



**HAL**  
open science

# Évaluation de la flexibilité cognitive dans le trouble obsessionnel compulsif: étude de la validité de deux auto-questionnaires comparés à une tâche expérimentale

Nabil Benzina

## ► To cite this version:

Nabil Benzina. Évaluation de la flexibilité cognitive dans le trouble obsessionnel compulsif: étude de la validité de deux auto-questionnaires comparés à une tâche expérimentale. Médecine humaine et pathologie. 2019. dumas-02402664

**HAL Id: dumas-02402664**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02402664>**

Submitted on 10 Dec 2019

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

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

# Faculté mixte de Médecine et de Pharmacie de Rouen

Année 2019

## Thèse pour le Doctorat en Médecine

*Diplôme d'Etat*

Par

Nabil BENZINA

*Né le 27 juin 1985 à Paris 9<sup>e</sup>*

Présentée et soutenue publiquement le 22 octobre 2019

**Evaluation de la flexibilité cognitive dans le Trouble Obsessionnel Compulsif : étude de la validité de deux auto-questionnaires comparés à une tâche expérimentale.**

Président du jury : P<sup>r</sup> GUILLIN Olivier, Professeur des universités – Praticien hospitalier

Directeur de thèse : P<sup>r</sup> MALLET Luc, Professeur des universités – Praticien hospitalier

Membres du jury :

P<sup>r</sup> APTER Gisèle, Professeur des universités – Praticien hospitalier

P<sup>r</sup> LAUDENBACH Vincent, Professeur des universités – Praticien hospitalier

D<sup>r</sup> ROTHARMEL Maud, Praticien hospitalier



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



*A Sofia*



*Par délibération en date du 3 mars 1967, la faculté a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.*



## **Liste des enseignants de médecine/pharmacie**





ANNEE UNIVERSITAIRE 2019 - 2020

U.F.R. SANTÉ DE ROUEN

-----

DOYEN : **Professeur Benoît VEBER**

ASSESEURS : **Professeur Michel GUERBET**  
**Professeur Agnès LIARD**  
**Professeur Guillaume SAVOYE**

I - MEDECINE
--------------

PROFESSEURS DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS

Mr Frédéric ANSELME	HCN	Cardiologie
Mme Gisèle APTER	Havre	Pédopsychiatrie
Mme Isabelle AUQUIT AUCKBUR	HCN	Chirurgie plastique
Mr Jean-Marc BASTE	HCN	Chirurgie Thoracique
Mr Fabrice BAUER	HCN	Cardiologie
Mme Soumeya BEKRI	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mr Ygal BENHAMOU	HCN	Médecine interne
Mr Jacques BENICHOU	HCN	Bio statistiques et informatique médicale
Mr Olivier BOYER	UFR	Immunologie
Mme Sophie CANDON	HCN	Immunologie
Mr François CARON	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Philippe CHASSAGNE	HCN	Médecine interne (gériatrie)
Mr Vincent COMPERE	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mr Jean-Nicolas CORNU	HCN	Urologie
Mr Antoine CUVELIER	HB	Pneumologie
Mr Jean-Nicolas DACHER	HCN	Radiologie et imagerie médicale
Mr Stéfan DARMONI	HCN	Informatique médicale et techniques de communication
Mr Pierre DECHELOTTE	HCN	Nutrition
Mr Stéphane DERREY	HCN	Neurochirurgie
Mr Frédéric DI FIORE	CHB	Cancérologie

Mr Fabien <b>DOGUET</b>	HCN	Chirurgie Cardio Vasculaire
Mr Jean <b>DOUCET</b>	SJ	Thérapeutique - Médecine interne et gériatrie
Mr Bernard <b>DUBRAY</b>	CHB	Radiothérapie
Mr Frank <b>DUJARDIN</b>	HCN	Chirurgie orthopédique - Traumatologique
Mr Fabrice <b>DUPARC</b>	HCN	Anatomie - Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mr Eric <b>DURAND</b>	HCN	Cardiologie
Mr Bertrand <b>DUREUIL</b>	HCN	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale
Mme Héléne <b>ELTCHANINOFF</b>	HCN	Cardiologie
Mr Manuel <b>ETIENNE</b>	HCN	Maladies infectieuses et tropicales
Mr Thierry <b>FREBOURG</b>	UFR	Génétique
Mr Pierre <b>FREGER</b> ( <i>surnombre</i> )	HCN	Anatomie - Neurochirurgie
Mr Jean François <b>GEHANNO</b>	HCN	Médecine et santé au travail
Mr Emmanuel <b>GERARDIN</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Priscille <b>GERARDIN</b>	HCN	Pédopsychiatrie
M. Guillaume <b>GOURCEROL</b>	HCN	Physiologie
Mr Dominique <b>GUERROT</b>	HCN	Néphrologie
Mr Olivier <b>GUILLIN</b>	HCN	Psychiatrie Adultes
Mr Claude <b>HOUDAYER</b>	HCN	Génétique
Mr Fabrice <b>JARDIN</b>	CHB	Hématologie
Mr Luc-Marie <b>JOLY</b>	HCN	Médecine d'urgence
Mr Pascal <b>JOLY</b>	HCN	Dermato – Vénérologie
Mme Bouchra <b>LAMIA</b>	Havre	Pneumologie
Mme Annie <b>LAQUERRIERE</b>	HCN	Anatomie et cytologie pathologiques
Mr Vincent <b>LAUDENBACH</b>	HCN	Anesthésie et réanimation chirurgicale
Mr Joël <b>LECHEVALLIER</b>	HCN	Chirurgie infantile
Mr Hervé <b>LEFEBVRE</b>	HB	Endocrinologie et maladies métaboliques
Mr Thierry <b>LEQUERRE</b>	HCN	Rhumatologie
Mme Anne-Marie <b>LEROI</b>	HCN	Physiologie
Mr Hervé <b>LEVESQUE</b>	HCN	Médecine interne
Mme Agnès <b>LIARD-ZMUDA</b>	HCN	Chirurgie Infantile
Mr Pierre Yves <b>LITZLER</b>	HCN	Chirurgie cardiaque
Mr Bertrand <b>MACE</b>	HCN	Histologie, embryologie, cytogénétique
M. David <b>MALTETE</b>	HCN	Neurologie
Mr Christophe <b>MARGUET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Isabelle <b>MARIE</b>	HCN	Médecine interne
Mr Jean-Paul <b>MARIE</b>	HCN	Oto-rhino-laryngologie
Mr Loïc <b>MARPEAU</b>	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Stéphane <b>MARRET</b>	HCN	Pédiatrie

Mme Véronique <b>MERLE</b>	HCN	Epidémiologie
Mr Pierre <b>MICHEL</b>	HCN	Hépatogastro-entérologie
M. Benoît <b>MISSET</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation Médicale
Mr Marc <b>MURAINÉ</b>	HCN	Ophtalmologie
Mr Christophe <b>PEILLON</b>	HCN	Chirurgie générale
Mr Christian <b>PFISTER</b>	HCN	Urologie
Mr Jean-Christophe <b>PLANTIER</b>	HCN	Bactériologie - Virologie
Mr Didier <b>PLISSONNIER</b>	HCN	Chirurgie vasculaire
Mr Gaëtan <b>PREVOST</b>	HCN	Endocrinologie
Mr Jean-Christophe <b>RICHARD</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Réanimation médicale - Médecine d'urgence
Mr Vincent <b>RICHARD</b>	UFR	Pharmacologie
Mme Nathalie <b>RIVES</b>	HCN	Biologie du développement et de la reproduction
Mr Horace <b>ROMAN</b> ( <i>disponibilité</i> )	HCN	Gynécologie - Obstétrique
Mr Jean-Christophe <b>SABOURIN</b>	HCN	Anatomie – Pathologie
Mr Mathieu <b>SALAUN</b>	HCN	Pneumologie
Mr Guillaume <b>SAVOYE</b>	HCN	Hépatogastrologie
Mme Céline <b>SAVOYE-COLLET</b>	HCN	Imagerie médicale
Mme Pascale <b>SCHNEIDER</b>	HCN	Pédiatrie
Mr Lilian <b>SCHWARZ</b>	HCN	Chirurgie Viscérale et Digestive
Mr Michel <b>SCOTTE</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mme Fabienne <b>TAMION</b>	HCN	Thérapeutique
Mr Luc <b>THIBERVILLE</b>	HCN	Pneumologie
Mr Hervé <b>TILLY</b> ( <i>sumombre</i> )	CHB	Hématologie et transfusion
M. Gilles <b>TOURNEL</b>	HCN	Médecine Légale
Mr Olivier <b>TROST</b>	HCN	Chirurgie Maxillo-Faciale
Mr Jean-Jacques <b>TUECH</b>	HCN	Chirurgie digestive
Mr Benoît <b>VEBER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation chirurgicale
Mr Pierre <b>VERA</b>	CHB	Biophysique et traitement de l'image
Mr Eric <b>VERIN</b>	Les Herbiers	Médecine Physique et de Réadaptation
Mr Eric <b>VERSPYCK</b>	HCN	Gynécologie obstétrique
Mr Olivier <b>VITTECOQ</b>	HC	Rhumatologie
Mme Marie-Laure <b>WELTER</b>	HCN	Physiologie

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES – PRATICIENS HOSPITALIERS**

Mme Najate <b>ACHAMRAH</b>	HCN	Nutrition
Mme Noëlle <b>BARBIER-FREBOURG</b>	HCN	Bactériologie – Virologie
Mr Emmanuel <b>BESNIER</b>	HCN	Anesthésiologie - Réanimation
Mme Carole <b>BRASSE LAGNEL</b>	HCN	Biochimie
Mme Valérie <b>BRIDOUX HUYBRECHTS</b>	HCN	Chirurgie Vasculaire
Mr Gérard <b>BUCHONNET</b>	HCN	Hématologie
Mme Mireille <b>CASTANET</b>	HCN	Pédiatrie
Mme Nathalie <b>CHASTAN</b>	HCN	Neurophysiologie
Mr Moïse <b>COEFFIER</b>	HCN	Nutrition
Mr Serge <b>JACQUOT</b>	UFR	Immunologie
Mr Joël <b>LADNER</b>	HCN	Epidémiologie, économie de la santé
Mr Jean-Baptiste <b>LATOUCHE</b>	UFR	Biologie cellulaire
M. Florent <b>MARGUET</b>	HCN	Histologie
Mme Chloé <b>MELCHIOR</b>	HCN	Gastroentérologie
Mr Thomas <b>MOUREZ</b> ( <i>détachement</i> )	HCN	Virologie
Mr Gaël <b>NICOLAS</b>	UFR	Génétique
Mme Muriel <b>QUILLARD</b>	HCN	Biochimie et biologie moléculaire
Mme Laëtitia <b>ROLLIN</b>	HCN	Médecine du Travail
Mme Pascale <b>SAUGIER-VEBER</b>	HCN	Génétique
Mme Anne-Claire <b>TOBENAS-DUJARDIN</b>	HCN	Anatomie
Mr David <b>WALLON</b>	HCN	Neurologie
Mr Julien <b>WILS</b>	HCN	Pharmacologie

**PROFESSEUR AGREGE OU CERTIFIE**

Mr Thierry <b>WABLE</b>	UFR	Communication
Mme Mélanie <b>AUVRAY-HAMEL</b>	UFR	Anglais

**II - PHARMACIE**

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

Mr Jérémy <b>BELLIEN</b> (PU-PH)	Pharmacologie
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie Thérapeutique
Mr Jean <b>COSTENTIN</b> (Professeur émérite)	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie Organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b> (PU-PH)	Parasitologie
Mr Jean Pierre <b>GOULLE</b> (Professeur émérite)	Toxicologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Christelle <b>MONTEIL</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b> (PU-PH)	Microbiologie
Mr Rémi <b>VARIN</b> (PU-PH)	Pharmacie clinique
Mr Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique

**MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES**

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et Minérale
Mr Frédéric <b>BOUNOURE</b>	Pharmacie Galénique
Mr Thomas <b>CASTANHEIRO-MATIAS</b>	Chimie Organique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Camille <b>CHARBONNIER (LE CLEZIO)</b>	Statistiques
Mme Elizabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation pharmaceutique et économie de la santé
Mme Cécile <b>CORBIERE</b>	Biochimie
Mme Nathalie <b>DOURMAP</b>	Pharmacologie
Mme Isabelle <b>DUBUC</b>	Pharmacologie
Mme Dominique <b>DUTERTE- BOUCHER</b>	Pharmacologie
Mr Gilles <b>GARGALA</b> (MCU-PH)	Parasitologie
Mme Nejla <b>EL GHARBI-HAMZA</b>	Chimie analytique
Mme Marie-Laure <b>GROULT</b>	Botanique

Mr Hervé HUE	Biophysique et mathématiques
Mme Hong LU	Biologie
Mme Marine MALLETER	Toxicologie
M. Jérémie MARTINET (MCU-PH)	Immunologie
Mme Tiphaine ROGEZ-FLORENT	Chimie analytique
Mr Mohamed SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Malika SKIBA	Pharmacie galénique
Mme Christine THARASSE	Chimie thérapeutique
Mr Frédéric ZIEGLER	Biochimie

**PROFESSEURS ASSOCIES**

Mme Cécile GUERARD-DETUNCQ	Pharmacie officinale
Mme Caroline BERTOUX	Pharmacie

**PAU-PH**

M. Mikaël DAOPHARS

**PROFESSEUR CERTIFIE**

Mme Mathilde GUERIN	Anglais
---------------------	---------

**ASSISTANTS HOSPITALO-UNIVERSITAIRES**

Mme Alice MOISAN	Virologie
M. Henri GONDÉ	Pharmacie

**ATTACHES TEMPORAIRES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE**

M. Abdel MOUHJIR	Parasitologie
M. Maxime GRAND	Bactériologie

**ATTACHE TEMPORAIRE D'ENSEIGNEMENT**

Mme Ramla SALHI	Pharmacognosie
-----------------	----------------

LISTE DES RESPONSABLES DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

Mme Cécile <b>BARBOT</b>	Chimie Générale et minérale
Mr Thierry <b>BESSON</b>	Chimie thérapeutique
Mr Abdeslam <b>CHAGRAOUI</b>	Physiologie
Mme Elisabeth <b>CHOSSON</b>	Botanique
Mme Marie-Catherine <b>CONCE-CHEMTOB</b>	Législation et économie de la santé
Mme Isabelle <b>DUBUS</b>	Biochimie
Mr Abdelhakim <b>EL OMRI</b>	Pharmacognosie
Mr François <b>ESTOUR</b>	Chimie organique
Mr Loïc <b>FAVENNEC</b>	Parasitologie
Mr Michel <b>GUERBET</b>	Toxicologie
Mme Martine <b>PESTEL-CARON</b>	Microbiologie
Mr Mohamed <b>SKIBA</b>	Pharmacie galénique
Mr Rémi <b>VARIN</b>	Pharmacie clinique
M. Jean-Marie <b>VAUGEOIS</b>	Pharmacologie
Mr Philippe <b>VERITE</b>	Chimie analytique



III – MEDECINE GENERALE

**PROFESSEUR MEDECINE GENERALE**

Mr Jean-Loup HERMIL (PU-MG) UFR Médecine générale

**MAITRE DE CONFERENCE MEDECINE GENERALE**

Mr Matthieu SCHUERS (MCU-MG) UFR Médecine générale

**PROFESSEURS ASSOCIES A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTE**

Mr Emmanuel LEFEBVRE UFR Médecine Générale

Mme Elisabeth MAUVIARD UFR Médecine générale

Mr Philippe NGUYEN THANH UFR Médecine générale

Mme Yveline SEVRIN UFR Médecine générale

Mme Marie Thérèse THUEUX UFR Médecine générale

**MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE A MI-TEMPS – MEDECINS GENERALISTES**

Mr Pascal BOULET UFR Médecine générale

Mme Laëtitia BOURDON UFR Médecine Générale

Mr Emmanuel HAZARD UFR Médecine Générale

Mme Lucile PELLERIN UFR Médecine générale

ENSEIGNANTS MONO-APPARTENANTS

PROFESSEURS

Mr Paul <b>MULDER</b> (phar)	Sciences du Médicament
Mme Su <b>RUAN</b> (med)	Génie Informatique

MAITRES DE CONFERENCES

Mr Sahil <b>ADRIOUCH</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (Unité Inserm 905)
Mme Gaëlle <b>BOUGEARD-DENOYELLE</b> (med)	Biochimie et biologie moléculaire (UMR 1079)
Mme Carine <b>CLEREN</b> (med)	Neurosciences (Néovasc)
M. Sylvain <b>FRAINEAU</b> (med)	Physiologie (Inserm U 1096)
Mme Pascaline <b>GAILDRAT</b> (med)	Génétique moléculaire humaine (UMR 1079)
Mr Nicolas <b>GUEROUT</b> (med)	Chirurgie Expérimentale
Mme Rachel <b>LETELLIER</b> (med)	Physiologie
Mr Antoine <b>OUVRARD-PASCAUD</b> (med)	Physiologie (Unité Inserm 1076)
Mr Frédéric <b>PASQUET</b>	Sciences du langage, orthophonie
Mme Christine <b>RONDANINO</b> (med)	Physiologie de la reproduction
Mr Youssan Var <b>TAN</b>	Immunologie
Mme Isabelle <b>TOURNIER</b> (med)	Biochimie (UMR 1079)

**CHEF DES SERVICES ADMINISTRATIFS : Mme Véronique DELAFONTAINE**

*HCN - Hôpital Charles Nicolle*

*HB - Hôpital de BOIS GUILLAUME*

*CB - Centre Henri Becquerel*

*CHS - Centre Hospitalier Spécialisé du Rouvray*

*CRMPR - Centre Régional de Médecine Physique et de Réadaptation*    *SJ - Saint Julien Rouen*



## **Sommaire**

REMERCIEMENTS .....	5
LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE/PHARMACIE .....	7
SOMMAIRE .....	19
INTRODUCTION.....	23
PARTIE THEORIQUE.....	27
A. Le Trouble Obsessionnel Compulsif .....	29
I. Description sémiologique .....	29
1. Un tableau clinique caractéristique .....	29
2. Mais une forte hétérogénéité clinique .....	30
3. Intérêt d'une approche dimensionnelle.....	33
a. Du DSM au RDoC.....	33
b. La notion de phénotype intermédiaire.....	36
II. Abord psychologique du TOC.....	37
1. Premier modèle étiologique .....	38
2. Modèle comportemental.....	38
3. Modèle cognitif .....	40
4. Modèle cybernétique .....	41
III. TOC et fonctions cognitives .....	43
1. Des dysfonctions cognitives communes aux différents sous-types cliniques .....	43
a. Mémoire.....	43
b. Attention .....	46
c. Inhibition .....	48
d. Fluence verbale.....	51
e. Planification.....	51
f. Prise de décision .....	52
2. Le déficit de flexibilité cognitive : un phénotype intermédiaire d'intérêt .....	56
a. Une propriété émergente des fonctions exécutives .....	56
b. Evaluation expérimentale de la flexibilité cognitive .....	57
c. Evaluation subjective de la flexibilité cognitive.....	60
d. TOC et flexibilité cognitive.....	63
e. Flexibilité cognitive et routine.....	65

3.	Limites des études actuelles .....	68
a.	Des études non dénuées de biais.....	68
b.	L'importance de prendre en compte les sous-types cliniques.....	71
B.	Le TOC du point de vue de la neurobiologie.....	73
I.	Bases génétiques du TOC .....	73
1.	Etudes familiales et études de jumeaux.....	73
2.	Etudes de liaison génétique .....	74
3.	Etudes de gènes candidats .....	75
4.	Les études d'association pangénomique.....	77
5.	Synthèse .....	79
II.	Systèmes de neurotransmission et TOC .....	80
1.	L'hypothèse sérotoninergique.....	80
2.	Au-delà de la sérotonine.....	83
a.	Implication du système dopaminergique.....	83
b.	Importance du système glutamatergique .....	86
III.	TOC et réseaux neuronaux .....	89
1.	Une atteinte commune : la boucle cortico-striato-thalamo-corticale .....	89
a.	Altérations fonctionnelles.....	90
b.	Altérations structurelles.....	92
c.	Synthèse.....	93
2.	Des spécificités en fonction du sous-type clinique .....	96
3.	Le noyau subthalamique : une structure clé ? .....	98
a.	Considérations anatomiques .....	98
b.	Considérations fonctionnelles.....	99
c.	Le NST dans le TOC .....	100
IV.	Quid du déficit de flexibilité cognitive ? .....	105
1.	Support cérébral de la flexibilité cognitive .....	105
2.	Des bases cérébrales communes au TOC.....	107
C.	Synthèse et objectifs .....	109
PARTIE EXPERIMENTALE.....		113
A.	Méthodologie.....	115
I.	Traduction des versions originales de la CFS et de la CFI.....	115
II.	Participants .....	115

III. La tâche de <i>reversal learning</i> .....	117
IV. Analyses statistiques .....	119
B. Résultats .....	125
I. Qualité des items .....	125
II. Validité interne .....	126
III. Validité externe .....	129
IV. Validation en population clinique .....	130
V. Analyse de réseau .....	133
DISCUSSION .....	137
A. Questionnaires ou mesures expérimentales ? .....	139
I. Des questionnaires valides mais... ..	139
II. Une divergence notable avec la mesure comportementale .....	140
B. Remise en cause du lien entre compulsion et flexibilité cognitive .....	143
I. Un déficit de flexibilité cognitive indépendant de la clinique .....	143
II. Peut-on vraiment parler de déficit de flexibilité cognitive dans le TOC ? .....	144
1. Prise de décision et incertitude .....	145
2. Implication du traitement de l'information visuelle .....	145
III. Au-delà de la flexibilité : nature et spécificité des déficits cognitifs dans le TOC .....	147
1. Nature des déficits .....	147
2. Des déficits non spécifiques .....	150
CONCLUSION ET PERSPECTIVES .....	153
BIBLIOGRAPHIE .....	157
LISTE DES ABREVIATIONS .....	181
TABLE DES ILLUSTRATIONS .....	183
TABLE DES TABLEAUX .....	185
ANNEXES : VERSIONS TRADUITES DE LA CFI ET DE LA CFS .....	186



## **Introduction**





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

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

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

jusqu'alors ; mais aussi de contribuer à la mise au jour de différents profils de patients pour lesquels des prises en charge thérapeutiques plus adaptées, personnalisées pourraient être proposées car plus efficaces dans leur cas. Cependant l'identification de tels phénotypes intermédiaires, notamment cognitifs, repose sur l'utilisation de tâches comportementales issues de la recherche en neurosciences cognitives et peu adaptées à une utilisation en recherche clinique et, le cas échéant, en pratique clinique courante. En effet, la mise en place de telles tâches expérimentales serait coûteuse pour un service hospitalier sur le plan financier (acquisition de multiples systèmes informatisés et des logiciels adaptés ; formation des cliniciens, etc...), mais aussi temporel de par le temps nécessaire à l'administration de telles tâches se comptant en heure. Ainsi, si l'on veut pouvoir transposer les résultats issus de la recherche plus fondamentale dans nos pratiques, il est nécessaire de mettre au point des outils d'évaluations à la mise en œuvre plus aisée sans surcoût financier dans un contexte de réduction budgétaire chronique.

Mon travail de thèse a ainsi consisté à étudier la validité de deux auto-questionnaires dans l'évaluation de la flexibilité cognitive dans le TOC. Tout au long de la première partie théorique, nous nous attacherons à décrire ce trouble sur les plans clinique, neuropsychologique et neurobiologique. Nous expliciterons les raisons de l'intérêt porté à la flexibilité cognitive et ferons état des connaissances actuelles quant à son lien avec la compulsion et les différents moyens de l'évaluer. S'en suivra la deuxième partie expérimentale détaillant la mise en œuvre des travaux menés et leurs résultats. Ces derniers seront finalement mis en perspective avec la littérature existante et discutés quant à ce qu'ils apportent dans la compréhension du TOC.

## **Partie théorique**



## **A. Le Trouble Obsessionnel Compulsif**

### **I. Description sémiologique**

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

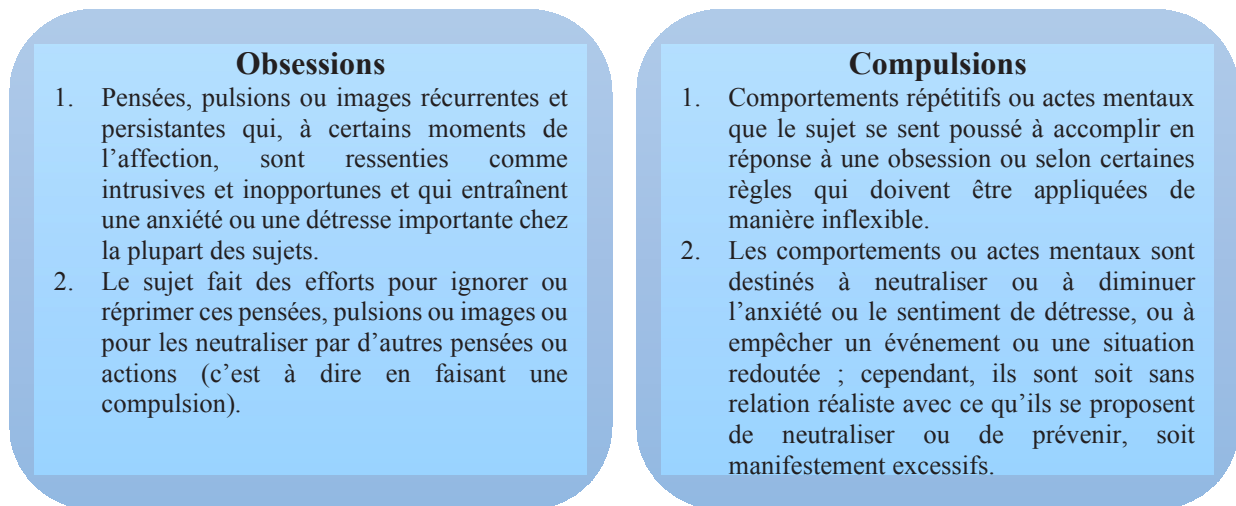
#### **1. Un tableau clinique caractéristique**

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

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

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

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



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

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

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

Spécifier si :

- *Avec bonne ou assez bonne prise de conscience ou insight*

La personne reconnaît que les croyances concernant le trouble ne correspondent certainement ou probablement pas à la réalité ou qu'elles pourraient être vraies ou fausses.

