



HAL
open science

Application des psychothérapies mindfulness au traitement du trouble obsessionnel-compulsif: revue des connaissances et mise en place d'un protocole expérimental

Matthieu Gasnier

► To cite this version:

Matthieu Gasnier. Application des psychothérapies mindfulness au traitement du trouble obsessionnel-compulsif: revue des connaissances et mise en place d'un protocole expérimental. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01252322

HAL Id: dumas-01252322

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01252322v1>

Submitted on 7 Jan 2016

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.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt toute poursuite pénale.

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES
Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015

N° 101

THÈSE
POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT
DE
DOCTEUR EN MÉDECINE

Application des psychothérapies mindfulness au traitement du
trouble obsessionnel-compulsif : Revue des connaissances
et mise en place d'un protocole expérimental

Présentée et soutenue publiquement
le 21 septembre 2015

Par

Matthieu GASNIER

Né le 24 août 1985 à Charenton-Le-Pont (94)

Dirigée par M. Le Professeur Antoine Pelissolo, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Franck Schurhoff, PU-PH Président

M. Le Professeur Luc Mallet, PU-PH

M. Le Docteur Guillaume Fond, PH



Except where otherwise noted, this work is licensed under
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/>

Remerciements

Cette thèse d'exercice clôt dix années d'études au cours desquelles j'ai eu la chance de pouvoir me former dans les meilleurs services.

Je souhaite tout d'abord remercier le professeur Antoine Pelissolo pour avoir dirigé ma thèse, pour la qualité de son enseignement clinique et sa patience.

Je remercie également le professeur Luc Mallet de m'avoir permis de travailler dans son laboratoire de recherche, pour me former aux neurosciences.

A l'issue de mes années d'internat, je voudrais également remercier les praticiens qui m'ont encadré lors de mes stages cliniques, me permettant d'acquérir l'expérience nécessaire à la pratique de cette spécialité subtile qu'est la psychiatrie : le Docteur François Éric Véderine pour sa finesse clinique, le Docteur Marion Plaze pour sa rigueur et pour m'avoir transmis une part de ses connaissances scientifiques, le Dr Corentin Rabu pour son énergie et son courage face aux situations les plus difficiles.

J'ai également une pensée pour mes co-internes, Clara Feteanu, Yann Quintilla, Sarah Tebeka, Vincent Shannon, Soufiane Cardé... et tous ceux qui ont pu m'accompagner dans les joies et les peines de l'internat.

Puisque la thèse d'exercice est l'aboutissement des études de médecine, il me faut remercier Vladimir Ferrafiat avec qui j'ai préparé le concours de première année il y a déjà plus de dix ans.

Cette thèse portant sur les psychothérapies troisième vague, je remercie les psychothérapeutes qui ont participé au protocole et m'ont aidé à commencer ma formation au mindfulness, Stephany Pelissolo et Manuela Tomba.

Je remercie chaleureusement les patients ayant participé à l'étude clinique, sans qui rien n'aurait été possible.

Les études de médecine étant un parcours long, je remercie les amis qui m'ont soutenu depuis plusieurs années : Manuel, Chiraz, Baptiste, Fabrice, et tous ceux qui, présents depuis le début ou pour une partie du chemin seulement, m'ont supporté et aidé dans les moments difficiles.

Je remercie mes parents de m'avoir soutenu et permis de faire le métier que j'aime.

J'ai une pensée pour mon grand-père qui aurait sûrement aimé voir ce moment.

Enfin, je remercie ma femme, Sarah, que j'ai rencontré au départ de cette aventure.

Table des figures

Figure 1.1 Conditionnement Pavlovien	page 18
Figure 1.2 Conditionnement opérant.....	page 19
Figure 1.3 Modèle comportemental du TOC	page 21
Figure 1.4 Modèle cognitif du TOC	page 26
Figure 1.5 l'organisation des ganglions de la base.....	page 30
Figure 1.6 circuits cortico striato thalamiques.....	page 32
Figure 1.7 Résumé des stratégies thérapeutiques	page 54
Figure 2.1 Modèle cognitif du TOC	page 68
Figure 2.2 Modèle d'action des thérapies mindfulness dans le TOC.....	page 70
Figure 3.1 Déroulé du protocole	page 77
Figure 3.2 Schéma représentatif de la tâche d'IRM fonctionnelle.....	page 80
Figure 3.3 Evolution de la sévérité du TOC au cours de la thérapie.....	page 82
Figure 3.4 Temps de réaction au Test de Stroop.....	page 92
Figure 3.5 Différence de Temps de réaction avant et après thérapie.....	page 92
Figure 3.6. Modèle d'action des thérapies mindfulness dans le TOC.....	page 99

Table des matières

Introduction.....	page 7
1)Le trouble obsessionnel-compulsif.....	page 9
1.1) Définition clinique.....	page 10
1.1.1) Définition générale.....	page 10
1.1.2) Niveau d’insight.....	page 11
1.1.3) Comorbidités	page 12
1.1.4) Distinction des troubles anxieux.....	page 13
1.2) Etiopathogénie.....	page 14
1.2.1) Modèles théoriques anciens	page 15
1.2.2) Névrose obsessionnelle de Freud.....	page 16
1.2.3) Modèles cognitifs et comportementaux du TOC.....	page 17
1.2.3.1) Modèles comportementaux.....	page 17
1.2.3.2) Modèles cognitifs.....	page 23
1.2.3.3) Modèle de Pitman.....	page 27
1.2.4) Modèle neuroscientifique du TOC.....	page 29
1.2.4.1) Neuro-anatomie du TOC.....	page 29
1.2.4.2) Imagerie cérébrale du TOC	page 33
1.2.4.3) Modèles neurobiologiques.....	page 36
1.3) Le traitement du TOC.....	page 41
1.3.1)Les traitements psychothérapeutiques du TOC.....	page41
1.3.1.1) La psychothérapie de référence : l’EPR	page 42
1.3.1.2) Les thérapies cognitives.....	page 45
1.3.1.3) l’ACT.....	page 47
1.3.1.4) Autres psychothérapies	page 48

1.3.2) Les traitements pharmacologiques	page 49
1.3.2.1) Le traitement par ISRS.....	page 49
1.3.2.2) Le traitement par clomipramine	page 50
1.3.2.3) Autres molécules utilisées, stratégies d'association.....	page 50
1.3.3) Les méthodes de neuromodulation.....	page 51
1.3.3.1) La stimulation cérébrale profonde.....	page 51
1.3.3.2) Autres méthodes de neuromodulation.....	page 51
2) Les thérapies cognitives basées sur la pleine conscience.....	page 56
2.1) Bases conceptuelles	page 56
2.1.1) La psychothérapie MBSR	page 57
2.1.2) La psychothérapie MBCT.....	page 58
2.1.3) Efficacité des psychothérapies basées sur la méditation.....	page 62
2.2.) Les modifications neuropsychologiques induites par la pleine conscience.....	page 63
2.2.1) Modifications attentionnelles.....	page 64
2.2.2) Améliorations des fonctions exécutives.....	page 66
2.2.3) Régulation émotionnelle	page 66
2.3) Application des thérapies mindfulness au TOC.....	page 67
2.3.1) Bases conceptuelles	page 67
2.3.2) Revue des études publiées.....	page 70
3) Essai clinique d'application des thérapies mindfulness.....	page 73
3.1) De l'hypothèse théorique à la mise en place pratique.....	page 73
3.2) Hypothèses.....	page 75
3.2.1) Faisabilité du protocole.....	page 75
3.2.2) Corrections des biais attentionnels.....	page 75
3.3.3) Modifications en IRM fonctionnelle.....	page 75
3.3.) Méthodologie.....	page 76
3.3.1)Recrutement des patients.....	page 76
3.3.2) Critères d'inclusion.....	page 76
3.3.3) Déroulement du protocole.....	page 77
3.3.4) Corrections des biais attentionnels.....	page 78

3.3.5) Imagerie.....	page 80
3.3.6) Données cliniques.....	page 81
3.4) Résultats.....	page 82
3.4.1) Résultats qualitatifs.....	page 82
3.4.2) Cas cliniques.....	page 83
3.4.3) Résultats scientifiques.....	page 91
3.5) Discussion.....	page 93
3.5.1) Faisabilité.....	page 93
3.5.2) Résultats cliniques quantitatifs.....	page 94
3.5.3) Résultats cliniques qualitatifs.....	page 95
3.5.4) Résultats scientifiques.....	page 96
3.5.5) Perspectives.....	page 97
3.5.6) Limites.....	page 100
Conclusion.....	page 102

Annexe 1 : Definition DSM-5 du trouble obsessionnel compulsif.....page 103

Annexe 2 : Lexique utilisé dans le test de Stroop émotionnel.....page 104

**Annexe 3 : Critères d'inclusion parisien et genevois dans le protocole MEDITOC
.....page**

106

**Annexe 4 Résultats de l'évaluation clinique standardisée de la sévérité du TOC
avant (V1) et après la thérapie.....page 107**

Bibliographie.....page 108

Introduction

Le champ des maladies psychiatriques est un domaine en constante évolution. La description et la classification symptomatique, les théories explicatives des différentes pathologies et bien sûr les thérapeutiques ont radicalement évolué depuis quelques dizaines d'années, l'apport théorique des sciences expérimentales ayant profondément bouleversé les pratiques de soin.

Ce changement permanent dans notre manière de concevoir et de traiter les maladies mentales nous offre l'opportunité, en psychiatrie peut-être plus que dans les autres spécialités médicales, d'imaginer, de mettre au point et d'expérimenter de nouvelles approches thérapeutiques.

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) a suivi cette évolution. Depuis les premiers modèles psychanalytiques, le traitement du TOC s'est enrichi à partir des années 60 de deux des principaux types de traitements encore utilisés en première intention à l'heure actuelle : les antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine et les psychothérapies cognitives et comportementales.

Plus récemment, les nouveaux modèles neuroscientifiques du trouble obsessionnel-compulsif ont permis la mise au point des techniques de stimulation cérébrale profonde, permettant le traitement de patients auparavant considérés comme résistants.

Dans cette évolution permanente, quelle place accorder au plus ancien des traitements à la disposition du psychiatre, à celui demandant le moins de matériel technique, la psychothérapie ? Celle-ci a également connu de nombreux bouleversements : les

thérapies cognitives et comportementales ont peu à peu supplanté la psychanalyse dans le traitement du TOC. Leur développement s'est fait en parallèle de leur validation scientifique, ainsi que de l'exploration de leurs mécanismes d'action, et elles restent aujourd'hui le traitement de référence du TOC.

Dans ce contexte, l'apparition récente d'un nouveau type de TCC, les psychothérapies cognitives basées sur la pleine conscience, nous a paru un champ d'investigation potentiellement prometteur : leur application au TOC est le sujet de cette thèse, qui reprendra dans un premier temps les données actuelles des connaissances médicales et scientifiques sur le TOC. Je présenterai ensuite les psychothérapies basées sur la pleine conscience, dans leur aspect pratique et en expliquant les hypothèses neuroscientifiques posées pour expliquer leur efficacité dans la dépression et les troubles anxieux.

Enfin, j'exposerai le protocole de recherche que j'ai mené au sein de l'équipe du professeur Luc Mallet à l'Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, visant à mettre en place une thérapie cognitive basée sur la pleine conscience dans le TOC.

1.Le trouble obsessionnel-compulsif

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) est une pathologie fréquente, touchant 2 à 3 % de la population (Abramowitz et al, 2009), et source d'importants handicaps pour les patients et leur entourage (Torres et al, 2000) : par rapport à des patients souffrant de trouble anxieux généralisé ou à ceux souffrant de trouble unipolaire, les patients souffrant de TOC sont ainsi plus souvent au chômage, et parviennent moins souvent à entretenir des relations conjugales stables. L'Organisation mondiale de la santé le classe parmi les dix maladies les plus handicapantes en terme de retentissement sur la qualité de vie et de perte de revenu (Veale et al, 2014).

La prévalence du trouble est la même dans les deux sexes, même si les formes pédiatriques soient plus fréquentes chez le garçon (APA, 2013). L'apparition de la maladie se fait le plus souvent à la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte, bien que les débuts dans l'enfance soient également fréquents (environ 25% avant l'âge de 14 ans, pour un âge moyen d'apparition à 19 ans et demi) (Heyman et al, 2010).

Le trouble obsessionnel-compulsif a été observé dans la quasi totalité des aires culturelles existantes (Fontenelle et al, 2009) ; le contexte socio-culturel des patients a toutefois une influence sur le contenu des idées obsédantes, fortement influencé par les croyances (notamment religieuses) du sujet (Pallanti et al, 2008)

L'évolution naturelle du trouble est le maintien chronique des symptômes (Mataix-Cols et al, 2002), les rémissions spontanées étant très rares (APA, 2013).

1.1) Définition clinique du TOC :

1.1.1) Définition générale

Le trouble obsessionnel-compulsif est défini (APA, 2013) par l'association de deux types de symptômes : d'une part les obsessions sont des pensées intrusives, répétitives, considérées comme inappropriées par le patient et habituellement egodystoniques, c'est-à-dire incongruentes avec son système de valeurs et ses croyances habituelles. Il cherche à les neutraliser ou les éviter avec les compulsions, comportements ou pensées ritualisés et répétitifs que le patient se sent obligé d'accomplir afin de soulager l'anxiété provoquée par la survenue des obsessions. Toutefois, ces comportements sont soit « sans relation réaliste avec ce qu'ils se proposent de neutraliser ou de prévenir, soit manifestement excessifs » (APA, 2013).

Cliniquement, le trouble est défini dans le DSM-5 (Diagnostic and Statistical Manual of mental Disorders, 5th édition) par l'occurrence de ces symptômes pendant plus d'une heure par jour, et le fait qu'au moins à un moment de l'évolution de la pathologie le patient a reconnu que ces préoccupations étaient excessives. Ces symptômes doivent également ne pas être induits par un abus de substance ou s'intégrer dans un autre syndrome psychiatrique.

On distingue classiquement plusieurs sous-types de TOC, individualisés en fonction de la thématique des obsessions et des compulsions :

- Obsessions de contamination associées à des compulsions de lavage. Le patient craint d'être souillé par des déchets, certaines sécrétions du corps ou d'être

contaminé par des microbes. Ces peurs entraînent des évitements des situations anxiogènes, des lavages multiples des mains et du corps et le nettoyage des objets contaminés.

- Obsessions de doute avec compulsions de vérification. Ces sujets, par peur d'avoir fait une erreur et d'être responsable d'une action qui pourrait menacer les autres ou eux-mêmes, se lancent dans de multiples vérifications (par exemple, robinet d'eau, serrures, etc.).

- Obsessions agressives, sexuelles, religieuses et de malheur sans compulsions comportementales extériorisées. Ces personnes ont des pensées et images obscènes, blasphématoires ou agressives. Ces intrusions sont associées à peu ou pas de rituels moteurs mais plutôt à des rituels mentaux (phrases répétées, prières, séries de chiffres (arithmomanie), etc.)

- Obsessions de symétrie et d'exactitude associées à des compulsions de répétition, comptage et ordre. Les patients souffrant de ce sous-type de TOC recherchent la symétrie et l'ordre des choses. Les rituels peuvent consister par exemple en une disposition fixée et symétrique d'objets de la maison pouvant nécessiter de multiples essais pour que la personne soit certaine du résultat. Il est important de noter que dans la pratique clinique, ces paires obsessions/ compulsions ne se correspondent pas systématiquement. A titre d'exemple, un patient atteint d'idées obsédantes de contamination pourra présenter des compulsions de comptage ou de vérifications.

1.1.2) Niveau d'insight

Dans le DSM-5 (APA, 2013), sont précisés certains critères permettant de spécifier cliniquement les différentes formes de TOC ; parmi eux l'insight, c'est-à-dire la capacité pour le patient à appréhender le caractère pathologique de son trouble et des croyances

qui y sont associées (e.g ; « Si je ne vérifie pas que la porte de chez moi est fermée, je vais me faire cambrioler »).

Cette caractéristique est très variable selon les patients (Leckman et al, 2010), ceux-ci pouvant manifester une critique totale des croyances associées au trouble (« Je sais que ma maison ne va pas être cambriolée mais je ne peux pas m'empêcher de vérifier ») ou y adhérer complètement (« Je suis absolument sûr que je vais me faire cambrioler si je ne vérifie pas »).

Dans une étude sur le sujet, environ 4 % des patients présentaient une absence totale d'insight, quand 13 % présentaient un très bon insight, et pouvaient critiquer complètement les croyances associées obsessions et les compulsions ; le reste des patients présentaient un insight intermédiaire (Foa et al, 1995).

Ce niveau d'insight, pouvant être évalué avec l'échelle BABS 4, se révèle un paramètre intéressant cliniquement, dans la mesure ou le pronostic à long terme du TOC (mais pas la réponse à court terme (Stewart et al, 2006) au traitement médicamenteux) est plus défavorable chez les patients présentant un faible insight (Catapano et al, 2010).

La nouvelle version du DSM distingue donc trois niveaux d'insight associé au TOC : *absent, pauvre et bon*

1.1.3) Comorbidités

Une des difficultés se présentant dans le diagnostic et le traitement du trouble obsessionnel-compulsif est la présence fréquente de comorbidités, rendant les prises en charge plus complexes.

Au premier rang des comorbidités se trouvent les troubles anxieux (phobie sociale, trouble anxieux généralisé, etc.) (Steketee et al, 2002) et les troubles de l'humeur (Torres et al, 2000), dont la fréquence est évaluée entre 50 à 75% selon les études.

Par ailleurs, les comorbidités addictologiques sont également fréquentes (Torres et al, 2000), notamment la consommation d'alcool chronique, significativement plus importante qu'en population générale.

Un type de pathologie associée notable est constitué par les tics et le syndrome de Gilles de la Tourette (défini par l'association d'au moins un tic verbal associé à deux tics moteurs), dont la prévalence cumulée est de 30% dans le TOC (APA, 2013).

1.1.4) Distinction du groupe des troubles anxieux

Anciennement inclus dans les troubles anxieux (jusqu'à la quatrième version du DSM) , le trouble obsessionnel-compulsif forme avec les troubles associés au TOC (trichotillomanie, hoarding, dysmorphophobie, TOC induit par une substance, TOC associé à une autre pathologie) un groupe distinct de pathologies psychiatriques dans la nouvelle version du DSM.

Cette individualisation du TOC répond à une logique se basant sur plusieurs types d'arguments :

- Une justification clinique tout d'abord, le phénomène des obsessions étant très différent par sa nature intrusive et stéréotypée de la rumination anxieuse. Les compulsions se distinguent également des conduites d'évitement (observées par exemple dans la phobie sociale) par leur caractère ritualisé.

Par ailleurs, le contenu des idées obsédantes diffère des thématiques anxieuses « classiques » (peur d'être ruiné, blessé, malade, etc...) par leur caractère hautement inadapté au contexte environnemental du sujet et par la notion de responsabilité toujours très présente dans l'angoisse obsessionnelle.

En ce qui concerne le traitement, bien que les thérapeutiques pharmacologiques ou psychothérapeutiques soient proches, les techniques plus modernes de neurostimulation sont exclusivement réservées au TOC.

- D'un point de vue physiopathologique, il est apparu au cours des vingt dernières années que le TOC pouvait être associé à un ensemble d'hypothèses neuroanatomiques, sous-tendues par des études chez l'animal et de neuro-imagerie chez l'homme, et validées par des essais cliniques de stimulation cérébrale profonde (Mallet et al, 2008), que nous développerons plus tard.

En résumé, le trouble obsessionnel-compulsif forme une entité clinique bien identifiée, en général facilement séparable du reste des autres pathologies psychiatriques.

L'intensité et la richesse de l'expression symptomatique associée à cette pathologie a amené les cliniciens et les scientifiques à développer des modèles explicatifs, que nous présentons au chapitre suivant.

1.2) Etiopathogénie du TOC

L'origine des pathologies psychiatriques est un sujet débattu depuis longtemps, dont l'étendue dépasse largement le champ de la psychiatrie clinique au vu de ses implications scientifiques, philosophiques et sociologiques. La psychiatrie, en tant que discipline médicale récente, n'a pas été la première à aborder cette question, et voit ses modèles théoriques enrichis, parfois concurrencés, par des conceptions issues de champs de connaissance divers. Une des singularités des pathologies psychiatriques est que leur expression symptomatique, par son retentissement sur le comportement du

malade et ses interactions avec le reste du corps social a toujours fait l'objet d'interprétations influencées par leur contexte social et culturel. L'expression symptomatique en elle-même peut être modifiée par les croyances et la culture du patient. Pour autant, il est tout à fait possible de constater une certaine stabilité des formes cliniques dans le temps et dans l'espace. Ces symptômes ont depuis l'antiquité inspiré l'élaboration de théories explicatives par les médecins et scientifiques confrontés aux malades et à leur souffrance.

1.2.1.) modèles théoriques anciens

Dans le cas du trouble obsessionnel-compulsif, il est possible de retrouver des descriptions très anciennes de symptômes évocateurs de l'entité syndromique actuellement décrite sous le terme de trouble obsessionnel-compulsif, mais c'est au début du XXème siècle qu'émergent les premières descriptions systématisées.

En 1903, Pierre Janet décrit dans *les obsessions et la psychasthénie* une « folie du doute » dont la base serait une caractéristique propre aux sujets atteints de cette pathologie, la « psychasthénie », se définissant comme une diminution de l'énergie psychique, entraînant l'irruption dans le cours de la pensée d'images, d'émotions ou de constructions mentales non souhaitées par le patient.

Janet décrit également une « perte de fonction du réel » se manifestant par un « sentiment d'incomplétude » c'est-à-dire un « caractère inachevé, insuffisant, incomplet » ressenti par le sujet lors d'une action ou d'une pensée, obligeant celui-ci à

répéter plusieurs fois certains gestes, tout en étant conscient du caractère absurde de cette répétition.

Janet divise les obsessions en cinq catégories : obsessions du sacrilège, obsessions du crime, obsessions de la honte de soi, obsessions de la honte du corps et obsessions hypochondriaques.

Il est intéressant de noter la très grande similarité des observations de Janet avec celles qu'il nous est donné de faire dans notre pratique clinique, notamment en ce qui concerne les obsessions : leur caractère *egodystonique*, c'est-à-dire non conforme aux croyances habituelles du patient est souligné, ainsi que le fait qu'elles soient *autogénérées*, c'est-à-dire reconnues par le patient comme faisant partie de sa propre production mentale.

On note également que certaines grandes thématiques des TOC comme le doute et les idées de saleté et de contamination, se retrouvent dans les descriptions de Janet.

1.2.2) Névrose obsessionnelle de Freud

Freud propose une étiologie psychanalytique du TOC en s'inspirant de la notion de psychasthénie, et plus précisément de l'importance de la tension psychologique et du retour des pensées inconscientes dans la génération des pensées obsédantes (Freud 1929; Freud 1954). Cette théorie a été élaborée à partir d'une étude de cas et du suivi psychanalytique que Freud a réalisé avec ce patient (le cas de « l'homme aux rats »). La « névrose de contrainte » de Freud suppose une régression du sujet au stade anal, celui-ci étant particulièrement associé à la notion de contrôle. Cette névrose est principalement caractérisée par l'échec du refoulement d'une représentation inconsciente qui n'est pas supportable par le Surmoi. Ce conflit intrapsychique serait à

l'origine de l'angoisse et du sentiment de culpabilité, tous deux importants dans le TOC. Différents mécanismes sous-tendraient ce refoulement : 1) la représentation intolérable est « isolée », c'est-à-dire qu'elle est détachée de l'affect ; 2) ces affects sont unis à de nouvelles représentations qui peuvent être considérées comme acceptables par le Surmoi (mécanismes de formation réactionnelle et déplacement) mais qui gardent une association symbolique avec la représentation originelle. Ainsi, les patients « vérificateurs » présenteraient des tendances hétéro-agressives qui ne sont pas autorisées à s'exprimer par le Surmoi et se déplaceraient sur la peur que quelque chose de terrible arrive. L'anxiété et le sentiment de culpabilité seraient des conséquences du conflit entre ces pensées hétéro-agressives et le Surmoi. Le modèle de Freud propose une courte explication de la répétition du comportement. Ces répétitions seraient des expressions d'« allers et retours de la pensée entre le ça, qui demande à s'exprimer, et le Surmoi qui refuse (comme un combat en direct) » (Freud 1954).

1.2.3) Modèles cognitifs et comportementaux du TOC

En parallèle de l'élaboration des théories psychanalytiques se sont constitués dans le champ de la psychologie clinique d'autres modèles explicatifs, parmi lesquels les modèles cognitifs et comportementaux. Ceux-ci ont profondément influencé la compréhension du TOC, et en ont inspiré les traitements psychothérapeutiques les plus efficaces à ce jour.

1.2.3.1) Modèles comportementaux du TOC.

a) Conditionnement Pavlovien

La théorie comportementale s'est initialement développée avec les travaux du médecin et physiologiste russe Pavlov, dont les études sur le comportement animal ont abouti à la première modélisation comportementale.

Pavlov introduit en 1927 (Pavlov, 1927) la notion de conditionnement, qui est défini par le renforcement des liens entre un stimulus et une réponse comportementale qui lui est associée, à force de répéter le stimulus.

