOC est le 861G>C (rs6296) (Taylor, 2013).

Concernant les données en pharmacogénétiques seules trois études ont exploré le rôle du polymorphisme *861G>C* (*rs6296*) dans la réponse au traitement pharmacologique dans le TOC. L'étude de Denys et al. n'a signalé aucune différence significative pour ce polymorphisme entre les répondeurs et les non-répondeurs à la paroxétine ou la venlafaxine chez 91 patients (Denys et al., 2007). Miguita et al. n'ont pas trouvé d'association entre ce polymorphisme et la réponse au traitement par la clomipramine. Enfin, l'étude de Corregiari et al., a examiné la réponse à 6 antidépresseurs, (clomipramine, fluoxétine, fluvoxamine, citalopram, sertraline et paroxétine) chez 60 patients. Les auteurs ont défini les répondeurs comme ayant un score à la Y-BOCS inférieur à 9 et un score de l'échelle Sheehan Disability Scale inférieur à 10 après traitement par IRS. Les patients dont le score à la Y-BOCS a diminué de moins de 25 % après au moins deux ISRS différents et la clomipramine pendant au moins 8 semaines ont été classés comme non-répondeurs. Dans cette étude, 28 patients ont été considérés comme répondeurs aux traitements. Les auteurs ne trouvent pas de lien entre le polymorphisme *861G>C* du 5HT1B et la réponse aux traitements. Cependant, les auteurs ont également étudié la relation entre les polymorphismes génétiques, la réponse aux traitements et les mesures endocriniennes et sérotoninergiques (taux de sérotonine, prolactine, hormone de croissance et cortisol basal) ; ils ont observé des taux nettement supérieurs de cortisol et prolactine en réponse au traitement avec le citalopram chez les patients présentant le génotype CC.

Le récepteur 5-HT2A est une protéine de la membrane post-synaptique. Sur le plan pharmacogénétique 3 SNPs ont été particulièrement explorés dans le TOC : le *rs6311 (1438G>A),* le *rs6313 (102C>T)* et le *rs6305 (516C>T).*

Le polymorphisme *-1438G>A* dans la région promotrice du gène codant pour le récepteur *HT2A* pourrait avoir un impact fonctionnel, sans qu'il ne soit pour le moment entièrement élucidé. Il module la liaison au facteur de transcription et la méthylation du promoteur. De ce fait, il permettrait également de moduler la transcription du gène (Falkenberg et al., 2011). Les polymorphismes *rs6313 (102C>T)* et le *rs6305 (516C>T)* sont des mutations silencieuses, sans conséquences fonctionnelles de la protéine transcrite (Göthert et al., 1998). De plus, les polymorphismes *rs6311 (-1438G>A)* et *rs6313 (102C>T)* sont en déséquilibre de liaison.
Dans l'étude de Denys et al., les auteurs ont constaté une amélioration de la réponse chez les porteurs du génotype *-1438G/G* chez les patients traités par la paroxétine, mais pas chez ceux traités par la venlafaxine. De plus, tous les patients portant les génotypes *S/L* du 5-*HTTLPR* et *G/G* du *-1438G>A* (n = 9) ont répondu au traitement antidépresseur, ce qui suggère un effet additif des deux polymorphismes. Dans une étude portant sur 58 patients, aucune association entre les polymorphismes *-1438G>A* et *102T>C* et la réponse au traitement n'a été rapportée (Tot et al., 2003). De plus, Zhang et al., dans leur abstract, décrivent une différence significative au niveau du gène du récepteur 5-HT2A à l'état homozygote (*-1438G>A*) entre les « répondeurs » et « non répondeurs » au traitement. En ce qui concerne les autres polymorphismes du HTR2A, Miguita et al. n'ont pas pu détecter d'influence des polymorphismes *102T>C* et *516C>T* sur la réponse au traitement chez les 41 patients. Corregiari et al. rapportent des fréquences significativement plus élevées du génotype *C/C* du polymorphisme *516C>T* chez les non-répondeurs. Une étude récente menée chez 130 patients iraniens atteints de TOC a également examiné le lien entre la réponse au traitement par fluvoxamine (150-300 mg) et les polymorphismes *-1438G>A* et *102C>T*. La réponse au traitement a été considérée comme une réduction de 25 % du score de l'échelle Y-BOCS après 12 semaines de traitement. La comparaison de la distribution génotypique dans les différents groupes de réponse au traitement n'a révélé aucune différence significative pour les deux SNP étudiés. Cependant, deux haplotypes de *HTR2A* ont été associés à la réponse au traitement par la fluvoxamine. En effet, le groupe de répondeurs présentait plus d'haplotypes *A/C* (*-1438A* et *102C*) et moins d'haplotypes *A/T* (*-1438A* et *102T*) que le groupe de non-répondeurs.

Bien que les différents gènes du système sérotoninergique soient considérés comme des bons candidats dans la réponse au traitement dans le TOC, les recherches faites jusqu'à présent n'ont pas encore révélé d'association solide entre les différentes variations géniques connues de ces gènes et la réponse au traitement et, par conséquent, ne permettent pas de prédire la réponse

aux IRS. Ces résultats différents, voire déconcertants, reflètent la complexité de la recherche sur la génétique dans le TOC et la réponse aux traitements.

Référence	Méthodologie	Traitement et durée	Polymorphismes	Evaluation	Résultats
Billett et al., 1997	Etude rétrospective 72 patients TOC 72 contrôles	Fluoxétine ≥ 60 mg/j Clomipramine ≥ 150 mg/j Durée : 10 semaines	5-HTTLPR L/L, L/S, S/S	Réduction ≥ 25% du score initial du Y-BOCS	Pas d'association entre la réponse aux IRS et les génotypes L/L, L/S, S/S
McDougle et al., 1998	Etude familiale 35 patients TOC et leurs parents	Clomipramine 150-250 mg/j Fluvoxamine 150-300 mg/j Fluoxétine 40-60 mg/j Sertraline 100-200 mg/j Paroxétine 40-60 mg/j Durée : 12 semaines	5-HTTLPR L/L, L/S, S/S	Réduction ≥ 35% du score initial du Y-BOCS Et score final du Y-BOCS < 16	Association de l'allèle L à une réponse moindre aux IRS (13/35 patients non répondeurs)
di Bella et al., 2002	Etude prospective 92 patients TOC	Fluvoxamine 200-300 mg/j Durée : 12 semaines	5-HTTLPR L/L, L/S, S/S	Réduction ≥ 35% du score initial du Y-BOCS	Pas d'association entre la réponse à la fluvoxamine et les génotypes L/L, L/S, S/S
Tot et al., 2003	Etude prospective 58 patients 83 témoins	Fluvoxamine 100–300 mg/j, 26 patients; Fluoxétine 20–80 mg/j, 15 patients Sertralin 100–200 mg/j, 17 patients	5-HT2A -1438 G>A 102 C>T	Réponse en fonction de la CGI-I à 3 mois. Répondeur : fortement ou très amélioré	Pas d'association entre les polymorphismes du 5-HT2A et la réponse aux traitements.
Denys et al., 2007	Etude contrôlée randomisée en double aveugle 91 patients TOC	Venlafaxine 300 mg/j Paroxétine 60 mg/j Durée : 12 semaines	5-HTTLPR L/L, L/S, S/S 5-HT1B 861G>C 5-HT2A -1438 G>A	Réduction ≥ 25% du score initial du Y-BOCS	64% des répondeurs ont un génotype S/L (non significatif) Réponse à la venlafaxine significativement supérieure avec le génotype S/L (p = 0,008) Réponse à la paroxétine significativement supérieure avec le génotype G/G du 5-HT2A (p = 0,013)

Miguita et al., 2011	Etude prospective 41 patients TOC	Clomipramine 235,5±40,8 mg/j Durée : 14 semaines	5-HTTLPR L/L, L/S, S/S HT1B 861G>C HT2A 516C>T HT2A 102T>C	Réduction ≥ 40% du score initial du Y-BOCS	Pas d'association entre la réponse à la clomipramine et les génotypes L/L, L/S, S/S
Corregiari et al., 2012	Etude rétrospective 60 patients TOC 30 contrôles	Clomipramine Fluoxétine Fluvoxamine Citalopram Sertraline Paroxétine	5-HT1B G861C 5-HT2A 102 C>T 5-HT2A 516C>T	Réduction ≥ 25% du score initial du Y-BOCS	Présence de plus d'homozygote CC et de l'allèle C du polymorphisme 516C>T du gène HTR2A chez les non-répondeurs (p<0,001)
Zhang et al., 2014 Abstract article ne chinois	Etude prospective 113 patients TOC	IRS Type non connue	5-HTTLPR HT2A DRD2 DRD4 COMT MAOA	Non connue	Différence significative au niveau du 5-HT2A (-1438G>A) à l'état homozygote entre les « répondeurs » et « non répondeurs » au traitement
Sina et al., 2019	Etude prospective 262 patients TOC	Fluvoxamine 150-300 mg/j Durée : 12 semaines	5-HT2A -1438 G>A 5-HT2A 102 C>T	Réduction ≥ 25% du score initial du Y-BOCS	Le groupe répondeurs présentait plus d'haplotypes A/C (association de l'allèle -1438A avec l'allèle 102C) et moins d'haplotypes A/T (association de l'allèle -1438A avec l'allèle 102 T) que le groupe de non-répondeurs (p=0,029)

Tableau 5 Données de la littérature sur les polymorphismes cibles de notre étude et la réponse au traitement antidépresseur dans le TOC.

Polymorphismes génétiques et réponse au traitement par TCC

Le lien entre les polymorphismes génétiques et la réponse aux TCC a également été exploré dans le TOC. Nous retrouvons dans la littérature une seule étude de Fulluna et al. (Fullana et al., 2012) ayant exploré ce lien, malheureusement cette étude n'a pas été répliquée. Les auteurs ont cherché à expliciter un lien entre la non-réponse aux traitements par TCC et la présence du variant *Val66Met* du BDNF, en prenant en compte l'aspect dimensionnel de cette pathologie. Ce facteur serait impliqué dans certains troubles neuropsychiatriques, comme la dépression et le TOC (Brunoni et al., 2008). Il est également associé à la réponse thérapeutique aux antidépresseurs (Chen et al., 2001). Cette étude, concerne 139 sujets atteints de TOC. Les patients ont été dirigés vers une TCC après une réponse partielle ou une absence de réponse à un essai pharmacologique de 12 semaines avec un ISRS. La TCC consistait en 20 séances hebdomadaires individuelles d'une durée d'environ 45 minutes ; la réponse était définie comme une diminution de 35 % ou plus à la Y-BOCS. Parmi les personnes ayant terminé les TCC, 12 des 33 patients porteurs de l'allèle *Met* (36 %) et 39 des 65 non porteurs de l'allèle *Met* (60 %) ont été répondeurs aux TCC et cette différence était significative. Les auteurs ont également exploré le lien entre réponse aux traitements, polymorphismes du BDNF et aspects dimensionnels du TOC. Il ne retrouve qu'aucun des participants présentant des symptômes de contamination ou de nettoyage et porteurs de l'allèle *Met* du BDNF n'a répondu au traitement. En ce qui concerne les autres dimensions, le pourcentage de répondeurs était toujours plus faible chez les porteurs *Met*, mais les différences n'étaient pas statistiquement significatives.

Polymorphismes génétiques et réponse aux techniques de neurostimulation

Une variabilité de réponses a également été constatée lors d'une prise en charge par les techniques de neurostimulation. A ce jour, très peu de données existent concernant l'implication des polymorphismes génétiques dans la réponse au traitement par rTMS ou tDCS. Nous retrouvons dans la littérature des études dans les troubles de l'humeur avec l'impact de certains polymorphismes comme le 5-*HTTLPR*, le *Val66Met* du BDNF et le -1019C>G du 5-HT1A dans la réponse aux traitements par rTMS (Bocchio-Chiavetto et al., 2008; Zanardi et al., 2007) ou par TDCS (Brunoni et al., 2013). Jusqu'à présent, une seule étude s'est intéressée au lien entre le polymorphisme *5-HTTLPR* et la réponse à la rTMS dans le TOC. Dans ce travail, Zhang et al. (Zhang et al., 2019) ont effectué une étude contrôlée randomisée chez 57 patients chinois souffrant de TOC. Les patients ont été randomisés en 2 groupes : stimulation active ou placebo, sur 4 semaines. Les patients ont été stimulés à basse fréquence au niveau de la SMA. Un

traitement pharmacologique a également été initié lors de la première séance de stimulation (sertraline, maximum 200 mg ; citalopram, maximum 80 mg ; fluoxétine, maximum 80 mg ; et paroxétine, maximum 80 mg) et maintenu pendant toute la durée de l'étude. La réponse thérapeutique a été évaluée après les 4 semaines de stimulation. Les patients sont considérés répondeurs si la Y-BOCS diminue d'au moins 25 %. Les auteurs retrouvent que la rTMS basse fréquence a eu des effets bénéfiques chez les patients ayant le génotype *L/L* du *5-HTTLPR*, les patients porteurs de l'allèle *S* n'ont pas été améliorés.

En conclusion, même si les antidépresseurs sérotoninergiques de type ISRS sont le traitement de référence dans le TOC, en l'absence de recommandation, le choix de l'une de ces molécules se fait, à l'heure actuelle, de façon empirique. La 1ère intention utilise une molécule sérotoninergique la plus sélective. En 2ème intention, l'alternative est d'utiliser une molécule dont l'action passe par d'autres systèmes de neurotransmission que le système sérotoninergique. Malgré cela, 40 à 60% des patients souffrant d'un TOC répondent partiellement à ces molécules. Des études ont mis en évidence des facteurs cliniques inconstants comme pouvant être prédictifs de cette non-réponse au traitement, mais peu d'entre elles ont recherché une origine génétique pouvant également être impliquée dans cette variabilité de la réponse thérapeutique. Un des objectifs de cette thèse est d'identifier des facteurs cliniques et génétiques prédictifs de la réponse au traitement par ISRS chez les patients souffrant de TOC. Cette étude sera décrite dans la partie « Travail expérimental » du manuscrit.

OBJECTIF GENERAL DE LA THESE

Le TOC est une pathologie fréquente, d'évolution chronique. Ce trouble se caractérise par une hétérogénéité clinique principalement illustrée au travers des différentes dimensions, mais également une hétérogénéité neurobiologique. La prise en charge de ce trouble a donné lieu à plusieurs recommandations. Cependant, malgré une prise en charge bien conduite, une grande partie des patients (40% en moyenne) connaitra une amélioration clinique modérée voir absente. De ce fait, il est important de mettre en place des objectifs de recherche visant à mieux caractériser les patients résistants sur le plan clinique mais également neurobiologique afin de leur proposer des prises en charge adaptées.

Le travail expérimental mené dans le cadre de cette thèse s'intéresse à la question de la résistance dans le TOC, mieux caractériser ces patients et leur proposer une prise en charge personnalisée. Pour cela, nous avons effectué 5 études :

La première étude consiste à identifier les variables cliniques et pharmacogénétiques prédictives de la réponse thérapeutique chez des patients non résistants traités par escitalopram pendant 12 semaines. Les données présentées ici sont issues d'un PHRC interrégional dont le promoteur est le CHU de Poitiers.

La deuxième étude est un essai contrôlé randomisé en double aveugle sur la prise en charge en rTMS basse fréquence au niveau de l'aire motrice supplémentaire des patients présentant un TOC résistant. Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un PHRC national dont le promoteur est l'AP-HP.

La troisième étude est une méta-analyse sur la place de la rTMS dans la prise en charge des formes résistantes du TOC.

La quatrième étude est un essai contrôlé randomisé monocentrique en double aveugle sur la prise en charge en thêta burst continue au niveau de l'aire motrice supplémentaire des patients présentant un TOC résistant.

Le dernier travail est une étude en ouvert sur la prise en charge en tDCS dans le TOC avec la cathode placée au niveau de l'aire motrice supplémentaire et l'anode au niveau du cortex orbito-frontal droit.

CHAPITRE I : FACTEURS CLINIQUES ET GENETIQUES PREDICTIFS DE LA REPONSE A L'ESCITALOPRAM CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE TOC

Le traitement pharmacologique du TOC repose sur une prescription empirique d'antidépresseurs sérotoninergiques dont l'efficacité est incertaine puisque 40 à 60 % des patients ne répondent pas à ce traitement et peuvent développer des effets indésirables. De ce fait, la détermination a priori de facteurs prédictifs de la réponse au traitement aiderait à la prise de décision thérapeutique.

Dans cette 1ère étude, nous avons cherché à identifier des facteurs cliniques et génétiques prédictifs de la réponse à un traitement par l'escitalopram des patients souffrant d'un TOC. Cette réponse thérapeutique à l'escitalopram sera évaluée en fonction de l'aspect dimensionnel du TOC et plus précisément nous chercherons à savoir si les facteurs prédictifs identifiés de la réponse au traitement peuvent être différents si l'on considère le TOC, non plus comme une entité nosologique unitaire mais par une approche dimensionnelle.

69 patients souffrant d'un TOC naïfs de tout traitement ou après un échec d'un traitement par IRS et ou par TCC ont été inclus et traités par l'escitalopram pendant 12 semaines. Les patients « répondeurs » ont poursuivi le traitement par escitalopram pendant 12 semaines supplémentaires et les « non répondeurs » à 12 semaines ont été traités par paroxétine pendant 12 semaines.

Les résultats seront présentés en deux parties. Dans la partie I, j'exposerai les critères cliniques prédictifs de la réponse et dans la partie II, les critères génétiques prédictifs de réponse.

I. Matériels et Méthodes

I. 1. Type d'étude

Il s'agit d'une étude de pharmacogénétique (phase IV), multicentrique, prospective, non randomisée, ouverte. Le promoteur de cette étude est le Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers. Elle a été soumise et approuvée par le comité de protection des personnes CPP Ouest III (B91051-20).

Les patients inclus ont reçu une information éclairée et ont donné leur consentement. Les traitements utilisés sont l'escitalopram et la paroxétine.

I. 2. Population

Cette étude portera sur des patients atteints de TOC, d'origine caucasienne âgés de 18 ans et plus, présentant un diagnostic de TOC selon le DSM IV diagnostiqué à l'aide de la MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview) (Sheehan et al., 1998) avec un score de la Y-BOCS supérieur à 16 sans autre pathologie de l'axe I, naïfs de tout traitement ou en échec d'une première ligne de traitement par un IRS autre que l'escitalopram ou la paroxétine et/ou par TCC. Les patients ont été recrutés du 2 mars 2010 au 8 janvier 2014.

Les patients souffrant d'un trouble neurologique (épilepsie, encéphalopathie) ou d'un trouble cognitif (trouble de mémoire, Mini-Mental State Examination MMSE inférieur à 26), d'un retard mental, d'un état clinique instable, d'une schizophrénie ou encore d'une comorbidité addictive de type alcoolisme ou abus de substances ne sont pas inclus. La prise d'autres traitements psychotropes (antidépresseur, neuroleptique) constitue également un critère de non inclusion.

I. 3. Déroulement de l'étude

Le déroulement de l'étude est résumé sur la Figure 12.

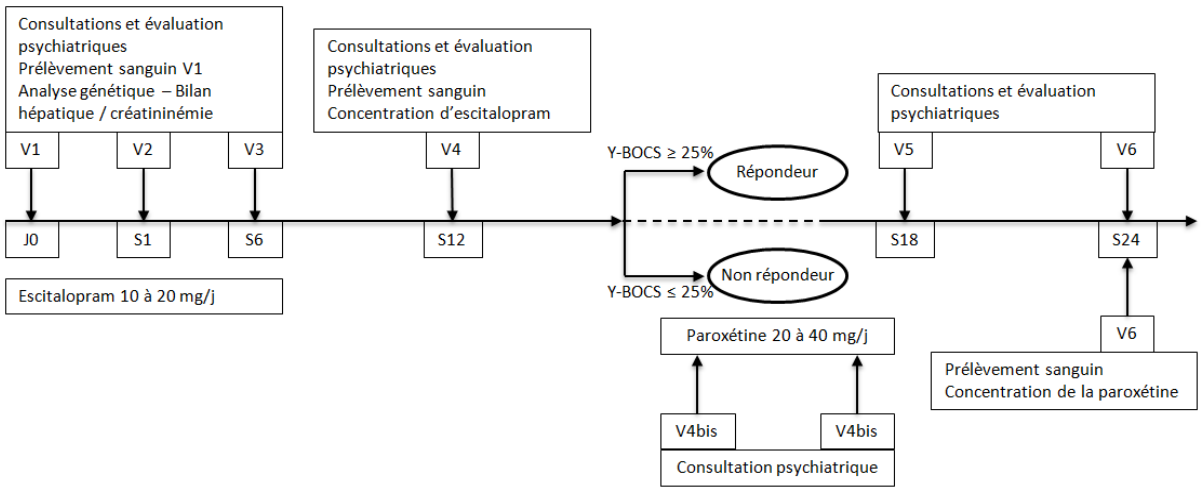

Figure 12 Déroulement de l'étude clinique (V : Visite ; J : Jour ; S : Semaine)

Les patients ont été traités par de l'escitalopram 20 mg/jour pendant 24 semaines ou par de l'escitalopram 20 mg/jour pendant 12 semaines suivi de paroxétine 40 mg/jour pendant 12 semaines supplémentaires selon la réponse clinique à 12 semaines.

L'évaluation des patients a été effectuée par des psychiatres formés aux évaluations psychométriques. Toutes les évaluations comprenaient la Y-BOCS, la CGI-S (Clinical Global Impression Severity), la CGI-I (Clinical Global Impression Improvment), la MADRS (Montgomery-Asberg depression rating scale), le GAF (Global Assessment of Functioning), la BABS (Brown Assessment of Belief Scale) et la HAD (Hospital Anxiety and Depression scale). Les patients ont été évalués au début du traitement (V1), puis à 12 semaines (V4) et 24 semaines (V6). Les évaluations cliniques ont été effectuées à l'aveugle des résultats du génotypage.

La réponse clinique a été évaluée à l'aide des scores à la Y-BOCS. Le taux de réponse a été défini par une diminution du score Y-BOCS d'au moins 25 % entre le début du traitement et le suivi (V4 et V6).

Dans le but d'améliorer la détection de critères cliniques dimensionnels prédictifs de la réponse, nous avons utilisé l'algorithme de Shavitt (Shavitt et al., 2017b) afin de dégager 5 dimensions cliniques à partir de la Check List de la Y-BOCS. Les 5 dimensions sont : Contamination/nettoyage, Agressive/vérification, Sexuelle/religieuse, Accumulation, Symétrie/ordre. Grâce à cet algorithme, il est possible d'évaluer l'intensité de chaque dimension

avec un score évoluant de 0 (absence de la dimension) à 15 (intensité maximale). Une dimension est considérée comme présente si le score est supérieur à 1.

I. 4. Génétique

L'ADN génomique a été extrait des cellules mononucléaires du sang périphérique anticoagulé à l'EDTA à l'aide d'un système automatisé d'extraction des acides nucléiques (Magtration System 12GC Bionobis) et a été conservé à - 20°C.

Les génotypages pour 5-HTT, 5-HT1B, 5-HT2A et CYPC19 ont été effectués selon un protocole normalisé.

La détermination de l'insertion/délétion de 44 paires de bases (pb) de *5-HTTLPR*, la détection des polymorphismes 5-HT2A *-1438 G>A* et *102 C>T* dans la région promotrice du gène récepteur du 5-HT2A et la détection du polymorphisme 5-HT1B *861 G>C*, est effectuée par polymorphisme de longueur des fragments de restriction (ou RFLP Restriction Fragment Length Polymorphism) (Thakur et al., 2010).

La recherche des trois polymorphismes du *CYP2C19* (*CYP2C19* -3402 C>T, *CYP2C19* -806 C>T, *CYP2C19 681 G>A*) est effectuée par séquençage selon la méthode de Sanger en utilisant des kits spécifiques et selon une technique publiée par Sim et al. 2005. Chaque analyse comprenait un contrôle positif et négatif pour l'assurance qualité.

Une description détaillée de la méthodologie est présentée en annexe.

I. 5. Dosage plasmatique de l'escitalopram et de la paroxétine

Un tube de sang total (10 mL) est prélevé sur tube EDTA après 12 semaines de traitement par l'escitalopram pour chacun des patients et un autre tube est prélevé à 24 semaines pour les patients « non répondeurs » à l'escitalopram, traités par la paroxétine en vue de la détermination de la concentration plasmatique. Le dosage est réalisé par chromatographie liquide haute performance couplée à une détection fluorimétrique selon une méthode validée (Macek et al., 2001).

I. 6. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne ± SD (Standard Deviation) pour les données quantitatives et en pourcentage pour les données qualitatives. Les caractéristiques cliniques à

l'inclusion ont été résumées pour l'ensemble des patients. L'évolution des scores de la Y-BOCS entre les visites V1 et V4 est évaluée pour chaque patient.

En préalable des tests, une analyse des distributions est conduite sur l'ensemble des variables utilisées comme critères, afin d'identifier leur niveau d'adéquation à une loi normale. La distribution normale des variables est vérifiée simultanément à l'aide du test de Kolmogorov-Smirnov et la représentation graphique des histogrammes Scree Plot.

La comparabilité des groupes à l'inclusion est testée par un test t de student ou un test non paramétrique de Mann-Whitney pour les données quantitatives et un test de Chi-deux ou un test exact de Fisher (si l'effectif attendu est < à 5) pour les données qualitatives.

Pour les taux plasmatiques de l'escitalopram, nous avons utilisé un test non paramétrique de Mann-Whitney. Une régression logistique a été effectuée afin d'évaluer un modèle multivarié de la prédictibilité de la réponse. L'analyse statistique a été réalisée à l'aide des logiciels Jamovi et SAS System^{R} version 9.3. Le seuil de significativité est fixé à $p < 0.05$.

Les différentes dimensions du TOC ont été isolées chez les patients à l'aide d'un algorithme statistique issu de l'article de Shavitt et al. 2017 et ont été analysées avec un fichier Excel qui répertoriait leur sévérité.

La plupart des tests génétiques supposent que la population étudiée respecte l'équilibre de Hardy Weinberg. Les fréquences génotypiques sont déterminées à partir des fréquences alléliques par une relation simple qui correspond au développement du binôme $(p + q)^2$ dans le cas d'un locus à deux allèles A de fréquence p et a de fréquence q, soit p^2 pour le génotype AA, $2.p.q$ pour Aa et q^2 pour aa. Dans notre étude, l'équilibre de Hardy Weinberg est calculé pour chaque distribution génotypique, il a été vérifié par un test de Chi-deux.

II. Résultats partie I : Étude des critères cliniques prédictifs de la réponse au traitement par l'escitalopram dans le TOC

II. 1. Préambule

Nous présentons ici la partie de l'étude visant à identifier des variables sociodémographiques, et cliniques prédictives de la réponse au traitement par l'escitalopram.

Dans un 1er temps, comme prévu dans l'étude et précisé dans le paragraphe précèdent, la réponse pharmacologique au traitement a été définie par une diminution du score total de la Y-BOCS supérieure ou égale à 25% après 12 semaines de traitement.

Dans un 2ème temps, afin de discuter de la stabilité des critères prédictifs en fonction de la définition proposée par le consensus d'experts (Mataix-Cols et al., 2016), nous avons choisi d'utiliser les critères de cette classification afin de définir 3 groupes de patients :

- Les répondeurs : une réduction ≥ 35% à l'Y-BOCS entre V1 et V4, plus une cotation à la CGI-I lors de la V4 de 1 (« très nettement améliorée ») ou 2 (« beaucoup améliorée »).
- Les répondeurs partiels : une réduction entre V1 et V4 ≥ 25% mais < 35% de la Y-BOCS, plus une CGI-I lors de la V4 d'au moins 3 (« amélioration minimale »).
- Les non répondeurs : les patients n'appartenant aux deux autres catégories.

II. 2. Description de la population

79 patients souffrant de TOC ont été inclus dans l'étude. Dix patients ont été exclus, 2 patients ont présenté une mauvaise tolérance à l'escitalopram et ont été orientés vers la paroxétine dès la 2ème visite, 3 patients ont souhaité arrêter l'étude avant la visite V4 et 5 patients ne possédaient pas de score à la Y-BOCS à V4 (critère d'évaluation principal). Au total, 69 patients, tous initialement traités par l'escitalopram, sont inclus dans l'analyse.

Les données cliniques des patients traités par l'escitalopram sont présentées dans le Tableau 6 C. Les dimensions du TOC sont présentées selon les la check-list de la Y-BOCS. Les 6 données manquantes concernent les patients évalués uniquement à l'aide de la Y-BOCS et non de la check-list de la Y-BOCS. Il est à noter que tous les patients ne présentent pas d'autre pathologie de l'axe I du DSM-IV selon la MINI et aucun patient n'a un score pathologique à la MMSE.

Caractéristiques	Population Totale (n = 69)
Sexe (H/F n, %)	29/40 (42 %, 58%)
Age (ans, moy. ± SD)	38.2 ± 13.2
Durée TOC (ans, moy. ±SD)	10.2 ± 10.3
Age de début de la maladie (ans, moy. ±SD)	28.6± 11
Etude supérieure (n, %)	31(45.6%)
Célibataire (n, %)	38 (55.1%)
Tic (n, %)	4 (5.9%)
ATCD EDM (n, %)	23 (33.33%)
ATCD Traumatisme (n, %)	20(29%)
ATCD Familiaux TOC (n, %)	20 (29%)
Tentative de suicide (n, %)	17 (24.6%)
Psychothérapie (n, %)	20 (29 %)
Y-BOCS V1 (moy. ± SD)	28.2 ± 3.72
Y-BOCS Obsessions V1 (moy. ± SD)	14.1 ± 2.76
Y-BOCS Compulsions V1 (moy. ± SD)	14.6 ± 2.00
CGI-S	5.7 ± 0.60
BABS (moy. ±SD)	4.99 ± 3.20
MADRS (moy. ±SD)	11.8 ± 6.7
HAD Anxiété (moy. ± SD)	11.7 ± 4.36
HAD Dépression (moy. ± SD)	9.10 ± 4.70
Présence des dimensions (n=63) :	
Symétrie/ordre (n, %)	46 (73%)
Agressive/vérification (n, %)	52 (82.5%)
Sexuel/religieuse (n, %)	23(36.5%)
Contamination/nettoyage (n, %)	43 (68.2%)
Accumulation (n, %)	17(27%)
Intensité des dimensions (n=63) :	
Symétrie/ordre (moy. ± SD)	6.62 ± 4.99
Agressive/vérification (moy. ± SD)	8.87 ± 4.47
Sexuel/religieuse (moy. ± SD)	2.57 ± 4.08
Contamination/nettoyage (moy. ± SD)	7.65 ± 5.54
Accumulation (moy. ± SD)	1.37 ±2.82

Tableau 6 Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion (moy. : moyenne ; SD : standard déviation)

II. 3. Facteurs cliniques prédictifs de la réponse selon la diminution du score total de la Y-BOCS supérieure ou égale à 25% à V4

Le Tableau 7 représente les caractéristiques sociodémographiques et cliniques des patients selon la réponse au traitement (diminution du score total de la Y-BOCS supérieure ou égale à 25%). Après 12 semaines de traitement, 42 patients (61%) sont considérés comme « répondeurs » à l'escitalopram 20 mg/j. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les 2 groupes concernant le sexe, l'âge, les antécédents personnels de tics et d'EDM, les antécédents familiaux de TOC, la prise en charge antérieure par psychothérapie, les antécédents de tentative de suicide, les antécédents de traumatisme, ainsi que les scores aux échelles de BABS, MADRS, HAD et la CGI sévérité.

Toutefois, les deux groupes diffèrent par rapport à la durée d'évolution de la maladie. En effet, les patients « non répondeurs » présentent une durée d'évolution plus longue comparativement aux « répondeurs », cette différence est à la limite de la significativité ($p = 0.049$).

Il existe également entre les deux groupes une différence statistiquement significative quant à la sévérité du TOC, objectivée par la Y-BOCS ($p = 0.031$). Les patients non répondeurs au traitement ont un score initial à la Y-BOCS supérieur aux patients répondeurs (27.45 ± 4.38 vs 30 ± 4.38). Cette différence est également retrouvée pour le sous-score « compulsion » (13.58 ± 3.52 vs 16.58 ± 4.3).

La diminution du score de la Y-BOCS entre la V1 et la V4 est de 38% (± 16.54) dans le groupe « répondeurs » et uniquement de 7.5% (± 7.9) dans le groupe « non répondeurs ». Les patients répondeurs au traitement par l'escitalopram sont significativement améliorés par rapport aux patients non répondeurs ($p < 0.05$).

Caractéristiques	Répondeurs (N = 42)	Non-répondeurs (N = 27)	P
Sexe (H/F) (n, %)	16 (38.1%) /26 (61.9%)	13 (48.1%) /14(51.9%)	0.409
Age (ans, moy. ± SD)	36.58 ± 13.0	40.70± 13.4	0.200
Durée TOC (ans, moy. ± SD)	17.6± 13.0	24.3 ± 14.3	0.049
Tic, (n, %)	3 (7.3%)	1 (3.7%)	0.536
ATCD EDM (n, %)	12 (28.6 %)	11 (40.7%)	0.560
ATCD Familiaux TOC (n, %)	10 (23.8%)	10 (37.0%)	0.250
ATCD de traumatisme	13(30.9%)	7(25.9%)	0.609
Nb de tentative de suicide (n, %)	7(16.6%)	10(37.0%)	0.128
Psychothérapie (n, %)	12 (28.6%)	8 (29.6%)	0.202
Y-BOCS			
Y-BOCS V1 (moy. ± SD)	27.62 ± 3.98	29.89 ± 3.55	0.019
Y-BOCS Obsessions V1 (moy. ± SD)	13.76 ± 2.128	14.63 ± 3.51	0.205
Y-BOCS Compulsions V1 (moy. ± SD)	13.86 ± 2.86	15.26 ± 2.07	0.031
Y-BOCS V4 (moy. ± SD)	16.5 ± 4.09	28.60 ± 4.67	<0.001
Y-BOCS Obsessions V4 (moy. ± SD)	8.29 ± 2.00	14.00 ± 3.82	<0.001
Y-BOCS Compulsions V4 (moy. ± SD)	8.26 ± 2.44	14.6 ± 2.32	<0.001
Y-BOCS % de diminution (moy. ± SD)	40.50 ± 10.0	4.46 ± 9.64	<0.001
Autres échelles			
BABS V1(moy. ± SD)	5.08 ± 3.05	4.70 ± 3.43	0.644
BABS V4(moy. ± SD)	4.46 ± 2.43	4.92 ± 2.97	0.491
MADRS V1 (moy. ± SD)	10.95 ± 6.82	13.70 ± 6.65	0.105
MADRS V4 (moy. ± SD)	6.88±4.04	15.0±7.47	<0.001
HAD anxiété V1 (moy. ± SD)	11.15 ± 4.85	12.52 ± 3.42	0.207
HAD anxiété V4 (moy. ±SD)	8.76 ± 3.93	12.40±4.04	<0.001
HAD dépression V1 (moy. ± SD)	8.71 ± 5.08	9.70 ± 4.08	0.397
HAD dépression V4 (moy. ± SD)	6.17 ± 4.21	10.30 ± 4.77	<0.001
CGI-S	5.63 ± 0.623	5.93 ±0.55	0.052
CGI-A	3.36 ± 0.62	4.85 ± 0.46	<0.001

Tableau 7 Caractéristiques cliniques des patients en fonction de la réponse définie par une diminution de 25 % à l'Y-BOCS (moy. : moyenne ; SD : standard déviation)

La distribution des cinq dimensions à l'inclusion, isolées à partir de la check-list de la Y-BOCS, selon la réponse au traitement est présentée dans le Tableau 8. Il existe également entre les 2 groupes une différence statistiquement significative quant au score des dimensions « symétrie/ordre » et « accumulation » à la baseline (p = 0.044 et p=0.028 respectivement). Les patients non répondeurs au traitement ont un score initial aux deux dimensions supérieur aux patients répondeurs (8.07 ± 4.95 et 2.26 ± 3.60 vs 5.53 ± 4.80 et 0.69 ± 1.83).

Dimensions	Répondeurs (36)	Non Répondeurs (27)	p
Symétrie/ordre V1	5.53 ± 4.80	8.07 ± 4.95	0.044
Agressive/vérification V1	8.28 ±4.44	9.67 ± 4.46	0.225
Sexuel/religieuse V1	2.00 ±4.05	3.33 ± 4.08	0.202
Contamination/nettoyage V1	7.42 ± 5.52	7.96 ± 5.56	0.702
Accumulation V1	0.69 ±1.83	2.26 ± 3.60	0.028

Tableau 8 Dimensions du TOC selon la check-list de la Y-BOCS et la réponse thérapeutique

II. 4. Facteurs prédictifs de la réponse en fonction de la définition du consensus d'expert

Afin de mieux respecter la définition établie récemment par un consensus d'experts, nous avons réparti les 69 patients de l'étude en 3 catégories : les répondeurs (21 patients), les répondeurs partiels (26 patients) et les non répondeurs (22 patients).

Nous avons ensuite évalué grâce à une analyse type ANOVA les critères cliniques, à l'inclusion, prédictifs de réponse. Parmi les différents critères analysés précédemment, nous retrouvons comme variables significatives : le score global à la Y-BOCS ($p = 0.008$), le sous-score « compulsion » ($p = 0.026$), la dimension « symétrie/ordre » ($p = 0.025$) selon la check-list.

II. 5. Modèle de prédictibilité de la réponse : régression logistique

Nous avons réalisé une analyse par régression logistique en sélectionnant 5 variables pertinentes, ajustées sur le traitement. Il s'agit des variables pour lesquelles l'analyse univariée retrouvait une différence significative ($p < 0.05$) entre répondeurs et non répondeurs à l'inclusion (durée de l'évolution de la maladie, les scores aux dimensions accumulation et symétrie), ainsi que des variables fortement associées à la réponse dans la littérature (Hazari et al., 2016) (le degré d'insight, la dimension contamination/lavage). Les scores des dimensions issus du score global de la Y-BOCS présentent une très forte corrélation et de ce fait, seuls les sous-scores aux dimensions ont été retenus.

La définition de réponse au traitement retenue était une diminution de la Y-BOCS supérieure à 35%. Nous avons utilisé une régression de type Backward (pas à pas) régression qui consiste, à partir d'un modèle saturé, en une élimination itérative progressive des variables non

pertinentes. La régression logistique a été réalisée en utilisant les données issues des 65 patients dont nous possédons toutes les données cliniques.

De ces variables, seul le score de la dimension symétrie/ordre est un critère prédictif significatif de la réponse/non réponse au traitement à V4 ($p = 0.016$). Les résultats statistiques pour le modèle donnent une prédictibilité de réponse assez bonne mais non optimale ($df = 8$, $p < 0.05$; Nagerlkerke $R^2 = 0.286$).

II. 6. Réponse à V6

Dans notre étude, les patients non répondeurs aux traitements selon la Y-BOCS après 12 semaines bénéficient d'un changement de molécule avec la mise en place de la paroxétine à 40 mg/j. Le switch vers la paroxétine a été effectué chez les patients présentant une amélioration à la Y-BOCS < à 25 %.

Les patients répondeurs à l'escitalopram (amélioration d'au moins 25% à la Y-BOCS) poursuivent le traitement avec une nouvelle évaluation du maintien de la réponse à V6.

Concernant les patients répondeurs à V4, 33 ont maintenu la réponse à V6 et seulement deux patients ont changé leur statut de réponse (Figure 13). Cependant, 7 patients sont sortis de l'étude avant l'évaluation à V6.

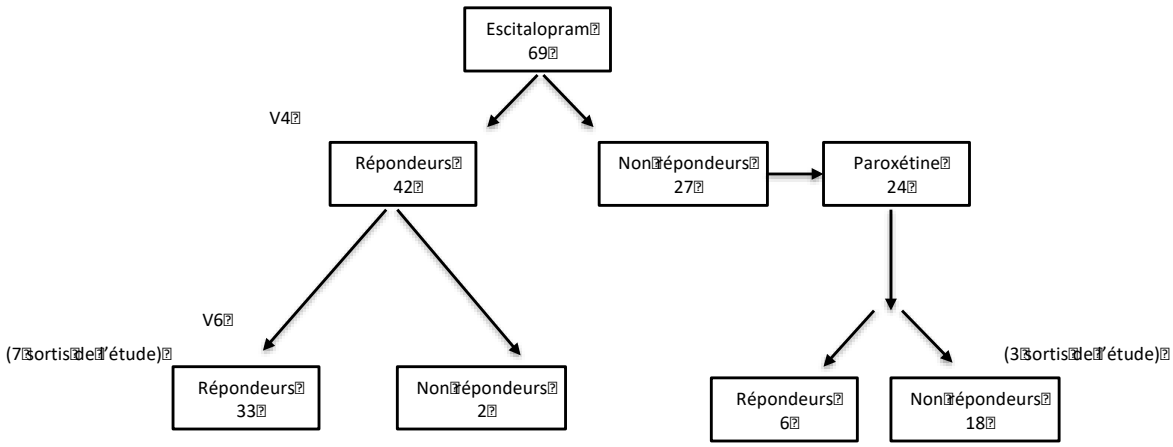

Figure 13 Population de l'étude à la visite V4 et V6 selon le traitement : escitalopram ou paroxétine

Concernant les 27 patients non répondeurs à V4 et traité par la paroxétine, 3 patients ont abandonné l'étude et 24 ont reçu un traitement par la paroxétine. Seulement 6 patients ont une

diminution du score total de la Y-BOCS supérieure ou égale à 25% après 6 semaines supplémentaires de traitement, et 18 sont restés non répondeurs (Figure 13).

Du fait du faible nombre de patients, les données concernant la réponse à la paroxétine ne permettent pas une analyse statistique fiable permettant de comparer « répondeurs » et « non répondeurs ».

III. Discussion partie I

Dans cette première partie de l'étude, nous avons cherché à évaluer les critères cliniques prédictifs de la réponse au traitement des patients souffrant d'un TOC par un ISRS ayant l'AMM la plus récente dans cette indication : l'escitalopram.

Notre population comporte 69 patients souffrant d'un TOC, les caractéristiques socio-démographiques sont similaires aux données de la littérature concernant le sexe ratio mais l'âge moyen est plus élevé (38 ans dans notre étude et 35 ans dans la littérature). Le tiers des patients a déjà présenté au moins un épisode dépressif majeur, ce trouble constitue selon la littérature la pathologie comorbide la plus associée aux TOC (Pinto et al., 2006). De plus, à l'inclusion l'intensité de symptomatologie dépressive évaluée par la MADRS et la HAD dépression, ainsi que l'intensité des symptômes anxieux évalués par la HAD anxiété ne constituent pas des facteurs prédictifs de réponse. Nous avons trouvé un antécédent de TOC chez 29 % des parents de premier degré, ce qui est plus élevé que les données de la littérature car les études génétiques familiales décrivent en moyenne une prévalence de cette pathologie de 12 % chez les apparentés de premier degré (Pauls et al., 1995). La sévérité du TOC à l'admission, objectivée par le score de la Y-BOCS, est similaire aux données de la littérature. La fréquence des différents symptômes obsessionnels et compulsifs est en accord avec les études de Rasmussen et Tsuang (1986) et Pinto et al. (2006). Enfin, selon la définition du consensus d'expert le pourcentage de patients « répondeurs » est de 30 %, le pourcentage de patients « partiellement répondeurs » est de 38 %. Les données de la littérature indiquent que 30 à 40 % des patients ne répondent pas aux modalités de traitement disponibles (Husted and Shapira, 2004; Mancebo et al., 2006; Pallanti et al., 2002; Reddy et al., 2010; Stein et al., 2012, 2007). Toutefois il est difficile de comparer exactement notre pourcentage de patients répondeurs à cause de l'hétérogénéité de la définition de la réponse utilisée dans les différentes études. De ce fait, l'application d'une définition consensuelle comme celle proposée par Mataix-Cols et al. (2016) pourrait aider à mieux préciser le nombre de patients répondeurs à une prise en charge thérapeutique.

La **durée de l'évolution** du TOC est également un facteur prédictif de réponse dans notre étude, avec une durée d'évolution plus importante chez les non répondeurs comparés aux répondeurs. Les données de la littérature ne convergent pas vers un lien entre la durée de l'évolution de la maladie et la réponse aux traitements selon Hazari et al. (Hazari et al., 2016a). La durée plus longue de la maladie pourrait être confondue avec d'autres facteurs, comme l'apparition précoce de la maladie et la résistance aux traitements, qui peuvent être des prédicteurs indépendants de

la réponse. De plus, lors de l'analyse par régression logistique, l'impact de la durée de la maladie est moins important puisque d'autres variables sont prises en compte.

Dans notre étude, nous retrouvons un lien entre la **sévérité de la maladie** évaluée par la Y-BOCS à l'inclusion et la réponse aux traitements, plus particulièrement le sous-score à la dimension compulsion. En effet, les patients non répondeurs après 12 semaines de traitement par l'escitalopram présentaient à l'inclusion un score plus élevé à la Y-BOCS et la sous-dimension compulsion. Selon la revue de la littérature de Hazari et al. en 2016, la gravité de la maladie évaluée avant la mise en place du traitement ne peut être considérée comme un facteur prédictif fiable de la réponse en raison de l'incohérence des résultats de la littérature. La prédominance des obsessions ou des compulsions n'a pas été associée à la réponse au traitement dans une étude antérieure (DeVeaugh-Geiss et al., 1990)**,** tandis qu'une autre étude a montré que la sévérité des compulsions était prédictive d'une mauvaise réponse (Ravizza et al., 1995).

L'aspect **dimensionnel** est considéré par certains auteurs comme un facteur clinique prédictif de la réponse aux traitements par IRS dans le TOC. Nous avons donc cherché à identifier si certaines dimensions étaient susceptibles de mieux répondre au traitement par l'escitalopram. Nous retrouvons un lien statistiquement significatif entre les scores aux dimensions accumulation et symétrie/ordre et la réponse au traitement définie par une diminution de 25% de la Y-BOCS. En effet, les patients ayant un score plus élevé à ces deux dimensions sont susceptibles de moins bien répondre aux traitements. Cependant, en tenant compte de la définition proposée par Mataix-Cols et al. (2016), nous retrouvons comme critères prédictifs de réponse le score à la dimension symétrie/ordre. De plus, le score à la dimension symétrie/ordre à l'inclusion est le seul facteur prédictif de la réponse selon la régression logistique. Dans la littérature, une seule étude explore la réponse au traitement par l'escitalopram (20 mg/j pendant 12 semaines) selon l'aspect dimensionnel chez 466 patients atteints de TOC (Stein et al., 2008). Elle montre une moins bonne réponse au traitement dans les dimensions de symétrie et d'accumulation. Cette même équipe retrouve des résultats similaires chez 434 patients traités cette fois par le citalopram pendant 12 semaines (Stein et al., 2007). De plus, l'étude de Landeros-Weisenberger et al. (Landeros-Weisenberger et al., 2010) retrouve chez 165 sujets présentant un TOC et traités par trois IRS différents (clomipramine, fluoxétine et fluvoxamine) une meilleure réponse aux traitements chez les patients présentant les dimensions agression, sexuelle/religieuse et vérification. Une autre étude plus ancienne de Mataix_Cols et al. (Mataix-

Cols et al., 1999) effectuée chez 354 patients traités par 5 IRS différents (clomipramine, sertraline, fluvoxamine, fluoxétine et paroxétine) rapporte que les patients avec un score élevé dans la dimension d'accumulation ne répondent pas aux traitements. Il est important de préciser que la réponse aux traitements a été évaluée dans certaines études en fonction de la présence ou non des dimensions et dans d'autres en fonction du score de chaque dimension. De ce fait, l'utilisation d'une échelle dimensionnelle comme la DY-BOCS pourrait aider à mieux harmoniser cet aspect et permettre ainsi une homogénéisation de l'impact des dimensions dans la réponse thérapeutique.

En résumé, les données de la littérature convergent vers un rôle prédictif de l'aspect dimensionnel du TOC dans la réponse aux traitements par IRS. Nos résultats sont en accord avec cette association. Cependant, nos résultats concernant la dimension d'accumulation restent à confirmer étant donnée la faible représentation de cette dimension dans notre cohorte de patients.

Selon la littérature, ces deux dimensions présentent certaines particularités cliniques et neurobiologiques pouvant expliquer une plus grande résistance aux IRS. En effet, la dimension accumulation montre des différences nettes avec le TOC, tels que l'âge de début, l'évolution clinique, l'insight, la réponse au traitement mais également la physiopathologie (Nakao and Kanba, 2019). De ce fait, l'indépendance de l'hoarding comme entité a été proposée dans le DSM-V. Concernant la dimension symétrie, les données de la littérature suggèrent que cette dimension présente certaines caractéristiques cliniques distinctes et qu'elles peuvent représenter un marqueur de la gravité du TOC. Elle serait également associée avec certains polymorphismes dopaminergiques (Lochner et al., 2016). De plus, selon une méta-analyse récente (Bragdon et al., 2018), la présence de cette dimension est plus fortement liée à une performance neuropsychologique plus faible plus particulièrement dans les domaines de l'attention, de la capacité visuo-spatiale et dans la mémoire de travail verbal. D'après les auteurs, ces déficits sont également observés chez les personnes atteintes de tics.

Dans notre étude, l'insight a été évalué à l'aide de la BABS, ne retrouvons pas de lien entre la réponse et l'insight. De plus, le score de la BABS est inférieur à 12 chez la majorité des patients inclus, ce qui reflète une bonne conscience de la pathologie. Le lien entre l'insight et la réponse thérapeutique est également controversé bien qu'il existe certaines indications qu'un mauvais insight puisse prédire un résultat défavorable à longs termes (Catapano et al., 2001; Matsunaga et al., 2002; Neziroglu et al., 2004; Ravi Kishore et al., 2004).

Dans notre étude, en cas de non-réponse à l'escitalopram, les patients ont reçu un traitement par la paroxétine. En effet, en cas de non-réponse ou de réponse partielle à un 1er traitement par ISRS, il a été montré qu'une substitution par une molécule de la même famille (McDonough and Kennedy, 2002) peut être une alternative thérapeutique intéressante (Goodman et al., 1993; Hollander et al., 2002). Cependant, le choix de la molécule reste probabiliste puisqu'il n'existe pas de recommandations spécifiques. Nous avons choisi dans cette étude d'utiliser la paroxétine car en plus de ces propriétés sur le système sérotoninergique, une action sur le système noradrénergique, action dépendante de la dose (Nemeroff and Owens, 2003). Malheureusement dans notre étude, cette option n'a pas montré un bénéfice clinique chez nos patients résistant à l'escitalopram.

Notre travail comporte certaines **limites**. Tout d'abord, le faible nombre de patients inclus limite l'interprétation des résultats cliniques. Le choix de l'instrument utilisé pour évaluer la symptomatologie obsessionnelle et compulsive peut également être critiqué. En effet, la Y-BOCS, malgré ses excellentes propriétés psychométriques, possède certaines limites et ne fournit qu'une mesure globale de la sévérité du TOC et ceci quels que soient les symptômes de chaque patient. De ce fait, il serait plus pertinent dans les prochaines études d'avoir recours à la DY-BOCS afin d'évaluer chaque dimension du TOC indépendamment du score global à la Y-BOCS. Outre le choix de la Y-BOCS, on peut également s'interroger sur le choix du seuil de la réponse thérapeutique, même si nous avons essayé de contrôler cet aspect en prenant en compte la définition du consensus d'expert.

L'ensemble de ces résultats témoigne de l'apport limité des critères cliniques dans le but de prédire la réponse au traitement par l'escitalopram. Certes, la recherche de ces critères cliniques doit être poursuivie en ce qui concerne les ISRS mais d'autres voies doivent être explorées. La recherche de critères prédictifs plus valides devra en particulier reposer sur l'approche pharmacogénétique (Malhotra et al., 2004).

IV. Résultats partie II : Étude de critères génétiques prédictifs de la réponse au traitement par l'escitalopram dans le TOC

Nous présentons ici la partie de l'étude concernant les critères prédictifs pharmacogénétiques de la réponse au traitement. Pour cela, nous avons exploré l'influence de 3 polymorphismes du système sérotoninergique : le polymorphisme *5-HTTLPR* du transporteur de la sérotonine, les polymorphismes *-1438 G>A* et *102 C>T* du récepteur *5-HT2A* et le polymorphisme *861 G>C* du récepteur *5-HT1B* sur la réponse au traitement dans la cohorte précédemment décrite des 69 patients caucasiens présentant un TOC et traités par l'escitalopram.

Afin d'éliminer toute non-réponse liée à une modification du métabolisme du médicament ou encore à une mauvaise observance du traitement, nous avons déterminé le statut métaboliseur des patients par la recherche des polymorphismes du cytochrome *CYP2C19* impliqué dans le métabolisme de l'escitalopram et nous avons mesuré les concentrations plasmatiques de l'escitalopram à 12 semaines.

IV. 1. Analyse du caractère prédictif du polymorphisme 5-HTTLPR du transporteur de la sérotonine

La distribution génotypique des patients respecte l'équilibre de Hardy Weinberg ($p = 0.719$). Le groupe L/L comprend 23 patients, le groupe L/S 32 patients et le groupe S/S 14 patients. La distribution de l'allèle L et de l'allèle S est proche de la population générale caucasienne (Denys et al., 2006).

Les caractéristiques cliniques et les comparaisons statistiques selon le génotype sont présentées dans le Tableau 9. Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre le polymorphisme 5-HTTLPR du transporteur de la sérotonine et le statut répondeur et non répondeur ou l'amélioration du score à la Y-BOCS ou des dimensions. Cependant nous pouvons constater que le polymorphisme L/L est majoritairement représenté chez les patients répondeurs, en moyenne 40% des patients répondeurs présentent ce polymorphisme.

Caractéristiques	L/L (N = 23)	L/S (N = 32)	S/S (N = 14)	p
Sexe (H/F), n	17/6	14/18	9/5	0.071
Durée TOC (ans, moy. ± SD)	21.50± 13.04	20.83 ± 14.69	18.71 ± 13.43	0.827
Y-BOCS				
Y-BOCS V1 (moy. ± SD)	27.04 ± 4.69	29.09 ± 3.34	29.57 ± 3.48	0.156
Y-BOCS Compulsions V1 (moy. ± SD)	13.69 ± 3.81	14.81 ± 1.69	14.64 ± 2.02	0.438
Y-BOCS Obsessions V1 (moy. ± SD)	13.35 ± 3.58	14.28 ± 2.04	14.93 ± 2.56	0.314
Y-BOCS V4 (moy. ± SD)	18.91 ± 7.14	22.16 ± 7.13	23.07 ± 7.54	0.171
Y-BOCS Compulsions V4 (moy. ± SD)	9.79 ± 4.32	11.15 ± 3.73	11.43 ± 3.59	0.368
Y-BOCS Obsessions V4 (moy. ± SD)	9.17 ± 4.16	11.00 ± 3.68	11.64 ± 4.05	0.171
Y-BOCS % de diminution Total (moy. ± SD)	31.30 ± 20.00	24.50 ± 20.40	22.70 ± 20.30	0.363
Y-BOCS % de diminution Compulsions (moy. ± SD)	30.47 ± 19.25	25.41 ± 21.40	20.66 ± 28.86	0.472
Y-BOCS % de diminution Obsessions (moy. ± SD)	31.99 ± 20.78	23.34 ± 21.23	23.07 ± 17.29	0.275
Réponse diminution 25 % Y-BOCS				
Répondeurs, n (%)	17 (40.5)	18 (42.8)	7 (16.7)	0.125
Non répondeurs, n (%)	6 (22.2)	14 (51.8)	7 (25.9)	
Réponse consensus				
Répondeur n (%)	9 (42.8)	9 (42.8)	3 (14.3)	
Répondeur partiel n (%)	9 (37.5)	12 (50)	5 (20.8)	0.670
Non répondeur n (%)	5 (22.7)	11(50)	6 (27.3)	
Symptôme dimensions V1 (n= 63)				
Symétrie/ordre	6.50 ± 5.23	7.52 ± 4.37	5.07 ± 5.56	0.367
Agression /vérification	7.77 ± 4.71	9.37 ± 4.24	9.64 ± 4.50	0.391
Sexuel/religieuse	2.32 ± 4.34	2.63 ± 3.38	2.86 ± 5.11	0.940
Contamination/Nettoyage	8.91 ± 5.14	6.96 ± 7.00	7.00 ± 6.36	0.408
Accumulation	0.68 ± 1.52	2.29 ± 3.70	0.64 ± 1.91	0.123

Tableau 9 Données sociodémographiques et réponse au traitement en fonction du polymorphisme 5-HTTLPR

IV. 2. Analyse du caractère prédictif du polymorphisme -1438G>A et 102C>T du récepteur 5-HT2A

La distribution génotypique de ces patients pour les deux polymorphismes respecte l'équilibre de Hardy Weinberg (p = 0.922). Ces deux polymorphismes sont en fort déséquilibre de liaison, l'allèle 102C se produisant presque exclusivement avec l'allèle -1438G, tout comme l'allèle 102T avec l'allèle -1438A (Spurlock et al., 1998, Arnold et al., 2004). Dans notre étude, la fréquence des allèles T, A, G et C étant distribuée de la même manière, nous présentons ici uniquement les résultats du polymorphisme 102C>T. La distribution allélique est de 47% pour l'allèle T et 53 % pour l'allèle C, cette distribution est proche de la population générale caucasienne (Denys et al., 2006).

Les caractéristiques cliniques et les comparaisons statistiques selon le génotype sont présentées dans le Tableau 10. La durée de la maladie est inférieure dans le groupe C/C comparée aux patients présentant les polymorphismes T/T et C/T. Toutefois, aucun lien n'a été retrouvé entre ce polymorphisme et l'âge de début de la maladie (précoce ≤17 ans et tardif >17 ans) (p=0.163). Il n'existe pas de différence statistiquement significative entre les polymorphismes -1438G>A et 102C>T du récepteur 5-HT2A et le statut répondeur et non répondeur, ou l'amélioration du score à la Y-BOCS ou des dimensions.

Caractéristiques	T/T (N = 14)	C/T (N = 36)	C/C (N = 19)	P
Sexe (H/F)	7/7	21/15	12/7	0.749
Durée TOC (ans, moy. ± SD)	25.15± 12.44	22.17 ± 14.94	14.28 ± 10.08	**0.024**
Y-BOCS				
Y-BOCS V1 (moy. ± SD)	29.29 ± 3.02	28.69 ± 4.21	27.58 ± 4.07	0.397
Y-BOCS Comp V1 (moy. ± SD)	14.57 ± 2.06	14.75 ± 2.20	13.63 ± 3.64	0.487
Y-BOCS Obs V1 (moy. ± SD)	14.71 ± 2.16	13.94 ± 3.29	13.95 ± 1.99	0.536
Y-BOCS V4 (moy. ± SD)	23.86 ± 6.88	21.14 ± 7.87	19.58 ± 6.25	0.207
Y-BOCS Comp V4 (moy. ± SD)	11.86 ± 3.74	10.86 ± 4.16	9.68 ± 3.48	0.243
Y-BOCS Obs V4 (moy. ± SD)	12.00 ± 3.49	10.28 ± 4.58	9.89 ± 2.88	0.193
Y-BOCS % de diminution Total (moy. ± SD)	19.0 ± 20.1	27.4 ± 20.9	30.0 ± 18.7	0.282
Y-BOCS % de diminution Compulsion (moy. ± SD)	26.08 ± 28.82	28.44 ± 21.18	29.63 ± 17.27	0.418
Y-BOCS % de diminution Obsession (moy. ± SD)	19.18 ± 15.69	27.66 ± 22.11	28.27 ± 20.29	0.251
Y-BOCS réponse				
Répondeurs, n (%)	7 (16.7)	21 (50)	14 (33.3)	0.350
Non répondeurs, n (%)	7 (26)	15 (55.5)	5 (18.5)	
Réponse consensus				
Répondeur n (%)	2(9.5)	14(66.7)	5(23.8)	
Répondeur partiel n (%)	6(23.1)	11(42.3)	9(34.6)	0.414
Non répondeur n (%)	6(27.3)	11(50)	5(22.7)	
Symptôme dimensions V1 (n=63)				
Symétrie/ordre	5.64 ± 4.99	7.33 ± 5.07	6.00 ± 4.90	0.501
Agression/vérification	10.07 ± 3.50	8.51 ± 4.86	8.56 ± 4.46	0.427
Sexuel/religieuse	3.07 ± 4.89	2.58 ± 4.01	2.12 ± 3.68	0.836
Contamination/Nettoyage	8.21 ± 5.58	7.39 ± 5.63	7.68 ± 5.64	0.902
Accumulation	1.07 ± 1.98	1.73 ± 3.33	0.87 ± 2.28	0.557

Tableau 10 Données sociodémographiques et la réponse au traitement en fonction du polymorphisme 102C > T du 5-HT2A

IV. 3. Analyse du caractère prédictif du polymorphisme 861 G>C du récepteur 5-HT1B

La distribution génotypique de ces patients respecte l'équilibre de Hardy Weinberg (p = 0.867). La distribution allélique, 74% pour G et 26 % pour C, est proche de la population générale caucasienne (Huang et al., 2003).

Les caractéristiques cliniques et les comparaisons statistiques selon le génotype sont présentées dans le Tableau 11.

Nous observons une différence statistiquement significative entre les 3 groupes en ce qui concerne le sous-score obsession à V4, la diminution de la Y-BOCS entre V1 et V4, la réponse au traitement (diminution de la Y-BOCS ≥ 25%) et le score à la dimension agression à V1. Les patients porteurs à l'état homozygote muté du polymorphisme 861G>C répondent moins que les patients GG et GC. Cependant, cette différence est à interpréter avec précaution du fait du nombre limité de patients présentant le polymorphisme C/C (4 patients). Afin d'augmenter la puissance statistique, nous avons regroupé les patients présentant un polymorphisme C/C avec ceux présentant un polymorphisme C/G. Si nous regroupons les patients présentant un allèle muté C (G/C et les C/C), la significativité est perdue pour les 3 variables (p = 0.491 ; p = 0.567 ; p = 0.213).

Caractéristiques	G/G (N = 37)	G/C (N = 28)	C/C (N = 4)	P
Sexe (H/F)	21/16	17/11	2/2	0.899
Durée TOC (ans, moy. ± SD)	22.00 ± 14.14	18.30 ± 13.65	24.00 ± 10.80	0.521
Y-BOCS				
Y-BOCS V1 (moy. ± SD)	28.35 ± 4.26	28.43 ± 3.68	30.50 ± 3.11	0.486
Y-BOCS Comp V1 (moy. ± SD)	14.22 ± 3.22	14.54 ± 1.83	15.25 ± 1.71	0.625
Y-BOCS Obs V1 (moy. ± SD)	14.14 ± 3.27	13.89 ± 1.99	15.25 ± 1.50	0.333
Y-BOCS V4 (moy. ± SD)	20.76 ± 7.54	20.89 ± 6.84	28.50 ± 5.80	0.102
Y-BOCS Comp V4 (moy. ± SD)	10.54 ± 4.21	10.54 ± 3.46	14.00 ± 3.56	0.249
Y-BOCS Obs V4 (moy. ± SD)	10.22 ± 4.31	10.36 ± 3.46	14.50 ± 2.38	**0.031**
Y-BOCS % de diminution Total (moy. ± SD)	27.71 ± 21.80	27.44 ± 18.10	7.28 ± 10.51	**0.020**
Y-BOCS % de diminution Compulsion (moy. ± SD)	26.08 ± 25.67	28.44 ± 17.92	9.36 ± 14.61	0.122
Y-BOCS % de diminution Obsession (moy. ± SD)	28.25 ± 21.45	26.26 ± 19.19	5.36 ± 6.84	**< 0.01**
Y-BOCS réponse				
Répondeurs n (%)	24 (57.1)	18 (42.8)	0	**0.037**
Non répondeurs n (%)	13(48.1)	10(23.8)	4(9.5)	
Réponse consensus				
Répondeur n (%)	13 (61.9)	8 (38.1)	0	
Répondeur partiel n (%)	13 (50)	12 (46.1)	1 (3.8)	0.350
Non répondeur n (%)	11 (50)	8 (36.4)	3 (13.6)	
Symptôme dimensions V1 (n=63)				
Symétrie/ordre	6.41 ± 5.25	6.64 ± 4.83	8.25 ± 4.42	0.765
Agression/vérification	8.24 ± 4.97	9.28 ± 3.94	11.75 ± 0.50	**< 0.001**
Sexuel/religieuse	2.76 ± 4.51	2.00 ± 3.35	4.50 ± 4.79	0.561
Contamination/Nettoyage	7.74 ± 5.59	7.88 ± 5.48	5.50 ± 6.56	0.806
Accumulation	1.03 ± 2.32	1.64 ± 3.09	2.50 ± 5.00	0.660

Tableau 11 Données sociodémographiques et réponse au traitement en fonction du polymorphisme 861 G > C du 5HT1B

IV. 4. Dosage plasmatique d'escitalopram

Afin d'exclure toute non-réponse liée à un problème de métabolisme du médicament ou à une mauvaise observance, le dosage plasmatique de l'escitalopram a été effectué. Le Tableau 12

présente les concentrations plasmatiques de l'escitalopram en fonction du statut « répondeurs » et « non répondeurs » chez les patients pour lesquels le prélèvement à V4 a été possible.

	Répondeurs N = 39	Non répondeurs N = 25
Escitalopram (moy ± ESM)	**31.90 ± 24.40**	**39.00 ± 29.20**
Escitalopram (min)	8.00	9.33
Escitalopram (max)	107.97	136.20

Tableau 12 Concentrations plasmatiques de l'escitalopram (ng/mL)

La concentration plasmatique thérapeutique se situe dans une fourchette théorique allant de 9 à 46 ng/mL. Les concentrations en escitalopram sont de 31.90 ± 24.40 ng/mL dans le groupe répondeurs *versus* 39.00 ± 29.20 ng/mL dans le groupe non répondeurs mais cette différence n'est pas statistiquement significative (p = 0.297). De plus, quel que soit le statut, ces valeurs restent dans la fourchette thérapeutique théorique. L'importance des écarts-types est probablement liée à la présence dans le groupe répondeurs et non répondeurs de deux patients pour lesquels les concentrations plasmatiques sont élevées (107.97 et 136.2 ng/mL). Cette forte concentration n'est pas associée à la survenue d'effets indésirables.