- *Avec mauvaise prise de conscience ou insight*

La personne pense que les croyances concernant le trouble correspondent probablement à la réalité.

- *Avec absence de prise de conscience ou insight / avec présence de croyances délirantes*

Le sujet est complètement convaincu que les croyances concernant le trouble obsessionnel compulsif sont vraies.

Spécifier si :

- *En relation avec des tics*

Présence de tics actuellement ou dans les antécédents du sujet.

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

## **2. Mais une forte hétérogénéité clinique**

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

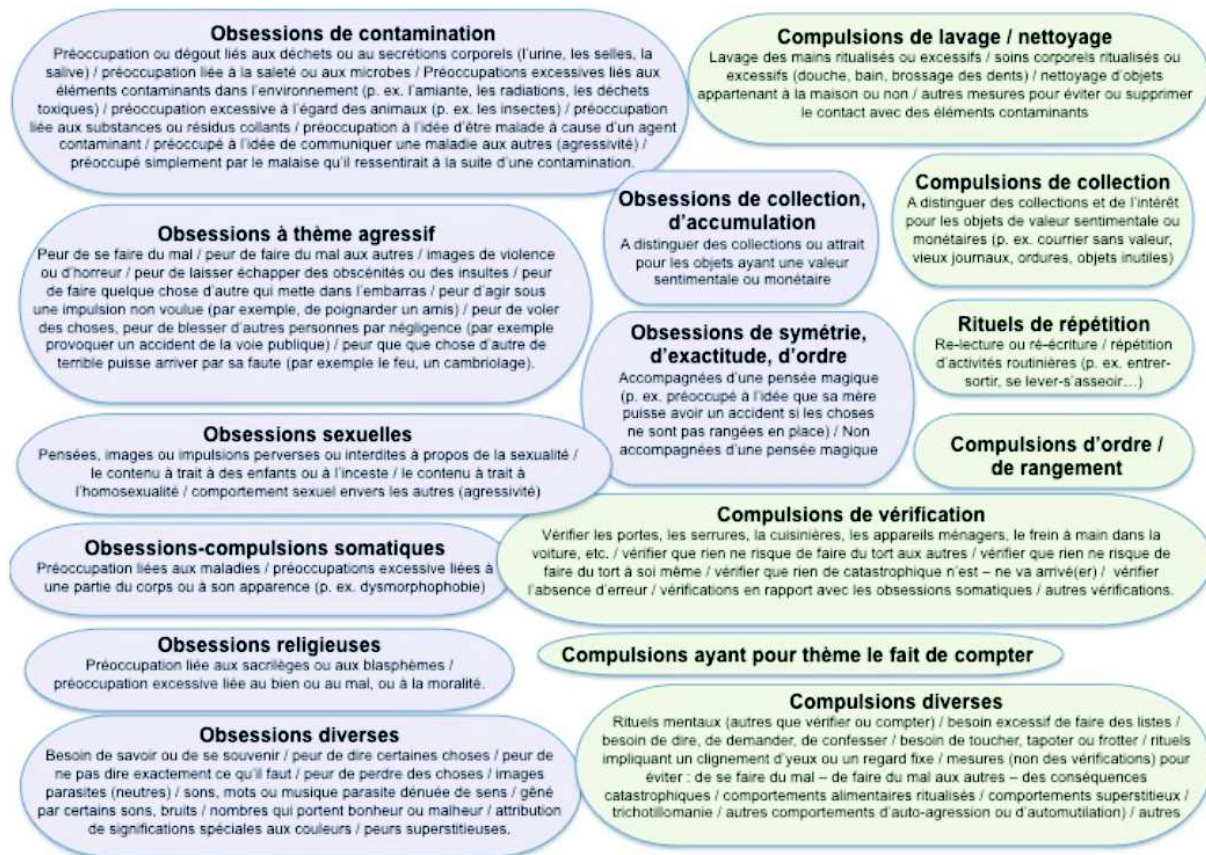
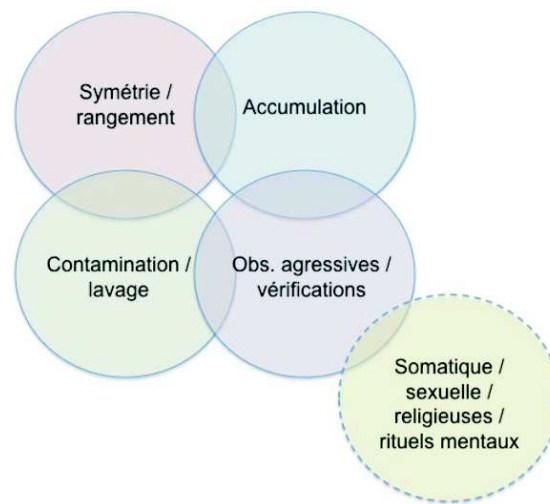


Figure 2 : Les différents types de symptômes de la check-list de la Y-BOCS (Clair, 2009)

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



qu'elles peuvent être prédictives de la réponse au traitement tant psychothérapeutique<sup>1</sup> (Abramowitz *et al.*, 2003) que pharmacologique<sup>2</sup> (Starcevic & Brakoulias, 2008). De plus, il a été montré que les patients souffrant de TOC se différencient les uns des autres tant sur le plan neuropsychologique<sup>3</sup> (Benzina *et al.*, 2016) qu'au niveau des corrélats neuronaux de leurs symptômes<sup>4</sup> (Mataix-Cols *et al.*, 2004 ; Heuvel *et al.*, 2009) selon la nature de leurs obsessions/compulsions. Ceci met donc l'accent sur la nécessité de prendre en compte ces dimensions cliniques dans les recherches menées sur le TOC tant en neuropsychologie qu'en neurobiologie.



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

Un autre facteur d'intérêt dans l'identification de sous-types cliniques pertinents réside dans l'âge de début des troubles. En effet, l'âge d'apparition du TOC est très variable d'un patient à l'autre. Une étude prospective menée sur 40 ans (Skoog & Skoog, 1999) tend à montrer que le TOC apparaît le plus souvent au début de l'âge adulte (40 %), avec néanmoins une proportion significative (29 %) d'individus ayant débuté la maladie avant l'âge de 20 ans. Ceci a conduit à distinguer le TOC d'apparition "précoce" du TOC d'apparition "tardive". La frontière entre TOC précoce ou tardif n'est cependant pas très précise aujourd'hui de par le caractère arbitraire des critères utilisés pour différencier ces deux sous-types donnant des résultats inconsistants à l'interprétation difficile (Anholt *et al.*, 2014). En effet, certaines études considèrent comme précoce 71 un TOC apparu avant l'âge de 10 ans (do Rosario-Campos *et*

---

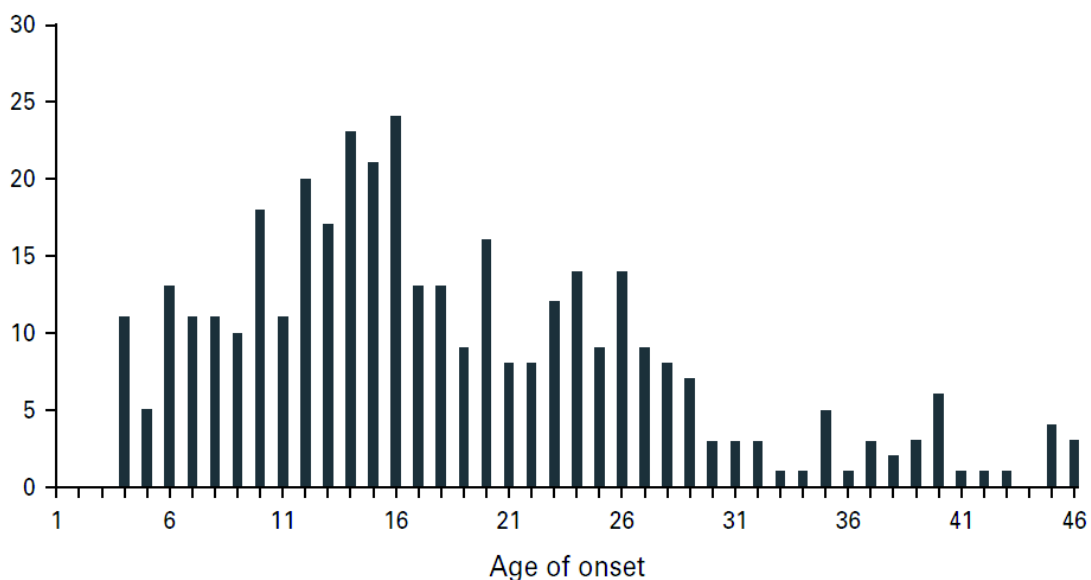
<sup>1</sup> Les patients présentant des symptômes d'accumulation répondaient moins bien que les autres.

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

<sup>3</sup> Cf. le chapitre A.III.3.b., page 71.

<sup>4</sup> Cf. le chapitre B.III.2., page 96.

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



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

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

### **3. Intérêt d'une approche dimensionnelle**

#### **a. Du DSM au RDoC**

Nous avons vu que le TOC est loin d'être un trouble homogène, suggérant ainsi

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

C'est dans ce contexte qu'une nouvelle approche des troubles mentaux est apparue : l'approche dimensionnelle. Cette dernière reconnaît le chevauchement des symptômes de nombreux troubles mentaux et suggère qu'ils sont le produit de mécanismes communs. Ce concept de dimensions est appuyé par le programme *Research Domain Criteria* (RDoC) du *National Institute of Mental Health* américain, selon laquelle la maladie mentale sera mieux comprise comme le résultat d'altérations de la structure et des fonctions cérébrales normales impliquant des domaines spécifiques de la cognition, des émotions et du comportement (Cuthbert, 2014). Plus concrètement, l'architecture conceptuelle du programme RDoC repose sur une matrice (Sanislow *et al.*, 2019) qui croise 7 niveaux d'analyse<sup>5</sup> avec 6 domaines fonctionnels<sup>6</sup>, eux-mêmes décomposés en un petit nombre de construits théoriques non directement observables à un instant donné mais dont on suppose une validité expérimentalement testable (MacCorquodale & Meehl, 1948). Chaque case de la matrice (croisement construit/niveau d'analyse) fait ensuite l'objet d'études documentant les systèmes

---

<sup>5</sup> Gènes, molécules, cellules, circuits, physiologie, comportements, descriptions subjectives.

<sup>6</sup> Systèmes des valences négatives, systèmes des valences positives, systèmes cognitifs, systèmes des processus sociaux, systèmes d'éveil et de modulation, systèmes sensorimoteurs.

biologiques impliqués et leur spectre de fonctionnement (Figure 5). De fait, on ne part plus de troubles fondés sur des symptômes pour en chercher la physiopathologie, comme avec le DSM, mais on considère les symptômes comme secondaires à des dysfonctionnements de mécanismes sous-tendant différentes fonctions ; permettant ainsi l'identification de biomarqueurs à même d'améliorer la compréhension des troubles psychiatriques et d'orienter vers de nouvelles voies thérapeutiques.

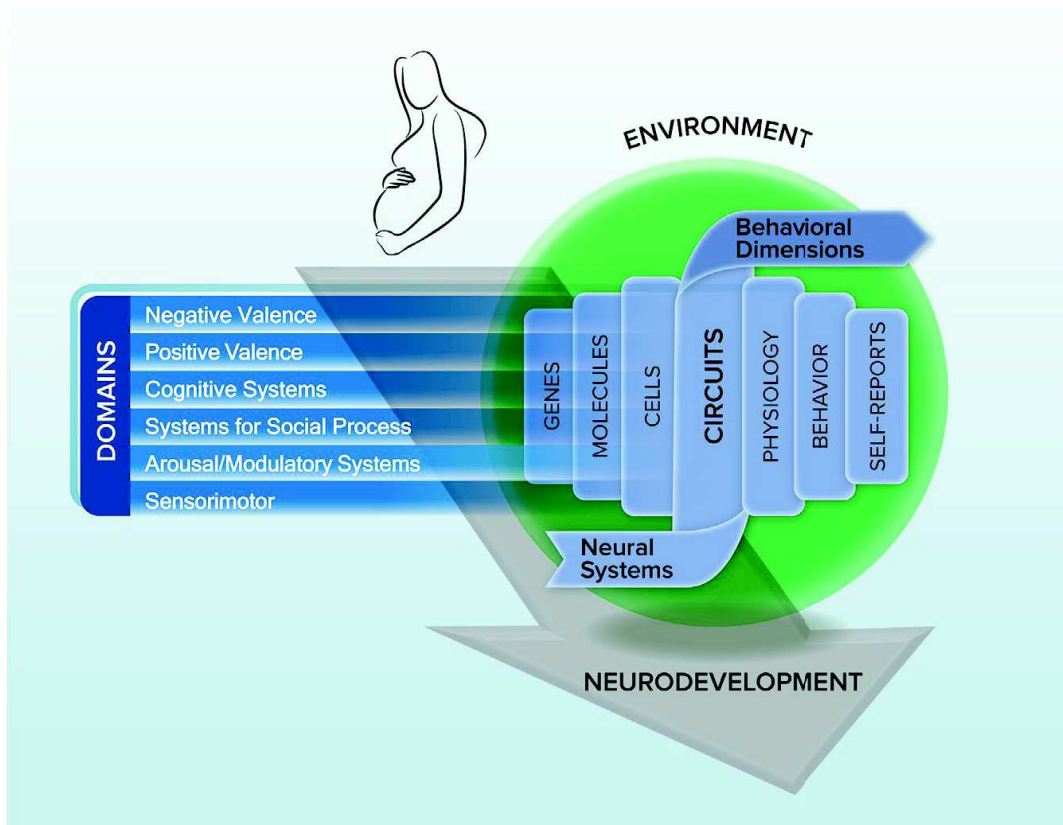
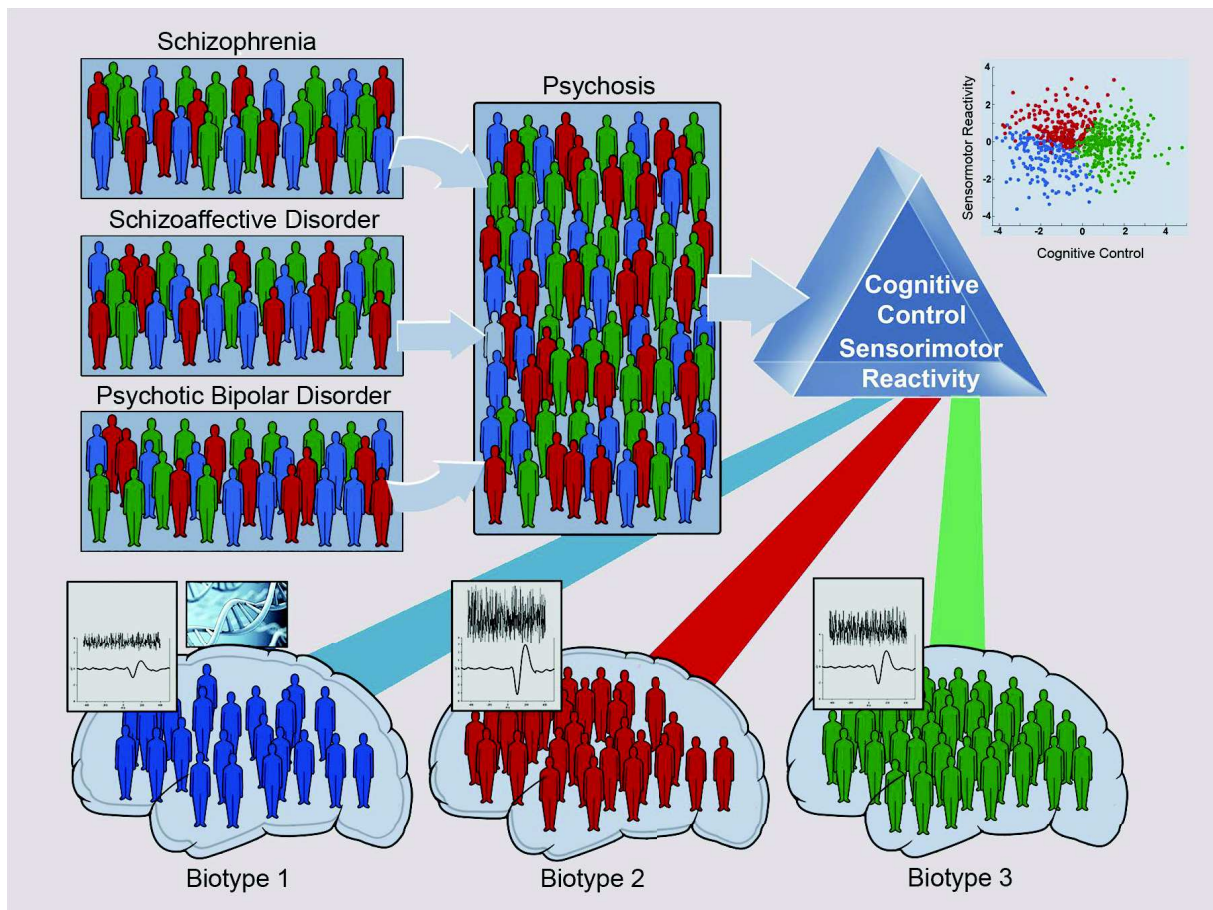


Figure 5 : La matrice RDoC (Sanislow *et al.*, 2019)

Le projet *Bipolar Schizophrenia Network on Intermediate Phenotypes* (Clementz *et al.*, 2016) est un parfait exemple de cette démarche (Figure 6). Dans le cadre de ce projet, des patients de plusieurs catégories diagnostiques ont été regroupés au sein d'un unique groupe représentant le spectre de la psychose, sans référence aux diagnostics traditionnels tels la schizophrénie ou le trouble bipolaire. Les chercheurs ont ensuite étudié un éventail de variables à différents niveaux d'analyse et ont utilisé des analyses en composantes principales pour identifier des ensembles d'individus indépendants des catégories diagnostics. Ces phénotypes intermédiaires, qu'ils nomment "biotypes", peuvent ainsi avoir une plus grande validité biologique et une meilleure prévisibilité clinique que les catégories diagnostiques limitées aux symptômes observables.



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

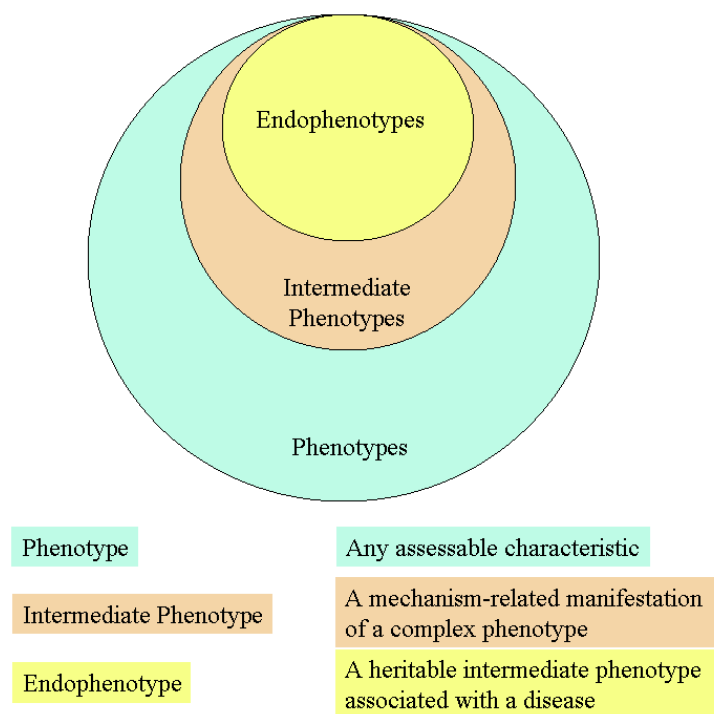
### b. La notion de phénotype intermédiaire

En 1967, dans le but d'étudier le substrat biologique des troubles psychiatriques, Gottesman et Shield ont introduit en psychiatrie le terme "endophénotype", du grec "endos", signifiant "intérieur" (Gottesman & Shields, 1967). La définition originale d'un endophénotype exigeait de répondre à plusieurs critères, notamment avoir une héritabilité suffisante, montrer une expression accrue chez les apparentés non affectés par le trouble d'intérêt, s'agréger avec un trouble au sein d'une même famille, être stable dans le temps<sup>7</sup> et avoir de bonnes propriétés psychométriques (Gottesman & Gould, 2003).

Cependant, le caractère strict de la définition d'un endophénotype est un frein à son application concrète dans la recherche sur la physiopathologie des troubles psychiatriques (Meyer-Lindenberg & Weinberger, 2006). C'est ainsi que des débats plus récents ont suggéré l'utilisation du terme alternatif de "phénotype intermédiaire" (Donaldson & Hen, 2015). Un

<sup>7</sup> C'est-à-dire se manifester que le trouble soit actif ou en rémission.

phénotype intermédiaire lié à un trouble mental se situe sur un chemin allant de la prédisposition génétique à la psychopathologie. Ce chemin va de phénomènes relativement simples au niveau cellulaire, à la complexité des comportements et syndromes psychiatriques, en passant par la complexité intermédiaire des circuits cérébraux (Rasetti & Weinberger, 2011). Les phénotypes intermédiaires ne sont pas limités par les critères stricts utilisés pour définir les endophénotypes (Figure 7) et n'ont donc pas besoin, par exemple, d'être indépendants de l'état clinique ou de démontrer une association plus forte avec le trouble en question qu'avec d'autres affections psychiatriques (Leuchter *et al.*, 2014). Ils existent à la fois chez l'humain et chez les modèles animaux, multipliant ainsi les perspectives d'avancées majeures dans la compréhension des troubles psychiatriques et leur traitement.



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

## II. Abord psychologique du TOC

Les premières tentatives de modélisation du TOC et des relations existantes entre les différents symptômes datent du début du XX<sup>ème</sup> siècle avec notamment les travaux de Janet (1903). Cette première conception du trouble suppose que l'obsession est primaire et génératrice d'anxiété. Cette primauté de l'obsession se retrouve de même dans les modèles cognitifs ou comportementaux plus récents. La compulsion ne serait ainsi qu'une réponse comportementale ayant pour but de réduire cette détresse (Rachman, 2002). A partir de ce

postulat, différentes propositions théoriques ont été faites pour expliquer l'étiologie du TOC et la répétition du comportement.

### **1. Premier modèle étiologique**

Janet est un des premiers à avoir proposé un modèle étiologique du TOC grâce notamment à ses nombreuses observations cliniques (Haustgen, 2004). A partir de celles-ci, Janet identifie les deux principaux symptômes de ce que nous appelons aujourd'hui obsessions et compulsions : "idées obsédantes" et "agitations forcées". Selon lui, les idées obsédantes résulteraient d'une baisse de tension de l'état psychologique, qu'il nomme "état psychasthénique", et qui entraînerait une perte de contrôle de la pensée consciente. Cette perte de contrôle permettrait la libération du contenu de structures mentales inférieures (subconscientes) et donc l'émergence de ces idées. Ces pensées intrusives et les conduites compulsives en découlant seraient par la suite maintenues par un sentiment d'incomplétude et d'imperfection. Dans le cas des compulsions, le sujet se sent contraint d'effectuer un geste pour diminuer une détresse<sup>8</sup>, ce qui n'est que transitoirement efficace. En effet, une fois l'action réalisée, un sentiment de doute émerge aussitôt, imposant la répétition de l'action pour l'apaiser.

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

### **2. Modèle comportemental**

Au début des années 20, émergent les premières conceptualisations du conditionnement avec les travaux de Pavlov. La notion de conditionnement est basée sur le renforcement des liens entre un stimulus et une réponse (qui ne sont pas associés à priori) à force de répétitions (Pavlov, 1927). Sur la base de la "Loi de l'effet" de Thorndike issue de ses travaux sur la théorie de l'apprentissage (Thorndike, 1898), Skinner distingue par la suite le conditionnement pavlovien (ou classique) du conditionnement opérant (Skinner, 1938). Ce dernier intègre les concepts de punition<sup>9</sup> et de renforcement<sup>10</sup>. Punition et renforcement peuvent être positifs (ajout

---

<sup>8</sup> D'où le terme "agitations forcées".

<sup>9</sup> Conséquence d'un comportement qui rend moins probable la reproduction de celui-ci.

<sup>10</sup> Conséquence d'un comportement qui rend plus probable la reproduction de celui-ci.