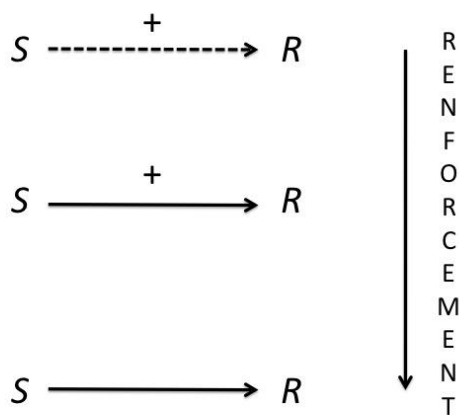


Fig 1.1 Conditionnement Pavlovien S = Stimulus, R = Réponse

Dans le conditionnement Pavlovien, la réponse comportementale est initialement suscitée par une récompense (i.e., salivation dans l'attente d'une distribution de nourriture dans l'expérience du « chien de Pavlov »). La répétition de l'association entre le stimulus et la réponse induit le mécanisme de renforcement du lien entre stimulus et réponse, même en l'absence de récompense.

b) Conditionnement opérant, et réponse à l'anxiété

Plus tard, Skinner enrichit les modèles comportementaux de la notion de conditionnement opérant. Dans ce modèle, c'est la conséquence de la réponse comportementale qui induit le renforcement (si la conséquence est positive) ou la disparition (si la conséquence est négative) de celui-ci (Skinner, 1935).

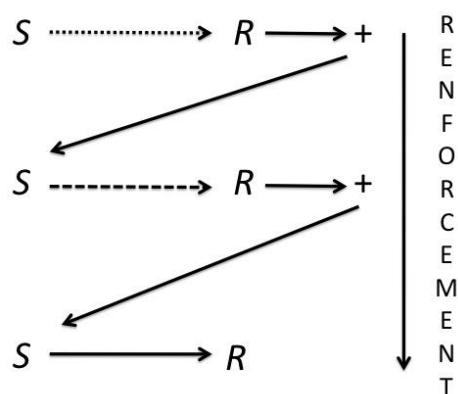


Fig 1.2. Conditionnement Opérant S = Stimulus, R = Réponse

Dans le domaine des pathologies mentales, Mowrer (Mowrer, 1960) a été un des premiers à appliquer ces modèles psychologiques. Ses travaux sur l'anxiété ont posé les jalons de la conceptualisation et du traitement comportemental des troubles psychiatriques.

Si dans le modèle de Skinner, les réponses comportementales ont besoin d'une continuité du renforcement pour se maintenir, les travaux de psychologie expérimentale de Mowrer ont démontré que, dans le cas d'un stimulus provoquant l'anxiété, la réponse comportementale n'a pas besoin de continuité du renforcement. Mowrer démontre que le sujet phobique associe très rapidement un élément neutre à une réponse

émotionnelle négative (conditionnement classique). Dans un second temps, ces conduites d'évitement se voient renforcées par le fait qu'elles soulagent le sujet de l'anxiété liée au stimulus (conditionnement opérant, par renforcement négatif).

c) Application au TOC

La modélisation comportementale du TOC se base sur les travaux cités ci-dessus : une pensée intrusive, à l'origine non associée à une réponse comportementale, provoque de l'anxiété chez un individu par conditionnement classique. L'association entre cette pensée intrusive et une réponse anxieuse constitue l'obsession (par exemple, la pensée « peut être que la porte de chez moi n'est pas fermée »). Cette association entre une pensée neutre et l'anxiété serait plus rapide chez les sujets souffrant de TOC (Beech, 1971). Confronté à l'obsession, le sujet met en place des réponses comportementales permettant de diminuer l'anxiété qui y est associée (par exemple, aller vérifier la porte de chez lui). La disparition temporaire de l'anxiété obtenue permet de renforcer le comportement.

En résumé, l'obsession (association entre un stimulus neutre et aversif) est maintenue par la diminution de l'anxiété apportée par le rituel (renforcement positif du rituel) et l'évitement du stimulus conditionnel (renforcement du conditionnement). C'est-à-dire que plus le patient ritualise pour se protéger de l'obsession ; plus il la renforce en évitant de s'y confronter : plus je vérifie ma porte et moins je me confronte à la peur de l'avoir mal fermée. Les théories comportementales proposent ainsi une explication du maintien du comportement basée sur le processus d'apprentissage et de conditionnement.

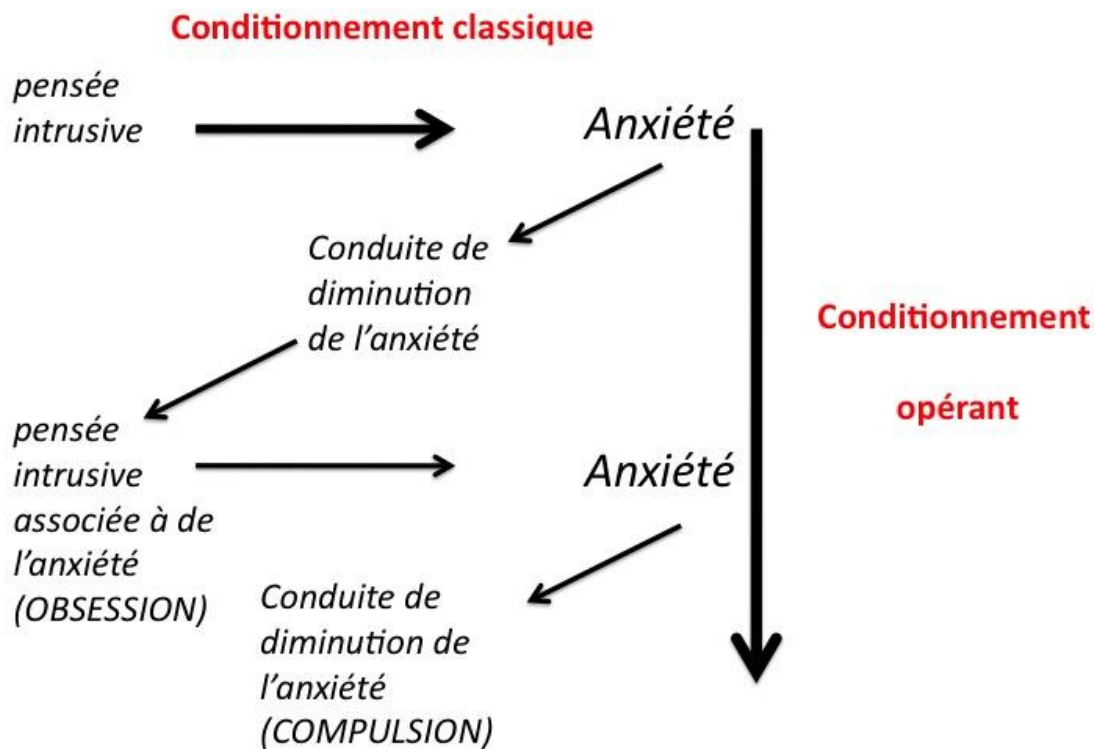


Fig 1.3 Modèle comportemental du TOC

d) critique du modèle comportemental

Le modèle comportemental du TOC permet de rendre compte d'un élément central dans la clinique de ce trouble : les compulsions, rituel destiné à diminuer l'anxiété liée aux obsessions, renforcent en définitive celles-ci et contribuent à maintenir le trouble. Toutefois, l'hypothèse formulée par ce modèle, stipulant que le potentiel anxiogène de l'obsession est acquis par conditionnement classique, peut être mise en doute (Emmelkamp 1982). En effet, il est rare de retrouver dans l'histoire des patients un début brutal de survenue des idées obsédantes, qui serait compatible avec un

mécanisme de conditionnement classique (i.e., un évènement traumatique). Par ailleurs, il est important de noter que la majorité des patients souffrant de TOC présentent plusieurs type d'obsessions, ou des obsessions se modifiant au cours de la maladie ce qui rend improbable l'hypothèse qu'elles aient toutes pu émerger à la suite de conditionnement classiques dans le cadre d'évènements aversifs.

De manière plus générale, la critique principale qui peut être faite aux modèles comportementaux est qu'ils mettent volontairement de côté les mécanismes psychiques dont sont issues les réponses émotionnelles et comportementales. Ces mécanismes cognitifs sont considérés dans la psychologie comportementale expérimentale comme une « boîte noire » (Watson, 1913), auquel l'observateur extérieur n'a pas accès. Ces constatations amènent à explorer d'autres modèles explicatifs, que nous développerons dans le chapitre suivant.

Pour autant, bien qu'incomplet, le modèle comportemental reste tout à fait fondamental, étant à l'origine de la thérapie la plus efficace du TOC, la thérapie par exposition et prévention de la réponse.

1.2.3.2) Modèles cognitifs du TOC.

Nous avons vu plus haut qu'une des limites principales des modèles purement comportementaux est qu'ils ne prennent pas en compte, par définition, les mécanismes de pensée du sujet.

La théorie cognitive s'attache précisément à explorer ces mécanismes. Dans l'étude des pathologies mentales, ces théories ont tout d'abord été développées dans la dépression (Beck, 1975). Leur hypothèse principale est que la réponse d'un individu à chaque événement extérieur est issu d'une interprétation, et que cette interprétation est influencée par des mécanismes automatiques, appelés schémas ou croyances. Ces schémas, dans le cas des pathologies mentales traiteraient l'information extérieure de façon erronée.

Dans le TOC, Salkovskis (Salkovskis, 1985) a le premier appliqué ce modèle, permettant de fournir une explication à l'émergence des obsessions :

a) pensées intrusives

En premier lieu, le sujet atteint de TOC expérimenterait l'émergence de pensées intrusives, émergeant spontanément. Ces pensées intrusives peuvent être de différent type, simples pensées, images, ou impulsions (Freeston et al, 1996).

L'existence de ces pensées intrusives a été démontrée en population saine (Julien et al, 2007), leur fréquence moyenne étant estimée chez les sujets sains entre 72 et 100%.

Il est intéressant de noter que la thématique de ces pensées est la même chez les sujets sains que les patients souffrant de TOC (pensées jugées inappropriées ou obscène, impulsions d'actes agressifs, etc...) (Bouvard et al, 1997)

b) croyances dysfonctionnelles et schémas de pensée pathologiques

Dans le modèle cognitif du TOC, les pensées intrusives sont soumises à une interprétation inconsciente et automatique, résultant de schémas de pensées pathologiques et de « croyances dysfonctionnelles » (Salkovskis, 1985) (Voir Fig 1).

Ces schémas de pensées donnent leur caractère pathologique au TOC, en transformant des pensées intrusives « classiques » en obsessions.

Salkovskis en donne cinq types principaux :

- Penser à une action est équivalent à accomplir cette action (cette croyance dysfonctionnelle, appelée Fusion action-pensée très caractéristique du TOC, est particulièrement intéressante du point de vue de l'application des thérapies *mindfulness* à cette pathologie, comme nous le verrons plus loin)
- Echouer à prévenir un événement défavorable aux autres est équivalent au fait d'avoir provoqué cet événement.
- La responsabilité du sujet dans la survenue possible d'un événement négatif pour autrui n'est pas atténuée par la faible probabilité d'occurrence de cet événement négatif. (par exemple, ne pas désinfecter plusieurs fois chez soi risque *automatiquement* de provoquer des maladies chez les autres personnes occupant l'appartement).
- Ne pas neutraliser une pensée intrusive est équivalent à souhaiter cette pensée.

- Les pensées peuvent être contrôlées.

L'existence de ces croyances dysfonctionnelles chez les patients souffrant de TOC a été confirmée par plusieurs travaux ultérieurs à la théorie de Salkovskis (Abramowitz et al, 2007). Leur caractère spécifique aux patients obsessionnel-compulsifs a été également démontré (Anholt et al, 2004). Par ailleurs, il a également été démontré (Rachman et al, 1997) que ces croyances pouvant fortement être favorisées par un état dépressif ou anxieux sous jacent.

c) Tentatives de neutralisation

Face à l'anxiété induite par les pensées intrusives interprétées par le biais des croyances dysfonctionnelles, le sujet tente de les neutraliser par une pensée ou un comportement. Le soulagement temporaire de l'anxiété liées à ces neutralisations renforce les croyances dysfonctionnelles par deux mécanismes : d'une part, la neutralisation est perçue comme ayant permis d'éviter la conséquence de la pensée intrusive, et donc valide implicitement la véracité de celle-ci (par exemple, « Si je ne me suis pas fait cambrioler, c'est parce que j'ai bien vérifié que ma porte était fermée »). D'autre part, cette validation de la croyance va augmenter l'attention portée aux stimuli externes pourvoyeurs de pensées intrusives.

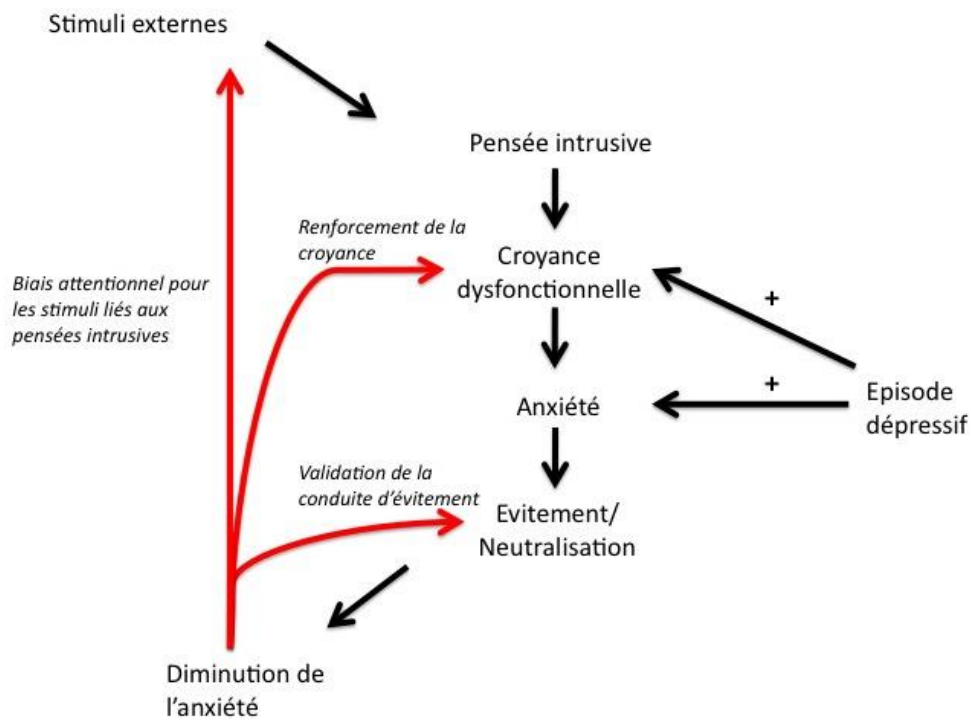


Figure 1.4 Modèle cognitif du TOC, d'après Salkovskis (1985)

L'intérêt principal de ce modèle est qu'il rend compte de la dimension idéative du TOC, et qu'il permet d'expliquer la genèse des obsessions. Nous verrons plus tard qu'il pourra servir comme base pour une modélisation des effets potentiels de la thérapie *mindfulness* dans le TOC.

1.2.3.3) Modèle cybernétique du TOC de Pitman.

Un dernier modèle explicatif venant s'ajouter à ceux déjà exposé est celui développé par Pitman (Pitman, 1987).

Inspiré des travaux de Janet, Pitman propose un modèle cybernétique du TOC centré sur la reconnaissance de l'erreur et l'anxiété qu'elle engendre. En effet, comme vu précédemment, Janet considérait que les obsessions et compulsions étaient le résultat d'un « sentiment d'incomplétude ». Pitman suppose l'existence d'un système de contrôle interne de l'action ayant pour fonction de comparer le signal perçu avec un signal de référence. Un « signal d'erreur interne », représentant la différence entre le signal perçu et celui de référence, serait ensuite généré. [OB]

Dans le processus obsessionnel compulsif, ce que propose Pitman, est une dysfonction du système de détection d'erreur qui serait hyperactif et ne pourrait pas être satisfait malgré les multiples réponses comportementales adoptées par l'individu. Ainsi, si les comportements des patients sont répétitifs, c'est que les programmes comportementaux sont exécutés à de nombreuses reprises, dans le but de neutraliser les signaux d'erreurs perçus. Cependant chaque tentative de neutralisation du signal d'erreur va avoir l'effet paradoxal d'en générer un nouveau. Le caractère répétitif des vérifications, et le fait qu'elles ne permettent en définitive pas de soulager l'anxiété liée aux obsessions, s'expliquerait alors par cet échec de la neutralisation du signal d'erreur.

Ces signaux d'erreur, induisent des idées récurrentes de doute et sont aussi source d'anxiété pour le patient. Donc, les comportements compulsifs peuvent être envisagés comme des réponses comportementales dont le but est de réduire l'anxiété générée par le doute pathologique et le signal d'erreur associé. Le patient a un doute concernant une

action qu'il vient de réaliser (est ce que j'ai fermé la porte correctement ?), ce qui entraîne l'exécution d'un comportement identique (je vais vérifier) qui est de nouveau empreint de doute (est ce que j'ai correctement vérifié ?).

Cette hyperdéttection de l'erreur pourrait provenir de trois sources possibles selon Pitman :

- un conflit intrapsychique entre deux systèmes de contrôle de l'action qui auraient des signaux de référence distincts (pour un même signal perçu);
- une dysfonction du comparateur interne qui envoie un signal d'erreur quel que soit le stimulus perçu
- une capacité diminuée à détourner leur attention des stimuli susceptibles de générer un signal d'erreur. L'articulation de ces trois déficits pourrait être à l'origine du TOC, avec un poids distinct attribué à chacun en fonction de la symptomatologie du patient et des circonstances d'apparition du trouble.

Cliniquement, il est intéressant de constater que ce modèle peut renvoyer à un phénomène clinique bien connu : Les « Not just right experiences » (Coles et al, 2003), que l'on peut exprimer comme l'expérience de n'avoir pas fait exactement comme il faut une action.

Ces « Not just right experiences » sont en particulier très présentes dans le TOC de doute/vérification (Belayachi et al, 2010).

Il est intéressant de noter que plusieurs constatations vont dans le sens d'un excès de signaux d'erreurs dans le TOC, dans des études de neuroimagerie (Fitzgerald et al, 2005, Hajcak et al, 2002, Gehring et al, 2000)

Bien que ce modèle soit extrêmement intéressant, il comporte la limite de n'être applicable cliniquement qu'au sous-type (doute/vérification) du TOC. Pour autant, il apporte un complément intéressant aux autres modèles existants.

1.2.4) Modèle neuroscientifique du TOC

1.2.4.1) Neuro-anatomie du TOC

Comme la plupart des maladies psychiatriques, l'étiologie du TOC n'est pas liée à un seul facteur causal, et résulte de l'interaction entre différents types d'éléments génétiques (Pauls et al, 2014), et environnementaux (Taylor et al, 2011) liés au développement de la maladie.

L'importance respective de ces différents facteurs dans le développement de la pathologie n'est pas encore tranchée, mais du point de vue de la description des mécanismes physiopathologiques du TOC, l'implication des structures cortico-striato-thalamiques a été établie dès le début des années 1990 (Insel, 1992).

Ces régions cérébrales constituent des réseaux neuronaux (Alexander et al, 1986) ou « boucles » permettant l'intégration et le traitement d'informations motrices, cognitives et affectives (Yelnik, 2008) (voir Figure 1.5). Cette intégration est nécessaire à la réalisation d'un mouvement, à la prise de décision, et son déséquilibre peut entraîner des troubles de l'humeur (Mallet et al, 2007)

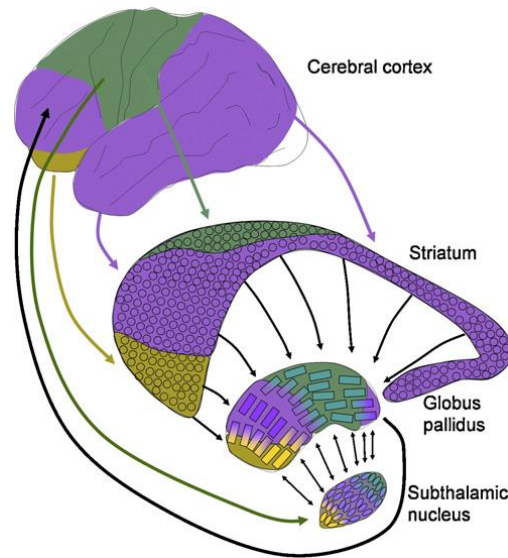


Figure 1.5., Représentation schématique de l'organisation des ganglions de la base. Les régions corticales et sous corticales impliquées dans le traitement de l'information limbique (jaune), motrice (vert) et cognitive (violet) sont représentées. Yelnik, Revue annuelle de neurologie. (2008)

La boucle cortico striato thalamique « limbique » mettant en jeu notamment le cortex orbito frontal (COF), le cortex cingulaire antérieur (CCA), le noyau caudé et le thalamus a été particulièrement identifiée comme étant impliquée dans le trouble obsessionnel-compulsif (Aouizerate et al, 2004).

Le cortex orbitofrontal (COF) est une structure d'une importance particulière dans le TOC, dans la mesure où faisant partie du système limbique, il est connecté avec le striatum ventral. Une de ses fonctions majeures est l'attribution d'une valeur à un stimulus externe, permettant de décoder un contexte environnemental en vue de la réalisation d'une action. Chez les patients TOC et leurs apparentés, sa dysfonction est associée à un déficit de flexibilité cognitive (Yelnik et al, 2008), c'est-à-dire la capacité,

impliquant l'intégration d'informations cognitives et limbiques, de mettre en place de nouvelles stratégies en vue de la résolution d'un problème

Le cortex cingulaire antérieur (CCA) est une structure cérébrale impliquée dans la gestion des conflits cognitifs, dont l'activité, liée à la reconnaissance d'erreurs est augmentée dans le TOC (Fitzgerald et al, 2005).

Les structures sous-corticales comprenant le striatum, le putamen, le thalamus et les noyaux sous thalamiques font également partie de ce réseau. Parmi elles, le striatum ventral, et plus particulièrement le nucleus accumbens, est d'un intérêt particulier dans le TOC, notamment dans ses liens avec les régions corticales, COF et CCA. Une hypothèse largement développée pour expliquer le rôle de ces structures dans le TOC est un déséquilibre entre les voies cortico-striato-thalamiques directes et indirectes. Ces voies neuronales constituent des « boucles » permettant le traitement de l'information, et sont impliquées dans la prise de décision et la réalisation d'une action. (cf Figure 1.6). La voie sous-corticale directe est une boucle activatrice : les afférences du COF et du CCA provoquent un feedback excitateur en provenance des ganglions de la base. Elle est modulée par la voie indirecte, qui produit un feedback inhibiteur (Alexander et al, 1990). Dans le TOC, cette modulation est insuffisante, et le déséquilibre en faveur de la voie directe entrainerait une hyperactivation du COF et du CCA à l'origine de la survenue des obsessions (Saxena et al, 2000).

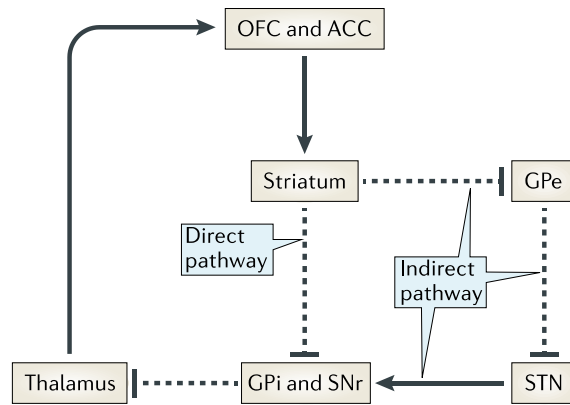


Figure 1.6. Circuits cortico-striato-thalamiques directs et indirects dans le TOC. Les afférences excitatrices glutamatergiques sont indiquées par les flèches, les afférences inhibitrices GABAergiques sont indiquées en pointillés. From Pauls, 2014

Il existe également une troisième voie, la voie hyperdirecte entre le cortex et les noyaux sous thalamiques, venant enrichir ce modèle de modulation d'informations d'origine corticale (Nambu et al, 2002)

Actuellement, les structures sous corticales sont la cible des thérapies neurochirurgicales, comme la stimulation profonde des noyaux sous thalamiques (Mallet et al, 2008) que nous évoquerons plus loin.

L'implication du COF, du CCA et du striatum ventral est spécifique au TOC, et ne se retrouve pas dans les troubles anxieux, pour lesquels les données de la littérature (Shin et al, 2010) convergent vers une implication des structures amygdaliennes et insulaires. Cette spécificité est à l'origine du changement intervenu dans le DSM 5 (APA, 2013), la classification des troubles mentaux développée par l'association américaine de psychiatrie, isolant le trouble obsessionnel-compulsif des troubles anxieux auxquels il était associé jusqu'à la quatrième version.

1.2.4.2) Imagerie cérébrale du Trouble obsessionnel-compulsif

a) Imagerie structurale

Le trouble obsessionnel-compulsif a fait l'objet de nombreuses études en imagerie, ayant démontré puis confirmé l'implication de ces structures cortico-striato-thalamiques dans la pathologie. L'imagerie structurale utilise la technique d'imagerie par résonance magnétique (IRM) pour étudier et comparer le volume de certaines régions cérébrales entre les patients souffrant de TOC et les sujets sains.

Ainsi, plusieurs études ont mis en évidence des différences de volume du COF entre les patients souffrant de TOC et sujets sains (Szecko et al, 2005, Szecko et al, 2008), confirmant l'hypothèse d'un rôle clé de cette région dans le TOC . Par ailleurs, le volume du CCA a également été étudié, et plusieurs articles retrouvent une altération du volume de cette région dans le TOC (Atmaca et al, 2007).

En ce qui concerne les ganglions de la base, des anomalies de volume ont aussi pu être prouvées (Yoo et al, 2008)

Une méta-analyse récente (Rotge et al, 2009) reprenant et synthétisant ces résultats trouve une diminution de volume de matière grise du COF et du CCA, ainsi qu'une augmentation du volume thalamique.

Enfin, une augmentation du volume des ganglions de la base dans le TOC a été établie (Radua et al, 2010) par rapport aux troubles anxieux (trouble anxieux généralisé et agoraphobie).

b) Imagerie fonctionnelle

L'imagerie fonctionnelle a pour but d'étudier l'activité cérébrale en temps réel.