IV. 5. Polymorphismes CYP*2 et *17 et réponse à l'escitalopram

Les variants suivants 681 G>A du *CYP2C19 (*2)*, -3402 C>T et -806 C>T du *CYP2C19 (*17)* ont été recherchés.

Afin d'évaluer la réponse thérapeutique en fonction de ces polymorphismes, nous avons regroupé les patients selon le phénotype prédit (fonctionnalité de l'enzyme) par le génotype. Ce regroupement nous amène à distinguer 5 groupes de patients en fonction de leur statut métabolique :

- Les métaboliseurs normaux (NM) : patients qui sont à la fois 681 GG et 806 CC (n=27), correspondant à une activité normale de l'enzyme.
- Les métaboliseurs intermédiaires (IM) : patients qui sont à la fois 681 GA et 806 CC (n=17) et les patients qui sont 681 GA et 806 C/T (n=6), associés à une activité enzymatique diminuée.
- Les métaboliseurs lents (PM) : patients qui sont à la fois 681 AA et 806 CC (n=0), associés à un déficit enzymatique complet.
- Les métaboliseurs rapides (RM) : patients qui sont à la fois 681 GG et 806 CT (n=17), ils présentent un métabolisme accéléré.
- Les métaboliseurs ultra-rapides (UM) : patients qui sont à la fois 681 GG et 806 TT (n=2), ils présentent un métabolisme accéléré.

Le Tableau 13 présente les données sociodémographiques, la réponse aux traitements et les concentrations en escitalopram en fonction du phénotype prédit par le génotypage des patients. Etant donné que 2 patients seulement sont UM, ils ont été inclus dans le groupe RM.

Caractéristiques	IM (N = 23)	NM (N = 27)	RM+UM (N = 19)	p
Sexe (F), n (%)	11 (47.8%)	17 (63%)	12 (63.2%)	0.483
Durée TOC (ans, moy. ± ET)	20.4 (13.1)	21.5 (14.9)	18.7 (14.3)	0.841
Y-BOCS				
Y-BOCS V1 (moy. ± ET)	29.0 (3.0)	29.2 (4.2)	27.0 (4.6)	0.224
Y-BOCS Compulsions V1 (moy. ± ET)	14.7 (1.5)	14.4 (2.3)	13.9 (4.1)	0.636
Y-BOCS Obsessions V1 (moy. ± ET)	14.2 (1.8)	14.8 (2.5)	13.1 (3.8)	0.278
Y-BOCS V4 (moy. ± ET)	20.9 (6.5)	22.6 (8.0)	20.2 (7.6)	0.596
Y-BOCS Compulsions V4 (moy. ± ET)	10.4 (3.5)	11.3 (3.9)	10.6 (4.6)	0.722
Y-BOCS Obsessions V4 (moy. ± ET)	10.5 (3.2)	11.3 (4.4)	9.6 (4.5)	0.472
Y-BOCS % de diminution Total (moy. ± ET)	23.7 (21.4)	28.4 (18.2)	26.8 (22.3)	0.716
Y-BOCS % de diminution Compulsions (moy. ± ET)	30.1 (20.1)	21.6 (27.1)	25.7 (19.0)	0.460
Y-BOCS % de diminution Obsessions (moy. ± ET)	26.7 (17.1)	25.0 (20.9)	26.6 (25.2)	0.948
Y-BOCS réponse				
Répondeurs (à 25%), n (%)	12 (52.2%)	18 (66.7%)	12 (63.2%)	0.562
Répondeurs (à 35%), n (%)	9 (39.1%)	10 (37.0%)	9 (47.4%)	0.770
Symptôme dimensions V1 (n = 63)				
Symétrie	5.9 (4.9)	7.2 (5.2)	6.9 (5.1)	0.666
Agression	9.3 (4.3)	8.9 (4.9)	8.3 (4.3)	0.774
Sexuel/religieuse	2.4 (3.9)	3.9 (4.7)	1.2 (3.0)	0.108
Nettoyage	7.8 (5.3)	7.0 (5.9)	8.2 (5.6)	0.800
Accumulation	1.2 (2.9)	1.0 (2.9)	2.1 (2.7)	0.462
Concentration plasmatique en escitalopram (ng/mL)	37.8 (30.1)	29.9 (20.8)	37.5 (29.1)	0.487

Tableau 13 Données sociodémographiques, réponse au traitement et concentrations en escitalopram en fonction du phénotype prédit par le génotypage des patients

La distribution génotypique de ces patients respecte l'équilibre de Hardy Weinberg (p = 0.25 pour *CYP2C19*2* et p = 0.95 pour *CYP2C19**17). Concernant la répartition phénotypique, nous retrouvons dans notre population 23 (33.3%) patients avec un phénotype IM, 27 (39.1%) patients avec un phénotype NM et 19 patients (27.5%) avec un phénotype UM. Dans notre population, aucun patient ne présente un phénotype PM. Cette répartition correspond à ce qui est retrouvé dans la population générale caucasienne (Hicks et al., 2015).

Nous ne retrouvons aucun lien entre les différents phénotypes du CYP2C19 et le statut répondeur et non répondeur, les dimensions ou l'amélioration du score à la Y-BOCS.

V. Discussion partie II

Sur le plan pharmacogénétique, nous avons recherché à évaluer la réponse thérapeutique à l'escitalopram en fonction des polymorphismes *5-HTTLPR* du transporteur de la sérotonine, les polymorphismes *-1438G>A* et *102 C>T* du récepteur *5-HT2A* et le polymorphisme *861G>C* du récepteur *5-HT1B*.

Si l'on s'intéresse au polymorphisme ***5-HTTLPR***, nous ne retrouvons pas de lien entre ce polymorphisme et la réponse à l'escitalopram. Cependant, les patients porteurs de la forme longue à l'état homozygote (L/L) du *5-HTTLPR* présentent une meilleure réponse, cette constatation n'atteint pas la significativité. Concernant le lien entre ce polymorphisme et la réponse aux traitements par IRS, la méta-analyse de Porcelli et al. (Porcelli et al., 2011) montre un lien entre la présence de la forme L et la réponse, mais également la rémission dans les troubles dépressifs. Plus récemment, une méta-analyse de Rao et al. (Rao et al., 2019) met en avant une association de l'allèle S avec une moins bonne rémission des épisodes dépressifs chez les patients bipolaires. Enfin, la revue de la littérature de Lueken et al. (Lueken et al., 2016) montre un lien entre la forme L et la réponse au traitement dans les troubles anxieux (hors TOC). Concernant le TOC, 5 études rapportent des résultats contradictoires concernant son éventuelle association à la réponse thérapeutique (McDougle et al., 1998 ; Denys et al., 2007 ; Billet et al., 1997 ; di Bella et al., 2002 ; Miguita et al., 2011) avec seulement 2 études qui mettent en évidence une association positive entre ce polymorphisme et la réponse aux molécules IRS. Cependant, l'une d'entre elles, incluant 35 sujets traités pendant 12 semaines par la clomipramine, la fluvoxamine, la fluoxétine, la sertraline ou la paroxétine (McDougle et al. 1998) est en faveur d'une réponse moindre aux IRS chez les porteurs de la forme longue. De même, Denys et al. (2007) montrent que la réponse à la venlafaxine chez 91 patients atteints de TOC et traités pendant 12 semaines est associée au génotype S/L du promoteur du transporteur de la sérotonine. Ces données sont donc en contradiction avec celles obtenues dans notre étude. Ces différences de résultats peuvent s'expliquer par les choix des traitements utilisés. En effet, les travaux disponibles étudient non seulement la réponse à un traitement par les molécules les plus anciennes, mais également incluent dans leur étude des patients traités par des molécules différentes. Or, même si des travaux montrent que les molécules IRS disponibles semblent toutes avoir la même efficacité et en théorie bloquent toutes le transporteur de la sérotonine, les profils pharmacodynamiques de chacune sont différents. Plus particulièrement, certaines molécules auraient également une influence sur d'autres systèmes

de neurotransmission, susceptibles d'influencer la réponse pharmacologique (Stahl, 2010). Il n'existe pas de données avec l'escitalopram, qui constitue à l'heure actuelle le sérotoninergique le plus sélectif parmi les antidépresseurs disponibles (Owens and Rosenbaum, 2002). De plus, notre résultat concorde avec l'hypothèse stipulant que l'allèle S serait associé à une moins bonne réponse au traitement du fait d'une transcription diminuée du transporteur à la sérotonine par rapport à l'allèle L (Heils et al., 1996).

Nous nous sommes limités à l'étude du rôle du polymorphisme fonctionnel *5-HTTLPR* dans la réponse au traitement. Toutefois, nos résultats pourraient être complétés dans la mesure où des auteurs ont suggéré l'existence d'une substitution A/G située 1629 paires de bases en amont de l'exon 1 de la forme longue de *5-HTTLPR* (annotée L_A ou L_G, Hu et al., 2006). L'allèle L_A, qui est plus exprimé que l'allèle L_G (dont l'expression est équivalente à celle de l'allèle S) semble associé au TOC (Hu et al., 2006), résultats confirmés par da Rocha et al. (da Rocha et al., 2008). Bien que la 5-HTT soit la principale cible des ISRS, l'effet des ISRS sur le transporteur est immédiat, mais le retard dans l'apparition de son effet thérapeutique suggère que d'autres protéines pourraient être impliquées. Parmi ces protéines, les récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A et 5-HT1B semblent être des bons candidats. En effet, ces récepteurs sont associés à différents troubles psychiatriques, tels que le TOC (Sinopoli et al., 2017), les troubles alimentaires (Baker et al., 2017), la schizophrénie (Sun et al., 2017), la dépression (Fabbri et al., 2013) et le comportement suicidaire (Mirkovic et al., 2016).

Nous ne retrouvons pas d'association entre les polymorphismes *-1438G>A* et *102 C>T* du récepteur *5-HT2A* et la réponse aux traitements. Les deux SNP de 5-**HT2A**, que nous avons présenté, sont largement étudiés dans les troubles psychiatriques. Certaines études (Rybakowski, 2013; Serretti et al., 2013) ainsi qu'une méta-analyse (Lin et al., 2015) montrent que ces deux SNP sont associés à la réponse thérapeutique aux antidépresseurs dans les épisodes dépressifs. Dans le TOC, cinq études pharmacogénétiques sont publiées (Corregiari et al., 2012; Denys et al., 2007; Miguita et al., 2011; Sina et al., 2018; Tot et al., 2003). Les études de (Corregiari et al., 2012; Miguita et al., 2011; Tot et al., 2003) ne retrouvent pas de lien entre le polymorphisme 102 C>T et la réponse aux traitements par IRS dans le TOC. A l'inverse, dans l'étude de Denys et al., chez les patients recevant la paroxétine, une meilleure réponse au traitement est observée chez les patients porteurs du génotype G/G du polymorphisme -1438G>A du récepteur 5-HT2A. De plus, l'étude de Sina et al. met en avant un lien entre l'haplotype AC (A du -1438 G>A et C du 102 C>T) et la réponse au traitement par fluoxétine, ce lien n'est pas retrouvé dans l'analyse génotypique ou allélique. Nos résultats montrent un lien entre la durée de la maladie et la présence de ce polymorphisme. En effet, les

patients porteurs de l'allèle T ou A présentent une durée de la maladie significativement plus longue que les porteurs de l'allèle C ou G. Toutefois, aucun lien n'a été retrouvé entre ce polymorphisme et l'âge de début de la maladie. L'étude de Denys et al. (2006) montre un lien avec la forme G/G de ce polymorphisme et un âge de début précoce. Inversement, l'étude de Walitza et al., 2012 (Walitza et al., 2012) montre un lien avec la présence de l'allèle A et un âge de début plus précoce. Aucune étude dans le TOC n'a exploré un lien entre ce polymorphisme et la durée de l'évolution de la maladie.

Concernant le polymorphisme *861G>C* du récepteur ***5-HT1B,*** les patients porteurs du polymorphisme C/C répondent moins que les patients G/G et G/C. Cependant, cette différence est à interpréter avec précaution du fait du nombre limité de patients présentant ce polymorphisme (4 patients). Seul le SNP 861 G>C a été exploré en pharmacogénétique dans le TOC. Ce SNP silencieux se situe dans la région codante du gène du récepteur. Trois études (Corregiari et al., 2012; Denys et al., 2007; Miguita et al., 2011) ont recherché le lien entre ce polymorphisme et la réponse aux traitements aux IRS dans le TOC. Denys et al., et Miguitta et al., ne mettent pas en avant un lien entre ce polymorphisme et la réponse aux traitements. Dans l'étude de Corregiarie et al., l'homozygotie CC pour le polymorphisme *HTR1B* était uniquement présente chez les non-répondeurs. Dans notre étude, seulement 4 patients présentent le polymorphisme C/C à l'état homozygote et ces 4 patients sont tous non répondeurs à l'escitalopram quel que soit le seuil de diminution de la Y-BOCS 25 ou 35 %. Cependant, dans la dépression, la présence de l'allèle C a montré une meilleure réponse aux citalopram (Villafuerte et al., 2009).

Enfin, il est à noter que les différentes études pharmacogénétiques abordent la pathologie TOC comme une entité homogène. Or le cadre de troubles complexes, tels que les TOC, les résultats des études d'association sont souvent négatifs ou peu concluants. L'une des explications possibles repose sur l'étiopathogénèse multifactorielle des TOC. En effet, on peut émettre l'hypothèse que le polymorphisme d'un gène ne pourrait influencer qu'une petite partie de la variance phénotypique. Par conséquent, une approche expérimentale pourrait être la sélection de caractéristiques cliniques spécifiques pour subdiviser les patients en sous-groupes homogènes et pour réaliser des études d'association entre les gènes et ces sous-phénotypes. De ce fait, nous avons donc décidé de corréler plusieurs génotypes du système sérotoninergique aux dimensions du TOC. Ainsi, nous avons exploré l'impact des polymorphismes sérotoninergiques dans la réponse au traitement en tenant compte de l'aspect dimensionnel. Pour cela, nous avons choisi le modèle le plus répandu dans la littérature comportant cinq

facteurs. A notre connaissance, aucune étude dans la littérature n'a pris en compte cet aspect dimensionnel dans l'association entre les polymorphismes de notre étude et la réponse aux traitements par IRS. Nos résultats montrent un score plus élevé à la dimension agression chez les patients présentant les polymorphismes *5-HT1B* à l'état homozygote (C/C). Cependant, cette association nécessite un nombre plus important de patients afin de conclure sur un potentiel lien. En effet, seulement 4 patients présentent le polymorphisme C/C. De plus, nous ne retrouvons pas de lien entre la réponse aux traitements dans les cinq dimensions et les polymorphismes *5-HT2A* et *5HTTLPR*.

Dans toutes les études discutées ci-dessus, les auteurs ne prennent pas en compte les éventuelles non-réponses liées à un problème de métabolisme du médicament ou à une mauvaise observance. Dans notre étude, la détermination du statut métaboliseur des patients par la recherche des polymorphismes du *CYP2C19* et la vérification de l'observance thérapeutique, notamment par le dosage plasmatique de l'escitalopram, permettent de s'affranchir de ce biais. Pour cela, nous avons effectué un dosage plasmatique de l'escitalopram, associé à l'étude des polymorphismes *CYP2C19*2* et **17* impliqués dans le métabolisme de cette molécule. Dans notre étude, le statut métaboliseur lent est associé à l'augmentation de la concentration plasmatique de l'escitalopram, sans conséquence clinique. Ce résultat est en accord avec l'étude de Rudberg et al. (Rudberg et al., 2006) qui a montré chez 83 patients traités par l'escitalopram, une concentration plasmatique du médicament 2.5 fois supérieure chez les sujets **1/*2* par rapport aux sujets **1/*1*. En revanche, pour le polymorphisme **17*, la présence du variant homozygote (métaboliseur ultra rapide) n'est pas associée, comme attendu, à une diminution de la concentration en escitalopram. Cette observation est discordante par rapport à une autre étude où il est retrouvé une concentration plasmatique en escitalopram 42% plus faible chez les sujets homozygotes pour le *CYP2C19*17* suggérant en conséquence un risque potentiel d'inefficacité de la molécule (Rudberg et al., 2008). Cependant, ce résultat obtenu dans notre étude mérite confirmation dans la mesure où uniquement deux patients présentaient ce génotype.

De plus, nous n'avons pas montré d'association entre les statuts métaboliques prédits par le génotype et la réponse au traitement. Ceci est en accord avec la seule étude disponible dans le TOC (Brandl et al., 2014) qui montre également une absence d'association significative entre le statut métaboliseur du CYP2C19 et la réponse au traitement chez 184 patients TOC traités par différents types d'antidépresseurs.

Bien que les acteurs du système sérotoninergique soient considérés comme de bons candidats à la recherche en pharmacogénétique dans le TOC, les résultats divergents des études reflètent bien la complexité et la nécessité d'élargir vers d'autres voies de signalisation, cibles possibles des ISRS. Le BDNF, impliqué dans de multiples fonctions cérébrales constitue un candidat potentiel. Dans la littérature, quatre études explorent cette association (Abdolhosseinzadeh et al., 2020; Real et al., 2009; Taj M J et al., 2018; Umehara et al., 2016). Seule l'étude de Real et al. retrouve, parmi les huit polymorphismes du BDNF étudiés, une association entre la réponse au traitement et un haplotype associant deux d'entre eux (*rs1491850 - rs908867*). D'autres gènes candidats ont été explorés comme le transporteur du glutamate (*SLC1A1*), le transporteur de la dopamine (*SLC6A3*), le transporteur de la norépinephrine (*SLC6A2*), les récepteurs dopaminergiques D2 et D4 et les enzymes intervenant dans le métabolisme des neurotransmetteurs (Catechol-*O*-methyl transferase COMT et la Monoamine Oxydase A MAOA).

De plus, d'autres recherches ont exploré l'influence de l'interaction gène-environnement sur la réponse au traitement dans différentes pathologies psychiatriques. Ainsi, il a été rapporté que la réponse aux ISRS dans les troubles affectifs est influencée par l'interaction entre des événements de la vie non traumatisants mais stressants et des variantes des gènes *SLC6A4* (Keers et al., 2011) , *BDNF* et le *ST8SIA* (un gène impliqué dans la neuro-prolifération et la neuroplasticité) (Mandelli et al., 2014). En outre, le *SLC6A2* a été lié à la réponse au traitement dans la dépression, en interaction avec un antécédent de maltraitance dans l'enfance (Xu et al., 2011). Enfin, une influence gène-environnement sur la réponse au traitement a également été décrite dans le TOC pour des variantes du gène glutaminergique *SLC1A1* et la présence d'événements de la vie non traumatisants mais stressants au début du trouble (Real et al., 2013). Cependant, ces études n'ont pas été répliquées.

Ces différentes données ouvrent des perspectives quant à l'intérêt de rechercher d'autres polymorphismes génétiques impliqués dans la réponse thérapeutique afin de pouvoir conclure à une association phénotype/réponse aux traitements et ainsi compléter nos résultats. De plus, il serait intéressant d'évaluer l'influence de l'interaction gène-gène et l'interaction gène-environnement sur la réponse au traitement dans le TOC.

Enfin, nous n'avons pas présenté et discuté des données concernant le traitement de 2ème intention par la paroxétine du fait du très faible nombre de patients.

Notre travail comporte plusieurs **limites**. Tout d'abord, le faible nombre de patients inclus limite l'interprétation des résultats cliniques et génétiques. En effet, dans le cadre de cette étude, le nombre de sujets nécessaire était fixé à 150 patients.

D'autre part, la différence en termes de sévérité de la pathologie entre les groupes « répondeurs » et « non répondeurs », objectivée par le score de la Y-BOCS à la V1 doit être prise en compte avant de conclure. Cette différence, certes peu importante mais statistiquement significative, induit un défaut d'homogénéité entre les deux populations étudiées. Cette différence illustre les variabilités interindividuelles quant à la sévérité de la pathologie, et peut être expliquée par le faible nombre de patients.

Malgré ces limites, notre étude se caractérise par une méthodologie robuste, nous avons évalué la réponse à un seul ISRS prescrit à posologie adéquate et pendant une durée suffisante afin d'estimer son efficacité. Notre étude est la seule à avoir pris en compte l'observance, au travers du dosage plasmatique de l'escitalopram et le statut métaboliseur au travers de l'étude du cytochrome dans l'analyse de la réponse au traitement. Enfin, c'est également la seule étude à avoir recherché un lien entre les dimensions du TOC, les polymorphismes génétiques et la réponse au traitement à un antidépresseur.

VI. Conclusion Chapitre I

Dans cette première étude, nous avons recherché à identifier des facteurs cliniques et génétiques prédictifs de la réponse à l'escitalopram après 12 semaines de traitement chez un groupe de patients présentant un TOC non résistant.

Nous avons inclus dans cette étude 69 patients souffrant de TOC. Après 12 semaines de traitement par l'escitalopram, nous retrouvons des taux de réponses similaires à la littérature. Nous avons pu identifier un lien entre la sévérité de la dimension symétrie/ordre et une moins bonne réponse à l'escitalopram. Malheureusement, nous n'avons pas retrouvé un lien statistique entre les polymorphismes génétiques du transporteur de la sérotonine et les polymorphismes -*1438G/A* et *102 C/T* du récepteur *5-HT2A* et le polymorphisme *861G/C* du récepteur *5-HT1B*. Cependant, le faible nombre de patients inclus limite l'interprétation des résultats génétiques et cliniques.

Dans le cadre de cette étude, les patients non répondeurs à l'escitalopram après 12 semaines ont bénéficié d'un changement de molécule au profit de la paroxétine. Cette nouvelle ligne de traitement n'a pas permis une réelle modification dans la réponse thérapeutique après 12 semaines de prise en charge avec au total 30 % des patients qui ne connaitront pas une amélioration d'au moins 25 % à l'Y-BOCS.

A l'issue de cette étude, nous souhaitions proposer une alternative thérapeutique non médicamenteuse aux patients non répondeurs à un traitement bien conduit par deux ISRS différents. Les premières études ayant testé la stimulation en rTMS chez des patients atteints de TOC résistant ont montré des résultats encourageants.

Je présenterai dans le chapitre suivant les résultats d'une étude contrôlée randomisée en double aveugle visant à tester l'effet de la rTMS basse fréquence au niveau de la SMA chez 40 patients présentant un TOC résistant.

CHAPITRE II : EFFETS DE LA RTMS SUR L'AIRE MOTRICE SUPPLEMENTAIRE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE TOC RESISTANTS. ÉTUDE RANDOMISEE EN DOUBLE AVEUGLE

I. Introduction

La rTMS constitue actuellement une alternative thérapeutique en plein essor dans la prise en charge de plusieurs pathologies psychiatriques. Son application dans le TOC est plus récente avec des résultats encourageants mais qui nécessitent d'être confirmés notamment dans le choix de la cible, du protocole de stimulation et la sélection des patients. L'aire motrice supplémentaire constitue une cible intéressante du fait de son accessibilité et son implication dans la physiopathologie du TOC. Cependant, l'intérêt thérapeutique de l'inhibition de cette zone en rTMS reste à vérifier.

De ce fait, nous avons effectué une étude contrôlée randomisée en double aveugle afin d'observer l'effet de quatre semaines (20 séances) de stimulation en rTMS basse fréquence au niveau de la SMA localisée par neuronavigation chez 40 patients souffrant de TOC résistant. Les patients ont été évalués avant le début des séances, à la fin des séances et 8 semaines après la fin des séances. La réponse est définie par une réduction de 25 % à la Y-BOCS entre la visite initiale et la fin des séances.

Cette étude s'inscrit dans le cadre d'un PHRC P070148 coordonné par le Pr. Antoine Pelissolo en collaboration avec l'hôpital de la Pitié-Salpêtrière, le centre Hospitalier Henri Laborit de Poitiers et le secteur G03 de l'Établissement Public de Santé de Ville-Evrard.

I. Publication : Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Supplementary Motor Area in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder Treatment: a Sham-Controlled Trial

Antoine Pelissolo, **Ghina Harika-Germaneau**, Fady Rachid, Christian Gaudeau-Bosma, Marie-Laure Tanguy, Rene BenAdhira, Noomane Bouaziz, Traian Popa, Issa Wassouf, Ghassen Saba, Dominique Januel, Nematollah Jaafari. Int J Neuropsychopharmacol. 2016 Aug

OXFORD

International Journal of Neuropsychopharmacology, (2016) 19(8): 1–6

doi:10.1093/ijnp/pyw025
Advance Access Publication: April 7, 2016
Brief Report

BRIEF REPORT

Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Supplementary Motor Area in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder Treatment: a Sham-Controlled Trial

Antoine Pelissolo, MD, PhD; Ghina Harika-Germaneau, MD; Fady Rachid, MD; Christian Gaudeau-Bosma, PhD; Marie-Laure Tanguy, MD, PhD; Rene BenAdhira, MD; Noomane Bouaziz, MD; Traian Popa, MD, PhD; Issa Wassouf, MD; Ghassen Saba, MD; Dominique Januel, MD, PhD; Nematollah Jaafari, MD, PhD

AP-HP, service de psychiatrie, Hôpital Henri-Mondor, Université Paris-Est Créteil, INSERM U955, Fondation FondaMental, Créteil, France (Drs Pelissolo and Saba); Unité de recherche clinique en psychiatrie Pierre Deniker, Centre Hospitalier Henri Laborit, INSERM CIC-P 1402, INSERM U 1084 Laboratoire expérimental et clinique en Neurosciences, Univ Poitiers, CHU Poitiers, Groupement De Recherche CNRS 3557, Poitiers, France (Drs Harika-Germaneau, Rachid, Wassouf, and Jaafari); Unité de Recherche Clinique, Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière, Paris, France (Dr Tanguy); Unité de Recherche Clinique, EPS Ville-Evrard, Neuilly-sur-Marne, France (Drs Gaudeau, Benadhira, Bouaziz, and Januel); Institut du Cerveau et de la Moëlle Epinière (ICM), Inserm U975, CNRS UMR 7225, Université Pierre et Marie Curie – UMR S975, Paris, France (Dr Popa).

Correspondence: Antoine Pelissolo, MD, PhD, Service de psychiatrie, Hôpital Albert-Chenevier, 40 rue de Mesly, F94000 Creteil, France (antoine.pelissolo@inserm.fr).

Abstract

Background: Repetitive transcranial magnetic stimulation has been explored in patients with obsessive-compulsive disorder, but with negative or conflicting results. This randomized double-blind study was designed to assess the efficacy of 1-Hz repetitive transcranial magnetic stimulation over the presupplementary area.
Methods: Forty medication-resistant patients were assigned to 4 weeks of either active or sham repetitive transcranial magnetic stimulation targeting the presupplementary area with the help of a neuronavigation system.
Results: According to the Yale-Brown obsessive-compulsive scale, the baseline-week 4 evolution showed no significant differences between groups. Responder rates at week 4 were not different between groups (repetitive transcranial magnetic stimulation 10.5% vs sham 20%; P = .63).
Conclusion: Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation applied to the presupplementary area seems ineffective for the treatment of obsessive-compulsive disorder patients, at least in severe and drug-refractory cases such

Received: November 3, 2015; Revised: January 27, 2016; Accepted: March 17, 2016

© The Author 2016. Published by Oxford University Press on behalf of CINP.
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which permits non-commercial re-use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. For commercial re-use, please contact journals.permissions@oup.com

as those included in this study. Further research is required to determine profiles of responder patients and appropriate repetitive transcranial magnetic stimulation parameters for obsessive-compulsive disorder.

Keywords: obsessive-compulsive disorder, repetitive transcranial magnetic stimulation, SMA, treatment

Introduction

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is one of the most common psychiatric disorders, with a mean prevalence of 2.3% in western countries, where it is a major cause of disability (Ruscio et al., 2010). Since 1980, treatment of OCD has dramatically improved with both the introduction of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) into clinical practice and the adoption of cognitive-behavioral therapy (CBT). Although SSRIs are effective in the treatment of OCD, a large number of patients remain refractory to drugs or are reluctant to take them because of side effects or discomfort with long-term pharmacological treatments (Pallanti and Quercioli, 2006). Similarly, CBT is neither always practicable nor always effective (Vogel et al., 2006). For these reasons, alternatives to classical therapies would be very helpful, and neuromodulation techniques offer very promising perspectives for OCD treatment, as they do for depression (Bais et al., 2014; Gaynes et al., 2014). Deep brain stimulation has shown very encouraging results in refractory patients, but this invasive method is not appropriate for larger scale use because of significant surgical risks. As a noninvasive technique, repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) has been explored in several clinical trials with various targets and stimulation protocols (Saba et al., 2015). The majority of these studies focused on the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), with low or high frequencies. According to several reviews of these controlled trials, there is no convincing evidence for the efficacy of rTMS to either the left or right DLPFC in the treatment of OCD (Jaafari et al., 2012; Bais et al., 2014; Saba et al., 2015). Two controlled studies have also explored the effects of low frequency rTMS on the orbitofrontal cortex with moderately positive effects but only in the short term (Ruffini et al., 2009; Nauczyciel et al., 2014).

Initially based on the observation of a defective inhibition and an excessive excitability of motor cortical regions in OCD patients, rTMS to the presupplementary motor area (SMA) has also been tried as a new target. After a first encouraging open-label study in patients with OCD or Tourette's syndrome (Mantovani et al., 2006), Mantovani et al. (2010a) conducted a controlled double-blind trial in 21 medication-resistant OCD patients assigned to 4 weeks of either active 1-Hz or sham rTMS to the pre-SMA bilaterally. Differences among groups were not significant by the end of treatment based on the Yale-Brown obsessive-compulsive scale (Y-BOCS), but a trend in favor of rTMS was observed: a decrease of 6.6 points (25.4%) vs 3.2 points (12.0%) in the sham group. Moreover, a significant improvement was shown by the self-rated Y-BOCS and the Clinician Global Impression (CGI-S) scale, and the abnormal hemispheric laterality found in the group randomized to active rTMS normalized. In a similar vein, Gomes et al. (2012) published the results of a sham-controlled study that did show significant benefits of 10-session pre-SMA rTMS (2 weeks) of low frequency (1-Hz) rTMS in 12 patients with OCD. A mean Y-BOCS reduction of 35% (7 responders in 12 patients) was obtained at 14 weeks follow-up, which was significantly larger compared to the sham TMS group's Y-BOCS mean reduction of 6% (1 responder in 10 patients). Another controlled study (Kang et al., 2009) investigated possible therapeutic effects of sequentially combined low-frequency rTMS to the right DLPFC and the pre-SMA, each stimulation lasting 20 minutes for a total of 10 sessions. There were no significant differences at the end of treatment between the active and sham groups on the YBOCS.

Due to conflicting and uncertain results, and in the absence of other clearly effective rTMS targets to treat OCD patients, it seems important to obtain more conclusive information on the efficacy of the pre-SMA target. Thus, the goal of the present study was to explore the efficacy of low-frequency rTMS to the pre-SMA in a large sample of OCD drug-refractory patients, with a 2-month follow-up, in a randomized, sham-controlled trial.

Methods

Participants

Forty outpatients (23 women and 17 men), ages 19 to 63 years (mean 41.5, SD 10.7), with DSM-IV-TR OCD diagnosed using the Mini-International Neuropsychiatric Interview (Sheehan et al., 1998) were enrolled in the study in 3 hospital centers in France. To be eligible, these patients had to have a total Y-BOCS score of 15 or more, a total duration of the disease of at least 2 years, and received at least two 8-week adequate sequences of treatment with SSRIs without satisfying results. All patients gave written informed consent, and the protocol was approved by the Pitié-Salpêtrière ethics committee.

Ratings

Patients were assessed by a researcher who did not participate in the rTMS sessions and who was blind to the subjects' treatment group allocations. Clinical evaluation performed at inclusion, end of treatment (week 4), and follow-up (week 12) included Y-BOCS, CGI-S, CGI-Improvement, Maudsley Obsessive Compulsive Inventory, Obsessive Thoughts List, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, Beck Anxiety Rating scale (BAS), and Global Assessment of Functioning. The Mini-International Neuropsychiatric Interview 5.0.0 was used at inclusion to assess DSM-IV-TR OCD and main psychiatric comorbidity.

Protocol

Patients were randomly administered either active or sham rTMS once a day 5 days a week for 4 weeks. Randomization was performed according to a computer-generated schedule. Only the rTMS administrator was aware of group allocation, whereas patients and scale-rater clinicians were blind to treatment status of subjects.

All patients underwent a baseline evaluation of the motor cortex excitability in both hemispheres by measuring the resting motor threshold (RMT). RMT was defined as the minimum magnetic flux needed to elicit a threshold EMG response (50 mV in peak-to-peak amplitude) in a resting target muscle (Abductor pollicis brevis) in 5/10 trials using single-pulse TMS administered to the contralateral primary motor cortex.

The real rTMS was administered with the Magstim Rapid2 biphasic stimulator (Magstim Company Ltd, UK) using a 70-mm

figure-of-eight coil. Stimulation parameters were 1 Hz, 26-minute sessions (four 5-minute trains with an inter-train interval of 2 minutes, 1500 pulses/d), at 100% of RMT, using the lowest value of right or left hemisphere.

The sham rTMS was administered using the Magstim sham coil, which contains a mu-metal shield that diverts the majority of the magnetic flux such that a minimal (<3%) magnetic field is delivered to the cortex (Rossi et al., 2007). This coil looks and sounds like an active coil; however, it does not generate the same tapping sensation on the scalp like active rTMS. To maintain the blind conditions, we excluded patients who received TMS before. We also maintained the separation between the rating clinicians and the personnel performing the stimulations.

The coil was positioned to target the pre-SMA using neuronavigation (Brainsight, Rogue Resolution Ltd, Cardiff, UK; Eximia NBS, Nexstim Ltd, Helsinki, Finland) the T1-weighted magnetic resonance imaging of each participant. We considered the reference limit separating SMA proper from pre-SMA, the plane perpendicular on the bi-commissural line at the anterior commissure. The coil was placed with the handle along the sagittal midline, 2 cm anterior to the reference, to stimulate the pre-SMA bilaterally and simultaneously.

Statistical Analyses

Baseline characteristics of both groups were compared using the Mann-Whitney test for continuous variables and $\chi 2$ or Fisher's-exact test for categorical variables. The main analysis was the comparison of changes in Y-BOCS total score between baseline and W4 in rTMS and sham groups. This analysis was performed using the modified intent-to-treat population (defined as all randomized subjects who received at least 1 stimulation). The primary criterion was missing for 2 patients (one in each group). According to the protocol, missing data was replaced with the mean variation of the group for the patient within the sham group, whereas the patient in the active group was considered a failure (no improvement). Comparison of changes between baseline and W4 in Y-BOCS subscores and other symptomatic scales was performed using the Mann-Whitney test. Responder rates at W4 (25% Y-BOCS score reduction between inclusion and W4) were compared using the Fisher's-exact test. Evolution of Y-BOCS scores over 12 weeks were compared using a linear mixed model for repeated measures including terms for baseline scores, group, time, and time by group interaction. We used compound symmetry for the covariance structure. The alpha level was set at 0.05 (2-sided). Analyses were performed using SAS version 9.2 (SAS Inc.).

Results

Thirty-three patients completed the study, 36 were included in the main analyses (see flow chart Figure 1). At the beginning of the study, pharmacological treatments included SSRIs (n=22), clomipramine (n=12), other antidepressants (n=8), antipsychotics (n=12), and benzodiazepines (n=22); these drugs were continued unchanged throughout the study. Among the patients of both groups, 18 (50%) had a current augmentation treatment, with a combination of an antidepressant and either another antidepressant or an antipsychotic.

No significant difference was observed between both groups at baseline for sex (males rTMS 35% vs sham 44%; $P=.6$), age (39.1±10.4 vs 42.3±10.6; $P=.32$), age at OCD onset (19.7±9.5 vs 18.7±10.6; $P=.7$), and duration of the disease (19.8±12.8 vs 24±10.9; $P=.1$). A DSM-IV-TR history of major depression was present in 75% of patients in both groups. Regarding history of drug treatments, 80% of the rTMS group patients and 75% of the sham group patients had received clomipramine in the past or were still receiving it. Score comparison at baseline (Table 1) showed no significant difference between groups for Y-BOCS total ($P=.27$), Y-BOCS obsessions ($P=.07$), Y-BOCS compulsions ($P=.24$), CGI-S ($P=.97$), Maudsley Obsessive Compulsive Inventory ($P=.81$), Obsessive Thoughts List ($P=.14$), Global Assessment of Functioning ($P=.86$), Montgomery-Asberg Depression Rating Scale ($P=.92$), and Beck Anxiety Rating scale ($P=.58$).

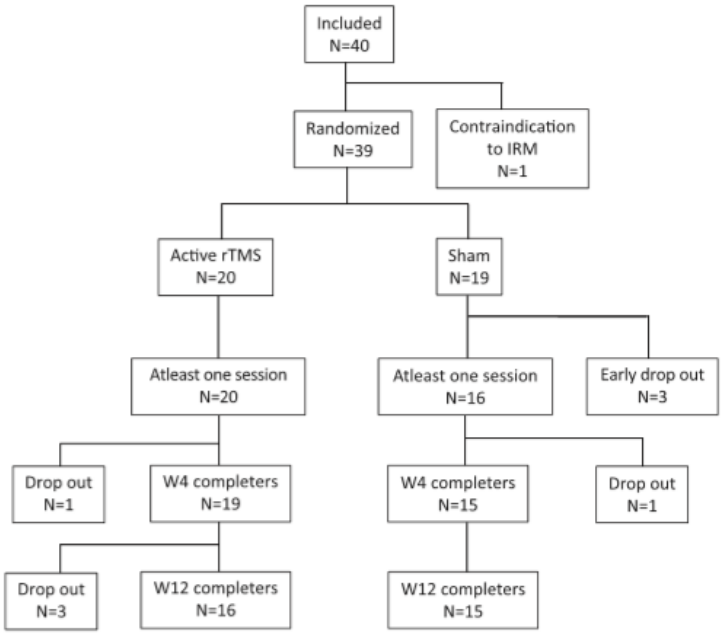

Figure 1. Flow-chart of the study.

Table 1. Scores in the Analyzed Population (n=36), with Mann-Whiney Test Comparison of Change of rTMS and Sham Group Scores

	rTMS			Sham			
	Inclusion n = 20	W4 n = 20	Change n = 20	Inclusion n = 16	W4 n = 16	Change n = 16	Comparison
Y-BOCS total	30.2 (4.2)	27.8 (5.9)	-2.3 (5.0)	28.6 (4.6)	25.5 (7.6)	-3.5 (4.9)	P=.38
Y-BOCS obsessions	15.5 (2.4)	13.9 (3.2	-1.5 (3.1)	12.9 (4.2)	11.7 (4.8)	-1.3 (2.7)	P=.73
Y-BOCS compulsions	14.7 (2.4)	13.8 (2.9)	-0.8 (2.2)	15.6 (2.4)	13.8 (3.5)	-2.2 (2.7)	P=.16
MOCI	18.6 (7.6)	22.5 (5.4)	4.1 (11.7)	19.1 (7)	20.6 (4.9)	1.2 (8.3)	P=.34
OTL	47.6 (16.4)	42.6 (12.5)	-6.7 (11.7)	38.7 (18.7)	37.7 (20.9)	-1.9 (13.7)	P=.17
CGI-S	6.0 (0.6)	5.7 (0.9)	-0.3 (0.6)	5.9 (0.6)	5.6 (0.9)	-0.3 (0.6)	P = 0.72
CGI-I	-	-	3.6 (0.9)	-	-	3.5 (1.1)	P=.54
GAF	51.8 (8.8)	53.3 (8.8)	1.6 (4.4)	51.9 (8.9)	54.3 (10.8)	1.9 (6.9)	P=.81
MADRS	10.6 (6.4)	11.7 (9.1)	0.7 (6.5)	10.4 (5.8)	10.1 (8.4)	0.1 (5.5)	P=.64
BAS	8.8 (6.3)	9.8 (7.3)	0.7 (3.9)	9.9 (6.1)	10.7 (7.6)	0.9 (4.5)	P=.84

Abbreviations: BAS, Beck Anxiety Rating scale; CGI-S and -I, Clinician Global Impression, Severity and Improvement; GAF, Global Assessment of Functioning; MADRS, Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; MOCI, Maudsley Obsessive Compulsive Inventory; OTL, Obsessive Thoughts List; rTMS, repetitive transcranial magnetic stimulation; W4, week 4; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.
Mean scores are shown, with standard deviation in parenthesis.

The baseline-W4 evolution of Y-BOCS scores showed no significant differences between groups, and the same was true for all other scales' comparison at W4 (Table 1). Responder rates at W4 were not different between groups (rTMS 10.5% vs sham 20%; P=.63). The secondary analysis performed on the W4 completer subjects (n=34) showed no significant difference between both groups regarding total Y-BOCS score (median variation over 4 weeks of 0 in rTMS vs -1 in sham; P=.47). Comparison of the variation of total Y-BOCS score over 12 weeks showed no significant difference between groups. However, the study was not powered for this outcome. The total score decreased by 0.27 (standard error: 0.14) points per week in the rTMS group and by 0.3 (standard error: 0.11) points per week in the sham group.

We performed a linear regression to test if change in the Y-BOCS total score between randomization, and W4 was associated with age, disease duration, or total score of the Y-BOCS at baseline. We investigated if the treatment effect could depend on age by introducing in the model an interaction term (age x treatment). None of the factors studied was associated with response.

Concerning treatment safety, no serious adverse event was observed during the study. The most frequent adverse event was headache, without significant difference of incidence in rTMS (50%) vs sham (37.5%) groups (P=.5).

Discussion

This controlled study showed that low-frequency rTMS delivered to pre-SMA during 4 weeks had no better effects on drug-refractory OCD patients than sham stimulation. Whatever the measures taken into account (Y-BOCS total scores, subscores, questionnaires, clinician global inventory), and the type of analysis (dimensional changes or responder analyses) performed, neither significant difference nor trends emerged between treatment groups. Contrary to Mantovani et al. (2010a) trial, a lack of statistical power cannot be a plausible explanation for these negative findings, because the samples sizes were superior to those of previous studies and becayse all trends are rather in favor of the sham group, for example, a higher responder rate in sham when compared with rTMS. The absence of efficacy of rTMS can neither be explained by methodological nor technical limitations. Indeed, the 4-week duration of treatment is the same or even longer than in previous studies, and we used a parallel sham-controlled design. Furthermore, this study is the first to use a MRI-based neuronavigation system to target precisely the pre-SMA in OCD treatment. In comparison with previous studies, it is not sure that the stimulated targets were exactly the same, because other authors did not use a neuronavigation system but only cranial anatomical coordinates (Kang et al., 2009; Mantovani et al., 2010a; Gomes et al., 2012).

The total response rates (10–20%) and improvement levels (0–2.8 Y-BOCS points) were surprisingly low in both groups. However, we know that OCD patients have a global poor placebo response (Huppert et al., 2004). Moreover, a majority of the subjects included within the present study presented severe or very severe features. They had high baseline Y-BOCS median scores (31 and 28 in the rTMS and sham groups, respectively) compared with a Mantovani et al. (2010a) study, where mean Y-BOCS scores were 26 to 27. Nevertheless, this explanation is not totally satisfactory, because mean Y-BOCS scores (32–36) were also high in the Gomes et al. (2012) study.

Though, when our study is compared with Mantovani's (2010a) and Gomes's (2012) in terms of design and of subjects recruited, there are main differences that might shed some light onto the negative results we have found. First, after an initial double-blind sham-controlled phase, when 4 additional weeks of active rTMS were performed in Mantovani's study (2010a), a decrease of 49% at the Y-BOCS was found among those who received active rTMS during the initial phase. These results were statistically different from the results of those who received 4 weeks of sham rTMS and 4 additional weeks of active rTMS. Although applied in an open label phase, a longer duration of active rTMS might bring additional efficiency. Second, the use of baseline electrophysiological studies might help better predict responders that benefit from treatment. In fact, Mantovani et al. (2013) found a normalization of the RMT and an increased right hemisphere intracortical inhibition, whose change correlated with Y-BOCS scores. Third, as suggested by Gomes et al. (2012), their positive results compared with the other studies targeting the same area might be mainly due to the characteristics of the sample. Their sample was composed of patients with fewer years of disease whose current episode was of a shorter duration. These factors could influence the therapeutic response, explaining higher treatment effectiveness in their study.

Patients enrolled in the present study are highly refractory with other indicators of clinical severity and treatment

resistance, such as long duration of the disease (19–25 years) and high rate of depressive comorbidity (75%). The latter is higher than that found within other OCD clinical samples, and depressive comorbidity is known to affect treatment outcome negatively (Overbeek et al., 2002). As in previous studies, the patients included in our trial had to have failed adequate pharmacological trials for at least 2 anti-OCD drugs. But the fact that a majority of patients had received clomipramine is an indicator of higher severity and resistance, like the fact that 50% of included subjects had a current augmentation treatment (Pallanti and Quercioli, 2006). In Mantovani et al. (2010a) study, patients were excluded if they were treatment-refractory, defined as nonresponse to clomipramine, at least 2 selective SRIs at adequate dose and duration, plus CBT in the last year. We can thus hypothesize that the patients involved in the present study have severe and refractory OCD and that these features can partially explain the lack of efficacy of rTMS.

Further studies should also investigate the optimal way to enhance the effect of rTMS in the treatment of OCD. As an example, Mantovani et al. (2010b) obtained very significant improvements in 2 OCD cases treated with fMRI-guided rTMS to a functionally localized pre-SMA target. New targets and novel paradigms have been designed such as alpha-electroencephalogram-guided rTMS or theta-burst stimulation. Wu et al. (2010) showed that low intensity of theta-burst rTMS at 50 Hz had a consistent and long-lasting effect, while alpha-electroencephalogram-guided rTMS (adjusting the frequency to the α frequency, which was found to be abnormal in left and right frontal regions and temporal lobes) improved obsessions but not compulsions (Ma et al., 2014). The combination of rTMS with CBT could be also a new strategy for refractory OCD, as suggested by a recent case report (Grassi et al., 2015). Another region of interest in the treatment of OCD is the orbito-frontal cortex, with 2 positive controlled studies needing larger confirmations (Ruffini et al., 2009; Nauczyciel et al., 2014). Lastly, a recently published open study showed an interesting effect of 1-Hz rTMS over the medial prefrontal cortex in 10 patients with OCD (Modirrousta et al., 2015).

To summarize, low-frequency rTMS applied to the pre-SMA remains a promising area of study in the treatment of OCD-related symptoms, but the optimum protocol for OCD has yet to be determined, identifying a more clinically relevant design and finding appropriate inclusion criteria.

Acknowledgments

The authors thank Gwenael Lebreton for her very helpful work on this research. This study was supported by grants from the Programme Hospitalier de la Recherche Clinique (Assistance Publique–Hôpitaux de Paris, PHRC P070148).

Statement of Interest

None.

References

Bais M, Figee M, Denys D (2014) Neuromodulation in obsessive-compulsive disorder. Psychiatr Clin North Am 37:393–413.

Gaynes BN, Lloyd SW, Lux L, Gartlehner G, Hansen RA, Brode S, Jonas DE, Swinson Evans T, Viswanathan M, Lohr KN (2014) Repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant depression: a systematic review and meta-analysis. J Clin Psychiatry 75:477–489.

Gomes PVO, Brasil-Neto JP, Allam N, Rodrigues de Souza E (2012) A randomized, double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder with three-month follow-up. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 24:437–443.

Grassi G, Godini L, Grippo A, Piccagliani D, Pallanti S (2015) Enhancing cognitive-behavioral therapy with repetitive transcranial magnetic stimulation in refractory obsessive-compulsive-disorder: a case report. Brain Stimulat 8:160–161.

Huppert JD, Schultz LT, Foa EB, Barlow DH, Davidson JRT, Gorman JM, Shear MK, Simpson HB, Woods SW (2004) Differential response to placebo among patients with social phobia, panic disorder, and obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 161:1485–1487.

Jaafari N, Rachid F, Rotge J-Y, Polosan M, El-Hage W, Belin D, Vibert N, Pelissolo A (2012) Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a review. World J Biol Psychiatry 13:164–177.

Kang JI, Kim C-H, Namkoong K, Lee C-I, Kim SJ (2009) A randomized controlled study of sequentially applied repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 70:1645–1651.

Ma X, Huang Y, Liao L, Jin Y (2014) A randomized double-blinded sham-controlled trial of α electroencephalogram-guided transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder. Chin Med J (Engl) 127:601–606.

Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S (2006) Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). Int J Neuropsychopharmacol 9:95–100.

Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH (2010a) Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. Int J Neuropsychopharmacol 13:217–227.

Mantovani A, Westin G, Hirsch J, Lisanby SH (2010b) Functional magnetic resonance imaging guided transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. Biol Psychiatry 67:e39–40.

Mantovani A, Rossi S, Bassi BD, Simpson HB, Fallon BA, Lisanby SH (2013) Modulation of motor cortex excitability in obsessive-compulsive disorder: an exploratory study on the relations of neurophysiology measures with clinical outcome. Psychiatry Res 210:1026–1032.

Modirrousta M, Shams E, Katz C, Mansouri B, Moussavi Z, Sareen J, Enns M (2015) The efficacy of deep repetitive transcranial magnetic stimulation over the medial prefrontal cortex in obsessive compulsive disorder: results from an open-label study. Depress Anxiety 32:445–450.

Nauczyciel C, Le Jeune F, Naudet F, Douabin S, Esquevin A, Vérin M, Dondaine T, Robert G, Drapier D, Millet B (2014) Repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex for obsessive-compulsive disorder: a double-blind, cross-over study. Transl Psychiatry 4:e436.

Overbeek T, Schruers K, Vermetten E, Griez E (2002) Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and depression: prevalence, symptom severity, and treatment effect. J Clin Psychiatry 63:1106–1112.

Pallanti S, Quercioli L (2006) Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 30:400–412.

Ruffini C, Locatelli M, Lucca A, Benedetti F, Insacco C, Smeraldi E (2009) Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 11:226–230.

Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC (2010) The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the National Comorbidity Survey Replication. Mol Psychiatry 15:53–63.

Saba G, Moukheiber A, Pelissolo A (2015) Transcranial cortical stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: efficacy studies. Curr Psychiatry Rep 17:36.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC (1998) The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry 59 Suppl 20:22–33;quiz 34–57.

Vogel PA, Hansen B, Stiles TC, Götestam KG (2006) Treatment motivation, treatment expectancy, and helping alliance as predictors of outcome in cognitive behavioral treatment of OCD. J Behav Ther Exp Psychiatry 37:247–255.

Wu C-C, Tsai C-H, Lu M-K, Chen C-M, Shen W-C, Su K-P (2010) Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder with concomitant depression. J Clin Psychiatry 71:504–506.

II. Conclusion chapitre II

Notre étude contrôlée, randomisée en double aveugle n'a pas pu mettre en évidence d'effets cliniques de la stimulation par rTMS basse fréquence de la SMA. L'évolution du score à la Y-BOCS entre la visite initiale et après les 20 séances ne montre aucune différence significative entre les groupes. Les taux de réponse à la semaine 4 n'étaient pas différents entre les groupes (stimulation magnétique transcrânienne répétitive 10,5 % contre stimulation placebo 20 % ; p = 0,63). Une amélioration clinique est ainsi observée dans les deux groupes (actif et placebo), cet effet pouvant être lié à la procédure générale et donc à un effet placebo.

Plusieurs hypothèses ont été avancées afin d'expliquer ce résultat négatif. La résistance thérapeutique fait partie de ces hypothèses. En effet, les patients inclus dans cette étude présentent une importante résistance aux traitements. Cette résistance peut résulter de processus physiopathologiques différents limitant la réponse aux techniques de neurostimulation. Une autre hypothèse réside dans le choix de la cible. La SMA est une cible intéressante pour les techniques de neurostimulation, comme la rTMS, mais l'effet thérapeutique de son inhibition reste à être confirmé.

Afin de mieux vérifier ces deux hypothèses au regard des données de la littérature, nous avons réalisé une méta-analyse des études contrôlées randomisées sur l'utilisation de la rTMS dans la prise en charge du TOC. Nous souhaitons à travers cette nouvelle méta-analyse isoler un sous-groupe de patients idéalement plus homogène que sur l'ensemble des essais, et caractérisé par une plus grande résistance au traitement, afin d'évaluer spécifiquement l'efficacité de la rTMS en fonction du niveau de résistance. Nous avons également comparé l'efficacité de la stimulation active et placebo en fonction des différentes cibles testées dans la littérature.

CHAPITRE III : META-ANALYSE DE LA PLACE DE LA RTMS DANS LA PRISE EN CHARGE DES TOC RESISTANTS

I. Introduction

A ce jour, 5 méta-analyses ont évalué l'efficacité de la rTMS dans le traitement du TOC : Berlim et al (2013), Ma et al (2014), Trevizol et al (2016), Zhou et al (2017) et Rehn et al, (2018) (Tableau 14). Elles reprennent, globalement, les mêmes études au fur et à mesure de leur parution, de façon plutôt exhaustive compte tenu de leur nombre limité, avec le cas échéant les essais chinois pour celles de Ma et al. et Zhou et al. Elles se distinguent également par quelques différences d'approche, comme Ma et al. avec le TOC résistant, ou Rehn et al. avec l'évaluation à moyens termes de la persistance de l'effet thérapeutique mais également l'effet cible dépendante. Toutes les méta-analyses mettent en évidence un effet de taille variable, et significatif, en faveur de la technique de rTMS comparée à la stimulation placebo, sur l'échantillon complet et aussi en analyse de sous-groupes, avec des divergences concernant les cibles. Si l'objectif principal de ces méta-analyses reste le même, à savoir la variation du score à l'échelle Y-BOCS, les objectifs secondaires évoluent.

En effet, les essais cliniques évaluant l'efficacité de la rTMS comme traitement du TOC diffèrent sur des caractéristiques majeures comme le site de stimulation (CPFDL : bilatéral, droit ou gauche, SMA, COF, voire une association CPFDL droit + SMA), le caractère inhibiteur ou excitateur de la stimulation, la quantité d'impulsions reçues, le nombre de séances, l'intensité de stimulation, le moment de l'évaluation, mais aussi les caractéristiques des patients : traitement, antériorité des traitements, durée de la maladie, degré de résistance, etc. Si les analyses en sous-groupes permettent d'appréhender la question de la comparabilité de ces études entre elles, les tailles des effets obtenus, même passant le seuil de la significativité, sont à mettre en balance avec le poids de la variation de tous les autres paramètres. De ce fait, ces méta-analyses ont cherché à explorer à l'aide des analyses en sous-groupes des éléments déterminants de l'efficacité, mais n'aboutissent pas aux mêmes conclusions.

A ce jour, seule la méta-analyse de Zhou (2017) s'est intéressée à l'efficacité de la rTMS dans un sous-groupe de patients résistants. Ils rapportent un effet moindre de la rTMS comparée à la stimulation placebo dans le sous-groupe résistant (Hedge's g 0.685 contre 0.848 dans le sous-groupe sensible, $p<0.001$). Cependant, le sous-groupe non résistant est composé de seulement

deux essais (Cheng et al, 2013 et Han et al, 2015) contre 19 dans le sous-groupe résistant. Nous souhaitons à travers cette nouvelle méta-analyse isoler un sous-groupe de patients plus homogène, et caractérisé par une plus grande résistance au traitement, afin d'évaluer spécifiquement l'efficacité de la rTMS en fonction du niveau de résistance.

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'efficacité de la technique de rTMS comparativement à la stimulation placebo, chez les patients atteints de TOC résistant. L'objectif principal est le score à l'échelle Y-BOCS après intervention. Les objectifs secondaires sont le taux de réponse et le score à l'échelle CGI (Clinical Global Impression) et aux échelles HAM A et D après intervention. Une analyse en sous-groupe en fonction du degré de résistance des patients est effectuée. Nous avons également évalué l'efficacité en fonction des différentes cibles explorées dans la littérature.

Auteur, année	Modèle d'analyse	N Actif/placebo	Pathologie	Objectif principal	Résultat	Conclusions
Berlim et al, 2013	Effets aléatoires	10 282 pts	TOCs	Y-BOCS	Hedge's g=0.59, z=2.73, p=0.006 IC95%= [0.17-1.01]	Taux de réponse actif / placebo : 35%/13% ; OR=3.39, IC95% = [1.54-7.48], z = 3.03, p = 0.002. Effet de taille moyen et significatif. Résultats significatifs avec les protocoles BF ciblant COF et SMA. Pas de différence significative entre les deux groupes pour les sorties d'essai et les scores aux échelles de dépression en fin d'étude.
Ma et al, 2014	Effets aléatoires	9 290 pts	TOCs résistants	Y-BOCS	DMP=3.89, IC95%= [1.27-6.50]	Taux de réponse actif /placebo : 40%/22%. OR = 2.65 ; IC95% = [1.36-5.17] en faveur d'un effet de la rTMS active dans une stratégie d'augmentation de traitement. Taux de sortie d'essai non différent statistiquement. Pas de biais de publication détecté.
Trevizol et al, 2016	Effets aléatoires	15 483 pts	TOCs	Y-BOCS	Hedge's g=0.45, IC95%=[0.20-0.71] DMP=2.94, IC95%=[1.26-4.62]	Supériorité de la stimulation active comparativement à la stimulation placebo. Hétérogénéité inter étude modéré (I^2 = 58.6%, p = 0.002 au X^2). Risque de biais faible (funnel plot). Pas de différence dans le taux de sortie d'essai entre les deux groupes.
Zhou et al, 2017	Effets aléatoires	20 791 pts	TOCs	Y-BOCS	Hedge's g=0.71, IC95%=[0.55-0.87] P<0.001	Supériorité de la stimulation active comparativement à la stimulation placebo pour les cibles AMS et CPFDL, en BF comme en HF, avec la plus grande taille d'effet pour le CPFDL droit. Efficacité thérapeutique chez les patients non résistants, sans comorbidité dépressive et avec une stimulation correspondant au seuil moteur. Faible hétérogénéité (I^2 = 10%), absence de biais. Effet placebo des tilted coils.
Rehn et al, 2018	Effets aléatoires	18 484 pts	TOCs	Y-BOCS	Hedge's g=0.79, IC95%=[0.43-1.15] P<0.001	Hétérogénéité inter essais modérée (I^2 = 71.32, p < 0.001), due à deux études (Hawken et al, 2016 ; Gomes et al, 2012). Meilleure efficacité thérapeutique sur l'SMA, et des protocoles BF. Persistance d'un effet 12 semaines post-traitement. Biais de publication (p = 0.004).

Tableau 14 Méta-analyses comparant la rTMS et la stimulation placebo dans le traitement des TOCs, à partir d'essais cliniques randomisés contrôlés, publiés avant mars 2018.

D'après Rehn et al, 2018. N : nombre d'études incluses. Act/ placebo : nombre de patients ayant reçu une stimulation active/nombre de patients ayant reçu une stimulation placebo. DMP : différence moyenne pondérée. Pts : Patients. BF : basse fréquence. HF : haute fréquence.

II. Méthodes

II. 1. Revue de la littérature

Une revue systématique de la littérature a été menée jusqu'au 29 février 2020 dans les bases de données Medline, Cochrane, et psycinfo à l'aide des mots clés « OCD » ou « obsessive compulsive disorders », et « rTMS » ou « Transcranial magnetic stimulation », et « RCT » ou « randomized controlled trials ».

II. 2. Critères d'éligibilité

Les critères d'inclusion des publications étaient les suivants : (1) Etudes évaluant l'efficacité de la stimulation transcrânienne répétée (2) sur des patients âgés de 18 à 75 ans (3) souffrant de TOC résistant, (4) dans le cadre d'un essai clinique randomisé en double ou simple aveugle, (5) contrôlé avec un bras rTMS placebo, (6) avec ou sans traitement concomitant, (7) publiées en anglais ou français. Les études en cross-over étaient éligibles en n'exploitant que les données issues de la phase initiale.

Le diagnostic de TOC était posé selon les critères du DSM-IV, DSM-IV-TR ou de l'ICD-10, la notion de résistance était variable selon les études (a minima, une faible réponse à un traitement par ISRS, et au plus l'absence de réponse à trois traitements antidépresseurs, dont la clomipramine, associée à une thérapie cognitivo-comportementale).

II. 3. Critères d'exclusion

Les études répondant au moins à l'un des critères d'exclusion suivants ont été systématiquement écartées de la méta-analyse : patients naïfs sur le plan pharmacologique, patients atteints de comorbidités psychiatriques, à l'exception du trouble dépressif (tics, addictions, troubles neurologiques, troubles du comportement alimentaire, syndrome de Gilles de la Tourette...), études pédiatriques, données incomplètes.

II. 4. Recueil des données

Les publications étaient éligibles selon leur conformité aux critères d'inclusion, et en l'absence de critère d'exclusion. A des fins d'exhaustivité, les références retenues ont été croisées avec celles des revues et méta-analyses existantes. Les données ont été extraites par 3 lecteurs

indépendamment, et collectées dans un tableur. Pour chaque publication, le nombre de patients (groupe stimulation active et groupe placebo), la moyenne d'âge, la répartition des sexes, la durée de la maladie, les caractéristiques de la résistance (nombre de traitements antérieurs, durée de stabilisation sous le dernier traitement, psychothérapie cognitivo comportementale), les caractéristiques du protocole (type de placebo, cible cérébrale, fréquence et intensité de stimulation, nombre de sessions, nombre d'impulsions par session, nombre total d'impulsions administrées, durée de l'intervention), la variation des scores Y-BOCS avant et après stimulation, les déviations standards associées, ainsi que les scores aux échelles de Hamilton (HAM-A, HAM-D) et CGI, si effectuées, et le nombre de patients répondeurs dans chaque bras, ont été collectés.

Si nécessaire, les auteurs des publications ont été contactés pour l'obtention de données manquantes.

Les essais inclus ont été classés selon deux groupes nommés « Résistants » (R) et « Mixtes » (M) selon les critères de résistance :

- Pour le groupe R : absence de réponse (< 25 % de diminution du score Y-BOCS) à deux traitements par ISRS associés à une TCC, à trois ISRS associés à une TCC, à trois traitements par sérotoninergiques dont la clomipramine, associés à la TCC, c'est-à-dire au total 3 traitements ou plus.

- Pour le groupe M : absence de réponse à un traitement seul, à un traitement + TCC, ou deux traitements par antidépresseur, c'est-à-dire au total 2 traitements ou moins.

L'affectation de chaque publication à son sous-groupe est mentionnée dans le Tableau 15.

II. 5. Analyse statistique

Les analyses ont été effectuées à l'aide du logiciel R. Les valeurs Y-BOCS post traitement, le taux de réponse, les scores CGI et Hamilton post traitement ont été analysés selon un modèle à effets aléatoires. Les résultats sont exprimés en taille d'effet (z) avec intervalle de confiance et valeur de p (significativité de $p < 0.05$). Pour l'ensemble des études, l'hétérogénéité (I^2) et sa significativité ont été calculées et illustrées par une représentation graphique (funnel plot).

III. Résultats

III. 1. Diagramme de flux

Sur les 420 publications issues de la recherche bibliographique systématique initiale, 19 publications ont été retenues après examen des titres et/ou abstracts (Figure 14). Après lecture, seulement 15 publications ont été retenues pour la méta-analyse.

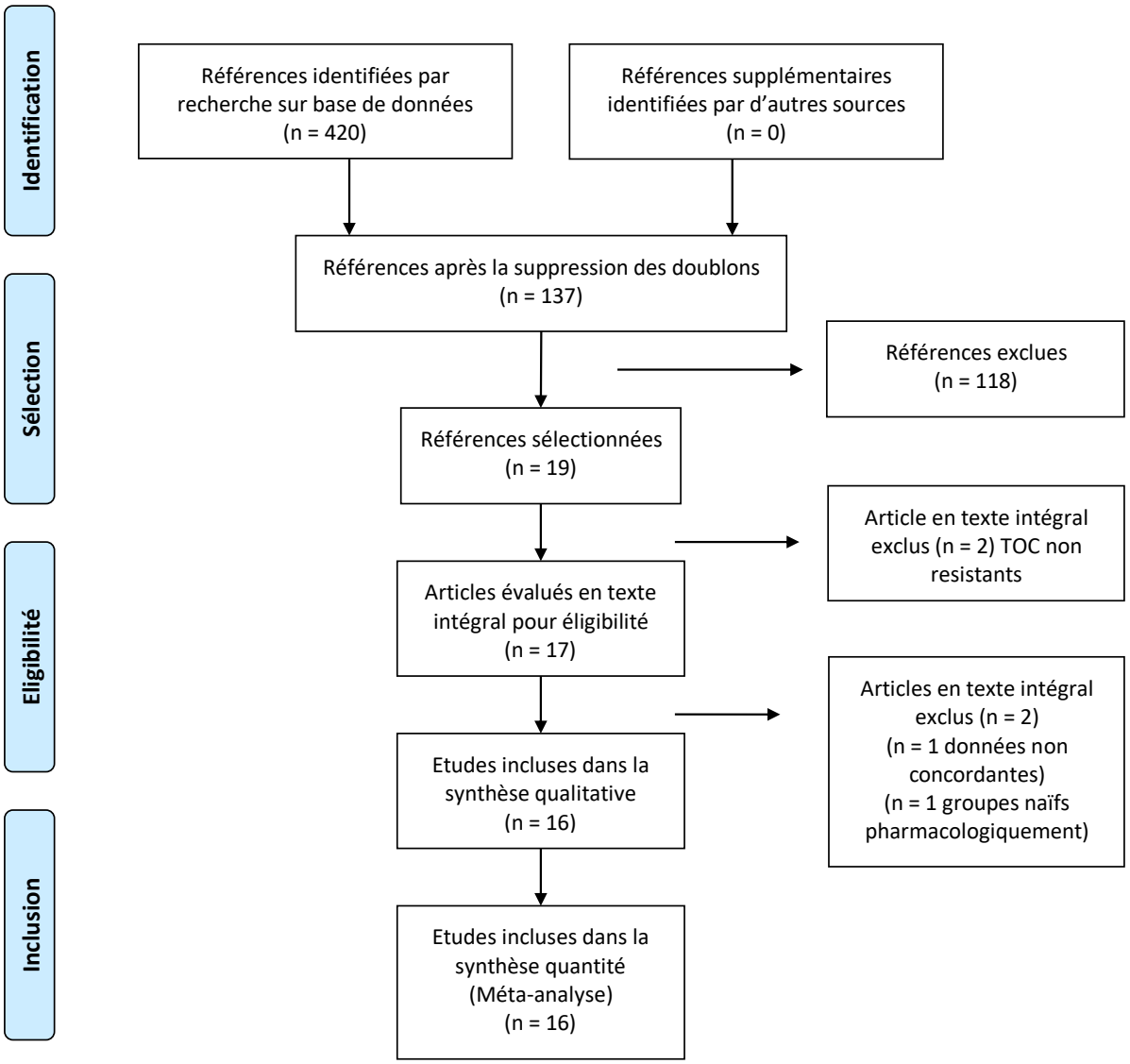

Figure 14 Diagramme de Flux

III. 2. Caractérisation des études

Le Tableau 15 résume les caractéristiques des 16 publications incluses et leur affectation en sous-groupes.