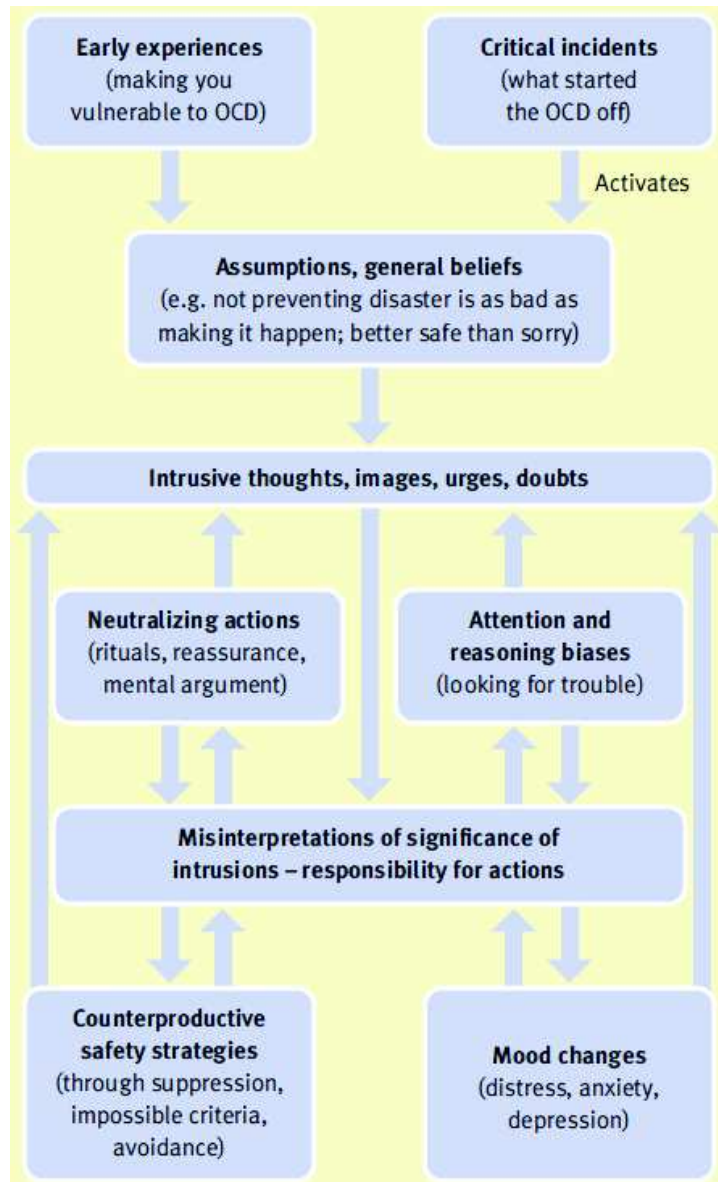
des rituels mentaux ou ruminations. C'est ainsi que s'est développé le modèle cognitif censé combler ces lacunes.

### **3. Modèle cognitif**

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

Le modèle cognitif postule donc que le trouble réside plus dans la distorsion du système d'interprétation et dans la tentative de contrôle consécutive de la pensée intrusive plutôt que dans son contenu. La compulsion a ainsi pour but de réduire l'anxiété découlant de cette pensée intrusive. Cependant, comme nous le verrons ultérieurement, le TOC se caractérise par la formation exagérée de comportements habituels ne reposant plus sur l'atteinte d'un but, et ce dans un contexte indépendant de la nature de leurs obsessions, que les comportements initiaux soient des comportements d'approche d'une récompense ou d'évitement d'une conséquence négative (Gillan & Sahakian, 2015). De surcroît, il a été montré que la maintenance de ces comportements rendus habituels se faisait alors que les sujets avaient connaissance de la dissociation entre leurs actions et la conséquence de ceux-ci, et qu'ils avaient tendance à

rationnaliser de manière post hoc ces comportements (Gillan & Sahakian, 2015). Ces observations tendent ainsi à invalider le modèle cognitivo-comportemental<sup>12</sup> en montrant que la compulsion est au cœur du TOC ; obsessions et anxiété n'étant que des phénomènes secondaires.



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

#### 4. Modèle cybernétique

Inspiré des travaux de Janet qui théorise le maintien des obsessions et des comportements compulsifs comme secondaire à un sentiment d'incomplétude et d'imperfection

<sup>12</sup> Qui voit la compulsion comme une réponse à l'obsession destinée à réduire le niveau d'anxiété généré par celle-ci (comportement dirigé vers un but).

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

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

- un conflit intrapsychique entre deux systèmes de contrôle de l'action qui auraient des signaux de référence distincts (pour un même signal perçu) ;
- une dysfonction du comparateur interne qui envoie un signal d'erreur quel que soit le stimulus perçu ;
- une capacité diminuée à détourner leur attention des stimuli susceptibles de générer un signal d'erreur.

L'articulation de ces trois déficits pourrait être à l'origine du TOC. Mais Pitman ne s'arrête pas là et, contrairement aux modèles précédents, essaie de relier son hypothèse aux données neurobiologiques de son époque. Il s'intéresse en effet au système limbique, qu'il imagine impliqué dans la genèse du signal d'erreur, et au striatum qui est impliqué dans l'assemblage et l'exécution de programmes moteurs. Aujourd'hui, de multiples études en neurosciences vont dans le sens d'un dysfonctionnement du monitoring de l'erreur dans le TOC<sup>13</sup> (Endrass & Ullsperger, 2014), rendant ce modèle potentiellement valide malgré le flou autour de ses corrélats neuronaux lors de sa formulation par Pitman.

---

<sup>13</sup> Se traduisant en EEG par une plus grande amplitude de la négativité liée à l'erreur ; un potentiel évoqué cognitif visible après réalisation d'une erreur dans une tâche.

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

### **III. TOC et fonctions cognitives**

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

De nombreuses études se sont penchées sur les éventuels déficits cognitifs que présenteraient les patients souffrant de TOC. Bien que des inconsistances ont pu être retrouvées d'une étude à l'autre, ils s'avèrent que certaines fonctions cognitives semblent bel et bien altérées dans le cadre du TOC (Benzina *et al.*, 2016) ; touchant des domaines allant de la mémoire à la prise de décision en passant par l'inhibition ou bien encore la flexibilité cognitive. Cette dernière dimension, qui est mon sujet d'étude, sera à ce titre abordée indépendamment au chapitre A.III.2. (page 56).

##### **a. Mémoire**

La plupart des patients atteints d'un TOC déclarent être souvent incertain quant au bon accomplissement d'une action. C'est apparemment en raison de cette incertitude qu'ils se livrent fréquemment à des rituels répétés telle la vérification compulsive de leur cuisinière à gaz. Sur la base de ces observations cliniques, des études ont été menées afin d'examiner d'éventuels déficits mnésiques chez ces patients.

Il est important de noter que la mémoire n'est pas un phénomène unitaire, mais qu'elle implique plutôt un certain nombre de processus indépendants<sup>14</sup> (Squire & Dede, 2015). La plupart des études ont porté sur la mémoire épisodique, celle qui semble la plus pertinente dans le cadre du TOC. La mémoire épisodique fait référence à la mémoire d'événements personnels passés. Néanmoins, de nombreux sous-types différents de mémoire épisodique ont été décrits, incluant la mémoire des formes verbales et non verbales de l'information.

De récentes recherches menées au cours de la dernière décennie ont produit des résultats

---

<sup>14</sup> Mémoire de travail et mémoire à long terme se décomposant en mémoire déclarative (explicite) sémantique et épisodique ; et une collection de formes non déclaratives (implicites) comprenant la mémoire procédurale, l'amorçage, les conditionnements classiques, et les apprentissages non-associatifs.

incohérents quant à la question de savoir si les patients atteints de TOC présentent ou non de moins bonnes performances que les sujets sains dans des tâches de mémoire verbale. Par exemple, dans le *California Verbal Learning Test* (CVLT) et ses dérivés, les patients atteints de TOC présentent un déficit (Segalàs *et al.*, 2008 ; Tükel *et al.*, 2012). Le même résultat est obtenu en utilisant les sous-tests "Mémoire logique I et II" du *Wechsler Memory Scale-Revised* (LM-WMS-R) (Exner *et al.*, 2009 ; Li *et al.*, 2012). En ce qui concerne le *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT, Tableau 1), qui a servi de base au développement du CVLT, les résultats sont plus mitigés, certaines études ayant constaté un déficit (Kashyap *et al.*, 2013 ; Spalletta *et al.*, 2014), d'autres non (Rao *et al.*, 2008 ; Lennertz *et al.*, 2012). Enfin, il y a certaines tâches pour lesquelles les patients performant aussi bien que les sujets sains, comme le test de l'empan numérique (Morein-Zamir *et al.*, 2010a ; Demeter *et al.*, 2013), le test de rappel sélectif (Boldrini *et al.*, 2005) et l'item 223 de la batterie neuropsychologique de Luria-Nebraska (Kim *et al.*, 2003b).

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

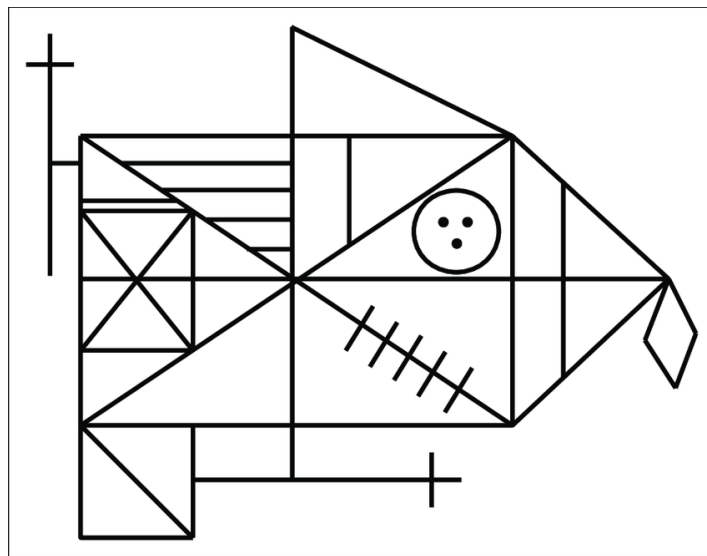
---

Retrieval = Delayed recall–Recognition.

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

Alors, comment expliquer ces écarts entre les résultats ? Indépendamment des facteurs méthodologiques qui jouent certainement un rôle (petits échantillons, hétérogénéité des critères d'exclusion, etc.), l'explication pourrait venir des tâches utilisées elles-mêmes. En effet, si le CVLT, le LM-WMS-R et le RAVLT sont largement validés pour l'évaluation de la mémoire verbale épisodique, les autres ne le sont pas ; en particulier le test de l'empan numérique, une tâche qui fait aussi appel aux capacités attentionnelles du sujet. Une autre explication pourrait être trouvée dans l'implication des stratégies organisationnelles utilisées (la stratégie utilisée

pour coder l'information). En effet, comme le suggèrent de nombreux auteurs, lorsqu'une déficience est constatée, elle peut être due à des échecs dans le déploiement de telles stratégies requises par la tâche (Chamberlain *et al.*, 2005). Cette idée est soutenue par Deckersbach *et al.* (2005) qui a démontré que les déficits en mémoire verbale retrouvés dans le TOC sont associés à des difficultés à initier spontanément des stratégies d'organisation verbale dans la phase d'encodage. Cependant, cette capacité est préservée lorsque les patients reçoivent l'instruction de mettre en œuvre de telles stratégies. De plus, ces patients sont plus lents à analyser les caractéristiques sémantiques d'un mot comparés aux sujets sains ; ce en l'absence de déficit. Cette lenteur pourrait donc aussi être responsable des déficits d'encodage (Olley *et al.*, 2007).



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

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

(Katrín Kuelz *et al.*, 2006 ; Jang *et al.*, 2010 ; Lennertz *et al.*, 2012). Mataix-Cols *et al.* (2003) et Penadés *et al.* (2005) sont allés plus loin en analysant les stratégies organisationnelles comme facteur de confusion dans l'étude de la mémoire non verbale. Leurs résultats ont démontré que l'altération de la mémoire non verbale est bien secondaire à des stratégies d'encodage défectueuses.

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

Une autre composante de la mémoire non verbale est la mémoire spatiale. La plupart des études qui l'ont évaluée ont révélé une déficience dans le TOC (Lennertz *et al.*, 2012 ; Bersani *et al.*, 2013 ; de Vries *et al.*, 2014). Comme le suggèrent Chamberlain *et al.* (2005), les tâches couramment utilisées pour explorer ce type de mémoire (la tâche de Mémoire de Travail Spatiale et la tâche de Reconnaissance Spatiale, entre autres) dépendent de la stratégie d'encodage mise en œuvre. Ainsi, un déficit dans ces tâches pourrait s'expliquer par des stratégies d'encodages inefficaces, comme pour le RCFT. Cette hypothèse est appuyée par le fait que dans les tâches ne nécessitant aucune stratégie d'encodage comme le test de Mémoire Faciale de Penn et les tâches comparables, aucun déficit n'est constaté (Penadés *et al.*, 2005 ; Aigner *et al.*, 2007).

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

## **b. Attention**

L'attention peut être divisée en quatre composantes (Sohlberg & Mateer, 2006) : l'attention focalisée, la capacité de se concentrer sur un stimulus sensoriel à l'exclusion de tous les autres ; l'attention soutenue, la capacité de maintenir une réponse comportementale consistante pendant une activité continue et répétitive ; l'attention sélective, la capacité de

maintenir un set comportemental ou cognitif face à des distracteurs sensoriels ; l'attention divisée, la capacité de répondre simultanément à plusieurs tâches ou exigences multiples.

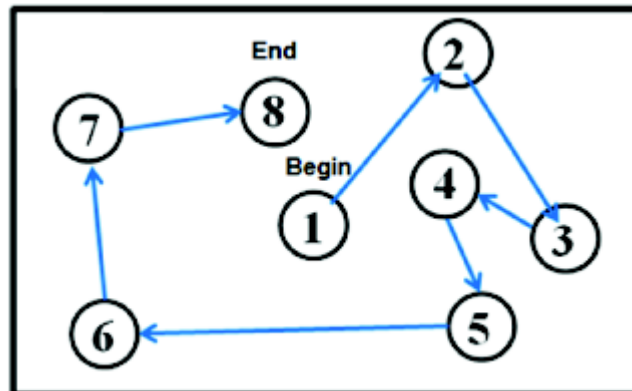


Figure 11 : La Trail Making Task Part A

L'attention focalisée a été la plus étudiée de ces composantes dans le TOC. La Trail Making Task Part A (TMT-A, Army Individual Test Battery, 1944), tâche où le sujet doit relier des nombres séquentiellement (Figure 11), et ses dérivés sont fréquemment utilisés pour évaluer ce type d'attention. Bien que certaines études n'aient trouvé aucun déficit (Li *et al.*, 2012 ; Spalletta *et al.*, 2014 ; Zhang *et al.*, 2015), la tendance est en faveur d'une déficience dans le TOC (Rajender *et al.*, 2011 ; Tükel *et al.*, 2012 ; Lennertz *et al.*, 2012 ; Kashyap *et al.*, 2013 ; Wiederhold & Riva, 2014). Les méta-analyses réalisées par Shin *et al.* (2013) et Snyder *et al.* (2014), qui comprenaient respectivement 23 études et 32 études évaluant cette composante attentionnelle, ont confirmé cette observation. On peut aussi mentionner l'étude d'Armstrong *et al.* (2011) qui, bien qu'ils aient utilisé l'échelle de contrôle attentionnel (ACS), un questionnaire d'auto-évaluation en 20 points, a abouti à la même conclusion.

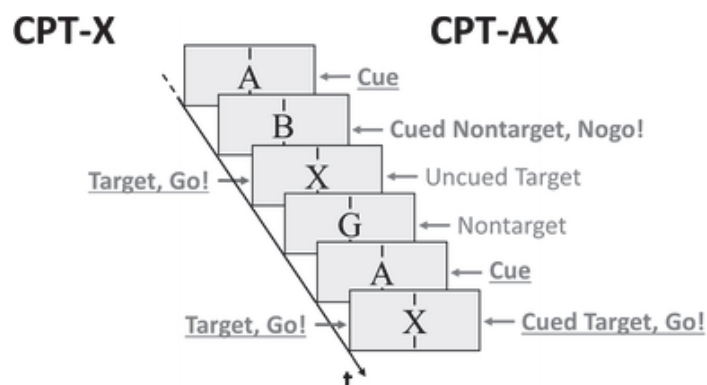


Figure 12 : Les deux versions du Continuous Performance Test (Albrecht *et al.*, 2015)

L'attention soutenue est le deuxième type d'attention le plus étudié. Bien qu'une étude n'ait révélé aucune déficience (Rao *et al.*, 2008), il existe des preuves solides à l'appui d'une attention soutenue altérée chez les patients souffrant de TOC avec de plus faibles performances



au *Continuous Performance Test*<sup>15</sup> (Figure 12) comparés au sujets sains (Aigner *et al.*, 2007 ; Trivedi *et al.*, 2008 ; Shin *et al.*, 2013) et aux tâches analogues (Morein-Zamir *et al.*, 2010a ; Rajender *et al.*, 2011 ; Bersani *et al.*, 2013).

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

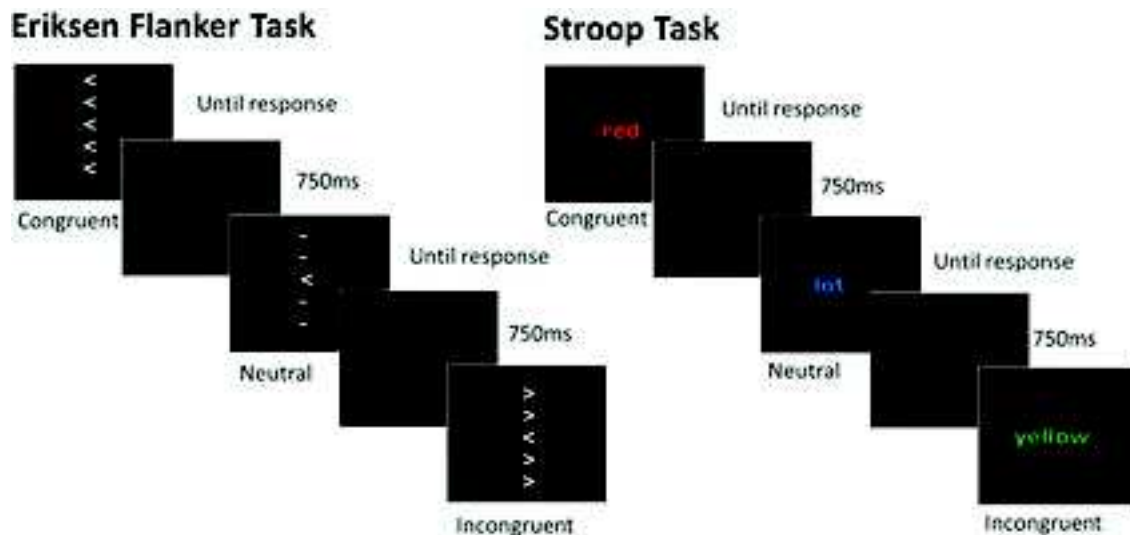
En conclusion, et compte tenu des deux méta-analyses réalisées par Shin *et al.* (2013) et Abramovitch *et al.* (2013), il existe des preuves à l'appui d'une altération des processus attentionnels chez les patients souffrant de TOC, peu importe le type d'attention. Même si plus de recherches sont nécessaires concernant l'attention sélective et divisée pour confirmer leur atteinte. Certains auteurs ont suggéré, à raison, que ces déficiences pouvaient s'expliquer par la prescription de psychotropes et/ou la présence de comorbidités psychiatriques. Cette hypothèse est rendue peu probable par l'étude de Rajender *et al.* (2011) qui ne portait que sur des patients naïfs de tout traitement pharmacologique, sans comorbidité psychiatrique et qui a confirmé la présence d'une altération des performances attentionnelles chez ces patients.

### **c. Inhibition**

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

---

<sup>15</sup> Dans cette tâche, le sujet ne doit répondre qu'à un seul stimulus parmi une série de stimuli apparaissant séquentiellement à l'écran.

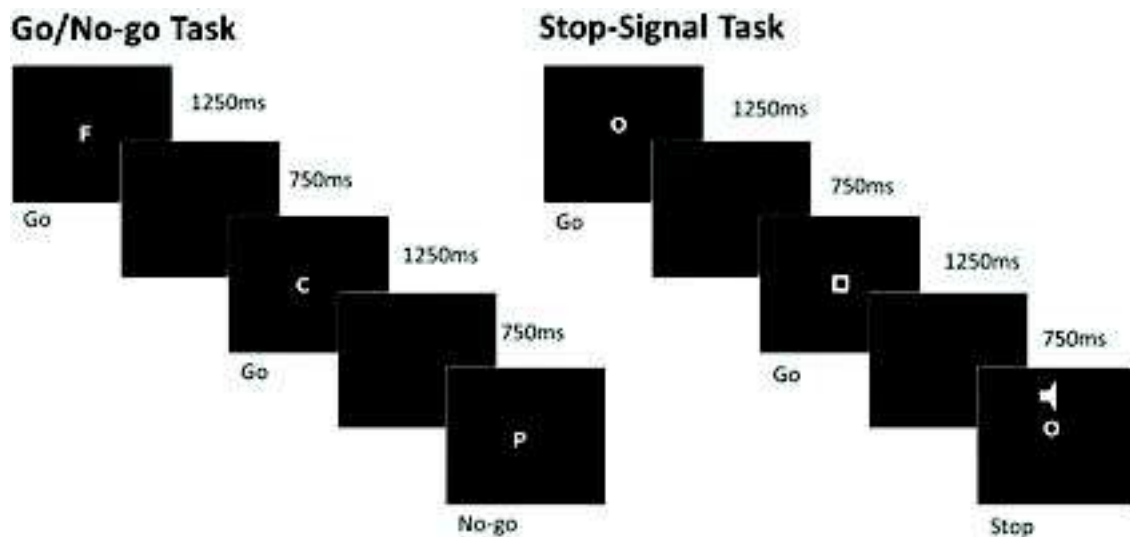


**Figure 13 :** La *Flanker task* et la tâche de Stroop (Hedge *et al.*, 2018)

L'inhibition cognitive est principalement évaluée par la tâche de Stroop (Stroop, 1935) où le sujet doit nommer la couleur d'un mot sans lire celui-ci (Figure 13). L'effet Stroop qui découle de cette tâche correspond au prolongement du temps de réaction lors de la nomination de la couleur lorsqu'il y a une incongruence entre celle-ci et le mot. Bien que quelques études n'aient pas réussi à faire état d'un déficit lors de l'utilisation de cette tâche (Kıvrıcık *et al.*, 2003 ; Nielen & Den Boer, 2003 ; Li *et al.*, 2012 ; Dittrich & Johansen, 2013), leur grande majorité va au contraire dans le sens d'un effet Stroop accru dans le TOC (Penadés *et al.*, 2007 ; Rao *et al.*, 2008 ; Moritz *et al.*, 2010 ; Rajender *et al.*, 2011 ; Tükel *et al.*, 2012 ; Demeter *et al.*, 2013 ; Kashyap *et al.*, 2013 ; Zhang *et al.*, 2015). Plus important encore, la méta-analyse effectuée par Shin *et al.* (2013), qui comprenait 12 études évaluant l'effet Stroop, confirme ce résultat. Cependant, quelques études ont utilisé des paradigmes différents pour évaluer l'inhibition cognitive, avec des résultats mitigés. Par exemple, Bohne *et al.* (2005) ont testé les sujets avec une tâche "d'oubli dirigé", avec des sujets souffrant de TOC déficitaires comparés aux sujets sains seulement avec des mots à valence négative. A contrario, les études utilisant la *Flanker task*<sup>16</sup> (Figure 13) n'ont pas trouvé de déficit d'inhibition cognitive dans le TOC ; avec même une tendance à de meilleures performances chez ces derniers (Endrass *et al.*, 2014 ; Klawohn *et al.*, 2014 ; Riesel *et al.*, 2015). Morein-Zamir *et al.* (2010b), à l'aide d'une *Stop signal task* modifiée pour inclure des stimuli émotionnels (des mots issus des différentes thématiques du TOC censés générer des pensées intrusives entravant la bonne réalisation de la tâche), ont retrouvé une capacité de suppression de la pensée involontaire préservée dans le TOC. De

<sup>16</sup> Le sujet doit indiquer le sens d'une flèche centrale, tout en ignorant les flèches latérales qui peuvent être congruentes ou non.

même, Moritz *et al.* (2010) ont utilisé un paradigme dit "d'amorçage négatif" (qui consiste en une tâche de Stroop modifiée de façon à ce que le stimulus distracteur de l'essai n-1 soit toujours le stimulus cible de l'essai n) pour évaluer l'inhibition cognitive ; ce sans mettre en évidence de différence entre patients souffrant de TOC et sujets sains. Néanmoins, bien qu'intéressantes, ces études ne sont pas suffisantes pour contrebalancer la tendance vers une inhibition cognitive altérée du TOC.



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

En ce qui concerne l'inhibition de la réponse motrice, cette capacité peut être différenciée en aptitude à se retenir d'initier une action (inhibition proactive) et en aptitude à annuler une action déjà en cours (inhibition réactive). La tâche dite de *Go/No Go* (G/NG, Figure 14), où le sujet doit inhiber sa réponse lorsqu'un signal "No go" apparaît, est considérée comme évaluant l'inhibition proactive ; tandis que la *Stop-signal task* (SST, Figure 14), où le sujet doit inhiber une réponse déjà initiée lorsqu'un signal "Stop" apparaît, mesure l'inhibition réactive (van Velzen *et al.*, 2014). Les résultats avec le G/NG sont mitigés avec certaines études montrant des performances altérées chez les patients atteints de TOC (Watkins *et al.*, 2005 ; Bannon *et al.*, 2006 ; Penadés *et al.*, 2007 ; Morein-Zamir *et al.*, 2013a), alors que d'autres non (Kim *et al.*, 2007 ; Roth *et al.*, 2007 ; Ruchsow *et al.*, 2007 ; Bohne *et al.*, 2008 ; Tolin *et al.*, 2014). En revanche, il n'y a pas d'ambiguïté avec la SST, les différentes études réalisées démontrant avec consistance des performances altérées chez les patients atteints de TOC (de Wit *et al.*, 2012 ; Boisseau *et al.*, 2012 ; Kang *et al.*, 2013 ; Bersani *et al.*, 2013 ; Morein-Zamir *et al.*, 2013b ; Sohn *et al.*, 2014).