Historiquement, les premières études d'imagerie fonctionnelle ont utilisé des marqueurs radioactifs (PET *positron emission tomography* et SPECT *Single photon emission computed tomography*), permettant d'étudier l'activité du cerveau indépendamment de toute activité.

Au niveau cortical, des dysfonctions ont été majoritairement retrouvées au niveau du COF, dans le sens d'une augmentation (Alptekin et al 2001) ou d'une diminution (Busatto et al 2000) chez les patients atteints de TOC par rapport aux contrôles.

Une méta-analyse récente a, de plus, confirmé un dysfonctionnement du gyrus orbito-frontal chez les patients atteints de TOC comparés aux contrôles (Whiteside et al 2004). L'hyperactivité observée au niveau du COF pourrait être significativement diminuée par un traitement efficace du TOC (Schwartz et al 1996)

Le trouble obsessionnel-compulsif a également été étudié en imagerie cérébrale par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), dont le principe repose sur la mesure du signal BOLD (blood oxygen level dependant), reflet indirect de l'activité cérébrale, puisqu'il mesure les variations locales du rapport désoxyhémoglobine/oxyhémoglobine induites par l'activation d'une population de neurones.

La mesure de cette activité repose sur une comparaison entre un état « basal » de référence et un état induit par une condition expérimentale, également appelée tâche.

La méthode principale utilisée en IRMf dans le TOC est celle des tâches de provocation de symptômes, consistant à exposer durant la passation de l'examen IRM le patient à des images ou des sons provoquant les symptômes obsessionnels et compulsifs. Cette méthode permet de mettre en évidence les régions cérébrales activées lors de la survenue de ces symptômes.

Les premières études publiées (Rauch et al, 1994) utilisant cette méthode ont retrouvé une hyperactivité des régions appartenant au boucles cortico-sous-corticales citées ci-dessus, à savoir le COF le CCA, le striatum et le thalamus, en situation d'exposition par rapport à l'état de base.

Par ailleurs, l'hyperactivité de ces mêmes régions a été retrouvée dans des études comparant les patients atteints de TOC à des sujets sains (Breiter et al, 1996).

De manière intéressante, des études d'IRMf explorant l'effet du traitement par antidépresseurs sérotoninergiques (Nakao et al, 2005), et par psychothérapie cognitive et comportementale (Morgiève et al, 2013) ont démontré que cette hyperactivité lors des taches d'exposition était réversible après traitement.

Les revues de la littérature synthétisant les données disponibles sur le sujet retrouvent l'implication de ces circuits cortico-striato-thalamo corticaux, en particulier le COF, le CCA, et le thalamus (Rotge et al, 2008, Menzies et al, 2008) certains auteurs (Mataix-Cols et al, 2004) défendant l'hypothèse que ces circuits pourraient être différents selon le sous-type de TOC.

3) Modèles neurobiologiques

Si l'implication de neurotransmetteurs spécifiques dans la physiopathologie du TOC a été démontrée, notamment à partir de la constatation empirique de leur efficacité dans le traitement pharmacologique de la maladie, il est important de noter que l'étiologie du trouble ne peut être résumée à un déficit ou un excès de l'une ou l'autre de ces molécules. En effet, une compréhension fine des mécanismes physiopathologiques du TOC ne peut se baser sur le rôle joué par un neurotransmetteur sans prendre en compte les mécanismes d'activité cérébrale que nous avons évoqués plus tôt.

1 - La sérotonine

L'intérêt pour le rôle de la sérotonine dans le TOC s'est développé avec la constatation de l'efficacité des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS) dans ce trouble. Plusieurs études ont tenté de mettre en évidence les liens existant entre le système sérotoninergique et le TOC (Pour revue, voir Zohar 2012).

Une partie de ces travaux a recherché des manifestations indirectes d'une diminution de la concentration de la sérotonine dans le cerveau en mesurant les concentrations de certains de ses métabolites dans le liquide céphalo-rachidien et de ses récepteurs sur les plaquettes. Les résultats de ces études sont équivoques et d'un intérêt limité en raison d'une relation non évidente entre la concentration de la sérotonine dans le système nerveux central et ces marqueurs indirects (Barr et al., 1992).

D'autres études ont testé l'action de l'administration d'agents sérotoninergiques avec des résultats contradictoires. Par exemple, l'administration d'un agoniste partiel sérotoninergique, la m-Chlorophenylpiperazine était associé à une augmentation de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive chez les patients TOC dans certains travaux (Khanna et al., 2001).

L'avènement de nouvelles techniques de neuroimagerie a permis d'étudier le transporteur de la sérotonine directement dans le cerveau. La tomographie par émission de photon unique (SPECT) avec le [123I]- -CIT, radiotracteur permettant d'étudier le transporteur de la sérotonine, a mis en évidence (Hesse et al., 2005) une diminution de la liaison du transporteur de la sérotonine dans le thalamus/hypothalamus qui corrélait avec la sévérité des symptômes de patients TOC. Par ailleurs, une hypersensibilité in vitro des récepteurs post-synaptiques de la sérotonine a été retrouvée chez les patients souffrant de TOC (Gross et al, 1998).

L'expérimentation animale pourrait aussi permettre d'aider à déterminer l'implication du système sérotoninergique dans le TOC. Dans un autre travail (el Mansari et al., 1995), les changements induits par les IRS dans la transmission sérotoninergique apparaissaient plus rapidement dans le cortex orbito-frontal que dans le reste du cortex frontal des rongeurs.

Bien qu'elles ne fournissent pas une explication globale du rôle des systèmes sérotoninergiques, ces études confirment scientifiquement le rôle joué par ce neurotransmetteur dans le TOC.

2 - La dopamine

L'efficacité de l'ajout d'un antagoniste de la dopamine chez les patients TOC ne répondant pas à un traitement par IRS suggère que le système dopaminergique pourrait jouer un rôle dans le TOC.

Les dosages périphériques de la dopamine ou de son métabolite l'acide homovanillique n'ont, en grande majorité, pas montré d'anomalie chez les patients TOC par rapport à des sujets sains (Westenberg et al., 2007).

L'utilisation d'agents affectant le système dopaminergique, comme la cocaïne ou le méthylphénydate a été rapportée comme exacerbant ou induisant les symptômes obsessionnels et compulsifs (Iyo et al., 1999).

Des travaux sur des rats traités de façon chronique par la Quinpirole, un agoniste sélectifs des récepteurs D2/D3 ont montré que ces animaux présentaient des comportements évoquant des compulsions de vérification (Ben-Pazi et al., 2001).

Des études de neuroimagerie suggèrent que la concentration de dopamine au niveau des ganglions de la base pourrait être trop élevée dans le TOC. Ainsi, deux études en SPECT ont trouvé une augmentation de liaison des transporteurs de la dopamine dans les ganglions de la base chez les patients TOC (van der Wee et al., 2004) et un autre travail (Denys et al., 2004) suggérait une diminution de la liaison au niveau des récepteurs D2 des ganglions de la base.

4) Hypothèses auto-immunes

Une autre hypothèse étiopathogénique du trouble obsessionnel-compulsif s'est construite sur une origine auto-immune de la maladie ; basée sur la constatation épidémiologique que les enfants ayant souffert d'infections streptococciques développaient plus fréquemment des troubles neurologiques et psychiatriques (Swedo et al, 1989), un modèle de développement du TOC a été développé sur l'hypothèse d'une atteinte auto-immune des ganglions de la base dans l'enfance, les PANDAS (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection).

Bien qu'intéressant car fournissant une perspective sur le traitement et la prévention du TOC, ce modèle ne peut expliquer qu'une partie de la symptomatologie obsessionnelle compulsive comme l'ont démontré plusieurs travaux plus récents, dont une étude prospective étudiant la survenue de TOC et d'autres troubles neurologiques et psychiatriques chez des patients ayant contracté une infection streptococcique (Kurlan et al, 2008), et montrant que les exacerbations de symptômes de TOC ne correspondaient pas à des épisodes d'infection streptococcique.

5) Génétique

Un grand nombre d'études se sont intéressées à la possibilité d'une étiologie génétique du trouble obsessionnel-compulsif. Cette thématique étant relativement éloignée de notre sujet, l'ensemble des avancées dans le domaine ne sera pas détaillé ici de manière exhaustive, mais il semble important d'en évoquer quelques résultats principaux.

Une revue récente et précise de l'avancée des travaux sur ce sujet est disponible (Pauls, 2014).

Les premières études sur le sujet, datant des années 1930, ont mis en évidence un risque majoré chez les apparentés de patients TOC. Une revue récente (Taylor et al, 2011) synthétisant les études de jumeaux (comparant la fréquence relative de présenter le trouble chez deux jumeaux monozygotes avec celle de présenter le trouble chez deux jumeaux dizygotes) met en évidence une héritabilité (c'est-à-dire la part de variation phénotypique expliquée par des facteurs génétiques) de 40%.

Par ailleurs, la fréquence estimée du trouble chez les apparentés au premier degré de patients souffrant de TOC est plus élevée, étant de 6 à 12 % pour les TOCs débutant à

l'âge adulte et de 5 à 22% pour les TOCs pédiatriques (Pauls , 2014). Les formes à début précoces seraient donc plus influencées par des facteurs génétiques que les formes à début tardif (Nakatani, 2011).

En ce qui concerne les gènes potentiellement impliqués, plus d'une centaine de gènes candidats ont à ce jour été identifiés (Taylor, 2013). Parmi eux, certains ont pu faire l'objet de validations expérimentales via des modèles animaux, notamment le gène SAPAP 3, impliqué dans la régulation de la transmission glutamatergique dans le striatum (Welch, 2007).

Des modèles murins dont le gène SAPAP-3 est muté présentent des comportements similaires à des compulsions comportementales.

Ce modèle a été approfondi par des études récentes, utilisant l'optogénétique pour moduler in vivo l'expression de ce gène (Taylor, 2011).

En conclusion, l'étiologie du trouble obsessionnel-compulsif a fait l'objet de nombreuses théories, élaborées depuis les premières descriptions cliniques du trouble. Les modèles psychodynamiques, ayant prévalu dans la première moitié du XXème siècle, ont progressivement laissé la place à plusieurs modèles explicatifs issus du champ de la psychologie cognitive et comportementale et des neurosciences.

Eclairant plusieurs aspects complémentaires de la pathologie, ces modèles psychologiques, neuro-anatomiques et neurobiologiques ne permettent toujours pas de proposer une version unifiée du trouble.

Toutefois, ils ont permis l'élaboration de traitements de plus en plus efficaces et ciblés, que nous allons détailler au chapitre suivant.

1.3) Le traitement du TOC, efficacité et résistances

L'avènement des modèles psychologiques cognitifs et comportementaux, associé au développement des connaissances neurobiologiques depuis les années 1960, ont permis la mise en place des premiers traitements scientifiquement validés du trouble obsessionnel-compulsif.

Ceux-ci, nous allons le voir, ont démontré de manière indubitable qu'ils pouvaient apporter un mieux-être au patient et diminuer de manière significative l'intensité des symptômes. Nous développerons plus spécifiquement les méthodes de psychothérapie cognitive et comportementale, dont la psychothérapie *mindfulness* est issue.

Malgré ces résultats positifs, il est apparu qu'un grand nombre de patients ne présentaient qu'une réponse partielle ou même une absence de réponse au traitement proposé. Cette résistance a amené, au cours des dernières années, à élargir le champ des possibilités thérapeutiques à d'autres méthodes, que nous allons également évoquer.

1.3.1) Les traitements psychothérapeutiques du TOC

Les premiers traitements psychothérapeutiques du TOC ont été inspirés, dans la première moitié du XXème siècle, des théories psychanalytiques. Comme on l'a vu celles-ci postulent que le TOC est sous-tendu par des mécanismes psychiques inconscients, le thérapeute analytique se proposant d'aider le patient à résoudre les conflits psychiques à l'origine du trouble.

Ces thérapies n'ont reçu aucune validation scientifique, et il semble malheureusement qu'elles n'aient pas démontré une efficacité suffisante pour pouvoir être proposées de manière systématique aux patients souffrant de TOC.

De fait, le traitement psychothérapeutique du TOC est de nos jours très largement constitué d'une technique d'inspiration comportementale, l'exposition et prévention de la réponse (EPR).

1.3.1.1) La technique de référence : l'exposition avec prévention de la réponse (EPR).

Les premiers jalons d'une thérapie comportementale dans le TOC ont été posés à partir de modèles animaux; Solomon (Solomon et al, 1953) a le premier tenté de faire disparaître un réflexe de peur conditionnée chez un chien en l'exposant au stimulus provoquant la peur, tout en le contraignant à ne pas effectuer la réponse conditionnée par la peur. Ses observations ont révélé que l'exposition au stimulus entraînant la réponse conditionnée par la peur, associée à la prévention de cette réponse permettait après un certain temps d'exposition de diminuer l'anxiété associée au stimulus, et dans un second temps de limiter, puis faire disparaître durablement les comportement induit par la peur.

Au vu de ces résultats, une première expérience clinique a été réalisée dans les années 1960 (Meyer, 1966), visant à appliquer cette technique d'exposition à des patients souffrant de TOC, hospitalisés.

Durant celle-ci, il a été demandé aux patients de s'exposer à leurs idées obsédantes, c'est-à-dire de provoquer un état d'anxiété important, tout en s'efforçant de ne pas effectuer de compulsions visant à neutraliser l'anxiété associée aux obsessions.

15 patients souffrant majoritairement de TOC de contamination/lavage ont été inclus dans cette première étude clinique, les résultats montrant une réduction significative des symptômes de TOC pour 10 d'entre eux. De manière intéressante, cette amélioration s'est maintenue plusieurs années après l'expérience (Meyer et al, 1973).

Se basant sur ces travaux, la thérapie par exposition et prévention de la réponse dans le TOC s'est largement développée.

Son déroulement est bien codifié. Elle débute généralement après quelques séances de psychoéducation où le thérapeute donne des informations au patient sur son trouble et sur les principes du traitement proposé. Ces entretiens préliminaires permettent en outre de développer une alliance thérapeutique qui sera ensuite consolidée tout au long de la thérapie. Avant de discuter avec le patient d'un plan de traitement, une analyse fonctionnelle est indispensable. Cette étape consiste en une étude approfondie des obsessions, des stimuli les déclenchant et des compulsions associées. Elle permet notamment au thérapeute de savoir quelles sont les situations les plus pertinentes pour une exposition efficace et de mettre en évidence les rituels que le patient devra se garder de faire. Le temps d'exposition doit être assez long pour permettre une réduction significative de l'anxiété, généralement 50%, provoquée par le stimulus anxiogène. Les séances d'exposition peuvent se faire initialement en imagination mais doivent avoir lieu *in vivo* à terme. La plupart des traitements par EPR suivent une hiérarchie d'exposition, en commençant par une confrontation à des stimuli peu anxiogènes pour terminer par les situations les plus redoutées. La fréquence des séances n'est pas consensuelle et peut varier d'un minimum d'une séance par semaine à une séance quotidienne. Il semble néanmoins important que le patient s'exerce à l'EPR en dehors des consultations afin de bénéficier d'une efficacité maximale. La durée du traitement

est à adapter en fonction de l'évolution du patient. Il varie généralement entre trois mois et un an. En pratique clinique, le traitement par EPR s'accompagne le plus souvent de techniques de restructuration cognitive qui permettent au patient de remettre en question certaines de ses croyances et pensées catastrophiques.

De nombreux essais contrôlés randomisés ont été effectués, comparant cette technique à d'autres stratégies non médicamenteuses (relaxation par exemple (Lyndsay et al, 1997)), et à un des traitements médicamenteux de référence, la clomipramine (Foa et al, 2005). Dans cette dernière étude, le taux de réponse à l'EPR (environ 70%) est supérieur à celui obtenu sous clomipramine, et équivalent à l'association EPR-clomipramine. Une revue récente (McKay et al, 2005) confirme ce taux de réponse démontrant une efficacité (c'est-à-dire une réduction partielle des symptômes, évaluée à 25% ou 35% selon les études (Véderine, 2011)) chez environ 70% des patients à laquelle elle a été appliquée. Un autre aspect intéressant d'un point de vue thérapeutique réside dans le fait que son efficacité à long terme semble être supérieure à celle du traitement antidépresseur (Simpson et al, 2004)

Cette thérapie a donc montré son efficacité dans le traitement du TOC depuis une trentaine d'années. Ses mécanismes d'action ont été conceptualisés, et deux grands types de modification induits chez le patient souffrant de TOC peuvent être dégagées (Abramowitz, 2006) :

- Des mécanismes comportementaux :

D'une part, l'EPR provoque, par habituation au stimulus anxiogène, une diminution significative de l'anxiété associée aux obsessions. Le sujet expérimente, séance après séance, le fait d'avoir des pensées intrusives sans qu'elles soient accompagnées d'un

niveau d'angoisse intolérable. D'autre part, elle déconditionne la réaction comportementale associant l'obsession et la compulsion (Figure 1.4).

- Un mécanisme cognitif : l'EPR, en confrontant le patient souffrant de TOC aux pensées et aux situations provoquant les symptômes, permet de lutter contre les croyances dysfonctionnelles associées à la maladie (par exemple, « Je vais être responsable d'une catastrophe si je n'effectue pas mon rituel »), le patient faisant l'expérience que l'absence de compulsion n'est pas suivie de conséquences négatives.

Bien qu'ayant démontré son efficacité, et étant largement répandue, l'EPR présente certaines limites : la première réside dans son efficacité, environ 30 % des patients suivant la thérapie en entier présentant une réduction non significative de leurs symptômes (McKay et al, 2015). Il faut souligner que la majorité des patients bénéficiant de ce traitement présentent des symptômes résiduels en fin de thérapie (Abramowitz, 2006). Par ailleurs, il est très important de noter que cette technique, demandant au patient de se mettre dans des conditions génératrices d'une forte anxiété, reste, même dans les meilleures conditions, assez difficile à suivre. De fait, de 25 à 30 % des patients abandonnent la thérapie prématurément (Abramowitz, 2006).

Enfin, elle est considérée comme plus difficile (Jenicke, 1993) à mener chez des patients présentant des formes purement « idéatives » de TOC, c'est-à-dire avec des compulsions uniquement mentales, dont la suppression en séance de thérapie est évidemment plus difficile que celle des compulsions comportementales. Toutefois, cette notion ne fait pas l'objet d'un consensus (Freeston et al, 1997)

1.3.1.1) Thérapies cognitives

Du fait des limitations de l'EPR, et au fur et à mesure de l'évolution des théories cognitives et comportementales, se sont développées des thérapies se basant sur les modèles cognitifs du TOC (Salkovskis, 1985). Comme nous l'avons décrit plus tôt, le principe de ce modèle est basé sur l'existence de pensées intrusives, qui par des biais cognitifs, ou « croyances dysfonctionnelles », acquièrent une valence négative, génèrent de l'anxiété et entraînent la réalisation des compulsions qui, en retour, renforcent ces croyances (Voir Figure 1.4).

Le principe de la thérapie cognitive du TOC est d'agir avec le patient sur ces croyances dysfonctionnelles en leur faisant évaluer de manière consciente, et sous la supervision du thérapeute, leur validité. Dans un premier temps, le thérapeute fait prendre conscience au patient de l'existence de ces schémas de pensées. Puis, à l'issue d'un dialogue entre le patient et le thérapeute, celui-ci propose des schémas de pensées alternatifs, notamment en amenant le patient à transposer l'évaluation qu'il fait de ses propres pensées intrusives dans un autre contexte (par exemple, demander à un patient persuadé qu'il va être responsable d'une catastrophe s'il ne « supprime » pas une pensée intrusive d'évaluer le risque qu'a un de ses collègues de provoquer une catastrophe en ayant les mêmes pensées). (Bouvard, 2006)

Il est important de noter que ce type de thérapie s'intègre le plus souvent dans une thérapie « classique » de type EPR, et sert à compléter celle-ci. (Abramowitz, 2006)

De ce fait, les études comparant l'efficacité de la thérapie cognitive dans le TOC à celle de l'EPR, ont souvent été biaisées par le fait que les thérapies cognitives qui étaient évaluées contenaient certaines séances d'EPR, rendant la distinction entre les deux techniques difficiles.

Toutefois, la littérature sur le sujet indique que, bien que moins efficace que la thérapie par EPR, la thérapie cognitive présente une efficacité dans le TOC (McLean et al, 2001).

Certaines études (Vogel et al, 2003) tendent également à démontrer que la thérapie cognitive, utilisée de manière complémentaire à l'EPR, pourrait augmenter l'efficacité à long terme de celle-ci.

Elle reste donc une piste thérapeutique intéressante en cas d'échec de l'EPR ou de rechute après cette thérapie.

c) 1.3.1.3ACT

La thérapie d'acceptation et d'engagement (ACT) s'est développée depuis une vingtaine d'années, sur la base de travaux en analyse du comportement portant sur le langage et la cognition. Cette approche repose sur le principe selon lequel les propriétés symboliques du langage rendent toute tentative de contrôle des événements psychologiques inutile et contre-productive. A l'inverse, l'ACT vise à développer la "flexibilité psychologique", capacité à accepter les émotions et pensées désagréables et s'engager dans des comportements positifs. L'ACT repose sur six types d'intervention. L'acceptation, qui consiste à apprendre à laisser place aux pensées, émotions et images telles qu'elles apparaissent sans tenter de les modifier. La défusion cognitive qui permet à l'individu de se détacher du contenu littéral des pensées pour les considérer comme des phénomènes psychologiques. Le soi comme contexte qui représente un soi continuellement présent à travers les âges, semblable à une toile de fond sur laquelle apparaissent des phénomènes psychologiques transitoires. Le contact avec le moment présent qui, souvent, inclut des techniques de *mindfulness*. Les valeurs, qui semblables à l'aiguille d'une boussole, doivent guider les actions de l'individu. L'action engagée qui consiste à motiver le sujet à accomplir des actions correspondant à ses valeurs. Les travaux

utilisant l'ACT dans le TOC sont encore peu nombreux. Récemment, une étude randomisée contrôlée a été publiée (Twohig et al., 2010): 79 patients ont été répartis dans un groupe suivant 8 séances d'ACT ou dans un autre avec 8 séances de relaxation. Aucune des deux conditions n'incluaient d'exercices d'EPR. Les deux groupes avaient une amélioration significative des scores de Y-BOCS mais cette amélioration était significativement supérieure dans le groupe suivant l'ACT (Y-BOCS: ACT pré-traitement=24,2, post-traitement=12,8, suivi à 3 mois=11,8; relaxation pré-traitement=25,4, post-traitement=18,7, follow-up=16,2). Les évaluations étaient faites par des cliniciens aveugles aux conditions de traitement. Dans les deux conditions, les refus de traitement (2,4% ACT, 7,8% relaxation) et les abandons (9,8% ACT, 13,2% relaxation) étaient faibles, ce qui est un paramètre à mettre en parallèle avec le taux important de refus ou d'abandon de traitement observé dans l'EPR (Abramowitz, 2006). Ces premières données sur l'efficacité de l'ACT dans le TOC sont donc encourageantes et cette thérapie pourrait donc constituer une alternative par exemple pour des patients ayant refusé ou abandonné la TCC classique en raison de la pénibilité des exercices d'EPR.

d) 1.3.1.4 Autres psychothérapies

Outre les thérapies présentées, il existe d'autres approches ayant été évaluées dans le traitement du TOC. Comme on l'a vu précédemment, les thérapies psychodynamiques n'ont pas pu faire la preuve de leur efficacité (APA, 2006, NIH, 2006) malgré le fait qu'elles aient été largement appliquées en France depuis le début du XXème siècle, et restent toujours très pratiquées. L'efficacité de ces thérapies reste difficile à évaluer au

vu de leurs modalités d'application (durée de plusieurs années, grande variabilité des thérapeutes).

Par ailleurs, une étude de cas présentant des patients traités efficacement par EMDR (Eye Movement Desensitization and Reprocessing), initialement validée dans l'état de stress post traumatique, a été publiée (Böhm et al, 2010).

Des essais d'évaluation de la remédiation cognitive, visant à corriger les déficits neuropsychologiques spécifiques du TOC a également été menée (Morgiève et al, 2011).

En conclusion, les traitements psychothérapeutiques du TOC ont prouvé leur intérêt dans la réduction des symptômes de la maladie et dans le maintien de cette amélioration sur le long terme. Ils ont pour avantage sur les autres de ne présenter que très peu d'effets secondaires. Toutefois, ils présentent certaines limites, notamment une efficacité partielle, amenant le praticien à envisager d'autres thérapeutiques pour les patients chez qui la TCC n'est pas suffisamment efficace.

1.3.2) Le traitement pharmacologique du TOC

En parallèle des psychothérapies, se sont développés depuis les années 50 des traitements pharmacologiques du TOC. Au vu du fait que cet aspect de la thérapeutique s'éloigne un peu de notre sujet, nous nous contenterons d'en présenter les grands principes.

1.3.2.1) Le traitement par inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS)

Développés depuis les années 1980, les traitements par inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine ont démontré leur efficacité dans la réduction des symptômes obsessionnels compulsifs, estimée à une réduction de 35% des symptômes sur l'échelle YBOCS pour 70% des patients (Pallanti, 2006). Plusieurs études randomisées contrôlées en double aveugle ont montré que les différents ISRS commercialisés, citalopram, escitalopram, sertraline, fluoxétine, fluvoxamine, avaient une efficacité supérieure à celle du placebo et ces résultats sont confirmés par des méta-analyses (Soomro et al., 2008). Il ressort de la littérature que leur prescription doit se faire à une dose supérieure et pour une durée plus longue que celles utilisées dans le traitement de l'épisode dépressif majeur (Abramowitz, 2009). La majorité des effets secondaires des ISRS surviennent à l'instauration du traitement et disparaissent après quelques semaines. Cependant, certains d'entre eux, en particulier les troubles sexuels, peuvent persister tout au long du traitement. En raison de leur meilleure tolérance, les ISRS sont préférés à la clomipramine pour l'initiation d'un traitement pharmacologique pour les patients TOC. Par ailleurs, il ne ressort pas de la littérature une supériorité d'un ISRS par rapport à l'autre.