Publications		Actif/Placebo		Paramètres de stimulation						Résultats	
Auteur, année Classification	**N**	**Âge**	**Durée Maladie**	**Cible**	**Freq.**	**%SM**	**Nb pulse**	**Def rep**	**Tx rep (%) Actif/placebo**	**Scores Y-BOCS Actif/placebo**	**Significativité**
Alonso et al, 2001 Mixte	10/8	39.2/30.3	NC/NC	CPFDL-D	BF	110	21600	>40%	20/12.5	24.0±5.3/25.6±6.1 A 20.6±9.1/25.3±8.3 P	Aucune, quel que soit le groupe
Prasko et al, 2006 Mixte	18/12	28.9/33.4	14.6/16.3	CPFDL-G	BF	110	18000	NF	NF	29.8±5.9/23.4±5.0 A 22.8±8.7/19.7±5.4 P	Significativité dans les deux groupes
Sachdev et al, 2007 Résistant	10/8	29.5/35.8	12.6/12.3	CPFDL-G	HF	110	15000	>40%	30/25	25.8±5.7/23.9±9.9 A 19.8±9.0/19.0±11.7 P	Pas de différence significative entre les 2 groupes
Kang et al, 2009 Résistant	10/10	28.6/26.2	8.17/9.46	CPFDL-G + SMA	BF	110	12000	>25%	20/20	26.5±5.6/26.3±4.1 A 24.2±6.7/24.5±6.1 P	Aucune, quel que soit le groupe
Ruffini et al, 2009 Résistant	16/7	41.5/39.3	NC/NC	COF-G	BF	80	9000	>25%	25/0	32.2±6.0/31.4±6.9 A 26.1±8.2/29.3±6.7 P	Diminution significative actif comparé au placebo
Mantovani et al, 2010 Mixte	9/9	39.7/39.4	22.4/22.1	Pre-SMA	BF	100	24000	>25%	67/22	26.0±5.4/26.7±5.5 A 19.4±5.6/23.5±9.0 P	Pas de significativité
Sarkhel et al, 2010 Mixte	21/21	29.4/32	7.91/6.19	CPFDL-D	HF	110	8000	NF	NF	25.67±3.9/23.6±3.7 A 23.2±1.4/21.9±1.4 P	Aucune, quel que soit le groupe
Mansur et al, 2011 Résistant	13/14	42.1/39.3	26.2/15.6	CPFDL-D	HF	110	60000	>30%	31/14	30.0±3.8/29.53±5.05A 26.8±6.3/27.3±7.3 P	Pas de différence significative entre les 2 groupes
Gomes et al, 2012 Mixte	12/10	35.5/37.5	17/19.5	Pre-SMA	BF	100	12000	>25%	42/10	36.4±3.2/31.8±3.5 A 21.1±3.1/26.5±3.3 P	Significativité dans le groupe actif

Ma et al, 2014 Mixte	25/21	27.1/29.9	11.4/13.48	CPFDL-Bilatéral	HF	80	6480-8720	>35%	36/0	25.4±6.2/23.4±5.7 A 16.7±6.1/19.9±6.8 P	Différence significative entre les deux groupes
Nauczyciel et al, 2014 Résistant	9/10	40/39	NC/NC	COF-D	BF	120	12000	NC	40/11	30.0±5.9/30.7±6.7 A 21.1±9.9/26.6±8.1 P	Significativité dans les 2 groupes
Haghighi et al, 2016 Résistant	10/11	34.9/36.6	NC/NC	CPFDL-Bilatéral	HF	100	7500	>35%	60/0	30.4±6.5/30.1±8.1 A 19.1±7.7/29.9±7.8 P	Significativité dans le groupe actif
Pelissolo et al, 2016 Résistant	20/16	39.1/42.3	19.8/24	Pre-SMA	BF	100	30000	>25%	10/16	30.2±4.2/28.6±4.6 A 27.8±5.9/25.5±7.6 P	Pas de différence significative entre les 2 groupes
Jahangardet al, 2016 Mixte	5/5	32.4/33.8	NC/NC	Pre-SMA	BF	100	30000	NF	NF	31.0±6.5/31.0±2.3 A 21.2±7.8/30.0±8.8 P	Significativité pour le groupe actif
Seo et al, 2016 Mixte	14/13	34.6/36.3	9.8/11.7	CPFDL-D	BF	100	18000	>25%	50/23	NC	Significativité pour le groupe actif
Arumugham et al, 2018 Mixte	19/17	27.7/30.7	10.5/8.5	SMA	BF	100	21600	>35%	6/3	25.0±5.3/19.2±6.9 A 26.1±6.0/21.8±7.5 P	Pas de différence significative entre les 2 groupes

Tableau 15 Récapitulatif des études incluses

N : Effectif. Nb : nombre. Freq : fréquence %SM : pourcentage du seuil moteur. Def Rep : définition de la réponse (diminution du score Y-BOCS exprimée en pourcentage de la valeur initiale). Taux rep : taux de réponse. NC : non connu. NF : non fait. A : avant stimulation. P : après stimulation. CPFDL : Cortex préfrontal Dorso Latéral. D : Droit. G : Gauche. SMA : Aire Motrice Supplémentaire. Pre-SMA : Aire prémotrice. COF : Cortex Orbito Frontal. BF : basse fréquence. HF : haute fréquence.

III. 3. Objectif principal : score Y-BOCS post intervention

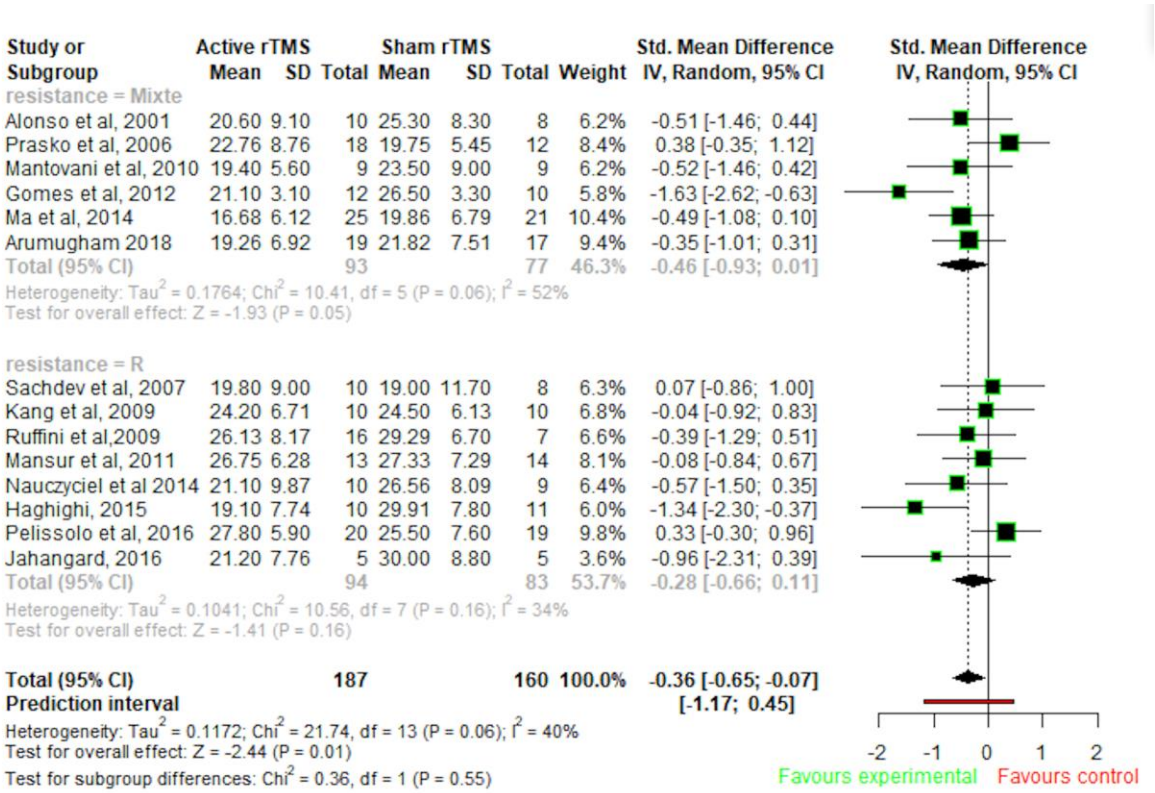

Figure 15 Forest plot des scores à l'échelle Y-BOCS après intervention, dans les groupes actifs et placebo

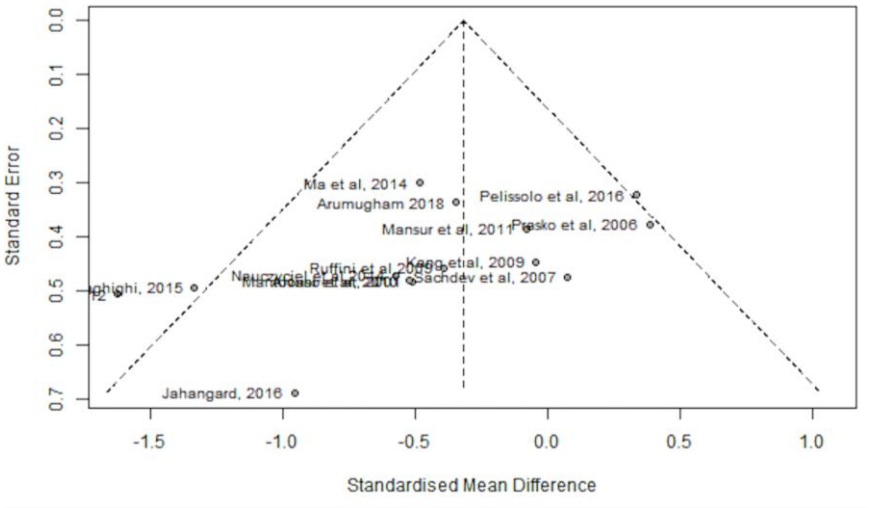

Figure 16 Funnel plot des scores à l'échelle Y-BOCS après intervention, dans les groupes actifs et placebo

Les données relatives à l'évolution des scores Y-BOCS sont disponibles dans 14 études. Dans l'ensemble, le Hedege g score est de -0.36 (IC à 95 % = -0.65 à 0.45, z = -2.44, p = 0.01), ce qui indique une différence significative et une moyenne dans les résultats favorisant la rTMS active (Figure 15). Les études faisant état de résultats pré-post Y-BOCS sont hétérogènes (Chi^2 = 21.74, df = 13, p = 0.06, I^2 = 40%).

En analyse de sous-groupes, nous observons, pour le groupe Mixte, une absence de significativité de la comparaison des scores Y-BOCS post intervention, avec une hétérogénéité moyenne (I^2 = 52%), et pour le groupe R un effet non significatif (z = -1.41 ; p = 0.16) avec une hétérogénéité faible (I^2 = 34%). Les sous-groupes ne sont pas statistiquement différents (Chi^2 = 0.36 ; p = 0.55). Les études de Seo et al et Sarkhel et al, 2010 ont dû être exclus de cette analyse pour données manquantes.

III. 4. Objectifs secondaires

III.4.1 Taux de réponse

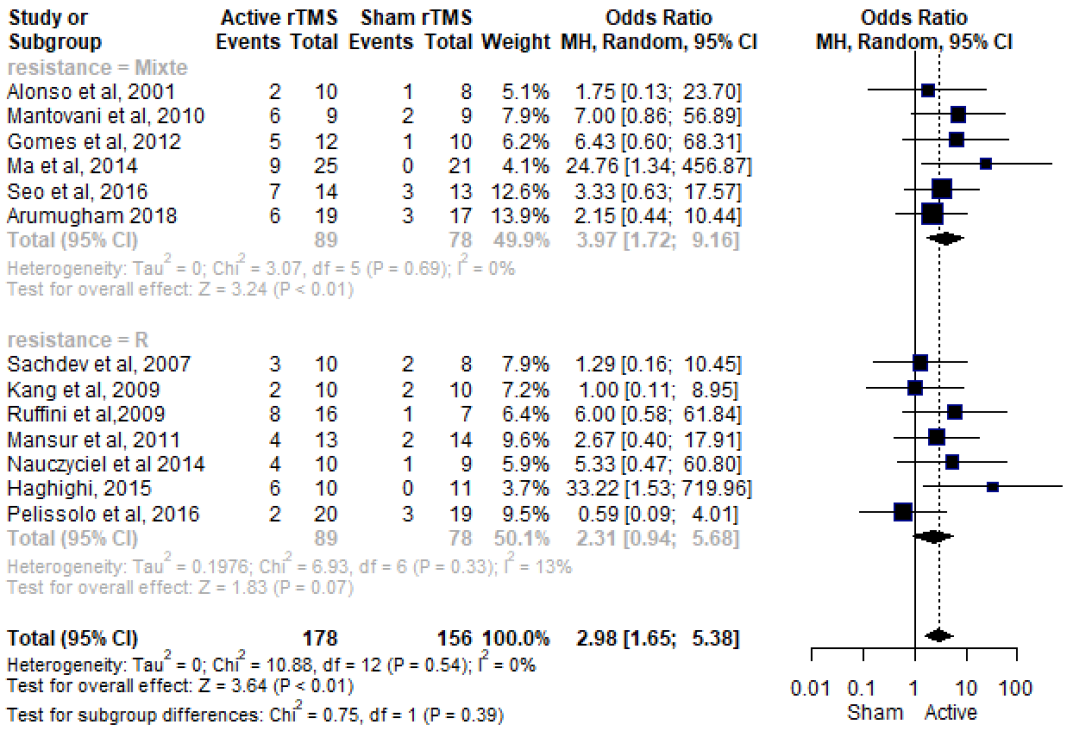

Figure 17 Forest plot pour le taux de réponse actif/placebo selon le sous-groupe

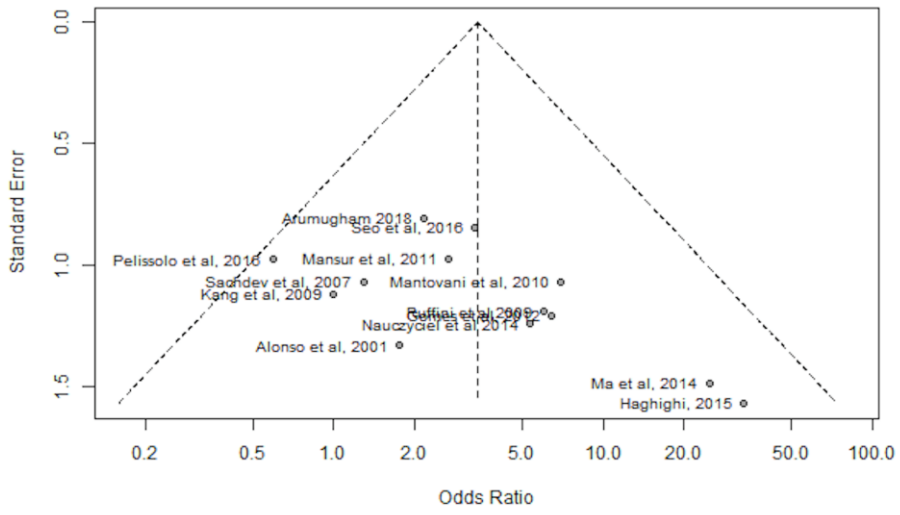

Figure 18 Funnel plot pour le taux de réponse actifs/placebo selon le sous-groupe

Les données relatives au taux de réponse étaient disponibles dans 13 études (les publications de Prasko et Jahangard ont été exclues pour absence de données). 36 % (64/178) et 15 % (24/156) des sujets ayant respectivement reçu une rTMS active ou placebo sont considérés comme répondeurs. L'Odds ratio regroupé est de 2.98 (IC à 95 % = 1.65 à 5.38, z = 3.64, p < 0.01), ce qui indique une différence significative en faveur de la rTMS active (Figure 17).

L'hétérogénéité entre les études n'est pas statistiquement significative (Chi^2 = 10.88, df = 12, p = 0.54, I^2 = 0%).

Pour le sous-groupe Mixte, nous observons une petite taille d'effets, une significativité, et hétérogénéité faible. Pour le sous-groupe R, nous observons une petite taille d'effets, et des résultats à la limite de la significativité (p = 0.07). Les deux sous-groupes ne se comportent pas différemment dans cette analyse (Chi^2 = 0.75 ; p = 0.39).

III.4.2 Score à l'échelle CGI en post intervention

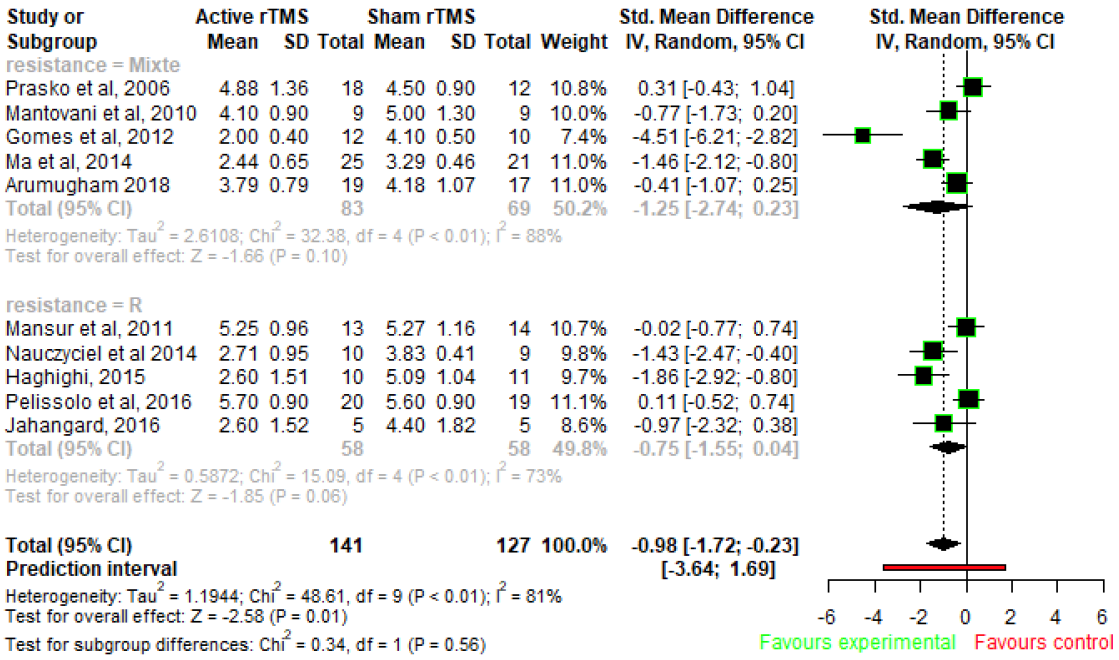

Figure 19 Forest plot pour le score à l'échelle CGI en post intervention

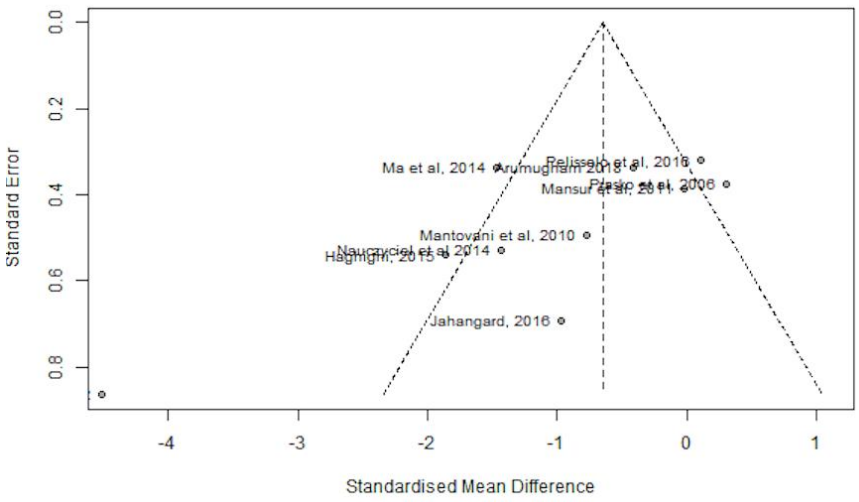

Figure 20 Funnel plot pour le score à l'échelle CGI en post intervention

Nous observons un effet de petite taille mais significatif sur l'ensemble des études, avec un Odds ratio de -0.98 (IC à 95 % = -1.72 à -0.23, z = -2.58, p = 0.01). L'hétérogénéité est forte (Chi^2 = 48.61, df = 9, p < 0.01, I^2 = 81%) et est portée par la publication de Gomes. La significativité de l'effet est perdue dans le sous-groupe Mixte. Le groupe R présente une hétérogénéité forte (73%) et des résultats à la limite de la significativité (p = 0.06) (Figure 19).

III.4.3 Scores à l'échelle HAM–A en post intervention

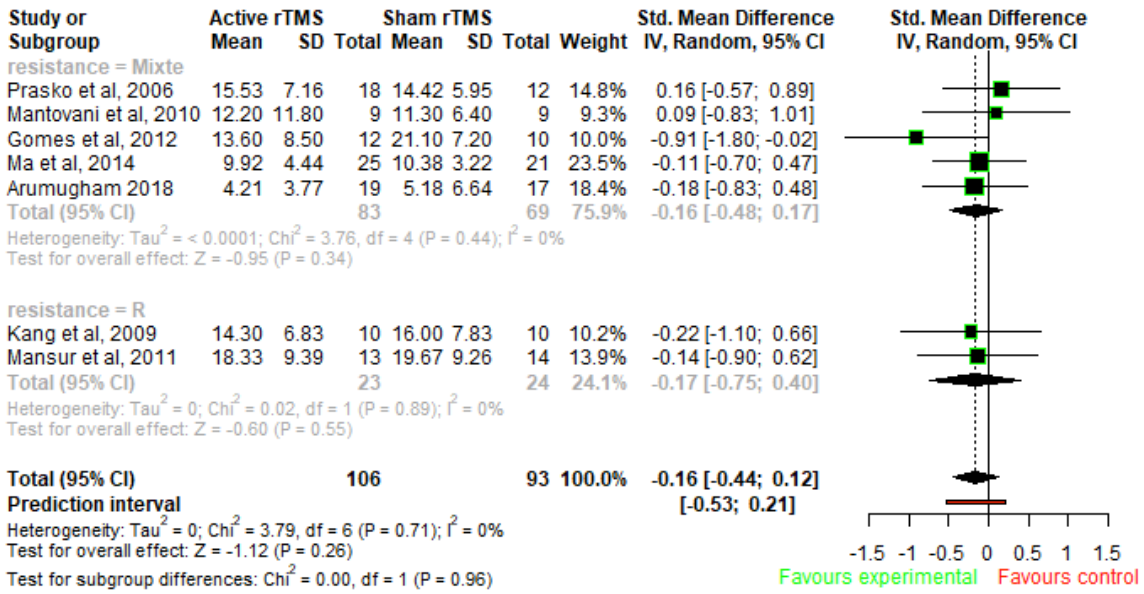

Figure 21 Forest plot des scores à l'échelle HAM-A en post intervention

Les données relatives à l'évolution des scores HAM-A étaient disponibles dans 7 études. Dans l'ensemble, le Hedge score regroupé est de -0.16 (IC à 95 % = -0.44 à 0.12, z = -1.12, p = 0.26), ce qui indique une différence non significative (Figure 21).

L'hétérogénéité entre les études n'est pas statistiquement significative (Chi^2 = 3.79, df = 6, p = 0.71, I^2 = 0%).

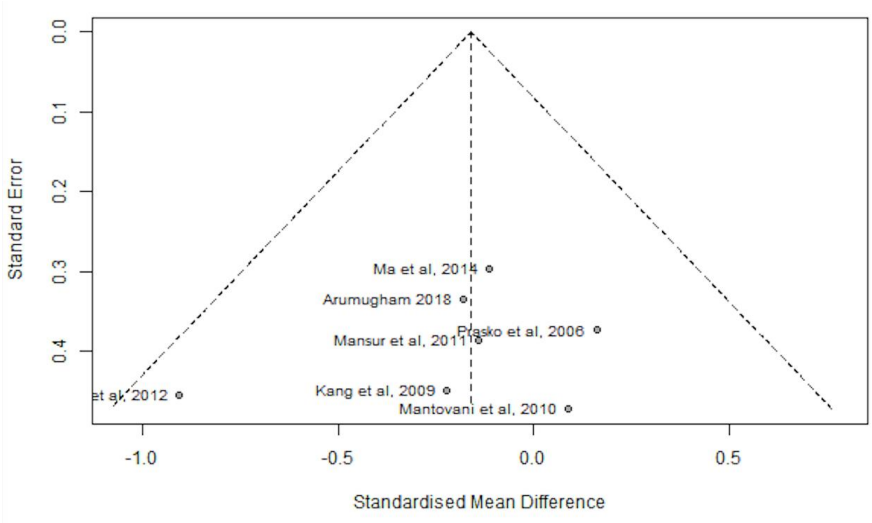

Figure 22 Funnel plot des scores à l'échelle HAM-A en post intervention

III.4.4 Scores à l'échelle HAM-D post intervention

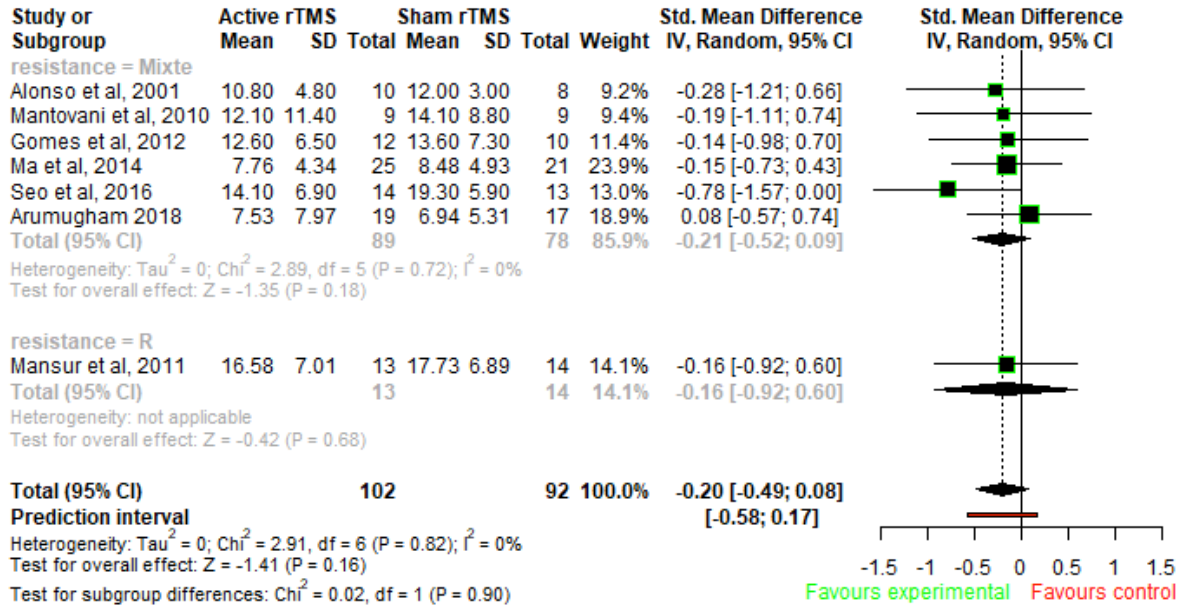

Figure 23 Forest plot des scores à l'échelle HAM-D en post intervention

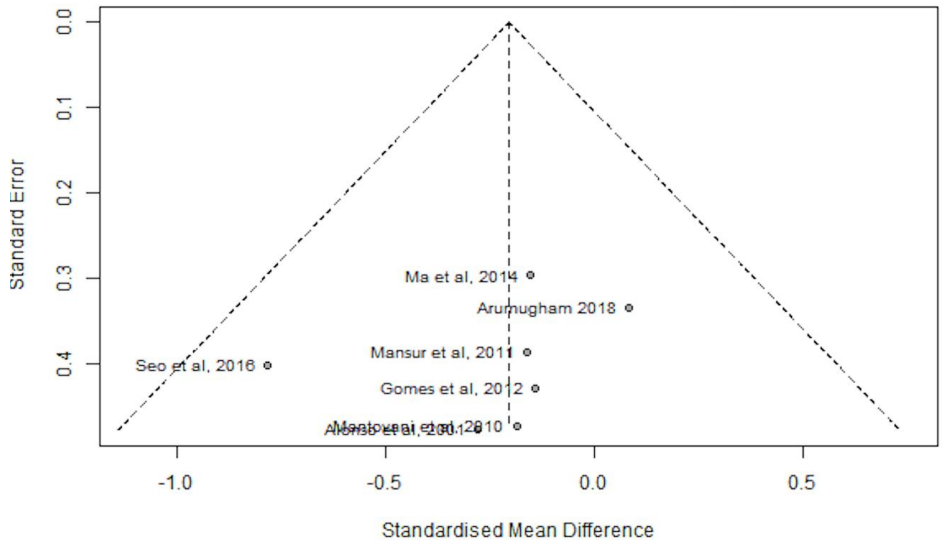

Figure 24 Funnel plot des scores à l'échelle HAM-D en post intervention

Les données relatives à l'évolution des scores HAM-D étaient disponibles dans 7 études. Dans l'ensemble, le Hedge score regroupé est de -0.20 (IC à 95 % = -0.49 à 0.08, z = -1.41, p = 0.16), ce qui indique une différence non significative (Figure 23).

L'hétérogénéité entre les études n'est pas statistiquement significative (Chi^2 = 2.91, df = 6, p = 0.82, I^2 = 0%).

III.4.5 Score de la Y-BOCS en fonction des cibles

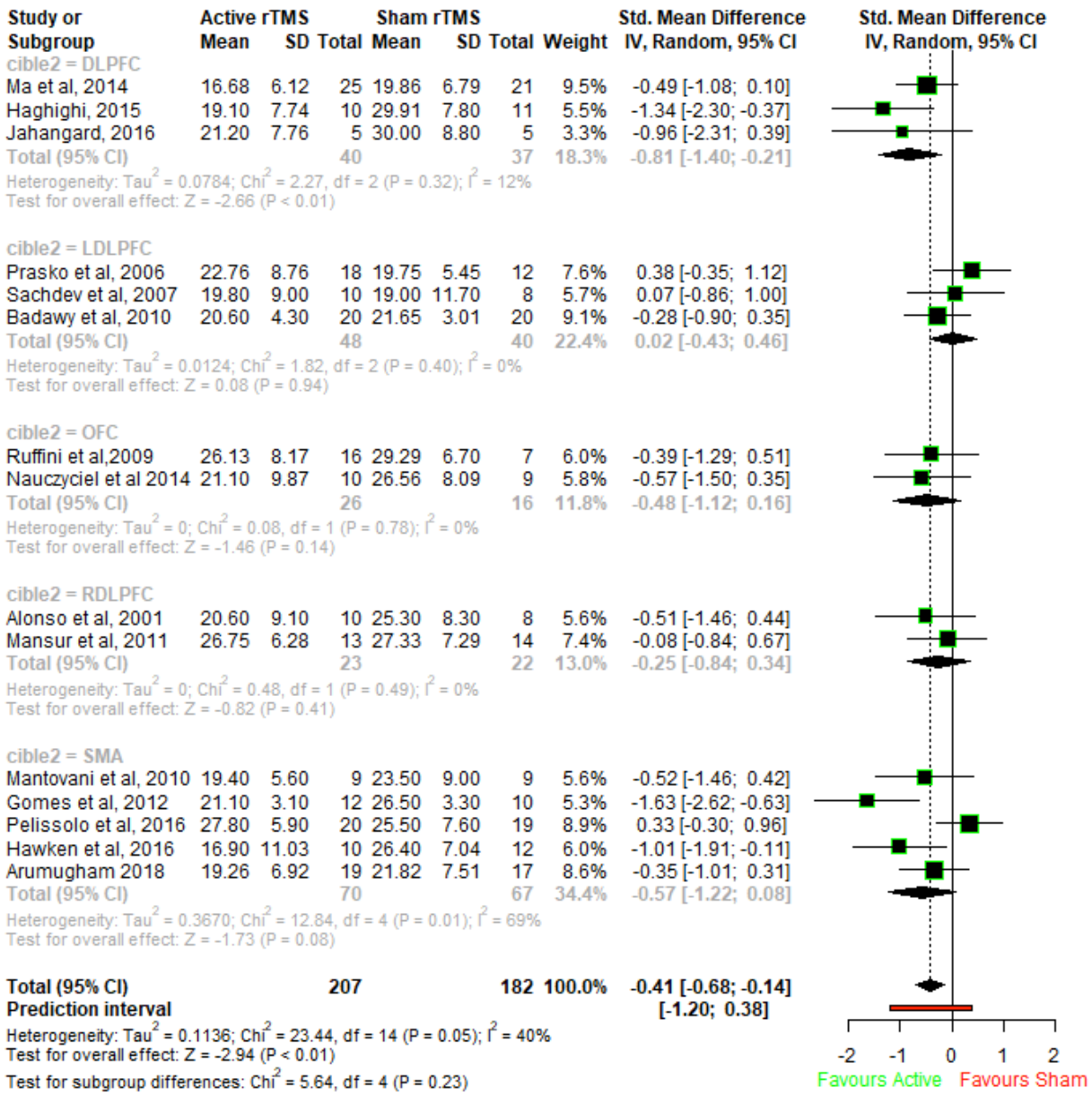

Figure 25 Forest plot de des scores Y-BOCS pré-post en fonction de la cible de stimulation

L : gauche ; R : droite ; DLPFC : cortex préfrontal dorsolatéral ; OFC : cortex orbito-frontal ; SMA : aire motrice supplémentaire

Comme le montre la Figure 25, les études utilisant le DLPFC bilatéral (3 études) comme cible produisent une plus grande taille d'effet (g = -0.81, CI à 95% = -1.41 à -0.21, p <0.01), suivi par la SMA (5 études) (g = -0.57, CI à 95% = -1.22 à 0.08, p = 0.08). La rTMS active n'était pas significativement supérieure à la rTMS placebo pour ce qui est de l'amélioration des scores Y- BOCS dans les études ciblant le DLPFC gauche (3 études) (g = 0.02, CI à 95% = -0.43 à 0.46, p = 0.94) le DLPFC droit (2 études) (g = -0.25, CI à 95% = -0.84 à 0.34, p = 0.41) et le COF (2 études) (g = -0.48, CI à 95% = -1.12 à 0.16, p = 0.14).

L'hétérogénéité était faible entre les études ciblant le DLPFC gauche (Chi^2 = 1.82, df = 2, p = 0.40, I2 = 0%), le COF (Chi^2 = 0.08, df = 1, p = 0.78, I2 = 0%) et le DLPFC droit (Chi^2 = 0.08, df = 1, p = 0.78, I2 = 0%). Les études ciblant la SMA sont très hétérogènes (Chi^2 = 12.84, df = 4, p = 0.01, I2 = 69%).

IV. Discussion

Après l'enthousiasme qu'ont suscité les premières études ouvertes évaluant la rTMS dans le traitement du TOC, les essais cliniques randomisés et contrôlés ont été publiés à une cadence régulière jusqu'en 2020. Cependant, les essais cliniques évaluant l'efficacité de la rTMS comme traitement du TOC diffèrent sur des caractéristiques majeures comme le site de stimulation (CPFDL : bilatéral, droit ou gauche, SMA, COF, voire une association CPFDL droit + SMA), le caractère inhibiteur ou excitateur de la stimulation, la quantité d'impulsions reçues, le nombre de séances, l'intensité de stimulation, le moment de l'évaluation, mais aussi les caractéristiques des patients : traitement, antériorité des traitements, durée de la maladie, degré de résistance, etc.

Nous avons, dans le cadre de ce travail, isolé un sous-groupe de patients idéalement plus homogène que sur l'ensemble des essais, et caractérisé par une plus grande résistance au traitement.

La comparaison des **scores Y-BOCS** après intervention dans le groupe rTMS comparativement au groupe placebo retrouve sans surprise un effet, de taille modeste, mais significatif, sur l'ensemble des études, en faveur de la rTMS ($z = -2.44$, $p = 0.01$). Il s'agit de la confirmation du résultat des méta-analyses précédentes. La comparaison à l'aide du Chi^2 montre une absence de différence entre les deux sous-groupes Résistant et Mixte. Dans cette analyse, l'hétérogénéité est présente dans les deux sous-groupes mais plus marquée dans le groupe Mixte. Malheureusement, la question de l'hétérogénéité du groupe Mixte peut difficilement s'argumenter par l'hétérogénéité du niveau de résistance dans la population des patients concernés. Il est plus vraisemblable que l'hétérogénéité soit liée aux variabilités inter-étude. En conclusion, on constate des résultats à la limite de la significativité dans le groupe Mixte et non significatif pour le groupe R. La perte de significativité du groupe R est probablement liée à des paramètres autres que la résistance des patients. Le funnel plot associé témoigne également d'un biais (Figure 16).

Concernant le **taux de réponse**, il existe un effet de taille modeste, mais significatif, associé à la rTMS active pour le taux de réponse pour l'ensemble des études. Cet effet est également significatif dans le groupe mixte et à la limite de la significativité pour le groupe R. Dans cette analyse, le taux de réponse est plus important dans le groupe Mixte. Mais là encore la petite taille d'effets nous amène à être prudent dans l'interprétation de ces analyses. Le Funnel plot est relativement équilibré (Figure 18).

L'échelle **CGI** a parfois été préférée à l'échelle Y-BOCS pour l'évaluation globale du patient souffrant de TOC (Pallanti et al, 2006). Là encore, un effet modéré mais significatif est observé en faveur de la rTMS lorsque l'on regarde l'ensemble des essais ($z = -2.47$; $p = 0.01$). L'hétérogénéité est forte (83 %), et en analyse en sous-groupe, à nouveau la significativité est « perdue » dans le groupe Mixte ($p = 0.10$) avec une majoration de l'hétérogénéité. Le Chi^2 n'est pas discriminant entre les deux sous-groupes. Le funnel plot est totalement décentré (Figure 20). Dans cette analyse, comme précédemment, l'étude de Gomes et al. porte une grande part de l'hétérogénéité. Ces résultats ne sont pas rapportés par les méta-analyses précédentes et constituent une autre expression de l'amélioration clinique, même légère, associée à la technique de rTMS. Pour les mêmes raisons que précédemment, les analyses en sous-groupes ne permettent pas d'isoler un comportement différent selon le degré de résistance des patients, mais l'effet sur l'ensemble des études est bien significatif.

Il n'y a pas de différence significative entre les scores à l'échelle **HAM-A** et **HAM-D** des groupes stimulation rTMS et placebo, en sous-groupes comme pour l'ensemble des études. Les deux sous-groupes sont comparables pour cette analyse. Le nombre d'études est limité (6 seulement). Le funnel plot est homogène pour HAM-A et peu homogène pour HAM-D (Figure 22 ; Figure 24). Concernant ces échelles, Berlim et al. ont rapporté une association significative mais de faible effet ($g = 0.314$; $p = 0.023$, 8 études concernées) entre la rTMS et le score à l'échelle HAM-A, et à la limite de la significativité pour l'échelle HAM-D (7 études concernées, $g = 0.311$; $p = 0.042$). Les autres auteurs n'ont pas recherché (ou pas publié) les résultats de cette association. Pour mémoire, Zhou et al. ont regardé l'association de la réponse avec la présence ou non de comorbidité dépressive, et trouvent une association plus forte en l'absence de cette comorbidité ($g = 0.721$ contre 0.419, avec $p < 0.001$ et $p = 0.010$, respectivement).

De plus, concernant la **zone cible**, nos conclusions révèlent que la rTMS appliquée au niveau du DLPFC bilatéral et de la SMA permet d'améliorer davantage la symptomatologie obsessionnelle et compulsive comparée à la rTMS appliquée au niveau du DLPFC gauche ou droit ou du COF. Cependant, concernant le DLPFC, les résultats correspondent uniquement à 3 études dont 2 effectuées par la même équipe (Haghighi et al., 2015 et Janhangard et al ., 2016). De plus, d'après les méta-analyses de Rehn et al. (2018) et Berlim et al. (2013), la SMA semble être la cible la plus intéressante.

Nos résultats ont pu confirmer ceux des méta-analyses précédentes concernant la valeur du score Y-BOCS et le taux de réponse, significativement plus élevées dans le groupe stimulation active. Dans notre étude, nous ne mettons pas en avant de différence entre les sous-groupes

Résistant et Mixte concernant l'évolution du score de la Y-BOCS (à la limite de la significativité pour le groupe Mixte et non significatif pour le groupe Résistant). De plus, au regard de l'évolution du score à la CGI, nous ne retrouvons pas non plus une différence significative entre les 2 groupes. Cependant, cette différence est statistiquement significative pour le groupe Mixte quand on évalue en fonction de la réponse thérapeutique. De ce fait, nos résultats ne permettent pas de mettre en évidence de différence claire et solide entre le sous-groupe Résistant (3 traitements ou plus) et le groupe Mixte (2 traitements, ou moins). Ces résultats sont difficilement comparables à celle de la méta-analyse de Zhou et al. En effet, les auteurs rapportent un effet moindre de la rTMS comparée à la stimulation placebo dans le sous-groupe Résistant (Hedge's g 0.685 contre 0.848 dans le sous-groupe sensible, $p < 0.001$). Cependant dans cette étude uniquement, 3 ont été classées dans le groupe non-résistant.

Plusieurs hypothèses sont possibles afin d'expliquer la différence des résultats entre le groupe Mixte et Résistant. La première est statistique et tient au petit effectif et donc au manque de puissance de l'analyse en sous-groupes. En effet, le sous-groupe fait diminuer la puissance de l'analyse à cause de la diminution de l'effectif, et la multiplication d'analyses en sous-groupes peut amener à des aberrations statistiques (Buyse, 2008; Laporte and Cucherat, 2007).

Une deuxième peut être que le degré de résistance du patient influence moins le résultat final que d'autres paramètres comme les caractéristiques du protocole de stimulation (site, fréquence...).

Troisièmement, les critères d'établissement des sous-groupes peuvent aussi être discutés. L'hétérogénéité qui a pu distinguer le sous-groupe Mixte du sous-groupe Résistant dans certaines des analyses n'est pas due à l'hétérogénéité de la résistance des patients inter études. Etant donné le petit nombre de publications dans chaque sous-groupe, la présence d'un biais de l'une d'entre elles pèse bien plus à l'échelle du sous-groupe que sur l'ensemble des publications, comme l'illustre la valeur de l'hétérogénéité, souvent supérieure dans le sous-groupe Mixte comparativement au sous-groupe Résistant ou à l'ensemble des publications. La perte de significativité d'un effet pour le groupe Mixte ou pour le groupe Résistant dans ce contexte est donc à interpréter avec prudence, l'analyse en sous-groupes étant de nature plus indicative que conclusive.

Pour finir, il existe pour les 16 essais inclus environ 10 définitions différentes de la résistance caractérisant les patients. Celle correspondant à la classe V de la classification de Pallanti et Quercioli (Pallanti and Quercioli, 2006) (absence de diminution, ou diminution < 25% du score Y-BOCS après au moins 3 sérotoninergiques, dont la clomipramine, en association avec une thérapie cognitivo- comportementale) était plus fréquemment retrouvée, et il nous a semblé

intéressant de tenter d'isoler un sous-groupe de patients plus résistants (et idéalement plus homogène) en séparant en « 2 traitements, ou moins » (groupe Mixte) et « 3 traitements, ou plus » (groupe R). Les essais d'Alonso et al. et Gomes et al. présentaient une population hétérogène avec des patients non résistants (27 % et 40 % respectivement), et une définition de la résistance correspondant, par exemple, au groupe Mixte. En outre, malgré la classification proposée par Pallanti et Quercioli, il n'y avait pas d'harmonisation sur cette notion de résistance entre les études. Ainsi, alors que Nauczyciel, Haghighi, Mansur et Jahangard ont posé comme critères d'inclusion la classe V de Pallanti, l'étude de Mantovani les exclut en les qualifiant de patients « réfractaires ». A noter aussi que les méta-analyses proposant une méta régression sur la durée de la maladie n'ont pas identifié ce paramètre comme associé à la réponse à la rTMS. Dans cette méta-analyse, nous trouvons une meilleure « réponse » au traitement actif dans le groupe Mixte, cependant ce résultat n'est pas confirmé par l'évolution du score à l'Y-BOCS et la CGI. Ces éléments ne nous permettent pas de conclure avec certitude sur un effet plus important de la rTMS chez les patients moins résistants. L'hypothèse que les patients moins résistants obtiendraient un bénéfice plus important du traitement par rTMS comparativement aux patients très résistants pourrait être étayée par un protocole mettant l'accent sur la constitution de groupes de patients très homogènes sur ce critère. La place de la rTMS dans la prise en charge des patients pourrait être envisagée de façon plus précoce en fonction du bénéfice attendu. Dans cette perspective, la gradation de la résistance devient déterminante, tant pour les protocoles de recherche ainsi que pour la pratique clinique (Pallanti et al, 2006).

La difficulté ici serait de ne pas passer à côté d'une efficacité de la technique par manque d'harmonisation des protocoles (site de stimulation et fréquence notamment) et des profils de patients (définition de la résistance). La multiplication d'essais de petits effectifs, hétérogènes et théoriquement peu comparables entraîne la multiplication des analyses en sous-groupes et de résultats dont la validité est questionnable. Notre méta-analyse est donc limitée au même titre que les précédentes par ces données. A l'heure actuelle, l'efficacité de la rTMS dans le traitement du TOC résistant reste du domaine de l'évaluation et de la recherche. Outre des essais cliniques harmonisés en termes de protocoles et de profils de patients, une approche visant à caractériser les patients répondeurs pourrait être intéressante.

V. Conclusion chapitre III

Dans le cadre de la méta-analyse, nos résultats ont pu confirmer ceux des méta-analyses précédentes concernant la valeur du score Y-BOCS et le taux de réponse, significativement plus élevé dans le groupe stimulation active. Cependant, nos données ne permettent pas de statuer quant à l'impact de la résistance thérapeutique sur la réponse à la rTMS. En effet, l'analyse en sous-groupes montre une meilleure réponse à la rTMS active dans le groupe de patients moins résistant. Mais ce résultat n'est pas retrouvé pour l'évolution du score à l'Y-BOCS et la CGI.

Nos résultats montrent également que la stimulation de la SMA permet d'améliorer la symptomatologie obsessionnelle et compulsive comparée aux autres cibles.

Au total, notre travail permet de confirmer les résultats des méta-analyses précédentes, et d'ajouter le score CGI post intervention.

Malgré les limites méthodologiques liées, les résultats de cette méta-analyse nous permettent de réexaminer nos hypothèses explicatives concernant l'absence de la supériorité de la rTMS active dans l'étude précédente comparée à la stimulation placebo. En effet, nous avons considéré le profil de résistance des patients souffrant de TOC comme un facteur limitant l'action thérapeutique de la rTMS or les résultats de la méta-analyse ne permettent pas de confirmer ce point. De plus, les résultats de la méta-analyse confirment la pertinence du choix de la cible.

Pour cela, nous avons mis en place comme recommandée dans notre discussion une nouvelle étude contrôlée randomisée utilisant cette fois un paradigme de stimulation répétée : la stimulation par thêta burst continue. Nous avons maintenu dans cette nouvelle étude la cible de stimulation, à savoir la SMA, avec une application chez les patients souffrant d'un TOC résistant.

CHAPITRE IV : PRISE EN CHARGE DU TOC RESISTANT PAR THETA BURST CONTINUE : ESSAI CONTROLE RANDOMISE

I. Introduction

Le premier essai clinique contrôlé randomisé en double aveugle mené dans le cadre de ce travail n'a pas montré une supériorité de la stimulation active en rTMS comparée à la stimulation placebo au niveau de la SMA chez 40 patients souffrant de TOC résistant. Nous avons donc fait le choix dans cette nouvelle étude contrôlée randomisée en double aveugle d'utiliser un paradigme de stimulation plus récent à savoir la Stimulation Thêta Burst Continue (cTBS).

Ce type de stimulation s'avère être plus efficace que la rTMS conventionnelle en termes de modulation de l'activité corticale (Huang et al., 2005). En effet, appliquée au niveau du cortex moteur primaire, la TBS a été utilisée afin d'induire des modifications plus consistantes, plus intenses et plus durables de l'excitabilité corticale ainsi qu'une modification des fonctions sous-corticales (Suppa et al., 2016).

Les protocoles de TBS présentent plusieurs avantages comparés aux protocoles classiques. La stimulation requise est de faible intensité, la durée de stimulation est de courte durée, 40 secondes pour la cTBS pour l'administration de 600 pulses, et la durée du post-effet, mesurée par l'amplitude des potentiels évoqués moteurs, se révèle trois fois plus importante pour la cTBS (60 minutes) que pour la rTMS basse fréquence (20 minutes). De plus, l'application de ces protocoles de stimulation est plus facilement tolérée par les participants, comparativement aux protocoles de rTMS classiques.

Malgré l'utilisation croissante de la stimulation par thêta burst dans la prise en charge de certaines pathologies psychiatriques comme la dépression (Berlim et al., 2017), et des hallucinations auditives dans la schizophrénie (Zhao et al., 2014), son application dans le TOC se résume à un case report (Wu et al., 2010). Dans cette nouvelle étude contrôlée randomisée, et en se basant sur les données de la méta-analyse, nous avons choisi d'inhiber à l'aide de la cTBS la SMA. Trente patients présentant un TOC pharmaco-résistant ont été inclus dans cette étude. Ils ont été stimulés par thêta burst pendant 6 semaines (30 séances). La cible a été localisée par neuro-navigation. L'évaluation a été effectuée lors de la visite initiale, à 6 semaines et à 12 semaines après la fin des séances à l'aide de la Y-BOCS. Le traitement a été jugé efficace en cas de réduction du score initial de Y-BOCS $\geq 25\%$.

II. Publication: Continuous theta burst stimulation over the supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: A randomized sham-controlled trial

Harika-Germaneau G, Rachid F, Chatard A, Lafay-Chebassier C, Solinas M, Thirioux B, Millet B, Langbour N, Jaafari N. Brain Stimul. 2019 Jul 25. pii: S1935-861X(19)30303-1.

ARTICLE IN PRESS

Brain Stimulation xxx (xxxx) xxx

Contents lists available at ScienceDirect

Brain Stimulation

journal homepage: http://www.journals.elsevier.com/brain-stimulation

Continuous theta burst stimulation over the supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: A randomized sham-controlled trial

G. Harika-Germaneau [a, b, c, *], F. Rachid [d], A. Chatard [a, b, e], C. Lafay-Chebassier [b, c, f], M. Solinas [b, c], B. Thirioux [a], B. Millet [g], N. Langbour [a], N. Jaafari [a, b, c]

[a] Unité de Recherche Clinique Intersectorielle en Psychiatrie à vocation régionale du Centre Hospitalier Henri Laborit, Poitiers, France
[b] Université de Poitiers, France
[c] INSERM U 1084, Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques, Poitiers, France
[d] Private practice, Place de la Fusterie 7, 1204, Geneva, Switzerland
[e] Laboratoire CeRCA, CNRS 7295, Poitiers, France
[f] Service de Pharmacologie clinique et Vigilances, CHU de Poitiers, France
[g] Département de psychiatrie adulte, ICM-A-IHU, UPMC UMR S 975, Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France

ARTICLE INFO

Article history:
Received 8 January 2019
Received in revised form
28 June 2019
Accepted 23 July 2019
Available online xxx

Keywords:
Obsessive-compulsive disorder
Supplementary motor area
Continuous theta burst stimulation
Treatment

ABSTRACT

Background: Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a complex disorder with 40 to 60 % of patients resistant to treatment. Theta burst transcranial magnetic stimulation (TBS) is a promising new technique that has been shown to induce potent and long lasting effects on cortical excitability. The present study evaluated for the first time therapeutic efficacy and tolerability of continuous TBS (cTBS) over the supplementary motor area (SMA) in treatment resistant OCD patients using a double blind, sham-controlled design.

Methods: Thirty treatment resistant OCD outpatients were randomized to receive either active cTBS or sham cTBS for 6 weeks (5 sessions per week). Each treatment session consisted of 600 stimuli at an intensity of 70% of resting motor threshold. Patients were evaluated at baseline, at the end of treatment (week 6), and follow-up (week 12). Response to treatment was defined as at least 25% decrease on the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale.

Results: There was no significant difference between active and sham cTBS groups in treatment efficacy. Responder rates were not different between the two groups at week 6 (cTBS 28% versus sham 36%; $p = 0.686$) and week 12 (cTBS 28% versus sham 36%; $p = 0.686$). Depressive and anxious symptoms improvements were similar in the two groups.

Conclusion: This study is the first controlled trial using cTBS in treatment resistant OCD patients. The use of cTBS over the SMA is safe but not sufficient to improve OCD symptoms. Further studies are needed to identify the optimal parameters to be used in OCD patients.

© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

Introduction

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a complex and clinically heterogeneous neuropsychiatric disorder. It is characterized by recurrent intrusive thoughts causing anxiety and compulsions, that is, repetitive behaviours that aim to relieve distress. The prevalence of OCD is around 2–3%, and OCD symptoms usually emerge during childhood or early adulthood [1]. Association of serotonin reuptake inhibitors (SRIs) and cognitive-behavioral therapy (CBT) is the usual treatment of OCD [2]. Despite the improvement in pharmacological and behavioral treatments, 40–60% of patient remain resistant to treatment [3]. Therefore, developing alternatives to classical therapies may be useful, and neuromodulation techniques offer promising alternatives. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) is a non-invasive technique that has been explored in a number of clinical trials. In recent meta-analyses [4–6], it was

* Corresponding author. Pole de Psychiatrie Hospitalier Universitaire Adulte, Unite de recherché Clinique Pierre Denicker, Centre hospitalier henri Laborit, 370 Avenue Jacques Coeur, CS10587, 86021, Poitiers Cedex, France.
E-mail address: ghina.harika-germaneau@ch-poitiers.fr (G. Harika-Germaneau).

https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.019
1935-861X/© 2019 Elsevier Inc. All rights reserved.

Please cite this article as: Harika-Germaneau G et al., Continuous theta burst stimulation over the supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: A randomized sham-controlled trial, Brain Stimulation, https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.019

ARTICLE IN PRESS

found that active rTMS was significantly superior to sham rTMS for the treatment of OCD. Randomized control trials conducted to date focused on three stimulation sites; the left, right or bilateral dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC), the orbito-frontal cortex, and the supplementary motor area (SMA).

In spite of advances in scientific knowledge, the neurobiology of OCD remains poorly understood. The dominant neurobiological model of OCD has implicated dysfunctional cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) circuits in the aetiology of clinical symptoms and cognitive deficits [7]. In addition, difficulty in the inhibition process is apparent in the phenomenology of OCD, with patients being apparently unable to stop their obsessions and compulsions. Response inhibition is the ability to inhibit thought and action. It is associated with a main network including the pre-SMA, the inferior frontal gyrus, and the subthalamic nucleus [8]. De Wit et al. [9] showed an increased recruitment of the pre-SMA during inhibition task in OCD patients and their healthy siblings, suggesting that hyperactivity in the pre-SMA is a candidate neurocognitive endophenotype of OCD. In 2006, Mantovani et al. [10] showed that inhibition of the SMAhas a specific effect in reducing OCD symptoms. Inhibition of the SMA might cause suppression of the hyperexcitable right hemisphere and thereby improves dysfunctional symptoms in patients with OCD.

According to Rehn et al.'s meta-analysis [6] the SMA is the most relevant cortical target for brain stimulation in OCD patients. To date, five randomized, sham-controlled studies using repeated low-frequency (1 Hz) stimulation of the SMA in treatment resistant OCD [11–15] have been reported. In these prior studies, low frequency rTMS applied over the SMA showed varying rates of clinical effectiveness. Overall, rTMS yielded a medium effect size in reducing Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) scores. Although encouraging, the extant evidence suggests that the treatment of OCD patients with brain stimulation could still be improved.

Over the last ten years, theta burst stimulation (TBS) has been increasingly used as an experimental and therapeutic tool [16]. TBS is a form of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) involving the use of triple-pulse bursts at 50 HZ [17] repeated five times per second (every 200 ms, 5 Hz) in either a continuous (cTBS) or intermittent fashion (iTBS). TBS is thought to induce more rapid and longer-lasting effects on synaptic plasticity than conventional rTMS protocols. It uses lower stimulation intensity and a shorter time of stimulation compared with conventional rTMS protocols [16]. cTBS consists of a 40-second train of uninterrupted TBS (600 pulses), which, when applied for 40 s, decreases cortical excitability for up to 50 min, whereas cTBS applied for 20 s decreases cortical excitability for 20 min [18,19]. Application of TBS to the treatment of psychiatric disorders is relatively new, and limited to major depression [20]. To date, there is no experimental data or double blind randomized controlled trials on the effectiveness of TBS for reducing clinical symptoms in OCD patients [21]. To the best of our knowledge, only one case report has been published so far [22]. This study concerned the efficacy and safety of 10 sessions of cTBS over the right DLPFC in one OCD patient with comorbid depressive disorder.

We report here the results of the first high-powered randomized, double blind sham-controlled trial testing the effectiveness of cTBS in patients with treatment resistant OCD. Because cTBS induces larger and longer-lasting modulation of cortical excitability than standard rTMS, we expected cTBS protocol over the SMA to reduce OCD symptoms in drug-resistant patients. To ensure a high-powered design, we took a number of methodological precautions to provide a stringent test of the hypothesis: we used magnetic resonance imaging to precisely determine in advance the position of the SMA for each patient; all patients received more sessions than in any other trials; and, we included a follow-up period of 6 weeks.

Method

Study design and randomization

We performed a 6 week randomized, sham-controlled, double blind, parallel group trial that compared the effect of cTBS on OCD symptoms. This trial was conducted in the Poitiers Henri Laborit psychiatric hospital in France. Ethical approval was obtained from the Henri Laborit Ethics Committee. After reading the information sheet and reviewing the potential side effects of rTMS, patients provided their informed consent. Eligible patients were randomly allocated (1:1) to either active cTBS or sham cTBS stimulation using a computed based block randomization (block size of four). The study was conducted between August 2013 and June 2016.

Participants

Thirty outpatients aged between 18 and 65 years, with DSM-IV-TR OCD diagnosed using the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) [23] were enrolled in the study. All patients were naïve to TMS. To be eligible, patients had to have a total Y-BOCS score of 20 or more, a total duration of the disease of at least 2 years, and they should have received at least two 12-week adequate sequences and dose of treatment with SRIs but not responding (treatment resistant). The current medication regimen was maintained throughout the treatment and follow up visits. Benzodiazepines (Lorazepam, Diazepam, or Alprazolam) were also maintained at the same dose throughout the study. Exclusion criteria were as follows: diagnosis of schizophrenia, current major depressive disorder (Montgomery Asberg Depression Rating Scale (MADRS) > 21), other psychotic disorders, bipolar I disorder, substance and alcohol dependence within the last six months, suicidal (score at 3 or more in MADRS, moderate or severe stage in MINI), metallic implant in the cranium (except teeth), severe or unstable medical conditions, history of TMS, history of epilepsy, neurological disorders leading to increased intracranial pressure, and severe cardiac disorder and/or with intracardiac lines, cardiac pacemakers and other contraindication to magnetic resonance imaging (MRI). Additionally, participants showing abnormal findings in brain MRI were excluded from the study.

Assessment

Trained psychiatrists who were blind to the patient stimulation group completed clinical assessments. All assessments included the Y-BOCS, the Clinical Global Impression Severity (CGI-S), the MADRS, the Brief Anxiety Scale (BAS), the Global Assessment of Functioning (GAF), the Brown Assessment of Belief Scale (BABS), and the Hospital Anxiety and Depression scale (HAD).

Patients were assessed at baseline, post-cTBS treatment (after 6 weeks of treatment, W6), and at 6week follow-up (12 weeks after baseline, W12).

The primary outcome measure was the total Y-BOCS score. Responder status was defined as a 25% decrease in Y-BOCS score. The secondary outcomes measures were the MADRS, the BABS, the BAS, the CGI-S and the HAD. Before and after each session, patients were assessed for TBS side effects with a structured questionnaire.

Treatment

Before the treatment period, each patient had an anatomical T1-weighted magnetic resonance imaging in order to set-up the

Please cite this article as: Harika-Germaneau G et al., Continuous theta burst stimulation over the supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: A randomized sham-controlled trial, Brain Stimulation, https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.019

ARTICLE IN PRESS

neuronavigation system (Syneika One; Syneika). The coil was positioned to target the pre-SMA as described in Pelissolo et al. [14]. All patients underwent a baseline and weekly evaluation of the motor cortex excitability by measuring the resting motor threshold (RMT). RMT was defined as the minimum magnetic flux needed to elicit a threshold EMG response (50 mV in peak-to-peak amplitude) in a resting target muscle (Abductor pollicis brevis) in 5/10 trials using single-pulse TMS administered to the contralateral primary motor cortex.[1]

A total of 30 rTMS sessions were delivered once a day, 5 days a week, for a total of 6 weeks. The cTBS treatment was administered with the MagPro® X100 with Option stimulator (MagVenture, Inc) using the cool B-65 Active/Placebo (A/P) coil which can be configured in active or sham mode by flipping the coil over. Active cTBS was used according to Huang et al. [17] at 70% of participants' RMT. This intensity was based on previous studies reporting that 70% of the RMT is equivalent to 80% of the AMT [24,25]. cTBS stimulation consisted of 3 single biphasic pulses separated by 0.02 s (50 Hz) repeated every 0.2 s (5 Hz) for a total of 600 pulses delivered in a 40s session.

Sham cTBS

The sham cTBS was administered using the MagPro® cool B65 A/P coil that is designed to support true double blinded clinical trial. Treatment allocation and parameters were recorded and encrypted in USB-keys using MagPro® MagLink Software v 2.1 for each subject. This software allows the study master to define stimulation parameters (active or sham, pulses configuration, intensity of stimulation) for each participant, to record the stimulation sessions as well as the intensities used during motor threshold and stimulation. With this system the operator cannot modify the rTMS parameters, nor know the patient's randomization arm. In order to maintain the blind condition, we excluded patients who previously received TMS stimulations and also maintained the separation between the rating clinicians and TMS operators.

Dimensional OCD symptoms

OCD symptom dimensions were determined using the statistical algorithm for the extraction of quantitative specific symptom dimension data from the Y-BOCS checklist developed by Schavitt et al. [26]. This validated procedure is useful to generate dimension severity rating from existing Y-BOCS severity scores.

Statistical analyses

Statistical analyses were performed using JASP (https://jasp-stats.org). The demographic and clinical characteristics at baseline were compared between the active cTBS group and sham cTBS group using independent sample t-tests (two-tailed) and chi-square tests. Responder status was compared between these two groups using chi-square. Primary and secondary outcomes were analysed using repeated-measures two-way analyses of variance with patient group (active cTBS, sham cTBS) as a between-patient factor and time (baseline, W6, W12), as a within-patient factor. Sphericity was tested using a Mauchly's test. When the assumption was rejected, the Greenhouse-Geisser adjustment was used to adjust the degree of freedom. A significant threshold of $p < 0.05$ was chosen for all tests. When statistical significant differences were found in the main effects, post-hoc Bonferroni corrections for multiples comparisons were performed. We also conducted a Bayesian Repeated ANOVA on the Y-BOCS scores to quantify how the observed data supported evidence in favour of the null hypothesis (the absence of difference between active cTBS and sham cTBS).

Results

Participants

Two patients in the sham cTBS group withdrew after the inclusion visit and before the beginning of the stimulation, leaving 28 patients in the final sample. There were 14 patients in each group (Fig. 1). This sample size provided adequate statistical power ($1 - \beta = 0.90$) to detect the expected within-between interaction in a mixed analysis of variance, based on an observed correlation of 0.60 between repeated measures, and for a medium effect size of $f = 0.25$, considered as the minimal clinically important difference (MCID). The statistical power was 0.99 for a large effect size of $f = 0.40$.

All patients completed the 30 stimulation sessions and the evaluation visits. Table 1 summarizes the sample characteristics of the study participants at baseline. Baseline demographic, dimensional OCD symptoms, Y-BOCS score and clinical characteristics were similar between groups. A DSM-IV-TR history of major depression was present in 12.5% of patients in the sham cTBS group and in 14.3% of patients in the active cTBS group.

At the beginning of the study, pharmacological treatments involved SSRIs (n = 27), clomipramine (n = 10), other antidepressants (n = 4), antipsychotics (n = 16), mood stabilisers (n = 5), antihistamine agents (n = 3) and benzodiazepines (n = 23). Patient's treatments were maintained throughout the study and were in adequate and stable dose for more than 12 weeks. Among the patients of both groups, 21 (70%) had a current augmentation treatment, with a combination of an antidepressant and either another antidepressant or an antipsychotic or mood stabiliser. Regarding history of drug treatments, 80% of patients in the active cTBS group and 87% of patients in the sham cTBS group had received clomipramine in the past or were still receiving it.[2]

Primary outcome

No differences in responder status between the two groups were found at the post-treatment assessment (active cTBS = 3/14, 21.4%, sham cTBS = 5/14, 35.7%, p = 0.403), at the 6 weeks follow-up visit (active cTBS = 4/14, 28.4%, sham cTBS = 5/14, 35.7%, p = 0.686) and at the 12 weeks follow-up visit (active cTBS = 4/14, 28.4%, sham cTBS = 5/14, 35.7%; p = 0.686).

The evolution of Y-BOCS scores (Fig. 2) and sub-scores was not significantly different in the two groups between baseline, W6 and W12 (Table 2). For anxiety, depression, and CGI-S there were no significant differences between groups at baseline, W6 and W12 (Table 2).