En conclusion, il existe des preuves solides à l'appui d'une altération du contrôle

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

#### **d. Fluence verbale**

La fluence verbale est un indicateur à la fois de des capacités verbales<sup>17</sup> et du contrôle exécutif (Shao *et al.*, 2014). Son évaluation repose sur le *Controlled Oral Word Association Test* (COWA) et ses dérivés ; une tâche simple où le sujet doit énoncer autant de mots que possible d'une catégorie en un temps donné (généralement 60 secondes). Cette catégorie peut être sémantique, comme les animaux, ou phonémique, comme les mots qui commencent par la lettre P.

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

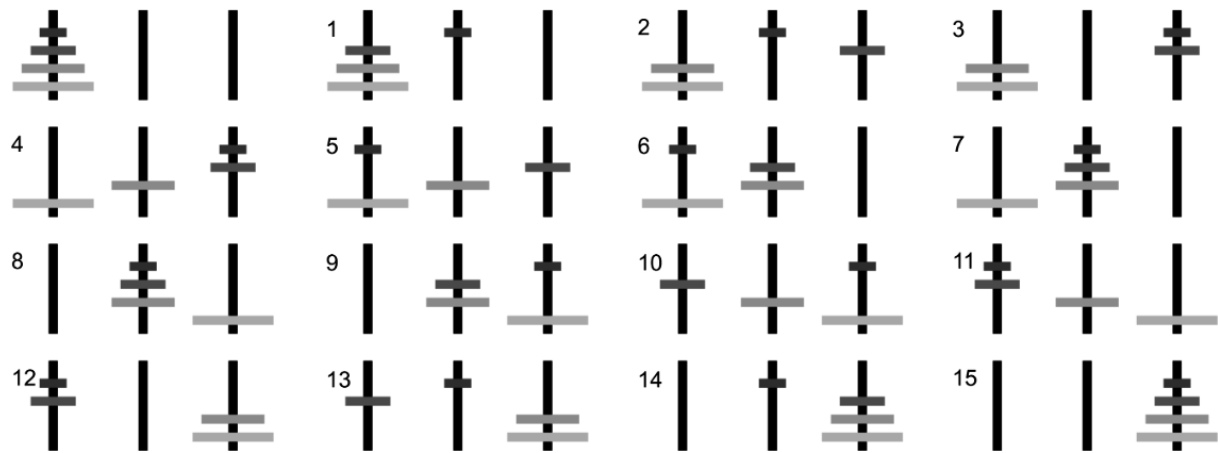
#### **e. Planification**

La planification est le processus de réflexion et d'organisation des activités nécessaires pour atteindre un objectif souhaité. Cette dimension cognitive est évaluée par des tâches de résolution de problèmes comme la Tour de Hanoi (tâche où il faut déplacer une série de disques

---

<sup>17</sup> Plus précisément de la capacité d'accès lexical.

d'un pilier à l'autre en un minimum de coup tout en respectant certaines règles) et ses dérivés (Figure 15).



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

Selon la littérature, il existe une tendance vers une altération de la capacité de planification chez les patients souffrant de TOC (Dittrich & Johansen, 2013 ; Kashyap *et al.*, 2013 ; Bersani *et al.*, 2013 ; Morein-Zamir *et al.*, 2013b ; Wiederhold & Riva, 2014 ; Zhang *et al.*, 2015), bien que certaines études ne soutiennent pas ce résultat (Bannon *et al.*, 2006 ; Rao *et al.*, 2008 ; Rajender *et al.*, 2011 ; Li *et al.*, 2012). Cependant les trois méta-analyses de Shin *et al.* (2013), Abramovitch *et al.* (2013) et Snyder *et al.* (2014) vont dans le sens d'un déficit de planification dans le TOC ; établissant ainsi un lien avec le déficit mnésique retrouvé dans le TOC secondaire à un défaut d'usage de stratégies organisationnelles efficaces comme nous l'avons vu précédemment. Il est intéressant de noter que les études n'ayant pas retrouvé de performances altérées dans ce type de tâche (nombre de coups nécessaire pour réaliser la tâche), ont cependant retrouvé une augmentation du temps nécessaire pour compléter la tâche (Veale *et al.*, 1996 ; Purcell *et al.*, 1998 ; Purcell R *et al.*, 1998 ; Rajender *et al.*, 2011 ; Li *et al.*, 2012). Ce ralentissement anormal reflète ainsi des difficultés de planification mais non suffisantes pour avoir une incidence sur la performance globale. Certains pourraient suggérer que ce ralentissement pourrait s'expliquer par le ralentissement général observé chez ces patients. Mais la méta-analyse de Snyder *et al.* (2014) a abordé cette question et a invalidé cette hypothèse.

#### f. Prise de décision

La prise de décision est un processus cognitif qui aboutit à un plan d'action sélectionné parmi plusieurs possibilités alternatives. Le TOC se caractérise par un doute chronique et une incapacité apparente à prendre des décisions. D'après cette observation, il a été suggéré que les

comportements compulsifs caractéristiques du TOC peuvent être conceptualisés comme des échecs dans la prise de décision (Chamberlain *et al.*, 2005). Cependant, peu d'études ont abordé cette question ; la plupart d'entre elles utilisant des paradigmes de pari pour évaluer les processus décisionnels :

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

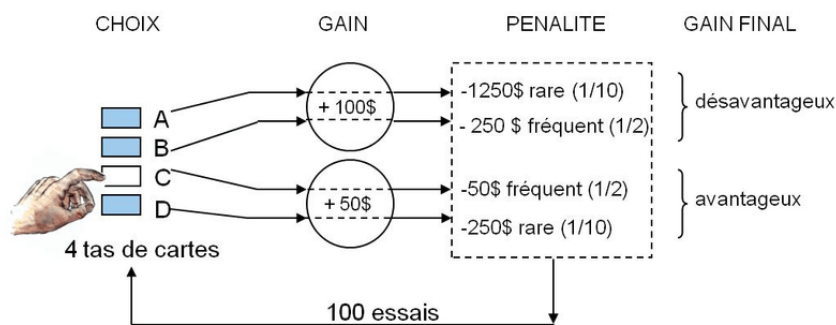


Figure 16 : L'*Iowa Gambling Task* (Vandaele, 2014)

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

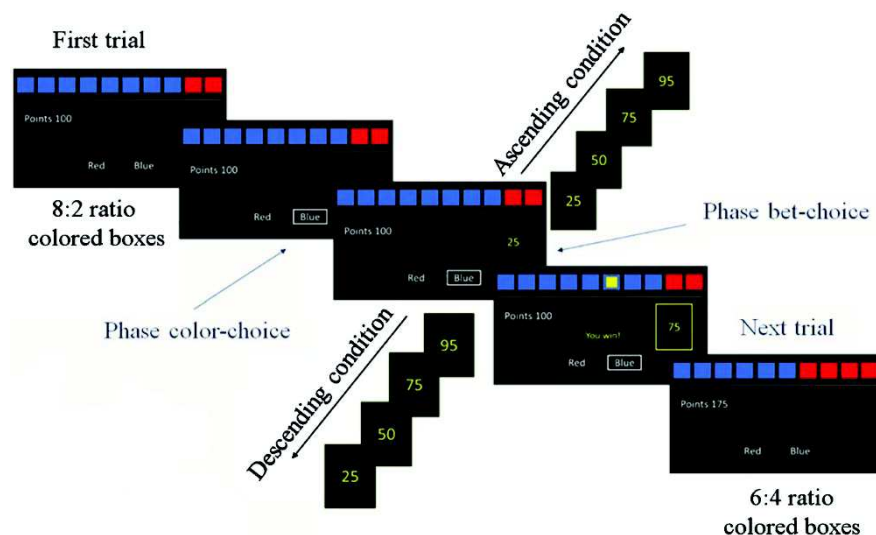
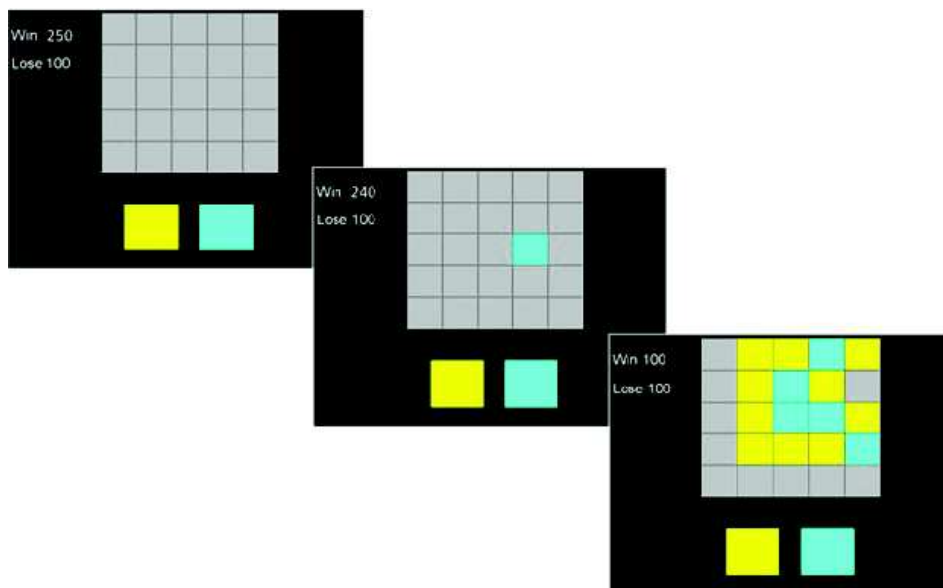


Figure 17 : La *Cambridge Gambling Task* (Galvez *et al.*, 2017)

Trois études ont révélé une altération dans la prise de décision en se basant sur l'*Iowa Gambling Task* (Cavedini *et al.*, 2010 ; Kashyap *et al.*, 2013 ; Kim *et al.*, 2015a), tandis qu'une

étude ne retrouve pas une telle altération (Nielen *et al.*, 2002). Concernant la *Cambridge Gambling Task*, la tendance inverse est observée avec une seule étude ayant constaté une prise de décision altérée (Dittrich & Johansen, 2013), contre trois ne retrouvant pas de déficit (Watkins *et al.*, 2005 ; Chamberlain *et al.*, 2007a ; Morein-Zamir *et al.*, 2013b). L'écart entre ces deux résultats pourrait s'expliquer par la nature différente de ces deux tâches. En effet, selon une dichotomie d'économie comportementale, l'*Iowa Gambling Task* évalue la prise de décision sous incertitude<sup>18</sup> ; alors que la *Cambridge Gambling Task* évalue la prise de décision sous risque<sup>19</sup>. Par conséquent, les patients atteints de TOC ne semblent avoir une difficulté à prendre des décisions qu'en contexte d'incertitude, alors qu'ils performant comme les sujets sains sous risque. Cette observation a été confirmée par Kim *et al.* (2015) qui ont comparé des patients atteints de TOC à des sujets sains dans l'*Iowa Gambling Task* et un jeu de dés (*Game of Dice Task*) pour évaluer la prise de décision sous risque. Pushkarskaya *et al.* (2015) ont aussi confirmé le déficit des patients souffrant de TOC dans le seul contexte d'incertitude en utilisant une tâche évaluant ces deux contextes (*Risk and Ambiguity Task*).



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

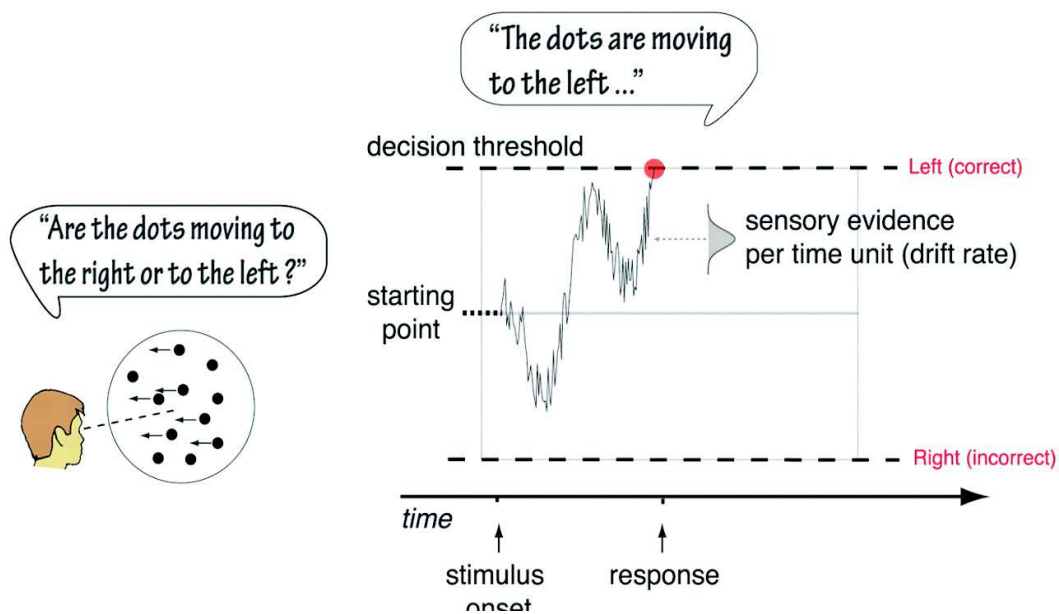
Un autre aspect de la prise de décision repose sur l'échantillonnage de l'information, c'est-à-dire la capacité de recueillir une quantité suffisante d'information pour prendre une décision valide. L'*Information Sampling Task* a été spécifiquement développée pour évaluer cette dimension. Cette tâche consiste à demander au sujet d'estimer la couleur prédominante dans une grille de cases préalablement grisées en ne "découvrant" qu'un minimum de ces cases,

---

<sup>18</sup> L'état du monde c'est-à-dire la probabilité de récompense est inconnue du sujet.

<sup>19</sup> La probabilité de récompense est connue du sujet.

sachant que chaque case découverte réduit le gain potentiel (Figure 18). Seulement deux études ont tenté d'évaluer l'échantillonnage de l'information en utilisant cette tâche dans le TOC. Bersani *et al.* (2013) retrouve un déficit dans cette dimension, mais seulement en condition de gain fixe<sup>20</sup> ; le déficit disparaissant en condition de gain décroissant<sup>21</sup>. Chamberlain *et al.* (2007b) ont quant à eux constaté que les patients souffrant de TOC n'adaptait pas leur stratégie de recueil de l'information à l'évolution des gains<sup>22</sup>.



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

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

Une étude intéressante de Banca *et al.* (2014) est allée plus loin dans l'évaluation de l'échantillonnage de l'information. En effet, ils ont appliqué un *Drift Diffusion Model* à une *Random-Dot Motion Task* (Figure 19) et ont constaté que, comparativement aux sujets sains, les patients souffrant de TOC avaient des seuils décisionnels plus élevés, mais seulement en condition de grande incertitude. De plus, ils présentaient une accumulation d'information plus lente ; ce quel que soit le niveau d'incertitude. Chose intéressante, ils ont aussi mis en évidence qu'en mettant l'accent sur la vitesse d'exécution (c'est-à-dire que plus le sujet était lent, plus la perte était grande), les patients normalisaient leur comportement.

<sup>20</sup> Le gain demeure le même quelle que soit la quantité d'information récupérée.

<sup>21</sup> Plus le sujet récupère de l'information, plus ses gains potentiels sont réduits.

<sup>22</sup> Passer d'un gain fixe à un gain décroissant.

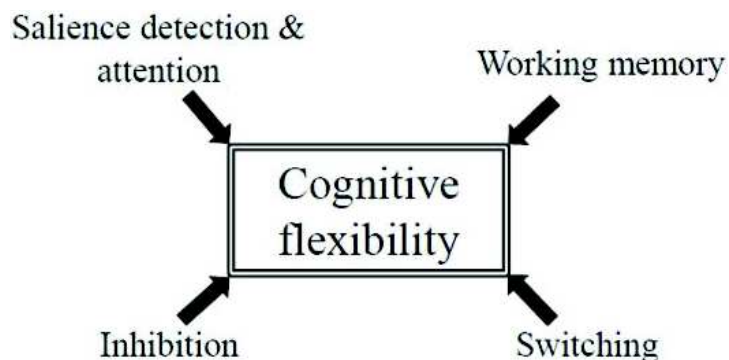


En conclusion, ils sembleraient bien que les patients atteints de TOC présentent un déficit dans la prise de décision. Mais ce déficit est limité à des contextes ambigus/incertains et se trouve être réversible ; les patients pouvant normaliser leur comportement lorsque la situation l'exige (comportement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

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

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

### **a. Une propriété émergente des fonctions exécutives**



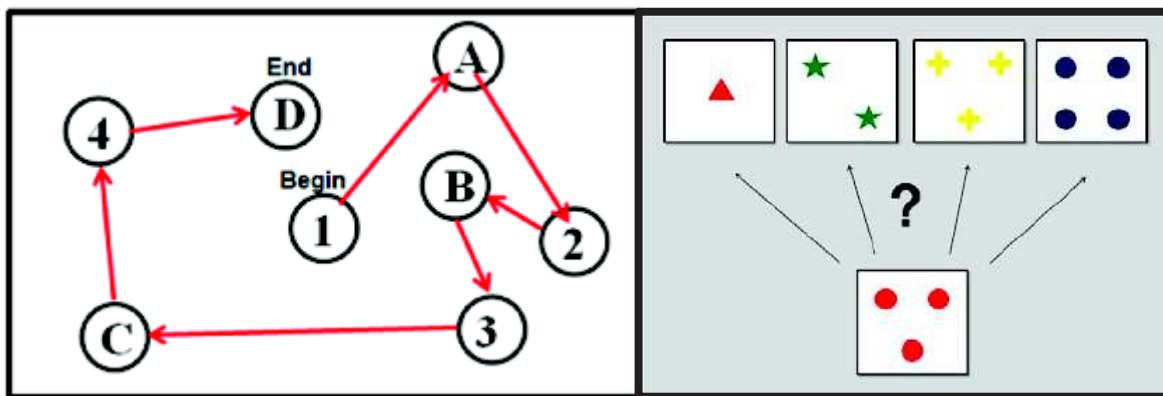
**Figure 20 :** Les processus cognitifs derrière la flexibilité cognitive (Dajani & Uddin, 2015)

Plusieurs fonctions exécutives agissent de concert pour implémenter avec succès la flexibilité cognitive (Dajani & Uddin, 2015 ; Figure 20). Dans un environnement en constante évolution, il est nécessaire d'identifier les changements environnementaux en focalisant son attention sur les éléments mouvants de celui-ci. Ceci repose sur deux fonctions : la détection de saillance et l'attention. L'importance relative d'un stimulus par rapport à l'ensemble des stimuli d'un environnement (c'est-à-dire sa saillance) détermine s'il captera l'attention et sera traité plus avant. Le processus de détection de saillance est ainsi la première étape vers la focalisation de l'attention et la mise en œuvre par la suite de réponses adaptées. Si l'on détecte que la stratégie mise en place n'est plus appropriée dans ce nouvel environnement, il est nécessaire d'inhiber les stratégies comportementales précédentes avant de pouvoir en mettre en œuvre une nouvelle. L'inhibition est ainsi un aspect important de la flexibilité cognitive. Mais pour s'adapter avec succès aux changements environnementaux, le recueil et la manipulation d'informations en

temps réel sont essentiels pour passer d'une stratégie à l'autre avec souplesse. Cette fonction est assurée par la mémoire de travail. Cependant, la flexibilité cognitive n'est pas que le produit de la mise en œuvre de ces différentes fonctions cognitives car elle exige de surcroît le passage à une nouvelle stratégie comportementale plus adaptée au nouvel objectif fixé. C'est cette dernière fonction nommée *switching* (Dajani & Uddin, 2015) qui se rapproche le plus de la définition communément admise de ce qu'est la flexibilité cognitive (Gruner & Pittenger, 2017).

**b. Evaluation expérimentale de la flexibilité cognitive**

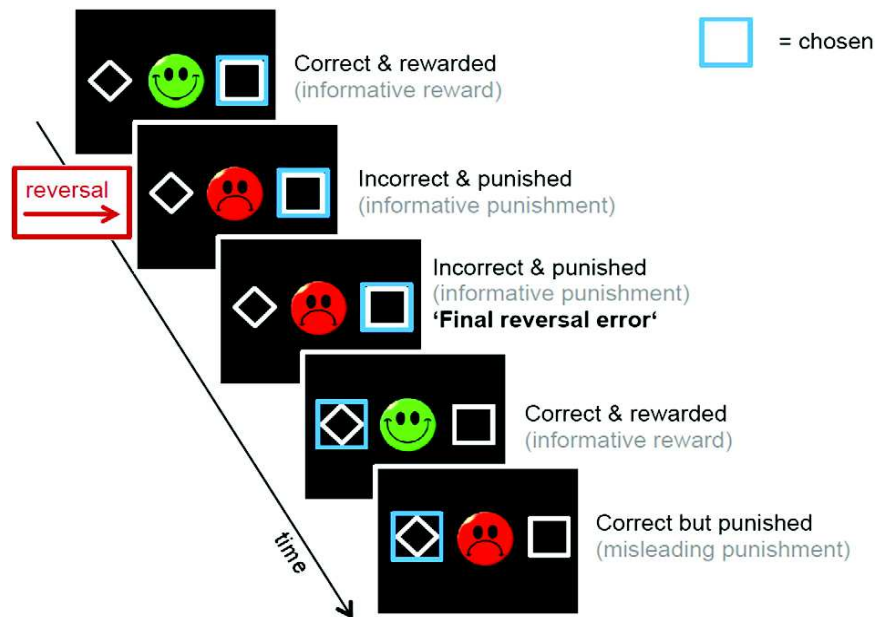
Différentes tâches ont été développées pour mesurer la flexibilité cognitive. Historiquement, son évaluation a reposé sur la *Trail Making Task Part B* (TMT-B, Figure 21) où le sujet doit relier des lettres et des chiffres de façon séquentielle, en alternance entre eux ; et le *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST, Figure 21) où le sujet doit classer des cartes selon une règle implicite qu'il doit inférer à partir des feedbacks de l'évaluateur en sachant que cette règle peut changer au cours de la tâche. Dans le cas du TMT-B, la performance se reflète dans la capacité du sujet à bien alterner entre chiffre et lettre et non persévérer sur l'une des deux catégories ; ainsi que sur le temps nécessaire à l'exécution de la tâche. Pour le WCST, la mesure d'intérêt principale repose sur le nombre d'erreurs de classement persévératives après changement de règle.



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

Plus récemment, des tâches informatisées ont été développées pour évaluer la flexibilité cognitive avec plus de spécificité et de façon plus contrôlée. En effet, même s'ils ont été conçus pour évaluer la flexibilité, le TMT-B et le WCST ne sont pas spécifiques à cette dimension ; d'autres processus sont impliqués comme l'attention, la vitesse de traitement, la rapidité d'action ou la mémoire de travail. Cette observation n'est pas spécifique de ces deux tâches et pose le

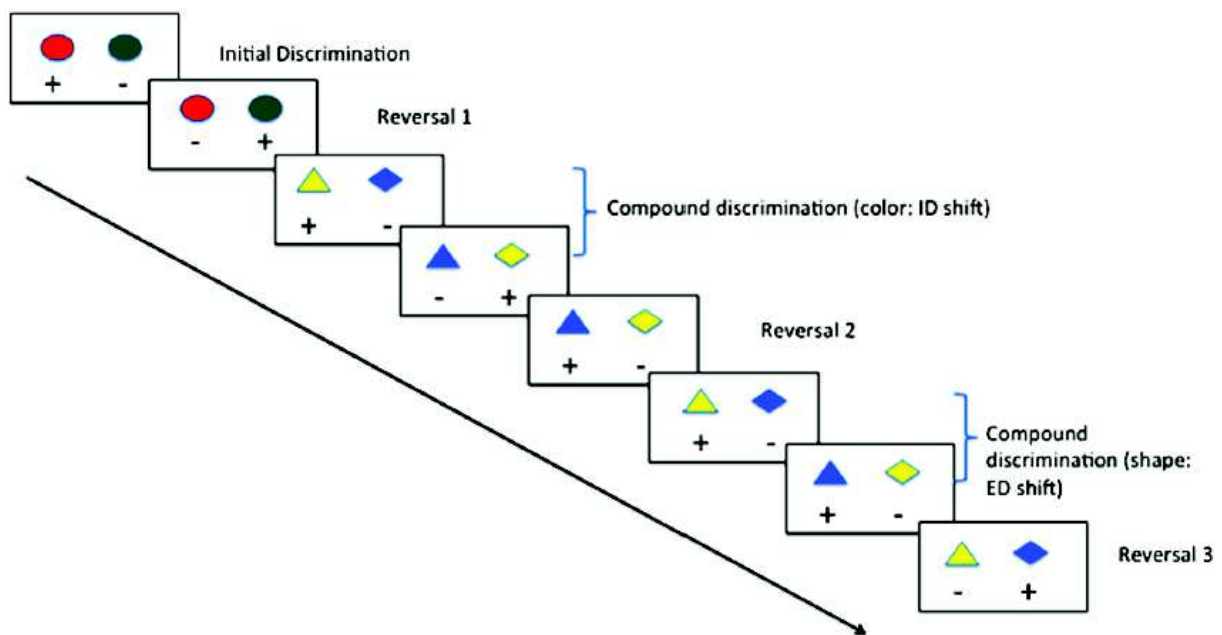
problème plus général d'"impureté" des tâches utilisées en neuropsychologie (Hughes & Graham, 2002). Enfin, les conditions de participation au test (présence d'un évaluateur par exemple) peuvent affecter les résultats et limiter la fiabilité de ces tâches. C'est ainsi que trois paradigmes alternatifs ont émergé permettant l'évaluation plus spécifique et contrôlée de la flexibilité, de sa forme la plus basique à la plus complexe : le *reversal learning*, l'*intra/extra-dimensional set shifting* et le *task switching* (Bunge & Zelazo, 2006).