1.3.2.2) Le traitement par clomipramine

La clomipramine, antidépresseur tricyclique au fort pouvoir inhibiteur de la recapture de la sérotonine, a été à partir des années 1970 un des premiers traitements permettant de diminuer la symptomatologie obsessionnelle et compulsive. Cette efficacité a été confirmée par plusieurs essais randomisés contrôlés versus placebo en double aveugle (parmi les plus importantes, clomipramine (Clomipramine Collaborative Study Group, 1991; DeVeugh-Geiss et al.,) et plusieurs méta-analyses (ex, Eddy et al., 2004;

Ackerman & Greenland, 2002). Cependant, l'usage de la clomipramine est souvent associée à des effets secondaires gênants. On note parmi ceux-ci sédation, prise de poids, bouche sèche, constipation, hypotension orthostatique, troubles sexuels, nausées, tremblements des extrémités et un risque augmenté de troubles du rythme cardiaque. Des associations entre la clomipramine et les ISRS sont possibles en cas de résistance au traitement IRS en première intention (Pallanti et al, 2006).

1.3.2.3) Autres molécules utilisées, stratégies d'association.

Au vu de la résistance d'un grand nombre de patients au traitement pharmacologiques, plusieurs stratégies de potentialisation du traitement de première ligne ont été étudiées. Ainsi, l'association d'un antipsychotique atypique à un ISRS (risperidone, olanzapine, quetiapine) a pu démontrer une efficacité supérieure à celle d'un ISRS seul (Bloch, 2006).

Le lithium a également été étudié, sans que cette association semble présenter un intérêt clinique significatif (Mc Dougle 1991)

Plusieurs autres traitements complémentaires ont également été évalués, parmi lesquels le clonazepam, l'ondansétron et le topiramate. Aucun d'entre eux n'a démontré une efficacité suffisante à ce jour.

1.3.3) Les méthodes de neuromodulation

Face à l'efficacité partielle des traitements existants, de nombreuses stratégies thérapeutiques se sont développées depuis une quinzaine d'années. Nous présenterons ici les thérapies les mieux évaluées scientifiquement.

1.3.3.1) La stimulation cérébrale profonde

La stimulation cérébrale profonde des ganglions de la base est une technique initialement développée dans le traitement de la maladie de Parkinson. Au début des années 2000, ont été publiées des premières études de cas montrant que des patients souffrant de la maladie de Parkinson et de TOC voyaient leurs symptômes régresser après l'implantation d'électrodes de stimulation dans les noyaux sous thalamiques (Mallet et al, 2002).

Basée sur ces constatations cliniques et les données apportées par les neurosciences sur la physiopathologie du TOC, impliquant notamment les circuits cortico-striato-thalamiques, plusieurs études cliniques ont été menées pour évaluer l'intérêt de cette méthode dans le traitement du TOC extrêmement sévère et résistant, montrant une efficacité nette (Mallet et al, 2008).

Depuis ces résultats, cette technique connaît un essor important, de nombreux protocoles de recherche étant en cours, tentant notamment de cibler d'autres composantes des réseaux cortico-striato-thalamiques (Mallet et al, 2015).

La stimulation cérébrale profonde est certainement la technique la plus prometteuse de traitement du trouble obsessionnel-compulsif sévère. Toutefois, au vu de sa difficulté de mise en place (intervention neurochirurgicale, suivi régulier avec une équipe spécialisée capable de moduler les paramètres de stimulation), elle ne peut être appliquée que dans des centres spécialisés, pour des patients extrêmement résistants.

1.3.3.2) Autres méthodes de neuromodulation.

Parmi les autres méthodes de neuromodulation, citons la stimulation magnétique transcranienne, utilisée avec succès dans le traitement de la dépression résistante. Bien qu'aucune étude n'ait à ce jour prouvé de manière catégorique l'efficacité de cette

méthode (Jaafari et al, 2012) les études sur le sujet montrent que l'aire motrice supplémentaire et le cortex orbitofrontal semblent les cibles les plus prometteuses (Saba et al, 2015).

Enfin, une dernière méthode de neuromodulation, dont l'usage reste très largement minoritaire, est la chirurgie lésionnelle. L'indication est posée après avis de plusieurs professionnels de santé : psychiatre, neurologues, psychologues et neurochirurgien. Ce type de procédure multidisciplinaire permet un examen approfondi de l'histoire médicale du patient avec comme objectifs d'être certain du diagnostic, que la probabilité d'une amélioration spontanée du trouble est quasi-inexistante et que les autres moyens thérapeutiques ont été épuisés. L'expertise de ces spécialistes est aussi indispensable dans la période post-opératoire où le patient doit s'habituer à des modifications de comportement et d'humeur importante et rapide.

Bien que de plus en plus influencées par les données issues des modèles physiopathologiques et de l'imagerie cérébrale, les cibles des interventions chirurgicales dans le TOC ont été originellement développées de façon empirique. Actuellement, quatre types de lésions sont utilisés. Pour chacune, l'intervention est bilatérale, faite de façon stéréotaxique sous guidage IRM. Les interventions se font par thermocoagulation ou, plus récemment, à l'aide du gamma-knife, technique permettant de ne pas effectuer de craniotomie, et donc mieux tolérée par les patients. Les 4 types d'interventions psychochirurgicales sont la capsulotomie antérieure, la cingulotomie antérieure, et la tractotomie subcaudée. Le point commun de ces interventions est qu'elles visent à interrompre les connections entre les différentes régions cérébrales impliquées dans la symptomatologie obsessionnelle compulsive, que nous avons vu précédemment.

Récapitulatif

Devant les multiples stratégies possibles de traitement du TOC et la fréquence des résistances, Pallanti (Pallanti, 2006), a proposé une stratégie de décision thérapeutique prenant en compte les données scientifiques existantes. Ces recommandations datent maintenant d'environ 10 ans mais elles n'ont pas évolué notablement au cours des dernières années, même si les stratégies « TCC » qui y sont mentionnées mériteraient d'être détaillées au vu d'études plus précises et récentes. Un tableau résumant ces stratégies est présenté Figure 1.7

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

Figure 1.7, Résumé des stratégies thérapeutiques en fonction de la réponse au traitement et de la résistance (from Pallanti, 2006)

Comme nous l'avons vu, le trouble obsessionnel-compulsif est une pathologie psychiatrique dont les symptômes sont décrits depuis plus d'une centaine d'années. Depuis les premières thérapies d'inspiration analytiques, l'avancement des connaissances dans les domaines des neurosciences et de la psychologie ont permis de proposer des traitements de plus en plus efficaces, au prix parfois d'effets secondaires importants. Toutefois, malgré ces progrès, la résistance au traitement reste importante, stimulant la recherche de nouveaux traitements efficaces.

2) Les thérapies cognitives basées sur la pleine conscience :

2.1) Base conceptuelles

La méditation en pleine conscience est une pratique dont l'origine se trouve dans la tradition spirituelle et philosophique bouddhiste (Bondolfi, 2011). Bien qu'il existe de très nombreux type de méditation bouddhiste, le concept de pleine conscience est commun à tous. Cette pratique de la méditation n'est pas exclusivement l'apanage des traditions culturelles asiatiques, et se retrouve également en occident, dans des formes plus portées sur l'analyse et l'introspection du sujet (André, 2000).

La pleine conscience peut être définie comme le fait de « porter son attention d'une manière particulière, délibérément, au moment présent et sans jugement de valeur » (Kabat-Zinn, 1994) ou de « centrer toute son attention sur l'expérience présente, moment après moment » (Marlatt et Kristeller, 1999). La capacité d'orienter son attention d'une telle manière peut être développée à travers la pratique de la méditation en pleine conscience, qui à son tour peut être définie comme une régulation intentionnelle de l'attention, moment après moment. Cette pratique se caractérise par une attitude d'acceptation et de non-jugement. Elle implique ainsi une qualité d'attention portée à l'expérience vécue, « sans filtre (on accepte ce qui vient), sans jugement (on ne décide pas si c'est bien ou mal, désirable ou non), sans attente (on ne cherche pas quelque chose de précis) » (André, 2010).

La méditation en pleine conscience consiste donc à porter volontairement attention à l'environnement qui nous entoure, mais aussi aux perceptions internes, aux pensées,

aux émotions, et à s'efforcer de les prendre en compte « en tant que telles », sans leur attribuer de valeur positive ou négative. La notion d'attitude sans jugement est au centre de la pratique, et la distingue d'une simple rumination autour d'un phénomène ou d'une sensation jugée négative. Dans la méditation en pleine conscience, le sujet choisi volontairement d'apporter son attention sur un objet, et s'efforce de ne pas lui attribuer de qualité, bonne ou mauvaise.

Il s'agit d'un « *désengagement de notre tendance habituelle à juger, à contrôler ou à orienter l'expérience de l'instant présent, d'une posture de l'esprit non portée sur l'analyse, dans laquelle on ne cherche pas à analyser ou à mettre en mots, mais plutôt à observer et à éprouver.* » (Bondolfi, 2011)

2.1.1.) La psychothérapie MBSR

Dans les années 70, Jon Kabat Zinn a formulé l'hypothèse que la pratique de la pleine conscience pouvait être utilisée en dehors du cadre religieux ou spirituel bouddhiste, pour être utilisée à des fins thérapeutiques.

Ce postulat de départ a servi à mettre en place un programme de psychothérapie, le programme MBSR (*mindfulness based stress reduction*).

Celui-ci consiste en une thérapie de groupe, regroupant 20 à 30 patients autour d'un ou deux thérapeutes. Elle est conçue pour durer 8 semaines, à raison d'une séance hebdomadaire. Un point extrêmement important est la réalisation d'exercice de méditation à domicile, permettant au sujet de s'entraîner à la pratique méditative au cours de la thérapie.

Initialement utilisée avec succès comme méthode de réduction du stress associé à la douleur chronique (Kabat Zinn, 1987), elle a ensuite été développée comme traitement du trouble anxieux généralisé (Miller, 1995).

L'intérêt de cette pratique est qu'elle vise non seulement à soulager le patient de ses symptômes au moment de la thérapie, mais aussi à maintenir cette amélioration sur le long terme (Kabat-Zinn, 1987). Le patient est encouragé à poursuivre la pratique quotidienne de la méditation, après la thérapie.

Ce principe de maintien de l'amélioration à distance de la thérapie initiale a été à la base de l'adaptation de la MBSR à la thérapie à visée préventive de la rechute dépressive, la MBCT.

2.1.2) La psychothérapie MBCT

Les bases conceptuelles de la thérapie cognitive basée sur la pleine conscience dans la dépression ont été mises en place dans les années 90 par un groupe de thérapeutes d'inspiration cognitive et comportementale (Segal et al, 2002). Leur objectif initial était de d'adapter les thérapies cognitives existantes, inspirées des modèles « classiques » de Beck, à la problématique de la rechute dépressive.

Dans la thérapie cognitive de la dépression, le psychothérapeute aide le patient à analyser les schémas de pensées caractéristiques de l'épisode dépressif, en particulier les liens entre une stimulation, une émotion, une cognition et un comportement. Une fois ce processus automatique de pensée mis en lumière, l'objectif de la thérapie est d'accompagner le patient dans un processus de modification de cet enchaînement, appelé restructuration cognitive, visant à proposer des réponses cognitives alternatives, différentes de celles du patient déprimé.

Le développement de la MBCT a reposé initialement sur l'idée que ces techniques de restructuration cognitive pouvaient être potentialisées par l'ajout de méthodes de issues de la thérapie MBSR, en vue d'éviter la rechute dépressive, par trois mécanismes :

- La possibilité offerte par la pratique de la méditation de prendre conscience au plus tôt des signes annonciateurs de la rechute (sensations physiques désagréables, émotions négatives, cognitions d'autodépréciation, de culpabilité, etc...)
- La possibilité d'atténuer les affects négatifs et l'anxiété
- La capacité donnée au patient par l'entraînement attentionnel de pouvoir se décentrer des cognitions négatives

Au fur et à mesure de l'élaboration de la technique, les thérapeutes ont constaté que l'entraînement au contrôle attentionnel permettait aux patients de mieux prendre conscience puis de mettre à distance les affects et les cognitions dépressives. Toutefois, la différence majeure avec une thérapie cognitive classique a été l'introduction de la notion d'acceptation : là où la thérapie classique cherche à restructurer des distorsions cognitives en proposant des cognitions alternatives, les instructeurs MBCT mettent l'accent sur une « accueillante » vis-à-vis des affects et pensées négatifs. De fait, la MBCT a pour but d'influencer positivement l'expérience associée au vécu dépressif, et non pas à induire un changement immédiat dans les émotions et les affects dépressifs. Il a en effet été montré que toutes les tentatives de lutte contre les émotions négatives entraînent les sujets vulnérables dans des ruminations d'échec amplifiant le risque de décompensation.

Ainsi plus qu'une simple technique de gestion du stress, la thérapie cognitive basée sur la méditation enseigne une aptitude (au sens de qualité intrinsèque et permanente développée par le patient au fur et à mesure du programme) lui permettant de vivre différemment, avec plus de distance, les prémices d'un épisode dépressif.

Il est intéressant de noter que cette spécificité de la MBCT par rapport aux autres TCC en fait un outil potentiellement très intéressant dans le traitement du TOC.

Le déroulé de la thérapie

Le déroulé de la thérapie MBCT reprend le plan général de la thérapie MBSR :

c'est une thérapie de groupe, ceux-ci étant composés d'une vingtaine à une trentaine de patients encadrés par deux thérapeutes.

La durée totale de la thérapie est de 8 semaines, à raison d'une séance de thérapie de groupe hebdomadaire.

Les séances sont conçues pour durer environ deux heures et demi, au cours desquelles on peut distinguer trois phases principales :

- une phase d'exercice de méditation en pleine conscience, menée par les thérapeutes avec les patients.
- une phase de « débriefing », d'échanges autour des expériences quotidiennes de méditation en pleine conscience, visant à aborder le vécu des patients, les difficultés éventuelles qu'ils ont pu rencontrer lors de leurs exercices à domicile.
- une phase de psychoéducation, propre à la MBCT, visant à aborder avec les patients les caractéristiques des cognitions dépressives.

Le déroulé des 8 séances de la MBCT a été formalisé par Segal , Williams et Teasdale dans leur *Manuel de thérapie cognitive basée sur la pleine conscience* (Segal et al, 2002).

La première séance débute sur le rappel des buts de la thérapie, c'est-à-dire la prévention de la rechute dépressive. Les principes de la thérapie sont exposés aux participants, ainsi que les règles de confidentialité et de discrétion inhérentes à toute

thérapie de groupe. Le reste de la séance est constituée d'une première séance de méditation dirigée, puis la discussion est centrée sur ce que les auteurs nomment le « pilote automatique », c'est-à-dire le fait d'effectuer des actes ou d'avoir des pensées de manière non consciente, automatique.

A la fin de cette séance, comme après toutes les autres, sont données des consignes pour la pratique de la méditation à domicile.

La deuxième séance comporte une séquence de méditation centrée sur les sensations corporelles, le *body-scan*. Ensuite sont abordées sur les difficultés qu'ont éprouvées les participants à pratiquer à domicile. La séance de psychoéducation est centrée sur la manière dont l'esprit, particulièrement chez les patients ayant souffert de dépression, tend à contrôler automatiquement la réaction émotionnelle aux événements extérieurs.

La troisième séance est centrée sur la prise de conscience de la respiration, et vise à faire prendre conscience aux patients de la possibilité offerte à tout moment, et quelles que soient les circonstances (notamment dans des situations associées à des pensées négatives ou à de l'anxiété), de reprendre conscience du mouvement respiratoire.

La quatrième séance reprend et synthétise les thèmes des trois premières. Les pensées automatiques propres à la dépression sont abordées, et les thérapeutes exercent les patients à s'en détourner en prenant conscience d'un élément de l'environnement immédiat.

La cinquième séance vise à développer une autre forme de relation avec les expériences internes, à cultiver l'acceptation des expériences positives et négatives. Les exercices de

méditation se concentrent sur l'évocation de souvenirs difficiles, et les thérapeutes guident le patient dans l'observation de sa réaction physique à l'évocation de ce souvenir.

La sixième séance tend à cultiver un détachement des pensées négatives. Les thérapeutes amènent, par les exercices de méditation, à faire prendre conscience aux participants du fait que « *les pensées ne sont pas des faits* », c'est-à-dire qu'il est possible de s'en détacher facilement, pour peu qu'on les accepte.

La septième séance vise à apprendre au patient à aborder la rechute dépressive, et à utiliser la méditation en pleine conscience pour identifier les signes précurseurs, et notamment les sensations physiques liées à une dépression débutante (fatigue, douleurs diffuses).

La huitième séance reprend l'ensemble de la thérapie, les thérapeutes reprennent avec les patients les progrès effectués au cours de la thérapie.

Comme on l'a vu, les thérapies basées sur la pleine conscience se sont développées dans le but d'améliorer l'efficacité des thérapeutiques existantes dans le traitement de l'anxiété, de la douleur chronique, et de la dépression.

2.1.3) Efficacité des psychothérapies basées sur la méditation.

Les premiers travaux étudiant l'effet clinique de la psychothérapie MBSR ont été effectués au cours des années 1980, et portaient sur un groupe de patient atteint de douleurs chroniques (Kabat-Zinn, 1987).

Pour le trouble anxieux généralisé, plusieurs articles et méta-analyses ont pu démontrer une réduction des symptômes anxieux secondaires à une MBSR (Miller et al, 1995, Kabat-Zinn et al, 1992).

En ce qui concerne la MBCT, les résultats dans le domaine de la dépression montrent également une efficacité importante, en ce qui concerne notamment les récurrences de dépression dans le trouble unipolaire. Segal (Segal et al, 2002) montre ainsi un taux de récurrence à deux ans divisé par deux (40% contre 80% dans le groupe contrôle).

Toutefois, la MBCT ne semble pas avoir d'efficacité dans le traitement « aigu » de l'épisode dépressif majeur (Churchill et al, 2013), et son utilisation est pour l'instant limitée à la prévention de la rechute dépressive.

Le point commun de ces thérapies est la pratique de la méditation en pleine conscience, dont les effets bénéfiques sont constatés dans des champs nosographiques divers.

Au vu de cette efficacité non spécifique, de nombreuses équipes de recherche ont travaillé sur les mécanismes sous-tendant cette efficacité.

Nous présentons un résumé de ces travaux dans le chapitre suivant.

2.2) Les modifications cognitives et neurophysiologiques induites par la pleine conscience.

En parallèle du développement des thérapies *mindfulness* se sont élaborées des théories visant à expliquer ses mécanismes d'action.

Cette évolution parallèle est autant liée à leur efficacité dans des domaines aussi différents que la prise en charge de la douleur chronique ou la gestion du stress, qu'au fait que la mise en place de ces thérapies a été concomitante d'un développement

croissant, depuis les années 70, de la psychologie expérimentale et de la recherche en neurosciences. Les années 2010 ont vu un nombre croissant d'articles scientifiques de psychologie expérimentale et de neuro-imagerie consacrés aux effets de la pleine conscience, que nous ne pourrions tous évoquer de manière exhaustive.

Nous présenterons ici les données de la littérature qui nous semblent importantes de souligner dans l'optique de l'application des thérapies mindfulness au TOC

2.2.1) Modifications attentionnelles

L'attention est au cœur de la pratique méditative, en tant que part essentielle de l'acte méditatif en lui-même, consistant dans beaucoup d'exercices à focaliser son attention sur un point de l'espace ou de son propre corps (Lutz et al, 2008).

En neuropsychologie, l'attention a été divisée en plusieurs réseaux, correspondant à des réseaux neuronaux différents (Posner et al, 1990, Corbetta et al, 2002, Fan et al, 2002):

- le réseau d'alerte : module l'attention pour signaler de nouveaux objets apparaissant dans le champ de l'attention
- le réseau d'orientation : dirige l'attention vers un stimulus choisi
- le réseau de contrôle exécutif : contrôle les interférences attentionnelles.

Pour certains auteurs (Malinowski, 2013), la pratique de la méditation met en jeu, dans des exercices de focalisation attentionnelle comme le *body-scan*, ces trois réseaux : lors du *body-scan*, l'attention se concentre sur un point du corps (réseau d'alerte), puis le sujet tente de rester attentif à ce point (réseau d'orientation). Après s'en être détourné involontairement, l'attention est à nouveau mobilisée pour rentrer dans le processus méditatif (réseau de contrôle exécutif)

Dans cette perspective, l'exercice méditatif peut être vu comme un entraînement attentionnel, mettant en jeu toutes les composantes du système attentionnel.

En pratique expérimentale, plusieurs protocoles de recherche ont démontré que la pratique de la méditation améliorait la capacité à maintenir une attention soutenue : Moore et Malinowski (Moore et al, 2009) ont ainsi démontré que des personnes entraînées à la méditation obtenaient des résultats significativement meilleurs lors du test « d2-concentration and endurance test », explorant spécifiquement la capacité à maintenir une attention soutenue. Ces résultats ont été répliqués dans d'autres protocoles similaires (Valentine et al, 1999, Pagnoni et al, 2007), et orientent vers le fait que la méditation semble entraîner les sujets qui la pratiquent à maintenir leur attention focalisée sur un objet plus longtemps.

Un autre protocole fréquemment utilisé est celui de l' « attentional blink », mesurant la capacité à repérer deux stimuli très rapprochés dans le temps. Ce protocole, utilisé pour étudier la capacité à rapidement désengager son attention d'un objet, a été utilisé dans des études comparant des sujets entraînés à méditer et des sujets n'ayant jamais pratiqué la méditation. Plusieurs études (Slagter et al, 2007, Slagter et al, 2009) ont démontré une plus grande aptitude à engager et désengager rapidement l'attention chez les sujets entraînés à la méditation.

2.2.2) Amélioration des fonctions exécutives.

Le contrôle exécutif est un processus sous-tendant de nombreuses fonctions cognitives telles que la planification, l'acquisition de règles et l'inhibition des comportements automatiques (Teper et al, 2013). Ce processus est également impliqué dans la reconnaissance d'erreurs ; il a été démontré que cette fonction faisait spécifiquement appel au cortex cingulaire antérieur (CCA) (Kerns et al, 2004).

Plusieurs études ont démontré que la pratique de la méditation améliorent les fonctions exécutives, notamment l'inhibition, mesurée avec le test de Stroop (Slagter et al, 2007). Par ailleurs, cette amélioration des capacités d'inhibition a été récemment confirmée (Teper et al, 2013) par une étude montrant qu'elle s'accompagnait d'une modification de l'ERN, un potentiel évoqué mesuré dans des études d'électro-encéphalographie utilisant des tâches de reconnaissance d'erreur.

Ces résultats, répliqués depuis, orientent vers une amélioration des fonctions exécutives par la méditation.

2.2.3) Régulation émotionnelle.

La régulation émotionnelle est la capacité de moduler les émotions générées par un contexte environnemental. (Gross, 1998)

Cette capacité est intuitivement liée au concept même de méditation, dont l'objectif est une appréhension sans jugement des perceptions physiques et des émotions.

En conséquence, plusieurs études ont évalué le rôle de la thérapie mindfulness dans l'amélioration des capacités de régulation émotionnelle chez des sujets sains et des patients souffrant de trouble anxieux.

Une des premières études (Farb et al, 2010) a étudié chez deux groupes de sujets sains (un groupe recevant une thérapie MBSR et un groupe contrôle), la réaction aux émotions négatives lors d'un protocole d'imagerie exposant les participants à des séquences vidéos provoquant la tristesse. Le groupe MBSR démontrait de meilleures capacités d'inhiber la tristesse, et les données d'imagerie montraient une activation spécifique du cortex préfrontal ventrolatéral (VLPFC) et dorsolatéral (DLPFC), régions connues pour moduler spécifiquement l'émotion (Gross, 1998).

Cette activation du VLPFC chez des sujets sains en réaction à une émotion négative après une thérapie MBSR a été confirmée par d'autres études (Hölzel 2013, Lütz et al, 2013, Allen et al, 2012).

Une autre étude, proposant d'étudier les effets de la méditation chez des patients souffrant d'anxiété sociale, a retrouvé une diminution de l'hyperactivité amygdalienne suscitée par la présentation de visages anxiogènes, après une thérapie MBSR (Goldin et al, 2010).

Ces études, bien que disparates dans leur méthodologie, amènent à considérer que la méditation peut entraîner une meilleure régulation émotionnelle, que ce soit par un processus « top-down » (i.e., régulation émotionnelle via le cortex frontal) ou « bottom-up » (i.e., régulation émotionnelle par une moindre réactivité des structures limbiques aux stimuli émotionnels)

Nous avons donc vu que la pratique méditative induit des changements cognitifs chez les pratiquants. Les psychothérapies mindfulness, MBSR et MBCT, qui sont basées sur un entraînement quotidien à la méditation, renforcent les réseaux attentionnels, le contrôle exécutif et la capacité à réguler les émotions négatives.

Ces propriétés seront, on le verra, à la base des hypothèses que nous poserons pour la mise en pratique d'une MBCT dans le TOC.

2.3) Application des thérapies mindfulness au TOC

2.3.1) Bases conceptuelles

Au vu des éléments exposés précédemment, l'application des thérapies mindfulness au TOC semble une conséquence logique de l'application de cette méthode à un nombre de plus en plus important de pathologies, ainsi que du caractère transnosographiques des

déficits que la thérapie tend à corriger. Pour autant, il existe actuellement peu d'essais cliniques s'étant intéressés à ce sujet. Du point de vue strictement théorique, plusieurs auteurs (Didonna, 2013, Fairfax 2008) se sont intéressés aux bases conceptuelles permettant l'intégration des thérapies mindfulness aux TCC appliquées au TOC.