Repeated measures two-way ANOVA showed a significant main effect of Visit ($F(2,52) = 12.838$; MSE = 14.491; $p < 0.001$; partial $\eta 2 = 0.331$), post hoc tests using the Bonferroni correction revealed that mean Y-BOCS scores reduced by an average of 4.214 (<0.001) at post-treatment visit and then reduced by an average of 4.679 (<0.001) at follow-up visit. No significant main effect for Group ($F(1,26) = 1.045$; MSE = 71.082; p = 0.316; partial $\eta 2 = 0.039$) and

[1] RMT was measured independently of subjects' handedness on the same hemisphere. Handedness was determined with the item 20 of the neurological soft signs Kreb's scale (40).

[2] Only one patient was left-handed. The results were the same when we excluded this patient from the analyses.

Please cite this article as: Harika-Germaneau G et al., Continuous theta burst stimulation over the supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: A randomized sham-controlled trial, Brain Stimulation, https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.019

ARTICLE IN PRESS

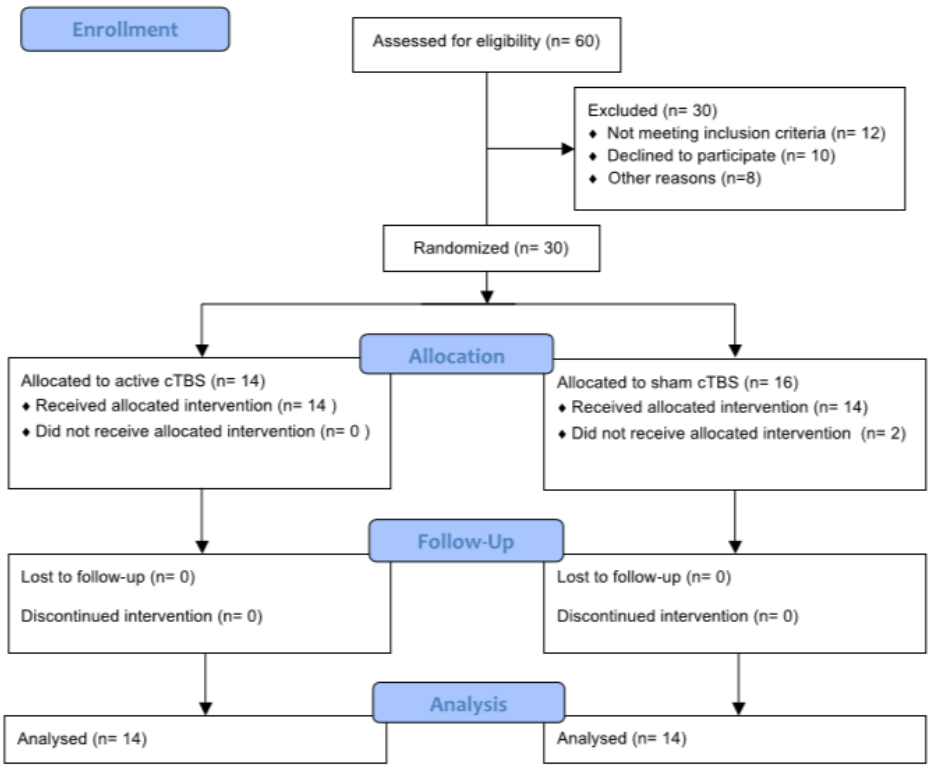

Fig. 1. The CONSORT flowchart with the number of participants in each phase.

Table 1
Baseline demographic and clinical characteristics of the participants.

Variable	Active cTBS (n = 14)	Sham cTBS (n = 14)	p-value
Gender (M/F)	5/9	8/6	0.256#
Age (years)	46.3 (10.1)	48.2 (12.9)	0.664*
Age at onset (years)	18.1 (10.1)	26.1 (15.5)	0.129*
Duration of illness (years)	29.5 (9.4)	23.9 (16.3)	0.281*
Y-BOCS score			
Total	30.1 (4.4)	29.4 (4.7)	0.681*
Obsession	14.6 (2.5)	14.4 (2.9)	0.838*
Compulsion	15.5 (2.1)	15.0 (2.5)	0.564*
Dimensional OCD symptoms			
Aggression	7.4 (5.5)	8.6 (4.3)	0.520*
Sexual/religious	1.2 (3.1)	3.2 (4.2)	0.165*
Symmetry ordering	9.1 (5.5)	10.2 (3.4)	0.541*
Cleaning contamination	8.8 (5.2)	8.1 (5.4)	0.723*
Hoarding	3.8 (5.0)	2.1 (3.5)	0.324*
CGI-S score	5.4 (0.5)	5.5 (0.8)	0.773*
MADRS score	13.8 (8.6)	12.1 (5.9)	0.563*
BAS score	11.7 (8.4)	11.9 (7.9)	0.945*
GAF score	48.6 (8.4)	44.2 (6.7)	0.140*
BABS score	4.6 (4.0)	3.7 (2.5)	0.506*
HAD score	21.7 (9.2)	21.5 (6.1)	0.943*

Notes: Data are presented as mean (SD). Y-BOCS: Yale Brown Obsessive Compulsive Disorder Scale; CGI-S: Clinical Global Impressions Severity; MADRS: Montgomery-Asberg Depression Rating Scale; BAS: Brief Anxiety Scale; GAF: Global Assessment of Functioning; BABS: Brown Assessment of Beliefs Scale; HAD: Hospital Anxiety and Depression scale.
*The p-value was obtained by a two sample two tailed *t*-test.
#The p-value was obtained using a Pearson χ^2 two-tailed test.

Please cite this article as: Harika-Germaneau G et al., Continuous theta burst stimulation over the supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: A randomized sham-controlled trial, Brain Stimulation, https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.019

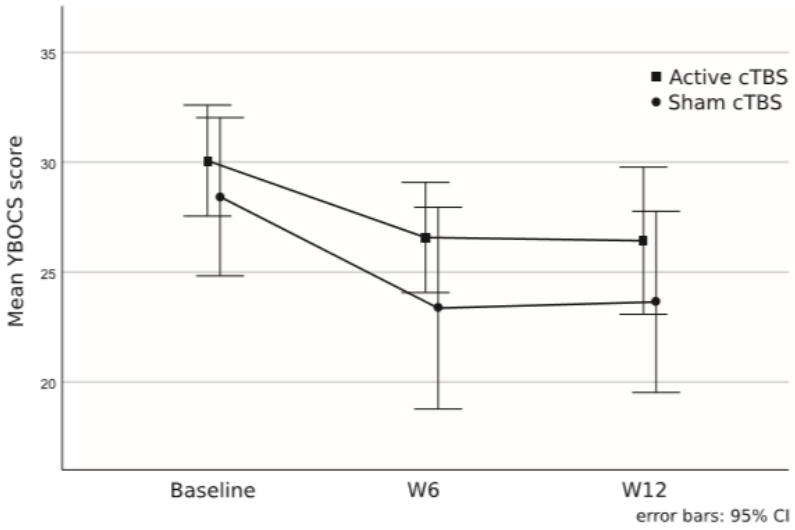

Fig. 2. Evolution of Y-BOCS scores between active and sham cTBS.

no significant interaction between Group and Visit ($F(2,52) = 0.543$; $MSE = 14.491$; $p = 0.584$; partial $\eta 2 = 0.02$) (Table 2) were found. In order to quantify evidence for the null hypothesis, we performed a repeated Bayesian ANOVA (Table 3). A Bayes factor (BF_{01}) of 3.909 was found, providing substantial evidence for the null hypothesis that there is no difference in Y-BOCS score between active cTBS and sham cTBS.

Secondary outcomes

An ANOVA showed no significant interaction between Group and Visit for the MADRS ($F(2,52) = 0.838$; $MSE = 23.921$; $p = 0.438$; partial $\eta 2 = 0.031$), the BABS ($F(2,50) = 0.498$; $MSE = 4.264$; $p = 0.548$; partial $\eta 2 = 0.02$), the BAS ($F(2,52) = 0.6$; $MSE = 13.403$; $p = 0.552$; partial $\eta 2 = 0.023$), the CGI-S ($F(2,52) = 1.366$; $MSE = 0.27$; $p = 0.264$; partial $\eta 2 = 0.05$) and the HAD ($F(2,52) = 0.055$; $MSE = 25.284$; $p = 0.946$; partial $\eta 2 = 0.002$) (Table 2).

No severe adverse events were reported during the course of the trial. Mild headache (active cTBS 1/sham cTBS; 2) were the only side effect reported.

Discussion

The present study is the first randomized trial using cTBS for treating OCD symptoms in treatment resistant patients. Using a relatively large sample of patients and a rigorous and well-controlled protocol, we found no significant difference in Y-BOCS scores between active- and sham cTBS groups. A Bayesian analysis provided stronger evidence for the null hypothesis than for the alternative hypothesis. All in all, our results clearly suggest that cTBS has no discernible efficacy in treating resistant OCD patients. In the present study, cTBS was well tolerated and not associated with side effects, confirming previous findings demonstrating safety and tolerability of cTBS in patients with major depression [20].

In 2006, Mantovani et al. [10] demonstrated that inhibition of the SMA successfully reduced OCD symptoms. Following this pioneering study, 5 randomized trials in OCD using low frequency rTMS over the SMA [11–15] reported inconsistent results. In the current trial, we used cTBS, known to induce larger and longer-lasting modulation of cortical excitability than standard rTMS [16], thus offering the promise of a potentially greater clinical efficacy. Despite this, we found no significant decrease in OCD symptoms.

In a case report, Wu et al. [22] have observed efficacy of theta burst in a 33-year-old OCD patient with depressive comorbidity. In that case report, 10 cTBS sessions (6 sessions twice a week, then 4 sessions once a week) were applied over the right DLPFC. The cTBS parameters were 3 pulses at 50 Hz with a 200 ms interval. For the cTBS paradigm, 4 continuous sessions of 20s TBS trains were given (1200 pulses) at an intensity of 80% active motor threshold (AMT).

Table 2
Outcome comparison between active cTBS group and sham cTBS group.

Scales	Active cTBS (n = 14)			Sham cTBS (n = 14)			p-value (group*visit)
	Baseline	W6	W12	Baseline	W6	W12	
YBOCS	30.07 (4.38)	26.57 (4.35)	26.43 (5.80)	29.36 (4.70)	24.43 (7.44)	23.64 (7.14)	0.584
CGI	5.43 (0.51)	5.21 (0.43)	5.00 (0.56)	5.50 (0.76)	5.21 (0.89)	4.64 (1.01)	0.264
MADRS	13.79 (8.62)	8.21 (5.40)	9.57 (7.72)	12.14 (5.97)	9.43 (7.62)	10.93 (7.51)	0.438
BAS	11.71 (8.44)	7.29 (5.78)	7.79 (6.90)	11.93 (7.89)	8.64 (7.33)	7.00 (5.07)	0.552
BABS	4.57 (4.01)	4.36 (4.05)	3.64 (2.74)	3.69 (2.66)	4.08 (2.50)	3.69 (2.69)	0.548
HAD	21.71 (9.22)	17.07 (7.62)	17.64 (8.22)	21.50 (6.10)	17.50 (6.87)	18.29 (6.74)	0.946

Notes: Data are presented as mean (SD). YBOCS: Yale Brown Obsessive Compulsive Disorder Scale; CGI: Clinical Global Impressions; MADRS: Montgomery-Asberg depression rating scale; BAS: Brief Anxiety Scale; BABS: Brown Assessment of Beliefs Scale; HAD: Hospital Anxiety and Depression scale.

Please cite this article as: Harika-Germaneau G et al., Continuous theta burst stimulation over the supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: A randomized sham-controlled trial, Brain Stimulation, https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.019

ARTICLE IN PRESS

Table 3
Bayesian repeated-measures ANOVA results.

Models	P(M)	P(M|data)	BF_M	BF_{01}	Error %
Null model (incl. Visit, Group, subject)	0.5	0.796	3.909	1.0	
Visit*Group	0.5	0.204	0.256	3.909	2.327

Notes: P(M): indicates prior model probabilities; P(M|data): indicates the updated probabilities after having observed the data; BF_M: indicates the degree to which the data have changed the prior model odds; BF_{01}: Bayes factor in favour of the null hypothesis.

One week later, 10 sessions of iTBS were performed on left DLPFC for comorbid depression. These authors report a marked improvement in the symptoms of OCD (Y-BOCS score decreased from 19 to 8), anxiety and depression. This symptomatic improvement was represented by a lack of activation of the right orbitofrontal cortex during a challenge task symptom on MRI after treatment compared to before treatment. Building on this encouraging finding, we tried to use cTBS in order to inhibit the SMA in a relatively large sample of OCD patients. Our results did not confirm our expectations.

We believe there are at least 4 different explanations that may account for our failure to find positive effects of cTBS in the present trial. First, our parameters of stimulation (number of pulses and intensity of the RMT and AMT) may not be optimal. We delivered 600 pulses per session, as recommended by Huang et al. [17] conventional protocol. However, it might not be sufficient to inhibit the SMA. Chistyakov et al. [27] used cTBS over the right DLPFC to treat depressive patients. The result of this open label study suggested that there is a dose effect since the number of stimuli of cTBS enhanced its therapeutic effect. Chistyakov et al. used 1200 to 3600 pulses per session (600 pulses repeated and separated by a 15 min interval) and found a greater effect for the 3600 pulses [28]. In the same way, other studies used a greater number of pulses (1200–1500) than we did [11–15,22]. In our study, 600 pulses may not have been sufficient for inducing clinical effects. However, experimental studies [29] demonstrate that doubling stimulation duration of cTBS may result in a reversal of effect with regard to cortical excitability. Thus, the ideal number of stimulations for best efficacy still needs to be precisely determined.

In addition, we stimulated patients at 70% of RMT which is approximately equal to 80% of AMT used in the original protocol of Huang et al., 2005 [17]. We chose this intensity in order to guarantee a better tolerability of the treatment [30]. However, most popular paradigms used in OCD over SMA are low-frequency tonic stimulation, mostly at 1 Hz, with an intensity of 110–120% RMT, which is superior to our intensity. Stimulus intensity is a very important factor to determine plasticity [31] and highly influences the cTBS after-effects [32]. Thus, to date, the best parameters of stimulation of cTBS to obtain maximum efficacy remain largely unknown. Further studies are needed to identify the optimal parameters to be used in OCD patients.

Second, our cTBS protocol was designed after previous rTMS protocols as no previous study has examined cTBS in OCD patients. However, it is possible that these two protocols have different effects over the SMA even if they have been shown to exert similar effects on primary motor area [16]. Therefore, differences in parameters such as number of pulses, stimulus intensity and time of stimulation need further investigation in order to optimize TBS for clinical applications.

Third, individual differences might contribute to our failure to find a significant effect of cTBS in the present study. Like other methods of non-invasive brain stimulation, the response to TBS protocols is highly variable from one person to another. Genetic factors like BDNF polymorphism [33], difference in intracortical network activation [34], functional connectivity in cortical networks targeted by cTBS stimulation [35] and the effect of patient's age [36] may contribute to explain differential responses to cTBS. In addition, almost all our participants were medicated, and there is some evidence that medication can affect TBS-induced plasticity [37,38]. This is another factor that should be considered in future studies.

Fourth, all patients included in the present study suffered from severe or very severe OCD. They had high baseline Y-BOCS median scores (30 and 29 in the cTBS and sham groups, respectively), duration of illness (29 and 24 years in the cTBS and sham groups, respectively), and most of the patients were relatively resistant with a mean of 2 SRIs trials and at least 1 augmenting agent before TBS.

The aforementioned factors may have influenced the therapeutic response, and should be taken into account in future studies. Moreover, the blinding procedures could be improved by applying a best guess questionnaire in order to check if the blinding was successfully maintained throughout the trial.

In conclusion, the results of this clinical trial suggest that cTBS over the SMA has no clinically significant effect in treating OCD, even if it was well tolerated. The potential clinical utility of cTBS in OCD should be explored in rigorous experimental designs (higher stimulation intensity and number of pulse), and with different inclusion criteria (e.g., less severe and resistant OCD patients, or drug free patients). Availability of novel coil designs ensuring stimulation of much larger and deeper brain region like the double cone-coil [39] have to be considered in future trials. Furthermore, it will be interesting in future studies to use neuroimaging and neurophysiologic techniques in addition to clinical assessments for a better understanding of cTBS neurobiological action.

Financial disclosures

The authors declare no conflicts of interest related to this study.

Acknowledgment

The authors thank Maillochaud Sylvie, Lafay Nicolas and Levy Charlotte for their help with this research.

References

[1] Ruscio AM, Stein DJ, Chiu WT, Kessler RC. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the national comorbidity survey replication. Mol Psychiatry janv 2010;15(1):53–63.
[2] Hirschtritt ME, Bloch MH, Mathews CA. Obsessive-compulsive disorder: advances in diagnosis and treatment. J Am Med Assoc 04 2017;317(13):1358–67.
[3] Albert U, Marazziti D, Di Salvo G, Solia F, Rosso G, Maina G. A systematic review of evidence-based treatment strategies for obsessive-compulsive disorder resistant to first-line pharmacotherapy. Curr Med Chem 2018;25(41):5647–61.
[4] Trevizol AP, Shiozawa P, Cook IA, Sato IA, Kaku CB, Guimarães FB, et al. Transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: an updated systematic review and meta-analysis. J ECT déc 2016;32(4):262–6.
[5] Zhou D-D, Wang W, Wang G-M, Li D-Q, Kuang L. An updated meta-analysis: short-term therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation in treating obsessive-compulsive disorder. J Affect Disord. juin 2017;215:187–96.
[6] Rehn S, Eslick GD, Brakoulias V. A meta-analysis of the effectiveness of different cortical targets used in repetitive transcranial magnetic stimulation

Please cite this article as: Harika-Germaneau G et al., Continuous theta burst stimulation over the supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: A randomized sham-controlled trial, Brain Stimulation, https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.019

ARTICLE IN PRESS

(rTMS) for the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD). Psychiatr Q 2018;89(3):645–65.
[7] Nakao T, Okada K, Kanba S. Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. Psychiatry Clin Neurosci août 2014;68(8):587–605.
[8] Boehler CN, Appelbaum LG, Krebs RM, Hopf JM, Woldorff MG. Pinning down response inhibition in the brain — conjunction analyses of the Stop-signal task. Neuroimage 1 oct 2010;52(4):1621–32.
[9] de Wit SJ, de Vries FE, van der Werf YD, Cath DC, Heslenfeld DJ, Veltman EM, et al. Presupplementary motor area hyperactivity during response inhibition: a candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry oct 2012;169(10):1100–8.
[10] Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, Ulivelli M, Castrogiovanni P, Rossi S. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). Int J Neuropsychopharmacol févr 2006;9(1):95–100.
[11] Gomes PVO, Brasil-Neto JP, Allam N, Rodrigues de Souza E. A randomized, double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder with three-month follow-up. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2012;24(4):437–43.
[12] Mantovani A, Simpson HB, Fallon BA, Rossi S, Lisanby SH. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. Int J Neuropsychopharmacol mars 2010;13(2):217–27.
[13] Hawken ER, Dilkov D, Kaludiev E, Simek S, Zhang F, Milev R. Transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a multi-site study. Int J Mol Sci 22 mars 2016;17(3):420.
[14] Pelissolo A, Harika-Germaneau G, Rachid F, Gaudeau-Bosma C, Tanguy M-L, BenAdhira R, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation to supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: a sham-controlled trial. Int J Neuropsychopharmacol août 2016;19(8).
[15] Arumugham SS, Vs S, Hn M, B.V, Ravi M, Sharma E, et al. Augmentation effect of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over pre-supplementary motor area in obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. J ECT juin 2018;12.
[16] Suppa A, Huang Y-Z, Funke K, Ridding MC, Cheeran B, Di Lazzaro V, et al. Ten years of theta burst stimulation in humans: established knowledge, unknowns and prospects. Brain Stimulat juin 2016;9(3):323–35.
[17] Huang Y-Z, Edwards MJ, Rounis E, Bhatia KP, Rothwell JC. Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuron 20 janv 2005;45(2):201–6.
[18] Wischnewski M, Schutter DJLG. Efficacy and time course of theta burst stimulation in healthy humans. Brain Stimulat août 2015;8(4):685–92.
[19] Huang Y-Z, Rothwell JC, Chen R-S, Lu C-S, Chuang W-L. The theoretical model of theta burst form of repetitive transcranial magnetic stimulation. Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol mai 2011;122(5):1011–8.
[20] Berlim MT, McGirr A, Rodrigues Dos Santos N, Tremblay S, Martins R. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. J Psychiatr Res juill 2017;90:102–9.
[21] Rachid F. Safety and efficacy of theta-burst stimulation in the treatment of psychiatric disorders: a review of the literature. J Nerv Ment Dis nov 2017;205(11):823–39.
[22] Wu C-C, Tsai C-H, Lu M-K, Chen C-M, Shen W-C, Su K-P. Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder with concomitant depression. J Clin Psychiatry avr 2010;71(4):504–6.
[23] Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry 1998;59(Suppl 20):22–33. quiz 34-57.
[24] Goldsworthy MR, Pitcher JB, Ridding MC. The application of spaced theta burst protocols induces long-lasting neuroplastic changes in the human motor cortex. Eur J Neurosci janv 2012;35(1):125–34.
[25] Ngomo S, Leonard G, Moffet H, Mercier C. Comparison of transcranial magnetic stimulation measures obtained at rest and under active conditions and their reliability. J Neurosci Methods 30 mars 2012;205(1):65–71.
[26] Shavitt RG, Requena G, Alonso P, Zai G, Costa DLC, de Bragança Pereira CA, et al. Quantifying dimensional severity of obsessive-compulsive disorder for neurobiological research. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 2017;79(Pt B):206–12. 03.
[27] Chistyakov AV, Rubicsek O, Kaplan B, Zaaroor M, Klein E. Safety, tolerability and preliminary evidence for antidepressant efficacy of theta-burst transcranial magnetic stimulation in patients with major depression. Int J Neuropsychopharmacol avr 2010;13(3):387–93.
[28] Chistyakov AV, Kreinin B, Marmor S, Kaplan B, Khatib A, Darawsheh N, et al. Preliminary assessment of the therapeutic efficacy of continuous theta-burst magnetic stimulation (cTBS) in major depression: a double-blind sham-controlled study. J Affect Disord 1 janv 2015;170:225–9.
[29] Gamboa OL, Antal A, Moliadze V, Paulus W. Simply longer is not better: reversal of theta burst after-effect with prolonged stimulation. Exp Brain Res juill 2010;204(2):181–7.
[30] Oberman L, Edwards D, Eldaief M, Pascual-Leone A. Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature. J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc févr 2011;28(1):67–74.
[31] Hamada M, Hanajima R, Terao Y, Arai N, Furubayashi T, Inomata-Terada S, et al. Quadro-pulse stimulation is more effective than paired-pulse stimulation for plasticity induction of the human motor cortex. Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol déc 2007;118(12):2672–82.
[32] Sasaki T, Kodama S, Togashi N, Shirota Y, Sugiyama Y, Tokushige S-I, et al. The intensity of continuous theta burst stimulation, but not the waveform used to elicit motor evoked potentials, influences its outcome in the human motor cortex. Brain Stimulat avr 2018;11(2):400–10.
[33] Chung SW, Hill AT, Rogasch NC, Hoy KE, Fitzgerald PB. Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: a systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev avr 2016;63:43–64.
[34] Hamada M, Murase N, Hasan A, Balaratnam M, Rothwell JC. The role of interneuron networks in driving human motor cortical plasticity. Cereb Cortex N Y N juill 2013;23(7):1593–605. 1991.
[35] Nettekoven C, Volz LJ, Leimbach M, Pool E-M, Rehme AK, Eickhoff SB, et al. Inter-individual variability in cortical excitability and motor network connectivity following multiple blocks of rTMS. Neuroimage sept 2015;118:209–18.
[36] Freitas C, Perez J, Knobel M, Tormos JM, Oberman L, Eldaief M, et al. Changes in cortical plasticity across the lifespan. Front Aging Neurosci 2011;3:5.
[37] Eggers C, Günther M, Rothwell J, Timmermann L, Ruge D. Theta burst stimulation over the supplementary motor area in Parkinson's disease. J Neurol févr 2015;262(2):357–64.
[38] Stagg CJ, Wylezinska M, Matthews PM, Johansen-Berg H, Jezzard P, Rothwell JC, et al. Neurochemical effects of theta burst stimulation as assessed by magnetic resonance spectroscopy. J Neurophysiol juin 2009;101(6):2872–7.
[39] Lu M, Ueno S. Comparison of the induced fields using different coil configurations during deep transcranial magnetic stimulation [Internet] PLoS One 2017;12(6) [cité 4 avr 2019];12(6). Disponible sur, https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5460812/.
[40] Jaafari N, Baup N, Bourdel M-C, Olié J-P, Rotge J-Y, Wassouf I, et al. Neurological soft signs in OCD patients with early age at onset, versus patients with schizophrenia and healthy subjects. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 2011;23(4):409–16.

Please cite this article as: Harika-Germaneau G et al., Continuous theta burst stimulation over the supplementary motor area in refractory obsessive-compulsive disorder treatment: A randomized sham-controlled trial, Brain Stimulation, https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.07.019

III. Conclusion chapitre IV

Cette étude constitue le premier essai contrôlé randomisé ayant utilisé la cTBS dans la prise en charge du TOC résistant. Les résultats n'ont pas permis de démontrer une amélioration significative de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive dans le groupe actif comparé au placebo lors d'une stimulation de 6 semaines par cTBS au niveau de la SMA.

Le nombre de répondeurs est modéré dans les 2 groupes (stimulation active 21 % et stimulation placebo 35.7 % p = 0.403). Malgré un nombre de patients limité, nous nous sommes affranchis de plusieurs biais rencontrés dans les autres essais notamment l'utilisation de la neuro-navigation, un nombre de séances élevé, une symptomatologie dépressive modérée.

L'utilisation de la cTBS a été bien tolérée par les patients avec une absence d'effets secondaires et une sécurité d'emploi. Cette technique mérite d'être développée dans le TOC avec peut-être des paramètres de stimulation différents comme le nombre de pulses ou l'intensité de stimulation afin d'atteindre une meilleure efficacité clinique.

Au total, les deux essais contrôlés randomisés en double aveugle, menés dans le cadre de ce travail, en stimulation magnétique afin d'inhiber la SMA n'ont pas permis de conclure à une réelle efficacité de cette technique dans la prise en charge des patients souffrant d'un TOC résistant. Devant ce constat, nous nous sommes orientés vers une autre technique non invasive de neuro-stimulation à savoir la stimulation électrique (tDCS). Depuis quelques années, plusieurs équipes développent l'utilisation de la tDCS dans la prise en charge du TOC avec des résultats encourageants. Nous avons mené une étude pilote en ouvert afin de tester l'efficacité d'une stimulation bifocale avec une stimulation cathodique de la SMA et une stimulation anodique du Cortex Orbito-Frontal droit.

CHAPITRE V : TRAITEMENT DU TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF RESISTANT PAR STIMULATION TRANSCRANIENNE EN COURANT CONTINU : RESULTAT D'UNE ETUDE PILOTE

I. Introduction

Depuis quelques années, la tDCS a montré une efficacité prometteuse en association aux traitements médicamenteux dans la prise en charge de plusieurs pathologies psychiatriques telles que la schizophrénie et la dépression (Mondino et al., 2014). Cette technique a été proposée afin d'offrir une nouvelle approche thérapeutique dans les TOC résistants.

L'application répétée de séances de tDCS permet de modifier la plasticité et la connectivité cérébrale au niveau du site de stimulation. La stimulation cathodique permet une action « inhibitrice » et la stimulation anodique une action « excitatrice ».

Nous avons réalisé une étude en ouvert chez 21 patients souffrant de TOC. Nous avons positionné la cathode au niveau de la SMA et l'anode au niveau du COF droit (Figure 26). Les patients ont reçu 10 séances au total avec une séance par jour pendant deux semaines. Ce montage est basé sur les données neurophysiologiques et neuroanatomiques du TOC démontrant l'implication de la SMA et du COF dans cette pathologie. Ce montage a déjà été testé dans la littérature (Kumar et al., 2019) avec un résultat encourageant.

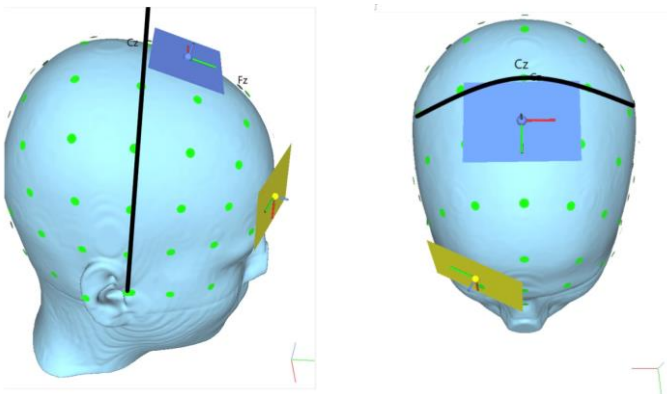

Figure 26 Représentation des placements des électrodes. Bleue : cathode, Jaune : anode.

I. Publication : Treating Refractory Obsessive-Compulsive Disorder with Transcranial Direct Current Stimulation: An Open Label Study.

G. Harika-Germaneau, D. Heit, A. Chatard, B. Thirioux, N. Langbour, N. Jaafari. Brain and Behavior. DOI:10.1002/brb3.1648

Received: 17 December 2019 | Revised: 30 March 2020 | Accepted: 3 April 2020

DOI: 10.1002/brb3.1648

ORIGINAL RESEARCH

Brain and Behavior Open Access WILEY

Treating refractory obsessive–compulsive disorder with transcranial direct current stimulation: An open label study

Ghina Harika-Germaneau[1,2,3] | Damien Heit[1] | Armand Chatard[1,2,4] | Berangere Thirioux[1] | Nicolas Langbour[1] | Nemat Jaafari[1,2,3]

[1]Unité de Recherché Clinique Intersectorielle en Psychiatrie à vocation régionale, Centre Hospitalier Henri Laborit, Poitiers, France

[2]Université de Poitiers, Poitiers, France

[3]Laboratoire de Neurosciences Expérimentales et Cliniques, INSERM U 1084, Poitiers, France

[4]Laboratoire CeRCA, CNRS 7295, Poitiers, France

Correspondence
Ghina Harika-Germaneau, Pôle de Psychiatrie Hospitalier Universitaire Adulte, Unité de Recherche Clinique Pierre Denicker, Centre Hospitalier Henri Laborit, 370 Avenue Jacques Coeur, B.P. 587, 86021 Poitiers Cedex, France.
Email: ghina.harika-germaneau@ch-poitiers.fr

Abstract

Background: Obsessive–compulsive disorder (OCD) is a complex disorder with 40%–60% of patients' refractory to treatment. Transcranial direct current stimulation (tDCS) has been shown to induce potent and long-lasting effects on cortical excitability. The aim of the present clinical trial was to evaluate the therapeutic efficacy and tolerability of cathodal tDCS over the supplementary motor area (SMA) in treatment-resistant OCD patients.

Methods: Twenty-one treatment-resistant OCD outpatients received 10 sessions of tDCS. Each treatment session consisted of 2 mA stimuli for 30 min. The cathode was positioned over the bilateral SMA and the anode over the right supraorbital area. Patients were evaluated at baseline, end of treatment, one-month follow-up, and three-month follow-up. Response to treatment was defined as at least a decrease of 35% on the Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale (YBOCS) and a score of 2 or less on the Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I) between baseline and 1-month follow-up.

Results: There was a significant decrease of YBOCS scores between baseline and one-month assessment. At one month, five patients (24%) were considered as responders and 3 (15%) at 3 months. We also observed concomitant changes in depressive symptoms, and insight. The treatment was well tolerated. Short-lasting side effects were reported as localized tingling sensation and skin redness.

Conclusion: Our results suggest that the use of cathodal tDCS over the SMA and anodal tDCS over the right supraorbital area in OCD treatment-refractory patients is safe and promising to improve obsessive and compulsive symptoms. Large randomized controlled trials are needed to confirm this positive result.

KEYWORDS

obsessive–compulsive disorder, supplementary motor area, tDCS, treatment

UNCORRECTED PROOF

The peer review history for this article is available at https://publons.com/publon/10.1002/brb3.1648

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.
© 2020 The Authors. *Brain and Behavior* published by Wiley Periodicals LLC

1 | INTRODUCTION

Obsessive–compulsive disorder (OCD) is a multifaceted, debilitating neuropsychiatric disorder associated with serious cognitive and behavioral impairments that affects social function and quality of life (Coluccia et al., 2016). The most frequent clinical symptoms of OCD are contamination obsessions and washing/cleaning compulsions, both of which are characterized by recurring intrusive thoughts. The prevalence of OCD is around 2%–3%; onset occurs either during infancy or young adulthood (Ruscio, Stein, Chiu, & Kessler, 2010). The usual treatment of OCD is serotonin reuptake inhibitors (SRIs) coupled with cognitive behavioral therapy (CBT; Hirschtritt, Bloch, & Mathews, 2017). Despite improvements in pharmacological treatment and psychotherapy, 40%–60% of patients endorse residual and impairing symptoms (Skapinakis et al., 2016). Therefore, it is important to develop alternatives to conventional therapies. Neuromodulation techniques offer promising avenues for treatment.

Neuromodulation techniques may be invasive, such as deep brain stimulation, or non-invasive, like repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) and transcranial direct current stimulation (tDCS). These techniques aim to modify activity and connectivity within brain networks. Over the last decade, rTMS has received a great deal of attention (Rehn, Eslick, & Brakoulias, 2018). However, further research is needed to gauge the efficacy and safety of modern tDCS in treating OCD. The present open label study aims to contribute to the extant literature by investigating the effectiveness of tDCS over the supplementary motor area (SMA) in treatment-resistant OCD patients.

tDCS is a simple, low-cost technique that has robust safety and tolerance with emerging evidence for its efficacy under certain psychiatric conditions (Kekic, Boysen, Campbell, & Schmidt, 2016). tDCS consists of applying a direct electric current across two flat, large electrodes placed on the scalp. Electrodes are classified as "anodal" or "cathodal," given the polarity of the active electrode, which is placed over a targeted cortical region. When applied over the motor cortex, tDCS can either increase (anodal stimulation) or decrease (cathodal stimulation) motor cortex excitability (Nitsche & Paulus, 2000) and regional cerebral blood flow (Zheng, Alsop, & Schlaug, 2011). This electric current can enter the skull and reach the cerebral cortex, thereby modifying the neuronal membrane's resting potential and modulating the neuronal firing rates (Chhatbar et al., 2018). tDCS increases cortical excitability without inducing an action potential (Nitsche & Paulus, 2001). The suggested capacity of tDCS to enlarge recovery of brain function, by promoting learning and facilitating plasticity, has motivated the development of several clinical trials regarding psychiatric disorders (Kuo, Chen, & Nitsche, 2017). Overall, the results of these initial studies show promising outcomes for depression, addiction, cravings, and auditory or verbal hallucinations in schizophrenia.

Concerning OCD, the use of tDCS is relatively scarce. In recent years, a limited number of controlled and open label studies as well as case series have been published on the safety and efficacy of tDCS for treatment of OCD (Brunelin et al., 2018; Rachid, 2018). To date, there are only three published randomized trials on this topic (Bation, Mondino, Camus, Saoud, & Brunelin, 2019; D'Urso et al., 2016; Gowda et al., 2019). Based on neuroimaging data, six different electrode montages were tested, with interesting effects on reducing obsessive–compulsive symptoms (for review, see Brunelin et al., 2018). Despite encouraging results in OCD, to date there are no optimal target locations or stimulation parameters; further data are urgently needed.

The dominant neurobiological model of OCD has implicated dysfunctional cortico–striato–thalamo–cortical (CSTC) circuits, including the medial prefrontal cortex (i.e., SMA), anterior cingulate cortex, orbitofrontal cortex (OFC), and the basal ganglia in the etiology of clinical symptoms and cognitive deficits (Nakao, Okada, & Kanba, 2014; Piras et al., 2015). Among these, the OFC (Ahmari & Dougherty, 2015; Niu et al., 2017) and the SMA (Grützmann et al., 2016; de Wit et al., 2012) seem to be particularly relevant, as demonstrated by several neuropsychological and neuroimaging investigations.

In line with the prevalent neurobiological model of OCD, we reasoned that targeting the SMA with cathodal tDCS, coupled with anodal tDCS over the right supraorbital area, may reduce obsessive and compulsive symptoms by modulating neuronal activity within the orbitofronto-striato-pallido-thalamic loop. A recent open label study with a similar electrode montage found significant improvement in obsessive and compulsive symptoms one week after 20 tDCS sessions in a sample of 20 treatment-resistant OCD patients (Kumar, Kumar, & Verma, 2019). The present study aimed to replicate and extend this promising finding by testing whether tDCS effects persist over a longer time.

In the present open label study, we expected tDCS protocol with cathodal over the SMA and anodal stimulation over the right supraorbital area to be efficient in reducing OCD symptoms in treatment-refractory patients with effects lasting 1–3 months after the treatment.

2 | MATERIAL AND METHODS

2.1 | Study design

We performed a 2-week open label study of tDCS. The trial was conducted in the Poitiers Henri Laborit psychiatric hospital in France. Ethical clearance was obtained from the Institutional Review Board of CPP Ouest III Poitiers (Approval number: 15.12.55), and trial registration was done with the Clinical Trial Registry before the study began (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT03284671). All patients provided written informed consent after a full description of the study and potential tDCS adverse effects.

2.2 | tDCS procedure

Each patient received a total of 10 tDCS sessions, which were delivered once a day, 5 days a week, for 2 weeks (from Monday to Friday).

UNCORRECTED PROOF

Stimulation sessions were done using an HDCKit NEWRONIKA S.r.l (Via Dante, 4-20121 MILANO-ITALY, CE0068). The stimulator was connected to two rubber electrodes (7 × 5 cm, 35 cm^2) placed inside a sponge, which, in turn, was soaked on each side in a saline solution (0.9% NaCl) and fixed over the sites of interest with a tubular net bandage.

A typical session of tDCS consisted of delivering a direct current of 2 mA for 30 min. Electrodes were positioned on the scalp following the international 10–20 electrodes placement system. The cathode was placed on the sagittal midline at 15% of the distance between inion and nasion anterior to Cz, using the International 10–20 EEG System to target the bilateral SMA (Mantovani, Simpson, Fallon, Rossi, & Lisanby, 2010). The anode was placed over the right orbitofrontal area above FP2, according to the 10–20 international systems for EEG. During the tDCS session, patients were instructed to relax and stay awake with open eyes.

2.3 | Participants

Patients were recruited between February 2016 and May 2017. Twenty-one outpatients aged between 18 and 70 years, with DSM-IV-TR OCD, diagnosed using the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI; Sheehan et al., 1998) were enrolled in the study. To be eligible, patients were required to have a total YBOCS score of 20 or more, total duration of disease of at least 2 years, and should have received at least two 12-week treatments with SRIs and CBT but were not responding (treatment-refractory). The current medication regimen was maintained throughout the treatment and follow-up visits. Benzodiazepines (lorazepam, clorazepate, oxazepam, verapamil, or alprazolam) were also maintained at the same dose throughout the study.

Exclusion criteria were as follows: a diagnosis of schizophrenia, current major depressive disorder (Montgomery–Asberg Depression Rating Scale (MADRS) > 21), other psychotic disorders, bipolar I disorder, substance and alcohol dependence within the last 6 months; suicidal (score of 3 or more in MADRS, moderate or severe stage in MINI); severe or unstable medical conditions; or history of epilepsy.

2.4 | Assessment

Trained psychiatrists completed the clinical assessments. All assessments included the YBOCS, Clinical Global Impressions-Severity (CGI-S), Clinical Global Impressions-Improvement (CGI-I), MADRS, Brown Assessment of Belief Scale (BABS), Hospital Anxiety and Depression scale (HAD), and the Short Form health survey (SF-36). Patients were assessed at baseline, post-tDCS treatment (14 days after baseline), after 1-month follow-up (45 days after baseline), and 3-month follow-up (105 days after baseline). Both patients and psychiatrists administrating evaluation were aware of treatment statues.

The safety of tDCS was assessed after each session using a structural interview (Brunoni et al., 2011).

2.5 | Outcome measures

The primary outcome measure was the total YBOCS score. Responder status was defined as at least a decrease of 35% on the YBOCS and a score of 2 or less on the CGI-I (much or very much improved) between baseline and 1-month follow-up and remission is indicated as a score of ≤12 on the YBOCS plus CGI-S rating of 1 ("normal, not at all ill") or 2 ("borderline mentally ill"; Mataix-Cols et al., 2016).

The secondary outcome measures were the change in severity rating score on the MADRS, BABS, CGI-S, CGI-I, HAD, and SF-36 at 1-month follow-up, and the change in YBOCS, MADRS, BABS, CGI-S, CGI-I, HAD, and SF-36 at 3-month follow-up.

2.6 | Statistical analysis

All statistical analyses were performed using JASP (https://jasp-stats.org). Our primary outcome was the score obtained by YBOCS at the 4 assessment times (before tDCS, after 10 sessions of tDCS, 1 and 3 months later). Following the study protocol, only patients with a baseline assessment and at least one post-tDCS score (during the 3-month follow-up period) were considered in the statistical analyses. The analyses were conducted in a last-observation carried-forward manner through the endpoint time. The significance level was set at $p < .05$. Analyses of variance (ANOVAs) for repeated measures were conducted with the within-subject factor of time. In case Mauchly's sphericity test was significant, ANOVA results were adjusted for sphericity using the Green-Geisser correction. The significance level was set at $p < .05$. We used Bonferroni adjustments of alpha levels to account for multiple comparisons. To examine whether effects of tDCS on depressive symptoms were caused by concomitant changes in obsessive and compulsive symptoms, we also ran two regression analyses to examine whether effects of tDCS on depressive symptoms were caused by concomitant changes in obsessive and compulsive symptoms.

3 | RESULTS

3.1 | Participants

All patients (13 males and 8 females, mean age 42.7 ± 13, age of onset 14.9 ± 8.4, duration of illness 27.3 ± 11.7) completed the 10 stimulation sessions, the post-tDCS assessment (14 days after baseline), and 1-month follow-up assessment (day 45). Only 15 patients completed the last assessment visit (day 105). At baseline, seven (33%) patients were drug-free, and 13 (62%) patients had stable pharmacological treatment. Their treatments involved SSRIs ($n = 9$),

UNCORRECTED PROOF

TABLE 1 Repeated measures ANOVA results

Scales	Baseline *n* = 21	D14 *n* = 21	D45 *n* = 21	D105 *n* = 21	RM Stats
YBOCS	28.8 (4.3)	22.2 (6.2)	21.8 (7.2)	23.6 (6.7)	$F(3, 60) = 12.335$; $p < .001$
Obsessions	14.4 (3.0)	11.9 (4.4)	11.0 (3.8)	11.8 (3.7)	$F(3, 60) = 10.923$; $p < .001$
Compulsions	14.1 (2.7)	11.4 (3.1)	10.8 (4.0)	11.9 (4.2)	$F(3, 60) = 12.335$; $p < .001$
CGI-S	5.0 (0.6)	4.8 (0.7)	4.6 (1.0)	4.8 (0.8)	$F(1.9, 38.0) = 2.162$; $p = .131$
CGI-I		2.9 (0.7)	3.2 (0.8)	3.5 (0.7)	$F(2, 38) = 6.257$; $p = .004$
MADRS	14.3 (5.0)	9.5 (6.8)	9.9 (6.9)	11.2 (6.3)	$F(3, 60) = 5.008$; $p = .004$
BABS	3.3 (3.3)	2.8 (3.5)	1.7 (2.5)	1.5 (2.5)	$F(3, 60) = 5.785$; $p = .002$
HAD-A	12.7 (4.1)	11.8 (4.7)	11.6 (4.0)	12.6 (4.3)	$F(3, 60) = 0.992$; $p = .403$
HAD-D	11.0 (3.8)	9 (4.5)	9.2 (4.0)	9.7 (3.7)	$F(3, 60) = 3.372$; $p = .024$
SF36					
Physical Functioning	75.7 (23.5)	73.6 (25.7)	77.4 (22.2)	77.4 (21.1)	$F(3, 60) = 0.649$; $p = .587$
Role limitation due to physical heath	35.7 (45.8)	40.5 (44.3)	44.0 (43.9)	40.5 (42.9)	$F(1.9, 39.3) = 0.619$; $p = .541$
Bodily pain	69.6 (30.7)	71.8 (26.0)	69.6 (27.0)	68.4 (25.2)	$F(3, 60) = 0.234$; $p = .872$
General health	49.0 (21.9)	48.6 (21.3)	48.4 (21.9)	46.8 (22.0)	$F(3, 60) = 0.314$; $p = .816$
Vitality	27.6 (16.6)	30.7 (15.7)	35.2 (17.8)	33.3 (16.5)	$F(1.9, 39.6) = 3.067$; $p = .058$
Social Functioning	32.5 (20.0)	38.1 (20.9)	38.1 (20.5)	35.0 (20.1)	$F(1.8, 34.4) = 0.956$; $p = .387$
Role limitation due to emotional problems	13.3 (27.4)	21.7 (34.7)	23.3 (34.4)	21.7 (34.7)	$F(1.8, 34.5) = 0.777$; $p = .456$
Mental health	50.7 (11.0)	55.4 (10.0)	54.1 (11.0)	53.7 (10.6)	$F(3, 60) = 2.240$; $p = .093$

Note: Data are presented as mean (*SD*).

Abbreviations: BABS, Brown Assessment of Beliefs Scale; BAS, Brief Anxiety Scale; CGI-I, Clinical Global Impressions-Improvement; CGI-S, Clinical Global Impressions-Severity; HAD-A, Hospital Anxiety and Depression scale Anxiety; HAD-D, Hospital Anxiety and Depression scale Depression; MADRS, Montgomery–Asberg depression rating scale; RM stats, Analyses of variance for repeated measures; YBOCS, Yale–Brown Obsessive–Compulsive Disorder Scale.

clomipramine (*n* = 1), other antidepressants (*n* = 1), association with SSRI and clomipramine (*n* = 2), antipsychotics (*n* = 6), anti-histamine agents (*n* = 1), and benzodiazepines (*n* = 9). The patients' treatments were maintained throughout the study. Seven (33%) of the 21 patients had current augmentation treatment with a combination of an antidepressant and either another antidepressant or an antipsychotic. All patients had tried CBT in the past.

Overall, tDCS treatment was well tolerated. There were no major clinical or cognitive side effects during the 10 tDCS sessions. The most common side effect was a mild tingling sensation (62.4%), followed by skin redness (45.7%), burning sensation (19%), sleepiness (15.2%), itching (30.4%) and, less frequently, headache (11.4%), scalp pain (4.3%), trouble concentrating (2.9%), neck pain (1.9%), and acute mood change (0.5%). All side effects were mild, short-lived, well

UNCORRECTED PROOF

tolerated, and spontaneously resolved. No severe adverse events were reported during the trial.

3.2 | Responder status

Patients were classified as responders if they showed at least a decrease of 35% on the YBOCS and a score of 2 or less on the CGI-I (much or very much improved). After the 10 tDCS sessions, 6 (28.5%) patients were responders (4 were drug-free). At the 1-month follow-up (day 45), 5 (24%) patients were responders (1 was drug-free). At the 3-month follow-up (day 105), 3 patients (15%) were responders (1 were drug-free). Remission is indicated as a score of ≤12 on the YBOCS plus CGI-S rating of 1 ("normal, not at all ill") or 2 ("borderline mentally ill"; Mataix-Cols et al., 2016). At the 1-month follow-up, 2 patients are considered as remitted and 1 patient at 3-month follow-up.

3.3 | Primary outcome

A significant effect was observed on obsessive and compulsive symptoms, as assessed by the total YBOCS scores variation (Table 1).

The beneficial effect was observed immediately after the 10 sessions of tDCS and lasted during the 3 months of the follow-up period (baseline vs. D14 t = 6.684, p_{bonf} < .001; baseline vs. D45 t = 4.145, p_{bonf} = .003; and baseline vs. D105 t = 4.002, p_{bonf} = .004; Figure 1). The YBOCS total score of mean reduction was 26.4% (SD = 15.8). The beneficial effect was observed on both obsession (27%, SD = 3.6) and compulsion (26%, SD = 4.0) subscores of the YBOCS (Table 1).

3.4 | Secondary outcomes

We observed a significant effect of tDCS on depressive symptom intensity, measured by MADRS scores and HAD-D scores (p = .05 and p = .025). A significant effect was also observed on patient insight level modification as measured by BABS scores (p = .002) and on clinical global impressions-improvement (p = .05). No significant effect was observed on the HAD anxiety scale (p = .403) and quality of life, evaluated by the SF-36 instrument (Table 1).

3.5 | Regression analysis

In the first regression analysis, the mean difference in MADRS scores between before and after the treatment (day 45) was predicted by the mean difference in YBOCS scores (baseline day 45). In this model, the effect of the intercept was not significant B = 0.57, SE = 1.81, $t(19)$ = 0.31, p = .757, after control for the effect of YBOCS scores, B = 0.57, SE = 18, $t(19)$ = 3.12, p = .006. In the second analysis, the mean difference in YBOCS scores between before and after the treatment (day 45) was predicted from the mean difference in MADRS scores (baseline day 45). In this model, the effect of the intercept was significant, B = 4.06, SE = 1.57, $t(19)$ = 2.57, p = .019 after control for MADRS scores, B = 0.57, SE = 0.18, $t(19)$ = 3.12, p = .006. Results of these analyses showed an improvement in obsessive and compulsive symptoms following tDCS treatment accounted for the (mediated) observed change in MADRS scores, rather than the other way around.

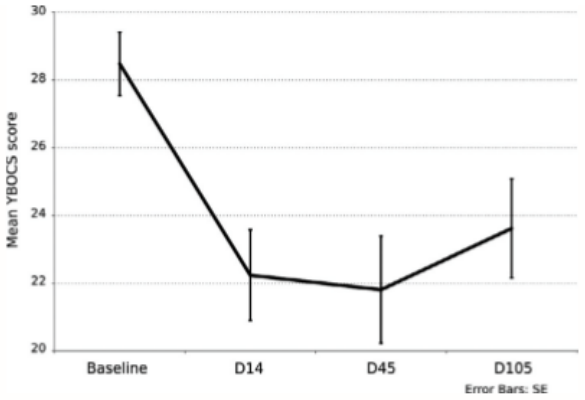

FIGURE 1 Evolution of Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale scores at baseline, after 10 tDCS sessions, and at 1- and 3-month follow-up. Results are given as mean ± SE

4 | DISCUSSION

The key finding of this open label study was that 10 sessions of cathodal tDCS over the bilateral SMA significantly reduced OCD symptoms in treatment-resistant patients. In this trial, 5 patients (24%) could be qualified as responders at the endpoint. Thus, cathodal stimulation over the bilateral SMA and anodal stimulation over the right supraorbital area with bipolar tDCS appear to be a safe, and interesting approach to improve OCD symptoms.

The SMA is an important cortical region implicated in OCD and is thought to mediate error monitoring and response inhibition along with other brain regions, such as the cingulum (Ridderinkhof, Ullsperger, Crone, & Nieuwenhuis, 2004). Neuroimaging studies suggest that the SMA is hyperactive in OCD patients, and this hyperactivity might relate to the deficient inhibitory control of behavior (Norman et al., 2018; de Wit et al., 2012). Therefore, the SMA can be a relevant brain stimulation target to modulate the subcortical regions and influencing OCD symptoms, especially in compulsive behaviors. Low-frequency (1 Hz) rTMS studies (Mantovani et al., 2006, 2010) showed that inhibition of the SMA has a specific effect in reducing OCD symptoms. Inhibition of the SMA might cause suppression of the hyperexcitable right hemisphere and thereby improve dysfunctional symptoms in patients with OCD. Also, Senço et al., 2015) performed computational models to simulate electrode montages that target OCD brain regions. That study found the tDCS

UNCORRECTED PROOF

montage with the cathode over the pre-SMA and extracephalic anode seems to activate most of the areas related to OCD.

Moreover, recent tDCS studies have reported an improvement in obsessive–compulsive symptoms after SMA cathodal stimulation with the anode placed in an extracephalic position over the lateral surface of the patient's deltoid (D'Urso et al., 2016; Silva, Brunoni, Miguel, & Shavitt, 2016) or over the right occipital area (Kumar et al., 2019). Kumar et al., in a very recent open label study, described an encouraging clinical effect with the same electrode montage. In that trial, 20 treatment-resistant OCD patients received 20 tDCS sessions (2 sessions per day for 10 days) with the cathode over the SMA and the anode at the right occipital area. Kumar and colleagues described a tDCS acute positive effect with a significant decrease in total YBOCS scores between baseline and one week, following the last sessions. In this trial, the response was defined as at least a 35% reduction in YBOCS score. The author observed that three patients could be qualified as responders at the end point. In our trial, we use almost the same parameter (current dosage, duration of the stimulation, and electrode montage) except for the number of tDCS sessions and the duration of the follow-up period. YBOCS reduction was almost the same in our trial after 10 sessions, and this encouraging effect was maintained at 1- and 3-month follow-ups.

Interestingly, this clinical effect may not be polarity-dependent. Gowda et al. (2019) recently demonstrated that anodal stimulation over the SMA and cathodal stimulation over the right supraorbital area is effective in treating SRI-resistant OCD patients. As such, the effects of tDCS may be obvious at both the anode and cathode as well as between the electrodes, thus modifying excitability over a much larger area of the cortex. Also, recent in vivo research offers direct evidence that tDCS can generate electric fields deep inside the brain (Chhatbar et al., 2018). In our study, the anode electrode over the right supraorbital area was used as an "inert" reference electrode. However, it is also possible to assign the clinical effect of tDCS to the anodal impact on the right supraorbital area. Therefore, it would be interesting in future trials to use neuroimaging and/or neurophysiologic techniques in addition to clinical assessments for a better understanding of tDCS' neurobiological action.

In this study, we included 7 drug-free patients. All seven had tried at least 3 SRI treatments in the past, antipsychotic association, and CBT without satisfactory clinical response. All patients expressed interest in a novel treatment option. After 10 tDCS sessions, 3 of them were responders, and 1 maintained this effect at 1-month and 3-month follow-up. It could be suggested that the association of SRI with tDCS is superior to SRI or tDCS alone, and that SRI treatment induces a long-lasting simulative effect of stimulation. This association was previously described in major depressive disorder (Brunoni et al., 2013).

Improvements in depression symptoms were also observed in our study. All participants showed signs of mild depression, with scores between 8 and 18 on the MADRS and no incidence of major depressive disorder. Improvements in OCD symptoms could possibly be secondary to a non-specific antidepressant effect of tDCS. Despite this improvement, we found that changes in the YBOCS score did not correlate with changes in depression. Moreover, the fact that changes in YBOCS were independent of the baseline level of depression strengthens the hypothesis regarding a specific tDCS effect on OCD with a secondary improvement in depression. We also observed a significant improvement in patient insight after the tDCS sessions. This improvement was not correlated with a decrease in YBOCS scores.

OCD is associated with impaired quality of life and function (Coluccia et al., 2016). Thus, it is important to test whether tDCS may also lead to improvements in these essential outcomes. In the present trial, there was no significant improvement in the SF-36's dimensions after tDCS treatment. This result is at odds with other clinical studies conducted in OCD patients (Hollander, Stein, Fineberg, Marteau, & Legault, 2010; Velloso et al., 2018). Future studies are needed to determine when and why tDCS treatment is effective in improving perceived quality of life.

Two major limitations of this study could be addressed in future research. The first is the sample size. Even though our sample size is comparable to the sample used in other open label studies, including a larger sample of OCD patients will be an important asset in future studies. The second limitation concerns the absence of an active control condition. As the interpretation of the results is somewhat murky without a proper control condition, it should be essential to include a sham condition in future studies. Relatedly, our team is currently in the process of collecting the data of a large multisite double-blind randomized clinical trial with the same tDCS parameters in order to confirm the efficacy and the safety of this cathodal stimulation over the SMA in treatment-refractory OCD patients.

5 | CONCLUSION

The current open label pilot study provides some evidence for the efficacy and safety of cathodal stimulation over the SMA and anodal stimulation over the right supraorbital area in treatment-resistant OCD patients. Building on this recent effort, randomized clinical trials are needed to shed more light on the clinical effectiveness of this tDCS protocol.

ACKNOWLEDGMENT

The authors thank Maillochaud Sylvie and Levy Charlotte for their help with this research.

CONFLICTS OF INTEREST

The authors declare no conflicts of interest related to this study.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

DH, NL, GHG, and NJ conceived and supervised the study, GHG and DH recruited patients and gathered patient data, GHG, AC, BT, and NL retrieved the data, GHG wrote the manuscript, AC and BT correct the manuscript, GHG and NL revised the manuscript, all authors read and approved the final manuscript.

UNCORRECTED PROOF

DATA AVAILABILITY STATEMENT

The data that support the findings of this study are available from the corresponding author upon reasonable request.

ORCID

Ghina Harika-Germaneau https://orcid.org/0000-0002-1953-0509

REFERENCES

Ahmari, S. E., & Dougherty, D. D. (2015). Dissecting OCD curcuits: From animal models to targeted treatments. *Depression and Anxiety*, *32*(8), 550–562.

Bation, R., Mondino, M., Le Camus, F., Saoud, M., & Brunelin, J. (2019). Transcranial direct current stimulation in patients with obsessive compulsive disorder: A Randomized Controlled Trial. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, *62*, 38–44.

Brunelin, J., Mondino, M., Bation, R., Palm, U., Saoud, M., & Poulet, E. (2018). Transcranial direct current stimulation for obsessive-compulsive disorder. A Systematic review. *Brain Sciences*, *8*(2), 37. https://doi.org/10.3390/brainsci8020037

Brunoni, A. R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M. S., Rizzerio, B. G., & Fregni, F. (2011). A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *14*(8), 1133–1145. https://doi.org/10.1017/S1461145710001690

Brunoni, A. R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanão, T. A., de Oliveira, J. F., Goulart, A., … Fregni, F. (2013). « The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: Results from a factorial, Randomized, Controlled Trial. *JAMA Psychiatry*, *70*(4), 383–391. https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.32

Chhatbar, P. Y., Kautz, S. A., Takacs, I., Rowland, N. C., Revuelta, G. J., George, M. S., … Feng, W. (2018). Evidence of transcranial direct current stimulation-generated electric fields at subthalamic level in human brain in vivo. *Brain Stimulation*, *11*(4), 727–733.

Coluccia, A., Fagiolini, A., Ferretti, F., Pozza, A., Costoloni, G., Bolognesi, S., & Goracci, A. (2016). Adult obsessive-compulsive disorder and quality of life outcomes: A systematic review and meta-analysis. *Asian Journal of Psychiatry*, *22*, 41–52. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2016.02.001

de Wit, S. J., de Vries, F. E., van der Werf, Y. D., Cath, D. C., Heslenfeld, D. J., Veltman, E. M., … van den Heuvel, O. A. (2012). Presupplementary motor area hyperactivity during response inhibition: A candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder. *The American Journal of Psychiatry*, *169*(10), 1100–1108. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010073

D'Urso, G., Brunoni, A. R., Mazzaferro, M. P., Anastasia, A., de Bartolomeis, A., & Mantovani, A. (2016). Transcranial direct current stimulation for obsessive-compulsive disorder: A randomized, controlled, partial crossover trial. *Depression and Anxiety*, *33*(12), 1132–1140.

Gowda, S. M., Narayanaswamy, J. C., Hazari, N., Bose, A., Chhabra, H., Balachander, S., … Reddy, Y. C. J. (2019). Efficacy of pre-supplementary motor area transcranial direct current stimulation for treatment resistant obsessive compulsive disorder: A randomized, double blinded, sham controlled trial. *Brain Stimulation*, *12*(4), 922–929.

Grützmann, R., Endrass, T., Kaufmann, C., Allen, E., Eichele, T., & Kathmann, N. (2016). Presupplementary motor area contributes to altered error monitoring in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, *80*(7), 562–571. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2014.12.010

Hirschtritt, M. E., Bloch, M. H., & Mathews, C. A. (2017). Obsessive-compulsive disorder: Advances in diagnosis and treatment. *JAMA*, *317*(13), 1358–1367. https://doi.org/10.1001/jama.2017.2200

Hollander, E., Stein, D. J., Fineberg, N. A., Marteau, F., & Legault, M. (2010). Quality of life outcomes in patients with obsessive-compulsive disorder: Relationship to treatment response and symptom relapse. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *71*(6), 784–792. https://doi.org/10.4088/JCP.09m05911blu

Kekic, M., Boysen, E., Campbell, I. C., & Schmidt, U. (2016). A systematic review of the clinical efficacy of transcranial direct current stimulation (TDCS) in psychiatric disorders. *Journal of Psychiatric Research*, *74*, 70–86. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.12.018

Kumar, S., Kumar, N., & Verma, R. (2019). Safety and efficacy of adjunctive transcranial direct current stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label trial. *Indian Journal of Psychiatry*, *61*(4), 327–334. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_509_18

Kuo, M.-F., Chen, P.-S., & Nitsche, M. A. (2017). The application of TDCS for the treatment of psychiatric diseases. *International Review of Psychiatry (Abingdon, England)*, *29*(2), 146–167.

Mantovani, A., Lisanby, S. H., Pieraccini, F., Ulivelli, M., Castrogiovanni, P., & Rossi, S. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's Syndrome (TS). *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *9*(1), 95–100. https://doi.org/10.1017/S1461145705005729

Mantovani, A., Simpson, H. B., Fallon, B. A., Rossi, S., & Lisanby, S. H. (2010). Randomized Sham-Controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *The International Journal of Neuropsychopharmacology*, *13*(2), 217–227. https://doi.org/10.1017/S1461145709990435

Mataix-Cols, D., Fernández, L., de la Cruz, A. E., Nordsletten, F. L., Isomura, K., & Simpson, H. B. (2016). Towards an International expert consensus for defining treatment response, remission, recovery and relapse in obsessive-compulsive disorder. *World Psychiatry*, *15*(1), 80–81.

Nakao, T., Okada, K., & Kanba, S. (2014). Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: Evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *68*(8), 587–605. https://doi.org/10.1111/pcn.12195

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, *527*(Pt 3), 633–639. https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.t01-1-00633.x

Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2001). Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. *Neurology*, *57*(10), 1899–1901. https://doi.org/10.1212/WNL.57.10.1899

Niu, Q., Yang, L., Song, X., Chu, C., Liu, H., Zhang, L., … Li, Y. (2017). Abnormal resting-state brain activities in patients with first-episode obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, *13*, 507–513.

Norman, L. J., Taylor, S. F., Liu, Y., Radua, J., Chye, Y., De Wit, S. J., … Fitzgerald, K. (2018). Error processing and inhibitory control in obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis using statistical parametric maps. *Biological Psychiatry*, *85*(9), 713–725.

Piras, F., Piras, F., Chiapponi, C., Girardi, P., Caltagirone, C., & Spalletta, G. (2015). Widespread structural brain changes in OCD: A systematic review of voxel-based morphometry studies. *Cortex*, *62*, 89–108. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2013.01.016

Rachid, F. (2018). Transcranial direct current stimulation for the treatment of obsessive-compulsive disorder? A qualitative review of safety and efficacy. *Psychiatry Research*, *271*, 259–264. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.11.033

Rehn, S., Eslick, G. D., & Brakoulias, V. (2018). A meta-analysis of the effectiveness of different cortical targets used in repetitive transcranial magnetic stimulation (RTMS) for the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). *Psychiatric Quarterly*, *89*(3), 645–665. https://doi.org/10.1007/s11126-018-9566-7

UNCORRECTED PROOF

Ridderinkhof, K. R., Ullsperger, M., Crone, E. A., & Nieuwenhuis, S. (2004). The role of the medial frontal cortex in cognitive control. *Science*, *306*(5695), 443–447.

Ruscio, A. M., Stein, D. J., Chiu, W. T., & Kessler, R. C. (2010). The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in the national comorbidity survey replication. *Molecular Psychiatry*, *15*(1), 53–63. https://doi.org/10.1038/mp.2008.94

Senço, N. M., Huang, Y. U., D'Urso, G., Parra, L. C., Bikson, M., Mantovani, A., … Brunoni, A. R. (2015). Transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder: Emerging clinical evidence and considerations for optimal montage of electrodes. *Expert Review of Medical Devices*, *12*(4), 381–391. https://doi.org/10.1586/17434440.2015.1037832

Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., Sheehan, K. H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., … Dunbar, G. C. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): The development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *The Journal of Clinical Psychiatry*, *59*(Suppl. 20), 22–33; quiz 34–57.

Silva, R. M. F., Brunoni, A. R., Miguel, E. C., & Shavitt, R. G. (2016). Transcranial direct current stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: Report on two cases and proposal for a Randomized, Sham-Controlled Trial. *Sao Paulo Medical Journal*, *134*(5), 446–450.

Skapinakis, P., Caldwell, D. M., Hollingworth, W., Bryden, P., Fineberg, N. A., Salkovskis, P., … Lewis, G. (2016). Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder in adults: A systematic review and network meta-analysis. *The Lancet Psychiatry*, *3*(8), 730–739. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30069-4

Velloso, P., Piccinato, C., Ferrão, Y., Perin, E. A., Cesar, R., Fontenelle, L. F., … do Rosário, M. C. (2018). Clinical predictors of quality of life in a large sample of adult obsessive-compulsive disorder outpatients. *Comprehensive Psychiatry*, *86*, 82–90. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2018.07.007

Zheng, X., Alsop, D. C., & Schlaug, G. (2011). Effects of Transcranial Direct Current Stimulation (TDCS) on human regional cerebral blood flow. *NeuroImage*, *58*(1), 26–33. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.06.018

How to cite this article: Harika-Germaneau G, Heit D, Chatard A, Thirioux B, Langbour N, Jaafari N. Treating refractory obsessive–compulsive disorder with transcranial direct current stimulation: An open label study. *Brain Behav*. 2020;00:e01648. https://doi.org/10.1002/brb3.1648

UNCORRECTED PROOF

II. Conclusion chapitre V

Dans cette étude en ouvert, nous observons que 10 séances de tDCS cathodique au niveau de la SMA bilatérale ont réduit de manière significative les symptômes du TOC chez les patients résistants au traitement. Dans cet essai, 3 patients (15%) ont pu être qualifiés de répondeurs, selon la définition de Mataix-Cols et al. (2016), à l'issue de l'étude. Ainsi, la stimulation cathodique de la SMA bilatérale et la stimulation anodique de la zone supra-orbitale droite avec la tDCS semblent être une approche sûre et prometteuse pour améliorer les symptômes du TOC.