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

Le *reversal learning* (Figure 22), évaluant donc la forme la plus simple de flexibilité cognitive (Bunge & Zelazo, 2006), exige de passer d'un stimulus (le plus souvent visuel) à un autre en fonction des feedbacks reçus après chaque réponse. Le renversement des contingences a lieu lorsqu'un stimulus précédemment récompensant devient neutre ; ce à l'insu du sujet. Par définition, le renversement des contingences ne peut survenir qu'après qu'un stimulus ait été associé à une récompense. Cette association peut être déterministe ou probabiliste. L'apprentissage probabiliste se réfère à des situations où l'association entre la réponse et la récompense est plus incertaine et donc récompensée de façon intermittente (p. ex. dans 80 % des essais). Le *reversal learning* probabiliste nécessite généralement plus d'essais et se traduit ainsi par un ralentissement de la courbe d'apprentissage et par la réduction de l'utilisation de stratégies simples (comme "je gagne, je reste" ou "je perds, je change" ; *win – stay* et *lose – shift* en anglais). C'est cette difficulté accrue qui rend cette version plus intéressante pour révéler des déficits de faible amplitude comparée à la version déterministe qui s'avère souvent peu discriminante à moins d'être en présence d'un trouble très sévère (Cools *et al.*, 2002). De plus, cette version permet d'évaluer la sensibilité du sujet aux feedbacks négatifs (entraînent-ils

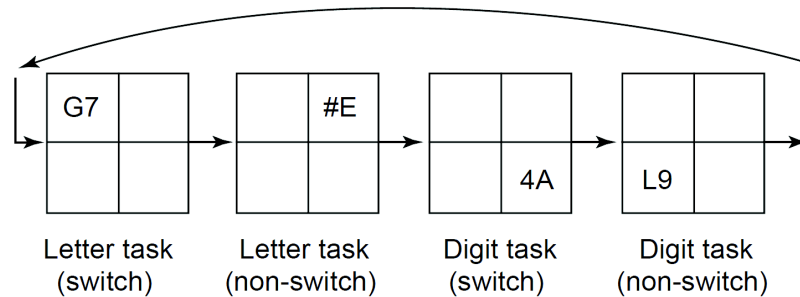
systématiquement un changement de réponse ?) et sa propension à adopter une stratégie de réponse stable en environnement incertain (en dehors de tout renversement). En fonction des études, différents critères sont utilisés pour évaluer la performance du sujet allant du nombre d'essais nécessaires pour atteindre le critère de renversement au nombre d'erreurs persévératives après celui-ci. Ce manque de standardisation d'une étude à l'autre rend difficile l'interprétation globale de ces résultats (Gruner & Pittenger, 2017). Cependant, cette tâche garde son intérêt, notamment de par sa simplicité permettant son implémentation dans différentes espèces allant du singe à la souris ; lui conférant ainsi une valeur translationnelle significative pour l'étude de la flexibilité cognitive (Izquierdo *et al.*, 2016).



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

L'intra/extra-dimensional set shifting (Figure 23) est une évolution du *reversal learning* qui évalue une forme plus évoluée de flexibilité cognitive mettant en jeu la flexibilité attentionnelle (Chamberlain *et al.*, 2005). Ce paradigme repose sur le même principe de base que le *reversal learning* (renversement des contingences une fois l'association stimulus – réponse apprise) mais ici les stimuli diffèrent sur deux dimensions ou plus (telles la forme et la couleur), le renversement pouvant se faire au sein d'une même dimension (renversement intra-dimensionnel avec par exemple le jaune qui devient récompensant et non plus le bleu) ou d'une dimension à l'autre (renversement extra-dimensionnel avec par exemple la forme devenant la dimension discriminante). Le sujet doit ainsi focaliser son attention sur la dimension du stimulus qui lui semble pertinente à un instant t en fonction des feedbacks reçus à la suite de chacune de ses réponses ; ce en plus de traquer le stimulus récompensant. La performance du

sujet s'évalue au travers du nombre d'erreurs persévératives après renversement intra/extra-dimensionnel. De par sa complexité supérieure, ce paradigme est plus sensible dans la mise en évidence d'un déficit de flexibilité. Cependant il n'est pas exclu qu'un processus attentionnel dysfonctionnel en limite l'interprétation (Jazbec *et al.*, 2007).



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

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

### c. Evaluation subjective de la flexibilité cognitive

Très peu d'échelles sous forme d'auto/hétéro-questionnaires ont été développées, et encore moins évaluées sur une population clinique. Parmi ces échelles, deux sont à retenir de par la démarche qui a sous-tendu leur développement, à savoir évaluer spécifiquement la flexibilité cognitive. Ces échelles sont la *Cognitive Flexibility Scale* (CFS - Martin & Rubin, 1995) et la plus récente *Cognitive Flexibility Inventory* (CFI - Dennis & Wal, 2010).

La CFS a été développée sous la forme d'un auto-questionnaire par des chercheurs en communication dans le but initial d'étudier l'influence de la flexibilité cognitive sur la communication sociale. Les auteurs ont conçu cet auto-questionnaire pour évaluer plus spécifiquement trois aspects de la flexibilité cognitive nécessaires selon eux à une communication effective : la conscience d'avoir plusieurs alternatives dans la façon de communiquer ; la volonté de s'adapter à une situation ; la propension d'un sujet à se montrer

flexible. Il se présente sous la forme de 12 propositions pour lesquelles le sujet doit choisir sur une échelle de Likert allant de 1 pour "fortement en désaccord" à 6 pour "fortement d'accord", pour dire à quel degré la proposition correspond à sa situation (Tableau 2). Plus le score total est élevé et plus le sujet fait preuve de flexibilité. Conçu comme une échelle unidimensionnelle, sa structure factorielle n'a pas été évaluée par ses créateurs. Cependant une récente étude de validation d'une version japonaise, s'appuyant sur une analyse factorielle exploratoire, semble confirmer le caractère unidimensionnel de cette échelle (Oshiro *et al.*, 2016). Concernant la cohérence interne de cette échelle, l'étude princeps reporte un alpha de Cronbach à 0,81 traduisant une bonne cohérence interne (bien que cette mesure ne soit pas adaptée aux échelles de type Likert comme nous le verrons plus tard). La validité test-retest à une semaine d'intervalle est quant à elle bonne, les concepteurs rapportant un coefficient de corrélation de Pearson de 0,83. Enfin, cette échelle semble valide sur le plan conceptuel avec des scores inférieurs comparés aux sujets sains chez des sujets présentant un trouble associé à un déficit de flexibilité cognitive tels l'état de stress post-traumatique (Freeman *et al.*, 2013), le trouble anxieux généralisé (Lee & Orsillo, 2014), et l'anorexie mentale (Lounes *et al.*, 2011).

COGNITIVE FLEXIBILITY SCALE: ITEMS AND RESPONSE FORMAT

<i>Instructions:</i> The following statements deal with your beliefs and feelings about your own behavior. Read each statement and respond by circling the number that best represents your agreement with each statement.					
Strongly Agree	Agree	Slightly Agree	Slightly Disagree	Disagree	Strongly Disagree
6	5	4	3	2	1
1. I can communicate an idea in many different ways.					
2. I avoid new and unusual situations. (R)					
3. I feel like I never get to make decisions. (R)					
4. I can find workable solutions to seemingly unsolvable problems.					
5. I seldom have choices when deciding how to behave. (R)					
6. I am willing to work at creative solutions to problems.					
7. In any given situation, I am able to act appropriately.					
8. My behavior is a result of conscious decisions that I make.					
9. I have many possible ways of behaving in any given situation.					
10. I have difficulty using my knowledge on a given topic in real life situations. (R)					
11. I am willing to listen and consider alternatives for handling a problem.					
12. I have the self-confidence necessary to try different ways of behaving.					

*Note.*—Items marked (R) are reverse scored.

**Tableau 2 :** Version originale de la CFS (Martin & Rubin, 1995)

La CFI a été développée dans le but de pouvoir donner une meilleure mesure de la flexibilité cognitive en pratique clinique courante. En effet, la population initialement visée était les patients souffrant de dépression avec l'idée de pouvoir adapter la prise en charge, notamment cognitivo-comportementale, au degré de déficit de flexibilité du patient. De manière plus spécifique, les auteurs ont conçu cet auto-questionnaire pour mesurer les aspects de la flexibilité

cognitive permettant de penser de manière adaptée en situation d'évènement de vie stressant. Ces aspects sont représentés par : la tendance à percevoir une situation difficile comme contrôlable ; la capacité à percevoir de multiples explications alternatives à une situation ou un comportement humain ; la capacité à générer différentes solutions alternatives à une situation difficile. Ainsi, les individus se montrant déficitaires dans ces aspects de la flexibilité cognitive ne seront pas en mesure de réagir de manière adaptée mais plutôt pathologique à une situation de vie stressante. Cet auto-questionnaire se présente sous la forme de 20 propositions pour lesquelles le sujet doit choisir sur une échelle allant de 1 pour "fortement en désaccord" à 7 pour "fortement d'accord" pour dire à quel degré la proposition correspond à son ressenti (Tableau 3). De même que pour la CFS, la flexibilité est d'autant moins déficitaire que le score est élevé. Sa structure dimensionnelle a été évaluée par ses créateurs via une analyse factorielle exploratoire ayant objectivé deux facteurs latents : un facteur nommé *Alternatives* regroupant les items 1, 2, 3, 5, 6, 8, 10, 12, 13, 15, 16, 18 et 20 ; un facteur nommé *Control* regroupant les items 4, 7, 9, 11, 14, 17 et 19. Cette structure à deux facteurs a été confirmée par les études de validation des versions turque (Gülüm & Dağ, 2012), japonaise (Tokuyoshi & Iwsaki, 2012) et chinoise (Wang *et al.*, 2016) de la CFI. Cependant l'étude de validation de la version russe (Kurginyan & Osavolyuk, 2018), bien que retrouvant aussi une structure à deux facteurs au travers d'une analyse factorielle exploratoire, celle-ci diffèra sensiblement de la version originale au niveau des charges factorielles des différents items. En effet, il s'avèra que les items 1, 2 et 15 de la version russe chargeaient sur le facteur *Control* et non *Alternatives* ; et inversement pour les items 14 et 19. Etant donné la correspondance sur le plan sémantique entre ces items chargeant différemment et les facteurs pour lesquels ils sont nouvellement rattachés, les auteurs décidèrent de conserver cette structure et de la confirmer, avec succès, par une analyse factorielle confirmatoire. Concernant la cohérence interne de cette échelle, l'étude princeps rapporte un alpha de Cronbach à 0,9 pour l'ensemble de l'échelle, 0,91 pour le facteur *Alternatives* et 0,86 pour le facteur *Control*, traduisant une bonne cohérence interne (bien que cette mesure ne soit pas adaptée aux échelles de type Likert comme nous le verrons plus tard). La validité test-retest à sept semaines d'intervalle est quant à elle bonne, les concepteurs rapportant un coefficient de corrélation de Pearson de 0,81 pour l'ensemble de l'échelle, 0,75 pour le facteur *Alternatives* et 0,77 pour le facteur *Control*. Enfin, cette échelle semble avoir une bonne validité convergente quand comparée à la CFS avec un coefficient de corrélation de Pearson de 0,73 pour l'ensemble de l'échelle, 0,58 pour le facteur *Alternatives* et 0,65 pour le facteur *Control*. Concernant la validité nomologique de cette échelle, elle semble vérifiée avec une corrélation négative rapportée avec la BDI ( $r = -0,39$ ), une échelle mesurant l'intensité de la symptomatologie





Kim *et al.*, 2015a) ; même si certaines études rapportent des résultats contradictoires (Fenger *et al.*, 2005 ; Boldrini *et al.*, 2005 ; Li *et al.*, 2012 ; Kohli *et al.*, 2015). Les trois méta-analyses réalisées par Shin *et al.* (2013), Abramovitch *et al.* (2013) et Snyder *et al.* (2014) confirment cette tendance pour la WCST mais aussi pour le TMT-B malgré une apparente inconsistance. Cependant, comme mentionné au chapitre précédent, ces tâches ne sont pas spécifiques de la flexibilité cognitive et ne permettent donc d'affirmer qu'un déficit retrouvé est secondaire à une atteinte de cette dimension.

Quant aux trois paradigmes plus récemment développés pour tenter de pallier aux limites des tâches précédentes, les études se reposant sur eux dans le contexte du TOC sont encore limitées et mènent à des résultats parfois inconsistants. Par exemple, avec le paradigme de *reversal learning*, deux études ont constaté de plus faibles performances chez les patients atteints de TOC (Remijnse *et al.*, 2006 ; Endrass *et al.*, 2013) alors que six non (Chamberlain *et al.*, 2007b ; Valerius *et al.*, 2008 ; Remijnse *et al.*, 2009 ; Morein-Zamir *et al.*, 2013b ; Szabó *et al.*, 2013 ; Kim *et al.*, 2015a). Cette inconsistance dans le paradigme de *reversal learning* s'explique, comme décrit précédemment, par le manque d'homogénéité entre les études concernant la mesure d'intérêt<sup>23</sup> ou même la conception des tâches en elle-même (certaines études renversent les contingences après un nombre fixe d'essais alors que d'autres s'assurent que le sujet a bien appris l'association en fixant un critère de performance à atteindre avant de procéder au renversement des contingences). En ce qui concerne le paradigme d'*intra/extra-dimensional set shifting*, les résultats sont plus consistants avec huit études démontrant une différence entre patients souffrant de TOC et sujets sains (Veale *et al.*, 1996 ; Fenger *et al.*, 2005, 2005 ; Watkins *et al.*, 2005 ; Chamberlain *et al.*, 2006a, 2007a ; Bersani *et al.*, 2013 ; Morein-Zamir *et al.*, 2013b ; Vaghi *et al.*, 2017) alors qu'une seule revint négative (Purcell R *et al.*, 1998). Shin *et al.* (2013), Abramovitch *et al.* (2013) et Snyder *et al.* (2014) ont confirmé l'altération des performances chez les patients souffrant de TOC par leurs méta-analyses respectives. Cependant, il faut garder à l'esprit qu'une altération des capacités attentionnelles du sujet a un impact sur les performances à ce type de tâche (Jazbec *et al.*, 2007). Ainsi, sachant que les patients souffrant de TOC présentent aussi des déficits attentionnels comme vu précédemment, l'interprétation de ces résultats n'est pas évidente en termes d'atteinte de la flexibilité. Enfin, avec le paradigme de *task switching*, les résultats sont plus mitigés : Gu *et al.*

---

<sup>23</sup> Certaines se concentrent sur le nombre d'essais pour atteindre le critère de renversement alors que d'autres prennent en compte le nombre total d'erreurs avant renversement ou bien encore le nombre d'erreurs persévératives après celui-ci.

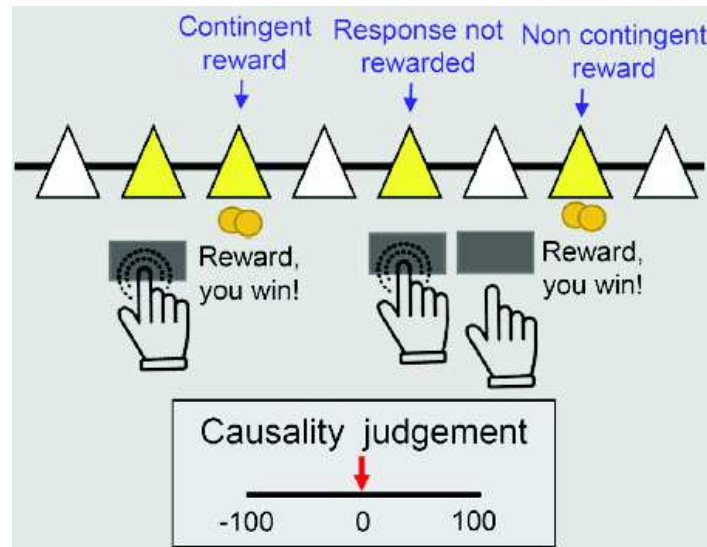
(2008) ont constaté une déficience chez les patients souffrant de TOC, alors que Moritz *et al.* (2004) et Remijnse *et al.* (2013) sont arrivés à la conclusion opposée.

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

#### **e. Flexibilité cognitive et routine**

Plus récemment a émergé un nouveau paradigme dans l'étude du comportement avec la théorisation de deux systèmes complémentaires qui contrôlèrent nos actions (Balleine & Dickinson, 1998) : un système reposant sur les simples contingences stimulus – réponse sans inférer sur les règles qui régissent l'environnement et insensible aux conséquences de l'action (comportements habituels) ; et un système reposant sur la définition d'un objectif et la planification des actions nécessaires à son atteinte en considérant les règles qui régissent l'environnement et sensible aux conséquences de l'action (comportement dirigé vers un but). Les comportements dirigés vers un but demandent un contrôle cognitif accru mais permettent une adaptation rapide en cas de changement environnemental. A contrario, les comportements habituels, bien qu'adaptés en situation familière car reposant sur les expériences passées et demandant ainsi moins de ressources cognitives, n'ont que très peu de flexibilité d'adaptation en cas d'environnement changeant. Ainsi, pour agir de manière optimale en toute circonstance,

il est nécessaire que ces deux systèmes agissent de concert sans que l'un ne soit surreprésenté par rapport à l'autre. Dans le cadre de l'étude de la flexibilité, il est évident qu'une prépondérance du système derrière les comportements habituels serait source de rigidité comportementale et se traduirait par un déficit dans les tâches évaluant la flexibilité cognitive. En effet, la répétition de réponses comportementales avant renversement est susceptible d'engendrer plus facilement une réponse devenue habituelle et donc plus difficile à inhiber chez des sujets présentant un tel déséquilibre (Gruner & Pittenger, 2017).

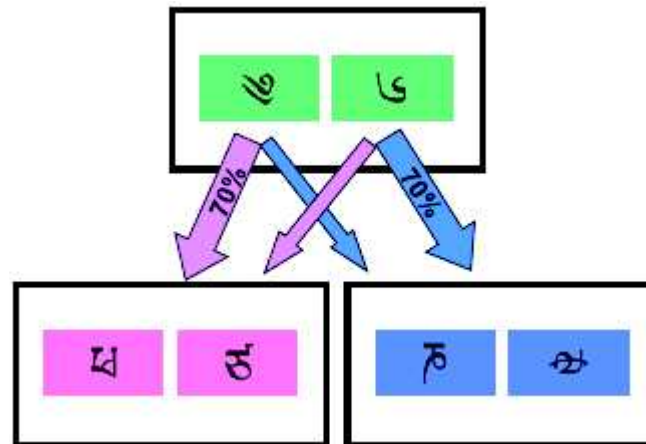


**Figure 25 :** Tâche de dégradation des contingences (Robbins *et al.*, 2019)

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

C'est ainsi que des tâches dites de "dévaluation" ont été développées pour évaluer spécifiquement la balance entre ces deux systèmes. Ces tâches consistent à répéter un grand nombre de fois une association stimulus – conséquence (récompense ou punition), pour ensuite retirer la conséquence et donc la motivation à réaliser l'action. La poursuite de l'action en l'absence de motivation signe la prépondérance du système des habitudes dans le contrôle du comportement. Il a récemment été montré que les patients souffrant de TOC présentent une telle altération que ce soit lors de la dévaluation d'une récompense (Gillan *et al.*, 2011) ou d'une punition (Gillan *et al.*, 2014). Plus récemment, Vaghi *et al.* (2019), en utilisant une tâche de "dégradation" des contingences action – conséquence (Figure 25), ont montré que les patients souffrant de TOC continuaient à réaliser une action qui n'était plus associée à la conséquence attendue tout en ayant une connaissance explicite de la disparition de cette association ; ceci

étant indicatif d'une altération du système sous-tendant les comportements dirigés vers un but et étayant les résultats de Gillan et son équipe.



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

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

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

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

### **3. Limites des études actuelles**

#### **a. Des études non dénuées de biais**

Ainsi, les patients souffrant de TOC présentent bien des déficits touchant un spectre large de fonctions cognitives ; ce malgré les inconsistances soulevées pour certaines d'entre elles. Ces inconsistances peuvent s'expliquer par l'utilisation large de tests neuropsychologiques traditionnels. Conçus à l'origine pour déterminer la présence ou l'absence de troubles cognitifs "bruyants" chez des patients cérébrolésés (Reitan & Wolfson, 1994) ou évaluer le niveau de compétence général, ces derniers peuvent se révéler inadéquats pour l'étude de déficits plus subtiles caractérisant le TOC. Cependant, il existe d'autres raisons, la première étant d'ordre méthodologique et plus spécifiquement, la petite taille des groupes étudiés. En effet, presque toutes les études citées comprenaient en moyenne une vingtaine de sujets par groupe. Cela signifie que les déficits légers à modérés sont plus difficiles à détecter, et il est possible que les résultats négatifs rapportés par certaines des études soient liés à un manque de puissance statistique (erreur de type II). L'ignorance des potentiels facteurs confondants est un autre facteur pouvant entraver la fiabilité de ces résultats. La présence de comorbidités psychiatriques et l'utilisation de médicaments psychotropes sont de ceux-là. En effet, il est évident que le TOC n'est pas le seul trouble affectant le fonctionnement cognitif, et la présence d'une comorbidité psychiatrique, la principale étant les troubles de l'humeur, peut conduire à des conclusions erronées. La même observation pourrait s'appliquer aux traitements psychotropes qui peuvent de même affecter le fonctionnement cognitif. Les trois méta-analyses de Shin *et al.* (2013), Abramovitch *et al.* (2013) et Snyder *et al.* (2014) ont abordé cette question et ont constaté que ni les comorbidités psychiatriques, ni l'utilisation de médicaments psychotropes n'influençaient les performances cognitives.

Au-delà de savoir s'il existe ou non un déficit cognitif, nous voulons aussi savoir dans quelle mesure ce déficit est important. Selon les méta-analyses de Shin *et al.* (2013), Abramovitch *et al.* (2013) et Snyder *et al.* (2014), les patients souffrant de TOC semblent présenter un dysfonctionnement cognitif large, quoique non sévère (la taille d'effet moyenne varie de -0,478 à -0,499 ; Tableau 4). Si l'on considère la taille d'effet pour chaque fonction cognitive, il apparaît que la quasi-totalité d'entre elles sont légèrement altérées avec des tailles d'effet allant de -0,3 à -0,5 environ, sauf pour la planification et la mémoire non verbale qui présentent une taille d'effet importante (-0,8 environ) mais avec une inconsistance entre les trois méta-analyses. En effet, Shin *et al.* (2013) ont retrouvé une taille d'effet importante (-0,732)

tandis que Abramovitch *et al.* (2013) et Snyder *et al.* (2014) ont retrouvé une taille d'effet moyenne (-0,44). En ce qui concerne la nature de la large taille d'effet retrouvé pour la mémoire non verbale, comme nous l'avions précédemment mentionné, elle est probablement liée à une altération des capacités d'encodage s'expliquant par la mise en œuvre de stratégies organisationnelles déficientes et non à un trouble de la mémoire *per se*. Quant aux autres déficits retrouvés avec une faible taille d'effet, se pose la question de leur nature.

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

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

NA not assessed

**Tableau 4 :** Synthèse des déficits cognitifs retrouvés dans le TOC (Benzina *et al.*, 2016)

En effet, toutes les fonctions cognitives semblent être atteintes dans le TOC. Or ces patients ne montrent pas de déficits majeurs aux quotidiens et sont capables de prendre des décisions et d'agir de manière adaptée en dehors du contexte de leurs compulsions/obsessions ; ce à l'opposé des patients souffrant de schizophrénie par exemple, qui eux démontrent un réel handicap au quotidien traduisant des déficits cognitifs importants. Ainsi, il est possible que les déficits retrouvés dans les différentes tâches que nous avons exposées ne soient qu'un épiphénomène trouvant sa source dans l'existence d'obsessions apparaissant durant ces tâches et impactant les performances de ces patients. Les tentatives de contrôle de ces obsessions par le patient entraînent un impact direct sur ses performances en limitant son engagement dans la tâche ; et indirect sur la durée en entraînant une fatigue cognitive plus prononcée à mesure qu'il progresse dans celle-ci. Ceci est d'autant plus vrai quand on sait que la plupart des études font passer une batterie de tests aux sujets avec une durée moyenne de 2 heures mais pouvant aller

jusqu'à 4,5 heures (Abramovitch *et al.*, 2015). Se pose ensuite la question de la spécificité de ces déficits retrouvés. En effet, ces derniers ne se retrouvent pas que dans le TOC, mais aussi dans la dépression ou la schizophrénie. Ils pourraient donc résulter d'un déficit général touchant tout patient souffrant d'un trouble psychiatrique sans qu'il n'y ait forcément de lien causal avec ce trouble.