Ces auteurs considèrent que le traitement par la psychothérapie mindfulness du TOC doit s'appuyer sur le modèle cognitif du TOC, tel que défini par Salkovskis (Salkovskis, 1985). Comme nous l'avons vu, celui-ci est basé sur le fait que la symptomatologie obsessionnelle compulsive est issue d'un mécanisme cognitif dans lequel des pensées intrusives sont interprétées de manière dysfonctionnelle, provoquant une anxiété amenant le patient à effectuer une compulsion à visée de neutralisation ou d'évitement de l'anxiété.

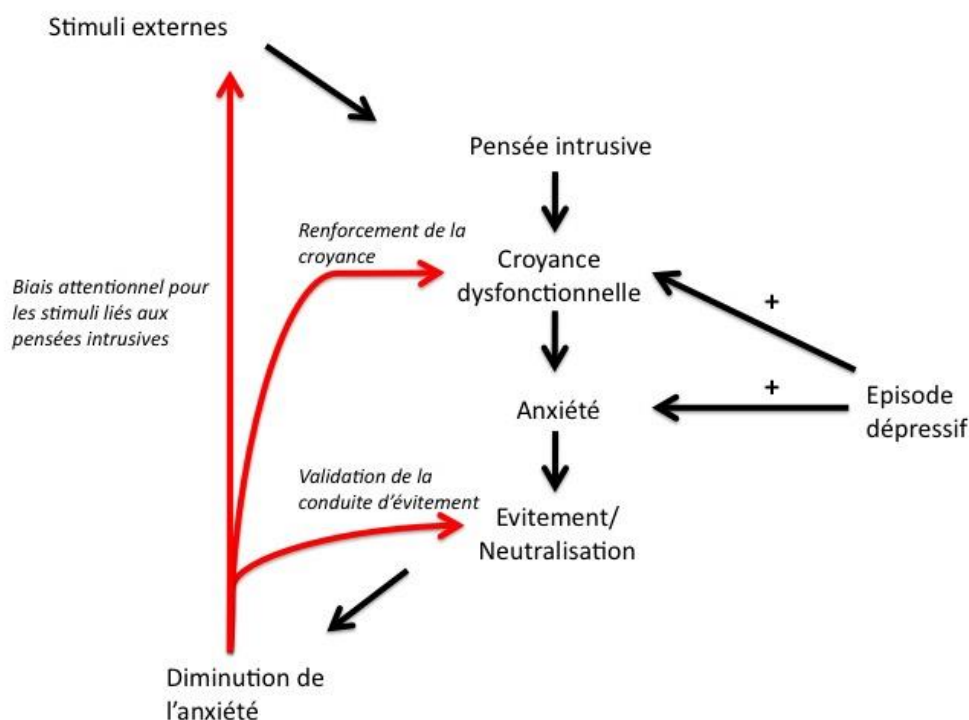


Figure 2.1 Modèle cognitif du TOC

Dans ce modèle, la psychothérapie mindfulness pourrait influencer les mécanismes cognitifs sous tendant le TOC à plusieurs niveaux :

- L'augmentation de la faculté d'accepter sans jugement les pensées pourrait amener le patient à mieux tolérer les pensées intrusives, avant même que celles-ci soient soumises à une interprétation. La psychothérapie mindfulness agirait ainsi « en amont » de la TCC classique, permettant d'influencer l'expérience que le patient fait de ces pensées intrusives, avant toute interprétation.
- Les croyances dysfonctionnelles peuvent également être la cible de la thérapie, notamment de la psychoéducation mise en place en parallèle des exercices de méditation. Les cognitions de « fusion action pensée » ou de responsabilité excessive peuvent faire l'objet d'un travail spécifique lors de ces séances de psychoéducation
- Les capacités de régulation émotionnelle induites par la thérapie mindfulness pourraient amener le patient à diminuer l'anxiété issue de l'interprétation pathologique des pensées intrusives
- Enfin, les modifications attentionnelles induites par la thérapie mindfulness pourraient permettre au patient de moins s'exposer aux stimulus pouvant induire les pensées intrusives, et donc les obsessions.

L'ensemble de ces modifications est résumé dans la figure 2.2

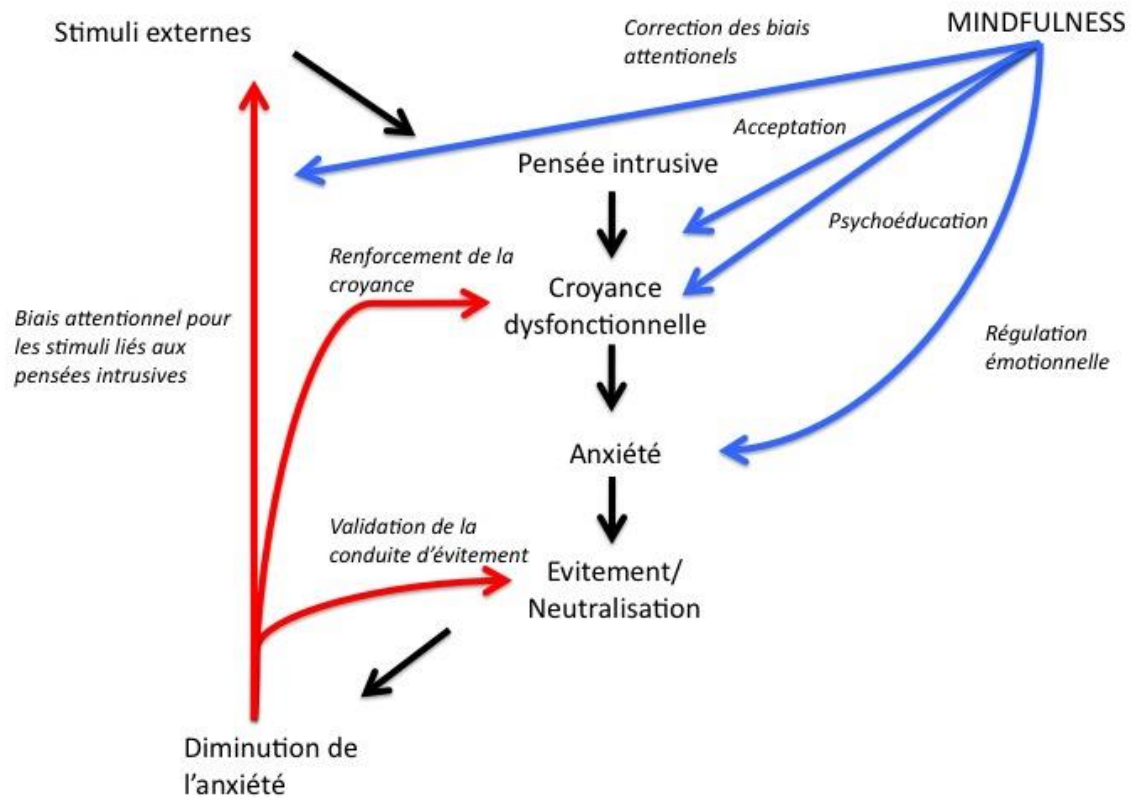


Figure 2.2 Modèle cognitif d'action potentielle des thérapies mindfulness dans le TOC. En bleu, les mécanismes atténuateurs de la symptomatologie. En rouge, les mécanismes renforçateurs

2.3.2) Revue des études publiées

L'intérêt potentiel de l'application des psychothérapies mindfulness au traitement du TOC a été, comme on l'a vu plus haut, largement évoqué.

Pour autant, il existe à ce jour très peu d'études cliniques sur le sujet. A la fin des années 2000, cette technique psychothérapeutique a été appliquée à plusieurs patients, et une première étude de cas (Wilkinson-Tough et al, 2010) a été publiée en 2010.

Elle rapporte les résultats de l'application d'une thérapie adaptée au TOC, comprenant des exercices de méditation et des séances de psychoéducation centrées sur les cognitions propres au TOC (fusion action-pensée, tentative de suppression des obsessions), appliquée sur trois patients.

Les résultats montrent pour les patients observés une amélioration symptomatique sur la sévérité de la maladie (mesurée par l'échelle Y-BOCS), ainsi que sur la fréquence des cognitions pathologiques.

Par ailleurs, deux essais prospectifs tentent d'étudier l'impact d'une psychothérapie MBCT adaptée au TOC, par des protocoles actuellement en cours de mise en place.

Dans le premier (Külz et al, 2014), les auteurs souhaitent comparer l'efficacité de la thérapie MBCT à celle de la psychoéducation seule, dans une étude contrôlée randomisée en simple aveugle.

Les patients recrutés (128 au total) ont effectués auparavant une TCC classique, de type ERP, et la MBCT est alors conçue comme une thérapie de maintien de la rémission.

Les auteurs s'appuient sur les résultats préliminaires obtenus chez douze patients dans une étude pilote menée par leur équipe (Külz et al, 2013), et montrant une diminution significative de la sévérité du TOC chez ces patients.

Dans le deuxième essai publié (Strauss et al, 2015), les auteurs exposent un protocole contrôlé randomisé en cours de mise en place, au cours duquel les patients bénéficieront soit d'une thérapie « classique » (ERP), soit d'une thérapie MBCT complétée par une ERP.

Les résultats de cette étude ne sont pas encore publiés à ce jour.

Cette revue des essais publiés montre, en premier lieu, le très faible nombre d'études cliniques menées sur notre sujet.

En outre, il est très intéressant de noter que les études existantes utilisent des protocoles de MBCT différents dans leur durée (6 semaines (Külz et al, 2014) ou 8 semaines (Strauss et al, 2015)), et dans leur conception (thérapie mindfulness utilisée en complément d'une TCC ou isolée).

Il est notable qu'aucun manuel de référence n'est utilisé pour la réalisation des thérapies, qui s'inspirent du protocole MBCT utilisée dans la prévention de la rechute dépressive (Segal et al, 2010).

Par ailleurs, les deux études contrôlées randomisées que nous citons sont conçues comme complémentaires de TCC plus classiques. L'une de ces deux études propose la MBCT comme une thérapie de maintien de l'amélioration induite par la TCC.

Il apparaît au vu de cette revue qu'en dépit du faible nombre d'essais cliniques sur l'utilisation de la MBCT dans le TOC, il existe une grande hétérogénéité dans leur conception, et que la place de la thérapie mindfulness dans la stratégie thérapeutique (thérapie de maintien, de complément ou utilisée en première intention) est encore un point à déterminer.

3) Essai clinique d'application des thérapies mindfulness au TOC : Le protocole « Meditoc »

3.1) De l'hypothèse théorique à la mise en place pratique.

Comme on l'a vu dans la première partie de cet exposé, le TOC est une pathologie fréquente, génératrice de souffrance et de handicap pour les patients qui en souffrent et leur entourage. La réponse incomplète, voire la résistance de certains patients aux traitements existant amène les équipes de médecins et de chercheurs s'intéressant à cette pathologie à essayer de mettre en place des stratégies de prise en charge alternatives.

L'idée de proposer une psychothérapie mindfulness dans le TOC est née du développement rapide de cette technique dans les dix dernières années, et de son efficacité transnosographique : dans l'anxiété, la dépression ou la douleur chronique, la méditation agit, on l'a vu, sur des composantes de la pathologie telles que les biais attentionnels ou la capacité à réguler les émotions négatives.

Au vu de l'état des connaissances exposé ci-dessus, il nous est apparu que la réalisation d'un essai clinique portant sur l'efficacité des thérapies mindfulness devait répondre à plusieurs objectifs :

- Efficacité
- Preuve scientifique/ mécanismes sous-jacent
- Faisabilité/Intégration dans des structures de soins préexistantes.

Lors des premières réunions avec l'équipe universitaire du Pr Mallet, il nous est apparu que cette liste d'objectifs, ambitieuse, ne pourrait dans un premier temps être remplie : au vu du nombre encore faible de thérapeutes formés aux psychothérapies mindfulness,

et du caractère très inédit d'un protocole de recherche sur les psychothérapies MBCT dans le TOC, la bonne conduite scientifique imposait de réaliser avant toute étude d'efficacité une étude « pilote », visant à évaluer la faisabilité d'un protocole de recherche qui serait, dans un second temps, utilisé pour évaluer l'efficacité de la thérapie.

Ce protocole, que nous présentons ici, a donc pour but de vérifier la capacité qu'auront les patients souffrant de TOC à pouvoir suivre jusqu'au bout une thérapie mindfulness et les évaluations du protocole, ainsi que de tester les outils nous permettant de vérifier les hypothèses scientifiques que nous formulons.

De manière non négligeable à ce stade de la recherche, un recueil des expériences subjectives des patients a été mené, permettant d'obtenir des informations qualitatives sur l'effet de cette thérapie.

Nous avons donc mené une étude de faisabilité de l'évaluation des psychothérapies mindfulness dans le TOC, en utilisant deux centres de recrutement, à Paris et à Genève, où le Professeur Bondolfi, des HUG, se proposait de mener un protocole similaire au notre, mais évaluant une psychothérapie MBSR.

Des demandes d'autorisations aux comités éthiques français et suisses ont été rédigées et déposées au début de l'année 2014. Au cours des discussions avec les Comités de protection des personnes français et suisses, des différences sont apparues dans les deux protocoles, déjà différents par la nature de la thérapie (MBCT en France, MBSR en Suisse). Toutefois, les hypothèses de départ et le raisonnement clinique et scientifique sous-tendant les deux protocoles étant similaires, nous avons décidé de prendre en compte les deux études dans notre exposé.

3.2) Hypothèses

3.2.1) Faisabilité du protocole

La première question qui s'est présentée à nous est la faisabilité du protocole. Une des questions primordiales étant de savoir si la psychothérapie mindfulness serait suffisamment bien tolérée par les patients pour que ceux-ci suivent la thérapie jusqu'au bout.

3.2.2) Correction des biais attentionnels

Dans le TOC, certains auteurs ont montré qu'il existe une attention sélective pour les stimuli à valence émotionnelle négative (Muller et al, 2005), pouvant être à l'origine de la symptomatologie présentée par les patients. Ces biais attentionnels ont été étudiés par de nombreux paradigmes expérimentaux, dans des études aux résultats parfois contradictoires. Après analyse de la littérature (Harkness et al, 2009), l'outil le plus robuste pour la détection des biais attentionnels est une variante émotionnelle récemment optimisée du test de Stroop (Rao et al, 2010). Dans ce test, des mots à « valence émotionnelle négative» (par exemple, « saleté » pour un patient ayant un TOC de contamination) et des mots neutres sont présentés sur un écran, dans différentes couleurs. Le temps de réaction mis par le participant pour déterminer la couleur du mot est mesuré, et un éventuel biais attentionnel (i.e., une attention plus spécifiquement dirigée vers les mots liés au TOC) se mesure par un temps de réaction plus long pour les mots à valence émotionnelle négative.

3.2.3) Modifications en IRM fonctionnelle

Une de nos hypothèses de départ est que la thérapie mindfulness induit une régulation « top-down » des processus anxieux chez les patients souffrant de TOC. Comme on l'a vu précédemment, des protocoles d'imagerie fonctionnelle spécifiques, au cours desquels les patients sont confrontés à des images provocatrices de symptômes, mettent en évidence une hyperactivité de l'OFC, du CCA et du striatum.

Notre hypothèse est que la régulation émotionnelle induite par la thérapie se manifeste par une diminution de l'activité de ces régions, spécifiquement mesurée au cours de la tâche d'exposition.

3.3) Méthodologie :

Recrutement des patients :

Pour le groupe MBCT parisien, 4 patients ont été recrutés par le biais d'une annonce passée sur le site de l'Association française des personnes souffrant de trouble obsessionnel-compulsif (AFTOC).

Ils ont ensuite été reçus lors d'un entretien clinique dirigé visant à vérifier leur éligibilité en fonction des critères d'inclusion.

Pour le groupe MBSR genevois, 4 patients ont été recrutés directement par le professeur Bondolfi, au sein de la cohorte de patients qu'il suit au sein de sa consultation des Hopitaux universitaires de Genève (HUG)

Critères d'inclusion en France et en Suisse :

Comme on peut le voir, les critères d'inclusion ont été différents pour les groupes français et suisses, au vu des modes de recrutement différents pour les patients, et des exigences sensiblement différentes imposées par les comités d'éthiques parisien et

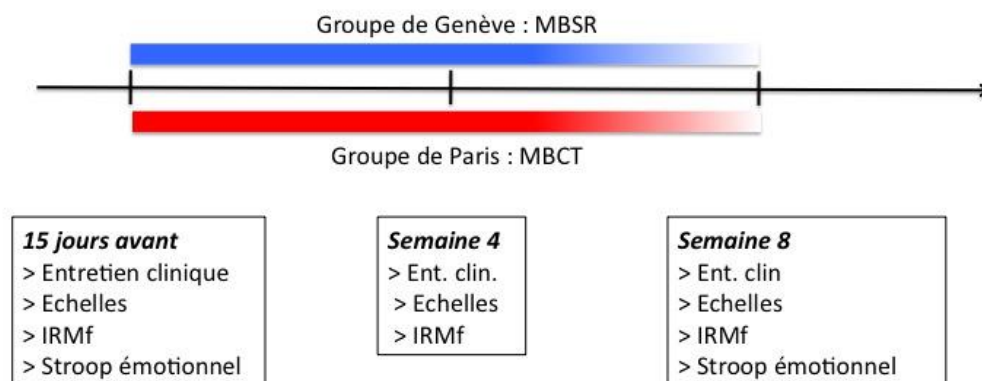
genevois. La principale différence dans les deux groupes de patients consiste en l'absence de comorbidité psychiatrique dans le groupe parisien.

Nous présenterons donc les deux critères d'inclusion séparément, en Annexe 3

Déroulement du protocole en France et en Suisse :

Comme nous l'avons vu, la principale différence entre les deux protocoles suisses et français réside dans la nature de la thérapie, MBSR en Suisse, MBCT en France.

Nous présentons Figure 3.1 le déroulé du protocole sur les deux sites.



1

Figure 3.1 : Déroulé du protocole en France et en Suisse

Faisabilité :

En France, un carnet de recueil des présences aux séances a été remis aux patients participant au protocole, ainsi qu'un carnet permettant aux patients de consigner les séances quotidiennes de méditation.

En Suisse, l'assiduité aux séances ne faisait pas partie des évaluations, et a été recueillie de manière informelle avec chaque patient.

Correction des biais attentionnels

Au stade initial du protocole, il nous est apparu que ce test, bien que potentiellement le plus robuste et le plus facile à mettre en place, n'existait pas dans une version francophone.

Nous avons donc créé une base de mots francophones à partir d'une base de donnée consensuellement utilisée pour ce type de paradigme (www.lexique.fr). Les mots générés à partir de cette base de données ont été appariés en fonction de leur fréquence d'apparition dans les livres et sous-titres de films, leur longueur et le nombre de phonèmes, afin d'éviter tout biais lié à une disparité entre ces paramètres (Voir Annexe 2).

Nous avons donc constitué deux ensembles de mots utilisables, l'un pour le TOC de lavage, l'autre pour le TOC de vérification.

A partir de ces ensembles de mots, nous avons construit, avec le logiciel DMDX, un paradigme expérimental permettant de présenter chacun des 45 mots dans 3 couleurs différentes. Le patient, lors de cette présentation de mots devait déterminer oralement la couleur de celui-ci. Le temps de réaction (RT) était mesuré à l'aide d'un microphone intégré dans le dispositif expérimental.

La différence de temps de réaction entre les pots neutres et négatifs a été ensuite mesuré avant et après la thérapie.

Imagerie

A chaque évaluation, les patients ont effectué la passation d'un IRM d'une durée d'une heure.

L'examen IRM a été divisé en quatre temps :

- Localisation (paramétrage de l'IRM)
- IRM Anatomique haute-résolution
- Imagerie fonctionnelle de repos (Resting State)

Cette étape permet d'évaluer l'activité cérébrale des sujets au repos sans stimulation. Il existe un état physiologique « de base » du cerveau humain qui peut être observé quand les sujets sont éveillés, les yeux fermés. Le Resting state est associé à une plus grande activité de certaines régions cérébrales qui correspondent à un fonctionnement intrinsèque du cerveau (Raichle et al, 2001).

- Imagerie fonctionnelle pendant la passation de deux tâches distinctes

1) Tâche d'exposition aux symptômes (20 minutes)

Il s'agit de présenter aux sujets des photographies en lien avec leurs symptomatologie : 15 neutres, 15 photos prises chez eux directement en lien avec un élément déclencheur d'anxiété (par exemple, une poignée de porte pour un patient souffrant de TOC). Ces 30 images leur ont été présentées deux fois, divisées en 5 sets de 6 images (3 neutres, 3 personnelles). Après chaque petit bloc de 3 images, les patients ont indiqué leur niveau d'anxiété sur une échelle de 0 à 5.

Cette tâche a été utilisée dans une étude menée par notre équipe (Morgiève et al, 2013) comparant les modifications cérébrales induites par deux types de TCC. Lors de cette tâche en réponse à l'exposition aux stimuli «négatifs», inducteurs d'anxiété, une modification du signal BOLD était détectée.



Figure 3.2 Schéma représentatif de la tâche d'IRM fonctionnelle

2) Tâche d'application des principes de « pleine conscience »

Nous avons demandé aux participants d'effectuer une tâche de méditation en « pleine conscience » lors des deux dernières consultations (après la 8ème séance et au 6ème mois).

Une procédure similaire a déjà été utilisée (Ives-Deliperi et al, 2011) en vue d'étudier les modifications cérébrales en cours de méditation.

Nous avons donc demandé aux patients de reproduire un état de pleine conscience dans le scanner, c'est-à-dire d'avoir une attention ouverte et sans jugement sur leurs pensées, leurs émotions et leurs sensations, pendant 4 minutes, à l'aide d'un support audio reprenant une séance de méditation basée sur la respiration.

Données cliniques

Recueil quantitatif.

Plusieurs évaluations standardisées ont été effectuées au moment de l'inclusion dans le protocole, à mi thérapie et en fin de thérapie :

Lors de la première consultation, les patients ont passé un entretien psychiatrique clinique semi structuré afin de vérifier qu'ils correspondent aux critères d'inclusion de l'étude ainsi que la passation des échelles d'évaluation suivantes

- Le Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. 5.0.0.) (Sheehan et al, 1998) pour porter le diagnostic de TOC ou de TAG selon les critères du DSM-IV et évaluer le risque suicidaire chez les patients ;
- En Suisse, la Beck Depression Inventory (BDI) afin d'évaluer l'existence et la sévérité d'une éventuelle symptomatologie concomitante.
- En France, la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale, afin d'éliminer les patients souffrant d'épisode dépressif majeur.

- La checklist de la Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS), (Goodman et al, 1989a, b) ;
- L'échelle Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS), (Goodman et al., 1989a, b) pour évaluer la sévérité des manifestations obsessionnelles compulsifs ;

Lors des entretiens menés après le début de la thérapie, nous avons demandé au patient, en plus de la YBOCS, de remplir deux auto-questionnaires ciblant la « pleine conscience », évaluant la capacité des sujets à développer une attention sans jugement et à se détacher des émotions négatives : Five Facets Mindfulness Questionnaire (Baer R et al, 2006), Mindful Attention Awareness Scale (Brown KW et al, 2003).

Recueil qualitatif

Lors de l'entretien d'entrée, un recueil de la symptomatologie psychiatrique et une évaluation psychologique globale ont été menés

A l'issue de la thérapie, un entretien de « débriefing » a été effectué, visant à déterminer le vécu que les patients ont eu de la thérapie et de ses bénéfices éventuels, ainsi que du protocole.

3.4) Résultats

3.4.1. Résultats cliniques quantitatifs

Le recueil de données montre une diminution non significative de la YBOCS entre le début de la thérapie et la fin de la thérapie (YBOCS moyenne avant la thérapie 21.625 [IC95 (11.714 ;31.535)], YBOCS moyenne après la thérapie 19.875 [IC95 (35.085 ;4.664)], $p=0.16$).

La figure 3.3 montre les résultats de l'évolution de la YBOCS pour chaque patient.

Le détail des résultats est disponible en annexe 4.

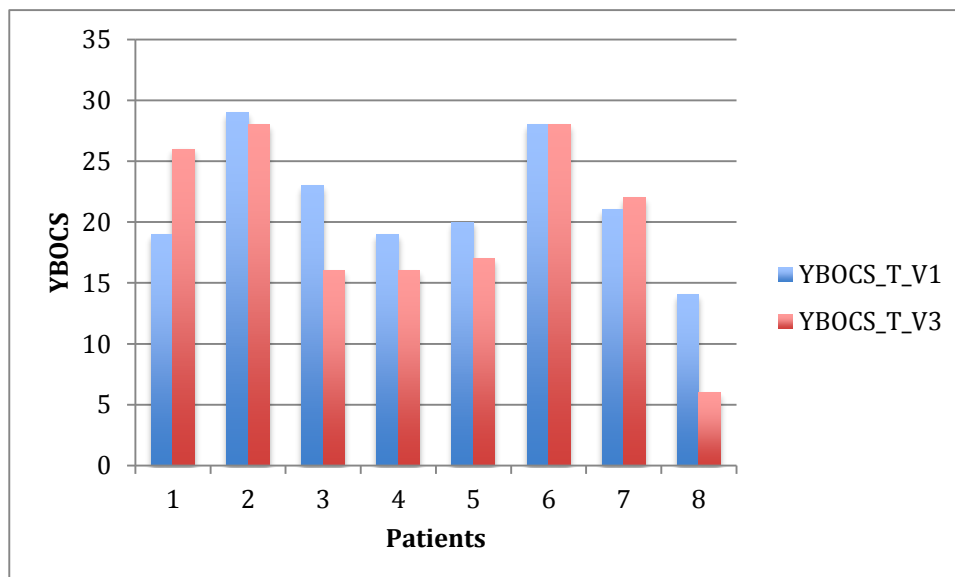


Figure 3.3 : Tableau récapitulatif de l'évolution de la YBOCS chez les 8 participants du protocole MEDITOC (YBOCS_T_V1 : Score YBOCS lors de l'inclusion dans le protocole, YBOCS_T_V3 : Score YBOCS lors de la sortie du protocole)

3.4.2. Cas cliniques :

Lors de la partie suivante, nous allons présenter les cas de quelques patients ayant pu suivre le protocole MEDITOC, à Paris et à Genève. Nous avons choisi de présenter les cas de patients les plus représentatifs des bénéfices induits par la thérapie que nous avons constatés, ainsi que ceux ayant pu rencontrer des difficultés au cours du protocole.