Cette étude comporte plusieurs limites dont la principale est l'absence d'un groupe contrôle. En effet, notre résultat préliminaire nécessite d'être confirmé. De ce fait, nous menons actuellement, dans la cadre d'un PHRC régional, une étude contrôlée randomisée en double aveugle multicentrique (Poitiers, Nantes, Rennes, Lyon) afin de confirmer ce résultat. La méthodologie de l'étude contrôlée est identique à l'étude en ouvert avec pour objectif d'inclure 100 patients.

DISCUSSION GENERALE

Ce travail de thèse a pour objectif principal de caractériser cliniquement et génétiquement les patients présentant un TOC résistant aux thérapeutiques usuelles, et de proposer dans un second temps une prise en charge spécifique à ces patients par différentes techniques de neuromodulation non invasive.

I. Facteurs cliniques et génétiques prédictifs de réponse

La première étude consiste à identifier des facteurs cliniques et génétiques prédictifs de réponse à l'escitalopram après 12 semaines de traitement chez 69 patients souffrant d'un TOC naïfs de tout traitement, ou en échec d'un traitement par un IRS ou par TCC. Les caractéristiques sociodémographiques sont similaires aux données de la littérature. Le pourcentage de patients « répondeurs » et « partiellement répondeurs » aux traitements pharmacologiques (68 %) est similaire aux données de la littérature (Husted and Shapira, 2004; Pallanti et al., 2002).

Dans cette première étude, nous souhaitons évaluer les critères cliniques prédictifs de réponse thérapeutique à l'escitalopram. La définition de la réponse reste controversée dans la littérature avec certains auteurs considérant qu'une diminution de la Y-BOCS d'au moins 25% serait un critère suffisant afin de parler de réponse (Pallanti et al., 2002). Plus récemment, un consensus d'experts a établi des critères plus restrictifs prenant en compte dans un premier temps l'évolution du score à la Y-BOCS mais également l'évolution de la CGI souvent plus facilement évaluable (Mataix Cols et al., 2016). En tenant compte de cette dernière définition, nous retrouvons comme variable significative : le score global à la Y-BOCS ($p = 0.008$), le sous-score à la compulsion ($p = 0.026$), et la dimension symétrie/ordre ($p = 0.025$) selon la check-list de la Y-BOCS.

Dans cette étude prospective, nous avons montré que plusieurs variables cliniques étaient associées à la réponse au traitement à 12 semaines. Sur 5 variables considérées comme pertinentes à la lumière de la littérature et sur la base de notre analyse univariée, seul le score à la dimension symétrie/ordre est un critère prédictif significatif de la réponse/non réponse au traitement après 12 semaines ($p = 0.016$). Les résultats statistiques pour le modèle donnent une prédictibilité de réponse assez bonne mais non optimale.

Ce résultat met en avant l'importance de considérer l'hétérogénéité clinique du TOC comme un aspect fondamental dans la prise en charge des patients. Plusieurs données de la littérature

soutiennent cet aspect dimensionnel : d'une part les études en neuro-imagerie (Harrison et al., 2013), les étude génétiques (Shavitt et al., 2017b) mais également les études thérapeutiques (Hazari et al., 2016).

L'ensemble de ces résultats témoigne de l'apport limité des critères cliniques dans le but de prédire la réponse au traitement dans le TOC. Certes, la recherche de ces critères cliniques doit être poursuivie mais d'autres voies semblent être intéressantes à explorer. Parmi elles, la recherche de critères prédictifs pharmacogénétiques paraît une approche intéressante (Malhotra et al., 2004).

Pour cela, nous avons étudié l'impact de 3 polymorphismes du système sérotoninergique : le polymorphisme *5-HTTLPR* du transporteur de la sérotonine, les polymorphismes *-1438G>A* et *102 C>T* du récepteur *5-HT2A* et le polymorphisme *861G>C* du récepteur *5-HT1B*. Nous avons recherché un lien entre la réponse au traitement et ces 3 polymorphismes dans la cohorte de patients caucasiens présentant un TOC évalués prospectivement et traités par escitalopram. Afin d'éliminer une non-réponse liée à un problème de métabolisme du médicament ou à une mauvaise observance, nous avons déterminé le statut métaboliseur des patients par la recherche des polymorphismes du *CYP2C19* et la vérification de l'observance thérapeutique, notamment par le dosage plasmatique systématique de l'escitalopram, permettent de s'affranchir de ce biais.

Nos résultats ne montrent pas de lien entre la présence de ces différents polymorphismes et la réponse aux traitements quelle que soit la définition de cette réponse. Cependant, les patients porteurs de la forme longue à l'état homozygote (L/L) du *5-HTTLPR* présentent une meilleure réponse au traitement par l'escitalopram, cette constatation n'atteint pas la significativité. De plus, les patients porteurs à l'état homozygote muté du polymorphisme 861G>C répondent moins bien aux traitements et plus particulièrement les patients ayant un score élevé à la dimension agressivité/vérification. Cependant, cette différence est à interpréter avec précaution du fait du nombre limité de patients présentant le polymorphisme C/C (4 patients).

Nous avons grâce au dosage plasmatique de l'escitalopram et de la recherche des polymorphismes suivantes 681 G>A du *CYP2C19*2*, -3402 C>T et -806 C>T du *CYP2C19*17,* vérifié l'absence d'un problème de métabolisme du médicament ou d'une mauvaise observance. La présence de ce polymorphisme n'est pas associée à une modification majeure de la concentration plasmatique en escitalopram, qui par ailleurs reste dans la fourchette thérapeutique. Nous ne retrouvons aucun lien entre l'évolution du score à la Y-BOCS et les différents statuts métaboliseurs du CYP.

Au total, à l'issue de cette étude et si on applique une définition restreinte de la réponse à savoir une diminution de 35% à la Y-BOCS et une diminution de la CGI, 30 % des patients sont considérés comme répondeurs, 38 % comme des répondeurs partiels et 32 % comme non répondeurs. Ce résultat est cohérent avec les données de la littérature et reflète la complexité de la prise en charge du TOC et le faible taux de patients répondeurs au traitement. A l'issue de ce travail, 70 % des patients présentaient une amélioration thérapeutique insatisfaisante voire inexistante. Il est intéressant de noter que 33 % de ces patients ont déjà effectué une psychothérapie type TCC. A la suite de cette première proposition thérapeutique, nous avons proposé aux patients non répondeurs d'essayer un autre antidépresseur sérotoninergique avec un profil d'action différent à savoir la paroxétine. Cette alternative n'a pas permis d'améliorer d'une manière satisfaisante la réponse au traitement. Devant ce fort taux de résistance, nous avons souhaité mettre en place des prises en charge spécifiques par les techniques de neuromodulation.

II. La stimulation magnétique dans la prise en charge du TOC résistant

Dans le cadre de ce travail, nous avons effectué deux études contrôlées randomisées en double aveugle ayant pour objectif de tester l'effet thérapeutique de l'inhibition de la SMA par la stimulation magnétique. Dans la 1ère étude multicentrique, nous avons utilisé un paradigme de rTMS classique en basse fréquence afin d'induire cette inhibition. Dans la deuxième étude, nous avons testé un paradigme de stimulation par thêta burst continue dans le but là encore d'induire cette inhibition.

Dans les deux cas, nous n'avons pas pu mettre en évidence une amélioration des symptômes obsessionnels et compulsifs évalués par la Y-BOCS dans le groupe stimulation active comparé au groupe placebo.

Dans ces deux études, nous nous sommes affranchis de plusieurs limites : dans les deux cas, nous avons utilisé la neuro-navigation afin de cibler d'une manière plus précise la SMA. Pour rappel, aucune autre étude dans la littérature ciblant la SMA n'a employé cette technique de localisation. En effet, le système international EEG 10-20 a été utilisé comme technique pour repérer la SMA dans les autres études (Mantovani et al., 2010 ; Gomes et al., 2012 ; Hawken et al., 2016 ; Arumugham et al., 2018). La comparaison entre ces deux techniques de localisation montre une plus faible variabilité interindividuelle de la neuro-navigation lors de la stimulation du CPFDL (Rusjan et al., 2010).

De plus, les patients ont reçu 20 séances dans l'étude en rTMS et 30 dans l'étude en thêta burst ce qui est cohérent avec les données de la littérature. Les études avec un résultat positif suggèrent un lien entre l'efficacité et le nombre de séances avec taux de réponse de 42 % pour deux semaines (10 séances de stimulation) (Mantovani et al., 2010), de 67 % pour 4 semaines (20 séances) (Gomes et al., 2012) et 80 % pour 6 semaines (25 séances) (Hawken et al., 2016). Le nombre total de séances dans notre étude, supérieur ou équivalent aux autres essais, n'a pas permis de constater une amélioration clinique similaire. Cependant, le nombre important de séances pourrait expliquer en partie l'amélioration dans le groupe placebo avec un effet prise en charge. De plus, nous constatons chez les patients ayant une durée d'évolution importante de la maladie une absence de l'effet placebo, en sachant que l'effet placebo est moindre chez les patients souffrant de TOC comparé aux autres pathologies psychiatriques (Huppert et al., 2004).

Dans les deux études, nous avons mesuré l'effet aigu des séances mais également un effet à distance afin d'éviter au maximum là aussi un biais de prise en charge. Dans les deux études, très peu de patients ont arrêté prématurément les séances de stimulation ou abandonné le protocole avec une bonne tolérance des séances de stimulation.
Nos patients présentaient une symptomatologie dépressive légère à modérée avec des scores entre 13 et 21 à la MADRS. Il est important de noter que la présence d'une comorbidité dépressive affecte négativement la réponse thérapeutique (Overbeek et al., 2002).
Enfin, le nombre de patients inclus est faible, cependant dans l'étude en thêta burst, nous avons effectué une analyse bayésienne, comme recommandé par Biel et Freidrich (Biel and Friedrich, 2018), afin de répondre à la question, de savoir s'il y a suffisamment de preuves en faveur de l'hypothèse nulle. En effet, les résultats non significatifs n'appuient pas nécessairement un effet non significatif. De ce fait, la réalisation d'une analyse bayésienne peut aider à savoir s'il y a suffisamment de preuves de l'hypothèse nulle dans les données de stimulation cérébrale. Les facteurs de Bayes sont un outil puissant pour évaluer les preuves tant pour l'hypothèse de recherche que pour l'hypothèse nulle (Rouder et al., 2009). Dans le cas d'un test conventionnel non significatif, soit la taille de l'échantillon observé soutient véritablement l'hypothèse nulle, soit elle était trop faible pour apporter des preuves contre celle-ci. Les tests factoriels de Bayes, sont dans ce cas, utiles pour savoir si les données favorisent ou non l'hypothèse nulle par rapport à l'hypothèse alternative. Dans notre étude, un facteur Bayes de 3.909 a été trouvé, fournissant une preuve substantielle pour l'hypothèse nulle concernant l'absence de différence de score Y-BOCS entre les cTBS actifs et placebo.

Malgré ces points forts (neuro-navigation, bobine placebo, nombre de patients, nombre de séances, plusieurs temps d'évaluation), nos résultats ne montrent pas d'effet clinique significatif chez les patients stimulés en actif comparé à la stimulation placebo. Nous n'observons pas non plus d'effet significatif sur les symptômes dépressifs. Ce manque d'effet peut être discuté selon trois hypothèses : les caractéristiques cliniques des patients, le choix de la cible et l'effet de la technique de neurostimulation sur cette cible.

Caractéristiques des patients

Les caractéristiques cliniques de nos patients peuvent expliquer en partie nos résultats négatifs. En effet, dans les deux études, les patients inclus présentaient un niveau de **résistance** thérapeutique élevé ainsi qu'une évolution longue de la maladie. Dans plusieurs (Gomes et al.,

2012; Hawken et al., 2016; Mantovani et al., 2010), les patients étaient en échec d'un traitement par IRS et/ou TCC et avaient en moyenne une durée d'évolution de la maladie inférieure à notre groupe. Dans nos études, les patients avaient tous déjà essuyé un échec thérapeutique avec au moins deux IRS avec une potentialisation par des antipsychotiques atypiques, pour une durée importante d'évolution de la maladie (en moyenne de 25 ans). Cependant, d'après les résultats de la méta-analyse effectuée dans le cadre de ce travail, la résistance thérapeutique ne peut pas expliquer à elle seule l'absence de réponse.

D'autres variables interindividuelles pourraient également rentrer en ligne de compte afin d'expliquer cette non réponse. Parmi ces facteurs, nous pouvons citer l'hétérogénéité symptomatique du TOC. Cette hétérogénéité peut être illustrée au travers de **l'aspect dimensionnel**. Dans notre étude clinique, nous retrouvons principalement un lien entre la sévérité de la dimension symétrie/ordre et la réponse au traitement par escitalopram. De plus, les données de la littérature convergent vers la présence de substrat neurobiologique différent en fonction des différentes dimensions du TOC (Wagner et al., 2019). De ce fait, l'application d'une stimulation identique quelle que soit la dimension clinique pourrait expliquer en partie l'hétérogénéité des réponses selon les patients. Nous avons évalué dans l'étude en thêta burst la réponse en fonction des 5 dimensions du TOC. Nous ne retrouvons aucun lien significatif. Cependant, le faible nombre de patients dans chaque groupe ne permet pas de conclure sur cet aspect. Il serait intéressant dans les études ultérieures de renseigner d'une manière systématique les dimensions cliniques présentées par les patients afin de permettre par la suite l'élaboration de données de méta-analyse sur le lien dimension/réponse. L'utilisation de la DY-BOCS constitue un bon outil afin d'évaluer cet aspect.

Un autre élément pouvant expliquer cette hétérogénéité réside dans la **variabilité génétique**. Comme pour le traitement médicamenteux, la présence de certains polymorphismes pourrait expliquer l'absence de réponse aux rTMS par un défaut de modulation des circuits neuronaux du fait de ces polymorphismes. Par exemple, le polymorphisme Val66Met du *BDNF* est souvent impliqué dans une altération de la capacité à induire la neuro-plasticité chez l'homme par stimulation cérébrale non invasive (Antal et al., 2010; Lee et al., 2013). Dans ces études, les porteurs de *Val66Val* étaient significativement plus sensibles aux effets de la TMS que les porteurs de l'allèle "*Met*". La méta-analyse de Chung et al. (2016) (Chung et al., 2016) illustre également ce lien. Concernant l'impact des polymorphismes génétiques sur l'effet thérapeutiques de la rTMS, nous trouvons principalement dans la littérature des études concernant les troubles de l'humeur avec l'impact des polymorphismes (5-*HTTLPR*, *Val66Me*t du *BDNF*, et *-1019C>G* du *5-HT1A*) dans la réponse aux traitements par rTMS (Bocchio-

Chiavetto et al., 2008; Zanardi et al., 2007). Jusqu'à présent, une seule étude s'est intéressée au lien entre le polymorphisme *5-HTTLPR* et la réponse à la rTMS dans le TOC. Les auteurs retrouvent que la rTMS basse fréquence a eu des effets bénéfiques chez les patients ayant le génotype *L/L* du *5-HTTLPR*, les patients porteurs de l'allèle *S* n'ont pas été améliorés.

D'autres paramètres sont également à prendre en compte notamment **l'âge** des patients. Dans leur étude de 2012, Pallanti et al. ont constaté que la rTMS avait un effet antidépresseur âge dépendant, plus les patients étaient âgés, plus l'efficacité de la rTMS diminuait. Cet effet a également été décrit dans la prise en charge par rTMS dans la maladie de parkinson (Mally et al., 2018).

Étant donné que les effets thérapeutiques de la rTMS sont supposés résulter, à longs termes, d'une potentialisation synaptique ou d'une dépression au niveau des circuits corticaux (Cirillo et al., 2017), il est donc raisonnable de supposer que les **médicaments psychotropes concomitants** pourraient également influencer le résultat thérapeutique suite à une prise en charge par les techniques de neurostimulation. Plusieurs études dans la prise en charge de la dépression ont exploré le lien entre la réponse à la rTMS et la concomitance d'une prise de traitements pharmacologiques. Dans ce sens, l'étude de Hunter et al. (Hunter et al., 2019) montre un impact négatif des benzodiazépines sur l'effet de la rTMS et inversement un impact positif des psychostimulants. Schulze et al. (Schulze et al., 2017) n'ont pas pu mettre en évidence un impact des antipsychotiques sur l'effet d'une stimulation par iTBS dans une cohorte de patients souffrant de dépression. Leurs résultats sont en contradiction avec plusieurs études précliniques (Price et al., 2014). Dans le TOC, nous ne retrouvons pas de données explorant le lien entre la prise de traitement et l'effet des techniques de neurostimulation. De plus, aucune étude en rTMS n'a été conduite chez des patients TOC naïfs de tout traitement.

Cible et technique

La première équipe ayant utilisé la **SMA comme cible** en rTMS est l'équipe de Mantovani et al. en 2006. A l'issue de cette étude princeps et jusqu'à ce jour, nous retrouvons dans la littérature 5 études contrôlées randomisées dont la nôtre (Mantovani et al., 2010, Hawken et al., 2015, Gomes et al., 2012, Pelissolo et al., 2016, Arumugham et al., 2018) ayant testé la SMA comme cible thérapeutique en rTMS en complément du traitement médicamenteux. Parmi ces études, 3 décrivent (Mantovani et al., 2010, Hawken et al., 2015, Gomes et al., 2012) un effet thérapeutique intéressant, cependant les 2 autres études (Arumugham et al., 2018, Pelissolo et

al., 2016) montrent des résultats négatifs. Concernant l'inhibition de la SMA par thêta burst, notre étude est la seule publiée dans la littérature pour le moment.

Au total, pour une même cible, nous retrouvons des données contradictoires et peu concluantes. Une des particularités de nos deux études par rapport aux autres, est l'utilisation de la neuro-navigation. Ceci nous amène à nous questionner si nous avons stimulé la même zone. Pour cela, nous avons réalisé des constructions à l'aide du logiciel SimNibs (SimNIBS, 2020) qui simplifie considérablement la mise en place et l'exécution des simulations de TMS et tDCS basées sur les méthodes des éléments finis. Grâce à ce logiciel, nous avons modélisé la distribution du champ électrique généré par la bobine en 8 dans les deux conditions de stimulation selon les repères EEG (selon les repères de Montovani et al., 2010) (Figure 27-A) et selon les repères de la neuro-navigation (Figure 27-B). Nous avons également évalué les valeurs du champ électrique (exprimé en Volt/mètre) en fonction des localisations des régions d'intérêt (ROI, Tableau 16). Chaque ROI est calculée par rapport à un cercle de 10 mm autour du repère anatomique choisi.

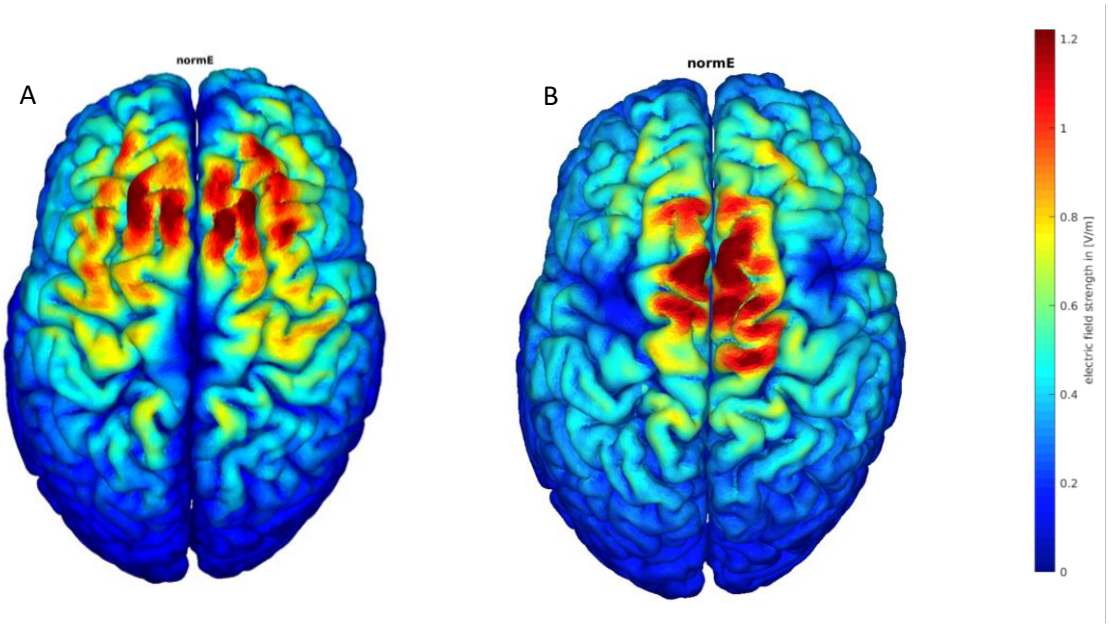

Figure 27 Simulation de la distribution du champ électrique selon la localisation de la bobine selon les repères EEG (A) et de la neuro-navigation (B).

Localisation	Repère anatomique IRM	Valeur ROI EEG	Valeurs ROI neuronavigation
SMA Gauche	[-6,-5,58]	0.156	0.520
SMA Droit	[7,-4,60]	0.194	0.615
DLFPC Gauche	[-27, 43,31]	0.442	0.370
DLFPC Droit	[30, 37,36]	0.496	0.400
COF latéral Gauche	[-23, 38,-18]	0.080	0.178
COF latéral Droit	[23, 36,-18]	0.073	0.186
COF médial Gauche	[-6, 52,-19]	0.106	0.190
COF médial Droit	[6, 57,-16]	0.156	0.189
CCA pregenual Gauche	[-6, 34,21]	0.155	0.232
CCA pregenual Droit	[5, 28,27]	0.164	0.202
CCA subgenual Gauche	[-4, 39,-2]	0.047	0.191
CCA subgenual Droit	[5, 41,6]	0.064	0.202

Tableau 16 Valeurs de l'intensité du champ électrique (en V/m) dans les différentes ROI selon la zone anatomique et en fonction des deux repères de localisation EEG ou neuro-navigation

Nous observons, à l'aide de cette reconstruction et les valeurs de ROI, que l'intensité du champ électrique est différente entre les deux techniques de localisation. Avec la neuro-navigation, le maximum du champ est au niveau de la SMA bilatérale alors qu'avec la localisation par

méthode classique, le maximum du champ est plus antérieur (au niveau du DLPFC gauche et droit). Cette diffusion plus antérieure du champ électrique a pu également inhiber d'une manière plus importante la pré-SMA. En effet, selon l'étude de Lehéricy et al. (2004) les projections de la pré-SMA sont principalement dirigées vers les parties antérieures du striatum (partie associative). En revanche, les projections de la SMA dominaient dans le niveau putamen postérieure. Cet élément peut en partie expliquer l'hétérogénéité des résultats observés mais nécessite cependant d'être confirmé avec des études de modélisations réalisées grâce à plusieurs IRM de patients permettant ainsi de prendre en compte les variabilités anatomiques interindividuelles. En effet, même si les calculs des champs électriques basés sur des méthodes numériques et des modèles de tête réalistes de plus en plus utilisés dans la recherche sur la stimulation transcrânienne, ils sont encore loin d'être établis comme des outils standards pour la planification et l'analyse des applications pratiques de la stimulation électrique ou magnétique. De plus, les résultats de ces techniques de modélisation peuvent varier en fonction de plusieurs paramètres comme par exemple les caractéristiques anatomiques individuelles (Opitz et al., 2015).

Deuxièmement, au-delà de la localisation de la cible, on peut s'interroger sur le choix d'appliquer une **stimulation inhibitrice de la SMA**. En effet, la particularité de nos deux études est la sélection de patients TOC particulièrement résistants aux traitements médicamenteux et psychothérapeutiques. La résistance au traitement impacte la neurophysiologie du TOC, cette particularité des patients présentant un TOC résistant nous amène à nous questionner sur le choix de l'inhibition de la SMA spécifiquement chez ces patients. Doit-on plutôt envisager une rTMS excitatrice ou plutôt une autre technique de neurostimulation moins focale comme la tDCS ?

En effet, la résistance thérapeutique peut être associée à des modifications neurobiologiques et neuropsychologiques pouvant moduler l'efficacité des techniques de neuromodulation. De ce fait, il serait intéressant de considérer différemment ce type d'approche en fonction de cette résistance. Malgré la limite des données de la littérature concernant la question de la résistance, certaines études en neuro-imagerie vont dans ce sens.

Dans un premier temps, plusieurs études en imagerie de repos montrent que le TOC est associé à une perturbation de la connectivité fonctionnelle (CF) entre de nombreuses régions cérébrales, telles que l'insula, le cortex orbitofrontal, pariétal et temporal, le cortex cingulaire postérieur, le thalamus et la glie basale. Cette CF a été corrélée à la gravité de certains symptômes cliniques (Tian et al., 2016), à l'efficacité du traitement pharmacologique (Bernstein et al., 2019), à

l'efficacité du traitement par TCC (Feusner et al., 2015) ou par techniques de stimulation (Dunlop et al., 2016) mais également à la prise ou non de traitement sérotoninergique (Zhao et al., 2019). De plus, certaines CF spécifiques peuvent être utilisées pour prédire les effets thérapeutiques. En effet, l'étude de Shan et al. (Shan et al., 2019) a comparé la CF dynamique chez 20 patients présentant un TOC résistant et chez 20 patients présentant un TOC en rémission. Malgré certaines limites méthodologiques, cette étude met en avant des différences en connectivité fonctionnelle dans les deux groupes. Plus précisément, la CF dans le gyrus temporal moyen gauche était plus faible chez les patients présentant un TOC résistant comparé à ceux en rémission. Ce faible taux de CF dans la région temporale moyenne gauche indique que le nombre de connexions fonctionnelles dans cette région est inférieur à celui des autres voxels dans l'ensemble du cerveau. D'après les auteurs, la diminution de la capacité de traitement de la communication d'informations peut jouer un rôle important dans la résistance. L'étude de Li et al. (Li et al., 2014) montre également des différences en anisotropie fonctionnelle chez les patients TOC résistants comparés aux non résistants. Les auteurs retrouvent principalement une diminution significative de cette anisotropie dans le noyau accumbens chez les patients résistants par rapport au groupe non résistants.

En plus de la résistance, l'exposition aiguë ou chronique aux ISRS peut également moduler cette connectivité. Zhao et al. (2019) ont examiné les altérations de la CF au repos chez les patients atteints de TOC dans deux groupes : un groupe n'ayant jamais pris de médicaments et un autre n'en prenant pas depuis au moins 8 semaines. Les auteurs identifient des altérations de la CF, principalement dans la boucle limbique du CSTC (le COF et le thalamus), la boucle sensorimotrice du CSTC (la SMA) et la boucle cognitive du CSTC (le gyrus frontal supérieur). De plus, dans certaines régions du cerveau, les auteurs n'ont pas trouvé de différence significative de CF entre les patients TOC sans traitement et les contrôles. Ces résultats suggèrent que l'exposition aux antidépresseurs, tels que les ISRS, peut affecter le fonctionnement de certaines régions cérébrales. Les auteurs observent également une hyper-connectivité entre les régions striatales latérales (principalement le putamen) et la SMA dans le groupe de patients naïfs de traitement par rapport aux témoins. Cependant, le groupe sans traitement ne diffère pas significativement du groupe témoins en termes de CF entre le putamen et la SMA. Ces résultats suggèrent que l'exposition aux médicaments peut modifier cette connectivité.

Deuxièmement, certaines données en IRM fonctionnelle lors de la réalisation d'une tâche cognitive mettent également en avant une différence de l'activation de la SMA en fonction de la sévérité du TOC, cependant il n'existe pas d'étude en lien avec la résistance. L'étude De Wit

et al. (de Wit et al., 2012) souligne une corrélation négative entre l'activation de la SMA lors d'une tâche d'inhibition chez les patients TOC et la sévérité de la maladie. Cette étude menée chez 40 patients TOC, 17 ascendants non atteints de la maladie et 30 témoins, s'est appuyée sur des mesures par neuro-imagerie de l'activité de la SMA dans les 3 groupes lors d'une tâche d'inhibition. Leurs résultats montrent principalement une hyperactivité de cette zone chez les patients souffrant de TOC. Les auteurs retrouvent également une augmentation de l'activité cérébrale régionale reflétant un traitement neural inefficace de la SMA elle-même. D'après les auteurs, cette hyperactivité peut être un mécanisme compensatoire chez les patients souffrant de TOC. La corrélation négative, entre l'activation de la SMA et la sévérité de la maladie chez les patients, suggère que ce mécanisme compensatoire échoue chez les patients les plus symptomatiques. Dans cette étude, tous les participants étaient sans traitement mais le niveau de résistance et la durée de la maladie ne sont pas renseignés. Dans un travail similaire, Heinzel et al. (2018) ont exploré les corrélats neurologiques lors de l'accomplissement d'une tâche de mémoire de travail et une tâche d'inhibition chez 54 patients TOC et 56 témoins. Ils retrouvent une diminution de l'activité de la SMA chez les patients TOC comparés aux témoins, accompagnée d'une diminution marquée de la performance lors de l'augmentation de la difficulté dans la tâche de mémoire de travail. De plus, les auteurs retrouvent une modulation plus élevée de la SMA, en lien avec une gravité moindre des symptômes chez les patients évalués par la Y-BOCS. Les résultats de ces deux études laissent supposer que l'hyperactivité compensatoire de cette zone dans le TOC diffère selon l'intensité de la symptomatologie et donc l'effet inhibiteur de la stimulation magnétique sera peut-être moins efficace selon les caractéristiques cliniques des patients.

Les études en imagerie de repos et lors de l'accomplissement de tâche cognitive montrent une variabilité des données en fonction de la résistance et de la sévérité de la symptomatologie. Ces constatations nous amènent à nous interroger sur la pertinence du choix de la SMA mais également sur l'intérêt d'inhiber d'une manière très focalisée cette zone chez les patients souffrant d'un TOC résistant. Les données de notre méta-analyse montrent que la SMA est une cible intéressante dans le TOC. Cependant, son inhibition chez les patients résistants n'a pas montré de réelle efficacité clinique. Doit-on alors considérer l'inhibition de cette zone comme potentiellement thérapeutique, chez les patients présentant un TOC résistant ou plutôt son activation ?

Afin de répondre à cette interrogation, nous pouvons suggérer l'utilisation de techniques de neuro-imagerie et/ou de neurophysiologie, en plus de l'évaluation clinique, afin de démontrer

les schémas neuronaux associés à l'amélioration clinique. En effet, l'un des avantages de la stimulation magnétique est de pouvoir moduler l'activité cérébrale d'un réseau. La stimulation focale d'une région corticale constitue une porte d'entrée du réseau neuronal qu'il soit au repos ou impliqué dans une tâche cognitive (Bestmann et al., 2005; Gaudeau-Bosma et al., 2013). De ce fait, l'utilisation de techniques de neuro-imagerie et/ou de neurophysiologie permettra une meilleure compréhension des modulations du réseau neuronal suite à la stimulation de la SMA. Dans ce sens, il serait peut-être intéressant de construire un essai similaire à Dunlop et al. (2016). Dans cette étude, les auteurs ont utilisé l'imagerie par l'IRMf à l'état de repos, pour identifier les prédicteurs neuronaux et les corrélats de réponse à 20-30 sessions de rTMS bilatérale à 10 Hz, chez 20 patients atteints de TOC résistant au traitement. Les patients ont été stimulés bilatéralement au niveau du cortex préfrontal dorso-médial. Les données d'imagerie des patients ont été comparées avec 40 témoins. Le cortex dorso-médial préfrontal a été utilisé pour générer les cartes de connectivité fonctionnelle du cerveau entier avant la prise en charge par rTMS et après. Les résultats de cette étude montrent que la réduction de l'hyper connectivité est associée à la réponse aux rTMS. D'après les résultats de cette étude, l'utilisation de l'IRMf pourrait s'avérer utile afin de prédire la réponse aux rTMS chez les patients souffrant de TOC résistant. La mise en place d'une étude similaire associé à une évaluation neuropsychologique (tâche d'inhibition) permettra d'identifier de façon plus spécifique, chez les patients présentant un TOC résistant, le fonctionnement de la SMA et sa modification suite à la mise en place d'une prise en charge par rTMS.

III. La stimulation électrique dans la prise en charge du TOC résistant

Dans le cadre de ce dernier travail, nous avons souhaité tester une technique de neuromodulation non invasive à savoir la tDCS en se basant sur la même cible et dans une population de patients souffrant de TOC résistant.

Dans cette étude pilote, nous avons effectué 10 séances de stimulation, une séance par jour du lundi au vendredi. Chaque séance était d'une durée de 30 minutes avec une intensité de 2 mA. Nous avons choisi de placer la cathode au niveau de la SMA et l'anode (électrode de retour) au niveau de la zone supra orbitaire droite, chaque électrode ayant une surface de 35 cm^2. Nous avons pu tester l'effet de cette stimulation chez 21 patients souffrant de TOC résistant. Les patients ont été évalués avant le début des séances, à la fin des 10 séances (J14), à un mois (J45) et à trois mois (J105). Nous retrouvons un effet bénéfique significatif de la stimulation

immédiatement après les 10 séances de tDCS. De plus, cet effet perdure pendant les 3 mois de la période de suivi (baseline vs J14 $p < 0.001$; baseline vs J45 $p < 0.003$; et baseline vs J105 $p = 0.004$). Le score total de réduction moyenne de la Y-BOCS était de 26.4 % (SD = 15.8). L'effet bénéfique a été observé à la fois sur les sous-scores obsession et compulsion de la Y-BOCS.

Concernant son principe de fonctionnement, la tDCS permet d'induire, grâce à deux électrodes relativement grandes (taille habituelle entre 25 et 35 cm^2) placées sur le scalp, une modification de l'excitabilité corticale. Une stimulation anodique améliore l'excitabilité corticale, tandis que la stimulation cathodique la diminue au niveau du cortex moteur. Les principaux effets de la tDCS semblent impliquer des altérations du potentiel membranaire spécifiques à la polarité, mais pas d'effet synaptique.

Ce rappel du principe de fonctionnement de la tDCS nous amène à nous interroger de nouveau sur le type de stimulation à induire au niveau de la SMA afin de générer un effet thérapeutique chez les patients souffrant d'un TOC résistant. Dans cette nouvelle étude, nous avons appliqué au niveau de cette zone une stimulation cathodique sensée, au moins au niveau du cortex moteur, généré une diminution de l'excitabilité corticale. Cette stimulation cathodique est corrélée à une amélioration clinique contrairement aux résultats des deux autres études en stimulation magnétique.

Peut-on alors extrapoler l'effet inhibiteur de la stimulation magnétique à la diminution de l'excitabilité corticale générée par une stimulation cathodique ? En d'autres termes, l'efficacité clinique de la tDCS, comme utilisée dans cette étude, est-elle en contradiction avec la discussion précédente, concernant la modification de l'activité de la SMA, chez les patients présentant un TOC résistant ? Afin d'expliciter ce point, il est important de discuter, dans un premier temps, des particularités de ces deux techniques de neuromodulation qui, même si elles sont proches en termes de rétablissement du déséquilibre inter hémisphérique, possèdent des mécanismes d'action différents. Dans un deuxième temps, il est important de présenter les différences méthodologiques concernant les trois études. Ces différents éléments nous amèneront par la suite à élaborer les perspectives envisagées à l'issue de ces études.

Apport de la tDCS comparée à la rTMS

Premièrement, dans la tDCS, il est important de prendre en compte la présence d'un effet polarité dépendant en lien avec la stimulation anodique et cathodique, contrairement à la présence d'un seul site de stimulation avec la rTMS.

Les études cliniques menées à ce jour dans le TOC ne permettent pas de statuer sur le type de stimulation à appliquer au niveau de la SMA. En effet, les preuves sont contradictoires quant à savoir si la tDCS cathodique ou anodique doit être appliquée au niveau de la SMA afin d'améliorer les symptômes du TOC. Nous retrouvons dans littérature 6 études. Ces études peuvent être séparées en trois groupes : un premier groupe avec une stimulation anodique au niveau de la SMA et avec la cathode de taille similaire au niveau du COF droit (Gowda et al., 2019; Hazari et al., 2016b; Narayanaswamy et al., 2015) ; un deuxième groupe avec un design similaire concernant le positionnement et la taille des électrodes mais avec une polarité inversée ((Kumar et al., 2019) et notre étude) ; et un troisième groupe (DaSilva et al., 2011; D'Urso et al., 2016b) avec le placement de l'électrode (anode ou cathode) au niveau de la SMA et l'électrode de référence en extra céphalique. Dans les deux premiers designs, les auteurs mettent en avant une amélioration des symptômes obsessionnels et compulsifs chez des patients souffrant de TOC relativement résistants. Les seules études pointant un effet polarité dépendante sont celles de D'Urso et al. et Da Silva et al. avec cette fois-ci un placement de l'électrode de référence en extra céphalique.

A l'issue de ces données, nous pouvons émettre l'hypothèse que lors d'un placement cérébral des deux électrodes, la stimulation n'est plus polarité dépendante, contrairement à une stimulation unique en position céphalique. En effet, il est de plus en plus évident que le courant électrique induit par la tDCS influence l'activité dans les régions du cerveau se situant entre les deux électrodes mais également éloignées du site de stimulation. Cela peut provenir de deux éléments. Premièrement, le courant appliqué n'est pas spatialement focal mais circule entre les deux électrodes. En fonction de la distance entre l'anode et la cathode, le courant traverse un nombre considérable de parties du cerveau distinctes sur le plan fonctionnel et anatomique, et peut donc potentiellement affecter d'autres régions. Deuxièmement, la tDCS peut provoquer une activité dans des régions qui partagent des connexions avec la région cible, mais qui en sont éloignées. En résumé, en plus de ses effets régionaux sous les électrodes de stimulation, la tDCS a des effets importants sur les réseaux fonctionnels aux niveaux cortical et sous-cortical.

De plus, la tDCS en différence avec la rTMS ne permet pas une stimulation focale. Les électrodes (relativement de grande taille) en tDCS induisent des effets non focaux au niveau du cortex sous-jacent, mais également dans des zones éloignées, comme cela a été démontré expérimentalement pour la stimulation du cortex moteur primaire (Nitsche et al., 2008), et par les approches de modélisation (Datta et al., 2011). Afin de vérifier la différence de zone stimulée entre la tDCS et la rTMS, nous avons effectué une modélisation numérique des régions anatomiques stimulées grâce au logiciel SimNibs avec le positionnement des électrodes de

tDCS (Figure 28) et la bobine de rTMS (Figure 29). Cette simulation nous permet de prédire le champ électrique induit à partir d'une source (les électrodes de stimulation ou la bobine). Nous avons également calculé les valeurs de l'activité électrique moyenne dans chaque ROI.

Bien que la conception du montage de la tDCS suive souvent des règles empiriques de base (e.g. 'augmentation/diminution de l'excitabilité' sous l'électrode anode/cathode pour la tDCS), les modèles de modélisation du flux de courant cérébral fournissent un aperçu plus précis des modèles détaillés des champs et, dans certains cas, peuvent même remettre en question les hypothèses simplifiées de placement des électrodes.

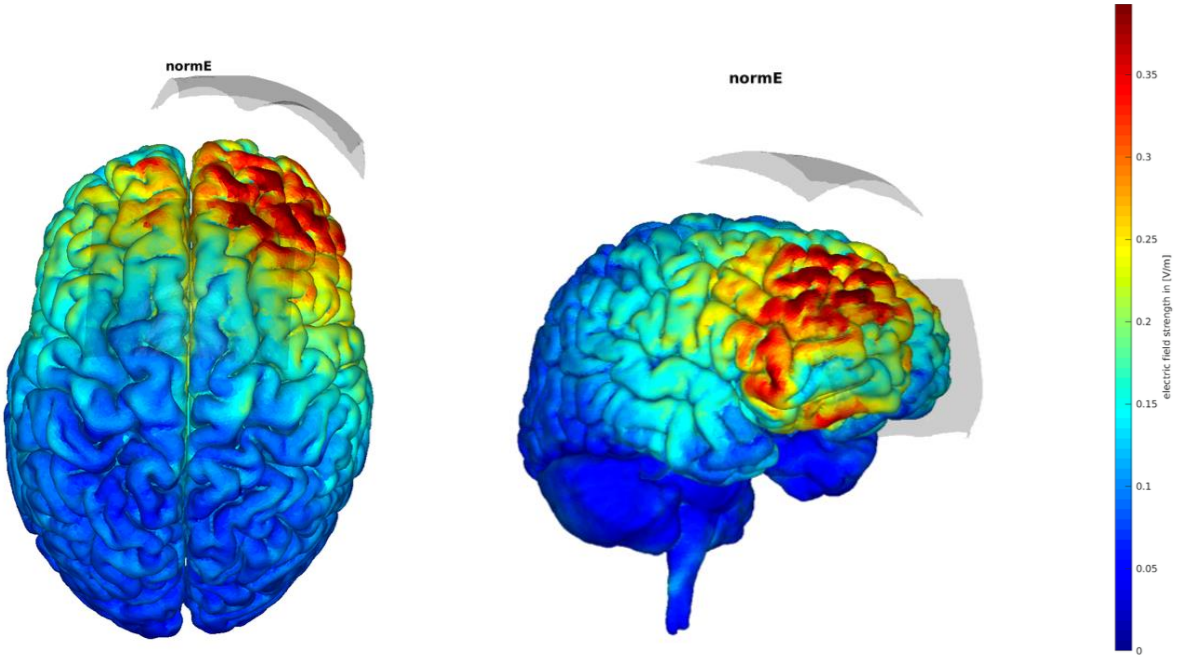

Figure 28 Simulation de la diffusion du courant électrique en tDCS

Simulation réalisée par logiciel SimNibs, l'intensité du courant électrique est représentée par un gradient allant de 0 (bleu) à 0.35 (rouge).

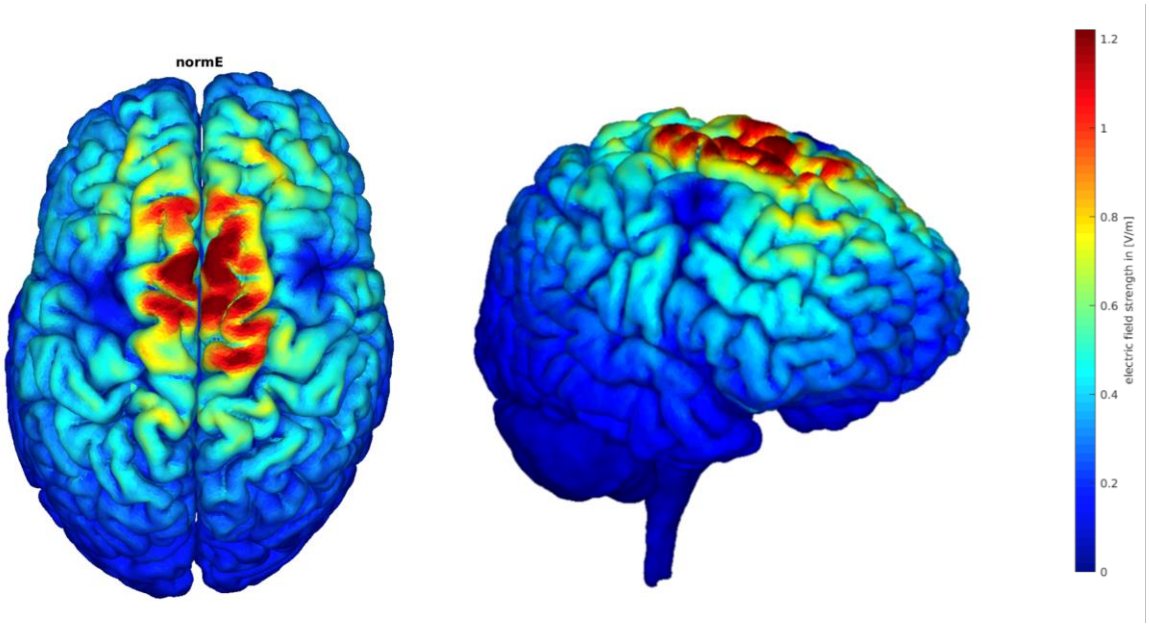

Figure 29 Simulation de la diffusion du courant électrique en rTMS selon la neuro-navigation

Simulation réalisée par logiciel SimNibs, l'intensité du courant électrique est représentée par un gradient allant de 0 (bleu) à 1.2 (rouge).

Les valeurs ROI sont les suivantes :

Localisation	Repères anatomiques	Valeurs ROI tDCS	Valeur ROI rTMS neuro-navigation
SMA Gauche	[-6,-5,58]	0.153	0.520
SMA Droit	[7,-4,60]	0.150	0.615
DLFPC Gauche	[-27, 43,31]	0.202	0.370
DLFPC Droit	[30, 37,36]	0.274	0.400
COF latérale Gauche	[-23, 38,-18]	0.138	0.178
COF latéral Droit	[23, 36,-18]	0.240	0.186
COF médiale Gauche	[-6, 52,-19]	0.123	0.190
COF médiale Droit	[6, 57,-16]	0.201	0.189
CCA pregenual Gauche	[-6, 34,21]	0.197	0.232
CCA pregenual Droit	[5, 28,27]	0.206	0.202
CCA subgenual Gauche	[-4, 39,-2]	0.166	0.191
CCA subgenual Droit	[5, 41,6]	0.091	0.202

Tableau 17 Valeurs de l'intensité du champ électrique (en V/m) dans les différentes ROI selon la zone anatomique et en fonction des deux techniques de neurostimulation tDCS et rTMS

A l'aide de cette modélisation, nous pouvons souligner la différence des zones stimulées entre la rTMS et la tDCS. Si nous observons maintenant les niveaux des ROI entre les deux techniques, nous retrouvons, pour la tDCS (Tableau 17), une stimulation hétérogène au niveau du cortex préfrontale, du COF, de la SMA et du cingulaire. Nous observons que peu de zones sont stimulées sous les 2 électrodes. Cependant, pour la rTMS (Tableau 17), la stimulation est

plus focale avec un maximum du champ au niveau de la SMA gauche et droite. Ce résultat nous amène encore une fois à nous questionner sur les zones stimulées en fonction des différentes techniques. Toutefois, avant toute conclusion, il est important de considérer, comme citées auparavant, les limites de ces techniques de modélisation.

La faible focalisation de la tDCS comparée à la rTMS n'est pas nécessairement un problème. En effet, dans les pathologies psychiatriques comme le TOC, la modulation de l'excitabilité d'une manière plus vaste au niveau des régions pathologiquement altérées peut être préférable. Au moins deux facteurs contribuent à la faible focalisation de la tDCS, la taille des électrodes, relativement grande, placées sur la zone cible et les effets physiologiques de l'électrode de retour, si elle est placée au niveau du cuir chevelu.

D'autre part, l'effet facilitateur de la stimulation anodique et inverse de la stimulation cathodique, a principalement été décrit au niveau du cortex moteur et chez des volontaires exempts de pathologie psychiatrique. Peu d'études ont exploré l'effet de la polarité hors de la zone motrice. Wörsching et al. (Wörsching et al., 2018) ont effectué une stimulation au niveau du DLPFC avec plusieurs montages différents en fonction de la cathode et l'anode, chaque montage a ensuite été évalué en IRM fonctionnelle. Les auteurs concluent qu'il semble difficile de transférer les hypothèses de base dérivées des études du cortex moteur aux conditions de stimulation autres, tout comme, il peut être incorrect de transférer les effets observés chez des sujets sains à des patients présentant une pathologie psychiatrique.

Les deux techniques présentent également des effets différents en termes de modulation de l'activité corticale. En effet, la rTMS est une technique de neurostimulation et de neuromodulation, tandis que la tDCS est une technique purement neuro-modulatrice. À notre connaissance, seules quelques études (Simis et al., 2013) ont comparé directement les techniques de rTMS et de tDCS dans un même plan expérimental. En comparant un protocole de stimulation anodique en tDCS avec un protocole de stimulation haute fréquence en rTMS, Simis et al. (2013) ont constaté que la tDCS anodique et la rTMS haute fréquence induisent des changements différents dans la plasticité corticale. En effet, les auteurs retrouvent que les deux techniques induisent des gains moteurs similaires, cependant, elles induisent des résultats opposés concernant l'excitabilité corticale. La rTMS haute fréquence est associée à une augmentation de l'excitabilité cortico-spinale, alors que 20 minutes de tDCS anodique induisent l'effet inverse. Selon les auteurs, ce résultat inattendu de la tDCS était dû au principe de contre-

régulation neuronale (méta-plasticité homéostatique) qui empêche la surexcitation des neurones, ce qui a provoqué ce renversement de l'excitabilité au niveau du cortex moteur (Monte-Silva et al., 2013).

Ces différents points nous amènent à considérer que, dans notre étude, l'effet thérapeutique de la tDCS n'est pas uniquement en lien avec la diminution de l'excitabilité corticale induite par la cathode au niveau de la SMA. Cet effet résulte plutôt de la stimulation induite entre les deux électrodes et non pas uniquement un effet localisateur de l'anode et la cathode. Cet aspect est également confirmé par la modélisation effectuée (Figure 28).

Différences méthodologiques

Avant de conclure sur l'effet bénéfique de notre protocole de stimulation, il est important de considérer différentes limites méthodologiques à prendre en compte. Premièrement, cette étude est réalisée en **ouvert** contrairement aux études contrôlées randomisées en double aveugle pour la rTMS et la thêta burst. Les études en double insu permettent de garantir la validité scientifique des données (Schulz, 1995). De plus, le nombre de patients inclus reste faible même s'il est similaire à la majorité des études en ouvert retrouvées dans la littérature (Rachid, 2019).

Dans notre étude pilote, un nombre important de patients était **sans traitement médicamenteux,** ceci met en avant une hétérogénéité des patients inclus. En effet, 33% des patients (7) ne prenaient pas de traitement au début de la prise en charge par tDCS. Dans les études en rTMS et thêta burst, seul un patient était sans traitement pharmacologique. Dans le cadre de l'étude en tDCS, les patients n'étaient pas pour autant naïfs de tout traitement. La majorité des patients ont déjà essayé plusieurs antidépresseurs dont l'anafranil mais également des antipsychotiques atypiques en potentialisation et devant l'inefficacité de ces différentes thérapeutiques, ils ont fait le choix d'arrêter. Après les 10 sessions de tDCS, 4 d'entre eux étaient répondeurs, et 2 ont maintenu cet effet lors du suivi à 1 mois, et 2 lors du suivi à 3 mois. A l'issue de ce résultat, nous pouvons suggérer que l'association de l'IRS avec la tDCS est supérieure à l'IRS ou à la tDCS seule, et que le traitement par l'IRS induit le maintien de l'effet de la stimulation à plus longs termes. Cette association a déjà été décrite dans le cadre du trouble

dépressif majeur (Brunoni et al., 2013). De plus, plusieurs données vont dans le sens d'une modification de l'effet de la tDCS en fonction du traitement. L'étude de Kuo et al. (Kuo et al., 2017) montre que l'utilisation du citalopram chez des volontaires sains, a facilité et prolongé les effets post tDCS anodique, et a converti la plasticité induite par la stimulation cathodique en facilitation. Cet effet a encore été renforcé après l'application à longs termes d'un ISRS. Les résultats de cette étude montrent un impact important et complexe des neuromodulateurs comme la sérotonine, la dopamine ou l'acétylcholine sur la plasticité induite par la tDCS. Cet élément est à prendre également en ligne de compte lors de la mise en place de protocole par tDCS chez les patients souffrant de maladies neurologiques et psychiatriques. En effet, dans le cadre de ces atteintes, l'activité des neuromodulateurs est souvent altérée de manière pathologique et contrecarrée par une intervention pharmacologique.

Nous avons choisi dans le cadre de cette étude, des **électrodes** de grandes tailles, ce type d'électrode permet d'un côté de maximiser l'effet mais diminue la focalisation de la stimulation. Nous avons utilisé un système EEG classique afin de mieux **localiser** les cibles. Ce système ne prend pas en compte les variabilités anatomiques interindividuelles. Le positionnement des électrodes ainsi que leur taille rendent la localisation nettement moins spécifique et focale comparativement à la neuro-navigation utilisée en rTMS. Récemment et sur la base de la modélisation de l'intensité du champ électrique, des configurations alternatives d'électrodes ont été développées pour optimiser la focalisation de la stimulation ; la tDCS dite haute densité (HD-tDCS) est l'une de ces approches. L'utilisation de ce type de stimulation permettra dans des études futures de mieux orienter le site de stimulation en tDCS.

PERSPECTIVES

La confrontation des résultats des différentes études menées dans le cadre de ce travail aux données de la littérature nous amène à envisager plusieurs perspectives concernant la recherche autour du TOC résistant aux thérapeutiques usuelles.

Tout d'abord, il est important de mieux caractériser ces patients sur le plan clinique et cela en utilisant une définition rigoureuse et consensuelle de la réponse comme celle proposée par Mataix-cols et al. (2016). Le nombre de patients inclus dans notre étude limite cette caractérisation. Cependant, les résultats montrent l'importance de l'aspect dimensionnel et sa prise en compte dans la mise en place d'études dans le TOC. La validation de la DY-BOCS déjà traduite par notre équipe, permettra de mieux prendre en compte cet aspect dans les futures recherches. D'autres paramètres cliniques sont également à explorer notamment l'évolution de la qualité de vie. En effet, cette évaluation constitue un outil indispensable à la prise en charge des patients en complément du point de vue du clinicien, cette donnée est disponible concernant plusieurs patients souffrant de TOC et pris en charge dans notre unité. Il serait également intéressant d'évaluer les profils de personnalité, un autre paramètre clinique identifié selon la littérature comme prédictif de réponse (Hazari et al., 2016).

D'autres facteurs peuvent également intervenir dans la caractérisation de cette résistance. Parmi eux, il y a bien sûr les facteurs génétiques mais également les données d'imagerie et de neurophysiologie. Dans les perspectives de ce travail, nous souhaitons dans un premier temps poursuivre la recherche sur les polymorphismes génétiques impliqués dans les réponses aux antidépresseurs en explorant d'autres polymorphismes comme la BDNF.

De plus, les données de la littérature démontrent l'influence de l'interaction gène-environnement sur la réponse au traitement dans différentes pathologies psychiatriques. Bien qu'aucun sous-type de TOC influencé par l'environnement n'ait été défini, la notion selon laquelle la maladie est un état « sensible au stress » est largement soutenue dans la littérature (Miguel et al., 2005). Plusieurs études démontrent que la présence d'événements de vie stressants est impliquée dans l'apparition du trouble (Cath et al., 2008), mais également dans la présence de certaines différences phénotypiques comme la sévérité des symptômes et la présence de certaines dimensions (Real et al., 2011). De ce fait, il serait intéressant de rechercher l'interaction entre les différents polymorphismes explorés dans notre étude, la présence d'un événement de vie stressant et leur interaction dans l'influence de la réponse aux traitements du TOC. Nous

souhaitons également évaluer la réponse aux techniques de neurostimulation en fonction de certains polymorphismes génétiques. Un travail préliminaire est en cours pour la tDCS.
Nous recherchons également des liens entre la réponse aux techniques de neurostimulation et certains biomarqueurs en imagerie cérébrale. Une étude récente montre que la mesure de l'épaisseur du cortex orbito-frontal peut constituer un biomarqueur morphométrique potentiel de réponse thérapeutique (Hoexter et al., 2015). Dans la perspective de ce travail, nous souhaitons effectuer un travail de mesure similaire (au niveau de la SMA) grâce aux IRM anatomiques effectuées dans le cadre des différents protocoles.
Un autre biomarqueur peut être également les données de neurophysiologie. En effet, l'EEG constitue une méthode fiable, peu coûteuse et non invasive. Son utilisation pour identifier les prédicteurs potentiels de la résistance au traitement chez les patients atteints de TOC pourrait aider à concevoir des traitements individualisés mais également à améliorer la caractérisation de la résistance. Plusieurs données de la littérature ont exploré cet aspect mais avec des résultats hétérogènes et contradictoires. À cet égard, des méthodes avancées de traitement des signaux pourraient aider à identifier de nouveaux biomarqueurs pour prédire la résistance au traitement chez les patients atteints de TOC (Altuğlu et al., 2020). Notre équipe possède une certaine expertise dans l'enregistrement et l'analyse de l'EEG (Langbour et al., 2017; Thirioux et al., 2014, 2010). Plusieurs patients souffrant de TOC ont déjà bénéficié d'un enregistrement EEG dans le cadre de différents protocoles de recherche menés dans notre unité. Stratifier ces patients selon le niveau de résistance et comparer leur EEG de repos nous permettra de dégager, comme décrit dans la littérature, des marqueurs électrophysiologiques de la résistance.

Concernant les protocoles en neurostimulation, il est important dans un premier temps de confirmer les résultats de l'étude tDCS en ouvert. Dans les perspectives de ce travail, nous effectuons actuellement une étude multicentrique contrôlée randomisée en double insu. Les critères de sélection des patients et la méthodologie sont identiques à l'étude pilote. Cet essai contrôlé randomisé s'inscrit dans le cadre d'un financement par un PHRC régional. Notre objectif est d'inclure 100 patients souffrant de TOC résistant. Les centres participants à cette étude sont : Rennes, Nantes et Lyon. Nous sommes actuellement à 50 inclusions, la fin des inclusions est prévue pour 2021. Les résultats de cet essai permettront d'infirmer ou confirmer notre résultat préliminaire.
Concernant la prise en charge par rTMS, plusieurs perspectives peuvent être envisagées à l'issue de ce travail, en premier lieu tester l'effet d'une stimulation à haute fréquence au niveau de la SMA dans le cadre d'une étude pilote en ouvert. Il serait également intéressant de coupler

cette stimulation avec une évaluation en imagerie fonctionnelle associée à des évaluations neuropsychologiques avant et après la stimulation afin de préciser le fonctionnement de cette structure.

Au-delà de la SMA, notre équipe met en place actuellement un essai randomisé afin de tester l'efficacité de la rTMS au niveau d'une cible prometteuse mais peu testée actuellement dans la littérature à savoir le Cortex Orbito-Frontal (COF). Dans le cadre de ce protocole, nous souhaitons évaluer l'effet sur la symptomatologie obsessionnelle et compulsive de 20 séances de rTMS basse fréquence au niveau du COF latéral droit et gauche. Le promoteur de cette étude est le CHL de Poitiers. Associée à cette étude clinique, une recherche ancillaire, dont le promoteur est l'AP-HP va être effectuée. Dans cette étude ancillaire, une IRMf sera effectuée avant et après les séances de stimulation afin d'évaluer les modifications en neuro-imagerie de la stimulation du COF. De plus, plusieurs évaluations neuropsychologiques des fonctions exécutives seront également réalisées.

L'hétérogénéité des résultats observés dans le cadre de notre travail expérimental nous amène à discuter la nécessité de tester systématiquement les hypothèses sur les positions des électrodes de tDCS, et de la bobine de rTMS au travers des études de modélisation. Les efforts récents se sont concentrés sur la construction de modèles spécifiques aux patients et sur la comparaison des prévisions de modélisation avec les résultats expérimentaux. En effet, il serait intéressant de développer une approche par modélisation par éléments finis personnalisés afin de mieux caractériser la stimulation de la SMA en tDCS ou rTMS plus spécifiquement chez les patients souffrant de TOC (Gomez et al., 2020). L'importance croissante accordée à la modélisation haute résolution (spécifique au sujet) favorise l'analyse individuelle, ce qui permet d'optimiser et de personnaliser la thérapie. De plus, les mesures multidimensionnelles par IRMf et d'autres mesures neurophysiologiques comme l'EEG permettront de valider expérimentalement les modèles de calculs. De ce fait, nous avons mis en place une étude ancillaire à l'essai contrôlé randomisé en tDCS. Dans cette étude, nous effectuons un EEG de repos en 128 voies avant la première séance de tDCS et avant la dernière. L'objectif de cette étude est de comparer l'activité électrophysiologique de repos chez les patients souffrant d'un TOC résistant par rapport à des témoins appariés.

Dans un deuxième temps, nous souhaitons évaluer l'effet cumulé des 9 séances de tDCS sur l'activité corticale. Peu d'études (Ghaffari et al., 2018) ont évalué en EEG l'effet pré et post séance de tDCS chez les patients souffrant de TOC. L'originalité de notre approche réside dans l'évaluation en conditions thérapeutiques de l'effet global des 9 séances. A ce jour, 20 patients ont été inclus dans cette étude ancillaire.

CONCLUSION

Dans le cadre de ce travail, nous souhaitions caractériser cliniquement et génétiquement les patients souffrant d'un TOC avec une résistance thérapeutique et proposer une prise en charge par des techniques de neurostimulation non invasive. Nous avons effectué dans un premier temps une étude clinique et pharmacogénétique afin d'identifier des critères prédictifs de cette résistance. Nous retrouvons principalement la présence de la dimension symétrie/ordre comme associée avec une plus grande résistance. Concernant l'aspect pharmacogénétique, les patients porteurs de la forme longue à l'état homozygote (L/L) du *5-HTTLPR* présentent une meilleure réponse au traitement par l'escitalopram, cette constatation n'atteint pas la significativité. De plus, les patients porteurs à l'état homozygote muté du polymorphisme 861G>C répondent moins bien aux traitements et plus particulièrement les patients ayant un score élevé à la dimension agressivité/vérification. Cependant, cette différence est à interpréter avec précaution du fait du nombre limité de patients présentant le polymorphisme C/C (4 patients).

Dans le cadre de cette étude, 35 % de nos patients n'ont pas répondu (diminution de la Y-BOCS inférieure à 25%) après un essai de traitement successif par 2 ISRS différents. C'est pour cela que nous avons souhaité mettre en place, en s'appuyant sur la physiopathologie du TOC, une prise en charge adaptée à ces patients au travers des techniques de neurostimulation non invasives. Nous avons essayé 3 paradigmes de stimulation au niveau de la même cible et dans une population de patients souffrant de TOC avec une résistance thérapeutique bien documentée. La cible choisie est la SMA. Les données de neuro-imagerie, de neurophysiologie et de neuropsychologie montrent un lien entre l'hyperactivation de cette zone et le TOC. De ce fait, l'inhibition de cette cible, facilement accessible, par les techniques de neuromodulation est théoriquement intéressante afin d'améliorer les patients souffrant de TOC. Les deux essais contrôlés randomisés en rTMS basse fréquence et en thêta burst n'ont pas permis de montrer une supériorité de la stimulation active par rapport à la stimulation placebo avec un taux de réponse très faible dans les 2 groupes. Cependant, la stimulation par tDCS en ouvert a permis une amélioration cliniquement significative.

Ce travail met en avant la nécessité de mieux caractériser les patients présentant une résistance thérapeutique dans le TOC afin de leur proposer des prises en charge adaptées et personnalisées. Notre travail montre l'intérêt de poursuivre l'investigation du rôle des techniques de neurostimulation non invasif dans la prise en charge de ces patients. Cependant, de nombreux paramètres doivent être optimisés pour augmenter l'efficacité de cet outil thérapeutique. Les

avancées importantes réalisées sur les dernières années tant sur le plan technologique, mais également sur le plan de la compréhension des mécanismes d'action de ces techniques permettent d'envisager de nombreuses pistes d'évolution de l'utilisation de la rTMS et de la TDCS dans la prise en charge des patients présentant un TOC résistant.

BIBLIOGRAPHIE

Abdolhosseinzadeh, S., Alizadeh, N., Shams, J., Asadi, S., Ahmadiani, A., 2020. BDNF association study with obsessive-compulsive disorder, its clinical characteristics, and response to fluvoxamine-treatment in Iranian patients. Exp Clin Psychopharmacol 28, 216–224. https://doi.org/10.1037/pha0000297

Abdolhosseinzadeh, S., Sina, M., Ahmadiani, A., Asadi, S., Shams, J., 2019. Genetic and pharmacogenetic study of glutamate transporter (SLC1A1) in Iranian patients with obsessive-compulsive disorder. J Clin Pharm Ther 44, 39–48. https://doi.org/10.1111/jcpt.12766

Abramovitch, A., Abramowitz, J.S., Mittelman, A., 2013. The neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. Clin Psychol Rev 33, 1163–1171. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2013.09.004

Abramovitch, A., Mittelman, A., Tankersley, A.P., Abramowitz, J.S., Schweiger, A., 2015. Neuropsychological investigations in obsessive-compulsive disorder: A systematic review of methodological challenges. Psychiatry Res 228, 112–120. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.04.025

Abramowitz, J.S., 1997. Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: a quantitative review. J Consult Clin Psychol 65, 44–52.

Abramowitz, J.S., Blakey, S.M., Reuman, L., Buchholz, J.L., 2018a. New Directions in the Cognitive-Behavioral Treatment of OCD: Theory, Research, and Practice. Behav Ther 49, 311–322. https://doi.org/10.1016/j.beth.2017.09.002

Abramowitz, J.S., Blakey, S.M., Reuman, L., Buchholz, J.L., 2018b. New Directions in the Cognitive-Behavioral Treatment of OCD: Theory, Research, and Practice. Behav Ther 49, 311–322. https://doi.org/10.1016/j.beth.2017.09.002

Abramowitz, J.S., McKay, D., Storch, E.A., 2017. The Wiley handbook of obsessive compulsive disorders. Wiley Online Library.

Ackerman, D.L., Greenland, S., 2002. Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychopharmacol 22, 309–317. https://doi.org/10.1097/00004714-200206000-00012

Ackerman, D.L., Greenland, S., Bystritsky, A., 1998. Clinical characteristics of response to fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychopharmacol 18, 185–192. https://doi.org/10.1097/00004714-199806000-00002

Ackerman, D.L., Greenland, S., Bystritsky, A., Morgenstern, H., Katz, R.J., 1994. Predictors of treatment response in obsessive-compulsive disorder: multivariate analyses from a multicenter trial of clomipramine. J Clin Psychopharmacol 14, 247–254.