Une critique importante qui peut être faite au sujet des tâches neuropsychologiques utilisées pour étudier les dysfonctionnements cognitifs dans le TOC est leur manque de validité écologique nuisant à la généralisation des résultats. En effet, pour presque toutes les études citées, les sujets effectuent des tâches dans un environnement standardisé. Cependant, compte tenu de l'expression clinique du TOC, il est probable que les troubles cognitifs peuvent être plus importants dans un contexte plus en rapport avec celui-ci. Quelques études se sont penchées sur cette question et ont constaté que les patients souffrant de TOC, bien qu'ils ne présentent aucun ou de légers déficits cognitifs dans un contexte neutre, sont considérablement altérés dans un contexte émotionnel pertinent pour leur trouble (Cohen *et al.*, 2003 ; Bohne *et al.*, 2005 ; Bannon *et al.*, 2008 ; Morein-Zamir *et al.*, 2013a ; Zetsche *et al.*, 2015). Une façon d'améliorer la validité écologique de l'évaluation neuropsychologique de ces patients peut reposer sur l'utilisation de la réalité virtuelle. Comme l'ont démontré (Wiederhold & Riva, 2014), la réalité virtuelle est un outil fiable pour évaluer le fonctionnement cognitif dans le TOC, permettant la mise en œuvre de scénarios inspirés de la vie quotidienne des patients avec modulation du contexte émotionnel ; améliorant ainsi la validité écologique de l'évaluation. Cependant, comme énoncé plus haut, ces déficits peuvent être la résultante d'un parasitage de la bonne exécution des différentes tâches par l'activité obsessionnelle des patients. Ainsi, un déficit plus grand en contexte émotionnel peut s'expliquer par une plus grande activité obsessionnelle.

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

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

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

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

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





## B. Le TOC du point de vue de la neurobiologie

### I. Bases génétiques du TOC

#### 1. Etudes familiales et études de jumeaux

Il a depuis longtemps été observé que les patients souffrant de TOC ont un ou plusieurs apparentés souffrant du même trouble. Ainsi, dès les années trente, des études basées sur le recueil de l'histoire familiale auprès des proches retrouvent que 4 à 8 % des apparentés d'un patient présentant un TOC présentent eux-mêmes le trouble et 20 à 40 % des apparentés au 1<sup>e</sup> degré des "traits obsessionnels" (Lewis, 1936) ; résultats confirmés plus d'une cinquantaine d'années plus tard (Black *et al.*, 1992). C'est ainsi que des études à la méthodologie plus rigoureuse (se basant notamment sur des critères diagnostiques explicites et un entretien structuré standardisé du patient et de ses proches, combiné au recueil de l'histoire familiale) ont émergé. Vingt-trois de ces études concluaient à une agrégation familiale du TOC (Tableau 5) contre seulement deux ne retrouvant pas cette agrégation (Pauls *et al.*, 2014), avec des prévalences allant d'en moyenne 10 % pour chez les apparentés au 1<sup>e</sup> degré d'un patient adulte (Pauls *et al.*, 1995), à 22 % chez les apparentés au 1<sup>e</sup> degré d'un patient enfant (Rosario-Campos *et al.*, 2005).

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

**Tableau 5 :** Fréquence du TOC chez les proches de sujets atteints et sains (Pauls *et al.*, 2014)  
OCD = TOC / ND = Non déterminé

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

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

## **2. Etudes de liaison génétique**

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

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

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

### **3. Etudes de gènes candidats**

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

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

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



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

#### **4. Les études d'association pangénomique**

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

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

n'étaient plus statistiquement significatifs<sup>24</sup>.

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

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

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

---

<sup>24</sup> Chaque SNP étant testé individuellement, le seuil de significativité pangénomique calculé était de  $p < 5 \times 10^{-8}$ .

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

## **5. Synthèse**

Les différentes études passées en revue soutiennent l'implication de facteurs génétiques dans la pathogénèse du TOC. Les études de jumeaux vont dans le sens d'une origine polygénique du trouble confirmée par les GWAS ; mais démontrent aussi la part importante des facteurs environnementaux dans la genèse du trouble (Davis *et al.*, 2013). Cependant, les différentes études menées, notamment les GWAS, peinent à isoler le substrat génétique du TOC avec seule une GWAS arrivant à identifier quelques gènes associés au TOC mais dont l'imputabilité dans la genèse du trouble est questionnable ; et une analyse de réseau pointant vers le système glutamatergique mais reposant pour partie sur des études de faible qualité. En effet, les GWAS n'ont pas vocation à démontrer un lien causal entre un gène et un trouble mais une simple association donnant des pistes pour des recherches ultérieures plus spécifiques<sup>25</sup>. De plus, ces nombreux échecs dans l'identification de l'origine génétique du TOC peuvent s'expliquer par un simple constat : l'analyse du TOC comme un trouble homogène alors que de plus en plus d'études démontrent sa nature hétérogène comme nous l'avons précédemment souligné. Tant que ces études ne prendront pas en considération l'hétérogénéité clinique du TOC, ou mieux, ne s'intéresseront pas à une dimension d'intérêt pour le trouble en faisant fi des catégories diagnostiques, elles se heurteront toujours aux mêmes échecs.

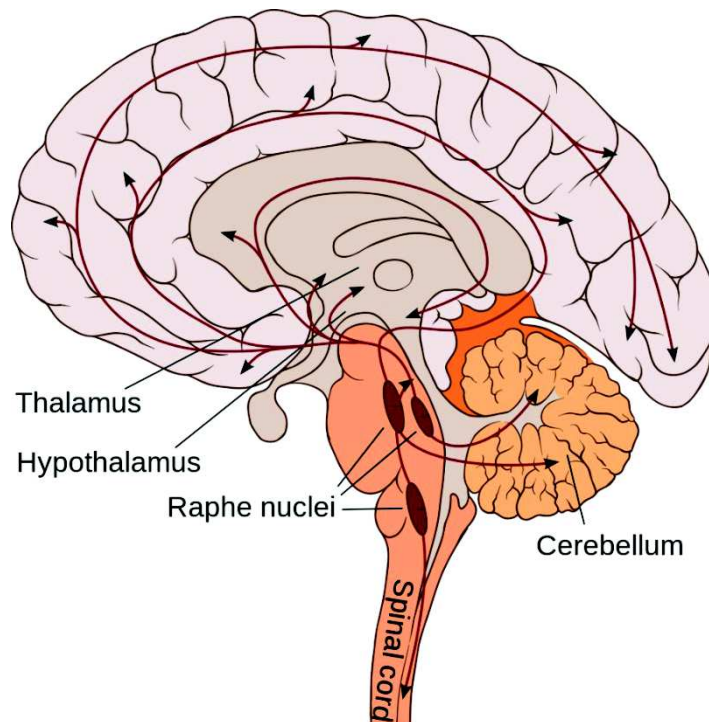
---

<sup>25</sup> Comme on le dit souvent, association n'est pas forcément causalité.



## II. Systèmes de neurotransmission et TOC

### 1. L'hypothèse sérotoninergique



**Figure 28** : Le système sérotoninergique (Jähnichen, 2010)

La sérotonine est une monoamine neuromodulatrice que l'on retrouve dans le système nerveux central mais aussi les plaquettes sanguines et le tractus gastro-intestinal. Les corps cellulaires des neurones sérotoninergiques se situent dans les noyaux du raphé au niveau du tronc cérébral et se projettent vers l'ensemble des structures cortico-sous-corticales (Figure 28). La sérotonine joue un double rôle dans les réactions aux situations aversives : elle peut inhiber les réactions de combat ou de fuite médiées par la substance grise périaqueducule face à une menace ; tout en facilitant les manifestations anxieuses secondaires à l'anticipation de celle-ci sous-tendues par l'amygdale (Deakin & Graeff, 1991). Cette dissociation trouve un écho sur le plan clinique avec d'un côté les réactions médiées par la substance grise périaqueducule à une menace perçue et bien présente qui débouche sur une réponse émotionnelle appelée peur et qui se rapproche des troubles phobiques ; et de l'autre les réactions médiées par l'amygdale (entre autres) à une menace anticipée non encore présente qui débouche sur une réponse émotionnelle appelée anxiété et qui se rapproche des troubles anxieux tel le trouble anxieux généralisé ou bien du TOC (Rigoli *et al.*, 2016).

Ainsi, devant l'implication de la sérotonine dans la régulation des réponses anxieuses et

de peur et l'efficacité des ISRS dans le traitement du TOC, est née l'hypothèse d'une altération du système sérotoninergique dans ce trouble. Durant des dizaines d'années, les recherches sur la physiopathologie du TOC se sont donc focalisées sur ce système, avec malheureusement des résultats mitigés tant sur le plan génétique, comme nous l'avons précédemment vu, que neurophysiologique. Les premières études se sont attachées à mesurer des paramètres périphériques de la fonction sérotoninergique telles les concentrations plasmatique, intra-plaquettaire et cérébro-spinale en sérotonine et son métabolite (l'acide 5-hydroxyindoleacétique – 5-HIAA), l'activité du transporteur de la sérotonine et le nombre de sites de fixation du récepteur à la sérotonine 5-HT<sub>2A</sub> au niveau plaquettaire (Bandelow *et al.*, 2017). Thorén *et al.* (1980) furent les premiers à montrer une décroissance des taux de 5-HIAA dans le liquide cérébro-spinal après un traitement par clomipramine, un antidépresseur tricyclique inhibant, entre autres, la recapture de la sérotonine. Devant cette observation, il fut logique de penser que les patients souffrant de TOC présentent des niveaux cérébro-spinaux plus élevés du métabolite à l'état basal<sup>26</sup> comparés aux sujets sains. Cependant cette hypothèse fut infirmée avec une absence de différence (Leckman *et al.*, 1995). Il en va de même avec les mesures des taux plasmatique et intra-plaquettaire de sérotonine, avec une absence de différence entre patients naïfs de tout traitement et sujets sains (Westenberg *et al.*, 2007). Quant à l'activité de recapture du transporteur de la sérotonine au niveau plaquettaire, elle s'avère altérée chez les patients souffrant de TOC naïfs de tout traitement (Marazziti *et al.*, 1996 ; Sallee *et al.*, 1996) ; à l'inverse du nombre de sites de fixation au récepteur 5-HT<sub>2A</sub>, qui ne diffère pas entre patients (toujours naïfs de tout traitement) et sujets sains (Delorme *et al.*, 2004).

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

Celles se focalisant sur la densité du transporteur de la sérotonine se sont montrées inconsistantes (Maron *et al.*, 2012). Alors qu'une étude en TEP n'a pas révélé de modification de cette densité dans le TOC quelle que soit la région cérébrale considérée (Simpson *et al.*,

---

<sup>26</sup> Donc naïfs de tout traitement.

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

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

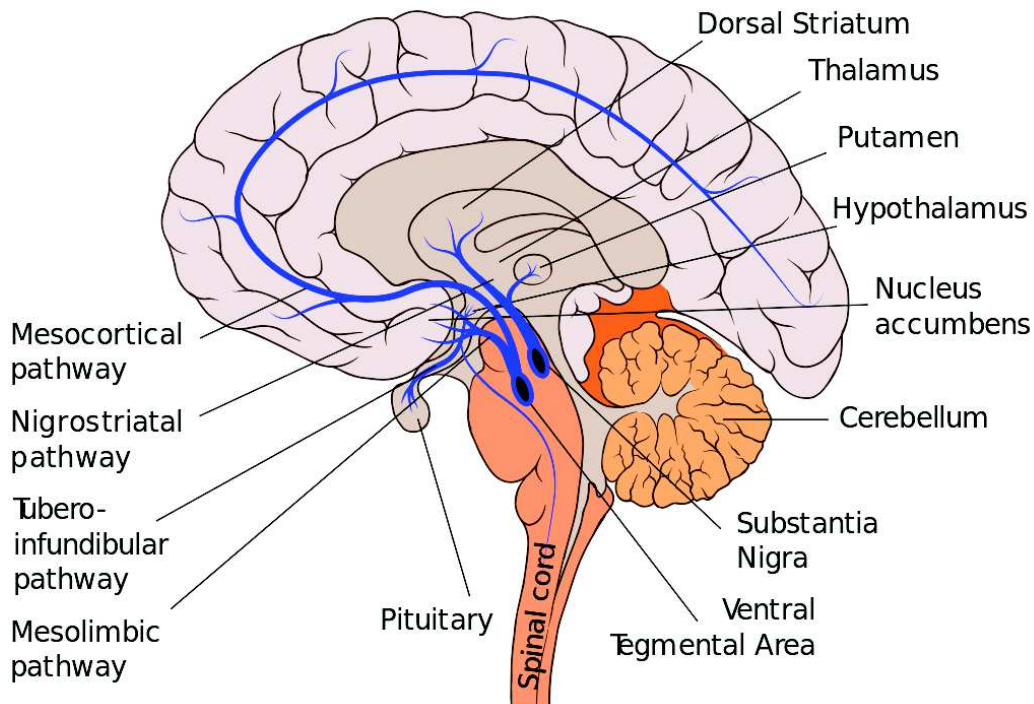
Enfin, une étude en TEP s'est intéressée aux capacités de synthèse de la sérotonine via la mesure de l'absorption neuronale du tryptophane radiomarqué (Berney *et al.*, 2011) et à démontrer que les patients souffrant de TOC naïfs de tout traitement présentent un taux de synthèse de la sérotonine accrue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

L'ensemble de ces résultats, et surtout leur inconsistance, révèle la complexité de ce trouble qu'est le TOC et l'impossibilité de le réduire à la dysfonction d'un seul système de neurotransmission. L'argument premier qui fut source de ces recherches était l'efficacité des ISRS dans le traitement du TOC. Or, sans que le système sérotoninergique ne soit altéré, agir sur celui-ci pourrait compenser des dysfonctions dans d'autres systèmes sous sa modulation et ainsi expliquer l'efficacité des ISRS. De plus, l'argument de l'efficacité de ces derniers est à tempérer quand on sait qu'environ un quart des patients souffrant de ce trouble ne répondent pas à ces molécules (Hirschtritt *et al.*, 2017). C'est ainsi que la recherche s'est orientée vers

l'étude d'autres systèmes de neurotransmission qui pourraient avoir un rôle dans la pathogénèse du TOC, tels les systèmes dopaminergique et glutamatergique.

## 2. Au-delà de la sérotonine

### a. Implication du système dopaminergique



**Figure 29 :** Le système dopaminergique (Fvasconcellos, 2015)

La dopamine est une monoamine neuromodulatrice que l'on retrouve principalement au sein du système nerveux central mais qui assure aussi des fonctions au niveau artériel (vasodilatation), rénal (augmentation de la filtration glomérulaire) et digestif (réduction de la sécrétion de l'insuline au niveau pancréatique et modulation de la motilité intestinale), entre autres (Missale *et al.*, 1998 ; Rubí & Maechler, 2010). Au niveau cérébral, les neurones dopaminergiques sont majoritairement localisés au niveau de l'aire tegmentale ventrale et de la substance noire au sein du mésencéphale (Figure 29). Les neurones de l'aire tegmentale ventrale projettent vers les régions corticales préfrontales via la voie méso-corticale et vers le striatum ventral (noyau accumbens, parties ventro-médiales du noyau caudé et du putamen et cellules striatales des tubercules olfactifs - Haber, 2011) via la voie mésolimbique. Les neurones de la substance noire quant à eux projettent vers le noyau caudé et le putamen (striatum dorsal) via la voie nigro-striée. La voie méso-corticale joue un rôle de régulation des fonctions exécutives (Leh *et al.*, 2010), tandis que la voie mésolimbique (qualifiée de circuit de la récompense) est

impliquée dans le traitement des récompenses, le renforcement positif et la motivation entre autres (Arias-Carrión *et al.*, 2010). La voie nigro-striée est quant à elle un régulateur majeur des circuits moteurs (Tsui & Isacson, 2011).

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

L'interaction existante entre ces deux systèmes de neurotransmission est une des raisons de l'intérêt porté au système dopaminergique ; l'efficacité des ISRS pouvant reposer en partie sur celui-ci. D'autres arguments viennent à l'appui de son implication dans le TOC comme l'identification dès les années 60 de son rôle dans la genèse de comportements stéréotypés dans le cas de son dysfonctionnement (Randrup & Munkvad, 1967) ; ou bien encore la mise en évidence dès les années 80 de l'implication des régions striatales (à forte innervation dopaminergique) dans la physiopathologie du TOC, leur lésion entraînant l'émergence d'une symptomatologie obsessionnelle et compulsive (Carmin *et al.*, 2002). L'efficacité chez environ 30 % des patients présentant un TOC résistant aux ISRS de stratégies de potentialisation reposant sur l'emploi d'anti-dopaminergiques que sont les antipsychotiques atypiques (Hirschtritt *et al.*, 2017) est aussi un argument en faveur de son implication<sup>27</sup> (Koo *et al.*, 2010).

Ainsi, à l'image des premières recherches menées sur le système sérotoninergique, des études se sont attelées à mesurer des marqueurs périphériques de ce système de neurotransmission. Les études s'étant focalisées sur la mesure de la concentration d'un métabolite de la dopamine, l'acide homovanillique, dans le liquide cérébro-spinal de patients souffrant de TOC naïfs de tout traitement n'ont pas retrouvé de différence comparés aux sujets

---

<sup>27</sup> Il est toutefois nécessaire de préciser que ces molécules agissent aussi au niveau de certains récepteurs sérotoninergiques ; tempérant ainsi cette affirmation de par la possibilité d'une action thérapeutique médiée par ceux-ci.

sains (Thorén *et al.*, 1980 ; Swedo *et al.*, 1992). Hollander *et al.* (1992) quant à eux retrouvèrent une décroissance de la concentration plasmatique de ce métabolite après administration de fenfluramine, un agoniste des récepteurs 5-HT<sub>2C</sub>, chez les seuls patients atteints de TOC. Marazziti *et al.* (1992) ont adopté une approche encore différente en mesurant l'activité plaquettaire d'une enzyme impliquée dans la dégradation de la dopamine, la sulfotransférase et ont montré une activité accrue de celle-ci chez les patients souffrant de TOC naïfs de tout traitement qui serait indicatif d'un accroissement de l'activité dopaminergique.

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

Similaire au constat porté sur l'étude du système sérotoninergique, nous nous retrouvons avec des résultats inconsistants qui ne permettent de conclure quant à l'implication du système dopaminergique dans la physiopathologie du TOC. Les études portant sur les récepteurs à la dopamine iraient dans le sens de cette implication mais malheureusement d'important biais méthodologiques tempèrent ces résultats tant au niveau des radiotraceurs utilisés, qui n'ont pour certains qu'une sélectivité toute relative pour les récepteurs étudiés (Videbaek *et al.*, 2000), qu'au niveau de la taille des cohortes étudiées qui est encore une fois faible, ne dépassant jamais

la dizaine de sujets par groupe et avec un profil clinique hétérogène. Ajouté à cela le fait qu'il n'y a pas eu, comme vu précédemment, de mise en évidence de gènes impliqués dans le système dopaminergique dans les études en génétique (hormis des polymorphismes de la COMT et de la MAO-A mais chez les seuls patients de sexe masculin), l'hypothèse d'une dysfonction du système dopaminergique dans le TOC nécessite encore des recherches plus poussées et de meilleures qualités. Considérant de plus la forte proportion de patients ne répondant ni aux traitements sérotoninergiques, ni aux stratégies d'augmentation par anti-dopaminergique, se pose la question de l'implication d'un autre système dans la physiopathologie du TOC.

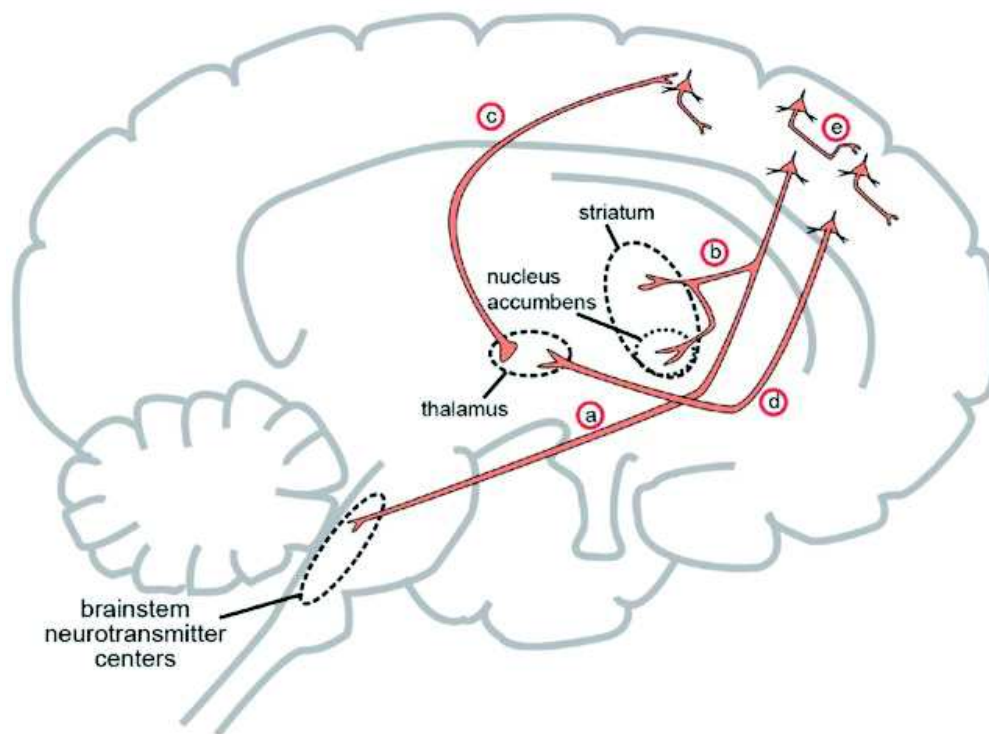
### **b. Importance du système glutamatergique**

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

Comme nous le verrons plus en détail au chapitre suivant, le TOC se caractérise par une dysfonction de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale avec hyperactivation de ses composantes corticales et striatales (Saxena & Rauch, 2000). Or le glutamate est le principal neurotransmetteur de ce circuit (Parent & Hazrati, 1995a). De plus, comme vu précédemment, les études menées sur la génétique du TOC pointent avec consistance vers l'implication de gènes sous-tendant le système glutamatergique ; au premier rang desquels SLC1A1 (Shugart *et al.*, 2009) codant pour le transporteur du glutamate EAAT3 et GRIN2B (Kohlrausch *et al.*, 2016)

codant pour la sous-unité NR<sub>2B</sub> du récepteur NMDA. C'est ainsi qu'un nombre croissant d'études s'est intéressé à la fonction glutamatergique dans le TOC ; ce d'autant plus que de récentes recherches cliniques tendent à montrer l'efficacité des traitements anti-glutamatergiques (et plus précisément les antagonistes des récepteurs NMDA) dans la prise en charge pharmacologique du TOC (Marinova *et al.*, 2017).

### Key Glutamate Pathways



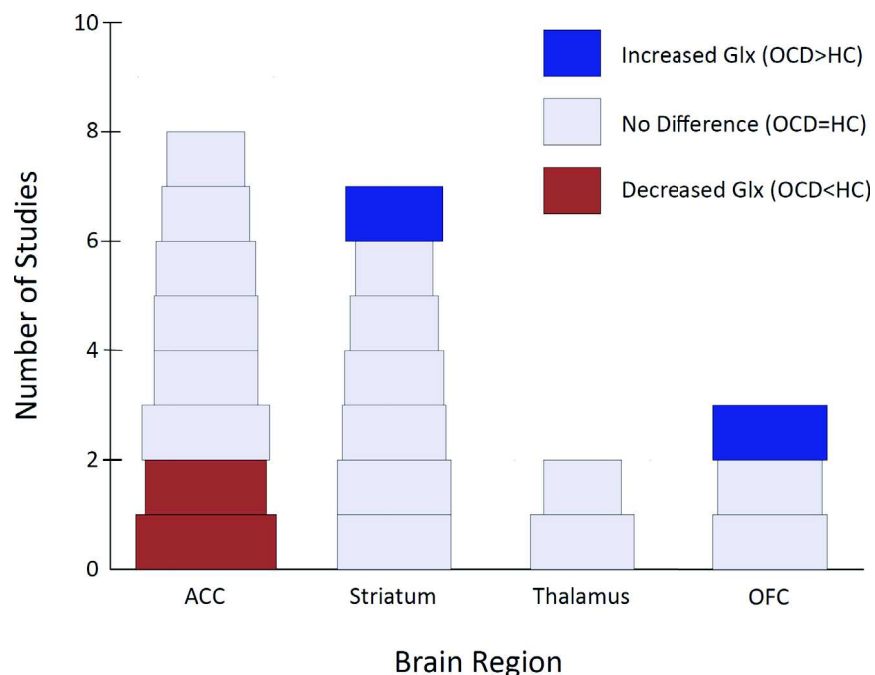
**Figure 30** : Cinq principales voies de transmission glutamatergique (Schwartz *et al.*, 2012)

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

Deux études reposant sur la mesure de la concentration du glutamate au niveau du liquide cébrospinal prélevé chez des patients naïfs de tout traitement ont retrouvé une élévation de celle-ci dans un sous-groupe de patients souffrant de TOC comparés aux sujets sains (Chakrabarty *et al.*, 2005 ; Bhattacharyya *et al.*, 2009). Bien qu'étayant l'hypothèse d'une dysfonction glutamatergique dans le TOC, le fait que seule une partie des patients présentaient cette élévation et que cette dernière ne nous informe pas sur sa source (globale ou spécifique à une région cérébrale) tempèrent ce résultat ; une activité cérébrale accrue pouvant de plus mener à une telle élévation sans qu'il n'y ait altération spécifique du système glutamatergique *per se*



(Pittenger, 2015). Pour pallier à ces limitations, des études furent menées en spectroscopie par résonance magnétique (spectro-IRM) dans le but de mesurer *in situ* la concentration cérébrale en glutamate. Ainsi, bien que certaines études retrouvèrent un taux de glutamate abaissé chez les patients souffrant de TOC<sup>28</sup> au niveau du cortex cingulaire antérieur, du cortex préfrontal ventromédian et du thalamus (Brennan *et al.*, 2013 ; Hazari *et al.*, 2019), ainsi qu'un taux accru au niveau striatal et du cortex orbitofrontal (Brennan *et al.*, 2013) ; la très grande majorité des études menées ne retrouvèrent pas de différence (Figure 31) entre patients (sans traitement en cours) et sujets sains quelle que soit la région cérébrale d'intérêt (Brennan *et al.*, 2013 ; Hazari *et al.*, 2019).