Quelques réussites...

Mr F.Q, 39 ans, Paris

Mr Q nous a contacté suite à l'annonce de recrutement de patients pour le protocole que nous avons passé sur le site de l'AFTOC.

Souffrant de TOC depuis l'âge de 20 ans, il semblait très intéressé par le caractère innovant de la thérapie mindfulness dans le TOC. Lors de notre premier entretien, Mr Q s'est lui même présenté comme un « patient difficile », souffrant de « symptômes atypiques ». De fait, il présente une forme de TOC purement idéative, constituée d'idées obsédantes centrées sur certaines parties de son corps. Les deux idées obsédantes les plus importantes qu'il présente sont constituées d'une conscience récurrente et anxiogène de la déglutition et du clignement d'œil. Ces obsessions pouvaient prendre, avant la thérapie, plus de six heures par jour. Elles sont génératrices d'une grande anxiété, que le patient explique par « la peur de ne plus maîtriser sa pensée ». Elles ne sont pas accompagnées de compulsions comportementales, mais Mr Q présente des rituels mentaux qu'il effectue pour mettre à distance les obsessions. Ces rituels sont constitués d'une phrase qu'il répète plusieurs fois mentalement : « Je vais voir le

médecin ». Mr Q reconnaît le caractère pathologique des pensées obsédantes, ce qui semble accentuer la souffrance psychique associée au trouble.

Ces symptômes ont été traités pendant 6 ans par PROZAC 40 mg, efficace dans un premier temps avant un échappement thérapeutique, puis par SEROPLEX 30 mg, traitement qu'il prenait depuis 10 ans au moment de notre premier rendez vous. Mr Q décrivait à nouveau sous ce traitement un phénomène d'échappement depuis plusieurs mois.

En dépit de la durée quotidienne importante occupée par le TOC, Mr Q a conservé une activité professionnelle qu'il juge stimulante (il est documentaliste aux archives nationales), et bénéficie d'un entourage social de bonne qualité, à qui il cache ses symptômes. Il vit en couple depuis plusieurs années avec un homme, qui est au courant de sa pathologie et qui semble soutenant dans les moments de recrudescence symptomatiques.

Lors de l'entretien, Q semblait inquiet que sa démarche ne mette en péril sa relation thérapeutique avec son psychiatre traitant, tout en me demandant à arrêter cette prise en charge pour entreprendre un suivi avec notre équipe. Cet élément, ainsi que des traits de méticulosité, une forme de perfectionnisme et une tendance à contrôler ses émotions, orientaient vers une dimension de personnalité obsessionnelle.

Après accord de son psychiatre traitant, nous avons procédé à l'inclusion du patient dans le protocole et mis en place un suivi médical en parallèle.

Avant le protocole, la dimension purement idéative du TOC de Mr Q, donc peu accessible à une TCC classique de type EPR, ainsi que la nature des idées obsédantes, constituées d'une attention fixée sur un point du corps, nous semblait en faire un candidat idéal pour la thérapie. Notre hypothèse était que la thérapie MBCT allait pouvoir lui

permettre de réorienter son attention lors de la survenue des symptômes, tout en diminuant l'anxiété associée aux obsessions.

Lors de la thérapie, Mr Q a pu sans difficulté suivre toutes les séances et effectuer les exercices à domicile. Lors des évaluations, il rapportait un très bon investissement dans la thérapie, et même faire les exercices quotidiens avec un certain plaisir.

Le protocole d'imagerie n'a pas pu être personnalisé au vu de la nature de ses obsessions, ne permettant pas de prendre des photographies aversives. Le panel de photographies « standard » a donc été utilisé pour lui.

A l'issue de la thérapie, Mr Q a présenté un léger amendement de ces symptômes, la YBOCS étant passée de 19 à 16. Par ailleurs, il a continué une psychothérapie avec une des thérapeutes du groupe, basée sur l'association d'expositions mentales et d'éléments de méditation. Poursuivant son suivi avec notre équipe médicale, nous avons pu l'évaluer à 6 mois de la fin de la thérapie, et constater une réduction assez importante de ses symptômes, la YBOCS étant diminuée à 14. Il faut toutefois noter qu'un changement du SEROPLEX pour du ZOLOFT 250mg a été entrepris pendant ces 6 mois et peut être responsable de l'amélioration.

Lors de notre dernier entretien, Mr Q s'est dit très satisfait de la thérapie. Il nous a rapporté que « les idées obsédantes sont toujours aussi présentes, mais c'est comme si j'arrivais à les mettre à distance, à y *prêter moins attention*. En fait, lorsqu'elle arrivent, je peux me dire que *ce sont juste des idées, qu'elles vont passer*, et du coup, je suis moins angoissé ».

Au vu des bénéfices rapportés par le patient, une poursuite de la psychothérapie lui est conseillée. Dans le même temps, nous stabilisons son traitement antidépresseur et un espacement du suivi médical est instauré.

Mme S.D, 29 ans, Paris.

Mme D nous a contacté suite à l'annonce de recrutement de patients pour le protocole que nous avons passé sur le site de l'AFTOC.

Malade depuis l'âge de 19 ans, elle n'avait jamais été suivie ni traitée. Bien que n'ayant jamais vu de psychiatre, elle s'est présentée comme souffrant de TOC, diagnostic qu'elle a pu porter elle-même après s'être renseignée sur internet.

Mme D présente un TOC avec des obsessions doute et des compulsions de vérification au premier plan, portant en grande partie sur son domicile. Lors de notre premier entretien, nous avons tenté de dresser la liste des symptômes qu'elle peut expérimenter quotidiennement ; tous les matins, elle vérifie durant environ une demi heure que les robinets de son domicile sont bien fermés, cette compulsion servant à neutraliser l'idée obsédante d'un doute sur la fermeture des robinets. Il existe également des vérifications des interrupteurs et de la porte de son domicile. Le soir, en rentrant chez elle, les vérifications des robinets, interrupteurs sont à nouveau effectuées. Les idées obsédantes de doute sont accompagnées de cognitions à type de scénario « catastrophe », par exemple : « Je vais être cambriolée, mon appartement va bruler ou être inondé ».

Mme D reconnaît le caractère pathologique des obsessions et des compulsions. L'ensemble des compulsions peut prendre jusqu'à 5 heures par jour, obligeant la patiente à se lever à cinq heures du matin pour avoir le temps d'effectuer les vérifications et ne pas être en retard au travail.

Elle semble avoir une vie quotidienne très ritualisée, tournée autour de son travail de contrôleuse des finances publiques. Son cercle social est très restreint, et elle est célibataire. Elle semble par ailleurs très proche de ses parents, qu'elle appelle quotidiennement. Elle exprime sa crainte de « les décevoir ou les blesser », notamment en ne se conformant pas à leurs espoirs de la voir obtenir rapidement une promotion.

Ces éléments, associés à une grande méticulosité et à un contrôle extrême de l'expression émotionnelle, nous orientent vers un profil de personnalité obsessionnelle.

Lors de notre premier entretien, je propose à Mme D d'instaurer un traitement par SEROPLEX, que je maintiens à 10 mg en raison de la présence d'effets secondaires serotoninergiques à l'instauration du traitement.

Après trois mois de traitement, elle est incluse dans le protocole.

Lors de celui-ci, elle présentera une bonne compliance aux séances et aux exercices à domicile.

A l'issue de la thérapie, l'évolution semble très favorable, le score Y-BOCS passant de 23 à 16. Mme D se dit satisfaite de la thérapie, la réduction des symptômes ayant permis de libérer du temps dans ses journées, qu'elle utilise pour renouer avec des amis. Elle me rapporte lors de notre dernier entretien : « J'ai toujours beaucoup d'idées obsédantes, mais elles provoquent moins d'angoisse. C'est comme si c'était *moins grave*, comme si maintenant je pouvais *mieux accepter le fait d'avoir ces pensées* »

Mr P.R., 39 ans, Genève.

Mr X 44 ans, est un patient suivi par le Professeur Bondolfi aux Hôpitaux universitaires de Genève. Il est marié, travaille comme ingénieur, et a deux enfants de 11 et 13 ans. Il présente un TOC avec des idées obsédantes à type de pensées de nature sexuelle, ayant trait à la pédophilie. Les troubles ont commencé alors qu'il avait 29 ans, et venait d'avoir

son premier enfant. Mr R décrit des idées obsédantes intrusives, à type de phobies d'impulsions (« J'ai l'impression que je vais faire un geste déplacé quand je suis avec mes enfants »). Lors du début de la maladie, ces pensées obsédantes étaient accompagnées de rituels mentaux conjuratoires (le patient se répétait mentalement plusieurs fois, à chaque survenue d'une obsession « Je ne suis pas un pédophile »). Par ailleurs, lui aussi présente une grande méticulosité et un contrôle de son expression émotionnelle nous orientant vers une personnalité obsessionnelle.

Lors du début de la maladie, Mr R rapporte avoir ressenti une grande souffrance en rapport avec ces symptômes, renforcée par l'apparition de conduites d'évitement (il évitait autant que possible de se trouver dans la même pièce que ses enfants). Suivi depuis cinq ans en thérapie cognitive et comportementale par le Pr Bondolfi, il décrit que cette TCC a pu amener en grande partie ses symptômes.

Lors de notre premier entretien, il se montre toutefois réticent à évoquer la nature de ses idées obsédantes, qu'il ressent douloureusement comme honteuses. Malgré cette réticence, il me rapporte avoir grandement bénéficié de la thérapie, et semble tout à fait disposé à intégrer le protocole, d'autant qu'il me confie s'être intéressé aux principes des thérapies mindfulness.

Lors du premier entretien, il décrit depuis plusieurs mois un amendement des symptômes de TOC. Il poursuit la psychothérapie et ne prend pas de traitement IRS.

La YBOCS à l'inclusion dans le protocole est de 14, ce qui constitue un niveau symptomatique infra-clinique (i.e., étant suffisamment bas pour estimer que le TOC n'est plus symptomatique). Pour autant, les symptômes résiduels étant pourvoyeur d'une anxiété significative, et les critères d'inclusion le permettant, nous avons inclus Mr R dans le protocole.

Durant celui-ci, Mr R a suivi scrupuleusement toutes les séances de thérapie ainsi que les exercices à domicile. Lors du protocole d'imagerie, nous avons utilisé, au vu de la nature de ses idées obsédantes, des images « génériques » d'exposition aux symptômes de TOC. Pour autant, en cours de réalisation de la séance d'imagerie, il est apparu que certaines images « neutres », avaient un potentiel anxiogène fort pour lui (notamment des photographies de jouets d'enfants). Lors de l'analyse des données d'imagerie, les séquences seront catégorisées en fonction du degré d'anxiété ressenti par le patient au moment de la passation de l'examen.

A l'issue du protocole, Mr R a décrit une amélioration nette de ses symptômes, les idées obsédantes ne survenant qu'occasionnellement. Il décrit également « une sensation de mise à distance vis-à-vis des pensées obsédantes, *elles arrivent quand même mais je peux mieux contrôler l'effet qu'elles ont sur moi* »

... Une situation clinique compliquée.

Mme J.C., 71 ans, Paris.

Mme C nous a contactée à la suite de l'annonce que nous avons passée sur le site de l'AFTOC.

Depuis l'adolescence, elle décrit des obsessions centrées sur des pensées blasphématoires, notamment des insultes à connotation sexuelle visant Dieu, Jésus ou des saints catholiques. Ces obsessions sont accompagnées de rituels mentaux, Mme C se répétant plusieurs fois mentalement une prière afin de chasser les pensées obsédantes.

En parallèle, elle décrit également des obsessions de symétrie associées à des compulsions de rangement, évoluant également depuis l'adolescence.

Mariée, mère de deux enfants et plusieurs fois grand mère, elle a organisé sa vie autour de ses symptômes, qui sont connus et acceptés par son entourage. Son quotidien est notamment marqué par le fait que ses prières peuvent durer plusieurs heures par jour, lui rendant parfois impossible toute activité sociale et familiale.

Du fait de leur nature atypique, ses symptômes ont plusieurs fois été confondus par les psychiatres qui l'ont suivie avec des phénomènes hallucinatoires. Elle a donc reçu de nombreux traitements neuroleptiques et même une cure de sismothérapie, n'ayant logiquement pas eu d'effet sur ses symptômes.

Parallèlement, elle a reçu plusieurs traitements IRS à bonne dose, et effectué deux psychothérapies cognitives et comportementales. Ces différentes thérapeutiques ont eu un effet bénéfique mais transitoires, Mme C rapportant une résurgence de ses symptômes plusieurs mois après la fin de la thérapie ou après plusieurs années de traitement antidépresseur.

Au moment de notre premier entretien, elle se dit «fatiguée de la psychiatrie et des psychiatres, qui n'y peuvent pas grand chose pour moi.» Elle semble toutefois intéressée par le principe de la thérapie mindfulness, et très désireuse de participer au protocole. Cliniquement, les symptômes obsessionnels se distinguent bien d'hallucinations acoustico-verbales par leur caractère franchement égodystonique et autogénéré. Le score Y-BOCS à l'inclusion dans le protocole est coté à 19.

Nous insistons, avant de l'inclure, pour qu'elle reprenne un suivi psychiatrique avec un psychiatre libéral en lien avec notre équipe.

Durant le protocole, Mme C nous a rapporté des difficultés à effectuer les séances de méditation à domicile. Elle décrit que les exercices de focalisation de l'attention sont régulièrement accompagnés de la survenue d'idées obsédantes, les rendant difficiles à effectuer. Cette difficulté est vécue comme très culpabilisante par la patiente.

A l'issue de la thérapie, Mme C présente une augmentation de sa symptomatologie obsessionnelle et compulsive. La YBOCS à l'issue du protocole est cotée à 26. Elle décrit également des difficultés à trouver le sommeil, une fatigue importante et une tristesse de l'humeur nous faisant soupçonner le début d'un épisode dépressif majeur.

Elle décrit (« *A chaque fois que j'essaye de méditer, c'est comme si mes idées revenaient, que je ne pouvais plus les contrôler* »)

3.4.3) Résultats scientifiques :

a) Test de Stroop émotionnel

Les données recueillies sur les participants du protocole avant le début de la thérapie et à l'issue de celle-ci n'ont pu être analysées que pour 5 patients sur les 8, certaines données étant non exploitables. Ils ne montrent pas de différence significative ($p=0.22$, test de Kruskal-Wallis) entre les moyennes des différences de temps de réaction pour les mots à valence négative et les mots neutres. (Figure 3.4)

Par ailleurs, en début de thérapie, la moyenne des temps de réaction pour les mots neutres est significativement inférieure à celle pour les mots à valence négative. ($p<0,05$).

Les résultats sont présentés Figure 3.4 et Figure 3.5.

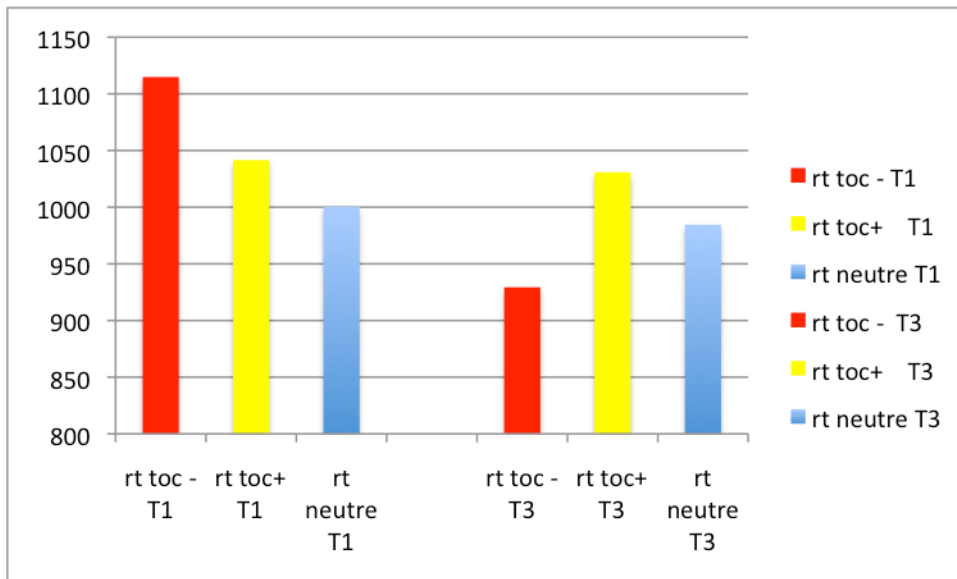


Figure 3.4 : Temps de réaction des patients pour les stimuli aversifs (rt toc -), neutres (rt neutre) et positifs (rt toc +), avant la thérapie (T1) et après la thérapie (T3)

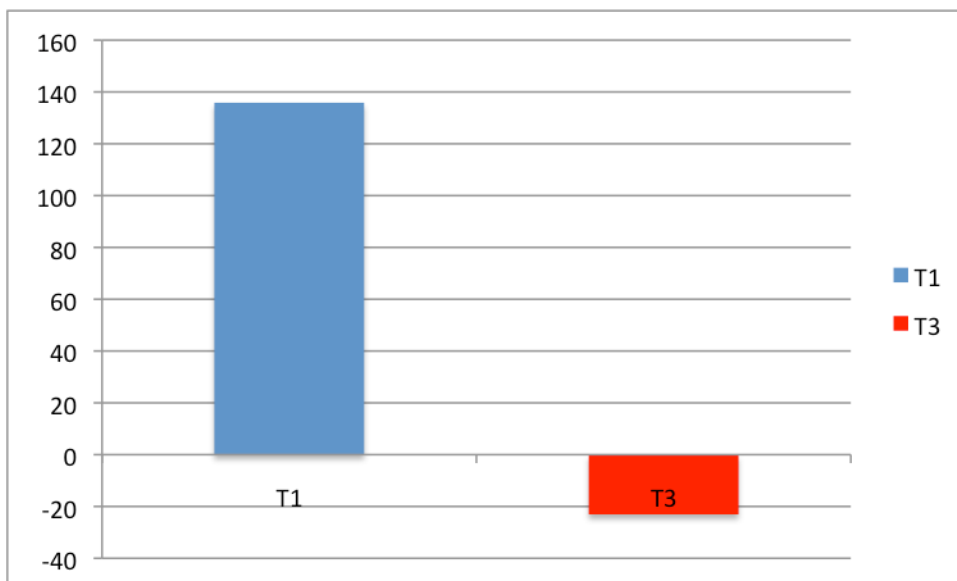


Figure 3.5 : Différence entre les temps de réaction pour les stimuli négatifs et neutres avant la thérapie (T1) et après la thérapie (T3) ($p=0.22$)

b) Imagerie.

Nous analysons actuellement les les données d'imagerie. Leur interprétation complètera les données cliniques et les résultats des tests attentionnels que nous avons recueillis, et fournira la base d'un protocole visant à démontrer significativement l'efficacité de la MBCT dans le TOC.

3.5) Discussion

Nous avons mené le protocole MEDITOC, étudiant la faisabilité d'une thérapie mindfulness chez des patients souffrant de trouble obsessionnel-compulsif, chez 8 patients en France et en Suisse. A l'issue de celui ci, quelques conclusions peuvent être tirées, et des éléments cliniques viennent enrichir la bibliographie déjà existante sur le sujet.

3.5.1) Faisabilité

Du point de vue de la faisabilité pratique de la thérapie, il est apparu que l'ensemble des patients présents en début de thérapie a pu terminer le protocole, et effectuer les évaluations pré et post thérapie. Dans le protocole parisien, nous avons pu recueillir les résultats concernant les exercices à domicile, dont plus de la moitié ont été effectués.

Par ailleurs, les évaluations cliniques et scientifiques ont pu être menées à bien chez tous les patients.

Une des questions préalables au protocole était la faisabilité d'une étude demandant aux patients de suivre en parallèle une psychothérapie demandant un investissement important et des évaluations scientifiques étant elles même assez lourdes (le total des évaluations prenait en tout une demi journée à chaque évaluation).

De ce point de vue, il est apparu que ce type de protocole était tout à fait réalisable et pouvait être transposé à plus large échelle.

3.5.2) Résultats cliniques qualitatifs

Comme nous l'avons vu précédemment, le recueil clinique qualitatif des expériences de chaque participant est, à ce stade de la recherche sur le sujet, un élément important à prendre en compte.

Sur le plan des effets bénéfiques de la thérapie, il est notable que les patients ayant le plus bénéficié des thérapies mindfulness décrivent une mise à distance des obsessions, qui, si elles sont toujours aussi présentes, provoque une anxiété moindre.

Cet effet de mise à distance émotionnelle nous semble extrêmement intéressant, dans la mesure où il pourrait correspondre à l'effet de régulation émotionnelle dont nous faisons l'hypothèse qu'il est à la base de l'efficacité potentielle des thérapies mindfulness dans le TOC.

D'un point de vue purement descriptif, il est également notable que les trois patients ayant le plus bénéficié de la thérapie présentaient des personnalités obsessionnelles, avec notamment une grande méticulosité et un perfectionnisme.

D'un point de vue purement spéculatif, une des pistes permettant d'expliquer ce résultat pourrait être l'amélioration de la capacité à prêter une attention sans jugement induite par la psychothérapie mindfulness, capacité que l'on peut supposer réduite chez des patients présentant ce type de personnalité.

3.5.3) Résultats cliniques quantitatifs.

Comme on l'a vu, la psychothérapie mindfulness induit une diminution non significative des symptômes obsessionnels compulsifs chez les patients inclus dans l'étude. Les résultats individuels de chaque participant peuvent être analysés pour formuler des hypothèses sur les spécificités de l'application de cette thérapie au TOC :

D'une part, il apparaît que les 2 patients (P02 et P06) présentant les symptômes les plus sévères avant la thérapie n'ont tiré quasiment aucun bénéfice de celle-ci.

Une des hypothèses pouvant expliquer ce résultat est que la sévérité de leur pathologie a empêché la réalisation de la thérapie dans des conditions optimales (réalisation des exercices à domicile, possibilité de prêter attention aux consignes des instructeurs durant les séances de groupe).

Une autre hypothèse est que la thérapie devant agir sur les croyances dysfonctionnelles, celles-ci pourraient être trop difficilement modifiables chez ces patients présentant un TOC sévère.

Par ailleurs, il est notable que parmi les quatre patients ayant pu tirer le plus grand bénéfice de la thérapie (P03, P04, P05 et P08), deux (P04 et P08) avaient des formes exclusivement idéatives de TOC (avec des compulsions uniquement mentales.)

Cet élément est intéressant dans la mesure où la thérapie mindfulness pourrait agir plus spécifiquement sur ces formes idéatives, qui semblent moins bien répondre que les autres à l'EPR (Jenicke, 1993).

Un autre élément ressortant de l'analyse descriptive des résultats est l'influence potentielle de l'âge du patient : la patiente ayant présenté une aggravation notable de ces symptômes est aussi la plus âgée des participants. A l'inverse, ceux ayant présenté

une amélioration (P03, P04, P05, P08) sont les quatre plus jeunes, et ceux souffrant de TOC depuis le moins longtemps

Enfin, une donnée intéressante est l'antécédent d'un suivi en TCC ; aucune tendance ne semble se dégager des résultats de l'étude, les patients ayant bien répondu avaient pour la moitié déjà bénéficié d'une EPR, les autres étant « naïfs » de toute TCC. Cette question est intéressante dans la mesure où les rares études s'étant intéressées à l'effet des psychothérapies mindfulness dans le TOC ont surtout étudié l'effet complémentaire d'une thérapie MBCT après une EPR « classique ». Ce caractère complémentaire peut être justifié par le fait que la thérapie mindfulness pourrait jouer sur la dimension cognitive du TOC, quand l'EPR agirait majoritairement sur la dimension comportementale.

L'ensemble de ces résultats n'ont qu'un caractère indicatif, leur interprétation étant limitée par l'absence de significativité statistique induite par le faible nombre de participants dans l'étude.

Pour autant, ils restent intéressants au vu du peu de données sur le sujet, et serviront de base à la réalisation d'études de plus grande ampleur.

3.5.4) Résultats scientifiques.

Nous avons vu que le test de Stroop émotionnel nous avait fourni deux résultats principaux : D'une part, la différence de temps de réaction (RT) pour les stimuli négatifs et les stimuli positifs était significativement plus élevée ($p < 0.05$) au début de la thérapie pour ces derniers (Figure 3.4).

D'autre part, cette différence était non significativement réduite entre le début et la fin de la thérapie (Figure 3.5).

Le premier résultat nous indique que le test de Stroop émotionnel adapté au TOC pour les besoins de cette étude pourrait se révéler pertinent pour étudier les biais attentionnels chez les patients atteints de TOC : en effet, le résultat montrant un RT plus élevé pour les mots à valence émotionnelle négative semble aller dans le sens d'une « interférence émotionnelle » provoquée par la présentation des stimuli aversifs, témoin d'un biais attentionnel envers ceux-ci.

Pour valider définitivement ce test, une étude de validation comprenant plus de sujets et une comparaison avec des volontaires sains devra être menée.