Adams, T.G., Badran, B.W., George, M.S., 2014. Integration of cortical brain stimulation and exposure and response prevention for obsessive-compulsive disorder (OCD). Brain Stimul 7, 764–765. https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.06.010

Alemany-Navarro, M., Costas, J., Real, E., Segalàs, C., Bertolín, S., Domènech, L., Rabionet, R., Carracedo, Á., Menchón, J.M., Alonso, P., 2019. Do polygenic risk and stressful life events predict pharmacological treatment response in obsessive compulsive disorder? A gene-environment interaction approach. Transl Psychiatry 9, 70. https://doi.org/10.1038/s41398-019-0410-0

Alexander, G.E., DeLong, M.R., Strick, P.L., 1986. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu. Rev. Neurosci. 9, 357–381. https://doi.org/10.1146/annurev.ne.09.030186.002041

Alizadeh, N., Nosrat, N., Jahani, Z., Ahmadiani, A., Asadi, S., Shams, J., 2019. Association of HTR1A gene polymorphisms with obsessive-compulsive disorder and its treatment response: the influence of sex and clinical characteristics. Int. J. Neurosci. 129, 264–272. https://doi.org/10.1080/00207454.2018.1526799

Alonso, P., Pujol, J., Cardoner, N., Benlloch, L., Deus, J., Menchón, J.M., Capdevila, A., Vallejo, J., 2001. Right Prefrontal Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: A Double-Blind, Placebo-Controlled Study. AJP 158, 1143–1145. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.7.1143

Altar, C.A., Hornberger, J., Shewade, A., Cruz, V., Garrison, J., Mrazek, D., 2013. Clinical validity of cytochrome P450 metabolism and serotonin gene variants in psychiatric pharmacotherapy. Int Rev Psychiatry 25, 509–533. https://doi.org/10.3109/09540261.2013.825579

Altuğlu, T.B., Metin, B., Tülay, E.E., Tan, O., Sayar, G.H., Taş, C., Arikan, K., Tarhan, N., 2020. Prediction of treatment resistance in obsessive compulsive disorder patients based on EEG complexity as a biomarker. Clinical Neurophysiology 131, 716–724. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2019.11.063

Amassian, V.E., Eberle, L., Maccabee, P.J., Cracco, R.Q., 1992. Modelling magnetic coil excitation of human cerebral cortex with a peripheral nerve immersed in a brain-shaped volume conductor: the significance of fiber bending in excitation. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 85, 291–301. https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90105-k

American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and statistical manual of mental disorders (DSM-5®). American Psychiatric Pub.

Andreasen, N.C., Carpenter, W.T., Kane, J.M., Lasser, R.A., Marder, S.R., Weinberger, D.R., 2005. Remission in schizophrenia: proposed criteria and rationale for consensus. Am J Psychiatry 162, 441–449. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.3.441

Antal, A., Chaieb, L., Moliadze, V., Monte-Silva, K., Poreisz, C., Thirugnanasambandam, N., Nitsche, M.A., Shoukier, M., Ludwig, H., Paulus, W., 2010. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) gene polymorphisms shape cortical plasticity in humans. Brain Stimul 3, 230–237. https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.12.003

Aouizerate, B., 2007. [Pathophysiological bases of obsessive-compulsive disorder and therapeutic implications]. Rev Prat 57, 59–63.

Aouizerate, B., Cuny, E., Martin-Guehl, C., Guehl, D., Amieva, H., Benazzouz, A., Fabrigoule, C., Allard, M., Rougier, A., Bioulac, B., Tignol, J., Burbaud, P., 2004a. Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. J. Neurosurg. 101, 682–686. https://doi.org/10.3171/jns.2004.101.4.0682

Aouizerate, B., Cuny, E., Rotgé, J.-Y., Martin-Guehl, C., Doumy, O., Benazzouz, A., Allard, M., Rougier, A., Bioulac, B., Tignol, J., Guehl, D., Burbaud, P., 2012. Is deep brain stimulation able to make antidepressants effective in resistant obsessive-compulsive disorder? Biol. Psychiatry 71, e43-44. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2011.10.013

Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Bioulac, B., Tignol, J., Burbaud, P., 2004b. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. Prog. Neurobiol. 72, 195–221. https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2004.02.004

Arsalidou, M., Taylor, M.J., 2011. Is 2+2=4? Meta-analyses of brain areas needed for numbers and calculations. Neuroimage 54, 2382–2393. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.10.009

Arul-Anandam, A.P., Loo, C., Sachdev, P., 2009. Transcranial direct current stimulation - what is the evidence for its efficacy and safety? F1000 Med Rep 1. https://doi.org/10.3410/M1-58

Arumugham, S.S., Vs, S., Hn, M., B, V., Ravi, M., Sharma, E., Thirthalli, J., Reddy, Y.C.J., 2018. Augmentation Effect of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Presupplementary Motor Area in Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Controlled Trial. J ECT. https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000509

Attia, J., Ioannidis, J.P.A., Thakkinstian, A., McEvoy, M., Scott, R.J., Minelli, C., Thompson, J., Infante-Rivard, C., Guyatt, G., 2009. How to use an article about genetic association: A: Background concepts. JAMA 301, 74–81. https://doi.org/10.1001/jama.2008.901

Badawy, A.A., El Sawy, H., El Hay, M.A., 2010. Efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the management of obsessive compulsive disorder. Egyptian Journal of Neurology, Psychiatry and Neurosurgery 47, 393–397.

Baer, L., 1994. Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. J Clin Psychiatry 55 Suppl, 18–23.

Bahlmann, J., Schubotz, R.I., Mueller, J.L., Koester, D., Friederici, A.D., 2009. Neural circuits of hierarchical visuo-spatial sequence processing. Brain Res. 1298, 161–170. https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.08.017

Baker, J.H., Schaumberg, K., Munn-Chernoff, M.A., 2017. Genetics of Anorexia Nervosa. Curr Psychiatry Rep 19, 84. https://doi.org/10.1007/s11920-017-0842-2

Balslev, D., Braet, W., McAllister, C., Miall, R.C., 2007. Inter-individual variability in optimal current direction for transcranial magnetic stimulation of the motor cortex. J. Neurosci. Methods 162, 309–313. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2007.01.021

Bandelow, B., 2006. Defining response and remission in anxiety disorders: toward an integrated approach. CNS Spectr 11, 21–28. https://doi.org/10.1017/s1092852900025815

Bates, J.F., Goldman-Rakic, P.S., 1993. Prefrontal connections of medial motor areas in the rhesus monkey. J. Comp. Neurol. 336, 211–228. https://doi.org/10.1002/cne.903360205

Batistuzzo, M.C., Balardin, J.B., Martin, M. da G.M., Hoexter, M.Q., Bernardes, E.T., Borcato, S., Souza, M. de M.E., Querido, C.N., Morais, R.M., de Alvarenga, P.G., Lopes, A.C., Shavitt, R.G., Savage, C.R., Amaro, E., Miguel, E.C., Polanczyk, G.V., Miotto, E.C., 2015. Reduced prefrontal activation in pediatric patients with obsessive-compulsive disorder during verbal episodic memory encoding. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 54, 849–858. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2015.06.020

Batsikadze, G., Moliadze, V., Paulus, W., Kuo, M.-F., Nitsche, M.A., 2013. Partially non-linear stimulation intensity-dependent effects of direct current stimulation on motor cortex excitability in humans. J. Physiol. (Lond.) 591, 1987–2000. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2012.249730

Baumgarten, H.G., Grozdanovic, Z., 1998. Role of serotonin in obsessive-compulsive disorder. Br J Psychiatry Suppl 13–20.

Baxter, L.R., Schwartz, J.M., Mazziotta, J.C., Phelps, M.E., Pahl, J.J., Guze, B.H., Fairbanks, L., 1988. Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 145, 1560–1563. https://doi.org/10.1176/ajp.145.12.1560

Beaulieu, A.M., Tabasky, E., Osser, D.N., 2019. The psychopharmacology algorithm project at the Harvard South Shore Program: An algorithm for adults with obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 281, 112583. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2019.112583

Ben-Shachar, D., Belmaker, R.H., Grisaru, N., Klein, E., 1997. Transcranial magnetic stimulation induces alterations in brain monoamines. J Neural Transm (Vienna) 104, 191–197. https://doi.org/10.1007/BF01273180

Benzina, N., Mallet, L., Burguière, E., N'Diaye, K., Pelissolo, A., 2016. Cognitive Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder. Curr Psychiatry Rep 18, 80. https://doi.org/10.1007/s11920-016-0720-3

Bergeron, R., Ravindran, A.V., Chaput, Y., Goldner, E., Swinson, R., van Ameringen, M.A., Austin, C., Hadrava, V., 2002. Sertraline and fluoxetine treatment of obsessive-compulsive disorder: results of a double-blind, 6-month treatment study. J Clin Psychopharmacol 22, 148–154. https://doi.org/10.1097/00004714-200204000-00007

Berlim, M.T., McGirr, A., Rodrigues Dos Santos, N., Tremblay, S., Martins, R., 2017. Efficacy of theta burst stimulation (TBS) for major depression: An exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. J Psychiatr Res 90, 102–109. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2017.02.015

Berlim, M.T., Neufeld, N.H., Van den Eynde, F., 2013. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for obsessive-compulsive disorder (OCD): an exploratory meta-analysis of randomized and sham-controlled trials. J Psychiatr Res 47, 999–1006. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.03.022

Berlin, H.A., Koran, L.M., Jenike, M.A., Shapira, N.A., Chaplin, W., Pallanti, S., Hollander, E., 2011. Double-blind, placebo-controlled trial of topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 72, 716–721. https://doi.org/10.4088/JCP.09m05266gre

Bernstein, G.A., Cullen, K.R., Harris, E.C., Conelea, C.A., Zagoloff, A.D., Carstedt, P.A., Lee, S.S., Mueller, B.A., 2019. Sertraline Effects on Striatal Resting-State Functional Connectivity in Youth With Obsessive-Compulsive Disorder: A Pilot Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 58, 486–495. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2018.07.897

Bestmann, S., Baudewig, J., Siebner, H.R., Rothwell, J.C., Frahm, J., 2005. BOLD MRI responses to repetitive TMS over human dorsal premotor cortex. Neuroimage 28, 22–29. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.05.027

Beucke, J.C., Sepulcre, J., Talukdar, T., Linnman, C., Zschenderlein, K., Endrass, T., Kaufmann, C., Kathmann, N., 2013. Abnormally high degree connectivity of the orbitofrontal cortex in obsessive-compulsive disorder. JAMA Psychiatry 70, 619–629. https://doi.org/10.1001/jamapsychiatry.2013.173

Biel, A.L., Friedrich, E.V.C., 2018. Why You Should Report Bayes Factors in Your Transcranial Brain Stimulation Studies. Front Psychol 9. https://doi.org/10.3389/fpsyg.2018.01125

Bikson, M., Datta, A., Elwassif, M., 2009. Establishing safety limits for transcranial direct current stimulation. Clin Neurophysiol 120, 1033–1034. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.03.018

Bikson, M., Datta, A., Rahman, A., Scaturro, J., 2010. Electrode montages for tDCS and weak transcranial electrical stimulation: role of "return" electrode's position and size. Clin Neurophysiol 121, 1976–1978. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2010.05.020

Billett, E.A., Richter, M.A., King, N., Heils, A., Lesch, K.P., Kennedy, J.L., 1997. Obsessive compulsive disorder, response to serotonin reuptake inhibitors and the serotonin transporter gene. Mol. Psychiatry 2, 403–406. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000257

Bindman, L.J., Lippold, O.C., Redfearn, J.W., 1964. THE ACTION OF BRIEF POLARIZING CURRENTS ON THE CEREBRAL CORTEX OF THE RAT (1) DURING CURRENT FLOW AND (2) IN THE PRODUCTION OF LONG-LASTING AFTER-EFFECTS. J. Physiol. (Lond.) 172, 369–382. https://doi.org/10.1113/jphysiol.1964.sp007425

Bloch, M.H., Bartley, C.A., Zipperer, L., Jakubovski, E., Landeros-Weisenberger, A., Pittenger, C., Leckman, J.F., 2014. Meta-analysis: hoarding symptoms associated with poor treatment outcome in obsessive-compulsive disorder. Mol. Psychiatry 19, 1025–1030. https://doi.org/10.1038/mp.2014.50

Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Kelmendi, B., Coric, V., Bracken, M.B., Leckman, J.F., 2006. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. Mol. Psychiatry 11, 622–632. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001823

Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Rosario, M.C., Pittenger, C., Leckman, J.F., 2008. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 165, 1532–1542. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.08020320

Bloch, M.H., McGuire, J., Landeros-Weisenberger, A., Leckman, J.F., Pittenger, C., 2010. Meta-analysis of the dose-response relationship of SSRI in obsessive-compulsive disorder. Mol. Psychiatry 15, 850–855. https://doi.org/10.1038/mp.2009.50

Bocchio-Chiavetto, L., Miniussi, C., Zanardini, R., Gazzoli, A., Bignotti, S., Specchia, C., Gennarelli, M., 2008. 5-HTTLPR and BDNF Val66Met polymorphisms and response to rTMS treatment in drug resistant depression. Neurosci. Lett. 437, 130–134. https://doi.org/10.1016/j.neulet.2008.04.005

Boedhoe, P.S.W., Schmaal, L., Abe, Y., Alonso, P., Ameis, S.H., Anticevic, A., Arnold, P.D., Batistuzzo, M.C., Benedetti, F., Beucke, J.C., Bollettini, I., Bose, A., Brem, S., Calvo, A., Calvo, R., Cheng, Y., Cho, K.I.K., Ciullo, V., Dallaspezia, S., Denys, D., Feusner, J.D., Fitzgerald, K.D., Fouche, J.-P., Fridgeirsson, E.A., Gruner, P., Hanna, G.L., Hibar, D.P., Hoexter, M.Q., Hu, H., Huyser, C., Jahanshad, N., James, A., Kathmann, N., Kaufmann, C., Koch, K., Kwon, J.S., Lazaro, L., Lochner, C., Marsh, R., Martínez-Zalacaín, I., Mataix-Cols, D., Menchón, J.M., Minuzzi, L., Morer, A., Nakamae, T., Nakao, T., Narayanaswamy, J.C., Nishida, S., Nurmi, E., O'Neill, J., Piacentini, J., Piras, Fabrizio, Piras, Federica, Reddy, Y.C.J., Reess, T.J., Sakai, Y., Sato, J.R., Simpson, H.B., Soreni, N., Soriano-Mas, C., Spalletta, G., Stevens, M.C., Szeszko, P.R., Tolin, D.F., van Wingen, G.A., Venkatasubramanian, G., Walitza, S., Wang, Z., Yun, J.-Y., ENIGMA-OCD Working Group, Thompson, P.M., Stein, D.J., van den Heuvel, O.A., ENIGMA OCD Working Group, 2018. Cortical Abnormalities Associated With Pediatric and Adult Obsessive-Compulsive Disorder: Findings From the ENIGMA Obsessive-Compulsive Disorder Working Group. Am J Psychiatry 175, 453–462. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2017.17050485

Boedhoe, P.S.W., Schmaal, L., Abe, Y., Ameis, S.H., Arnold, P.D., Batistuzzo, M.C., Benedetti, F., Beucke, J.C., Bollettini, I., Bose, A., Brem, S., Calvo, A., Cheng, Y., Cho, K.I.K., Dallaspezia, S., Denys, D., Fitzgerald, K.D., Fouche, J.-P., Giménez, M., Gruner, P., Hanna, G.L., Hibar, D.P., Hoexter, M.Q., Hu, H., Huyser, C., Ikari, K., Jahanshad, N., Kathmann, N., Kaufmann, C., Koch, K., Kwon, J.S., Lazaro, L., Liu, Y., Lochner, C., Marsh, R., Martínez-Zalacaín, I., Mataix-Cols, D., Menchón, J.M., Minuzzi, L., Nakamae, T., Nakao, T., Narayanaswamy, J.C., Piras, Fabrizio, Piras, Federica, Pittenger, C., Reddy, Y.C.J., Sato, J.R., Simpson, H.B., Soreni, N., Soriano-Mas, C., Spalletta, G., Stevens, M.C., Szeszko, P.R., Tolin, D.F., Venkatasubramanian, G., Walitza, S., Wang, Z., van Wingen, G.A., Xu, J., Xu, X., Yun, J.-Y., Zhao, Q., ENIGMA OCD Working Group, Thompson, P.M., Stein, D.J., van den Heuvel, O.A., 2017. Distinct Subcortical Volume Alterations in Pediatric and Adult OCD: A Worldwide Meta- and Mega-Analysis. Am J Psychiatry 174, 60–69. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2016.16020201

Bogetto, F., Venturello, S., Albert, U., Maina, G., Ravizza, L., 1999. Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. Eur. Psychiatry 14, 434–441. https://doi.org/10.1016/s0924-9338(99)00224-2

Bohning, D.E., Shastri, A., McConnell, K.A., Nahas, Z., Lorberbaum, J.P., Roberts, D.R., Teneback, C., Vincent, D.J., George, M.S., 1999. A combined TMS/fMRI study of

intensity-dependent TMS over motor cortex. Biol. Psychiatry 45, 385–394. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00368-0

Bonini, F., Burle, B., Liégeois-Chauvel, C., Régis, J., Chauvel, P., Vidal, F., 2014. Action monitoring and medial frontal cortex: leading role of supplementary motor area. Science 343, 888–891. https://doi.org/10.1126/science.1247412

Borders, C., Hsu, F., Sweidan, A.J., Matei, E.S., Bota, R.G., 2018. Deep brain stimulation for obsessive compulsive disorder: A review of results by anatomical target. Ment Illn 10. https://doi.org/10.4081/mi.2018.7900

Bortoletto, M., Veniero, D., Thut, G., Miniussi, C., 2015. The contribution of TMS-EEG coregistration in the exploration of the human cortical connectome. Neurosci Biobehav Rev 49, 114–124. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.12.014

Botta, F., Vibert, N., Harika-Germaneau, G., Frasca, M., Rigalleau, F., Fakra, E., Ros, C., Rouet, J.-F., Ferreri, F., Jaafari, N., 2018. Visual search for verbal material in patients with obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 264, 244–253. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.03.054

Bourne, C., Mackay, C.E., Holmes, E.A., 2013. The neural basis of flashback formation: the impact of viewing trauma. Psychol Med 43, 1521–1532. https://doi.org/10.1017/S0033291712002358

Bouvard, M., Dupont, H., 2006. Les troubles obsessionnels compulsifs: principes, thérapies, applications. Masson Paris.

Boyer, P., Liénard, P., 2006. Why ritualized behavior? Precaution Systems and action parsing in developmental, pathological and cultural rituals. Behav Brain Sci 29, 595–613; discussion 613-650. https://doi.org/10.1017/s0140525x06009332

Bragdon, L.B., Gibb, B.E., Coles, M.E., 2018. Does neuropsychological performance in OCD relate to different symptoms? A meta-analysis comparing the symmetry and obsessing dimensions. Depress Anxiety 35, 761–774. https://doi.org/10.1002/da.22785

Brandl, E.J., Müller, D.J., Richter, M.A., 2012. Pharmacogenetics of obsessive–compulsive disorders. Pharmacogenomics 13, 71–81. https://doi.org/10.2217/pgs.11.133

Brandl, E.J., Tiwari, A.K., Zhou, X., Deluce, J., Kennedy, J.L., Müller, D.J., Richter, M.A., 2014. Influence of CYP2D6 and CYP2C19 gene variants on antidepressant response in obsessive-compulsive disorder. Pharmacogenomics J 14, 176–181. https://doi.org/10.1038/tpj.2013.12

Brookes, A.J., 1999. The essence of SNPs. Gene 234, 177–186. https://doi.org/10.1016/s0378-1119(99)00219-x

Brunoni, A.R., Amadera, J., Berbel, B., Volz, M.S., Rizzerio, B.G., Fregni, F., 2011. A systematic review on reporting and assessment of adverse effects associated with transcranial direct current stimulation. Int. J. Neuropsychopharmacol. 14, 1133–1145. https://doi.org/10.1017/S1461145710001690

Brunoni, A.R., Lopes, M., Fregni, F., 2008. A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. Int. J. Neuropsychopharmacol. 11, 1169–1180. https://doi.org/10.1017/S1461145708009309

Brunoni, A.R., Valiengo, L., Baccaro, A., Zanão, T.A., de Oliveira, J.F., Goulart, A., Boggio, P.S., Lotufo, P.A., Benseñor, I.M., Fregni, F., 2013. The sertraline vs. electrical current therapy for treating depression clinical study: results from a factorial, randomized, controlled trial. JAMA Psychiatry 70, 383–391. https://doi.org/10.1001/2013.jamapsychiatry.32

Bush, null, Luu, null, Posner, null, 2000. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.) 4, 215–222. https://doi.org/10.1016/s1364-6613(00)01483-2

Buyse, M., 2008. Limites des analyses en sous-groupes. La Lettre du cancérologue (Boulogne) 17, 522–524.

Bystritsky, A., Liberman, R.P., Hwang, S., Wallace, C.J., Vapnik, T., Maindment, K., Saxena, S., 2001. Social functioning and quality of life comparisons between obsessive-compulsive and schizophrenic disorders. Depress Anxiety 14, 214–218.

Canli, T., Lesch, K.-P., 2007. Long story short: the serotonin transporter in emotion regulation and social cognition. Nat. Neurosci. 10, 1103–1109. https://doi.org/10.1038/nn1964

Carpenter, J.K., Andrews, L.A., Witcraft, S.M., Powers, M.B., Smits, J.A.J., Hofmann, S.G., 2018. Cognitive behavioral therapy for anxiety and related disorders: A meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. Depress Anxiety 35, 502–514. https://doi.org/10.1002/da.22728

Casini, L., Vidal, F., 2011. The SMAs: Neural Substrate of the Temporal Accumulator? Front Integr Neurosci 5, 35. https://doi.org/10.3389/fnint.2011.00035

Catapano, F., Sperandeo, R., Perris, F., Lanzaro, M., Maj, M., 2001. Insight and Resistance in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder. Psychopathology 34, 62–68. https://doi.org/10.1159/000049282

Cath, D.C., van Grootheest, D.S., Willemsen, G., van Oppen, P., Boomsma, D.I., 2008. Environmental factors in obsessive-compulsive behavior: evidence from discordant and concordant monozygotic twins. Behav. Genet. 38, 108–120. https://doi.org/10.1007/s10519-007-9185-9

Cavedini, P., Erzegovesi, S., Ronchi, P., Bellodi, L., 1997. Predictive value of obsessive-compulsive personality disorder in antiobsessional pharmacological treatment. Eur Neuropsychopharmacol 7, 45–49. https://doi.org/10.1016/s0924-977x(96)00382-3

Chamberlain, S.R., Blackwell, A.D., Fineberg, N.A., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., 2005. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. Neurosci Biobehav Rev 29, 399–419. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2004.11.006

Chamberlain, S.R., Fineberg, N.A., Menzies, L.A., Blackwell, A.D., Bullmore, E.T., Robbins, T.W., Sahakian, B.J., 2007. Impaired cognitive flexibility and motor inhibition in unaffected first-degree relatives of patients with obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 164, 335–338. https://doi.org/10.1176/ajp.2007.164.2.335

Chamberlain, S.R., Menzies, L., 2009. Endophenotypes of obsessive-compulsive disorder: rationale, evidence and future potential. Expert Rev Neurother 9, 1133–1146. https://doi.org/10.1586/ern.09.36

Chambers, C.D., Stokes, M.G., Mattingley, J.B., 2004. Modality-specific control of strategic spatial attention in parietal cortex. Neuron 44, 925–930. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.009

Cheeran, B., Talelli, P., Mori, F., Koch, G., Suppa, A., Edwards, M., Houlden, H., Bhatia, K., Greenwood, R., Rothwell, J.C., 2008. A common polymorphism in the brain-derived neurotrophic factor gene (BDNF) modulates human cortical plasticity and the response to rTMS. J. Physiol. (Lond.) 586, 5717–5725. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2008.159905

Chen, B., Dowlatshahi, D., MacQueen, G.M., Wang, J.F., Young, L.T., 2001. Increased hippocampal BDNF immunoreactivity in subjects treated with antidepressant medication. Biol. Psychiatry 50, 260–265. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01083-6

Chen, R., Classen, J., Gerloff, C., Celnik, P., Wassermann, E.M., Hallett, M., Cohen, L.G., 1997. Depression of motor cortex excitability by low-frequency transcranial magnetic stimulation. Neurology 48, 1398–1403. https://doi.org/10.1212/wnl.48.5.1398

Chhatbar, P.Y., George, M.S., Kautz, S.A., Feng, W., 2017. Charge density, not current density, is a more comprehensive safety measure of transcranial direct current stimulation. Brain Behav. Immun. 66, 414–415. https://doi.org/10.1016/j.bbi.2017.08.008

Chung, S.W., Hill, A.T., Rogasch, N.C., Hoy, K.E., Fitzgerald, P.B., 2016. Use of theta-burst stimulation in changing excitability of motor cortex: A systematic review and meta-analysis. Neurosci Biobehav Rev 63, 43–64. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.01.008

Cincotta, M., Giovannelli, F., Borgheresi, A., Balestrieri, F., Toscani, L., Zaccara, G., Carducci, F., Viggiano, M.P., Rossi, S., 2010. Optically tracked neuronavigation increases the stability of hand-held focal coil positioning: evidence from "transcranial" magnetic stimulation-induced electrical field measurements. Brain Stimul 3, 119–123. https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.01.001

Cirillo, G., Di Pino, G., Capone, F., Ranieri, F., Florio, L., Todisco, V., Tedeschi, G., Funke, K., Di Lazzaro, V., 2017. Neurobiological after-effects of non-invasive brain stimulation. Brain Stimul 10, 1–18. https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.11.009

Cona, G., Semenza, C., 2017. Supplementary motor area as key structure for domain-general sequence processing: A unified account. Neurosci Biobehav Rev 72, 28–42. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.10.033

Conforto, A.B., Z'Graggen, W.J., Kohl, A.S., Rösler, K.M., Kaelin-Lang, A., 2004. Impact of coil position and electrophysiological monitoring on determination of motor thresholds to transcranial magnetic stimulation. Clin Neurophysiol 115, 812–819. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2003.11.010

Corregiari, F.M., Bernik, M., Cordeiro, Q., Vallada, H., 2012. Endophenotypes and serotonergic polymorphisms associated with treatment response in obsessive-compulsive disorder. Clinics (Sao Paulo) 67, 335–340. https://doi.org/10.6061/clinics/2012(04)06

Costa, V.D., Dal Monte, O., Lucas, D.R., Murray, E.A., Averbeck, B.B., 2016. Amygdala and Ventral Striatum Make Distinct Contributions to Reinforcement Learning. Neuron 92, 505–517. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2016.09.025

Costain, R., Redfearn, J.W., Lippold, O.C., 1964. A CONTROLLED TRIAL OF THE THERAPEUTIC EFFECT OF POLARIZATION OF THE BRAIN IN DEPRESSIVE ILLNESS. Br J Psychiatry 110, 786–799. https://doi.org/10.1192/bjp.110.469.786

Cottraux, J., Note, I., Yao, S.N., Lafont, S., Note, B., Mollard, E., Bouvard, M., Sauteraud, A., Bourgeois, M., Dartigues, J.F., 2001. A randomized controlled trial of cognitive therapy versus intensive behavior therapy in obsessive compulsive disorder. Psychother Psychosom 70, 288–297. https://doi.org/10.1159/000056269

Coull, J.T., 2014. Getting the timing right: experimental protocols for investigating time with functional neuroimaging and psychopharmacology. Adv. Exp. Med. Biol. 829, 237–264. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-1782-2_13

da Conceição Costa, D.L., Shavitt, R.G., Castro Cesar, R.C., Joaquim, M.A., Borcato, S., Valério, C., Miguel, E.C., Diniz, J.B., 2013. Can early improvement be an indicator of treatment response in obsessive-compulsive disorder? Implications for early-treatment decision-making. J Psychiatr Res 47, 1700–1707. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2013.07.006

da Rocha, F.F., Malloy-Diniz, L., Lage, N.V., Corrêa, H., 2011. The relationship between the Met allele of the BDNF Val66Met polymorphism and impairments in decision making under ambiguity in patients with obsessive-compulsive disorder. Genes Brain Behav. 10, 523–529. https://doi.org/10.1111/j.1601-183X.2011.00687.x

da Rocha, F.F., Malloy-Diniz, L., Lage, N.V., Romano-Silva, M.A., de Marco, L.A., Correa, H., 2008. Decision-making impairment is related to serotonin transporter promoter

polymorphism in a sample of patients with obsessive-compulsive disorder. Behav. Brain Res. 195, 159–163. https://doi.org/10.1016/j.bbr.2008.05.015

D'Alcante, C.C., Diniz, J.B., Fossaluza, V., Batistuzzo, M.C., Lopes, A.C., Shavitt, R.G., Deckersbach, T., Malloy-Diniz, L., Miguel, E.C., Hoexter, M.Q., 2012. Neuropsychological predictors of response to randomized treatment in obsessive-compulsive disorder. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 39, 310–317. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2012.07.002

DaSilva, A.F., Truong, D.Q., DosSantos, M.F., Toback, R.L., Datta, A., Bikson, M., 2015. State-of-art neuroanatomical target analysis of high-definition and conventional tDCS montages used for migraine and pain control. Front Neuroanat 9, 89. https://doi.org/10.3389/fnana.2015.00089

DaSilva, A.F., Volz, M.S., Bikson, M., Fregni, F., 2011. Electrode positioning and montage in transcranial direct current stimulation. J Vis Exp. https://doi.org/10.3791/2744

Datta, A., Baker, J.M., Bikson, M., Fridriksson, J., 2011. Individualized model predicts brain current flow during transcranial direct-current stimulation treatment in responsive stroke patient. Brain Stimul 4, 169–174. https://doi.org/10.1016/j.brs.2010.11.001

Davidson, null, Irwin, null, 1999. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.) 3, 11–21. https://doi.org/10.1016/s1364-6613(98)01265-0

dBSNP, 2017. dBSNP [WWW Document]. URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/projects/SNP/buildhistory.cgi (accessed 5.8.20).

de Vries, F.E., de Wit, S.J., Cath, D.C., van der Werf, Y.D., van der Borden, V., van Rossum, T.B., van Balkom, A.J.L.M., van der Wee, N.J.A., Veltman, D.J., van den Heuvel, O.A., 2014. Compensatory frontoparietal activity during working memory: an endophenotype of obsessive-compulsive disorder. Biol. Psychiatry 76, 878–887. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.11.021

de Wit, S.J., de Vries, F.E., van der Werf, Y.D., Cath, D.C., Heslenfeld, D.J., Veltman, E.M., van Balkom, A.J.L.M., Veltman, D.J., van den Heuvel, O.A., 2012. Presupplementary motor area hyperactivity during response inhibition: a candidate endophenotype of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 169, 1100–1108. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2012.12010073

Delorme, R., Goussé, V., Roy, I., Trandafir, A., Mathieu, F., Mouren-Siméoni, M.-C., Betancur, C., Leboyer, M., 2007. Shared executive dysfunctions in unaffected relatives of patients with autism and obsessive-compulsive disorder. Eur. Psychiatry 22, 32–38. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2006.05.002

Denys, D., Burger, H., van Megen, H., de Geus, F., Westenberg, H., 2003. A score for predicting response to pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol 18, 315–322. https://doi.org/10.1097/00004850-200311000-00002

Denys, D., Van Nieuwerburgh, F., Deforce, D., Westenberg, H.G.M., 2007. Prediction of response to paroxetine and venlafaxine by serotonin-related genes in obsessive-compulsive disorder in a randomized, double-blind trial. J Clin Psychiatry 68, 747–753. https://doi.org/10.4088/jcp.v68n0512

Desta, Z., Zhao, X., Shin, J.-G., Flockhart, D.A., 2002. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. Clin Pharmacokinet 41, 913–958. https://doi.org/10.2165/00003088-200241120-00002

DeVeaugh-Geiss, J., Katz, R., Landau, P., Goodman, W., Rasmussen, S., 1990. Clinical predictors of treatment response in obsessive compulsive disorder: exploratory analyses from multicenter trials of clomipramine. Psychopharmacol Bull 26, 54–59.

Di Bella, D., Erzegovesi, S., Cavallini, M.C., Bellodi, L., 2002. Obsessive-Compulsive Disorder, 5-HTTLPR polymorphism and treatment response. Pharmacogenomics J. 2, 176–181. https://doi.org/10.1038/sj.tpj.6500090

Dickel, D.E., Veenstra-VanderWeele, J., Bivens, N.C., Wu, X., Fischer, D.J., Van Etten-Lee, M., Himle, J.A., Leventhal, B.L., Cook, E.H., Hanna, G.L., 2007. Association studies of serotonin system candidate genes in early-onset obsessive-compulsive disorder. Biol. Psychiatry 61, 322–329. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2006.09.030

Donnay, G.F., Rankin, S.K., Lopez-Gonzalez, M., Jiradejvong, P., Limb, C.J., 2014. Neural substrates of interactive musical improvisation: an FMRI study of "trading fours" in jazz. PLoS ONE 9, e88665. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0088665

Doolub, D., 2018. Étude des facteurs cognitifs associés à la résistance aux traitements dans le trouble obsessionnel compulsif. Université de Poitiers.

Dos Santos, I.M., Ciulla, L., Braga, D., Ceresér, K.M., Gama, C.S., Kapczinski, F., Ferrão, Y.A., 2011. Symptom dimensional approach and BDNF in unmedicated obsessive-compulsive patients: an exploratory study. CNS Spectr 16, 179–189. https://doi.org/10.1017/S1092852912000363

Draganski, B., Kherif, F., Klöppel, S., Cook, P.A., Alexander, D.C., Parker, G.J.M., Deichmann, R., Ashburner, J., Frackowiak, R.S.J., 2008. Evidence for segregated and integrative connectivity patterns in the human Basal Ganglia. J. Neurosci. 28, 7143–7152. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.1486-08.2008

DSM-IV TR, I.V., 1996. Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux. Ed Masson.

Dundas, J.E., Thickbroom, G.W., Mastaglia, F.L., 2007. Perception of comfort during transcranial DC stimulation: effect of NaCl solution concentration applied to sponge electrodes. Clin Neurophysiol 118, 1166–1170. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.01.010

Dunlop, K., Woodside, B., Olmsted, M., Colton, P., Giacobbe, P., Downar, J., 2016. Reductions in Cortico-Striatal Hyperconnectivity Accompany Successful Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder with Dorsomedial Prefrontal rTMS. Neuropsychopharmacology 41, 1395–1403. https://doi.org/10.1038/npp.2015.292

D'Urso, G., Brunoni, A.R., Anastasia, A., Micillo, M., de Bartolomeis, A., Mantovani, A., 2016a. Polarity-dependent effects of transcranial direct current stimulation in obsessive-compulsive disorder. Neurocase 22, 60–64. https://doi.org/10.1080/13554794.2015.1045522

D'Urso, G., Brunoni, A.R., Mazzaferro, M.P., Anastasia, A., de Bartolomeis, A., Mantovani, A., 2016b. Transcranial direct current stimulation for obsessive-compulsive disorder: A randomized, controlled, partial crossover trial. Depress Anxiety 33, 1132–1140. https://doi.org/10.1002/da.22578

Dymond, A.M., Coger, R.W., Serafetinides, E.A., 1975. Intracerebral current levels in man during electrosleep therapy. Biol. Psychiatry 10, 101–104.

Eisen, J.L., Phillips, K.A., Coles, M.E., Rasmussen, S.A., 2004. Insight in obsessive compulsive disorder and body dysmorphic disorder. Compr Psychiatry 45, 10–15. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2003.09.010

Eisen, J.L., Sibrava, N.J., Boisseau, C.L., Mancebo, M.C., Stout, R.L., Pinto, A., Rasmussen, S.A., 2013. Five-year course of obsessive-compulsive disorder: predictors of remission and relapse. J Clin Psychiatry 74, 233–239. https://doi.org/10.4088/JCP.12m07657

Elbeh, K.A.M., Elserogy, Y.M.B., Khalifa, H.E., Ahmed, M.A., Hafez, M.H., Khedr, E.M., 2016. Repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: Double blind randomized clinical trial. Psychiatry Res 238, 264–269. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.02.031

Elbert, T., Lutzenberger, W., Rockstroh, B., Birbaumer, N., 1981. The influence of low-level transcortical DC-currents on response speed in humans. Int. J. Neurosci. 14, 101–114. https://doi.org/10.3109/00207458108985821

Emamzadehfard, S., Kamaloo, A., Paydary, K., Ahmadipour, A., Zeinoddini, Arefeh, Ghaleiha, A., Mohammadinejad, P., Zeinoddini, Atefeh, Akhondzadeh, S., 2016. Riluzole in augmentation of fluvoxamine for moderate to severe obsessive-compulsive disorder: Randomized, double-blind, placebo-controlled study. Psychiatry Clin. Neurosci. 70, 332–341. https://doi.org/10.1111/pcn.12394

Endrass, T., Ullsperger, M., 2014. Specificity of performance monitoring changes in obsessive-compulsive disorder. Neurosci Biobehav Rev 46 Pt 1, 124–138. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2014.03.024

Erzegovesi, S., Cavallini, M.C., Cavedini, P., Diaferia, G., Locatelli, M., Bellodi, L., 2001. Clinical predictors of drug response in obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychopharmacol 21, 488–492. https://doi.org/10.1097/00004714-200110000-00006

Esalatmanesh, S., Abrishami, Z., Zeinoddini, A., Rahiminejad, F., Sadeghi, M., Najarzadegan, M.-R., Shalbafan, M.-R., Akhondzadeh, S., 2016. Minocycline combination therapy with fluvoxamine in moderate-to-severe obsessive-compulsive disorder: A placebo-controlled, double-blind, randomized trial. Psychiatry Clin. Neurosci. 70, 517–526. https://doi.org/10.1111/pcn.12430

Etain, B., Bonnet-Perrin, E., 2001. [Value of fluoxetine in obsessive-compulsive disorder in the adult: review of the literature]. Encephale 27, 280–289.

Fabbri, C., Marsano, A., Serretti, A., 2013. Genetics of serotonin receptors and depression: state of the art. Curr Drug Targets 14, 531–548. https://doi.org/10.2174/1389450111314050004

Falkenberg, V.R., Gurbaxani, B.M., Unger, E.R., Rajeevan, M.S., 2011. Functional genomics of serotonin receptor 2A (HTR2A): interaction of polymorphism, methylation, expression and disease association. Neuromolecular Med. 13, 66–76. https://doi.org/10.1007/s12017-010-8138-2

Falkenstein, M., Hohnsbein, J., Hoormann, J., Blanke, L., 1991. Effects of crossmodal divided attention on late ERP components. II. Error processing in choice reaction tasks. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 78, 447–455. https://doi.org/10.1016/0013-4694(91)90062-9

Fallon, B.A., Liebowitz, M.R., Campeas, R., Schneier, F.R., Marshall, R., Davies, S., Goetz, D., Klein, D.F., 1998. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. Arch. Gen. Psychiatry 55, 918–924. https://doi.org/10.1001/archpsyc.55.10.918

Falret, J., 1866. Folie raisonnante ou folie morale. Ann Med Psychol 24, 25.

Farris, S.G., McLean, C.P., Van Meter, P.E., Simpson, H.B., Foa, E.B., 2013. Treatment response, symptom remission, and wellness in obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 74, 685–690. https://doi.org/10.4088/JCP.12m07789

Fernández Córdoba, E., López-Ibor Aliño, J., 1967. [Use of monochlorimipramine in psychiatric patients who are resistant to other therapy]. Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr 26, 119–147.

Ferreri, F., Rossini, P.M., 2013. TMS and TMS-EEG techniques in the study of the excitability, connectivity, and plasticity of the human motor cortex. Rev Neurosci 24, 431–442. https://doi.org/10.1515/revneuro-2013-0019

Feusner, J.D., Moody, T., Lai, T.M., Sheen, C., Khalsa, S., Brown, J., Levitt, J., Alger, J., O'Neill, J., 2015. Brain connectivity and prediction of relapse after cognitive-behavioral therapy in obsessive-compulsive disorder. Front Psychiatry 6, 74. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2015.00074

Filmer, H.L., Dux, P.E., Mattingley, J.B., 2014. Applications of transcranial direct current stimulation for understanding brain function. Trends Neurosci. 37, 742–753. https://doi.org/10.1016/j.tins.2014.08.003

Fineberg, N.A., Gale, T.M., 2005. Evidence-based pharmacotherapy of obsessive-compulsive disorder. Int. J. Neuropsychopharmacol. 8, 107–129. https://doi.org/10.1017/S1461145704004675

Finke, C., Schlichting, J., Papazoglou, S., Scheel, M., Freing, A., Soemmer, C., Pech, L.M., Pajkert, A., Pfüller, C., Wuerfel, J.T., Ploner, C.J., Paul, F., Brandt, A.U., 2015. Altered basal ganglia functional connectivity in multiple sclerosis patients with fatigue. Mult. Scler. 21, 925–934. https://doi.org/10.1177/1352458514555784

Foa, E.B., Huppert, J.D., Leiberg, S., Langner, R., Kichic, R., Hajcak, G., Salkovskis, P.M., 2002. The Obsessive-Compulsive Inventory: development and validation of a short version. Psychol Assess 14, 485–496.

Fontenelle, L.F., Barbosa, I.G., Luna, J.V., Rocha, N.P., Silva Miranda, A., Teixeira, A.L., 2012. Neurotrophic factors in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 199, 195–200. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.03.034

Frank, M.J., 2006. Hold your horses: a dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. Neural Netw 19, 1120–1136. https://doi.org/10.1016/j.neunet.2006.03.006

Freud, S., 1895. OBSESSIONS ET PHOBIES: Leur mécanisme psychique et leur étiologie. Rev Neurol 3, 33–38.

Frost, R.O., Steketee, G., Tolin, D.F., 2011. Comorbidity in hoarding disorder. Depress Anxiety 28, 876–884. https://doi.org/10.1002/da.20861

Frost, R.O., Steketee, G., Williams, L.F., Warren, R., 2000. Mood, personality disorder symptoms and disability in obsessive compulsive hoarders: a comparison with clinical and nonclinical controls. Behav Res Ther 38, 1071–1081. https://doi.org/10.1016/s0005-7967(99)00137-0

Fullana, M.A., Alonso, P., Gratacòs, M., Jaurrieta, N., Jiménez-Murcia, S., Segalàs, C., Real, E., Estivill, X., Menchón, J.M., 2012. Variation in the BDNF Val66Met polymorphism and response to cognitive-behavior therapy in obsessive-compulsive disorder. Eur. Psychiatry 27, 386–390. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.09.005

Gardiner, S.J., Begg, E.J., 2006. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. Pharmacol. Rev. 58, 521–590. https://doi.org/10.1124/pr.58.3.6

Gaspar, P., Cases, O., Maroteaux, L., 2003. The developmental role of serotonin: news from mouse molecular genetics. Nat. Rev. Neurosci. 4, 1002–1012. https://doi.org/10.1038/nrn1256

Gaudeau-Bosma, C., Moulier, V., Allard, A.-C., Sidhoumi, D., Bouaziz, N., Braha, S., Volle, E., Januel, D., 2013. Effect of Two Weeks of rTMS on Brain Activity in Healthy Subjects During an n-Back Task: A Randomized Double Blind Study. Brain Stimulation 6, 569–575. https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.10.009

Geller, D.A., Biederman, J., Stewart, S.E., Mullin, B., Martin, A., Spencer, T., Faraone, S.V., 2003. Which SSRI? A meta-analysis of pharmacotherapy trials in pediatric obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 160, 1919–1928. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.160.11.1919

Gentner, R., Wankerl, K., Reinsberger, C., Zeller, D., Classen, J., 2008. Depression of human corticospinal excitability induced by magnetic theta-burst stimulation: evidence of rapid polarity-reversing metaplasticity. Cereb. Cortex 18, 2046–2053. https://doi.org/10.1093/cercor/bhm239

Gershuny, B.S., Baer, L., Parker, H., Gentes, E.L., Infield, A.L., Jenike, M.A., 2008. Trauma and posttraumatic stress disorder in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. Depress Anxiety 25, 69–71. https://doi.org/10.1002/da.20284

Ghaffari, H., Yoonessi, A., Darvishi, M.J., Ahmadi, A., 2018. Normal Electrical Activity of the Brain in Obsessive-Compulsive Patients After Anodal Stimulation of the Left Dorsolateral Prefrontal Cortex. Basic Clin Neurosci 9, 135–146. https://doi.org/10.29252/NIRP.BCN.9.2.135

Ghaleiha, A., Asadabadi, M., Mohammadi, M.-R., Shahei, M., Tabrizi, M., Hajiaghaee, R., Hassanzadeh, E., Akhondzadeh, S., 2013. Memantine as adjunctive treatment to risperidone in children with autistic disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Int. J. Neuropsychopharmacol. 16, 783–789. https://doi.org/10.1017/S1461145712000880

Gilio, F., Rizzo, V., Siebner, H.R., Rothwell, J.C., 2003. Effects on the right motor hand-area excitability produced by low-frequency rTMS over human contralateral homologous cortex. J. Physiol. (Lond.) 551, 563–573. https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.044313

Gillan, C.M., Apergis-Schoute, A.M., Morein-Zamir, S., Urcelay, G.P., Sule, A., Fineberg, N.A., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., 2015. Functional neuroimaging of avoidance habits in obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 172, 284–293. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.14040525

Gillan, C.M., Morein-Zamir, S., Kaser, M., Fineberg, N.A., Sule, A., Sahakian, B.J., Cardinal, R.N., Robbins, T.W., 2014. Counterfactual processing of economic action-outcome alternatives in obsessive-compulsive disorder: further evidence of impaired goal-directed behavior. Biol. Psychiatry 75, 639–646. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2013.01.018

Gillan, C.M., Papmeyer, M., Morein-Zamir, S., Sahakian, B.J., Fineberg, N.A., Robbins, T.W., de Wit, S., 2011. Disruption in the balance between goal-directed behavior and habit learning in obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 168, 718–726. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2011.10071062

Gillan, C.M., Robbins, T.W., 2014. Goal-directed learning and obsessive-compulsive disorder. Philos. Trans. R. Soc. Lond., B, Biol. Sci. 369. https://doi.org/10.1098/rstb.2013.0475

Gomes, P.V.O., Brasil-Neto, J.P., Allam, N., Rodrigues de Souza, E., 2012. A randomized, double-blind trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder with three-month follow-up. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 24, 437–443. https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11100242

Gomez, L.J., Dannhauer, M., Koponen, L.M., Peterchev, A.V., 2020. Conditions for numerically accurate TMS electric field simulation. Brain Stimulation 13, 157–166. https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.09.015

Goodman, W.K., McDougle, C.J., Barr, L.C., Aronson, S.C., Price, L.H., 1993. Biological approaches to treatment-resistant obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 54 Suppl, 16–26.

Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G.R., Charney, D.S., 1989. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. Arch. Gen. Psychiatry 46, 1012–1016. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1989.01810110054008

Goodman, W.K., Ward, H., Kablinger, A., Murphy, T., 1997. Fluvoxamine in the treatment of obsessive-compulsive disorder and related conditions. J Clin Psychiatry 58 Suppl 5, 32–49.

Goodnick, P.J., Goldstein, B.J., 1998. Selective serotonin reuptake inhibitors in affective disorders--I. Basic pharmacology. J. Psychopharmacol. (Oxford) 12, S5-20. https://doi.org/10.1177/026988119801200302

Gordon, O.M., Salkovskis, P.M., Bream, V., 2016. The Impact of Obsessive Compulsive Personality Disorder on Cognitive Behaviour Therapy for Obsessive Compulsive Disorder. Behav Cogn Psychother 44, 444–459. https://doi.org/10.1017/S1352465815000582

Göthert, M., Propping, P., Bönisch, H., Brüss, M., Nöthen, M.M., 1998. Genetic variation in human 5-HT receptors: potential pathogenetic and pharmacological role. Ann. N. Y. Acad. Sci. 861, 26–30. https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.1998.tb10169.x

Gowda, S.M., Narayanaswamy, J.C., Hazari, N., Bose, A., Chhabra, H., Balachander, S., Bhaskarapillai, B., Shivakumar, V., Venkatasubramanian, G., Reddy, Y.C.J., 2019. Efficacy of pre-supplementary motor area transcranial direct current stimulation for treatment resistant obsessive compulsive disorder: A randomized, double blinded, sham controlled trial. Brain Stimul 12, 922–929. https://doi.org/10.1016/j.brs.2019.02.005

Greenberg, B.D., George, M.S., Martin, J.D., Benjamin, J., Schlaepfer, T.E., Altemus, M., Wassermann, E.M., Post, R.M., Murphy, D.L., 1997. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. Am J Psychiatry 154, 867–869. https://doi.org/10.1176/ajp.154.6.867

Greenberg, B.D., Ziemann, U., Corá-Locatelli, G., Harmon, A., Murphy, D.L., Keel, J.C., Wassermann, E.M., 2000. Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. Neurology 54, 142–147. https://doi.org/10.1212/wnl.54.1.142

Greist, J.H., Jefferson, J.W., 1998. Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. Br J Psychiatry Suppl 64–70.

Gu, B.-M., Park, J.-Y., Kang, D.-H., Lee, S.J., Yoo, S.Y., Jo, H.J., Choi, C.-H., Lee, J.-M., Kwon, J.S., 2008. Neural correlates of cognitive inflexibility during task-switching in obsessive-compulsive disorder. Brain 131, 155–164. https://doi.org/10.1093/brain/awm277

Gürsel, D.A., Avram, M., Sorg, C., Brandl, F., Koch, K., 2018. Frontoparietal areas link impairments of large-scale intrinsic brain networks with aberrant fronto-striatal interactions in OCD: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. Neurosci Biobehav Rev 87, 151–160. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2018.01.016

Haghighi, M., Shayganfard, M., Jahangard, L., Ahmadpanah, M., Bajoghli, H., Pirdehghan, A., Holsboer-Trachsler, E., Brand, S., 2015. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) improves symptoms and reduces clinical illness in patients suffering from OCD – Results from a single-blind, randomized clinical trial with sham cross-over condition. Journal of Psychiatric Research 68, 238–244. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2015.06.020

Hallett, M., 2000. Transcranial magnetic stimulation and the human brain. Nature 406, 147–150. https://doi.org/10.1038/35018000

Halmi, K.A., Sunday, S.R., Klump, K.L., Strober, M., Leckman, J.F., Fichter, M., Kaplan, A., Woodside, B., Treasure, J., Berrettini, W.H., Al Shabboat, M., Bulik, C.M., Kaye, W.H., 2003. Obsessions and compulsions in anorexia nervosa subtypes. Int J Eat Disord 33, 308–319. https://doi.org/10.1002/eat.10138

Hampstead, B.M., Brown, G.S., Hartley, J.F., 2014. Transcranial direct current stimulation modulates activation and effective connectivity during spatial navigation. Brain Stimul 7, 314–324. https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.12.006

Hanajima, R., Wang, R., Nakatani-Enomoto, S., Hamada, M., Terao, Y., Furubayashi, T., Okabe, S., Inomata-Terada, S., Yugeta, A., Rothwell, J.C., Ugawa, Y., 2007. Comparison of different methods for estimating motor threshold with transcranial magnetic stimulation. Clin Neurophysiol 118, 2120–2122. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.05.067

HapMap, 2017. Chr1: 1-249.3M - 1000 Genomes Browser [WWW Document]. URL https://www.ncbi.nlm.nih.gov/variation/tools/1000genomes/ (accessed 5.8.20).

Harrison, B.J., Pujol, J., Cardoner, N., Deus, J., Alonso, P., López-Solà, M., Contreras-Rodríguez, O., Real, E., Segalàs, C., Blanco-Hinojo, L., Menchon, J.M., Soriano-Mas, C., 2013. Brain Corticostriatal Systems and the Major Clinical Symptom Dimensions of Obsessive-Compulsive Disorder. Biological Psychiatry 73, 321–328. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2012.10.006

Hasanpour, H., Ghavamizadeh Meibodi, R., Navi, K., Asadi, S., 2018. Novel ensemble method for the prediction of response to fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat 14, 2027–2038. https://doi.org/10.2147/NDT.S173388

Hasler, G., LaSalle-Ricci, V.H., Ronquillo, J.G., Crawley, S.A., Cochran, L.W., Kazuba, D., Greenberg, B.D., Murphy, D.L., 2005. Obsessive-compulsive disorder symptom dimensions show specific relationships to psychiatric comorbidity. Psychiatry Res 135, 121–132. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2005.03.003

Hauser, T.U., Iannaccone, R., Dolan, R.J., Ball, J., Hättenschwiler, J., Drechsler, R., Rufer, M., Brandeis, D., Walitza, S., Brem, S., 2017. Increased fronto-striatal reward prediction errors moderate decision making in obsessive-compulsive disorder. Psychol Med 47, 1246–1258. https://doi.org/10.1017/S0033291716003305

Hawken, E.R., Dilkov, D., Kaludiev, E., Simek, S., Zhang, F., Milev, R., 2016. Transcranial Magnetic Stimulation of the Supplementary Motor Area in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder: A Multi-Site Study. Int J Mol Sci 17, 420. https://doi.org/10.3390/ijms17030420

Hazari, N., Narayanaswamy, J.C., Arumugham, S.S., 2016a. Predictors of response to serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. Expert Rev Neurother 16, 1175–1191. https://doi.org/10.1080/14737175.2016.1199960

Hazari, N., Narayanaswamy, J.C., Chhabra, H., Bose, A., Venkatasubramanian, G., Reddy, Y.C.J., 2016b. Response to Transcranial Direct Current Stimulation in a Case of Episodic Obsessive Compulsive Disorder. J ECT 32, 144–146. https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000309

Heils, A., Teufel, A., Petri, S., Stöber, G., Riederer, P., Bengel, D., Lesch, K.P., 1996. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. J. Neurochem. 66, 2621–2624. https://doi.org/10.1046/j.1471-4159.1996.66062621.x

Heinzel, S., Kaufmann, C., Grützmann, R., Hummel, R., Klawohn, J., Riesel, A., Bey, K., Lennertz, L., Wagner, M., Kathmann, N., 2018. Neural correlates of working memory deficits and associations to response inhibition in obsessive compulsive disorder. Neuroimage Clin 17, 426–434. https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.10.039

Herbsman, T., Forster, L., Molnar, C., Dougherty, R., Christie, D., Koola, J., Ramsey, D., Morgan, P.S., Bohning, D.E., George, M.S., Nahas, Z., 2009. Motor threshold in transcranial magnetic stimulation: the impact of white matter fiber orientation and skull-to-cortex distance. Hum Brain Mapp 30, 2044–2055. https://doi.org/10.1002/hbm.20649

Herrera-Melendez, A.-L., Bajbouj, M., Aust, S., 2019. Application of Transcranial Direct Current Stimulation in Psychiatry. Neuropsychobiology 1–12. https://doi.org/10.1159/000501227

Hewlett, W.A., Vinogradov, S., Agras, W.S., 1992. Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychopharmacol 12, 420–430.

Hicks, J.K., Bishop, J.R., Sangkuhl, K., Müller, D.J., Ji, Y., Leckband, S.G., Leeder, J.S., Graham, R.L., Chiulli, D.L., LLerena, A., Skaar, T.C., Scott, S.A., Stingl, J.C., Klein, T.E., Caudle, K.E., Gaedigk, A., Clinical Pharmacogenetics Implementation

Consortium, 2015. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and CYP2C19 Genotypes and Dosing of Selective Serotonin Reuptake Inhibitors. Clin. Pharmacol. Ther. 98, 127–134. https://doi.org/10.1002/cpt.147

Hoexter, M.Q., Diniz, J.B., Lopes, A.C., Batistuzzo, M.C., Shavitt, R.G., Dougherty, D.D., Duran, F.L.S., Bressan, R.A., Busatto, G.F., Miguel, E.C., Sato, J.R., 2015. ORBITOFRONTAL THICKNESS AS A MEASURE FOR TREATMENT RESPONSE PREDICTION IN OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER: Research Article: OFC and Treatment Response Prediction in OCD. Depress Anxiety 32, 900–908. https://doi.org/10.1002/da.22380

Hohagen, F., Winkelmann, G., Rasche-Rüchle, H., Hand, I., König, A., Münchau, N., Hiss, H., Geiger-Kabisch, C., Käppler, C., Schramm, P., Rey, E., Aldenhoff, J., Berger, M., 1998. Combination of behaviour therapy with fluvoxamine in comparison with behaviour therapy and placebo. Results of a multicentre study. Br J Psychiatry Suppl 71–78.

Hollander, E., Bienstock, C.A., Koran, L.M., Pallanti, S., Marazziti, D., Rasmussen, S.A., Ravizza, L., Benkelfat, C., Saxena, S., Greenberg, B.D., Sasson, Y., Zohar, J., 2002. Refractory obsessive-compulsive disorder: state-of-the-art treatment. J Clin Psychiatry 63 Suppl 6, 20–29.

Hollander, E., DeCaria, C.M., Nitescu, A., Gully, R., Suckow, R.F., Cooper, T.B., Gorman, J.M., Klein, D.F., Liebowitz, M.R., 1992. Serotonergic function in obsessive-compulsive disorder. Behavioral and neuroendocrine responses to oral m-chlorophenylpiperazine and fenfluramine in patients and healthy volunteers. Arch. Gen. Psychiatry 49, 21–28. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820010021003

Hollander, E., Kaplan, A., Schmeidler, J., Yang, H., Li, D., Koran, L.M., Barbato, L.M., 2005. Neurological soft signs as predictors of treatment response to selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 17, 472–477. https://doi.org/10.1176/jnp.17.4.472

Hollander, E., Kaplan, A., Stahl, S.M., 2003. A double-blind, placebo-controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder. World J. Biol. Psychiatry 4, 30–34. https://doi.org/10.3109/15622970309167908

Holroyd, C.B., Larsen, J.T., Cohen, J.D., 2004. Context dependence of the event-related brain potential associated with reward and punishment. Psychophysiology 41, 245–253. https://doi.org/10.1111/j.1469-8986.2004.00152.x

Hou, J.-M., Zhao, M., Zhang, W., Song, L.-H., Wu, W.-J., Wang, J., Zhou, D.-Q., Xie, B., He, M., Guo, J.-W., Qu, W., Li, H.-T., 2014. Resting-state functional connectivity abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their healthy first-degree relatives. J Psychiatry Neurosci 39, 304–311. https://doi.org/10.1503/jpn.130220

Hoy, K.E., Arnold, S.L., Emonson, M.R.L., Daskalakis, Z.J., Fitzgerald, P.B., 2014. An investigation into the effects of tDCS dose on cognitive performance over time in patients with schizophrenia. Schizophr. Res. 155, 96–100. https://doi.org/10.1016/j.schres.2014.03.006

Hu, X.-Z., Lipsky, R.H., Zhu, G., Akhtar, L.A., Taubman, J., Greenberg, B.D., Xu, K., Arnold, P.D., Richter, M.A., Kennedy, J.L., Murphy, D.L., Goldman, D., 2006. Serotonin transporter promoter gain-of-function genotypes are linked to obsessive-compulsive disorder. Am. J. Hum. Genet. 78, 815–826. https://doi.org/10.1086/503850

Huang, Y., Oquendo, M.A., Friedman, J.M.H., Greenhill, L.L., Brodsky, B., Malone, K.M., Khait, V., Mann, J.J., 2003. Substance abuse disorder and major depression are associated with the human 5-HT1B receptor gene (HTR1B) G861C polymorphism. Neuropsychopharmacology 28, 163–169. https://doi.org/10.1038/sj.npp.1300000

Huang, Y.-Z., Edwards, M.J., Rounis, E., Bhatia, K.P., Rothwell, J.C., 2005. Theta burst stimulation of the human motor cortex. Neuron 45, 201–206. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.12.033

Huang, Y.-Z., Rothwell, J.C., Lu, C.-S., Wang, J., Weng, Y.-H., Lai, S.-C., Chuang, W.-L., Hung, J., Chen, R.-S., 2009. The effect of continuous theta burst stimulation over premotor cortex on circuits in primary motor cortex and spinal cord. Clin Neurophysiol 120, 796–801. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.01.003

Hunter, A.M., Minzenberg, M.J., Cook, I.A., Krantz, D.E., Levitt, J.G., Rotstein, N.M., Chawla, S.A., Leuchter, A.F., 2019. Concomitant medication use and clinical outcome of repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) treatment of Major Depressive Disorder. Brain Behav 9, e01275. https://doi.org/10.1002/brb3.1275

Huppert, J.D., Franklin, M.E., 2005. Cognitive behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder: an update. Curr Psychiatry Rep 7, 268–273. https://doi.org/10.1007/s11920-005-0080-x

Huppert, J.D., Schultz, L.T., Foa, E.B., Barlow, D.H., Davidson, J.R.T., Gorman, J.M., Shear, M.K., Simpson, H.B., Woods, S.W., 2004. Differential response to placebo among patients with social phobia, panic disorder, and obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 161, 1485–1487. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.8.1485

Husain, F.T., Nandipati, G., Braun, A.R., Cohen, L.G., Tagamets, M.-A., Horwitz, B., 2002. Simulating transcranial magnetic stimulation during PET with a large-scale neural network model of the prefrontal cortex and the visual system. Neuroimage 15, 58–73. https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0966

Husted, D.S., Shapira, N.A., 2004. A review of the treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: from medicine to deep brain stimulation. CNS Spectr 9, 833–847. https://doi.org/10.1017/s109285290000225x

Insel, T.R., Murphy, D.L., Cohen, R.M., Alterman, I., Kilts, C., Linnoila, M., 1983. Obsessive-compulsive disorder. A double-blind trial of clomipramine and clorgyline. Arch. Gen. Psychiatry 40, 605–612. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1983.04390010015002

Iyer, M.B., Mattu, U., Grafman, J., Lomarev, M., Sato, S., Wassermann, E.M., 2005. Safety and cognitive effect of frontal DC brain polarization in healthy individuals. Neurology 64, 872–875. https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000152986.07469.E9

Jaafari, N., Fernández de la Cruz, L., Grau, M., Knowles, E., Radua, J., Wooderson, S., Segalas, C., Alonso, P., Phillips, M.L., Menchón, J.M., Mataix-Cols, D., 2013a. Neurological soft signs in obsessive-compulsive disorder: two empirical studies and meta-analysis. Psychol Med 43, 1069–1079. https://doi.org/10.1017/S0033291712002012

Jaafari, N., Frasca, M., Rigalleau, F., Rachid, F., Gil, R., Olié, J.-P., Guehl, D., Burbaud, P., Aouizerate, B., Rotgé, J.-Y., Vibert, N., for Insight Study Group, 2013b. Forgetting what you have checked: a link between working memory impairment and checking behaviors in obsessive-compulsive disorder. Eur. Psychiatry 28, 87–93. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2011.07.001

Jaafari, N., Rachid, F., Rotge, J.-Y., Polosan, M., El-Hage, W., Belin, D., Vibert, N., Pelissolo, A., 2012. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a review. World J. Biol. Psychiatry 13, 164–177. https://doi.org/10.3109/15622975.2011.575177

Jacobson, L., Ezra, A., Berger, U., Lavidor, M., 2012. Modulating oscillatory brain activity correlates of behavioral inhibition using transcranial direct current stimulation. Clin Neurophysiol 123, 979–984. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2011.09.016

Jahangard, L., Haghighi, M., Shyayganfard, M., Ahmadpanah, M., Sadeghi Bahmani, D., Bajoghli, H., Holsboer-Trachsler, E., Brand, S., 2016. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Improved Symptoms of Obsessive-Compulsive Disorder, but Also

Cognitive Performance: Results from a Randomized Clinical Trial with a Cross-Over Design and Sham Condition. Neuropsychobiology 73, 224–232. https://doi.org/10.1159/000446287

Jaisoorya, T.S., Reddy, Y.C.J., Srinath, S., Thennarasu, K., 2009. Sex differences in Indian patients with obsessive-compulsive disorder. Compr Psychiatry 50, 70–75. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2008.05.003

Janet, P., Raymond, F., 1903. Les obsessions et la psychasthénie. Felix Alcan.

Janssen, A.M., Oostendorp, T.F., Stegeman, D.F., 2014. The effect of local anatomy on the electric field induced by TMS: evaluation at 14 different target sites. Med Biol Eng Comput 52, 873–883. https://doi.org/10.1007/s11517-014-1190-6

Jenike, M.A., Hyman, S., Baer, L., Holland, A., Minichiello, W.E., Buttolph, L., Summergrad, P., Seymour, R., Ricciardi, J., 1990. A controlled trial of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder: implications for a serotonergic theory. Am J Psychiatry 147, 1209–1215. https://doi.org/10.1176/ajp.147.9.1209

Joffe, R.T., Swinson, R.P., Levitt, A.J., 1991. Acute psychostimulant challenge in primary obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychopharmacol 11, 237–241.

Jog, M.S., Kubota, Y., Connolly, C.I., Hillegaart, V., Graybiel, A.M., 1999. Building neural representations of habits. Science 286, 1745–1749. https://doi.org/10.1126/science.286.5445.1745

Kang, J.I., Kim, C.-H., Namkoong, K., Lee, C.-I., Kim, S.J., 2009. A randomized controlled study of sequentially applied repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 70, 1645–1651. https://doi.org/10.4088/JCP.08m04500

Karabanow, O., 1977. Double-blind controlled study in phobias and obsessions. J. Int. Med. Res. 5 Suppl 5, 42–48.

Kariuki-Nyuthe, C., Gomez-Mancilla, B., Stein, D.J., 2014. Obsessive compulsive disorder and the glutamatergic system. Curr Opin Psychiatry 27, 32–37. https://doi.org/10.1097/YCO.0000000000000017

Karno, M., Golding, J.M., Sorenson, S.B., Burnam, M.A., 1988. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. Arch. Gen. Psychiatry 45, 1094–1099.

Katz, R.J., DeVeaugh-Geiss, J., Landau, P., 1990. Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. Biol. Psychiatry 28, 401–414. https://doi.org/10.1016/0006-3223(90)90408-t

Keers, R., Uher, R., Huezo-Diaz, P., Smith, R., Jaffee, S., Rietschel, M., Henigsberg, N., Kozel, D., Mors, O., Maier, W., Zobel, A., Hauser, J., Souery, D., Placentino, A., Larsen, E.R., Dmitrzak-Weglarz, M., Gupta, B., Hoda, F., Craig, I., McGuffin, P., Farmer, A.E., Aitchison, K.J., 2011. Interaction between serotonin transporter gene variants and life events predicts response to antidepressants in the GENDEP project. Pharmacogenomics J. 11, 138–145. https://doi.org/10.1038/tpj.2010.14

Kerns, J.G., Cohen, J.D., MacDonald, A.W., Cho, R.Y., Stenger, V.A., Carter, C.S., 2004. Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. Science 303, 1023–1026. https://doi.org/10.1126/science.1089910

Khalkhali, M., Aram, S., Zarrabi, H., Kafie, M., Heidarzadeh, A., 2016. Lamotrigine Augmentation Versus Placebo in Serotonin Reuptake Inhibitors-Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: A Randomized Controlled Trial. Iran J Psychiatry 11, 104–114.