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

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

Ces résultats inconsistants sont à mettre sur le compte des mêmes problèmes précédemment identifiés, à savoir de faibles effectifs inclus, une hétérogénéité clinique et, plus spécifiquement à ce genre d'étude, des faiblesses technologiques telle l'utilisation de faibles champs magnétiques (moins de 3 Tesla) incapables de distinguer avec précision le signal du glutamate qui recouvre le signal d'autres molécules comme le GABA (Brennan *et al.*, 2013). De plus cette technique permet une mesure du glutamate cérébral sans toutefois pouvoir distinguer entre le glutamate extra et intra-cellulaire.

<sup>28</sup> En l'absence de tout traitement pharmacologique en cours.

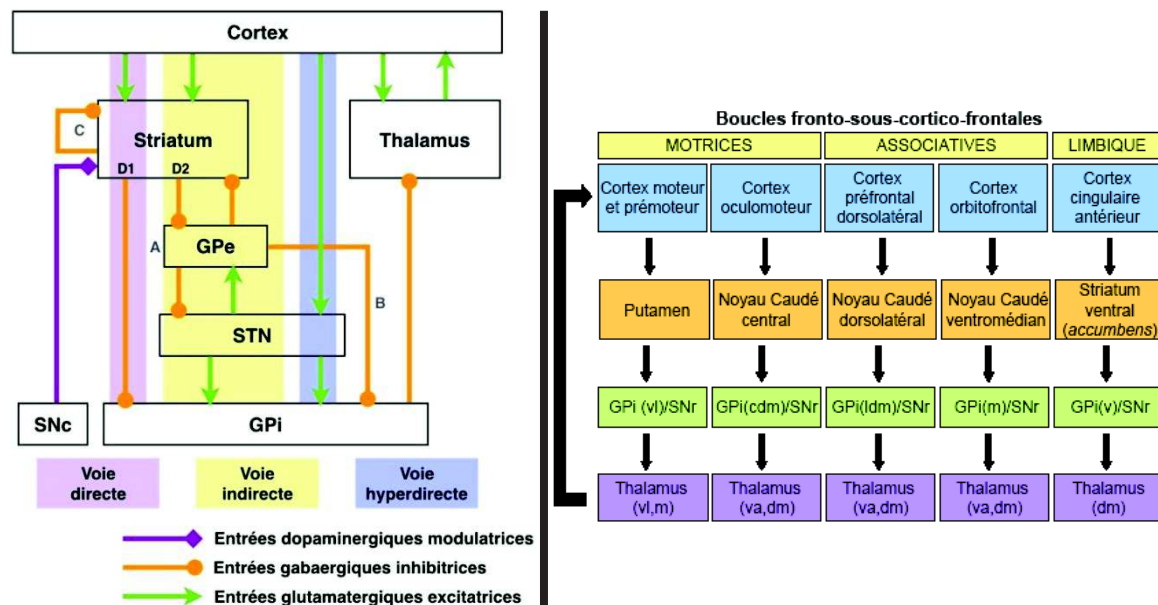
Ainsi, bien qu'il existe des arguments en faveur d'une dysfonction glutamatergique dans le TOC, notamment du côté des études menées en génétique, les études tentant d'évaluer directement la fonction glutamatergique chez l'humain ne permettent pas encore de conforter cette hypothèse sans ambiguïté. Cependant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

### **III. TOC et réseaux neuronaux**

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

Penney & Young (1983) furent les premiers à décrire l'implication de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale (CSTC) dans le contrôle moteur et ses troubles. Ils décrivent plus spécifiquement le rôle central des structures striatales au sein de ce circuit dans la sélection des programmes moteurs. Des travaux ultérieurs mirent en évidence l'existence de boucles parallèles (Figure 32) liant les régions fronto-corticales aux structures sous-corticales (Alexander *et al.*, 1986) ; chacune ayant une fonction propre dans le contrôle moteur ou cognitif (Tekin & Cummings, 2002). Comme l'ont synthétisé Ting & Feng (2008) dans leur revue, au sein de ces boucles, les neurones corticaux pyramidaux se projettent vers le striatum pour former des synapses glutamatergiques excitatrices avec les neurones épineux striataux de taille moyenne (MSN pour *medium spiny neuron*). Ces derniers envoient à leur tour des projections GABAergiques inhibitrices vers le globus pallidus interne (GPi) et la substantia nigra pars reticulata (SNr), deux voies de sortie majeures des ganglions de la base projetant des efférences GABAergiques inhibitrices vers le thalamus ; ce via deux circuits distincts : la voie directe et la voie indirecte. La voie directe est constituée des projections vers le complexe GPi/SNr des MSN exprimant les récepteurs dopaminergiques D1 ; alors que la voie indirecte est constituée des projections vers le globus pallidus externe (GPe) des MSN exprimant le récepteur dopaminergique D2. Cette dernière voie se termine au niveau du GPi/SNr en passant par la voie longue constituée du noyau subthalamique (NST) ou par la voie courte qui court-circuite ce dernier. Quant à la voie hyperdirecte, elle est constituée de projections glutamatergiques de neurones pyramidaux corticaux allant vers le NST pour donc former une liaison directe cortico-subthalamique. Comme le postule le modèle dit "du frein et de l'accélérateur" (Graybiel, 2000), le thalamus est inhibé par le GPi qui est lui-même inhibé par la voie directe, facilitant ainsi l'action ; ou activé par la voie indirecte, inhibant ainsi l'action. De fait, seul l'équilibre entre ces

deux systèmes permet une sélection optimale de l'action à entreprendre. Bien que simpliste et ne prenant pas en compte la voie hyperdirecte (dont les implications seront discutées ultérieurement), ce modèle fournit un cadre théorique pertinent pour comprendre l'implication d'une dysfonction de la boucle CSTC dans le TOC. En effet, plus d'une décennie d'études ont pointé vers des altérations des différentes structures constituant ce circuit, tant au niveau structurel que fonctionnel comme nous allons le voir.



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

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

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

*SNc* = substantia nigra pars compacta

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

*B* = voie indirecte courte (cortex → striatum → *GPe* → *GPI*)

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

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

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

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

### a. Altérations fonctionnelles

Dès les années 80, des études reposant sur l'analyse de l'activité métabolique cérébrale en TEP et TEMP ont montré des activations anormales<sup>29</sup> des différentes structures composant la boucle CSTC ; notamment au niveau des cortex orbitofrontal (COF) et cingulaire antérieur (CCA), du noyau caudé et du thalamus (Nakao *et al.*, 2014). Une méta-analyse de 13 de ces études a permis de confirmer ces altérations fonctionnelles seulement au niveau du COF et de la tête du noyau caudé (Whiteside *et al.*, 2004). Une autre méta-analyse plus récente s'est

<sup>29</sup> Hyperactivation le plus souvent mais l'inverse a pu être observé.

focalisée sur ce même type d'étude (14 incluses) mais en s'intéressant cette fois au changement dans le métabolisme cérébral après traitement pour retrouver une normalisation des COF, noyau caudé et thalamus après rémission du TOC (van der Straten *et al.*, 2017).

Ces premiers résultats en imagerie métabolique pointant vers une dysfonction de la boucle CSTC, et plus précisément de sa composante orbitofrontale identifiée comme la "boucle du TOC" (Saxena *et al.*, 1998), se sont vus confirmés par des études plus récentes en IRM fonctionnelle (IRMf) ; mais surtout complétés avec l'identification de structures extérieures à cette boucle. En effet, dans une méta-analyse de 15 études en IRMf réalisée par Menzies *et al.* (2008), le TOC fut associé, en sus des structures précédemment identifiées, à des altérations au niveau des cortex frontal latéral, cingulaire, occipital, pariétal, et du cervelet. Cependant cette méta-analyse n'indique pas le sens des altérations (hyper ou hypoactivation ?) et a inclus des études hétérogènes reposant tant sur un paradigme de provocation de symptômes que des tâches d'évaluation cognitive, limitant ainsi son interprétation. Une deuxième méta-analyse menée par Rotge *et al.* (2008) a quant à elle inclus 4 études en IRMf et 4 autres en TEP reposant seulement sur une tâche de provocation de symptômes, et a retrouvé des hyperactivations au niveau des régions corticales et sous-corticales des boucles orbitofrontale et cingulaire antérieure ; mais aussi au niveau du réseau frontopariétal dorsal comprenant le cortex préfrontal dorsolatéral (CPFDL), le précuneus et le gyrus temporal supérieur gauche. Plus récemment, trois études utilisant un paradigme de provocation de symptômes ont également pu souligner l'implication de l'amygdale dans la médiation de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive (Cardoner *et al.*, 2011 ; Via *et al.*, 2014 ; Simon *et al.*, 2014). Cette implication amygdalienne a pu être confirmée par une méta-analyse de 25 études en IRMf/TEP utilisant des paradigmes de présentation de stimuli émotionnels et démontrant une hyperactivation bilatérale de l'amygdale (en sus des structures classiquement mises en évidence) chez les patients souffrant de TOC (Thorsen *et al.*, 2018). Ces résultats pointent ainsi vers l'implication d'un réseau cérébral plus large que la seule boucle orbitofronto-striatale.

Cette observation de l'atteinte d'un réseau plus large frontopariétal est étayée par les études de connectivité fonctionnelle basées sur l'IRMf de repos. En effet, une méta-analyse incluant 18 études de ce type, représentant un total de 541 patients et 572 sujets sains (Gürsel *et al.*, 2018), a révélé une hypo-connectivité dans le TOC au sein des réseaux frontopariétal<sup>30</sup>

---

<sup>30</sup> Hypo-connectivité centrée sur le CPFDL.

et de saillance<sup>31</sup> ; ainsi qu'une dysconnectivité générale au sein du réseau du mode par défaut<sup>32</sup>. Cette méta-analyse a de plus révélé une hypo-connectivité inter-réseau, notamment entre le frontopariétal et le réseau du mode par défaut ; le frontopariétal et le réseau de saillance ; et les réseaux de saillance et du mode par défaut chez les patients souffrant de TOC. Enfin, une toute récente étude (Xu *et al.*, 2019) pointe vers une hypo-connectivité entre le cervelet et les réseaux cérébraux impliqués dans le contrôle exécutif et les processus émotionnels dans le TOC.

### **b. Altérations structurelles**

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

C'est ainsi que plus récemment des études en "cerveau entier" (VBM pour *voxel-based morphometry* et VBCT pour *voxel-based cortical thickness*) ont émergé ; confirmant et complétant les résultats précédents. En effet, cinq méta-analyses d'études en VBM ont retrouvé dans le TOC une réduction bilatérale de la substance grise au niveau du CCA et du COF (Radua & Mataix-Cols, 2009 ; Rotge *et al.*, 2009b ; de Wit *et al.*, 2014 ; Norman *et al.*, 2016) ; mais aussi du CPFDL (Norman *et al.*, 2016) et de l'hippocampe (Boedhoe *et al.*, 2017a). A contrario, elles retrouvèrent aussi une augmentation bilatérale de la substance grise au niveau du noyau caudé (Radua & Mataix-Cols, 2009 ; Norman *et al.*, 2016), du putamen (Rotge *et al.*, 2009b ; Norman *et al.*, 2016) et du pallidum (Norman *et al.*, 2016 ; Boedhoe *et al.*, 2017a) ; mais aussi du cervelet (de Wit *et al.*, 2014 ; Norman *et al.*, 2016), de l'amygdale (Norman *et al.*, 2016) et de l'insula (Norman *et al.*, 2016). Des différences ont aussi été retrouvées au niveau du cortex

---

<sup>31</sup> Hypo-connectivité centrée sur le gyrus supramarginal ; le striatum dorsal et les cortex insulaire antérieur et cingulaire antérieur dorsal en constituant les nœuds principaux.

<sup>32</sup> Constitué des lobe temporal médian, cortex préfrontal médian, cortex cingulaire postérieur, précuneus et régions avoisinantes du cortex pariétal.

pariétal mais avec des inconsistances entre méta-analyses, une retrouvant une augmentation du volume de la substance grise (Radua & Mataix-Cols, 2009), alors qu'une autre non (Rotge *et al.*, 2009b). Concernant les études en VBCT, une méga-analyse<sup>33</sup> réunissant 1905 patients et 1760 sujets sains, retrouva une surface corticale diminuée au niveau du cortex temporal et un amincissement cortical au niveau du cortex pariétal inférieur chez les patients souffrant de TOC (Boedhoe *et al.*, 2017b). Une deuxième méga-analyse réunissant 412 patients et 368 sujets sains (Fouche *et al.*, 2017) retrouva des résultats similaires avec un amincissement cortical au niveau des cortex temporal et pariétal ; mais aussi du CPFDL droit, du cortex cingulaire postérieur gauche et des deux hippocampes.

On voit donc que les altérations structurelles dans le TOC, tout comme les altérations fonctionnelles, ne se limitent pas aux seules boucles CSTC mais touchent un réseau bien plus large. Les études de tractographie reposant sur l'imagerie par tenseur de diffusion<sup>34</sup> vont dans ce sens. En effet, une récente méta-analyse (Piras *et al.*, 2013) a révélé des altérations des faisceaux de substance blanche dans le TOC au sein du CCA et du COF ; mais aussi au sein des faisceaux reliant le cortex préfrontal aux cortex associatifs pariétal et occipital ; et du corps calleux avec une connectivité réduite au niveau du rostrum et accrue au niveau du genou. Dans leur revue de la littérature, Hazari *et al.* (2019) ont identifié des études pointant aussi des altérations des fibres de substance blanche au sein du cingulum (faisceau de fibres reliant le gyrus cingulaire au complexe hippocampique) droit, du forceps frontal (connectant les lobes frontaux) du corps calleux, du faisceau unciné reliant les lobes préfrontal et temporal antérieur, du striatum gauche, du lobe pariétal gauche et de l'insula gauche.

### **c. Synthèse**

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

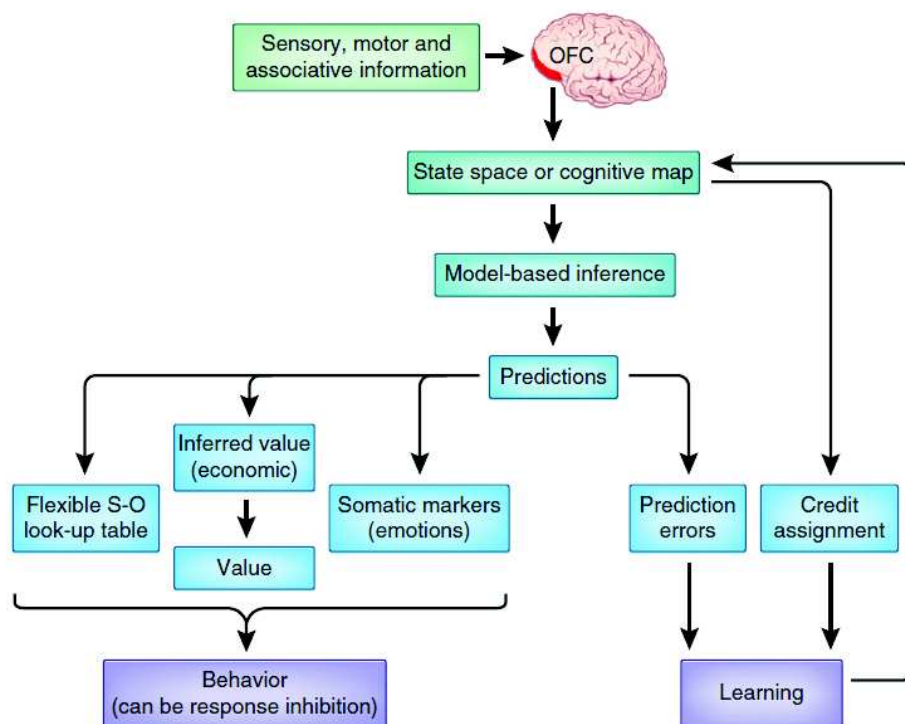
Le COF est une structure clé dans l'adaptation flexible des comportements dirigés vers un but. Comme le précisent Stalnaker *et al.* (2015), il contribue à la genèse d'une carte

---

<sup>33</sup> Contrairement à une méta-analyse, une méga-analyse procède à une réanalyse de données brutes issues de plusieurs études recompilées en un seul jeu de données.

<sup>34</sup> Technique IRM permettant l'analyse des faisceaux de substance blanche par mesure de l'anisotropie fractionnelle ; une réduction de celle-ci signant une altération des faisceaux étudiés.

cognitive<sup>35</sup> sous-tendant elle-même diverses fonctions de prédictions nécessaires à l'adaptation comportementale (Figure 33) ; allant du traitement de la valeur d'un stimulus et des conséquences (tant "économiques" qu'émotionnelles) d'un choix, à la prédiction des erreurs et l'assignation de crédit<sup>36</sup>. Le CCA (dans sa composante dorsale) est quant à lui responsable (entre autres) du monitoring de l'action, de la détection des conflits cognitifs/erreurs, mais aussi du contrôle de la peur/anxiété (Heilbronner & Hayden, 2016). L'amygdale enfin est une structure clé dans la gestion des émotions et plus spécifiquement de l'anxiété et de la peur (Janak & Tye, 2015). On voit ainsi comment une atteinte de ces différentes structures peut mener aux différents symptômes du TOC : altération des comportements dirigés vers un but (COF), doute pathologique (CCA, cf. Pitman) et réponse émotionnelle pathologique (amygdale).



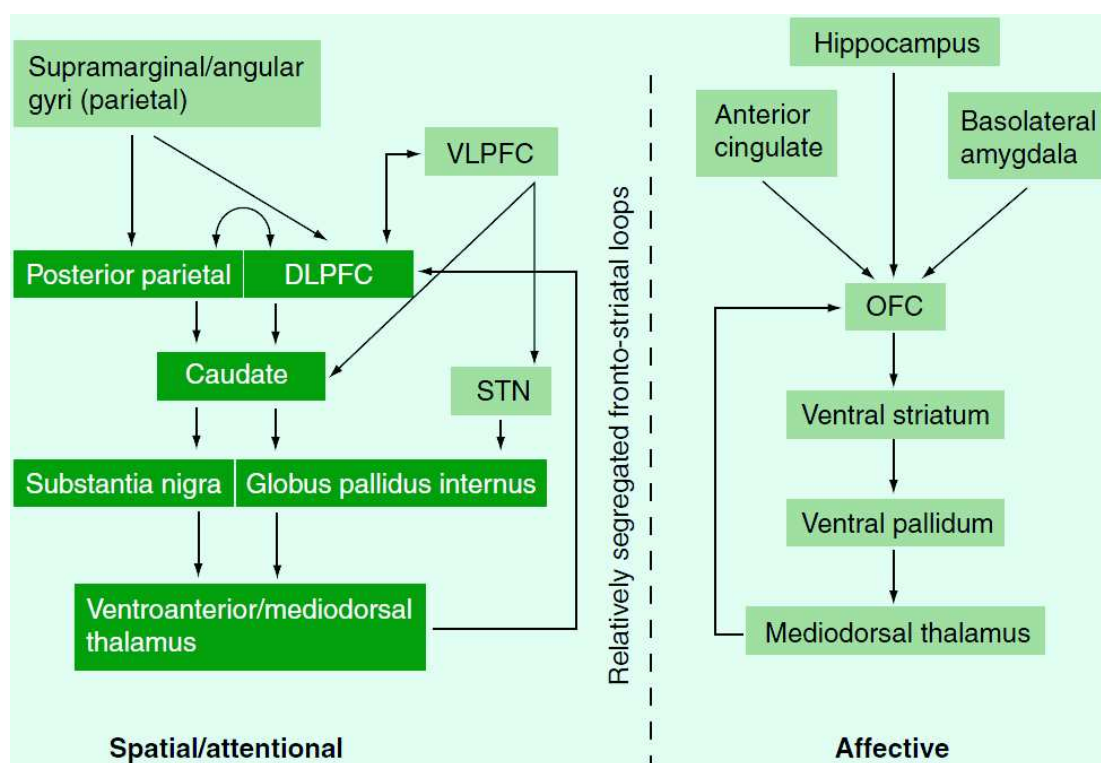
**Figure 33** : Les différentes fonctions sous-tendues par le COF (Stalnaker *et al.*, 2015)

Cependant, ces résultats amènent aussi à considérer d'autres structures cérébrales au premier rang desquelles le réseau frontopariétal incluant notamment le CPFDL et ses connections striatales (Figure 34). Ce réseau sous-tend les fonctions exécutives et par extension les comportements dirigés vers un but (Marek & Dosenbach, 2018). Il est de surcroît en interaction constante avec au moins deux autres réseaux que sont les réseaux du mode par défaut et de saillance. Tandis que le réseau du mode par défaut est le support des processus mentaux

<sup>35</sup> Représentation mentale de l'ensemble des règles régissant un problème donné.

<sup>36</sup> Qui peut se résumer par la question "quelle action dans la série effectuée a mené à cette conséquence ?"

en jeu en l'absence de focalisation sur le monde extérieur (penser au passé ou à l'avenir par exemple ; on parle d'errance mentale – Buckner *et al.*, 2008) ; le réseau de saillance assure la transition entre ce dernier et le réseau frontopariétal en cas de détection d'un stimulus environnemental pertinent pour s'y focaliser et potentiellement agir (Peters *et al.*, 2016). Ainsi, les différentes altérations rapportées au sein et entre ces réseaux iraient dans le sens d'une difficulté à défocaliser l'attention du "monde intérieur" (les pensées obsessionnelles) au profit d'une adaptation des comportements aux sollicitations de l'environnement, ce qui serait cohérent avec la phénoménologie du TOC ; les patients ayant des difficultés à s'extraire de leurs pensées obsessionnelles pour adapter leur comportement aux demandes de l'environnement (Gürsel *et al.*, 2018).



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

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



## **2. Des spécificités en fonction du sous-type clinique**

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

Sur le plan structurel, une première méga-analyse en VBM réunissant 412 patients et 368 sujets sains issus de l'*International OCD Brain Imaging Consortium* (de Wit *et al.*, 2014) a retrouvé une augmentation du volume de la substance grise au niveau du cortex temporal moyen avec la dimension "sexuelle/religieuse". La dimension "vérification" était quant à elle associée à une augmentation de ce volume au niveau du gyrus lingual et une réduction au niveau du lobe pariétal supérieur ; avec la dimension "ordre/symétrie" associée à une réduction de volume au niveau du gyrus fusiforme. Une deuxième méga-analyse en VBCT reposant sur le même jeu de données (Fouche *et al.*, 2017) compléta ces résultats en retrouvant un épaississement cortical au niveau du COF gauche associé à la dimension "lavage/contamination" ; du COF droit, du cortex cingulaire gauche et du cortex pariétal droit associé à la dimension "sexuelle/religieuse" ; du cortex occipital droit associé à la dimension "vérification" ; de l'insula gauche et des gyrus lingual, précentral et post-central associé à la dimension "ordre/symétrie". Concernant les résultats en tractographie, une étude récente incluant 20 patients et 30 sujets sains (Yagi *et al.*, 2017) a révélé une altération des faisceaux de substance blanche<sup>37</sup> au niveau du gyrus frontal inférieur gauche et du gyrus temporal moyen spécifique à la dimension "vérification". La dimension "ordre/symétrie" fut aussi spécifiquement associée à une altération des faisceaux de substance blanche au niveau du précunéus droit. Une autre étude récente incluant 30 patients naïfs de tout traitement et 34 sujets sains (Kim *et al.*, 2015b) s'est attachée à analyser conjointement les substances grise et blanche et a montré des altérations du réseau de fibres à proximité du putamen gauche, du thalamus gauche et du noyau caudé droit, ainsi que des radiations thalamiques antérieures spécifiques à

---

<sup>37</sup> Réduction de l'anisotropie fractionnelle.

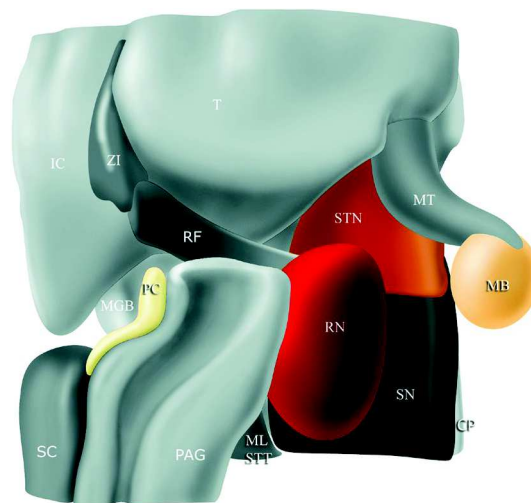
la dimension "vérification".