Le second résultat ne eut pas être strictement interprété, au vu de son absence de significativité. Pour autant, il indique une tendance à la réduction de la différence de RT entre stimuli négatifs et stimuli neutres avant et après la thérapie. Ce résultat pourrait être interprété comme un indice d'une potentielle réduction des biais attentionnels par la thérapie mindfulness.

3.5.5) Perspectives

Bien que l'interprétation de nos résultats soit limitée par le faible nombre de participants et par le caractère « pilote » de l'étude, un certain nombre d'hypothèses et de perspectives peuvent être discutées à partir de notre travail.

Comme on l'a vu précédemment, l'interprétation des résultats cliniques peut faire apparaître une tendance indiquant une efficacité potentielle plus importante des thérapies basées sur la pleine conscience chez les patients jeunes, avec une maladie évoluant depuis peu de temps, et présentant des symptômes peu sévères. Il est apparu lors du recueil des données qualitatives (i.e., le vécu des patients vis à vis de la thérapie et du protocole), que les exercices de méditation à domicile semblaient plus difficiles à

effectuer pour les patients présentant un TOC sévère, ceux-ci ne pouvant probablement pas suffisamment mettre à distance les obsessions.

Une des premières recommandations potentielles que nous pourrions faire, serait de proposer en priorité la thérapie MBCT ou MBSR à des patients jeunes, souffrant de TOC non sévère. Une autre conséquence de cette tendance observée pourrait être, dans des études ultérieures, de comparer l'efficacité des thérapies mindfulness chez les patients jeunes et âgés.

Par ailleurs, une des questions soulevée par ce protocole est l'utilisation de la thérapie en première intention ou en complément d'une thérapie plus classique, de type EPR.

Nos résultats fournissent peu d'éléments à ce sujet, les patients « naïfs » de toute forme de psychothérapie n'ayant pas mieux ou moins bien répondu que ceux ayant déjà bénéficié d'une thérapie par EPR.

Pour autant, si nous faisons l'hypothèse que les biais d'action de la thérapie mindfulness se concentrent sur l'acceptation des pensées intrusives, la correction des croyances dysfonctionnelles, la régulation émotionnelle et la correction des biais attentionnels, il nous apparaît que dans le modèle cognitif et comportemental du TOC, celle-ci pourrait agir en complément de l'EPR, qui cible les mécanismes renforçateurs du TOC (Diminution des compulsions et conduites d'évitement aboutissant à une réduction de l'anxiété liée aux obsessions), voir Figure 3.6.

En suivant cette hypothèse, il nous paraît logique de proposer la thérapie mindfulness comme un complément de la thérapie par exposition et prévention de la réponse.

En allant plus loin, il est même possible d'envisager une indication de la thérapie mindfulness en tant que thérapie de « maintien de la rémission » obtenue grâce à l'EPR, dans une utilisation proche sur le principe à son indication de prévention de la rechute dans la dépression.

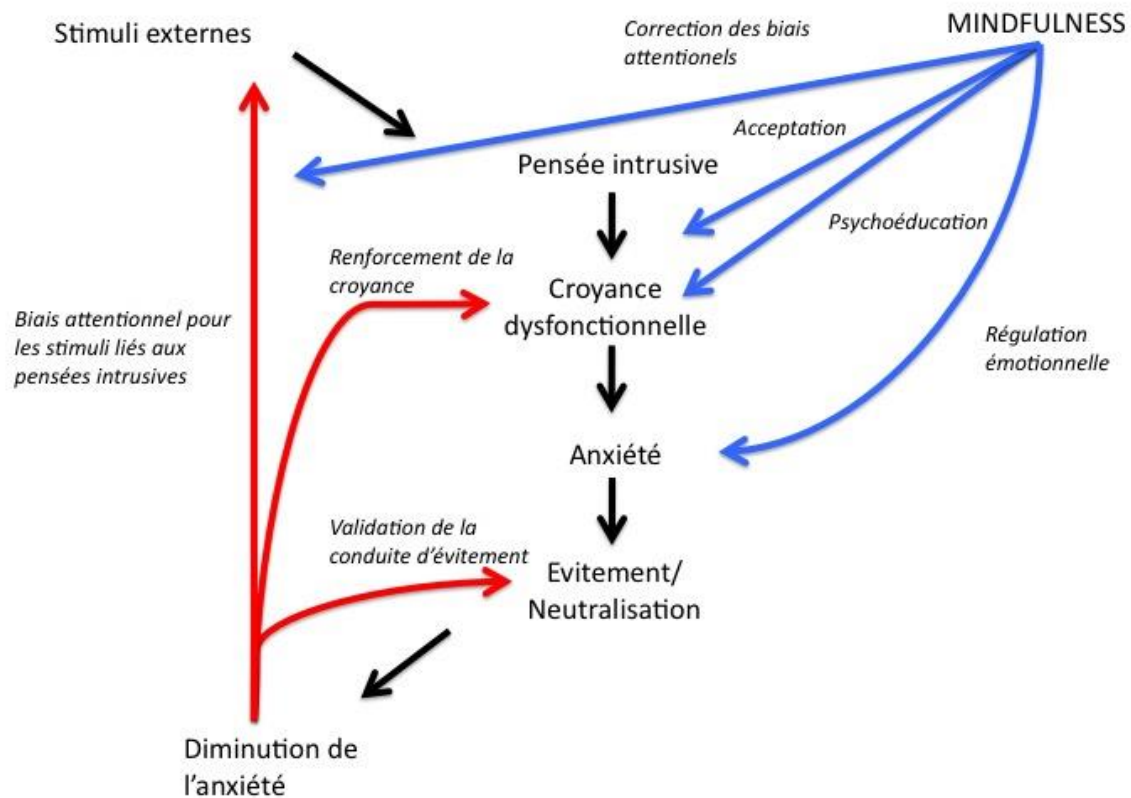


Figure 3.6 Modèle cognitif d'action potentielle des thérapies mindfulness dans le TOC. En bleu, les mécanismes atténuateurs de la symptomatologie. En rouge, les mécanismes renforçateurs

Une autre question pertinente à ce stade est l'utilisation dans le traitement du TOC d'une thérapie MBSR ou MBCT « classique », adaptée à la dépression, ne comprenant à priori pas d'éléments psychothérapeutiques spécifiques au trouble obsessionnel compulsif, ou d'une thérapie MBCT qui serait adaptée spécifiquement au TOC.

Nos travaux, qui étudiaient des patient intégrés à un groupe MBSR et un groupe MBCT adressé à des patients souffrant de trouble de l'humeur, ne permettent pas de répondre précisément à cette question.

Pour autant, on peut envisager, au vu de la tendance favorable observée dans l'étude, que la thérapie mindfulness (MBCT ou MBSR) agit de manière ciblée sur des mécanismes cognitifs (régulation émotionnelle de l'anxiété, correction des biais attentionnels) pouvant être commun à plusieurs pathologies (notamment le trouble anxieux généralisé et l'épisode dépressif majeur), et ne nécessite pas d'adaptation particulière pour le traitement des patients TOC.

Cependant, cette vision de la psychothérapie ne prend pas en compte l'aspect de psychoéducation de la MBCT, qui cible un des mécanismes cognitifs fondamentaux du TOC, les croyances dysfonctionnelles (Fusion action-pensée, sentiment de responsabilité excessive, etc).

On peut poser l'hypothèse, à partir de ce constat, que la thérapie mindfulness la plus efficace pour le TOC serait une thérapie MBCT intégrant des éléments de psychoéducation spécifiques au TOC.

3.5.6) Limites

Parmi les critiques pouvant être formulées à l'issue de cette étude, la plus évidente est inhérente au statut de protocole « pilote » : l'effectif inclus (N=8) est trop faible pour obtenir des résultats significatifs et pour que l'amélioration clinique constatée chez une majorité des participants puisse être interprétée comme une preuve de l'efficacité des thérapies mindfulness dans le TOC.

D'une façon similaire, une étude évaluant l'efficacité de cette thérapie devra prendre en compte les thérapies existantes et mettre en place un groupe « contrôle », bénéficiant d'un traitement de référence, EPR ou traitement antidépresseur sérotoninergique.

Comme pour toute thérapeutique, la preuve de l'efficacité des thérapies mindfulness ne pourra être apportée que par un essai contrôlé randomisé.

Un autre point important à considérer est que les deux parties de l'étude, parisiennes et genevoises, présentaient des différences considérables : au delà des conditions pratiques de réalisations de la thérapie et du protocole, les deux thérapies étaient différentes (MBCT à Paris, MBSR à Genève). Par ailleurs, les groupes de patients différaient également sensiblement, notamment du fait de la présence de comorbidités (Episode dépressif majeur, trouble anxieux généralisé) dans le groupe suisse.

Par ailleurs, nous n'avons pas intégré à l'analyse de nos résultats l'évolution potentielle de ces comorbidités, notamment la diminution éventuelle d'une symptomatologie dépressive, potentiellement induite par la MBCT, pouvant influencer positivement sur la sévérité du TOC.

Cet ensemble de limites fait que les résultats de notre étude ne peuvent être considérés comme établissant scientifiquement l'efficacité des thérapies mindfulness dans le TOC. Les études ultérieures cherchant à démontrer cette efficacité devront les prendre en compte en proposant des protocoles incluant plus de patient, dans des conditions permettant l'établissement de résultats valides scientifiquement.

CONCLUSION

En conclusion, bien que le traitement du trouble obsessionnel-compulsif ait connu de nombreuses améliorations ces dernières années, de nombreux patients présentent des résistances importantes. Dans ce contexte, l'application des thérapies mindfulness au TOC semble une piste intéressante, au vu de l'efficacité de ce type de psychothérapie dans d'autres pathologies. On a vu que ce nouveau type de psychothérapie pouvait agir de manière ciblée sur certains mécanismes cognitifs de la maladie, et que cette action spécifique peut servir de base au développement d'une thérapie mindfulness adaptée au TOC. Le protocole que nous avons mis en place tente de poser les bases du développement de cette thérapie, et ses résultats, bien que très incomplets, semblent suffisamment encourageants pour nous inciter à poursuivre nos recherches dans cette voie.

Obsessive-Compulsive Disorder

Diagnostic Criteria

300.3 (F42)

A. Presence of obsessions, compulsions, or both:

Obsessions are defined by (1) and (2):

1. Recurrent and persistent thoughts, urges, or images that are experienced, at some time during the disturbance, as intrusive and unwanted, and that in most individuals cause marked anxiety or distress.
2. The individual attempts to ignore or suppress such thoughts, urges, or images, or to neutralize them with some other thought or action (i.e., by performing a compulsion).

Compulsions are defined by (1) and (2):

1. Repetitive behaviors (e.g., hand washing, ordering, checking) or mental acts (e.g., praying, counting, repeating words silently) that the individual feels driven to perform in response to an obsession or according to rules that must be applied rigidly.
2. The behaviors or mental acts are aimed at preventing or reducing anxiety or distress, or preventing some dreaded event or situation; however, these behaviors or mental acts are not connected in a realistic way with what they are designed to neutralize or prevent, or are clearly excessive.

Note: Young children may not be able to articulate the aims of these behaviors or mental acts.

- B.** The obsessions or compulsions are time-consuming (e.g., take more than 1 hour per day) or cause clinically significant distress or impairment in social, occupational, or other important areas of functioning.
- C.** The obsessive-compulsive symptoms are not attributable to the physiological effects of a substance (e.g., a drug of abuse, a medication) or another medical condition.
- D.** The disturbance is not better explained by the symptoms of another mental disorder (e.g., excessive worries, as in generalized anxiety disorder; preoccupation with appearance, as in body dysmorphic disorder; difficulty discarding or parting with possessions, as in hoarding disorder; hair pulling, as in trichotillomania [hair-pulling disorder]; skin picking, as in excoriation [skin-picking] disorder; stereotypies, as in stereotypic movement disorder; ritualized eating behavior, as in eating disorders; preoccupation with substances or gambling, as in substance-related and addictive disorders; preoccupation with having an illness, as in illness anxiety disorder; sexual urges or fantasies, as in paraphilic disorders; impulses, as in disruptive, impulse-control, and conduct disorders; guilty ruminations, as in major depressive disorder; thought insertion or delusional preoccupations, as in schizophrenia spectrum and other psychotic disorders; or repetitive patterns of behavior, as in autism spectrum disorder).

Specify if:

With good or fair insight: The individual recognizes that obsessive-compulsive disorder beliefs are definitely or probably not true or that they may or may not be true.

With poor insight: The individual thinks obsessive-compulsive disorder beliefs are probably true.

With absent insight/delusional beliefs: The individual is completely convinced that obsessive-compulsive disorder beliefs are true.

Specify if:

Tic-related: The individual has a current or past history of a tic disorder.

Annexe 2

Groupes de mots utilisés dans le test de Stroop émotionnel (TOC de vérification)

	Frequence films	Frequence livres	Nombre de lettres	Nombre de phonemes
TOC +				
assuré	10,35	20,48	6	5
rangé	5,46	10,06	5	4
certain	67,38	109,05	7	5
parfait	83,9	35,81	7	5
protégé	12,58	12,3	7	7
vérifié	22,21	4,53	7	7
exact	38,58	76,66	5	5
net	19,93	38,1	3	3
	32,54875	38,37375		
Moyenne	35,46125*		47	41
TOC -				
désastreuse	0,92	2,23	11	9
doute	135,34	361,35	5	3
échec	15,47	21,76	5	4
fatal	5,37	12,3	5	5
faux	104,31	77,76	4	2
nul	59,3	58,43	3	3
blesé	70,67	38,11	6	5
incertain	1,49	8,78	9	6
	49,10875	72,59		
Moyenne :	60,849375*		48	37
Gen +				
chance	334,02	114,05	6	3
mignon	50,82	8,18	6	4
bijou	8,37	11,96	5	4
magie	25,58	15,14	5	4
relax	13,92	0,95	5	6
espérance	4,1	18,31	9	7
super	226,31	9,79	5	5
agréable	38,96	32,9	8	8
	87,76	26,41		
Moyenne :	57,085*		49	41
Gen -				
Haine	31,49	49,39	5	4
pire	130,41	71,69	4	3
fièvre	24,23	38,58	6	5
irradié	0,27	0,27	7	6
bombe	48,7	15	5	3
pistolet	31,63	14,8	8	7
serpent	20,91	13,24	7	5
diable	91,8	53,92	6	5
	47,43	32,11125		
Moyenne :	39,770625*		48	38
NEUTRE				
évaluer	228,57	197,64	7	5
talon	4,03	12,36	5	4
kilogramme	0,14	0,07	10	8
fil	51,83	75,95	3	3
jambe	46,31	49,93	5	3
tenue	23,96	40,81	5	4
bouton	21,29	21,55	6	4
étendue	5,25	29,8	7	5
	47,6725	53,51375		
Moyenne :	50,593125*		48	36

TOC + : Mots ayant une valence positive pour les patients souffrant de TOC

TOC - : Mots ayant une valence négative pour les patients souffrant de TOC

Gen + : Mots ayant une valence positive pour la population générale

Gen - : Mots ayant une valence négative pour la population générale

Neutre : Mots de valence neutre pour les patients souffrant de TOC et en population générale.

* P>0,05, Test de Mann-Whitney

Groupes de mots utilisés dans le test de Stroop émotionnel (TOC de lavage)

	Frequence films	Frequence livres	Nombre de lettres	Nombre de phonemes
TOC +				
impeccable	5,67	8,24	10	7
pur	26,48	44,59	3	3
sain	13,89	8,58	4	2
rangé	5,46	10,06	5	4
propre	128,82	162,84	6	5
propreté	2,17	7,97	8	8
protégé	12,58	12,3	7	7
santé	88,58	52,43	5	4
	35,45625	38,37625		
Moyenne :	36,91625		48	40
TOC -				
négligé	3,46	6,21	7	7
urine	4,96	6,48	5	4
sale	120,13	74,86	4	3
doute	135,48	361,35	5	3
microbe	1,86	1,15	7	6
souillé	2,29	4,19	7	4
maladie	52,18	49,59	7	6
douteux	2,23	10,2	7	4
	40,32375	64,25375		
Moyenne :	52,28875*		49	37
Gen +				
chance	334,02	114,05	6	3
mignon	50,82	8,18	6	4
bijou	8,37	11,96	5	4
magie	25,58	15,14	5	4
relax	13,92	0,95	5	6
espérance	4,1	18,31	9	7
super	226,31	9,79	5	5
agréable	38,96	32,9	8	8
	87,76	26,41		
Moyenne :	57,085*		49	41
Gen -				
Haine	31,49	49,39	5	4
pire	130,41	71,69	4	3
fièvre	24,23	38,58	6	5
irradié	0,27	0,27	7	6
bombe	48,7	15	5	3
pistolet	31,63	14,8	8	7
serpent	20,91	13,24	7	5
diable	91,8	53,92	6	5
	49,70714286	29,64285714		
Moyenne :	39,675*		48	38
NEUTRE				
évaluer	228,57	197,64	7	5
talon	4,03	12,36	5	4
kilogramme	0,14	0,07	10	8
fil	51,83	75,95	3	3
jambe	46,31	49,93	5	3
tenuë	23,96	40,81	5	4
bouton	21,29	21,55	6	4
étendue	5,25	29,8	7	5
	47,6725	53,51375		
Moyenne :	50,593125*		48	36

TOC + : Mots ayant une valence positive pour les patients souffrant de TOC

TOC - : Mots ayant une valence négative pour les patients souffrant de TOC

Gen + : Mots ayant une valence positive pour la population générale

Gen - : Mots ayant une valence négative pour la population générale

Neutre : Mots de valence neutre pour les patients souffrant de TOC et en population générale.

* P>0,05, Test de Mann-Whitney

Annexe 3 : Critères d'inclusion parisien et genevois dans le protocole MEDITOC

Groupe Français	Groupe Suisse
<ul style="list-style-type: none"> • Critères d'inclusion - avoir entre 18 et 75 ans - répondre aux critères diagnostiques du DSM-IV pour le TOC - comprendre et accepter les contraintes de l'étude - donner son consentement écrit à l'étude • Critères de non-inclusion - présenter une affection organique majeure, et notamment neurologique - présenter une des contre-indications à un examen en IRM (pacemaker, objets métalliques, clips chirurgicaux,...) - répondre aux critères diagnostiques correspondant à un trouble principal actuel de l'axe I du DSM-IV - être suivi actuellement en thérapie cognitive et comportementale par un psychologue. - avoir un traitement médicamenteux non stabilisé deux mois avant l'inclusion dans le protocole. - présenter un risque suicidaire moyen ou élevé . 	<ul style="list-style-type: none"> • Critères d'inclusion - avoir au moins 18 ans - répondre aux critères diagnostiques du DSM-IV pour le TOC - comprendre et accepter les contraintes de l'étude - donner son consentement écrit à l'étude • Critères de non-inclusion - présenter une affection organique majeure, et notamment neurologique - présenter une des contre-indications à un examen en IRM (pacemaker, objets métalliques, clips chirurgicaux,...) - être suivi actuellement en thérapie cognitive et comportementale par un psychologue. - présenter un risque suicidaire moyen ou élevé .

Annexe 4

Résultats de l'évaluation clinique standardisée de la sévérité du TOC avant (V1) et après la thérapie.

Ordre d'inclusion	YBOCS_O_V1	YBOCS_C_V1	YBOCS_T_V1	YBOCS_O_V3	YBOCS_C_V3	YBOCS_T_V3
P01	10	9	19	16	10	26
P02	14	15	29	14	14	28
P03	13	10	23	9	7	16
P04	10	9	19	9	7	16
P05	11	9	20	9	8	17
P06	12	16	28	14	14	28
P07	9	12	21	10	12	22
P08	7	7	14	3	3	6
YBOCS moyenne			21,625			19,875
Ecart-type			4,955156045			7,605214377
p						0,165704501

Bibliographie

Abramowitz, J. S., Nelson, C. A., Rygwall, R., & Khandker, M. (2007). The cognitive mediation of obsessive-compulsive symptoms: a longitudinal study. *Journal of Anxiety Disorders, 21*(1), 91-104

Abramowitz, J. S. The Psychological Treatment of Obsessive–Compulsive Disorder *Canadian Journal of Psychiatry.* (2006). 51:407–416

Abramowitz, J. S., Taylor, S., & McKay, D. (2009). Obsessive-compulsive disorder. *The Lancet, 374*(9688), 491–499. doi:10.1016/S0140-6736(09)60240-3

Ackerman, D. L., & Greenland, S. (2002). Multivariate meta-analysis of controlled drug studies for obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychopharmacology, 22*(3), 309-317

Alexander GE, DeLong MR, Strick PL, (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu. Rev. Neuroscience 9*:357–81

Alexander GE, Crutcher MD, (1990). Functional architecture of basal ganglia circuits: neural substrates of parallel processing. *Trends Neurosci 13*:266-271.

Allen, M., Dietz, M., Blair, K. S., van Beek, M., Rees, G., Vestergaard-Poulsen, P., et al. Cognitive-affective neural plasticity following active-controlled mindfulness intervention. *Journal of Neuroscience, 32*(44) (2012).

Alptekin K, Degirmenci B, Kivircik B, Durak H, Yemez B, Derebek E, et al (2001): Tc-99m HMPAO brain perfusion SPECT in drug-free obsessive-compulsive patients without depression. *Psychiatry research 107*:51-56.

American Psychiatric Association. APA (2006). Practice Guideline for the Treatment of Patients With Obsessive-Compulsive Disorder.

American Psychiatric Association, 2013. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th ed. American Psychiatric Association, Washington, DC.

André C. (2010) : La méditation de Pleine Conscience. *Cerveau & Psycho*, 41 : 18-24.

Anholt, G. E., Emmelkamp, P. M. G., Cath, D. C., van Oppen, P., Nelissen, H., & Smit, J. H. (2004). Do patients with OCD and pathological gambling have similar dysfunctional cognitions? *Behaviour Research and Therapy*, 42(5), 529-537

Aouizerate, B., Guehl, D., Cuny, E., Rougier, A., Bioulac, B., Tignol, J., & Burbaud, P. (2004). Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Progress in neurobiology*, 72(3), 195–221. doi:10.1016/j.pneurobio.2004.02.004

Baer, R. A., Smith, G. T., Hopkins, J., Krietemeyer, J., & Toney, L. (2006). Using Self-Report Assessment Methods to Explore Facets of Mindfulness. *Assessment*, 13(1), 27–45. doi:10.1177/1073191105283504

Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Tezcan E, Poyraz AK (2007): Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry* 31:46-52.

Barr, L. C., Goodman, W. K., Price, L. H., McDougle, C. J., & Charney, D. S. (1992). The serotonin hypothesis of obsessive compulsive disorder: implications of pharmacologic challenge studies. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 53 Suppl, 17-28

Beck, A.T. (1975). *Cognitive therapy and the emotional disorders*. Madison, CT: International Universities Press, Inc

Beech HR (1971): Ritualistic activity in obsessional patients. *Journal of psychosomatic research* 15:417-422.

Belayachi, S., & Van der Linden, M. (2010). Feeling of doing in obsessive-compulsive checking. *Consciousness and Cognition*, 19(2), 534-546. doi:10.1016/j.concog.2010.02.001

Ben-Pazi, A., Szechtman, H., & Eilam, D. (2001). The morphogenesis of motor rituals in rats treated chronically with the dopamine agonist quinpirole. *Behavioral Neuroscience*, 115(6), 1301-1317

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. *Molecular Psychiatry*, 11(7), 622-632.

Böhm, K., & Voderholzer, U. (2010). Use of EMDR in the Treatment of Obsessive-Compulsive Disorders: A Case Series *Verhaltenstherapie*, 20(3), 175-181

Bondolfi Guido, Jermann Françoise, Zermatten Ariane (2011), « Les approches psychothérapeutiques basées sur la pleine conscience (mindfulness). Entre vogue médiatique et applications cliniques fondées sur des preuves», *Psychothérapies* 3/2011 (Vol. 31) , p. 167-174

Bouvard, M., & Cottraux, J. (1997). Comparative study of normal subjects and obsessive compulsive subjects on intrusive thoughts and memory. *L'Encéphale*, 23(3), 175-179

Bouvard, M. (2006). Les troubles obsessionnels compulsifs : principes, thérapies, applications. Paris : Elsevier Masson S.A.S

Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JR, Weisskoff RM, Kennedy DN, et al (1996): Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry* 53:595-606.

Brown, K. W., & Ryan, R. M. (2003). The benefits of being present: Mindfulness and its role in psychological well-being. *Journal of Personality and Social Psychology*, 84(4), 822–848. doi:10.1037/0022-3514.84.4.822

Burguière, E., Monteiro, P., Feng, G., & Graybiel, A. M. (2013). Optogenetic stimulation of lateral orbitofronto-striatal pathway suppresses compulsive behaviors. *Science*, 340(6137), 1243–1246.

Busatto GF, Zamignani DR, Buchpiguel CA, Garrido GE, Glabus MF, Rocha ET, et al (2000): A voxel-based investigation of regional cerebral blood flow abnormalities in obsessive-compulsive disorder using single photon emission computed tomography (SPECT). *Psychiatry research* 99:15-27.

Catapano, F., Perris, F., Fabrazzo, M., Cioffi, V., Giacco, D., De Santis, V., & Maj, M. (2010). Obsessive-compulsive disorder with poor insight: a three-year prospective study. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 34(2), 323–330. doi:10.1016/j.pnpbp.2009.12.007

Churchill R, Moore THM, Furukawa TA, Caldwell DM, Davies P, Jones H, Shinohara K, Imai H, Lewis G, Hunot V. 'Third wave' cognitive and behavioural therapies versus treatment as usual for depression. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 10. Art. No.: CD008705. DOI: 10.1002/14651858.CD008705.pub2.

Clark DA. Cognitive-behavioral therapy for OCD. New York (NY): Guilford Press; 2004.