Kirchheiner, J., Nickchen, K., Bauer, M., Wong, M.-L., Licinio, J., Roots, I., Brockmöller, J., 2004. Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. Mol. Psychiatry 9, 442–473. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001494

Klomjai, W., Katz, R., Lackmy-Vallée, A., 2015. Basic principles of transcranial magnetic stimulation (TMS) and repetitive TMS (rTMS). Ann Phys Rehabil Med 58, 208–213. https://doi.org/10.1016/j.rehab.2015.05.005

Knecht, S., Sommer, J., Deppe, M., Steinsträter, O., 2005. Scalp position and efficacy of transcranial magnetic stimulation. Clin Neurophysiol 116, 1988–1993. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2005.04.016

Kobak, K.A., Greist, J.H., Jefferson, J.W., Katzelnick, D.J., Henk, H.J., 1998. Behavioral versus pharmacological treatments of obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. Psychopharmacology (Berl.) 136, 205–216. https://doi.org/10.1007/s002130050558

Koch, K., Wagner, G., Schachtzabel, C., Peikert, G., Schultz, C.C., Sauer, H., Schlösser, R.G., 2012. Aberrant anterior cingulate activation in obsessive-compulsive disorder is related to task complexity. Neuropsychologia 50, 958–964. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2012.02.002

Koran, L.M., 2000. Quality of life in obsessive-compulsive disorder. Psychiatr. Clin. North Am. 23, 509–517. https://doi.org/10.1016/s0193-953x(05)70177-5

Koran, L.M., Gamel, N.N., Choung, H.W., Smith, E.H., Aboujaoude, E.N., 2005. Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. J Clin Psychiatry 66, 515–520.

Koran, L.M., Hanna, G.L., Hollander, E., Nestadt, G., Simpson, H.B., American Psychiatric Association, 2007. Practice guideline for the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 164, 5–53.

Krause, B., Cohen Kadosh, R., 2014. Not all brains are created equal: the relevance of individual differences in responsiveness to transcranial electrical stimulation. Front Syst Neurosci 8, 25. https://doi.org/10.3389/fnsys.2014.00025

Kumar, N., Chadda, R.K., 2011. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the supplementary motor cortex in treatment refractory patients with obsessive compulsive disorder. Indian J Psychiatry 53, 340–342. https://doi.org/10.4103/0019-5545.91909

Kumar, S., Kumar, N., Verma, R., 2019. Safety and efficacy of adjunctive transcranial direct current stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label trial. Indian J Psychiatry 61, 327–334. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_509_18

Kumar, S., Singh, S., Chadda, R.K., Verma, R., Kumar, N., 2018. The Effect of Low-Frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation at Orbitofrontal Cortex in the Treatment of Patients With Medication-Refractory Obsessive-Compulsive Disorder: A Retrospective Open Study. J ECT 34, e16–e19. https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000462

Kuo, M.-F., Chen, P.-S., Nitsche, M.A., 2017. The application of tDCS for the treatment of psychiatric diseases. Int Rev Psychiatry 29, 146–167. https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1286299

Landeros-Weisenberger, A., Bloch, M.H., Kelmendi, B., Wegner, R., Nudel, J., Dombrowski, P., Pittenger, C., Krystal, J.H., Goodman, W.K., Leckman, J.F., Coric, V., 2010. Dimensional predictors of response to SRI pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder. J Affect Disord 121, 175–179. https://doi.org/10.1016/j.jad.2009.06.010

Lang, N., Siebner, H.R., Ernst, D., Nitsche, M.A., Paulus, W., Lemon, R.N., Rothwell, J.C., 2004. Preconditioning with transcranial direct current stimulation sensitizes the motor cortex to rapid-rate transcranial magnetic stimulation and controls the direction of after-effects. Biol. Psychiatry 56, 634–639. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.07.017

Langbour, N., Michel, V., Dilharreguy, B., Guehl, D., Allard, M., Burbaud, P., 2017. The Cortical Processing of Sensorimotor Sequences is Disrupted in Writer's Cramp. Cereb. Cortex 27, 2544–2559. https://doi.org/10.1093/cercor/bhw108

Laporte, S., Cucherat, M., 2007. Multiplicité des tests statistiques au cours d'un essai clinique Plus on cherche, plus on trouve…. Médecine thérapeutique 13, 293–297.

Leckman, J.F., Bloch, M.H., King, R.A., 2009. Symptom dimensions and subtypes of obsessive-compulsive disorder: a developmental perspective. Dialogues Clin Neurosci 11, 21–33.

Leckman, J.F., Grice, D.E., Boardman, J., Zhang, H., Vitale, A., Bondi, C., Alsobrook, J., Peterson, B.S., Cohen, D.J., Rasmussen, S.A., Goodman, W.K., McDougle, C.J., Pauls, D.L., 1997. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 154, 911–917. https://doi.org/10.1176/ajp.154.7.911

Lee, M., Kim, S.E., Kim, W.S., Lee, J., Yoo, H.K., Park, K.-D., Choi, K.-G., Jeong, S.-Y., Kim, B.G., Lee, H.W., 2013. Interaction of motor training and intermittent theta burst stimulation in modulating motor cortical plasticity: influence of BDNF Val66Met polymorphism. PLoS ONE 8, e57690. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057690

Lee, Y.-J., Koo, B.-H., Seo, W.-S., Kim, H.-G., Kim, J.-Y., Cheon, E.-J., 2017. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: An open-label pilot study. J Clin Neurosci 44, 264–268. https://doi.org/10.1016/j.jocn.2017.06.057

Leek, E.C., Johnston, S.J., 2009. Functional specialization in the supplementary motor complex. Nat. Rev. Neurosci. 10, 78; author reply 78. https://doi.org/10.1038/nrn2478-c1

Leek, E.C., Yuen, K.S.L., Johnston, S.J., 2016. Domain General Sequence Operations Contribute to Pre-SMA Involvement in Visuo-spatial Processing. Front Hum Neurosci 10, 9. https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00009

Lefaucheur, J.-P., André-Obadia, N., Antal, A., Ayache, S.S., Baeken, C., Benninger, D.H., Cantello, R.M., Cincotta, M., de Carvalho, M., De Ridder, D., Devanne, H., Di Lazzaro, V., Filipović, S.R., Hummel, F.C., Jääskeläinen, S.K., Kimiskidis, V.K., Koch, G., Langguth, B., Nyffeler, T., Oliviero, A., Padberg, F., Poulet, E., Rossi, S., Rossini, P.M., Rothwell, J.C., Schönfeldt-Lecuona, C., Siebner, H.R., Slotema, C.W., Stagg, C.J., Valls-Sole, J., Ziemann, U., Paulus, W., Garcia-Larrea, L., 2014. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). Clin Neurophysiol 125, 2150–2206. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2014.05.021

Lehéricy, S., Ducros, M., Van de Moortele, P.-F., Francois, C., Thivard, L., Poupon, C., Swindale, N., Ugurbil, K., Kim, D.-S., 2004. Diffusion tensor fiber tracking shows distinct corticostriatal circuits in humans. Ann. Neurol. 55, 522–529. https://doi.org/10.1002/ana.20030

Lensi, P., Cassano, G.B., Correddu, G., Ravagli, S., Kunovac, J.L., Akiskal, H.S., 1996. Obsessive-compulsive disorder. Familial-developmental history, symptomatology, comorbidity and course with special reference to gender-related differences. Br J Psychiatry 169, 101–107. https://doi.org/10.1192/bjp.169.1.101

Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri, S., Benjamin, J., Müller, C.R., Hamer, D.H., Murphy, D.L., 1996. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. Science 274, 1527–1531. https://doi.org/10.1126/science.274.5292.1527

Li, L.M., Uehara, K., Hanakawa, T., 2015. The contribution of interindividual factors to variability of response in transcranial direct current stimulation studies. Front Cell Neurosci 9, 181. https://doi.org/10.3389/fncel.2015.00181

Li, Y., Marques, L., Hinton, D.E., Wang, Y., Xiao, Z.-P., 2009. Symptom dimensions in Chinese patients with obsessive-compulsive disorder. CNS Neurosci Ther 15, 276–282. https://doi.org/10.1111/j.1755-5949.2009.00099.x

Li, Z., Ji, W., Li, D., Li, X., Feng, W., 2014. Microstructural abnormality in left nucleus accumbens predicts dysfunctional beliefs in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. Med. Sci. Monit. 20, 2275–2282. https://doi.org/10.12659/MSM.891102

Liao, J., Li, T., Dong, W., Wang, J., Tian, J., Liu, J., Quan, W., Yan, J., 2019. Reduced prefrontal-temporal cortical activation during verbal fluency task in obsessive-compulsive disorder: A multi-channel near-infrared spectroscopy study. J Psychiatr Res 109, 33–40. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2018.11.006

Lin, C.-X., Hu, Z., Yan, Z.-M., Li, W., Chen, Y.-S., Zhao, J.-H., Zhang, L.-Q., Zhao, B., Zhong, W.-T., Feng, D., 2015. Association between HTR2A T102C polymorphism and major depressive disorder: a meta-analysis in the Chinese population. Int J Clin Exp Med 8, 20897–20903.

Lisoway, A.J., Zai, G., Tiwari, A.K., Zai, C.C., Wigg, K., Goncalves, V., Zhang, D., Freeman, N., Müller, D.J., Kennedy, J.L., Richter, M.A., 2018. Pharmacogenetic evaluation of a DISP1 gene variant in antidepressant treatment of obsessive-compulsive disorder. Hum Psychopharmacol 33, e2659. https://doi.org/10.1002/hup.2659

Lochner, C., Kinnear, C.J., Hemmings, S.M.J., Seller, C., Niehaus, D.J.H., Knowles, J.A., Daniels, W., Moolman-Smook, J.C., Seedat, S., Stein, D.J., 2005. Hoarding in Obsessive-Compulsive Disorder: Clinical and Genetic Correlates. J. Clin. Psychiatry 66, 1155–1160. https://doi.org/10.4088/JCP.v66n0911

Lochner, C., McGregor, N., Hemmings, S., Harvey, B.H., Breet, E., Swanevelder, S., Stein, D.J., 2016. Symmetry symptoms in obsessive-compulsive disorder: clinical and genetic correlates. Braz J Psychiatry 38, 17–23. https://doi.org/10.1590/1516-4446-2014-1619

Lolas, F., 1977. Brain polarization: behavioral and therapeutic effects. Biol. Psychiatry 12, 37–47.

Lopez-Ibor, J.J., 1969. Intravenous perfusions of monochlorimipramine: technique and results. The present status of psychotropic drugs. Amsterdam: Excerpta Medica Foundation 519–21.

Lueken, U., Zierhut, K.C., Hahn, T., Straube, B., Kircher, T., Reif, A., Richter, J., Hamm, A., Wittchen, H.-U., Domschke, K., 2016. Neurobiological markers predicting treatment response in anxiety disorders: A systematic review and implications for clinical application. Neurosci Biobehav Rev 66, 143–162. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2016.04.005

Luppino, G., Matelli, M., Camarda, R., Rizzolatti, G., 1993. Corticocortical connections of area F3 (SMA-proper) and area F6 (pre-SMA) in the macaque monkey. J. Comp. Neurol. 338, 114–140. https://doi.org/10.1002/cne.903380109

Ma, J., Zhang, Z., Kang, L., Geng, D., Wang, Y., Wang, M., Cui, H., 2014. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) influences spatial cognition and modulates hippocampal structural synaptic plasticity in aging mice. Exp. Gerontol. 58, 256–268. https://doi.org/10.1016/j.exger.2014.08.011

Ma, X., Huang, Y., Liao, L., Jin, Y., 2014. A randomized double-blinded sham-controlled trial of α electroencephalogram-guided transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder. Chin. Med. J. 127, 601–606.

Ma, Z.-R., Shi, L.-J., 2014. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) augmentation of selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs) for SSRI-resistant obsessive-compulsive disorder (OCD): a meta-analysis of randomized controlled trials. Int J Clin Exp Med 7, 4897–4905.

Macek, J., Ptácek, P., Klíma, J., 2001. Rapid determination of citalopram in human plasma by high-performance liquid chromatography. J. Chromatogr. B Biomed. Sci. Appl. 755, 279–285. https://doi.org/10.1016/s0378-4347(01)00121-9

Macy, A.S., Theo, J.N., Kaufmann, S.C.V., Ghazzaoui, R.B., Pawlowski, P.A., Fakhry, H.I., Cassmassi, B.J., IsHak, W.W., 2013. Quality of life in obsessive compulsive disorder. CNS Spectr 18, 21–33. https://doi.org/10.1017/S1092852912000697

Maeda, F., Gangitano, M., Thall, M., Pascual-Leone, A., 2002. Inter- and intra-individual variability of paired-pulse curves with transcranial magnetic stimulation (TMS). Clin Neurophysiol 113, 376–382. https://doi.org/10.1016/s1388-2457(02)00008-1

Maina, G., Albert, U., Ziero, S., Bogetto, F., 2003. Antipsychotic augmentation for treatment resistant obsessive-compulsive disorder: what if antipsychotic is discontinued? Int Clin Psychopharmacol 18, 23–28. https://doi.org/10.1097/00004850-200301000-00004

Malenka, R.C., Bear, M.F., 2004. LTP and LTD: an embarrassment of riches. Neuron 44, 5–21. https://doi.org/10.1016/j.neuron.2004.09.012

Malhotra, A.K., Murphy, G.M., Kennedy, J.L., 2004. Pharmacogenetics of psychotropic drug response. Am J Psychiatry 161, 780–796. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.161.5.780

Mallet, L., Polosan, M., Jaafari, N., Baup, N., Welter, M.-L., Fontaine, D., du Montcel, S.T., Yelnik, J., Chéreau, I., Arbus, C., Raoul, S., Aouizerate, B., Damier, P., Chabardès, S., Czernecki, V., Ardouin, C., Krebs, M.-O., Bardinet, E., Chaynes, P., Burbaud, P., Cornu, P., Derost, P., Bougerol, T., Bataille, B., Mattei, V., Dormont, D., Devaux, B., Vérin, M., Houeto, J.-L., Pollak, P., Benabid, A.-L., Agid, Y., Krack, P., Millet, B., Pelissolo, A., STOC Study Group, 2008. Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. N. Engl. J. Med. 359, 2121–2134. https://doi.org/10.1056/NEJMoa0708514

Málly, J., Stone, T.W., Sinkó, G., Geisz, N., Dinya, E., 2018. Long term follow-up study of non-invasive brain stimulation (NBS) (rTMS and tDCS) in Parkinson's disease (PD). Strong age-dependency in the effect of NBS. Brain Res. Bull. 142, 78–87. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2018.06.014

Mancebo, M.C., Eisen, J.L., Pinto, A., Greenberg, B.D., Dyck, I.R., Rasmussen, S.A., 2006. The Brown Longitudinal Obsessive Compulsive Study: Treatments Received and Patient Impressions of Improvement. J. Clin. Psychiatry 67, 1713–1720. https://doi.org/10.4088/JCP.v67n1107

Mandelli, L., Emiliani, R., Porcelli, S., Fabbri, C., Albani, D., Serretti, A., 2014. Genes involved in neuroplasticity and stressful life events act on the short-term response to antidepressant treatment: a complex interplay between genetics and environment. Hum Psychopharmacol 29, 388–391. https://doi.org/10.1002/hup.2411

Mansur, C.G., Myczkowki, M.L., de Barros Cabral, S., Sartorelli, M. do C.B., Bellini, B.B., Dias, Á.M., Bernik, M.A., Marcolin, M.A., 2011. Placebo effect after prefrontal magnetic stimulation in the treatment of resistant obsessive-compulsive disorder: a randomized controlled trial. Int. J. Neuropsychopharm. 14, 1389–1397. https://doi.org/10.1017/S1461145711000575

Mantovani, A., Leckman, J.F., Grantz, H., King, R.A., Sporn, A.L., Lisanby, S.H., 2007. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Supplementary Motor Area in the treatment of Tourette Syndrome: report of two cases. Clin Neurophysiol 118, 2314–2315. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2007.07.011

Mantovani, A., Lisanby, S.H., Pieraccini, F., Ulivelli, M., Castrogiovanni, P., Rossi, S., 2006. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). Int. J. Neuropsychopharmacol. 9, 95–100. https://doi.org/10.1017/S1461145705005729

Mantovani, A., Simpson, H.B., Fallon, B.A., Rossi, S., Lisanby, S.H., 2010. Randomized sham-controlled trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. Int. J. Neuropsychopharmacol. 13, 217–227. https://doi.org/10.1017/S1461145709990435

Marazziti, D., Dell'Osso, L., Gemignani, A., Ciapparelli, A., Presta, S., Nasso, E.D., Pfanner, C., Cassano, G.B., 2001. Citalopram in refractory obsessive-compulsive disorder: an open study. Int Clin Psychopharmacol 16, 215–219. https://doi.org/10.1097/00004850-200107000-00005

Martinot, J.L., Allilaire, J.F., Mazoyer, B.M., Hantouche, E., Huret, J.D., Legaut-Demare, F., Deslauriers, A.G., Hardy, P., Pappata, S., Baron, J.C., 1990. Obsessive-compulsive disorder: a clinical, neuropsychological and positron emission tomography study. Acta Psychiatr Scand 82, 233–242. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.1990.tb03059.x

Mataix-Cols, D., Baer, L., Rauch, S.L., Jenike, M.A., 2000. Relation of factor-analyzed symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder to personality disorders. Acta Psychiatr Scand 102, 199–202. https://doi.org/10.1034/j.1600-0447.2000.102003199.x

Mataix-Cols, D., Fernández de la Cruz, L., Nordsletten, A.E., Lenhard, F., Isomura, K., Simpson, H.B., 2016. Towards an international expert consensus for defining treatment response, remission, recovery and relapse in obsessive-compulsive disorder. World Psychiatry 15, 80–81. https://doi.org/10.1002/wps.20299

Mataix-Cols, D., Frost, R.O., Pertusa, A., Clark, L.A., Saxena, S., Leckman, J.F., Stein, D.J., Matsunaga, H., Wilhelm, S., 2010. Hoarding disorder: a new diagnosis for DSM-V? Depress Anxiety 27, 556–572. https://doi.org/10.1002/da.20693

Mataix-Cols, D., Marks, I.M., Greist, J.H., Kobak, K.A., Baer, L., 2002. Obsessive-compulsive symptom dimensions as predictors of compliance with and response to behaviour therapy: results from a controlled trial. Psychother Psychosom 71, 255–262. https://doi.org/10.1159/000064812

Mataix-Cols, D., Rauch, S.L., Manzo, P.A., Jenike, M.A., Baer, L., 1999. Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 156, 1409–1416. https://doi.org/10.1176/ajp.156.9.1409

Mataix-Cols, D., Rosario-Campos, M.C. do, Leckman, J.F., 2005. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 162, 228–238. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.162.2.228

Mataix-Cols, D., van den Heuvel, O.A., 2006. Common and distinct neural correlates of obsessive-compulsive and related disorders. Psychiatr. Clin. North Am. 29, 391–410, viii. https://doi.org/10.1016/j.psc.2006.02.006

Matsunaga, H., Kiriike, N., Matsui, T., Oya, K., Iwasaki, Y., Koshimune, K., Miyata, A., Stein, D.J., 2002. Obsessive-compulsive disorder with poor insight. Compr Psychiatry 43, 150–157. https://doi.org/10.1053/comp.2002.30798

Matsuzaka, Y., Aizawa, H., Tanji, J., 1992. A motor area rostral to the supplementary motor area (presupplementary motor area) in the monkey: neuronal activity during a learned motor task. J. Neurophysiol. 68, 653–662. https://doi.org/10.1152/jn.1992.68.3.653

Mavissakalian, M., Turner, S.M., Michelson, L., Jacob, R., 1985. Tricyclic antidepressants in obsessive-compulsive disorder: antiobsessional or antidepressant agents? II. Am J Psychiatry 142, 572–576. https://doi.org/10.1176/ajp.142.5.572

McDonough, M., Kennedy, N., 2002. Pharmacological management of obsessive-compulsive disorder: a review for clinicians. Harv Rev Psychiatry 10, 127–137. https://doi.org/10.1080/10673220216215

McDougle, C.J., Epperson, C.N., Pelton, G.H., Wasylink, S., Price, L.H., 2000. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-

refractory obsessive-compulsive disorder. Arch. Gen. Psychiatry 57, 794–801. https://doi.org/10.1001/archpsyc.57.8.794

McDougle, C.J., Epperson, C.N., Price, L.H., Gelernter, J., 1998. Evidence for linkage disequilibrium between serotonin transporter protein gene (SLC6A4) and obsessive compulsive disorder. Mol. Psychiatry 3, 270–273. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4000391

McDougle, C.J., Goodman, W.K., Leckman, J.F., Lee, N.C., Heninger, G.R., Price, L.H., 1994. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. Arch. Gen. Psychiatry 51, 302–308. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950040046006

McDougle, C.J., Price, L.H., Goodman, W.K., Charney, D.S., Heninger, G.R., 1991. A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. J Clin Psychopharmacol 11, 175–184.

McGuire, P.K., Bench, C.J., Frith, C.D., Marks, I.M., Frackowiak, R.S., Dolan, R.J., 1994. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. Br J Psychiatry 164, 459–468.

McKay, D., Abramowitz, J.S., Calamari, J.E., Kyrios, M., Radomsky, A., Sookman, D., Taylor, S., Wilhelm, S., 2004. A critical evaluation of obsessive-compulsive disorder subtypes: symptoms versus mechanisms. Clin Psychol Rev 24, 283–313. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2004.04.003

Meinzer, M., Lindenberg, R., Sieg, M.M., Nachtigall, L., Ulm, L., Flöel, A., 2014. Transcranial direct current stimulation of the primary motor cortex improves word-retrieval in older adults. Front Aging Neurosci 6, 253. https://doi.org/10.3389/fnagi.2014.00253

Melloni, M., Urbistondo, C., Sedeño, L., Gelormini, C., Kichic, R., Ibanez, A., 2012. The extended fronto-striatal model of obsessive compulsive disorder: convergence from event-related potentials, neuropsychology and neuroimaging. Front Hum Neurosci 6, 259. https://doi.org/10.3389/fnhum.2012.00259

Menzies, L., Williams, G.B., Chamberlain, S.R., Ooi, C., Fineberg, N., Suckling, J., Sahakian, B.J., Robbins, T.W., Bullmore, E.T., 2008. White matter abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their first-degree relatives. Am J Psychiatry 165, 1308–1315. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2008.07101677

Miguel, E.C., Leckman, J.F., Rauch, S., do Rosario-Campos, M.C., Hounie, A.G., Mercadante, M.T., Chacon, P., Pauls, D.L., 2005. Obsessive-compulsive disorder phenotypes: implications for genetic studies. Mol. Psychiatry 10, 258–275. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001617

Miguita, K., Cordeiro, Q., Shavitt, R.G., Miguel, E.C., Vallada, H., 2011. Association study between genetic monoaminergic polymorphisms and OCD response to clomipramine treatment. Arq Neuropsiquiatr 69, 283–287. https://doi.org/10.1590/s0004-282x2011000300003

Millet, B., Dondaine, T., Reymann, J.-M., Bourguignon, A., Naudet, F., Jaafari, N., Drapier, D., Turmel, V., Mesbah, H., Vérin, M., Le Jeune, F., 2013. Obsessive compulsive disorder networks: positron emission tomography and neuropsychology provide new insights. PLoS ONE 8, e53241. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0053241

Millet, B., Kochman, F., Gallarda, T., Krebs, M.O., Demonfaucon, F., Barrot, I., Bourdel, M.C., Olié, J.P., Loo, H., Hantouche, E.G., 2004. Phenomenological and comorbid features associated in obsessive-compulsive disorder: influence of age of onset. J Affect Disord 79, 241–246. https://doi.org/10.1016/S0165-0327(02)00351-8

Miranda, P.C., Lomarev, M., Hallett, M., 2006. Modeling the current distribution during transcranial direct current stimulation. Clin Neurophysiol 117, 1623–1629. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.04.009

Mirkovic, B., Laurent, C., Podlipski, M.-A., Frebourg, T., Cohen, D., Gerardin, P., 2016. Genetic Association Studies of Suicidal Behavior: A Review of the Past 10 Years, Progress, Limitations, and Future Directions. Front. Psychiatry 7. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2016.00158

Modirrousta, M., Shams, E., Katz, C., Mansouri, B., Moussavi, Z., Sareen, J., Enns, M., 2015. THE EFFICACY OF DEEP REPETITIVE TRANSCRANIAL MAGNETIC STIMULATION OVER THE MEDIAL PREFRONTAL CORTEX IN OBSESSIVE COMPULSIVE DISORDER: RESULTS FROM AN OPEN-LABEL STUDY: Research Article: Deep Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation. Depress Anxiety 32, 445–450. https://doi.org/10.1002/da.22363

Mondino, M., Bennabi, D., Poulet, E., Galvao, F., Brunelin, J., Haffen, E., 2014. Can transcranial direct current stimulation (tDCS) alleviate symptoms and improve cognition in psychiatric disorders? World J. Biol. Psychiatry 15, 261–275. https://doi.org/10.3109/15622975.2013.876514

Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Hessenthaler, S., Fresnoza, S., Liebetanz, D., Paulus, W., Nitsche, M.A., 2013. Induction of Late LTP-Like Plasticity in the Human Motor Cortex by Repeated Non-Invasive Brain Stimulation. Brain Stimulation 6, 424–432. https://doi.org/10.1016/j.brs.2012.04.011

Monte-Silva, K., Kuo, M.-F., Liebetanz, D., Paulus, W., Nitsche, M.A., 2010. Shaping the optimal repetition interval for cathodal transcranial direct current stimulation (tDCS). J. Neurophysiol. 103, 1735–1740. https://doi.org/10.1152/jn.00924.2009

Montgomery, S.A., Montgomery, D.B., Fineberg, N., 1990. Early response with clomipramine in obsessive compulsive disorder--a placebo controlled study. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 14, 719–727. https://doi.org/10.1016/0278-5846(90)90042-f

Morault, P.M., Bourgeois, M., Laville, J., Bensch, C., Paty, J., 1997. Psychophysiological and clinical value of event-related potentials in obsessive-compulsive disorder. Biol. Psychiatry 42, 46–56. https://doi.org/10.1016/S0006-3223(96)00228-4

Moreira, P.S., Macoveanu, J., Marques, P., Coelho, A., Magalhães, R., Siebner, H.R., Soares, J.M., Sousa, N., Morgado, P., 2020. Altered response to risky decisions and reward in patients with obsessive–compulsive disorder. J Psychiatry Neurosci 45, 98–107. https://doi.org/10.1503/jpn.180226

Mostofsky, S.H., Simmonds, D.J., 2008. Response inhibition and response selection: two sides of the same coin. J Cogn Neurosci 20, 751–761. https://doi.org/10.1162/jocn.2008.20500

Mowla, A., Boostani, S., Dastgheib, S.A., 2016. Duloxetine Augmentation in Resistant Obsessive-Compulsive Disorder: A Double-Blind Controlled Clinical Trial. J Clin Psychopharmacol 36, 720–723. https://doi.org/10.1097/JCP.0000000000000592

Muellbacher, W., Ziemann, U., Boroojerdi, B., Cohen, L., Hallett, M., 2001. Role of the human motor cortex in rapid motor learning. Exp Brain Res 136, 431–438. https://doi.org/10.1007/s002210000614

Müller, D.J., Brandl, E.J., Hwang, R., Tiwari, A.K., Sturgess, J.E., Zai, C.C., Lieberman, J.A., Kennedy, J.L., Richter, M.A., 2012. The AmpliChip® CYP450 test and response to treatment in schizophrenia and obsessive compulsive disorder: a pilot study and focus on cases with abnormal CYP2D6 drug metabolism. Genet Test Mol Biomarkers 16, 897–903. https://doi.org/10.1089/gtmb.2011.0327

Müller, D.J., Kekin, I., Kao, A.C.C., Brandl, E.J., 2013. Towards the implementation of CYP2D6 and CYP2C19 genotypes in clinical practice: update and report from a pharmacogenetic service clinic. Int Rev Psychiatry 25, 554–571. https://doi.org/10.3109/09540261.2013.838944

Mundo, E., Bareggi, S.R., Pirola, R., Bellodi, L., 1999. Effect of acute intravenous clomipramine and antiobsessional response to proserotonergic drugs: is gender a predictive variable? Biol. Psychiatry 45, 290–294. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00027-4

Mundo, E., Bianchi, L., Bellodi, L., 1997. Efficacy of fluvoxamine, paroxetine, and citalopram in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a single-blind study. J Clin Psychopharmacol 17, 267–271. https://doi.org/10.1097/00004714-199708000-00005

Murphy, S.C., Palmer, L.M., Nyffeler, T., Müri, R.M., Larkum, M.E., 2016. Transcranial magnetic stimulation (TMS) inhibits cortical dendrites. Elife 5. https://doi.org/10.7554/eLife.13598

Nachev, P., Kennard, C., Husain, M., 2008. Functional role of the supplementary and pre-supplementary motor areas. Nat. Rev. Neurosci. 9, 856–869. https://doi.org/10.1038/nrn2478

Naderi, S., Faghih, H., Aqamolaei, A., Mortazavi, S.H., Mortezaei, A., Sahebolzamani, E., Rezaei, F., Akhondzadeh, S., 2019. Amantadine as adjuvant therapy in the treatment of moderate to severe obsessive-compulsive disorder: A double-blind randomized trial with placebo control. Psychiatry Clin. Neurosci. 73, 169–174. https://doi.org/10.1111/pcn.12803

Nahas, Z., Lomarev, M., Roberts, D.R., Shastri, A., Lorberbaum, J.P., Teneback, C., McConnell, K., Vincent, D.J., Li, X., George, M.S., Bohning, D.E., 2001. Unilateral left prefrontal transcranial magnetic stimulation (TMS) produces intensity-dependent bilateral effects as measured by interleaved BOLD fMRI. Biol. Psychiatry 50, 712–720. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(01)01199-4

Nakao, T., Kanba, S., 2019. Pathophysiology and treatment of hoarding disorder. Psychiatry Clin. Neurosci. 73, 370–375. https://doi.org/10.1111/pcn.12853

Nakao, T., Nakagawa, A., Nakatani, E., Nabeyama, M., Sanematsu, H., Yoshiura, T., Togao, O., Tomita, M., Masuda, Y., Yoshioka, K., Kuroki, T., Kanba, S., 2009. Working memory dysfunction in obsessive–compulsive disorder: A neuropsychological and functional MRI study. Journal of Psychiatric Research 43, 784–791. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2008.10.013

Nakao, T., Nakagawa, A., Yoshiura, T., Nakatani, E., Nabeyama, M., Yoshizato, C., Kudoh, A., Tada, K., Yoshioka, K., Kawamoto, M., Togao, O., Kanba, S., 2005. Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. Biol. Psychiatry 57, 901–910. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2004.12.039

Narayanaswamy, J.C., Jose, D., Chhabra, H., Agarwal, S.M., Shrinivasa, B., Hegde, A., Bose, A., Kalmady, S.V., Venkatasubramanian, G., Reddy, Y.C.J., 2015. Successful Application of Add-on Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) for Treatment of SSRI Resistant OCD. Brain Stimul 8, 655–657. https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.12.003

Narayanaswamy, J.C., Viswanath, B., Veshnal Cherian, A., Bada Math, S., Kandavel, T., Janardhan Reddy, Y.C., 2012. Impact of age of onset of illness on clinical phenotype in OCD. Psychiatry Res 200, 554–559. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.03.037

National Collaborating Centre for Mental Health, 2005. Obsessive–Compulsive Disorder: Core Interventions in the Treatment of Obsessive–Compulsive Disorder and Body Dysmorphic Disorder. Clinical Guideline 31.

Nauczyciel, C., Le Jeune, F., Naudet, F., Douabin, S., Esquevin, A., Vérin, M., Dondaine, T., Robert, G., Drapier, D., Millet, B., 2014. Repetitive transcranial magnetic stimulation

over the orbitofrontal cortex for obsessive-compulsive disorder: a double-blind, crossover study. Transl Psychiatry 4, e436. https://doi.org/10.1038/tp.2014.62

Navarro de Lara, L.I., Tik, M., Woletz, M., Frass-Kriegl, R., Moser, E., Laistler, E., Windischberger, C., 2017. High-sensitivity TMS/fMRI of the Human Motor Cortex Using a Dedicated Multichannel MR Coil. Neuroimage 150, 262–269. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2017.02.062

Nawani, H., Narayanaswamy, J.C., Basavaraju, S., Bose, A., Mahavir Agarwal, S., Venkatasubramanian, G., Janardhan Reddy, Y.C., 2018. Enhanced error related negativity amplitude in medication-naïve, comorbidity-free obsessive compulsive disorder. Psychiatry Res 262, 373–377. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.09.010

Nemeroff, C.B., Owens, M.J., 2003. Neuropharmacology of paroxetine. Psychopharmacol Bull 37 Suppl 1, 8–18.

Neziroglu, F., Pinto, A., Yaryura-Tobias, J.A., McKay, D., 2004. Overvalued ideation as a predictor of fluvoxamine response in patients with obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 125, 53–60. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2003.10.001

Nichols, D.E., Nichols, C.D., 2008. Serotonin receptors. Chem. Rev. 108, 1614–1641. https://doi.org/10.1021/cr078224o

Nielen, M.M.A., Den Boer, J.A., 2003. Neuropsychological performance of OCD patients before and after treatment with fluoxetine: evidence for persistent cognitive deficits. Psychol Med 33, 917–925. https://doi.org/10.1017/s0033291703007682

Nitsche, M.A., Cohen, L.G., Wassermann, E.M., Priori, A., Lang, N., Antal, A., Paulus, W., Hummel, F., Boggio, P.S., Fregni, F., Pascual-Leone, A., 2008. Transcranial direct current stimulation: State of the art 2008. Brain Stimul 1, 206–223. https://doi.org/10.1016/j.brs.2008.06.004

Nitsche, M.A., Niehaus, L., Hoffmann, K.T., Hengst, S., Liebetanz, D., Paulus, W., Meyer, B.-U., 2004. MRI study of human brain exposed to weak direct current stimulation of the frontal cortex. Clin Neurophysiol 115, 2419–2423. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.05.001

Nitsche, M.A., Paulus, W., 2011. Transcranial direct current stimulation--update 2011. Restor. Neurol. Neurosci. 29, 463–492. https://doi.org/10.3233/RNN-2011-0618

Nitsche, M.A., Paulus, W., 2001. Sustained excitability elevations induced by transcranial DC motor cortex stimulation in humans. Neurology 57, 1899–1901.

Nitsche, M.A., Paulus, W., 2000. Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. J. Physiol. (Lond.) 527 Pt 3, 633–639.

Norman, L.J., Taylor, S.F., Liu, Y., Radua, J., Chye, Y., De Wit, S.J., Huyser, C., Karahanoglu, F.I., Luks, T., Manoach, D., Mathews, C., Rubia, K., Suo, C., van den Heuvel, O.A., Yücel, M., Fitzgerald, K., 2018. Error Processing and Inhibitory Control in Obsessive-Compulsive Disorder: A Meta-analysis Using Statistical Parametric Maps. Biol. Psychiatry. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2018.11.010

Oberman, L., Edwards, D., Eldaief, M., Pascual-Leone, A., 2011. Safety of theta burst transcranial magnetic stimulation: a systematic review of the literature. J Clin Neurophysiol 28, 67–74. https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e318205135f

Oberman, L.M., Pascual-Leone, A., 2009. Report of seizure induced by continuous theta burst stimulation. Brain Stimul 2, 246–247. https://doi.org/10.1016/j.brs.2009.03.003

Obeso, I., Wilkinson, L., Teo, J.T., Talelli, P., Rothwell, J.C., Jahanshahi, M., 2017. Theta burst magnetic stimulation over the pre-supplementary motor area improves motor inhibition. Brain Stimul 10, 944–951. https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.05.008

Obeso, J.A., Marin, C., Rodriguez-Oroz, C., Blesa, J., Benitez-Temiño, B., Mena-Segovia, J., Rodríguez, M., Olanow, C.W., 2008. The basal ganglia in Parkinson's disease: current

concepts and unexplained observations. Ann. Neurol. 64 Suppl 2, S30-46. https://doi.org/10.1002/ana.21481

Opitz, A., Paulus, W., Will, S., Antunes, A., Thielscher, A., 2015. Determinants of the electric field during transcranial direct current stimulation. Neuroimage 109, 140–150. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2015.01.033

Overbeek, T., Schruers, K., Vermetten, E., Griez, E., 2002. Comorbidity of obsessive-compulsive disorder and depression: prevalence, symptom severity, and treatment effect. J Clin Psychiatry 63, 1106–1112.

Owens, M.J., Rosenbaum, J.F., 2002. Escitalopram: a second-generation SSRI. CNS Spectr 7, 34–39. https://doi.org/10.1017/s1092852900028583

Pallanti, S., Grassi, G., 2014. Pharmacologic treatment of obsessive-compulsive disorder comorbidity. Expert Opin Pharmacother 15, 2543–2552. https://doi.org/10.1517/14656566.2014.964208

Pallanti, S., Hollander, E., Bienstock, C., Koran, L., Leckman, J., Marazziti, D., Pato, M., Stein, D., Zohar, J., International Treatment Refractory OCD Consortium, 2002. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. Int. J. Neuropsychopharmacol. 5, 181–191. https://doi.org/10.1017/S1461145702002900

Pallanti, S., Quercioli, L., 2006. Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 30, 400–412. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2005.11.028

Parent, A., 1990. Extrinsic connections of the basal ganglia. Trends Neurosci. 13, 254–258. https://doi.org/10.1016/0166-2236(90)90105-j

Pascual-Leone, A., Valls-Solé, J., Wassermann, E.M., Hallett, M., 1994. Responses to rapid-rate transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. Brain 117 (Pt 4), 847–858. https://doi.org/10.1093/brain/117.4.847

Passingham, R.E., Bengtsson, S.L., Lau, H.C., 2010. Medial frontal cortex: from self-generated action to reflection on one's own performance. Trends Cogn. Sci. (Regul. Ed.) 14, 16–21. https://doi.org/10.1016/j.tics.2009.11.001

Pauls, D.L., 2010. The genetics of obsessive-compulsive disorder: a review. Dialogues Clin Neurosci 12, 149–163.

Pauls, D.L., Abramovitch, A., Rauch, S.L., Geller, D.A., 2014a. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. Nat. Rev. Neurosci. 15, 410–424. https://doi.org/10.1038/nrn3746

Pauls, D.L., Abramovitch, A., Rauch, S.L., Geller, D.A., 2014b. Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. Nat. Rev. Neurosci. 15, 410–424. https://doi.org/10.1038/nrn3746

Pauls, D.L., Alsobrook, J.P., Goodman, W., Rasmussen, S., Leckman, J.F., 1995. A family study of obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 152, 76–84. https://doi.org/10.1176/ajp.152.1.76

Paulus, M.P., 2007. Decision-making dysfunctions in psychiatry--altered homeostatic processing? Science 318, 602–606. https://doi.org/10.1126/science.1142997

Paus, T., Jech, R., Thompson, C.J., Comeau, R., Peters, T., Evans, A.C., 1997. Transcranial magnetic stimulation during positron emission tomography: a new method for studying connectivity of the human cerebral cortex. J. Neurosci. 17, 3178–3184.

Paydary, K., Akamaloo, A., Ahmadipour, A., Pishgar, F., Emamzadehfard, S., Akhondzadeh, S., 2016. N-acetylcysteine augmentation therapy for moderate-to-severe obsessive-compulsive disorder: randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Pharm Ther 41, 214–219. https://doi.org/10.1111/jcpt.12370

Pelissolo, A., Harika-Germaneau, G., Rachid, F., Gaudeau-Bosma, C., Tanguy, M.-L., BenAdhira, R., Bouaziz, N., Popa, T., Wassouf, I., Saba, G., Januel, D., Jaafari, N., 2016. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation to Supplementary Motor Area in Refractory Obsessive-Compulsive Disorder Treatment: a Sham-Controlled Trial. Int. J. Neuropsychopharmacol. 19. https://doi.org/10.1093/ijnp/pyw025

Pfurtscheller, G., 1970. The use of spectral analysis to determine the cortical adaptation time course from extracranially recorded responses in man. Med Biol Eng 8, 367–372. https://doi.org/10.1007/bf02477664

Phelps, N.J., Cates, M.E., 2005. The role of venlafaxine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Ann Pharmacother 39, 136–140. https://doi.org/10.1345/aph.1E362

Phillips, C.V., 2003. Quantifying and reporting uncertainty from systematic errors. Epidemiology 14, 459–466. https://doi.org/10.1097/01.ede.0000072106.65262.ae

Phillips, M.L., Mataix-Cols, D., 2004. Patterns of neural response to emotive stimuli distinguish the different symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. CNS Spectr 9, 275–283. https://doi.org/10.1017/s1092852900009214

Picard, N., Strick, P.L., 2001. Imaging the premotor areas. Curr. Opin. Neurobiol. 11, 663–672. https://doi.org/10.1016/s0959-4388(01)00266-5

Pigott, T.A., 1999. Gender differences in the epidemiology and treatment of anxiety disorders. J Clin Psychiatry 60 Suppl 18, 4–15.

Pigott, T.A., L'Heureux, F., Dubbert, B., Bernstein, S., Murphy, D.L., 1994. Obsessive compulsive disorder: comorbid conditions. J Clin Psychiatry 55 Suppl, 15–27; discussion 28-32.

Pigott, T.A., Seay, S.M., 1999. A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 60, 101–106. https://doi.org/10.4088/jcp.v60n0206

Pinto, A., Mancebo, M.C., Eisen, J.L., Pagano, M.E., Rasmussen, S.A., 2006. The Brown Longitudinal Obsessive Compulsive Study: clinical features and symptoms of the sample at intake. J Clin Psychiatry 67, 703–711. https://doi.org/10.4088/jcp.v67n0503

Pittenger, C., 2015. Glutamate modulators in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Psychiatr Ann 45, 308–315. https://doi.org/10.3928/00485713-20150602-06

Polanía, R., Nitsche, M.A., Ruff, C.C., 2018. Studying and modifying brain function with non-invasive brain stimulation. Nat. Neurosci. 21, 174–187. https://doi.org/10.1038/s41593-017-0054-4

Porcelli, S., Fabbri, C., Spina, E., Serretti, A., De Ronchi, D., 2011. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 enzymes and antidepressant metabolism. Expert Opin Drug Metab Toxicol 7, 1101–1115. https://doi.org/10.1517/17425255.2011.597740

Poreisz, C., Boros, K., Antal, A., Paulus, W., 2007. Safety aspects of transcranial direct current stimulation concerning healthy subjects and patients. Brain Res. Bull. 72, 208–214. https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2007.01.004

Posner, J., Marsh, R., Maia, T.V., Peterson, B.S., Gruber, A., Simpson, H.B., 2014. Reduced functional connectivity within the limbic cortico-striato-thalamo-cortical loop in unmedicated adults with obsessive-compulsive disorder. Hum Brain Mapp 35, 2852–2860. https://doi.org/10.1002/hbm.22371

Postuma, R.B., Dagher, A., 2006. Basal ganglia functional connectivity based on a meta-analysis of 126 positron emission tomography and functional magnetic resonance imaging publications. Cereb. Cortex 16, 1508–1521. https://doi.org/10.1093/cercor/bhj088

Prasko, J., Pasková, B., Záleský, R., Novák, T., Kopecek, M., Bares, M., Horácek, J., 2006. The effect of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) on symptoms in obsessive

compulsive disorder. A randomized, double blind, sham controlled study. Neuro Endocrinol. Lett. 27, 327–332.

Price, R., Salavati, B., Graff-Guerrero, A., Blumberger, D.M., Mulsant, B.H., Daskalakis, Z.J., Rajji, T.K., 2014. Effects of antipsychotic D2 antagonists on long-term potentiation in animals and implications for human studies. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 54, 83–91. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2014.05.001

Procyk, E., Tanaka, Y.L., Joseph, J.P., 2000. Anterior cingulate activity during routine and non-routine sequential behaviors in macaques. Nat. Neurosci. 3, 502–508. https://doi.org/10.1038/74880

Qin, H., Samuels, J.F., Wang, Y., Zhu, Y., Grados, M.A., Riddle, M.A., Greenberg, B.D., Knowles, J.A., Fyer, A.J., McCracken, J.T., Murphy, D.L., Rasmussen, S.A., Cullen, B.A., Piacentini, J., Geller, D., Stewart, S.E., Pauls, D., Bienvenu, O.J., Goes, F.S., Maher, B., Pulver, A.E., Valle, D., Lange, C., Mattheisen, M., McLaughlin, N.C., Liang, K.-Y., Nurmi, E.L., Askland, K.D., Nestadt, G., Shugart, Y.Y., 2016. Whole-genome association analysis of treatment response in obsessive-compulsive disorder. Mol. Psychiatry 21, 270–276. https://doi.org/10.1038/mp.2015.32

Quartarone, A., Bagnato, S., Rizzo, V., Morgante, F., Sant'angelo, A., Battaglia, F., Messina, C., Siebner, H.R., Girlanda, P., 2005. Distinct changes in cortical and spinal excitability following high-frequency repetitive TMS to the human motor cortex. Exp Brain Res 161, 114–124. https://doi.org/10.1007/s00221-004-2052-5

Rachid, F., 2019. Accelerated transcranial magnetic stimulation for the treatment of Patients with depression: A review. Asian J Psychiatr 40, 71–75. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2019.02.003

Rao, S., Han, X., Shi, M., Siu, C.O., Waye, M.M.Y., Liu, G., Wing, Y.K., 2019. Associations of the serotonin transporter promoter polymorphism (5-HTTLPR) with bipolar disorder and treatment response: A systematic review and meta-analysis. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 89, 214–226. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.08.035

Rapoport, J.L., Ryland, D.H., Kriete, M., 1992. Drug treatment of canine acral lick. An animal model of obsessive-compulsive disorder. Arch. Gen. Psychiatry 49, 517–521. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1992.01820070011002

Rasmussen, S.A., Eisen, J.L., 1992. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 53 Suppl, 4–10.

Rasmussen, S.A., Eisen, J.L., 1990. Epidemiology of obsessive compulsive disorder. J Clin Psychiatry 51 Suppl, 10–13; discussion 14.

Rasmussen, S.A., Tsuang, M.T., 1986. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 143, 317–322. https://doi.org/10.1176/ajp.143.3.317

Rauch, S.L., Bates, J.F., Grachev, I.D., 1997. Obsessive-Compulsive Disorder. Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America 6, 365–382. https://doi.org/10.1016/S1056-4993(18)30309-2

Rauch, S.L., Britton, J.C., 2010. Developmental neuroimaging studies of OCD: the maturation of a field. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 49, 1186–1188. https://doi.org/10.1016/j.jaac.2010.08.016

Rauch, S.L., Wedig, M.M., Wright, C.I., Martis, B., McMullin, K.G., Shin, L.M., Cannistraro, P.A., Wilhelm, S., 2007. Functional magnetic resonance imaging study of regional brain activation during implicit sequence learning in obsessive-compulsive disorder. Biol. Psychiatry 61, 330–336. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.12.012

Ravi Kishore, V., Samar, R., Janardhan Reddy, Y.C., Chandrasekhar, C.R., Thennarasu, K., 2004. Clinical characteristics and treatment response in poor and good insight

obsessive-compulsive disorder. Eur. Psychiatry 19, 202–208. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2003.12.005

Ravizza, L., Barzega, G., Bellino, S., Bogetto, F., Maina, G., 1995. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. J Clin Psychiatry 56, 368–373.

Real, E., Gratacòs, M., Labad, J., Alonso, P., Escaramís, G., Segalàs, C., Subirà, M., López-Solà, C., Estivill, X., Menchón, J.M., 2013. Interaction of SLC1A1 gene variants and life stress on pharmacological resistance in obsessive-compulsive disorder. Pharmacogenomics J. 13, 470–475. https://doi.org/10.1038/tpj.2012.30

Real, E., Gratacòs, M., Soria, V., Escaramís, G., Alonso, P., Segalàs, C., Bayés, M., de Cid, R., Menchón, J.M., Estivill, X., 2009. A brain-derived neurotrophic factor haplotype is associated with therapeutic response in obsessive-compulsive disorder. Biol. Psychiatry 66, 674–680. https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2009.05.017

Real, E., Labad, J., Alonso, P., Segalàs, C., Jiménez-Murcia, S., Bueno, B., Subirà, M., Vallejo, J., Menchón, J.M., 2011. Stressful life events at onset of obsessive-compulsive disorder are associated with a distinct clinical pattern. Depress Anxiety 28, 367–376. https://doi.org/10.1002/da.20792

Reddy, Y.C.J., Alur, A.M., Manjunath, S., Kandavel, T., Math, S.B., 2010. Long-Term Follow-Up Study of Patients With Serotonin Reuptake Inhibitor-Nonresponsive Obsessive-Compulsive Disorder: Journal of Clinical Psychopharmacology 30, 267–272. https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3181dbfb53

Rehn, S., Eslick, G.D., Brakoulias, V., 2018. A Meta-Analysis of the Effectiveness of Different Cortical Targets Used in Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation (rTMS) for the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorder (OCD). Psychiatr Q. https://doi.org/10.1007/s11126-018-9566-7

Remijnse, P.L., Nielen, M.M.A., van Balkom, A.J.L.M., Cath, D.C., van Oppen, P., Uylings, H.B.M., Veltman, D.J., 2006. Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. Arch. Gen. Psychiatry 63, 1225–1236. https://doi.org/10.1001/archpsyc.63.11.1225

Rodriguez, C.I., Bender, J., Marcus, S.M., Snape, M., Rynn, M., Simpson, H.B., 2010. Minocycline augmentation of pharmacotherapy in obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. J Clin Psychiatry 71, 1247–1249. https://doi.org/10.4088/JCP.09l05805blu

Rodriguez, C.I., Kegeles, L.S., Levinson, A., Feng, T., Marcus, S.M., Vermes, D., Flood, P., Simpson, H.B., 2013. Randomized controlled crossover trial of ketamine in obsessive-compulsive disorder: proof-of-concept. Neuropsychopharmacology 38, 2475–2483. https://doi.org/10.1038/npp.2013.150

Rodriguez-Oroz, M.C., Jahanshahi, M., Krack, P., Litvan, I., Macias, R., Bezard, E., Obeso, J.A., 2009. Initial clinical manifestations of Parkinson's disease: features and pathophysiological mechanisms. The Lancet Neurology 8, 1128–1139. https://doi.org/10.1016/S1474-4422(09)70293-5

Roh, K.S., Shin, M.S., Kim, M.-S., Ha, T.-H., Shin, Y.-W., Lee, K.J., Kwon, J.S., 2005. Persistent cognitive dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder: a naturalistic study. Psychiatry Clin. Neurosci. 59, 539–545. https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2005.01411.x

Rosario-Campos, M.C., Leckman, J.F., Mercadante, M.T., Shavitt, R.G., Prado, H.S., Sada, P., Zamignani, D., Miguel, E.C., 2001. Adults with early-onset obsessive-compulsive disorder. Am J Psychiatry 158, 1899–1903. https://doi.org/10.1176/appi.ajp.158.11.1899

Rosario-Campos, M.C., Miguel, E.C., Quatrano, S., Chacon, P., Ferrao, Y., Findley, D., Katsovich, L., Scahill, L., King, R.A., Woody, S.R., Tolin, D., Hollander, E., Kano, Y.,

Leckman, J.F., 2006. The Dimensional Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (DY-BOCS): an instrument for assessing obsessive-compulsive symptom dimensions. Mol. Psychiatry 11, 495–504. https://doi.org/10.1038/sj.mp.4001798

Rosenkilde, C.E., Rosvold, H.E., Mishkin, M., 1981. Time discrimination with positional responses after selective prefrontal lesions in monkeys. Brain Res. 210, 129–144. https://doi.org/10.1016/0006-8993(81)90890-8

Rossi, S., Hallett, M., Rossini, P.M., Pascual-Leone, A., Safety of TMS Consensus Group, 2009. Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. Clin Neurophysiol 120, 2008–2039. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2009.08.016

Rossini, P.M., Barker, A.T., Berardelli, A., Caramia, M.D., Caruso, G., Cracco, R.Q., Dimitrijević, M.R., Hallett, M., Katayama, Y., Lücking, C.H., 1994. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 91, 79–92. https://doi.org/10.1016/0013-4694(94)90029-9

Rossini, P.M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L.G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., Di Lazzaro, V., Ferreri, F., Fitzgerald, P.B., George, M.S., Hallett, M., Lefaucheur, J.P., Langguth, B., Matsumoto, H., Miniussi, C., Nitsche, M.A., Pascual-Leone, A., Paulus, W., Rossi, S., Rothwell, J.C., Siebner, H.R., Ugawa, Y., Walsh, V., Ziemann, U., 2015. Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. Clin Neurophysiol 126, 1071–1107. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.02.001

Roth, Y., Amir, A., Levkovitz, Y., Zangen, A., 2007. Three-dimensional distribution of the electric field induced in the brain by transcranial magnetic stimulation using figure-8 and deep H-coils. J Clin Neurophysiol 24, 31–38. https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e31802fa393

Rottschy, C., Langner, R., Dogan, I., Reetz, K., Laird, A.R., Schulz, J.B., Fox, P.T., Eickhoff, S.B., 2012. Modelling neural correlates of working memory: a coordinate-based meta-analysis. Neuroimage 60, 830–846. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.11.050

Rouder, J.N., Speckman, P.L., Sun, D., Morey, R.D., Iverson, G., 2009. Bayesian t tests for accepting and rejecting the null hypothesis. Psychonomic Bulletin & Review 16, 225–237. https://doi.org/10.3758/PBR.16.2.225

Rudberg, I., Hendset, M., Uthus, L.H., Molden, E., Refsum, H., 2006. Heterozygous Mutation in CYP2C19 Significantly Increases the Concentration/Dose Ratio of Racemic Citalopram and Escitalopram (S-citalopram): Therapeutic Drug Monitoring 28, 102–105. https://doi.org/10.1097/01.ftd.0000189899.23931.76

Rudberg, I., Mohebi, B., Hermann, M., Refsum, H., Molden, E., 2008. Impact of the Ultrarapid CYP2C19*17 Allele on Serum Concentration of Escitalopram in Psychiatric Patients. Clin Pharmacol Ther 83, 322–327. https://doi.org/10.1038/sj.clpt.6100291

Rufer, M., Fricke, S., Moritz, S., Kloss, M., Hand, I., 2006. Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder: prediction of cognitive-behavior therapy outcome. Acta Psychiatr Scand 113, 440–446. https://doi.org/10.1111/j.1600-0447.2005.00682.x

Ruff, C.C., Blankenburg, F., Bjoertomt, O., Bestmann, S., Freeman, E., Haynes, J.-D., Rees, G., Josephs, O., Deichmann, R., Driver, J., 2006. Concurrent TMS-fMRI and psychophysics reveal frontal influences on human retinotopic visual cortex. Curr. Biol. 16, 1479–1488. https://doi.org/10.1016/j.cub.2006.06.057

Ruffini, C., Locatelli, M., Lucca, A., Benedetti, F., Insacco, C., Smeraldi, E., 2009. Augmentation effect of repetitive transcranial magnetic stimulation over the

orbitofrontal cortex in drug-resistant obsessive-compulsive disorder patients: a controlled investigation. Prim Care Companion J Clin Psychiatry 11, 226–230. https://doi.org/10.4088/PCC.08m00663

Rush, S., Driscoll, D.A., 1968. Current distribution in the brain from surface electrodes. Anesth. Analg. 47, 717–723.

Rusjan, P.M., Barr, M.S., Farzan, F., Arenovich, T., Maller, J.J., Fitzgerald, P.B., Daskalakis, Z.J., 2010. Optimal transcranial magnetic stimulation coil placement for targeting the dorsolateral prefrontal cortex using novel magnetic resonance image-guided neuronavigation. Hum Brain Mapp 31, 1643–1652. https://doi.org/10.1002/hbm.20964

Rybakowski, J.K., 2013. Genetic influences on response to mood stabilizers in bipolar disorder: current status of knowledge. CNS Drugs 27, 165–173. https://doi.org/10.1007/s40263-013-0040-7

Rzesnitzek, L., Hariz, M., Krauss, J.K., 2019. The Origins of Human Functional Stereotaxis: A Reappraisal. Stereotact Funct Neurosurg 97, 49–54. https://doi.org/10.1159/000496157

Sachdev, P.S., Loo, C.K., Mitchell, P.B., McFARQUHAR, T.F., Malhi, G.S., 2007. Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of obsessive compulsive disorder: a double-blind controlled investigation. Psychol. Med. 37, 1645–1649. https://doi.org/10.1017/S0033291707001092

Sachdev, P.S., Malhi, G.S., 2005. Obsessive-compulsive behaviour: a disorder of decision-making. Aust N Z J Psychiatry 39, 757–763. https://doi.org/10.1080/j.1440-1614.2005.01680.x

Sachdev, P.S., McBride, R., Loo, C.K., Mitchell, P.B., Malhi, G.S., Croker, V.M., 2001. Right versus left prefrontal transcranial magnetic stimulation for obsessive-compulsive disorder: a preliminary investigation. J Clin Psychiatry 62, 981–984. https://doi.org/10.4088/jcp.v62n1211

Sale, M.V., Mattingley, J.B., Zalesky, A., Cocchi, L., 2015. Imaging human brain networks to improve the clinical efficacy of non-invasive brain stimulation. Neurosci Biobehav Rev 57, 187–198. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2015.09.010

Salkovskis, P.M., 1985. Obsessional-compulsive problems: a cognitive-behavioural analysis. Behav Res Ther 23, 571–583. https://doi.org/10.1016/0005-7967(85)90105-6

Samuels, J., Bienvenu, O.J., Riddle, M.A., Cullen, B. a. M., Grados, M.A., Liang, K.Y., Hoehn-Saric, R., Nestadt, G., 2002. Hoarding in obsessive compulsive disorder: results from a case-control study. Behav Res Ther 40, 517–528. https://doi.org/10.1016/s0005-7967(01)00026-2

Sarkhel, S., Sinha, V.K., Praharaj, S.K., 2010. Adjunctive high-frequency right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) was not effective in obsessive–compulsive disorder but improved secondary depression. Journal of Anxiety Disorders 24, 535–539. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2010.03.011

Saxena, S., Brody, A.L., Maidment, K.M., Baxter, L.R., 2007. Paroxetine treatment of compulsive hoarding. J Psychiatr Res 41, 481–487. https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2006.05.001

Saxena, S., Brody, A.L., Schwartz, J.M., Baxter, L.R., 1998. Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. Br J Psychiatry Suppl 26–37.

Sayyah, M., Boostani, H., Pakseresht, S., Malayeri, A., 2011. A preliminary randomized double-blind clinical trial on the efficacy of celecoxib as an adjunct in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 189, 403–406. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2011.01.019

Schestatsky, P., Simis, M., Freeman, R., Pascual-Leone, A., Fregni, F., 2013. Non-invasive brain stimulation and the autonomic nervous system. Clin Neurophysiol 124, 1716–1728. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2013.03.020

Schulz, K.F., 1995. Empirical Evidence of Bias: Dimensions of Methodological Quality Associated With Estimates of Treatment Effects in Controlled Trials. JAMA 273, 408. https://doi.org/10.1001/jama.1995.03520290060030

Schulze, L., Remington, G., Giacobbe, P., Kennedy, S.H., Blumberger, D.M., Daskalakis, Z.J., Downar, J., 2017. Effect of antipsychotic pharmacotherapy on clinical outcomes of intermittent theta-burst stimulation for refractory depression. J Psychopharmacol 31, 312–319. https://doi.org/10.1177/0269881116675516

Segaert, K., Menenti, L., Weber, K., Petersson, K.M., Hagoort, P., 2012. Shared syntax in language production and language comprehension--an FMRI study. Cereb. Cortex 22, 1662–1670. https://doi.org/10.1093/cercor/bhr249

Selvi, Y., Atli, A., Aydin, A., Yener, H.I., 2011. Aripiprazole-related acute transient myopia and diplopia: a case report. J Clin Psychopharmacol 31, 249–250. https://doi.org/10.1097/JCP.0b013e3182103493

Seo, H.-J., Jung, Y.-E., Lim, H.K., Um, Y.-H., Lee, C.U., Chae, J.-H., 2016. Adjunctive Low-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation over the Right Dorsolateral Prefrontal Cortex in Patients with Treatment-resistant Obsessive-compulsive Disorder: A Randomized Controlled Trial. Clin Psychopharmacol Neurosci 14, 153–160. https://doi.org/10.9758/cpn.2016.14.2.153

Serretti, A., Fabbri, C., Pellegrini, S., Porcelli, S., Politi, P., Bellino, S., Menchetti, M., Mariotti, V., Demi, C., Martinelli, V., Cappucciati, M., Bozzatello, P., Brignolo, E., Brambilla, P., Pae, C.-U., Balestrieri, M., De Ronchi, D., 2013. No effect of serotoninergic gene variants on response to interpersonal counseling and antidepressants in major depression. Psychiatry Investig 10, 180–189. https://doi.org/10.4306/pi.2013.10.2.180

Shafran, R., 2001. Obsessive-Compulsive Disorder in Children and Adolescents. Child psychol. psychiatr. rev. 6, 50–58. https://doi.org/10.1017/S1360641701002544

Shan, P.W., Liu, W., Liu, C., Han, Y., Wang, L., Chen, Q., Tian, H., Sun, X., Luan, S., Lin, X., Jiang, D., Zhuo, C., 2019. Aberrant functional connectivity density in patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: a pilot study. J. Int. Med. Res. 47, 2434–2445. https://doi.org/10.1177/0300060518807058

Shavitt, R.G., Belotto, C., Curi, M., Hounie, A.G., Rosário-Campos, M.C., Diniz, J.B., Ferrão, Y.A., Pato, M.T., Miguel, E.C., 2006. Clinical features associated with treatment response in obsessive-compulsive disorder. Compr Psychiatry 47, 276–281. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2005.09.001

Shavitt, R.G., Requena, G., Alonso, P., Zai, G., Costa, D.L.C., de Bragança Pereira, C.A., do Rosário, M.C., Morais, I., Fontenelle, L., Cappi, C., Kennedy, J., Menchon, J.M., Miguel, E., Richter, P.M.A., 2017a. Quantifying dimensional severity of obsessive-compulsive disorder for neurobiological research. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 79, 206–212. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.037

Shavitt, R.G., Requena, G., Alonso, P., Zai, G., Costa, D.L.C., de Bragança Pereira, C.A., do Rosário, M.C., Morais, I., Fontenelle, L., Cappi, C., Kennedy, J., Menchon, J.M., Miguel, E., Richter, P.M.A., 2017b. Quantifying dimensional severity of obsessive-compulsive disorder for neurobiological research. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 79, 206–212. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.06.037

Shavitt, R.G., Valério, C., Fossaluza, V., da Silva, E.M., Cordeiro, Q., Diniz, J.B., Belotto-Silva, C., Cordioli, A.V., Mari, J., Miguel, E.C., 2010. The impact of trauma and post-traumatic stress disorder on the treatment response of patients with obsessive-compulsive disorder. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci 260, 91–99. https://doi.org/10.1007/s00406-009-0015-3

Sheehan, D.V., 2001. Attaining remission in generalized anxiety disorder: venlafaxine extended release comparative data. J Clin Psychiatry 62 Suppl 19, 26–31.

Sheehan, D.V., Lecrubier, Y., Sheehan, K.H., Amorim, P., Janavs, J., Weiller, E., Hergueta, T., Baker, R., Dunbar, G.C., 1998. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. J Clin Psychiatry 59 Suppl 20, 22-33;quiz 34-57.

Shen, B., Yin, Y., Wang, J., Zhou, X., McClure, S.M., Li, J., 2016. High-definition tDCS alters impulsivity in a baseline-dependent manner. NeuroImage 143, 343–352. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.09.006

Shin, N.Y., Lee, T.Y., Kim, E., Kwon, J.S., 2014. Cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. Psychol Med 44, 1121–1130. https://doi.org/10.1017/S0033291713001803

Sica, C., Bottesi, G., Caudek, C., Orsucci, A., Ghisi, M., 2016. "Not Just Right Experiences" as a psychological endophenotype for obsessive-compulsive disorder: Evidence from an Italian family study. Psychiatry Res 245, 27–35. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2016.08.005

Siebner, H.R., Lang, N., Rizzo, V., Nitsche, M.A., Paulus, W., Lemon, R.N., Rothwell, J.C., 2004. Preconditioning of low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation with transcranial direct current stimulation: evidence for homeostatic plasticity in the human motor cortex. J. Neurosci. 24, 3379–3385. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.5316-03.2004

Sieg, J., Leplow, B., Hand, I., 1999. Neuropsychologische Minderleistungen und Therapieerfolg bei der Zwangsstörung. Verhaltenstherapie 9, 7–14.

Sim, S.C., Risinger, C., Dahl, M.-L., Aklillu, E., Christensen, M., Bertilsson, L., Ingelman-Sundberg, M., 2006. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. Clin. Pharmacol. Ther. 79, 103–113. https://doi.org/10.1016/j.clpt.2005.10.002

Simis, M., Adeyemo, B.O., Medeiros, L.F., Miraval, F., Gagliardi, R.J., Fregni, F., 2013. Motor cortex-induced plasticity by noninvasive brain stimulation: a comparison between transcranial direct current stimulation and transcranial magnetic stimulation. NeuroReport 24, 973–975. https://doi.org/10.1097/WNR.0000000000000021

SimNIBS, 2020. SimNIBS — SimNIBS 3.1.2 documentation [WWW Document]. URL https://simnibs.github.io/simnibs/build/html/index.html (accessed 5.8.20).

Simpson, H.B., Liebowitz, M.R., Foa, E.B., Kozak, M.J., Schmidt, A.B., Rowan, V., Petkova, E., Kjernisted, K., Huppert, J.D., Franklin, M.E., Davies, S.O., Campeas, R., 2004. Post-treatment effects of exposure therapy and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. Depress Anxiety 19, 225–233. https://doi.org/10.1002/da.20003

Sina, M., Ahmadiani, A., Asadi, S., Shams, J., 2018. Association of serotonin receptor 2a haplotypes with obsessive-compulsive disorder and its treatment response in Iranian patients: a genetic and pharmacogenetic study. Neuropsychiatr Dis Treat 14, 1199–1209. https://doi.org/10.2147/NDT.S163946

Singh, S., Kumar, S., Kumar, N., Verma, R., 2018. Low-frequency Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Treatment of Tourette Syndrome: A Naturalistic Study with 3 Months of Follow-up. Indian J Psychol Med 40, 482–486. https://doi.org/10.4103/IJPSYM.IJPSYM_332_17

Sinopoli, V.M., Burton, C.L., Kronenberg, S., Arnold, P.D., 2017. A review of the role of serotonin system genes in obsessive-compulsive disorder. Neurosci Biobehav Rev 80, 372–381. https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2017.05.029

Skapinakis, P., Caldwell, D.M., Hollingworth, W., Bryden, P., Fineberg, N.A., Salkovskis, P., Welton, N.J., Baxter, H., Kessler, D., Churchill, R., Lewis, G., 2016. Pharmacological and psychotherapeutic interventions for management of obsessive-compulsive disorder

in adults: a systematic review and network meta-analysis. Lancet Psychiatry 3, 730–739. https://doi.org/10.1016/S2215-0366(16)30069-4

Skoog, G., Skoog, I., 1999. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder [see commetns]. Arch. Gen. Psychiatry 56, 121–127. https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.2.121

Snyder, H.R., Kaiser, R.H., Warren, S.L., Heller, W., 2015. Obsessive-compulsive disorder is associated with broad impairments in executive function: A meta-analysis. Clin Psychol Sci 3, 301–330. https://doi.org/10.1177/2167702614534210

Solomon, H.V., Cates, K.W., Li, K.J., 2019. Does obtaining CYP2D6 and CYP2C19 pharmacogenetic testing predict antidepressant response or adverse drug reactions? Psychiatry Research 271, 604–613. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2018.12.053

Soltani, F., Sayyah, M., Feizy, F., Malayeri, A., Siahpoosh, A., Motlagh, I., 2010. A double-blind, placebo-controlled pilot study of ondansetron for patients with obsessive-compulsive disorder. Hum Psychopharmacol 25, 509–513. https://doi.org/10.1002/hup.1145

Sparing, R., Buelte, D., Meister, I.G., Paus, T., Fink, G.R., 2008. Transcranial magnetic stimulation and the challenge of coil placement: a comparison of conventional and stereotaxic neuronavigational strategies. Hum Brain Mapp 29, 82–96. https://doi.org/10.1002/hbm.20360

Stagg, C.J., Antal, A., Nitsche, M.A., 2018. Physiology of Transcranial Direct Current Stimulation. J ECT 34, 144–152. https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000510

Stagg, C.J., Nitsche, M.A., 2011. Physiological basis of transcranial direct current stimulation. Neuroscientist 17, 37–53. https://doi.org/10.1177/1073858410386614

Stagg, C.J., Wylezinska, M., Matthews, P.M., Johansen-Berg, H., Jezzard, P., Rothwell, J.C., Bestmann, S., 2009. Neurochemical effects of theta burst stimulation as assessed by magnetic resonance spectroscopy. J. Neurophysiol. 101, 2872–2877. https://doi.org/10.1152/jn.91060.2008

Stahl, S.M., 2010. Psychopharmacologie essentielle 2éme edition. Paris: Médecine-Sciences Flammarion.

Stein, D.J., 2002. Obsessive-compulsive disorder. Lancet 360, 397–405. https://doi.org/10.1016/S0140-6736(02)09620-4

Stein, D.J., Andersen, E.W., Tonnoir, B., Fineberg, N., 2007. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: a randomized, placebo-controlled, paroxetine-referenced, fixed-dose, 24-week study. Curr Med Res Opin 23, 701–711. https://doi.org/10.1185/030079907x178838

Stein, D.J., Carey, P.D., Lochner, C., Seedat, S., Fineberg, N., Andersen, E.W., 2008. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: response of symptom dimensions to pharmacotherapy. CNS Spectr 13, 492–498. https://doi.org/10.1017/s1092852900016722

Stein, D.J., Koen, N., Fineberg, N., Fontenelle, L.F., Matsunaga, H., Osser, D., Simpson, H.B., 2012. A 2012 evidence-based algorithm for the pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. Curr Psychiatry Rep 14, 211–219. https://doi.org/10.1007/s11920-012-0268-9

Stein, D.J., Montgomery, S.A., Kasper, S., Tanghoj, P., 2001. Predictors of response to pharmacotherapy with citalopram in obsessive-compulsive disorder. Int Clin Psychopharmacol 16, 357–361. https://doi.org/10.1097/00004850-200111000-00007

Storch, E.A., Larson, M.J., Shapira, N.A., Ward, H.E., Murphy, T.K., Geffken, G.R., Valerio, H., Goodman, W.K., 2006. Clinical predictors of early fluoxetine treatment response in obsessive-compulsive disorder. Depress Anxiety 23, 429–433. https://doi.org/10.1002/da.20197

Strafella, A.P., Paus, T., Fraraccio, M., Dagher, A., 2003. Striatal dopamine release induced by repetitive transcranial magnetic stimulation of the human motor cortex. Brain 126, 2609–2615. https://doi.org/10.1093/brain/awg268

Sturm, V., Lenartz, D., Koulousakis, A., Treuer, H., Herholz, K., Klein, J.C., Klosterkötter, J., 2003. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive- and anxiety-disorders. J. Chem. Neuroanat. 26, 293–299. https://doi.org/10.1016/j.jchemneu.2003.09.003

Suhas, S., Rao, N.P., 2019. Neurocognitive deficits in obsessive-compulsive disorder: A selective review. Indian J Psychiatry 61, S30–S36. https://doi.org/10.4103/psychiatry.IndianJPsychiatry_517_18

Summerfeldt, L.J., Richter, M.A., Antony, M.M., Swinson, R.P., 1999. Symptom structure in obsessive-compulsive disorder: a confirmatory factor-analytic study. Behav Res Ther 37, 297–311. https://doi.org/10.1016/s0005-7967(98)00134-x

Sun, L., Xu, P., Zhou, Y.-G., Zuo, S.-R., Liu, Y.-P., 2017. Meta-analysis of polymorphism rs6311 and rs6313 in the *5-HT* $_{2A}$ *R* gene and schizophrenia. Nordic Journal of Psychiatry 71, 1–11. https://doi.org/10.1080/08039488.2016.1217350

Suppa, A., Huang, Y.-Z., Funke, K., Ridding, M.C., Cheeran, B., Di Lazzaro, V., Ziemann, U., Rothwell, J.C., 2016. Ten Years of Theta Burst Stimulation in Humans: Established Knowledge, Unknowns and Prospects. Brain Stimul 9, 323–335. https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.01.006

Szuba, M.P., O'Reardon, J.P., Rai, A.S., Snyder-Kastenberg, J., Amsterdam, J.D., Gettes, D.R., Wassermann, E., Evans, D.L., 2001. Acute mood and thyroid stimulating hormone effects of transcranial magnetic stimulation in major depression. Biol. Psychiatry 50, 22–27. https://doi.org/10.1016/s0006-3223(00)01118-5

Taj M J, R.J., Ganesh, S., Shukla, T., Deolankar, S., Nadella, R.K., Sen, S., Purushottam, M., Reddy, Y.C.J., Jain, S., Viswanath, B., 2018. BDNF gene and obsessive compulsive disorder risk, symptom dimensions and treatment response. Asian J Psychiatr 38, 65–69. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2017.10.014

Talaei, A., 2010. P03-378 - Dramatic response of resistant obsessive compulsive disorder to repeated transcranial magnetic stimulation, a case report. European Psychiatry 25, 994. https://doi.org/10.1016/S0924-9338(10)70984-6

Tanji, J., 2001. Sequential organization of multiple movements: involvement of cortical motor areas. Annu. Rev. Neurosci. 24, 631–651. https://doi.org/10.1146/annurev.neuro.24.1.631

Tanji, J., 1996. New concepts of the supplementary motor area. Curr. Opin. Neurobiol. 6, 782–787. https://doi.org/10.1016/s0959-4388(96)80028-6

Taylor, S., 2013. Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. Mol. Psychiatry 18, 799–805. https://doi.org/10.1038/mp.2012.76

Teneback, C.C., Nahas, Z., Speer, A.M., Molloy, M., Stallings, L.E., Spicer, K.M., Risch, S.C., George, M.S., 1999. Changes in prefrontal cortex and paralimbic activity in depression following two weeks of daily left prefrontal TMS. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 11, 426–435. https://doi.org/10.1176/jnp.11.4.426

Teng, S., Guo, Z., Peng, H., Xing, G., Chen, H., He, B., McClure, M.A., Mu, Q., 2017. High-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation over the left DLPFC for major depression: Session-dependent efficacy: A meta-analysis. European Psychiatry 41, 75–84. https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2016.11.002

Thair, H., Holloway, A.L., Newport, R., Smith, A.D., 2017. Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Beginner's Guide for Design and Implementation. Front Neurosci 11, 641. https://doi.org/10.3389/fnins.2017.00641

Thakur, G.A., Grizenko, N., Sengupta, S.M., Schmitz, N., Joober, R., 2010. The 5-HTTLPR polymorphism of the serotonin transporter gene and short term behavioral response to methylphenidate in children with ADHD. BMC Psychiatry 10, 50. https://doi.org/10.1186/1471-244X-10-50

Thielscher, A., Kammer, T., 2002. Linking physics with physiology in TMS: a sphere field model to determine the cortical stimulation site in TMS. Neuroimage 17, 1117–1130. https://doi.org/10.1006/nimg.2002.1282

Thirioux, B., Mercier, M.R., Blanke, O., Berthoz, A., 2014. The cognitive and neural time course of empathy and sympathy: An electrical neuroimaging study on self–other interaction. Neuroscience 267, 286–306. https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2014.02.024

Thirioux, B., Mercier, M.R., Jorland, G., Berthoz, A., Blanke, O., 2010. Mental Imagery of Self-Location during Spontaneous and Active Self-Other Interactions: An Electrical Neuroimaging Study. Journal of Neuroscience 30, 7202–7214. https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3403-09.2010

Thorén, P., Asberg, M., Cronholm, B., Jörnestedt, L., Träskman, L., 1980. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. Arch. Gen. Psychiatry 37, 1281–1285. https://doi.org/10.1001/archpsyc.1980.01780240079009

Thorpe, S.J., Rolls, E.T., Maddison, S., 1983. The orbitofrontal cortex: neuronal activity in the behaving monkey. Exp Brain Res 49, 93–115. https://doi.org/10.1007/bf00235545

Thorsen, A.L., Kvale, G., Hansen, B., van den Heuvel, O.A., 2018. Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder as predictors of neurobiology and treatment response. Curr Treat Options Psychiatry 5, 182–194. https://doi.org/10.1007/s40501-018-0142-4

Tian, L., Meng, C., Jiang, Y., Tang, Q., Wang, S., Xie, X., Fu, X., Jin, C., Zhang, F., Wang, J., 2016. Abnormal functional connectivity of brain network hubs associated with symptom severity in treatment-naive patients with obsessive-compulsive disorder: A resting-state functional MRI study. Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry 66, 104–111. https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2015.12.003

Todd, G., Flavel, S.C., Ridding, M.C., 2006. Low-intensity repetitive transcranial magnetic stimulation decreases motor cortical excitability in humans. J. Appl. Physiol. 101, 500–505. https://doi.org/10.1152/japplphysiol.01399.2005

Tofts, P.S., 1990. The distribution of induced currents in magnetic stimulation of the nervous system. Phys Med Biol 35, 1119–1128. https://doi.org/10.1088/0031-9155/35/8/008

Tolin, D.F., Maltby, N., Diefenbach, G.J., Hannan, S.E., Worhunsky, P., 2004. Cognitive-behavioral therapy for medication nonresponders with obsessive-compulsive disorder: a wait-list-controlled open trial. J Clin Psychiatry 65, 922–931. https://doi.org/10.4088/jcp.v65n0708

Tonkonogy, J.M., Smith, T.W., Barreira, P.J., 1994. Obsessive-compulsive disorders in Pick's disease. J Neuropsychiatry Clin Neurosci 6, 176–180. https://doi.org/10.1176/jnp.6.2.176

Torresan, R.C., Ramos-Cerqueira, A.T. de A., de Mathis, M.A., Diniz, J.B., Ferrão, Y.A., Miguel, E.C., Torres, A.R., 2009. Sex differences in the phenotypic expression of obsessive-compulsive disorder: an exploratory study from Brazil. Compr Psychiatry 50, 63–69. https://doi.org/10.1016/j.comppsych.2008.05.005

Torresan, R.C., Ramos-Cerqueira, A.T.A., Shavitt, R.G., do Rosário, M.C., de Mathis, M.A., Miguel, E.C., Torres, A.R., 2013. Symptom dimensions, clinical course and comorbidity in men and women with obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Research 209, 186–195. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2012.12.006

Tosun, T., Berkay, D., Sack, A.T., Çakmak, Y.Ö., Balcı, F., 2017. Inhibition of Pre-Supplementary Motor Area by Continuous Theta Burst Stimulation Leads to More

Cautious Decision-making and More Efficient Sensory Evidence Integration. J Cogn Neurosci 29, 1433–1444. https://doi.org/10.1162/jocn_a_01134

Tot, S., Erdal, M.E., Yazici, K., Yazici, A.E., Metin, O., 2003. T102C and -1438 G/A polymorphisms of the 5-HT2A receptor gene in Turkish patients with obsessive-compulsive disorder. Eur. Psychiatry 18, 249–254. https://doi.org/10.1016/s0924-9338(03)00066-x

Touge, T., Gerschlager, W., Brown, P., Rothwell, J.C., 2001. Are the after-effects of low-frequency rTMS on motor cortex excitability due to changes in the efficacy of cortical synapses? Clin Neurophysiol 112, 2138–2145. https://doi.org/10.1016/s1388-2457(01)00651-4

Towey, J., Bruder, G., Tenke, C., Leite, P., DeCaria, C., Friedman, D., Hollander, E., 1993. Event-related potential and clinical correlates of neurodysfunction in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Res 49, 167–181. https://doi.org/10.1016/0165-1781(93)90103-n

Trevizol, A.P., Shiozawa, P., Cook, I.A., Sato, I.A., Kaku, C.B., Guimarães, F.B., Sachdev, P., Sarkhel, S., Cordeiro, Q., 2016. Transcranial Magnetic Stimulation for Obsessive-Compulsive Disorder: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. J ECT 32, 262–266. https://doi.org/10.1097/YCT.0000000000000335

Tükel, R., Bozkurt, O., Polat, A., Genç, A., Atli, H., 2006. Clinical predictors of response to pharmacotherapy with selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. Psychiatry Clin. Neurosci. 60, 404–409. https://doi.org/10.1111/j.1440-1819.2006.01523.x

Turi, Z., Ambrus, G.G., Ho, K.-A., Sengupta, T., Paulus, W., Antal, A., 2014. When size matters: large electrodes induce greater stimulation-related cutaneous discomfort than smaller electrodes at equivalent current density. Brain Stimul 7, 460–467. https://doi.org/10.1016/j.brs.2014.01.059

Turner, C., O'Gorman, B., Nair, A., O'Kearney, R., 2018. Moderators and predictors of response to cognitive behaviour therapy for pediatric obsessive-compulsive disorder: A systematic review. Psychiatry Res 261, 50–60. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.12.034

Uguz, F., Askin, R., Cilli, A.S., Besiroglu, L., 2006. Comparison of treatment responses and clinical characteristics of early-onset and late-onset obsessive-compulsive disorder. Int J Psychiatry Clin Pract 10, 291–296. https://doi.org/10.1080/13651500600811271

Umehara, H., Numata, S., Kinoshita, M., Watanabe, S., Nakaaki, S., Sumitani, S., Ohmori, T., 2016. No association between BDNF Val66Met polymorphism and treatment response in obsessive-compulsive disorder in the Japanese population. Neuropsychiatr Dis Treat 12, 611–615. https://doi.org/10.2147/NDT.S102100

Umehara, H., Numata, S., Tajima, A., Kinoshita, M., Nakaaki, S., Imoto, I., Sumitani, S., Ohmori, T., 2015. No association between the COMT Val158Met polymorphism and the long-term clinical response in obsessive-compulsive disorder in the Japanese population. Hum Psychopharmacol 30, 372–376. https://doi.org/10.1002/hup.2485

Utz, K.S., Dimova, V., Oppenländer, K., Kerkhoff, G., 2010. Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology—A review of current data and future implications. Neuropsychologia 48, 2789–2810. https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002

Vaghi, M.M., Hampshire, A., Fineberg, N.A., Kaser, M., Brühl, A.B., Sahakian, B.J., Chamberlain, S.R., Robbins, T.W., 2017. Hypoactivation and Dysconnectivity of a Frontostriatal Circuit During Goal-Directed Planning as an Endophenotype for

Obsessive-Compulsive Disorder. Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging 2, 655–663. https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2017.05.005

Vaillancourt, D.E., Lehericy, S., 2018. Illuminating basal ganglia and beyond in Parkinson's disease. Mov. Disord. 33, 1373–1375. https://doi.org/10.1002/mds.27483

van den Heuvel, O.A., Veltman, D.J., Groenewegen, H.J., Cath, D.C., van Balkom, A.J.L.M., van Hartskamp, J., Barkhof, F., van Dyck, R., 2005. Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. Arch. Gen. Psychiatry 62, 301–309. https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.3.301

van der Wee, N.J.A., Ramsey, N.F., Jansma, J.M., Denys, D.A., van Megen, H.J.G.M., Westenberg, H.M.G., Kahn, R.S., 2003. Spatial working memory deficits in obsessive compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex. Neuroimage 20, 2271–2280. https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2003.05.001

van der Wee, N.J.A., Ramsey, N.F., van Megen, H.J.G.M., Denys, D., Westenberg, H.G.M., Kahn, R.S., 2007. Spatial working memory in obsessive-compulsive disorder improves with clinical response: A functional MRI study. Eur Neuropsychopharmacol 17, 16–23. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2006.04.012

Van Nieuwerburgh, F.C.W., Denys, D.A.J.P., Westenberg, H.G.M., Deforce, D.L.D., 2009. Response to serotonin reuptake inhibitors in OCD is not influenced by common CYP2D6 polymorphisms. Int J Psychiatry Clin Pract 13, 345–348. https://doi.org/10.3109/13651500902903016

van Velzen, L.S., Vriend, C., de Wit, S.J., van den Heuvel, O.A., 2014. Response inhibition and interference control in obsessive-compulsive spectrum disorders. Front Hum Neurosci 8, 419. https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00419

Varnava, A., Stokes, M.G., Chambers, C.D., 2011. Reliability of the "observation of movement" method for determining motor threshold using transcranial magnetic stimulation. J. Neurosci. Methods 201, 327–332. https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2011.08.016

Veale, D., Miles, S., Smallcombe, N., Ghezai, H., Goldacre, B., Hodsoll, J., 2014. Atypical antipsychotic augmentation in SSRI treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a systematic review and meta-analysis. BMC Psychiatry 14, 317. https://doi.org/10.1186/s12888-014-0317-5

Veale, D.M., Sahakian, B.J., Owen, A.M., Marks, I.M., 1996. Specific cognitive deficits in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. Psychol Med 26, 1261–1269. https://doi.org/10.1017/s0033291700035984

Vidailhet, M., Vercueil, L., Houeto, J.-L., Krystkowiak, P., Benabid, A.-L., Cornu, P., Lagrange, C., Tézenas du Montcel, S., Dormont, D., Grand, S., Blond, S., Detante, O., Pillon, B., Ardouin, C., Agid, Y., Destée, A., Pollak, P., French Stimulation du Pallidum Interne dans la Dystonie (SPIDY) Study Group, 2005. Bilateral deep-brain stimulation of the globus pallidus in primary generalized dystonia. N. Engl. J. Med. 352, 459–467. https://doi.org/10.1056/NEJMoa042187

Villafuerte, S.M., Vallabhaneni, K., Sliwerska, E., McMahon, F.J., Young, E.A., Burmeister, M., 2009. SSRI response in depression may be influenced by SNPs in HTR1B and HTR1A. Psychiatr. Genet. 19, 281–291. https://doi.org/10.1097/YPG.0b013e32832a506e

Villamar, M.F., Wivatvongvana, P., Patumanond, J., Bikson, M., Truong, D.Q., Datta, A., Fregni, F., 2013. Focal modulation of the primary motor cortex in fibromyalgia using 4×1-ring high-definition transcranial direct current stimulation (HD-tDCS): immediate and delayed analgesic effects of cathodal and anodal stimulation. J Pain 14, 371–383. https://doi.org/10.1016/j.jpain.2012.12.007

Viswanath, B., Taj M J, R.J., Purushottam, M., Kandavel, T., Shetty, P.H., Reddy, Y.C.J., Jain, S., 2013. No association between DRD4 gene and SRI treatment response in obsessive compulsive disorder: need for a novel approach. Asian J Psychiatr 6, 347–348. https://doi.org/10.1016/j.ajp.2013.03.003

Volpato, C., Piccione, F., Cavinato, M., Duzzi, D., Schiff, S., Foscolo, L., Venneri, A., 2013. Modulation of affective symptoms and resting state activity by brain stimulation in a treatment-resistant case of obsessive-compulsive disorder. Neurocase 19, 360–370. https://doi.org/10.1080/13554794.2012.667131

Vulink, N.C.C., Denys, D., Westenberg, H.G.M., 2005. Bupropion for patients with obsessive-compulsive disorder: an open-label, fixed-dose study. J Clin Psychiatry 66, 228–230. https://doi.org/10.4088/jcp.v66n0211

Vulink, N.C.C., Westenberg, H.G.M., van Nieuwerburgh, F., Deforce, D., Fluitman, S.B.A.H.A., Meinardi, J.S.C., Denys, D., 2012. Catechol-O-methyltranferase gene expression is associated with response to citalopram in obsessive-compulsive disorder. Int J Psychiatry Clin Pract 16, 277–283. https://doi.org/10.3109/13651501.2011.653375

Wagner, G., Köhler, S., Peikert, G., de la Cruz, F., Reess, T.J., Rus, O.G., Schultz, C.C., Koch, K., Bär, K.-J., 2019. Checking and washing rituals are reflected in altered cortical thickness in obsessive-compulsive disorder. Cortex 117, 147–156. https://doi.org/10.1016/j.cortex.2019.03.012

Wagner, T.A., Zahn, M., Grodzinsky, A.J., Pascual-Leone, A., 2004. Three-dimensional head model simulation of transcranial magnetic stimulation. IEEE Trans Biomed Eng 51, 1586–1598. https://doi.org/10.1109/TBME.2004.827925

Waldvogel, H.J., Kim, E.H., Tippett, L.J., Vonsattel, J.-P.G., Faull, R.L.M., 2015. The Neuropathology of Huntington's Disease. Curr Top Behav Neurosci 22, 33–80. https://doi.org/10.1007/7854_2014_354

Walitza, S., Bové, D.S., Romanos, M., Renner, T., Held, L., Simons, M., Wewetzer, C., Fleischhaker, C., Remschmidt, H., Warnke, A., Grünblatt, E., 2012. Pilot study on HTR2A promoter polymorphism, -1438G/A (rs6311) and a nearby copy number variation showed association with onset and severity in early onset obsessive-compulsive disorder. J Neural Transm (Vienna) 119, 507–515. https://doi.org/10.1007/s00702-011-0699-1

Walsh, V., Cowey, A., 2000. Transcranial magnetic stimulation and cognitive neuroscience. Nat. Rev. Neurosci. 1, 73–79. https://doi.org/10.1038/35036239

Wassermann, E.M., McShane, L.M., Hallett, M., Cohen, L.G., 1992. Noninvasive mapping of muscle representations in human motor cortex. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 85, 1–8. https://doi.org/10.1016/0168-5597(92)90094-r

Wassermann, E.M., Zimmermann, T., 2012. Transcranial magnetic brain stimulation: therapeutic promises and scientific gaps. Pharmacol. Ther. 133, 98–107. https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2011.09.003

Welkowitz, L.A., Struening, E.L., Pittman, J., Guardino, M., Welkowitz, J., 2000. Obsessive-compulsive disorder and comorbid anxiety problems in a national anxiety screening sample. J Anxiety Disord 14, 471–482. https://doi.org/10.1016/s0887-6185(00)00034-7

Westenberg, H.G.M., 2007. Obsessive-compulsive disorder revisited from a treatment perspective. Psychiatr Danub 19, 375–377.

Wheaton, M., Timpano, K.R., Lasalle-Ricci, V.H., Murphy, D., 2008. Characterizing the hoarding phenotype in individuals with OCD: associations with comorbidity, severity and gender. J Anxiety Disord 22, 243–252. https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2007.01.015

Whittal, M.L., Thordarson, D.S., McLean, P.D., 2005. Treatment of obsessive-compulsive disorder: cognitive behavior therapy vs. exposure and response prevention. Behav Res Ther 43, 1559–1576. https://doi.org/10.1016/j.brat.2004.11.012

Wiegand, A., Nieratschker, V., Plewnia, C., 2016. Genetic Modulation of Transcranial Direct Current Stimulation Effects on Cognition. Front Hum Neurosci 10, 651. https://doi.org/10.3389/fnhum.2016.00651

Woods, A.J., Antal, A., Bikson, M., Boggio, P.S., Brunoni, A.R., Celnik, P., Cohen, L.G., Fregni, F., Herrmann, C.S., Kappenman, E.S., Knotkova, H., Liebetanz, D., Miniussi, C., Miranda, P.C., Paulus, W., Priori, A., Reato, D., Stagg, C., Wenderoth, N., Nitsche, M.A., 2016. A technical guide to tDCS, and related non-invasive brain stimulation tools. Clin Neurophysiol 127, 1031–1048. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2015.11.012

Woon, F.L., Allen, M.D., Miller, C.H., Hedges, D.W., 2012. The functional magnetic resonance imaging-based verbal fluency test in obsessive-compulsive disorder. Neurocase 18, 424–440. https://doi.org/10.1080/13554794.2011.627342

Wootton, B.M., 2016. Remote cognitive-behavior therapy for obsessive-compulsive symptoms: A meta-analysis. Clin Psychol Rev 43, 103–113. https://doi.org/10.1016/j.cpr.2015.10.001

Wörsching, J., Padberg, F., Goerigk, S., Heinz, I., Bauer, C., Plewnia, C., Hasan, A., Ertl-Wagner, B., Keeser, D., 2018. Testing assumptions on prefrontal transcranial direct current stimulation: Comparison of electrode montages using multimodal fMRI. Brain Stimulation 11, 998–1007. https://doi.org/10.1016/j.brs.2018.05.001

Wu, C.-C., Tsai, C.-H., Lu, M.-K., Chen, C.-M., Shen, W.-C., Su, K.-P., 2010. Theta-burst repetitive transcranial magnetic stimulation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder with concomitant depression. J Clin Psychiatry 71, 504–506. https://doi.org/10.4088/JCP.09l05426blu

Xu, Z., Zhang, Z., Shi, Y., Pu, M., Yuan, Y., Zhang, X., Li, L., 2011. Influence and interaction of genetic polymorphisms in catecholamine neurotransmitter systems and early life stress on antidepressant drug response. J Affect Disord 133, 165–173. https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.04.011

Yang, Xiangyun, Luo, J., Zhong, Z., Yang, Xiaojie, Yao, S., Wang, P., Gao, J., Liu, R., Sun, J., Li, Z., 2019. Abnormal Regional Homogeneity in Patients With Obsessive-Compulsive Disorder and Their Unaffected Siblings: A Resting-State fMRI Study. Front Psychiatry 10, 452. https://doi.org/10.3389/fpsyt.2019.00452

Yelnik, J., Damier, P., Bejjani, B.P., Francois, C., Gervais, D., Dormont, D., Arnulf, I., M Bonnet, A., Cornu, P., Pidoux, B., Agid, Y., 2000. Functional mapping of the human globus pallidus: contrasting effect of stimulation in the internal and external pallidum in Parkinson's disease. Neuroscience 101, 77–87. https://doi.org/10.1016/s0306-4522(00)00364-x

Yin, H.H., Knowlton, B.J., 2006. The role of the basal ganglia in habit formation. Nat. Rev. Neurosci. 7, 464–476. https://doi.org/10.1038/nrn1919

Yücel, M., Harrison, B.J., Wood, S.J., Fornito, A., Wellard, R.M., Pujol, J., Clarke, K., Phillips, M.L., Kyrios, M., Velakoulis, D., Pantelis, C., 2007. Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. Arch. Gen. Psychiatry 64, 946–955. https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.8.946

Zaghi, S., Acar, M., Hultgren, B., Boggio, P.S., Fregni, F., 2010. Noninvasive brain stimulation with low-intensity electrical currents: putative mechanisms of action for direct and alternating current stimulation. Neuroscientist 16, 285–307. https://doi.org/10.1177/1073858409336227

Zai, G., Brandl, E., Deluce, J., Kennedy, J., et al., 2013a. Pharmacogenetics of twelve candidate genes and antidepressant response in obsessive–compulsive disorder. Presented at the 12th Annual Pharmacogenetics in Psychiatry Meeting, FL, USA.

Zai, G., Brandl, E.J., Müller, D.J., Richter, M.A., Kennedy, J.L., 2014. Pharmacogenetics of antidepressant treatment in obsessive–compulsive disorder: an update and implications for clinicians. Pharmacogenomics 15, 1147–1157. https://doi.org/10.2217/pgs.14.83

Zai, G., Likhodi, O., Deluce, J., Arnold, P., Sicard, T., et.,al, 2009. A role for the serotonin receptor gene 5HTR2A in predicting SRI response in obsessive- compulsive disorder. Presented at the The 8th Pharmacogenetics in Psychiatry Meeting, New York, USA.

Zai, G., Zai, C., Goncalves, V., 2013b. Pharmacogenetics of obsessive–compulsive disorder candidate genes and their regulatory regions in antidepressant response., in: 52nd Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology. FL, USA.

Zanardi, R., Magri, L., Rossini, D., Malaguti, A., Giordani, S., Lorenzi, C., Pirovano, A., Smeraldi, E., Lucca, A., 2007. Role of serotonergic gene polymorphisms on response to transcranial magnetic stimulation in depression. Eur Neuropsychopharmacol 17, 651–657. https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2007.03.008

Zangen, A., Roth, Y., Voller, B., Hallett, M., 2005. Transcranial magnetic stimulation of deep brain regions: evidence for efficacy of the H-coil. Clin Neurophysiol 116, 775–779. https://doi.org/10.1016/j.clinph.2004.11.008

Zartaloudi, E., Laws, K.R., Bramon, E., 2019. Endophenotypes of executive functions in obsessive compulsive disorder? A meta-analysis in unaffected relatives. Psychiatr. Genet. 29, 211–219. https://doi.org/10.1097/YPG.0000000000000241

Zhang, K., Cao, L., Zhu, W., Wang, G., Wang, Q., Hu, H., Zhao, M., 2015. Association between the efficacy of fluoxetine treatment in obsessive-compulsive disorder patients and SLC1A1 in a Han Chinese population. Psychiatry Res 229, 631–632. https://doi.org/10.1016/j.psychres.2015.06.039

Zhang, K., Fan, X., Yuan, J., Yin, J., Su, H., Hashimoto, K., Wang, G., 2019. Impact of serotonin transporter gene on rTMS augmentation of SSRIs for obsessive compulsive disorder. Neuropsychiatr Dis Treat 15, 1771–1779. https://doi.org/10.2147/NDT.S209319

Zhang, L., Liu, X., Li, T., Yang, Y., Hu, X., Collier, D., 2004. [Molecular pharmacogenetic studies of drug responses to obsessive-compulsive disorder and six functional genes]. Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi 21, 479–481.

Zhao, Q., Xu, T., Wang, Y., Chen, D., Liu, Q., Yang, Z., Wang, Z., 2019. Limbic cortico-striato-thalamo-cortical functional connectivity in drug-naïve patients of obsessive-compulsive disorder. Psychol Med 1–13. https://doi.org/10.1017/S0033291719002988

Zhao, S., Kong, J., Li, S., Tong, Z., Yang, C., Zhong, H., 2014. Randomized controlled trial of four protocols of repetitive transcranial magnetic stimulation for treating the negative symptoms of schizophrenia. Shanghai Arch Psychiatry 26, 15–21. https://doi.org/10.3969/j.issn.1002-0829.2014.01.003

Zhou, D.-D., Wang, W., Wang, G.-M., Li, D.-Q., Kuang, L., 2017. An updated meta-analysis: Short-term therapeutic effects of repeated transcranial magnetic stimulation in treating obsessive-compulsive disorder. J Affect Disord 215, 187–196. https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.03.033

Zhou, S.-F., 2009. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. Clin Pharmacokinet 48, 689–723. https://doi.org/10.2165/11318030-000000000-00000

Zohar, J., Insel, T.R., 1987. Drug treatment of obsessive-compulsive disorder. J Affect Disord 13, 193–202. https://doi.org/10.1016/0165-0327(87)90023-1

Zohar, J., Judge, R., 1996. Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. Br J Psychiatry 169, 468–474. https://doi.org/10.1192/bjp.169.4.468

Zorzo, C., Banqueri, M., Higarza, S.G., Pernía, A.M., Arias, J.L., 2019. Current State of Transcranial Magnetic Stimulation and its use in Psychiatry. Actas Esp Psiquiatr 47, 110–120.

LISTE DES ILLUSTRATIONS

Figure 1 Résumé de certaines voies cortico-striatales pertinentes pour le TOC ..... - 28 -
Figure 2 Représentations des régions cérébrales impliquées dans les TOC..... - 32 -
Figure 3 Circuits cortico-striato-thalamo-corticaux sensori-moteur, exécutif et limbique . - 33 -
Figure 4 Représentation de la SMA au niveau des zones motrices du lobe frontal..... - 49 -
Figure 5 Algorithme décisionnel concernant la prise en charge thérapeutique du TOC..... - 66 -
Figure 6 Schéma simplifié de l'application de la TMS au niveau du cortex moteur..... - 71 -
Figure 7 Représentations des protocoles de rTMS simple ..... - 74 -
Figure 8 Représentation schématique de stimulation par thêta burst..... - 76 -
Figure 9 Représentation du champ électrique générée par la bobine de TMS en forme de 8- 79 -
Figure 10 Représentations de différents protocoles de tDCS ..... - 96 -
Figure 11 Représentation du mode d'action du transporteur de la sérotonine et du polymorphisme 5-HTTLPR (Canli and Lesch, 2007)..... - 115 -
Figure 12 Déroulement de l'étude clinique (V : Visite ; J : Jour ; S : Semaine) ..... - 127 -
Figure 13 Population de l'étude à la visite V4 et V6 selon le traitement : escitalopram ou paroxétine.....135
Figure 14 Diagramme de Flux 171
Figure 15 Forest plot des scores à l'échelle Y-BOCS après intervention, dans les groupes actifs et placebo ..... - 174 -
Figure 16 Funnel plot des scores à l'échelle Y-BOCS après intervention, dans les groupes actifs et placebo ..... - 174 -
Figure 17 Forest plot pour le taux de réponse actif/placebo selon le sous-groupe ..... - 176 -
Figure 18 Funnel plot pour le taux de réponse actifs/placebo selon le sous-groupe..... - 176 -
Figure 19 Forest plot pour le score à l'échelle CGI en post intervention..... - 178 -
Figure 20 Funnel plot pour le score à l'échelle CGI en post intervention..... - 178 -
Figure 21 Forest plot des scores à l'échelle HAM-A en post intervention ..... - 180 -
Figure 22 Funnel plot des scores à l'échelle HAM-A en post intervention ..... - 180 -
Figure 23 Forest plot des scores à l'échelle HAM-D en post intervention ..... - 181 -
Figure 24 Funnel plot des scores à l'échelle HAM-D en post intervention ..... - 181 -

Figure 25 Forest plot de des scores Y-BOCS pré-post en fonction de la cible de stimulation... - 182 -
Figure 26 Représentation des placements des électrodes. Bleue : cathode, Jaune : anode.- 199 -
Figure 27 Simulation de la distribution du champ électrique selon la localisation de la bobine selon les repères EEG (A) et de la neuro-navigation (B). ..... - 218 -
Figure 28 Simulation de la diffusion du courant électrique en tDCS ..... - 225 -
Figure 29 Simulation de la diffusion du courant électrique en rTMS selon la neuro-navigation- 226 -
Figure 30 Exemples de profils obtenus pour le polymorphisme 5-HTTLPR..... - 286 -
Figure 31 Exemples de profils obtenus pour la mutation 681 G>A du polymorphisme CYP2C19*2 ..... - 292 -
Figure 32 Exemples de profils obtenus pour la mutation -3402 C>T du polymorphisme CYP2C19*17 ..... - 292 -
Figure 33 Exemples de profils obtenus pour la mutation -806 C>T du polymorphisme CYP2C19*17 ..... - 293 -

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1 Différents stades du TOC selon le degré de réponse évalué à l'aide de la Y-BOCS (Pallanti et al., 2002) ..... - 17 -
Tableau 2 Classification thérapeutique selon le traitement proposé (Pallanti et al., 2002). - 65 -
Tableau 3 Récapitulatif des études contrôlées randomisées 87
Tableau 4 Récapitulatif des études menées en tDCS dans le TOC ..... - 101 -
Tableau 5 Données de la littérature sur les polymorphismes cibles de notre étude et la réponse au traitement antidépresseur dans le TOC. ..... - 121 -
Tableau 6 Caractéristiques cliniques des patients à l'inclusion (moy. : moyenne ; SD : standard déviation) 131
Tableau 7 Caractéristiques cliniques des patients en fonction de la réponse définie par une diminution de 25 % à l'Y-BOCS (moy. : moyenne ; SD : standard déviation).....133
Tableau 8 Dimensions du TOC selon la check-list de la Y-BOCS et la réponse thérapeutique 134
Tableau 9 Données sociodémographiques et réponse au traitement en fonction du polymorphisme 5-HTTLPR 142
Tableau 10 Données sociodémographiques et la réponse au traitement en fonction du polymorphisme 102C > T du 5-HT2A 144
Tableau 11 Données sociodémographiques et réponse au traitement en fonction du polymorphisme 861 G > C du 5HT1B 146
Tableau 12 Concentrations plasmatiques de l'escitalopram (ng/mL) 147
Tableau 13 Données sociodémographiques, réponse au traitement et concentrations en escitalopram en fonction du phénotype prédit par le génotypage des patients.....149
Tableau 14 Méta-analyses comparant la rTMS et la stimulation placebo dans le traitement des TOCs, à partir d'essais cliniques randomisés contrôlés, publiés avant mars 2018. 168
Tableau 15 Récapitulatif des études incluses.....173
Tableau 16 Valeurs de l'intensité du champ électrique (en V/m) dans les différentes ROI selon la zone anatomique et en fonction des deux repères de localisation EEG ou neuro-navigation - 218 -

Tableau 17 Valeurs de l'intensité du champ électrique (en V/m) dans les différentes ROI selon la zone anatomique et en fonction des deux techniques de neurostimulation tDCS et rTMS .... - 226 -
Tableau 18 Extension d'amorce ..... - 291 -

ANNEXE

I. Génotypage

I. 1. Extraction de l'ADN

Lors de la visite initiale (J0) un tube de sang total (5mL) est prélevé pour chaque patient sur tube EDTA. L'ADN est extrait à partir de 200 µL de sang grâce à des kits d'extraction (Bionobis), en utilisant l'appareil Magtration System 12GC (Bionobis). Les kits utilisent un système de billes magnétiques qui s'agrègent à l'ADN. Dans un premier temps, les cellules sont lysées permettant la sortie des acides nucléiques. Ces derniers sont ensuite adsorbés par les billes de silice magnétiques, puis élués par ajout d'eau, les billes étant retenues par un aimant. La concentration en ADN extrait est ensuite déterminée par mesure spectrophotométrique pour chaque échantillon.

I. 2. Recherche du polymorphisme *5-HTTLPR*

La détermination de l'insertion/délétion de 44 paires de bases (pb) et de la mutation A>G de la forme L de *5-HTTLPR* est effectuée par polymorphisme de longueur des fragments de restriction (ou RFLP Restriction Fragment Length Polymorphism) (Thakur et al., 2010). Cette technique a été choisie plutôt qu'un séquençage standard, du fait de la répétition de la séquence et sa richesse en GC. Pour réaliser cette technique, nous avons utilisé l'enzyme de restriction MspI (Boehinger Mannheim). En effet, la mutation A>G crée un site de restriction supplémentaire produisant ainsi pour l'allèle L muté quatre fragments de restrictions de tailles différentes au lieu de 3 fragments dans l'allèle L non muté. L'amorce sens étant marquée par un fluorochrome, un des fragments obtenus est visualisé par électrophorèse capillaire sur le séquenceur (Applied Biosystems 3130) et la taille est déterminée par comparaison à un marqueur de taille également fluorescent. Le site de restriction de MspI est le suivant :

5'…CC↓GG…3'
3'…GG↓CC…5'

La séquence d'intérêt pour les fragments L et S est représentée ci-après. La séquence en rouge correspond aux 44 paires de bases permettant de distinguer les formes L et S. Le A majuscule représente le nucléotide muté. Les séquences surlignées en jaune constituent le couple d'amorces utilisés (Eurogentec) et celles surlignées en bleu le site de restriction en fonction des différents polymorphismes. L'amorce sens est marquée par un fluorochrome FAM (6-Carboxy Fluorescéine, fluorescent dans le bleu) fixé à l'extrémité 5', son pic d'absorption est à 530 nm.

- La forme S possède 2 sites de restriction générant 3 fragments de 270, 62 et 66 pb, seul le fragment de 270 pb est fluorescent :

5'…**6FAM**
taacccctaatgtccctactgcagccctcccagcatccccctgcaacctcccagcaactccctgtacccctcct
aggatcgctcctgcatcccccattatcccccccttcacccctcgcggcatcccccctgcacccccagcatccccc
ctgcagcccttccagcatcccccctgcacctctcccaggatctcccctgcaacccccattatcccccctgcacccc
tcgcagtatcccccctgcacccccccagcatcccccccatgcacccccggcatcccccctgcacccctccagcattc
tccttgcaccctaccagtattcccccgcatccccggcctccaagcctcccgcccaccttgcggtcccccgccctggc
gtctaggtggcaccagaatcccg…3'

- La forme L possède 2 sites de restrictions générant 3 fragments de 313, 62 et 66 pb, seul le fragment de 313 pb est fluorescent :

5'…**6FAM**
taacccctaatgtccctactgcagccctcccagcatccccctgcaacctcccagcaactccctgtacccctcct
aggatcgctcctgcatcccccattatcccccccttcacccctcgcggcatcccccctgca**ccccc**Agcatcccccc
tgcagcccccccagcatctcccctgcaccccagcatcccccctgcagcccttccagcatcccccctgcacctct
cccaggatctcccctgcaacccccattatcccccctgcacccctcgcagtatcccccctgcacccccccagcatcc
ccccatgcacccccggcatcccccctgcacccctccagcattctccttgcaccctaccagtattcccccgcatccc
cggcctccaagcctcccgcccaccttgcggtcccccgccctggcgtctaggtggcaccagaatcccg…3'

I.2.1 Réalisation de la PCR

La séquence d'intérêt de *5-HTTLPR* étant particulièrement riche en nucléotides GC, il a été utilisé une Taq polymérase particulière, la KAPA2G Robust DNA Polymerase (KAPA2G™ Robust PCR Kits, Kapa Biosystems).

Pour effectuer la PCR, le mélange réactionnel suivant est utilisé selon les recommandations du fabricant : Tampon KAPA2G GC 1X, dNTPs 0.25 mM, Amorces 0.2 µM chacune, Taq polymérase KAPA2G 0.2 unités, et 25 ng d'ADN pour un volume réactionnel de 12.5 µL.

Les tubes sont ensuite placés dans le thermocycleur pour subir 30 cycles de PCR, afin d'augmenter le nombre de copies. Le programme utilisé pour cette PCR comprend un cycle de 3 minutes de dénaturation initiale à 95°C, 30 cycles comportant : 30 secondes de dénaturation à 95°C, 30 secondes d'hybridation à 60°C et 30 secondes d'extension à 72°C, et enfin un cycle d'extension finale de 5 minutes à 72°C.

I.2.2 Réalisation d'un gel d'agarose :

La présence des fragments amplifiés est ensuite vérifiée sur un gel d'agarose. Cette technique permet en effet de séparer les fragments d'ADN chargés négativement, qui sous l'effet d'un courant électrique migrent en fonction de leur taille. La révélation de l'ADN se fait grâce au Bromure d'Ethidium, ajouté à l'agarose, qui va s'incorporer dans la double hélice permettant la visualisation de l'ADN quand il est exposé aux ultra-violets. En pratique, 5 µL du produit PCR et 5 µL d'une solution de charge (Ficoll 15 %, Bleu de Bromophénol 0.1 %, Xylène Cyanol 0.1 %) sont déposés dans les puits d'un gel d'agarose à 1% recouvert d'un tampon TAE (Tris Acétate EDTA) 0.5 X. Les échantillons sont soumis à un champ électrique de 140 Volts, la taille des fragments obtenus est déterminée en comparant leur mobilité électrophorétique à celle d'un marqueur de taille Φ X174DNA digéré par *HaeIII* (Marker, 9 MBI Fermentas).

I.2.3 Analyse de fragments :

L'étape suivante est la digestion par l'enzyme de restriction MspI. Pour cela, le mélange suivant est effectué pour chaque patient :

- 8.5 µL de produit PCR
- 1.5 µL de tampon L (Boehinger Mannheim) de MspI composé de Tris HCL à 10 mM, $MgCl_2$ 10 mM, Dithioerythritol 1mM
- 0.5 µL de l'enzyme MspI à 10 unités/µL

L'ensemble est incubé pendant 3 heures à 37°C. L'analyse des fragments est effectuée sur un séquenceur (Applied Biosystems 3130). Cette électrophorèse nécessite un courant électrique appliqué sur les capillaires remplis de gel qui provoquera la migration des fragments d'ADN introduits à une extrémité des capillaires vers l'autre extrémité où se produit une excitation par laser et une détection par caméra CCD (Charge-Coupled Device). Comme la vitesse de migration des fragments est inversement proportionnelle à leur taille, le système permet une identification précise de celle-ci par comparaison à une échelle standard. Les conditions d'électrophorèse capillaire sont les suivantes :

- Le mélange est préparé dans un tube eppendorf, 2 µL de produit PCR et 18 µL de marqueur de taille GeneScan^{TM}-500 LIZ^{TM} (Applied Biosystem) mélangé à de la Hi-Di^{TM} Formamides (Applied Biosystem).
- Le mélange est dénaturé 2 minutes à 94°C puis refroidi dans la glace.

- Les produits PCR sont visualisés grâce au fluorochrome FAM (couleur bleue) et au marqueur de taille GeneScan^{TM}-500 LIZ^{TM} (couleur orange).

L'amorce sens est la seule marquée par le fluorochrome FAM. Le fragment observé pour chaque allèle correspond au nombre de pb entre l'amorce sens et le premier site de restriction.

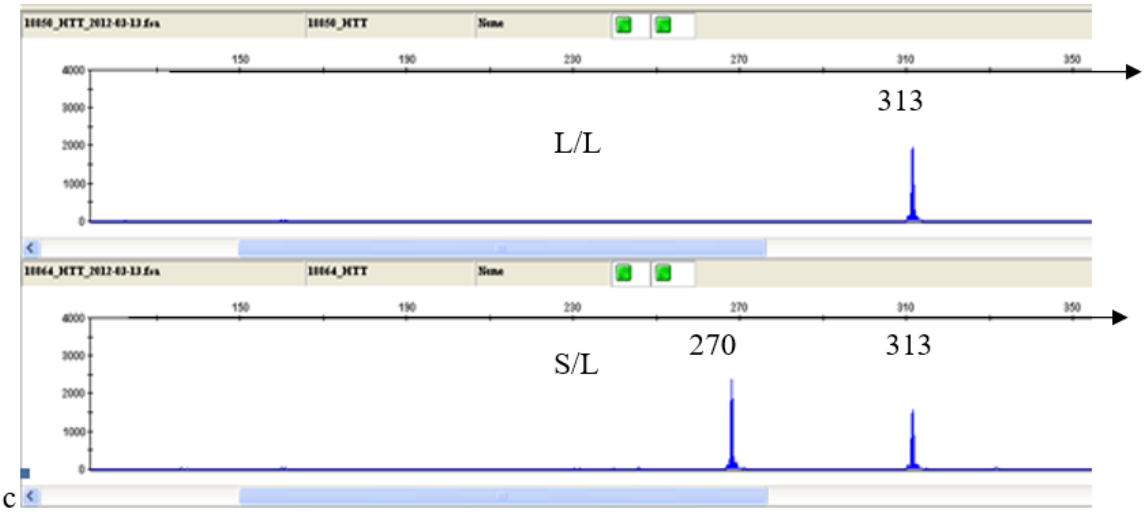

Figure 30 Exemples de profils obtenus pour le polymorphisme 5-HTTLPR

I. 3. Recherche du polymorphismes *HT1B*

La détermination de la mutation G>C de *HT1B* est effectuée comme précédemment par polymorphisme de longueur des fragments de restriction. Le site de restriction de HincII est le suivant :

5'…GTT↓GAC…3'

3'…CAA↓CTG…5'

- La forme G possède 1 site de restriction générant 2 fragments de 452 et 96 pb, seul le fragment de 452 pb est fluorescent :

5'…**6FAM**
gaaacagacgcccaacaggaccggcaagcgcttgacccgagcccagctgataaccgactcccccgggtccacgtc
ctcggtcacctctattaactcgcgggttcccgacgtgcccagcgaatccggatctcctgtgtatgtgaaccaagt
caaagtgcgagtctccgacgccctgctggaaaagaagaaactcatggccgctagggagcgcaaagccaccaagac
cctagggatcattttgggagcctttattgtgtgttggctacccttcttcatcatctccctagtgatgcctatctg
caaagatgcctgctggttccacctagccatctttgacttcttcacatggctgggctatctcaactccctcatcaa
ccccataatctataccatgtccaatgaggactttaaacaagcattccataaactgatacgttttaagtgcacaag
ttgacttgccgtttgcagtggggtcgcctaagcgacctttggggaccaagttgtgtctggttccacaggtaggtc
gaatcttctttcgcggtttctgg…3'

- La forme C possède 2 sites de restrictions générant 3 fragments de 142, 310 et 96 pb, seul le fragment de 142 pb est fluorescent :

5'…**6FAM**
gaaacagacgcccaacaggaccggcaagcgcttgacccgagcccagctgataaccgactcccccgggtccacgtc
ctcggtcacctctattaactcgcgggttcccgacgtgcccagcgaatccggatctcctgtgtatgtcaaccaagt
caaagtgcgagtctccgacgccctgctggaaaagaagaaactcatggccgctagggagcgcaaagccaccaagac
cctagggatcattttgggagcctttattgtgtgttggctacccttcttcatcatctccctagtgatgcctatctg
caaagatgcctgctggttccacctagccatctttgacttcttcacatggctgggctatctcaactccctcatcaa
ccccataatctataccatgtccaatgaggactttaaacaagcattccataaactgatacgttttaagtgcacaag
ttgacttgccgtttgcagtggggtcgcctaagcgacctttggggaccaagttgtgtctggttccacaggtaggtc
gaatcttctttcgcggtttctgg…3'

La réalisation de la PCR, le gel d'agarose et l'analyse de fragments est similaire à la procédure utilisée pour le 5HTTLPR.

I. 4. Recherche des polymorphismes HT2A

La détermination des mutations -1438C>T et 102C>T de *HT2A* est effectuée comme précédemment par polymorphisme de longueur des fragments de restriction. L'enzyme de restriction utilisée est MspI. Le site de restriction de MspI est le suivant :

5’…CC↓GG…3’

3’…GG↓CC…5’

I.4.1 Concernant le polymorphisme -1438C>T

- La forme C possède 1 site de restriction générant 2 fragments de 255 et 244 pb, seul le fragment de 255 pb est fluorescent :

5’…**6FAM**
aaccaacttatttcctaccacatgtgaggttttgaataatatctgggtggcatatttctgctgaagaaaataagc
cagttcaatggtgtatctattaaataaaaatagtgctaatagtttatcagagttatcaccacagacgtgcctagc
caccctgagcctatgtggccaatgtcagtaattccactctggacacaaacactgttggctttggatggaagtgcC
ggacactcacagcactccgaggacatactgttttctagccttatttatgttctctcttcacccttcagcctaaaa
aattaccacagtgccacttacctaccttaatgggaatctgcacaaaaggccatttctccagtttctctcaaaagc
aaaggaaaacttcccaatattaatatgtagcaaaaagagggagaagaaaaagcctgtttggtccgccctcctggc
tgttgctaccttgcagctt…3

- La forme T ne possède pas de sites de restrictions, un seul fragment de 469 pb est détecté :

5’…**6FAM**
Aaccaacttatttcctaccacatgtgaggttttgaataatatctgggtggcatatttctgctgaagaaaataagc
cagttcaatggtgtatctattaaataaaaatagtgctaatagtttatcagagttatcaccacagacgtgcctagc
caccctgagcctatgtggccaatgtcagtaattccactctggacacaaacactgttggctttggatggaagtgcT
ggacactcacagcactccgaggacatactgttttctagccttatttatgttctctcttcacccttcagcctaaaa
aattaccacagtgccacttacctaccttaatgggaatctgcacaaaaggccatttctccagtttctctcaaaagc
aaaggaaaacttcccaatattaatatgtagcaaaaagagggagaagaaaaagcctgtttggtccgccctcctggc
tgttgctaccttgcagctt…3’

La réalisation de la PCR, le gel d’agarose et l’analyse de fragments est similaire à la procédure utilisée pour le 5HTTLPR.

I.4.2 Concernant le polymorphisme 102C>T

- La forme C possède 1 site de restriction générant 2 fragments de 126 et 216 pb, seul le fragment de 126 pb est fluorescent :

5'…**6FAM**
Atctgctacaagttctggcttagacatggatattctttgtgaagaaaatacttctttgagctcaactacgaactc
cctaatgcaattaaatgatgacaccaggctctacagtaatgactttaactc**C**ggagaagctaacacttctgatgc
atttaactggacagtcgactctgaaaatcgaaccaacctttcctgtgaagggtgcctctcaccgtcgtgtctctc
cttacttcatctccaggaaaaaaaactggtctgctttactgacagccgtagtgattattctaactattgctggaaa
catactcgtcatcatggcagtgtccctagagaaaaagctgcag…3

- La forme T ne possède pas de sites de restrictions, un seul fragment de 342 pb est détecté :

5'…**6FAM**
Atctgctacaagttctggcttagacatggatattctttgtgaagaaaatacttctttgagctcaactacgaactc
cctaatgcaattaaatgatgacaccaggctctacagtaatgactttaactc**T**ggagaagctaacacttctgatgc
atttaactggacagtcgactctgaaaatcgaaccaacctttcctgtgaagggtgcctctcaccgtcgtgtctctc
cttacttcatctccaggaaaaaaaactggtctgctttactgacagccgtagtgattattctaactattgctggaaa
catactcgtcatcatggcagtgtccctagagaaaaagctgcag…3'

La réalisation de la PCR, le gel d'agarose et l'analyse de fragments est similaire à la procédure utilisée pour le *5HTTLPR*.

I. 5. Recherche des polymorphismes du CYP2C19

I.5.1 Réalisation de la PCR

Les trois polymorphismes du *CYP2C19* ont été recherchés par séquençage. Deux couples d'amorces (Eurogentec) sont utilisés pour amplifier la région d'intérêt suivante :

Séquence *CYP2C19* -3402 C>T :

5'…ctgataaatgatggctatccaaaattttaaaattcaacaattagaaatcagacaccttgattaa
aaaaatgggcaacgggtctgaacagacaCctcaccaagaagacatacagataccaaataaatatatga
aaagtactaatcattaaatgtcattagggaactgcaagctaa…3'

Séquence *CYP2C19* -806 C>T :

5'…ctaaaacaaagttttagcaaacgatttttttttttcaaatttgtgtcttctgttctcaaagCatct
ctgatgtaagagataatgcgccacgatgggcatcagaagacctcagctcaaatcccagttctgccagc
t…3'

Séquence *CYP2C19* 681 G>A :

5'…ttattgttttctcttagatatgcaataattttcccactatcattgattatttcccGggaacccat
aacaaattacttaaaaaccttgcttttatggaaagtgatattttggagaaagtaaaagaacaccaaga
atcgatggacatcaacaaccctcggg…3'

Les nucléotides surlignés en jaune correspondent aux amorces utilisées (Eurogentec). Les C et G majuscules correspondent aux nucléotides mutés.

Pour effectuer la PCR de *CYP2C19* -3402, le mélange réactionnel suivant est utilisé : Tampon (Tris 1mM, KCl 50 mM), $MgCl_2$ 3 mM, dNTPs 0.25 mM Amorces 0.2 µM chacune, Taq polymérase (Promega) 0.15 unités, ADN 25 ng ajoutés dans un volume réactionnel de 12.5 µL.

Pour effectuer la PCR de *CYP2C19* -806 et 681, le mélange réactionnel suivant est utilisé : Tampon (Tris 1mM, KCl 50 mM), $MgCl_2$ 3 mM, dNTPs 0.25 mM, Amorces 0.2 µM chacune, Taq polymérase Gold (Applied Biosystems) 0.5 unités, ADN 25 ng ajoutés dans un volume réactionnel de 12.5 µL.

Les programmes PCR comportent un cycle de 5 min à 95°C, 30 cycles de 30 secondes à 95°C, 60°C puis 72°C, puis un cycle de 5 minutes à 72°C. Le séquençage des trois gènes est effectué comme précédemment.

I.5.2 Séquençage

Avant le séquençage, un traitement à l'ExoSAP-IT (Qiagen) est réalisé afin de « nettoyer » les produits PCR de toutes amorces restantes et des dNTPs non utilisés. L'ExoSAP-IT contient deux enzymes thermolabiles : l'exonuclease I qui dégrade les ADN simple brin donc les

amorces non utilisées, et la phosphatase alcaline de crevette (SAP Shrimp Alcaline Phosphatase) qui hydrolyse les dNTPs libres. Pour cela 2 µL d'ExoSAP-IT et 5 µL de produit PCR sont incubés 15 min à 37°C puis l'enzyme est inactivée à 80°C pendant 15 min.

Le séquençage est ensuite réalisé en utilisant le kit ABI PRISM BigDye Terminator™ Cycle Sequencing Reading Reaction (Applied Biosystem). A chaque ddNTP (A, T, G, C) est associée une fluorescence différente qui se retrouve arbitrairement sur le chromatogramme sous forme de rouge pour T, jaune pour G, bleu pour C, vert pour A. L'incorporation aléatoire des ddNTPs conduit à leur incorporation à toutes les positions possibles sur le segment d'ADN. Il y aura donc autant de fragments fluorescents que de nombres de bases à séquencer, chaque fragment ne différant que d'une base. L'enregistrement et l'analyse spectrale de la fluorescence spécifique du ddNTP permettront alors d'assigner la base correspondante et de déterminer la séquence nucléotidique du brin matrice. L'extension d'amorce est réalisée de la façon suivante :

Réactifs pour un tube		**Programme séquençage 25 cycles**	
BigDye Terminator	2 µL	Dénaturation	10 sec à 96°C
Produit PCR	2 µL	Hybridation	5 sec à 50°C
Amorce sens [3,2 pmol]	1 µL	Elongation	4 min à 60°C

Tableau 18 Extension d'amorce

Après l'extension d'amorce, une étape de purification s'effectue à l'aide de colonne du kit DyeEx (Qiagen). Le gel de sephadex contenu dans les colonnes DyeEx permet une filtration efficace et rapide du BigDye Terminator™ non incorporé. En effet, un dépôt résiduel de BigDye risque d'interférer avec l'analyse de séquence. Le gel de filtration consiste en des sphères avec des pores uniformes permettant de séparer des molécules selon leur poids moléculaire. Quand le mélange du produit à séquencer est appliqué aux colonnes DyeEx, le BigDye Terminator diffuse dans les pores et reste retenu dans le gel de filtration tandis que les fragments d'ADN plus gros sont élués et récupérés dans le flux.

Pour effectuer la purification, l'échantillon d'ADN à séquencer, préalablement dilué avec 15 µL d'eau, est déposé au centre des colonnes. Une centrifugation permettra de capter dans le gel le BigDye Terminator résiduel tandis que l'échantillon purifié est élué dans le tube. L'éluat peut être déposé ensuite dans le séquenceur (Applied Biosystems 3130). Lors de cette étape, les fragments néosynthétisés sont séparés après migration dans les capillaires du séquenceur automatique. Un faisceau laser en regard des capillaires excite le fluorochrome des ddNTPs et les signaux sont capturés par la camera CCD. Les données brutes obtenues sont analysées par un logiciel spécifique et transformées en un électroencéphalogramme. Cet

électroencéphalogramme est comparé à une séquence de référence de manière à identifier la mutation.

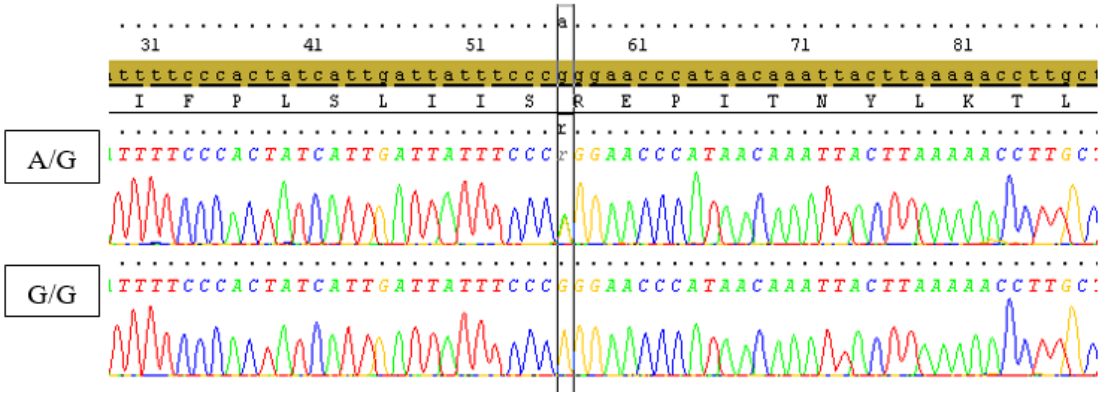

Figure 31 Exemples de profils obtenus pour la mutation 681 G>A du polymorphisme CYP2C19*2

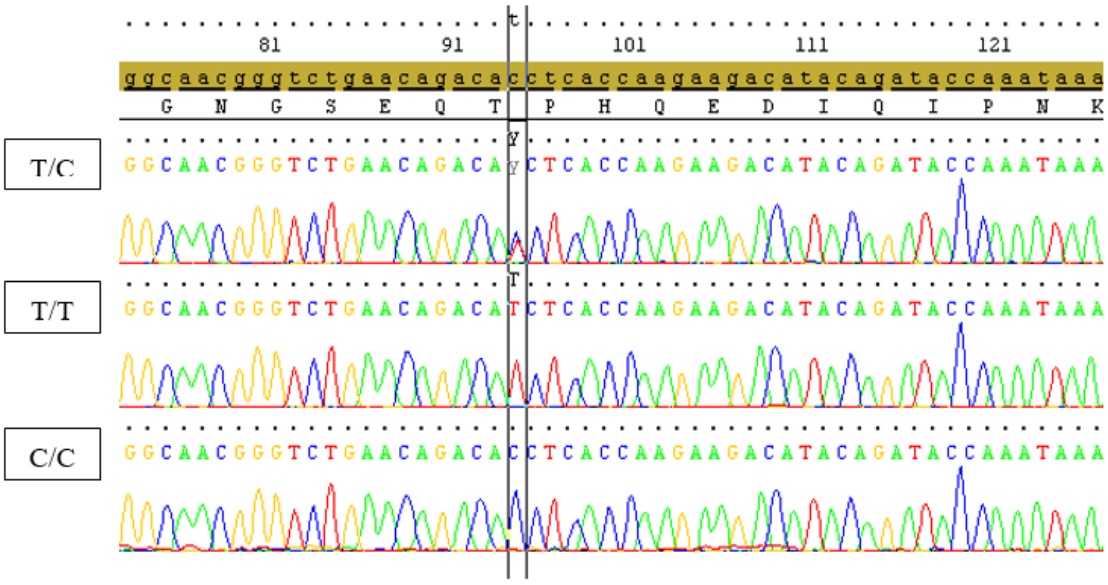

Figure 32 Exemples de profils obtenus pour la mutation -3402 C>T du polymorphisme CYP2C19*17

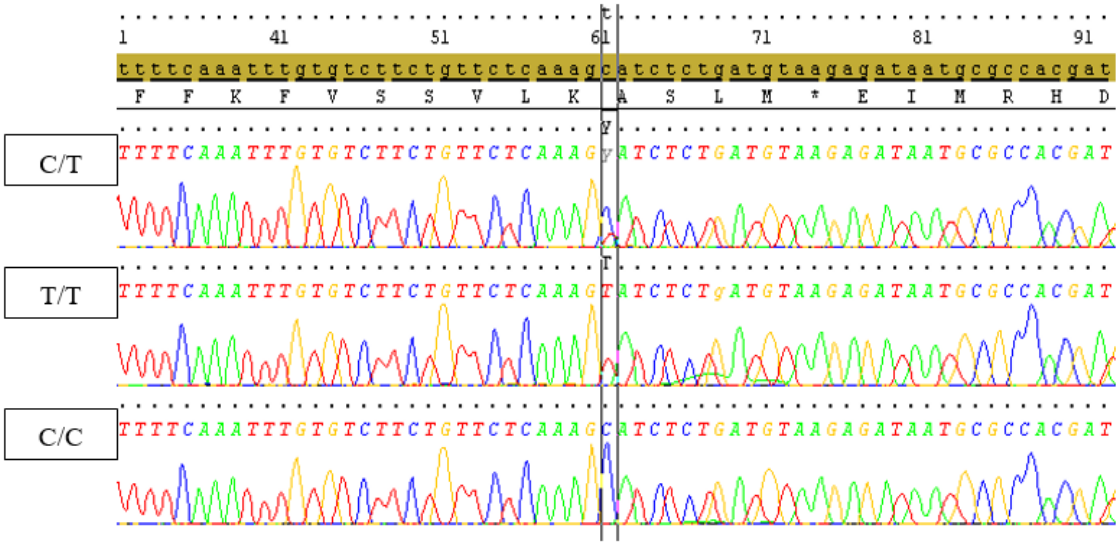

Figure 33 Exemples de profils obtenus pour la mutation -806 C>T du polymorphisme CYP2C19*17