Coles, M. E., Frost, R. O., Heimberg, R. G., & Rhéaume, J. (2003). "Not just right experiences": perfectionism, obsessive-compulsive features and general psychopathology. *Behaviour Research and Therapy*, 41(6), 681–700. doi:10.1016/S0005-7967(02)00044-X

Corbetta, M., and Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 201–215.

Denys, D., Zohar, J., & Westenberg, H. G. M. (2004). The role of dopamine in obsessive-compulsive disorder: preclinical and clinical evidence. *The Journal of Clinical Psychiatry, 65 Suppl 14*, 11-17

DeVeugh-Geiss, J., Landau, P., & Katz, R. (1989). Preliminary results from a multicenter trial of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology Bulletin, 25(1)*, 36-40

Didonna, F (2013) Mindfulness and Obsessive-Compulsive Disorder: Developing a Way to Trust and Validate One's Internal Experience, *Clinical handbook of mindfulness* 189–220. Berlin: Springer.

Eddy KT, Dutra L, Bradley R, Westen DA. A multidimensional meta-analysis of psychotherapy and pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. *Clin Psychol Rev* 2004; **24**: 1011–30.

Eisen JL, Phillips KA, Baer L, Beer DA, Atala KD, Rasmussen SA. The Brown Assessment of Beliefs Scale: Reliability and validity. *Am J Psychiatry.* 1998; 155:102–108. [PubMed: 9433346]

Emmelkamp, P. (1982). *Phobic and obsessive-compulsive disorders : theory, research, and practice*. New York: Plenum Press.

Emmelkamp PMG, Beens H. (1991) Cognitive therapy with obsessive-compulsive disorder: a comparative evaluation. *Behav Res Ther*;29:293–300.

Fan, J., McCandliss, B. D., Sommer, T., Raz, A., and Posner, M. I. (2002). Testing the efficiency and independence of attentional networks. *J. Cogn. Neurosci.* 14, 340–347.

Farb, N. A. S., Anderson, A. K., Mayberg, H., Bean, J., McKeon, D., & Segal, Z. V. (2010). Minding one's emotions: Mindfulness training alters the neural expression of sadness. *Emotion, 10(1)*, 25–33. doi:10.1037/a0017151

Fairfax, H (2008) The Use of Mindfulness in Obsessive Compulsive Disorder: Suggestions for Its Application and Integration in Existing Treatment, *Clin. Psychol. Psychother.* 15, 53–59 (2008)

Fitzgerald KD, Welsh RC, Gehring WJ, Abelson JL, Himle JA, Liberzon I, et al (2005): Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry* 57:287-294.

Foa EB, Kozak MJ, Goodman WK, et al. DSM-IV field trial: Obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry.* 1995; 152:90–96. [PubMed: 7802127]

Foa EB, Liebowitz MR, Kozak MJ, Davies S, Campeas R, Franklin ME, et al, (2005);. Treatment of obsessive-compulsive disorder by exposure and ritual prevention, clomipramine, and their combination: a randomized, placebo controlled trial. *American Journal of Psychiatry* 162:151–61

Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Versiani M (2006). The descriptive epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*; **30**: 327–37.

Freeston, M. H., Rhéaume, J., & Ladouceur, R. (1996). Correcting faulty appraisals of obsessional thoughts. *Behaviour Research and Therapy*, 34(5-6), 433-446

Freeston MH, Ladouceur R, Gagnon F, Thibodeau N, Rheume J, Letarte H, and others. (1997) Cognitive-behavioral treatment of obsessive thoughts: a controlled study. *J Consult Clin Psychol* ;65:405–13.

Freud S. La prédisposition à la névrose obsessionnelle.(1929) *Revue Française de Psychanalyse* 3:437-447.

Freud S. Remarques sur un cas de névrose obsessionnelle. (1954) "L'Homme aux rats". In Cinq psychanalyses. *PUF, Paris (publication originale en 1909)*.

Gehring WJ, Himle J, Nisenson LG (2000): Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Sci* 11:1-6.

Goodman, W. K., Price, L. H., & Rasmussen, S. A. (1989). The Yale-Brown obsessive compulsive scale: I. Development, use, and reliability. *Archives of général Psychiatry*

Goldin, P. R., & Gross, J. J. (2010). Effects of mindfulness-based stress reduction (MBSR) on emotion regulation in social anxiety disorder. *Emotion*, 10(1), 83–91. doi:10.1037/a0018441

Gross R, Sasson Y, Chopra M, Zohar J. Biological models of obsessive-compulsive disorder: the serotonin hypothesis. In: Swinson RP, Antony MM, Rachman S, Richter MA, eds. *Obsessive-compulsive disorder: theory, research, and treatment*. New York: Guilford, 1998; 141–53.

Gross, J.J., 1998. The emerging field of emotion regulation: an integrative review. *Rev. Gen. Psychol.* 2, 271

Hajcak G, Simons RF (2002): Error-related brain activity in obsessive-compulsive undergraduates. *Psychiatry research* 110:63-72

Harkness, E. L., Harris, L. M., Jones, M. K., & Vaccaro, L. (2009). No evidence of attentional bias in obsessive compulsive checking on the dot probe paradigm. *Behaviour Research and Therapy*, 47(5), 437–443. doi:10.1016/j.brat.2009.02.004

Hesse, S., Müller, U., Lincke, T., Barthel, H., Villmann, T., Angermeyer, M. C., et al. (2005). Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 140(1), 63-72

Heyman I, Fombonne E, Simmons H, Ford T, Meltzer H, Goodman R. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in the British nationwide survey of child mental health. *Int Rev Psychiatry* 2003; 15: 178–84.

Hölzel, B. K., Hoge, E. A., Greve, D. N., Gard, T., Creswell, J. D., Brown, K. W., et al. (2013). Neural mechanisms of symptom improvements in generalized anxiety disorder following mindfulness training. *NeuroImage: Clinical*, 2, 448–458. doi:10.1016/j.nicl.2013.03.011

Insel, T.R., (1992). Toward a neuroanatomy of obsessive compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 49, 739–744.

Ives-Deliperi, V. L., Solms, M., & Meintjes, E. M. (2011). The neural substrates of mindfulness: An fMRI investigation. *Social Neuroscience*, 6(3), 231–242. doi:10.1080/17470919.2010.513495

Iyo, M., Sekine, Y., Matsunaga, T., Tsukamoto, T., Takei, N., & Mori, N. (1999). Methamphetamine-associated obsessional symptoms and effective risperidone treatment: a case report. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 60(5), 337-338

Jaafari, N., Rachid, F., Rotge, J.-Y., Polosan, M., El-Hage, W., Belin, D., et al. (2012). Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a review. *World Journal of Biological Psychiatry*, 13(3), 164–177. doi:10.3109/15622975.2011.575177

Jenike MA. (1993) Obsessive-compulsive disorder: efficacy of specific treatments as assessed by controlled trials. *Psychopharmacol Bull*;29:487–99

Julien, D., O'Connor, K. P., & Aardema, F. (2007). Intrusive thoughts, obsessions, and appraisals in obsessive-compulsive disorder: a critical review. *Clinical Psychology Review*, 27(3), 366-383

Kabat-Zinn, J., Lipworth, L., Burney, R., & Sellers, W. (1987). Four-Year Follow-Up of a Meditation-Based Program for the Self-Regulation of Chronic Pain: Treatment Outcomes and Compliance. *The Clinical Journal of Pain*, 3(1), 60

Kabat-Zinn, J., Massion, A. O., Kristeller, J., Peterson, L. G., Fletcher, K. E., Pbert, L., et al. (1992). Effectiveness of a meditation-based stress reduction program in the treatment of anxiety disorders. *The American journal of psychiatry*, 149(7), 936–943.

Kerns, J.G., Cohen, J.D., MacDonald, A.W. III, Cho, R.Y., Stenger, V.A., Carter, C.S. (2004). Anterior cingulate, conflict monitoring, and adjustments in control. *Science*, 303, 1023–6.

Khanna, S., John, J. P., & Reddy, L. P. (2001). Neuroendocrine and behavioral responses to mCPP in Obsessive-Compulsive Disorder. *Psychoneuroendocrinology*, 26(2), 209-223

Külz, A. K., Landmann, S., Cludius, B., Hottenrott, B., Rose, N., Heidenreich, T., et al. (2014). Mindfulness-based cognitive therapy in obsessive-compulsive disorder: protocol of a randomized controlled trial. *BMC Psychiatry*, 14(1), 314. doi:10.1186/s12888-014-0314-8

Kulz AK, Hertenstein E, Rose N, Heidenreich T, Herbst N, Thiel N, Nissen C, Voderholzer U (2013): Achtsamkeitsbasierte kognitive therapie (MBCT) bei Zwangsstörungen. *Verhaltenstherapie und psychosoziale Praxis*, 45:327–344.

Kurlan R, Johnson D, Kaplan EL, Tourette Syndrome Study Group: Streptococcal infection and exacerbations of childhood tics and obsessive-compulsive symptoms: a prospective blinded cohort study. *Pediatrics* 2008; 121: 1188–1197.

Leckman, J. F., Denys, D., Simpson, H. B., Mataix-Cols, D., Hollander, E., Saxena, S., et al. (2010). Obsessive-compulsive disorder: a review of the diagnostic criteria and possible subtypes and dimensional specifiers for DSM-V. *Depression and anxiety*, 27(6), 507–527. doi:10.1002/da.20669

Lindsay M, Crino R, Andrews G. Controlled trial of exposure and response prevention in obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry* (1997);171:135–9.

Lutz, A., Slagter, H. A., Dunne, J. D., and Davidson, R. J. (2008). Attention regulation and monitoring in meditation. *Trends Cogn. Sci.* 12, 163–169.

Lutz J, Herwig U, Opialla S, Hittmeyer A, Jäncke L, Rufer M, Grosse Holtforth M, Brühl AB. (2013.) Mindfulness and Emotion Regulation - an fMRI Study, *Soc Cogn Affect Neurosci.*

Malinowski P (2013) , Neural mechanisms of attentional control in mindfulness meditation, *Frontiers in Neuroscience* 7, 8-1 8-11.

Mallet, L., Mesnage, V., Houeto, J.-L., Pelissolo, A., Yelnik, J., Behar, C., et al. (2002). Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet*, 360(9342), 1302–1304. doi:10.1016/S0140-6736(02)11339-0

Mallet, L., Schüpbach, M., N'Diaye, K., Remy, P., Bardinet, E., Czernecki, V., et al. (2007). Stimulation of subterritories of the subthalamic nucleus reveals its role in the integration of the emotional and motor aspects of behavior. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 104(25), 10661–10666. doi:10.1073/pnas.0610849104

Mallet, L., Polosan, M., Polosan, M., Jaafari, N., Jaafari, N., Baup, N., et al. (2008). Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive–Compulsive Disorder. *New England Journal of Medicine*, 359(20), 2121–2134. doi:10.1056/NEJMoa0708514

Marlatt G.A., Kristeller J.L. (1999) : Mindfulness and meditation, in : Miller W.R. (Ed.) : *Integrating spirituality into treatment : Resources for practitioners*. Washington, DC, American Psychological Association, pp. 67-84.

Mataix-Cols D, Rauch S, Baer L, et al. Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2002; **159**: 263–68.

Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A, Phillips ML. (2004) Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 2004Jun;61(6):564-76

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. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 11(3), 175-184

McKay, D., Sookman, D., Neziroglu, F., Wilhelm, S., Stein, D. J., Kyrios, M., et al. (2015). Efficacy of cognitive-behavioral therapy for obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 227(1), 104–113. doi:10.1016/j.psychres.2015.02.004

McLean PD, Whittal ML, Thordarson DS, Taylor S, Sochting I, Koch WJ, (2001) Cognitive versus behavior therapy in the group treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Consult Clin Psychol*;69:205–14.

Menzies, L., Chamberlain, S. R., Laird, A. R., Thelen, S. M., Sahakian, B. J., Bullmore, E. T., & Bullmore, E. T. (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 32(3), 525–549. doi:10.1016/j.neubiorev.2007.09.005

Meyer, V. (1966). Modification of expectations in cases with obsessional rituals. *Behaviour Research and Therapy*, 4(1-2), 273–280. doi:10.1016/0005-7967(66)90083-0

Meyer V, Levy R, Schnurer A. (1974) The behavioral treatment of obsessive-compulsive disorders. In: Beech HR, editor. *Obsessional states*. London (UK): Methuen;. p 233–58.

Miller, J. J., Fletcher, K., & Kabat-Zinn, J. (1995). Three-year follow-up and clinical implications of a mindfulness meditation-based stress reduction intervention in the treatment of anxiety disorders. *General Hospital Psychiatry*

Moore, A., and Malinowski, P. (2009). Meditation, mindfulness and cognitive flexibility. *Conscious. Cogn.* 18, 176–186.

Morgieue, M., Clair, A. H., Saulton, A., N'Diaye, K., Pelissolo, A., & Mallet, L. (2011). P02-379 - Objective and subjective improvement after a new form of cognitive and behavioral therapy for obsessive compulsive disorder patients. *European Psychiatry*, 26, 975

Morgiève, M., N'Diaye, K., Haynes, W. I. A., Granger, B., Clair, A. H., Pelissolo, A., & Mallet, L. (2013). Dynamics of psychotherapy-related cerebral haemodynamic changes in obsessive compulsive disorder using a personalized exposure task in functional magnetic resonance imaging. *Psychological Medicine*, 1–13.

Mowrer OH (1960): Learning theory and behavior. *Wiley, New York*.

Muller, J., & Roberts, J. E. (2005). Memory and attention in Obsessive–Compulsive Disorder: a review. *Journal of Anxiety Disorders*, 19(1), 1–28. doi:10.1016/j.janxdis. 2003.12.001

Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, et al (2005a): Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: a functional magnetic resonance imaging study. *Biological psychiatry* 57:901-910.

Nakatani, E. (2011) Children with very early onset obsessive-compulsive disorder: clinical features and treatment outcome. *J. Child Psychol. Psychiatry* 52, 1261–1268 (2011).

Nambu, A., Tokuno, H., & Takada, M. (2002). Functional significance of the cortico–subthalamo–pallidal “hyperdirect” pathway. *Neuroscience Research*, 43(2), 111–117. doi:10.1016/S0168-0102(02)00027-5

NATIONAL INSTITUTE FOR HEALTH AND CLINICAL EXCELLENCE (NICE).(2006) Core interventions in the treatment of obsessive compulsive disorder and body dysmorphic disorder. The British Psychological Society & The Royal College of Psychiatrists.

Pagnoni, G., and Cekic, M. (2007). Age effects on gray matter volume and attentional performance in Zen meditation. *Neurobiol. Aging* 28, 1623–1627.

Pallanti, S., & Quercioli, L. (2006). Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: Methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 30(3), 400-412.

Pallanti S. Transcultural observations of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2008; **165**: 169–70.

Pauls, D. L., Abramovitch, A., Rauch, S. L., & Geller, D. A. (2014). Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 15(6), 410–424. doi:10.1038/nrn3746

Pavlov IP (1927): Conditioned reflexes. London: Routledge and Kegan Paul.

Pitman RK (1987): A cybernetic model of obsessive-compulsive psychopathology. *Comprehensive psychiatry* 28:334-343.

Posner, M. I., and Petersen, S. E. (1990). The attention system of the human brain. *Annu. Rev. Neurosci.* 13, 25–42.

Rachman S (1997): A cognitive theory of obsessions. *Behaviour research and therapy* 35:793-802.

Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., & Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2), 676–682. doi:10.1073/pnas.98.2.676

Radua, J., van den Heuvel, O. A., Surguladze, S., & Mataix-Cols, D. (2010). Meta-analytical Comparison of Voxel-Based Morphometry Studies in Obsessive-Compulsive Disorder vs Other Anxiety Disorders. *Archives of General Psychiatry*, 67(7), 701–711. doi:10.1001/archgenpsychiatry.2010.70

Rao, N. P., Arasappa, R., Reddy, N. N., Venkatasubramanian, G., & Reddy, Y. C. J. (2010). Emotional interference in obsessive-compulsive disorder: A neuropsychological study using optimized emotional Stroop test. *Psychiatry Research*, 180(2-3), 99–104. doi:10.1016/j.psychres.2009.10.017

Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, et al (1994): Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Archives of general psychiatry* 51:62-70.

Rotge J-Y, Guehl, D., Dilharreguy, B. (2008). Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience : JPN*, 33(5), 405.

Rotge, J. Y., Guehl, D., Dilharreguy, B., Tignol, J., & Bioulac, B. (2009). Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* ;65:75–83 doi:10.1016

Saba, G., Moukheiber, A., & Pelissolo, A. (2015). Transcranial cortical stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorders: efficacy studies. *Current psychiatry reports*, 17(5), 36. doi:10.1007/s11920-015-0571-3

Salkovskis PM (1985): Obsessional-compulsive problems: a cognitive-behavioural analysis. *Behaviour research and therapy* 23:571-583.

Saxena, S. & Rauch, S. L. Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr. Clin. North Am.* 23, 563–586 (2000).

Schwartz JM, Stoessel PW, Baxter LR, Jr., Martin KM, Phelps ME (1996): Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Archives of general psychiatry* 53:109-113.

Segal ZV, Williams JMG, Teasdale JD. Mindfulness-based cognitive therapy for depression. New York: Guildford Press; 2002.

Sheehan, D. V., Lecrubier, Y., & Sheehan, K. H. (1998). The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *Journal of clinical Psychiatry*

Shin LM, Liberzon I. (2010) The Neurocircuitry of fear, stress, and anxiety disorders. *Neuropsychopharmacology*;35:169–191.

Simpson, H. B., Liebowitz, M. R., Foa, E. B., Kozak, M. J., Schmidt, A. B., Rowan, V. Post-treatment effects of exposure therapy and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Depression and Anxiety*, 19(4), (2004) 225-233

Skinner B F The generic nature of the concepts of stimulus and response. *Journal of General Psychology*, 1935, 12, 40-65.

Slagter, H. A., Lutz, A., Greischar, L. L., Francis, A. D., Nieuwenhuis, S., Davis, J. M., et al. (2007). Mental training affects distribution of limited brain resources. *PLoS Biol.* 5:e138. doi: 10.1371/journal.pbio.0050138

Slagter, H. A., Lutz, A., Greischar, L. L., Nieuwenhuis, S., and Davidson, R. J. (2009). Theta phase synchrony and conscious target perception: impact of intensive mental training. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 1536–1549.

Solomon, R. L., Kamin, L. J., & Wynne, L. C. (1953). Traumatic avoidance learning: the outcomes of several extinction procedures with dogs. *The Journal of Abnormal and Social Psychology*, 48(2), 291–302. doi:10.1037/h0058943

Soomro, G. M., Altman, D., Rajagopal, S., & Oakley-Browne, M. (2008). Selective serotonin re-uptake inhibitors (SSRIs) versus placebo for obsessive compulsive disorder (OCD). *Cochrane Database of Systematic Reviews (Online)*(1), CD001765

Stein, D. J., Ipser, J. C., Baldwin, D. S., & Bandelow, B. (2007). Treatment of obsessive-compulsive disorder. CNS spectrums.

Steketee G, Barlow D. Obsessive-compulsive disorder. In: Barlow DH, ed. Anxiety and its disorders. 2nd edn. New York: Guilford, 2002; 516–50.

Stewart, S. E., Yen, C.-H., Stack, D. E., & Jenike, M. A. (2006). Outcome predictors for severe obsessive-compulsive patients in intensive residential treatment. *Journal of Psychiatric Research*, 40(6), 511–519. doi:10.1016/j.jpsychires.2005.08.007

Strauss, C., Rosten, C., Hayward, M., Lea, L., Forrester, E., & Jones, A.-M. (2015). Mindfulness-based exposure and response prevention for obsessive compulsive disorder: study protocol for a pilot randomised controlled trial. *Trials*, 16(1), 167. doi:10.1186/s13063-015-0664-7

Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, Wald ER: High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *AmJ Psychiatry* 1989; 146: 246–249

Szeszko PR, Ardekani BA, Ashtari M, Malhotra AK, Robinson DG, Bilder RM, et al (2005): White matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor imaging study. *Archives of general psychiatry* 62:782-790.

Szeszko PR, Christian C, Macmaster F, Lencz T, Mirza Y, Taormina SP, et al (2008): Gray matter structural alterations in psychotropic drug-naive pediatric obsessive-compulsive disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *The American journal of psychiatry* 165:1299-1307.

Taylor, S. (2011). Etiology of obsessions and compulsions: A meta-analysis and narrative review of twin studies. *Clinical Psychology Review*, 31(8), 1361–1372. doi:10.1016/j.cpr.2011.09.008

Taylor, S. (2013) Molecular genetics of obsessive-compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Mol. Psychiatry* **18**, 799–805

Teper, R., and Inzlicht, M. (2013). Meditation, mindfulness and executive control: the importance of emotional acceptance and brain-based performance monitoring. *Soc. Cogn. Affect. Neurosci.* 8, 85–92.

The Clomipramine Collaborative Study Group. (1991). Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry*, 48(8), 730-738

Torres A, Prince M, Bebbington P, et al. (2000) Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Comorbidity Survey of 2000.

Valentine, E. R., and Sweet, P. L. G. (1999). Meditation and attention: a comparison of the effects of concentrative and mindfulness meditation on sustained attention. *Ment. Health Relig. Cult.* 2, 59–70.

Van der Wee, N. J., Stevens, H., Hardeman, J. A., Mandl, R. C., Denys, D. A., van Megen, H. J., et al. (2004). Enhanced dopamine transporter density in psychotropic-naive patients with obsessive-compulsive disorder shown by [¹²³I]-β-CIT SPECT. *The American Journal of Psychiatry*, 161(12), 2201-2206

Veale, D., & Roberts, A. (2014). Obsessive-compulsive disorder. *BMJ (Clinical research ed.)*, 348(apr07 6), g2183–g2183.

Véderine F.E. (2011) Prise en charge du trouble obsessionnel-compulsif résistant chez l'adulte: revue de la littérature et illustrations clinique. Mémoire de DES, Faculté de médecine Paris 7

Vogel PA, Stiles TC, Gotestam KG. Adding cognitive therapy elements to exposure therapy for obsessive compulsive disorder: a controlled study. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy* (2004);32:275-90.

Watson, J.B. (1913). Psychology as the behaviorist views it. *Psychological Review*, 20, p. 158-177.

Welch, J. M. (2007) Cortico-striatal synaptic defects and OCD-like behaviours in Sapap3-mutant mice. *Nature* 448, 894-900

Westenberg, H. G., Fineberg, N. A., & Denys, D. (2007). Neurobiology of obsessive-compulsive disorder: serotonin and beyond. *CNS Spectrums*, 12(2 Suppl 3), 14-27 .

Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS (2004): A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research* 132:69-79.

Wilkinson-Tough, M., Bocci, L., Thorne, K., & Herlihy, J. (2010). Is mindfulness-based therapy an effective intervention for obsessive-intrusive thoughts: a case series. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 17(3), 250-268. doi:10.1002/cpp.665

Yelnik, J. (2008). Modeling the organization of the basal ganglia. *Revue neurologique*, 164(12), 969-976. doi:10.1016/j.neurol.2008.04.019

Yoo SY, Roh MS, Choi JS, Kang DH, Ha TH, Lee JM, et al (2008): Voxel-based morphometry study of gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *Journal of Korean medical science* 23:24-30.

Zohar, J., Greenberg, B. & Denys, D. Obsessive- ompulsive disorder. (2012). *Handb. Clin. Neurol.* **106**, 375-390

Titre en français : **Application des psychothérapies mindfulness au traitement du trouble obsessionnel-compulsif : Revue des connaissances et mise en place d'un protocole expérimental**

Résumé (français) : OBLIGATOIRE

Le Trouble obsessionnel-compulsif (TOC) est une pathologie fréquente, potentiellement sévère, entraînant un handicap important pour le patient et son entourage. Les avancées récentes de la psychiatrie et des neurosciences ont permis une meilleure compréhension de la maladie et la mise au point de traitements plus efficaces. Pour autant, une part importante de patients ressent des résistances, motivant la recherche de thérapeutiques nouvelles. Les psychothérapies mindfulness sont un type de thérapie récemment développé avec succès dans certaines pathologies psychiatriques, comme le trouble anxieux généralisé (TAG) et la dépression. Leur action est sous tendue par la correction de certaines caractéristiques neuropsychologiques pouvant se retrouver aussi bien dans le TOC que dans le TAG et la dépression. Nous proposons ici une revue des connaissances sur le TOC et les thérapies mindfulness, des hypothèses sur leur mécanisme d'action dans cette pathologie, et les résultats d'un protocole expérimental que nous avons mis en place au cours de notre troisième cycle.

Mots clés (français) : OBLIGATOIRE

Psychiatrie, Psychothérapie, Neurosciences, Trouble obsessionnel-compulsif, Mindfulness, Innovation thérapeutique

Titre en anglais : Mindfulness therapy in obsessive compulsive disorder : Literature's review and setting up of a clinical study.

Abstract (english) :

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a frequent and severe disease, leading to impairment for the patient and his family. Recent research in psychiatry and neuroscience led to better comprehension of disease's mechanisms and helped to improve the treatment. However, a large quantity of patients show a resistance to the existent therapeutics, leading the practitioners to try find new treatments. The mindfulness psychotherapy is a new type of therapy developed successfully in some psychiatric diseases, such generalized anxiety disorder (GAD) and depression. Its action relies on the specific correction of cognitive characteristics shared by OCD, GAD and depression. This thesis proposes a review of the existing literature about OCD and mindfulness psychotherapy, hypothesis on the mechanism of action of this therapy in OCD, and finally presents the results of a clinical studies aiming to prove the interest of the use of mindfulness in OCD

Keywords (english) : Psychiatry, Psychotherapy, Neuroscience, Obsessive-Compulsive Disorder, Mindfulness, Therapeutic Innovation

**Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'École de Médecine
75270 Paris cedex 06**