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

Ainsi, il s'avère qu'encre trop peu d'études considèrent les différents sous-types cliniques du TOC dans l'analyse de ses bases cérébrales ; ce non sans faiblesse méthodologique (au premier rang desquels les faibles effectifs inclus). Cependant, de ce peu d'études se dégage bien une tendance en faveur d'altérations cérébrales caractéristiques de chacun des sous-types cliniques ; le TOC de vérification semblant se situer à part (Kim *et al.*, 2015b). Ainsi, certains auteurs (Nakao *et al.*, 2014) ont pu proposer un modèle revisité des bases cérébrales du TOC (Figure 35) en incluant ces données bien qu'elles soient encore parcellaires et qu'elles demandent à être répliquées. De plus, ces tentatives de modélisation ne donnent pas d'explication quant à l'articulation entre ces altérations et l'émergence de la symptomatologie. Elles ont ainsi un intérêt somme toute limité.



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

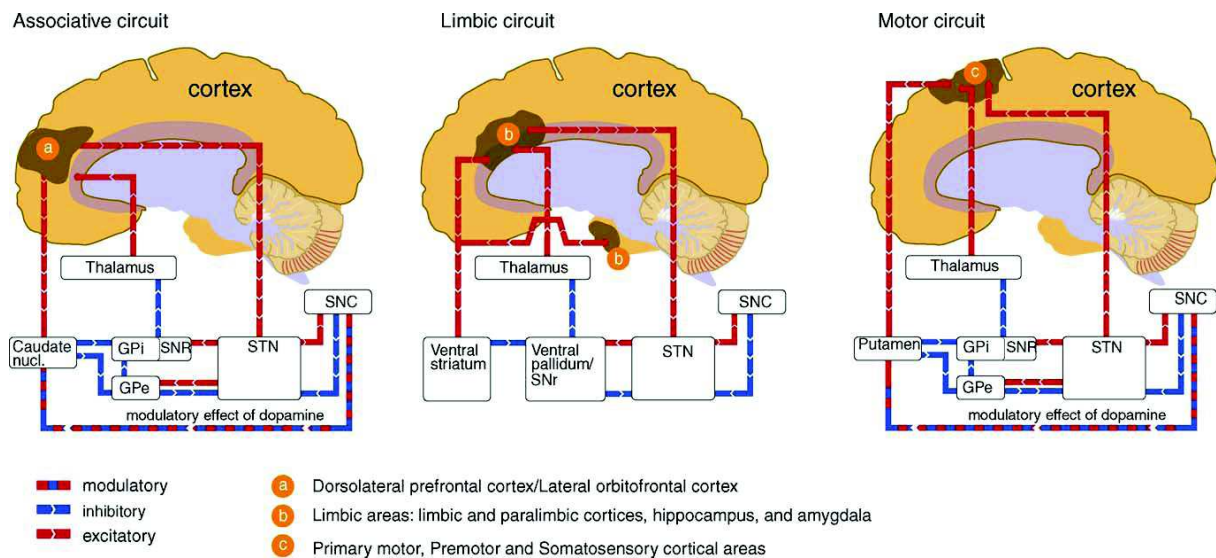


**Figure 36 :** Anatomie régionale du NST (en orange) (Rijkers *et al.*, 2007)

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

### **b. Considérations fonctionnelles**

Nous avons vu que le NST est en communication directe avec les régions corticales via la voie hyperdirecte. Cette voie convoyant l'information plus rapidement que les voies directe/indirecte, le NST est ainsi vu comme un acteur essentiel de l'adaptation comportementale en assurant l'inhibition de l'ensemble des programmes moteurs en compétition en activant le GPi qui va inhiber de larges zones thalamo-corticales (Nambu *et al.*, 2002). Par la suite le signal véhiculé par la voie directe va inhiber une population spécifique de neurones pallidiaux au niveau du GPi, permettant ainsi la sélection du programme moteur à mettre en œuvre qui se verra terminé une fois réalisé par le signal convoyé par la voie indirecte (Nambu *et al.*, 2002).



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

De par ce rôle de "temporisation" permettant la sélection de l'action la plus adaptée, le NST est de fait un acteur majeur de la prise de décision en limitant les réponses comportementales prématures/impulsives (Frank, 2006). Des études en électrophysiologie et en imagerie fonctionnelle ont confirmé ce rôle en montrant l'implication du NST dans l'inhibition motrice tant réactive que proactive (Ballanger *et al.*, 2009) ; mais aussi cognitive (Jahanshahi *et al.*, 2000). Suite à l'essor de la stimulation cérébrale profonde pour le traitement de la maladie de Parkinson, il a été constaté que la stimulation du NST (ou sa lésion), tout en améliorant les dyskinésies et tremblements, entraînait des altérations sur plusieurs plans, tant cognitif avec des atteintes mnésique, attentionnelle et exécutive ; qu'émotionnel avec l'émergence de symptomatologies dépressive ou maniaque et de troubles anxieux (Mulders *et al.*, 2016). Le NST s'est donc vu progressivement conceptualisé comme une structure non purement motrice avec des implications dans le fonctionnement cognitif et émotionnel. Ainsi, au-delà de ce rôle d'inhibition précédemment décrit, il a récemment été montré une fonction d'encodage de la valeur subjective d'une récompense et du coût de l'effort à donner pour l'obtenir au sein du NST dans une tâche de prise de décision ; donnant au NST un rôle dans les processus motivationnels et de traitement de la récompense (Zénon *et al.*, 2016). Il a enfin été récemment objectivé l'implication du NST dans le traitement de l'information et la réponse émotionnelle (Péron *et al.*, 2013).

### c. Le NST dans le TOC

L'implication du NST dans ces différents processus, couplée à l'efficacité de sa stimulation dans le TOC en fait une structure d'intérêt pour comprendre la physiopathologie du

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

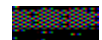
Des mesures électrophysiologiques réalisées chez des patients TOC implantés au niveau du NST ont permis de retrouver une activité neuronale basale de ce noyau dans le TOC différente de ce que l'on peut retrouver chez des patients parkinsoniens (Mulders *et al.*, 2016). En effet, il semblerait que le TOC soit associé à une fréquence de décharge plus faible ; des activités en rafales (*burst activity*) plus longues mais moins fréquentes et une fréquence de décharge au sein de ces rafales plus faibles ; une activité en rafale plus élevée au sein de la portion antérieure de la région associative ; une activité asymétrique prédominant à gauche de l'activité en rafale ; et une activité prédominant dans la bande  $\delta^{38}$  (Piallat *et al.*, 2011 ; Welter *et al.*, 2011). Il a de surcroît été montré que ces caractéristiques de décharges étaient associées à la sévérité du trouble et prédisaient la réponse à la stimulation de ce noyau avec une activité en rafales élevée prédictive d'une meilleure réponse (Welter *et al.*, 2011). Au-delà de ces altérations électrophysiologiques au repos, des études plus récentes ont aussi montré des altérations dans des paradigmes de provocation de symptômes. Bastin *et al.* (2013) ont ainsi montré chez deux patients souffrant de TOC une activité accrue de la région associativo-limbique du NST dans la bande  $\delta-\alpha^{39}$  lors de la seule survenue d'obsessions/compulsions. Burbaud *et al.* (2013) ont quant à eux montré, via une tâche de prise de décision permettant la vérification sans restriction, que les compulsions de vérification étaient associées à une activité accrue du NST dans sa région associativo-limbique. Dans un autre registre, il a été montré que la stimulation du NST permettait de normaliser l'activité métabolique de structures corticales impliquées dans le TOC qui lui sont directement connectées, à savoir le COF et le CCA ; soulignant ainsi l'importance que pourrait revêtir la voie hyperdirecte dans la genèse du TOC (Le Jeune *et al.*, 2010).

---

<sup>38</sup> Allant de 1 à 4 Hz.

<sup>39</sup> Allant de 1 à 12 Hz.

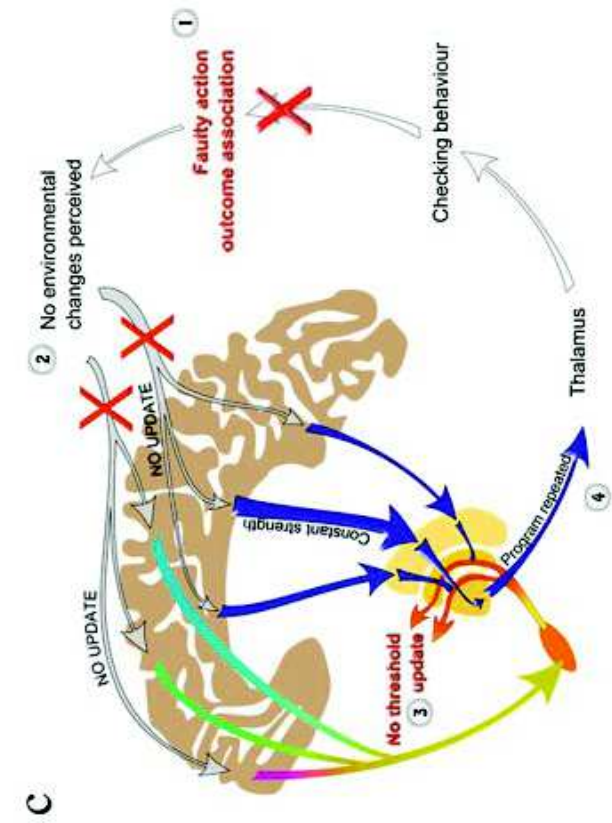
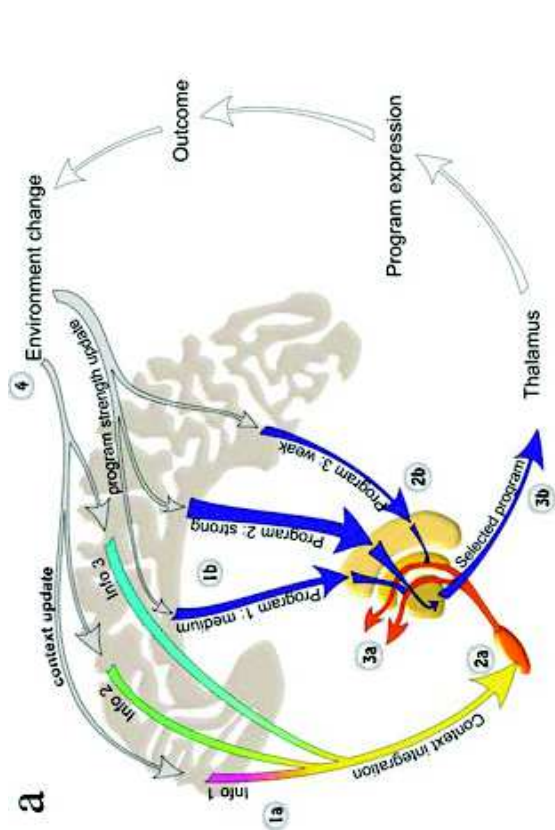
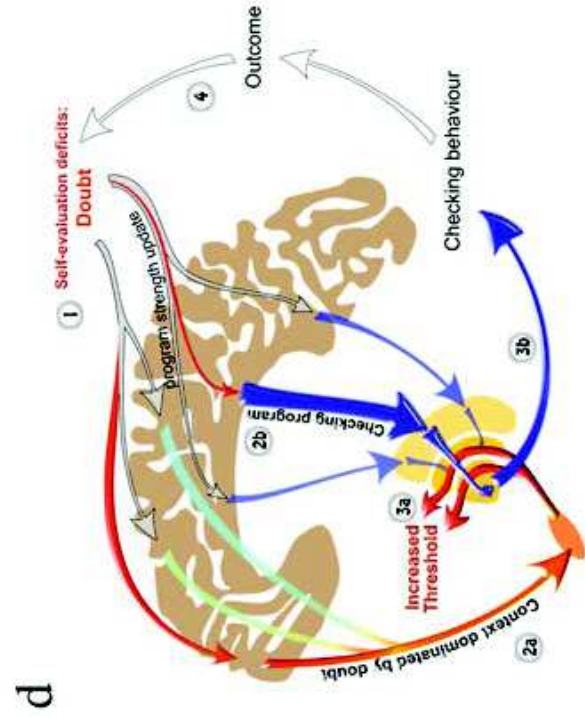
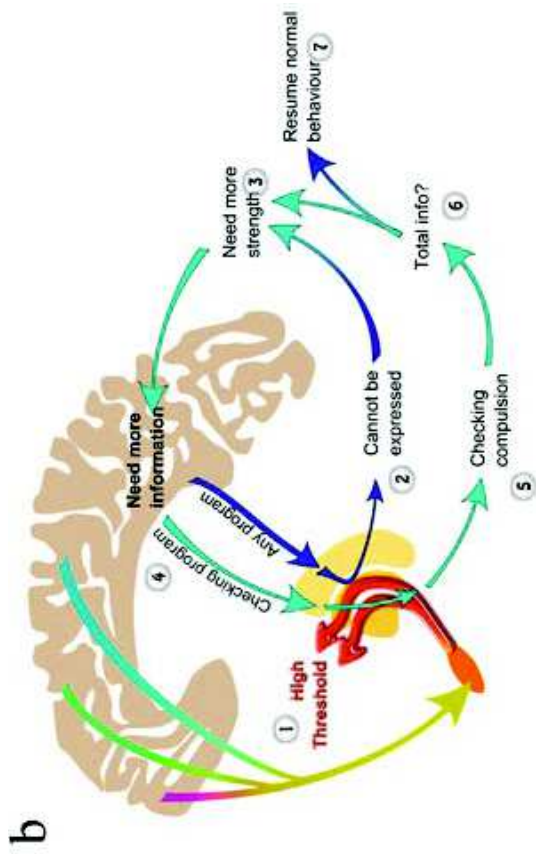
Ces résultats, bien que préliminaires et nécessitant réplique, confirment l'implication du NST dans le TOC. Certains auteurs ont ainsi proposé que ce trouble pourrait s'expliquer en partie par une dysfonction dans le traitement de l'information par les boucles limbiques et associatives au niveau du NST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



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

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

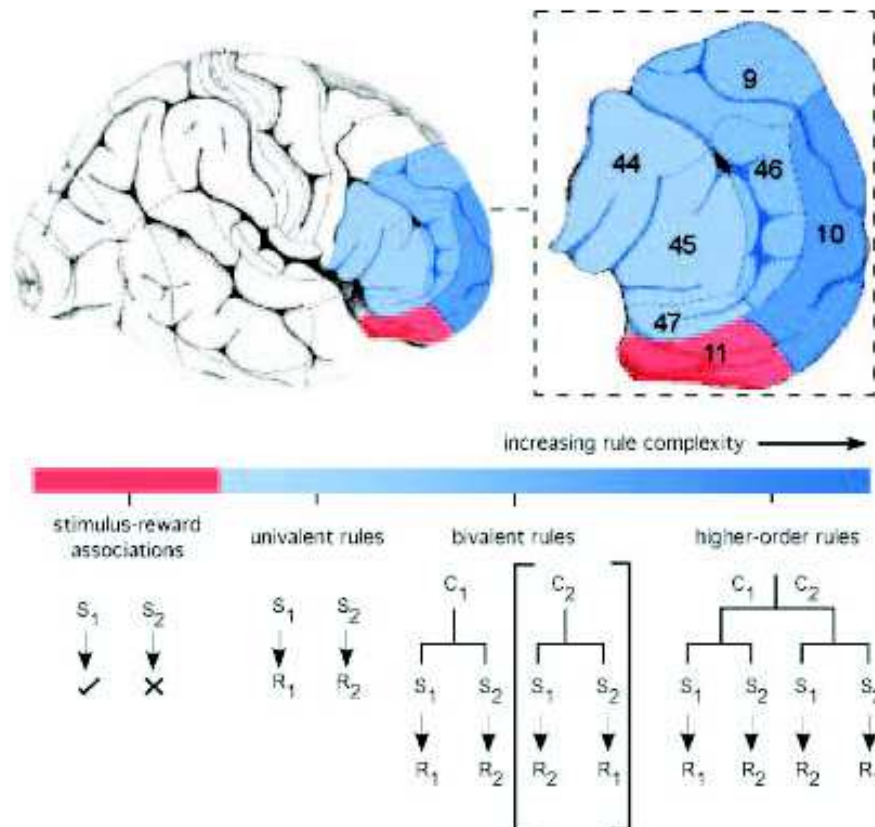




#### IV. Quid du déficit de flexibilité cognitive ?

##### 1. Support cérébral de la flexibilité cognitive

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



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

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

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

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

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

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

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

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

pointe vers l'implication supplémentaire du NST en ayant montré que seule la stimulation de celui-ci modulait la flexibilité cognitive<sup>40</sup> comparée à la stimulation de l'ensemble capsule interne ventrale/striatum ventral (Tyagi *et al.*, 2019) ; ce bien que les deux entraînaient une réponse thérapeutique. Cette observation fait écho à une étude menée chez le rat démontrant l'implication du NST dans la flexibilité cognitive (Baker & Ragozzino, 2014) ; une inhibition de celui-ci menant à des réponses persévératives après renversement des contingences. L'amygdale a aussi pu être identifiée comme impliquée dans la flexibilité cognitive (Izquierdo *et al.*, 2016) avec un rôle d'encodage dynamique de la représentation des conséquences d'une action incorporant à la fois les stimuli prédictifs de ces conséquences et l'historique des récompenses reçues (Morrison & Salzman, 2010).

## **2. Des bases cérébrales communes au TOC**

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

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

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

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

---

<sup>40</sup> Amélioration des performances à un paradigme d'*intra/extra-dimensional set shifting*.

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

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

## **C. Synthèse et objectifs**

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

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

Considérant d'ailleurs les bases neurobiologiques de ce trouble, plusieurs décennies de recherche pointent de manière consistante vers une atteinte des circuits cortico-striataux dans leurs composantes orbitofrontale et cingulaire antérieure ; et frontopariétal incluant la région préfrontale dorsolatérale. Les premiers sous-tendent l'adaptation comportementale, et donc la flexibilité cognitive, en assurant par exemple le monitoring et la prédiction des conséquences d'une action et la détection des conflits/erreurs ; alors que le deuxième sous-tend les fonctions exécutives (mémoire de travail, attention, etc...) et joue donc un rôle primordial dans la genèse de comportements dirigés vers un but. On voit ainsi comment l'atteinte de ces circuits pourrait aboutir à l'expression clinique du TOC. Cependant, la nature des altérations retrouvées<sup>41</sup>, voir même les régions cérébrales impliquées au sein de ces circuits, diffèrent d'une étude à l'autre. Là aussi l'hétérogénéité du trouble pourrait expliquer ces divergences du fait qu'il a été montré des atteintes cérébrales différentes en fonction du sous-type clinique considéré. L'efficacité récemment démontrée de la stimulation cérébrale profonde à haute fréquence du noyau subthalamique dans le TOC, a été un argument en faveur de l'étude de l'implication de cette structure dans sa physiopathologie. En effet, de par son rôle central dans l'activité de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale et sa connexion directe avec les régions corticales impliquées dans le TOC, le noyau subthalamique pourrait avoir un rôle primordial dans la genèse du trouble. De récentes études, bien qu'encore peu nombreuses, vont dans ce sens en ayant montré des schémas d'activation altérés tant au repos que lors de la provocation des symptômes du TOC. De surcroît le noyau subthalamique a aussi été montré par certaines études comme un support de la flexibilité cognitive.

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

A l'aune de ces données, l'objectif de ce travail de thèse est double :

- développer et valider une version française de deux échelles permettant d'évaluer la

---

<sup>41</sup> Hyper ou hypoactivité ; perte de substances grises ou au contraire accroissement ; etc...

flexibilité cognitive que sont la CFS et la CFI. De telles échelles ont un intérêt pour dissiper l'incertitude existante quant à l'existence d'un déficit de flexibilité cognitive dans le TOC en donnant une mesure simple et rapide donc facilement administrable à de larges échantillons de patients contrairement aux mesures expérimentales.

- comparer ces deux mesures subjectives de la flexibilité cognitive à une mesure objective expérimentale pour s'assurer qu'elles mesurent bien la même dimension.

Le premier objectif est un préalable essentiel à la réalisation du deuxième. Pour ce faire j'ai traduit ces deux échelles en français selon une méthodologie rigoureuse et me suis par la suite attaché à évaluer leurs propriétés psychométriques en vue d'assurer leur validité interne puis externe grâce à des échelles mesurant des dimensions psychopathologiques en lien avec la flexibilité cognitive.

Pour réaliser le deuxième objectif, j'ai élaboré une tâche de *reversal learning* que j'ai administré, concomitamment aux deux échelles, à une population non clinique et une population clinique correspondant à des patients souffrant de TOC. J'ai inclus un effectif suffisant de sujets pour prendre en compte l'hétérogénéité phénotypique du trouble dans l'analyse des résultats. Il sera ainsi possible d'évaluer la validité convergente de ces échelles avec une mesure purement comportementale de la flexibilité.





## **Partie expérimentale**



## A. Méthodologie

### I. Traduction des versions originales de la CFS et de la CFI

L'adaptation française de la CFS et de la CFI a été réalisée en suivant la méthodologie de traduction *back-forward* qui garantit une équivalence des concepts (Falissard, 2008). Ainsi, une traduction française (*forward*) a d'abord été effectuée par une doctorante en sciences cognitives bilingue de langue maternelle française et une étudiante en médecine bilingue de langue maternelle anglaise. Après vérification de la concordance des deux traductions obtenues, une version française préliminaire de chacune d'elles a fait l'objet d'une rétro-traduction (*backward*), réalisée à l'aveugle des versions originales, par une personne bilingue de langue maternelle anglaise et totalement profane du domaine. Après consensus sur une première version des deux échelles, ces derniers ont fait l'objet d'un *cognitive-debriefing* : évaluation par cinq sujets interviewés, de langue maternelle française, de la clarté et de la compréhension des deux questionnaires. Ce debriefing a permis de retenir ces premières versions comme finales et ont ainsi été utilisées dans ce travail de thèse.

### II. Participants

Trois groupes de sujets, dont les caractéristiques sont résumées au sein du Tableau 6, ont été inclus dans cette étude.

	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3					
			Sains	TOC	BF <sub>10</sub>	Vérificateurs	Non vérificateurs	BF <sub>10</sub>
Nombre de sujets	488	110	40	40		21	19	
Genre (H/F)	215/273	50/60	15/25	15/25	0,26	10/11	5/14	0,44
Latéralité (D/G)			35/5	34/6	0,2	16/5	18/1	0,34
Age (DS)	30,77 (13,99)	34,05 (14,08)	40,28 (13,59)	40,15 (13,22)	0,18	41,9 (12,78)	38,21 (13,77)	0,15*
Education en année (DS)			5,43 (2,19)	5,15 (2,69)	0,37	5,1 (3,24)	5,21 (1,99)	0,13*
fNART - QI (DS)			108,18 (6,76)	107,4 (6,87)	0,2	106,81 (7,12)	108,05 (6,71)	0,14*
BDI (DS)	5,38 (5,45)	3,19 (4,31)	0,8 (1,34)	12,53 (6,56)	>100	11,05 (5,09)	14,16 (7,68)	>100* : H < C = NC
BIS-10 (DS)		49,08 (13,01)	45 (9,89)	47,03 (11,75)	0,23	48,57 (12,14)	45,32 (11,38)	0,21*
STAI-A (DS)		45,95 (10,25)	40,40 (4,38)	62,60 (13,07)	>100	62,81 (10,08)	62,37 (16,04)	>100* : H < C = NC
STAI-B (DS)	49,54 (11,21)	43,02 (10,22)	36,05 (5,97)	65,38 (9,05)	>100	64,76 (5,65)	66,05 (11,88)	>100* : H < C = NC
OCI-R (DS)	16,64 (10,81)	13,26 (12,88)	3,88 (4,23)	30,43 (8,86)	>100	31,19 (7,85)	29,58 (10)	>100* : H < C = NC
YBOCS (DS)				25,25 (5,29)		24 (4,84)	26,63 (5,54)	0,85
Comorbidités :								
Trouble anxieux				11		9	2	6,27
TCA				1		0	1	
Age de début du TOC (DS)				15,23 (5,88)		15,05 (5,64)	15,42 (6,28)	0,31
Durée du TOC (DS)				24,92 (13,95)		26,86 (15,45)	22,79 (12,14)	0,43

**Tableau 6 :** Caractéristiques des 3 groupes inclus dans cette étude

Moyenne (Déviation Standard). Un BF<sub>10</sub> supérieur à 1 est en faveur d'une différence et vice versa. Plus le BF<sub>10</sub> s'éloigne de 1, plus grand est le niveau de preuve et vice versa. \* indique une JZS ANOVA BF<sub>10</sub> avec les résultats du test post hoc donnés à la suite du BF<sub>10</sub> ; "=" indique une absence de différence.

Le premier groupe de sujets a servi à la validation des deux échelles en population non-clinique. Il est constitué de 488 sujets issus de la population générale et recrutés en décembre 2014 par voie d'annonce via le site internet du RISC (Relais d'information en sciences de la cognition). Cette annonce les invitait à renseigner un questionnaire en ligne en suivant cette adresse : [bit.ly/flexibilite](http://bit.ly/flexibilite). Ce questionnaire comprenait en plus de la CFS et de la CFI, l'Inventaire d'obsessions compulsions révisé (OCI-R - Zermatten *et al.*, 2006) comme marqueur de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive, l'Inventaire de dépression de Beck (BDI - Collet & Cottraux, 1986) pour évaluer la symptomatologie dépressive et l'Inventaire d'anxiété trait de Spielberger (STAI-B - Gauthier & Bouchard, 1993) pour évaluer la symptomatologie anxieuse des sujets. A la fin du questionnaire, les sujets étaient incités à donner leur adresse mail dans le but de les recontacter 4 mois plus tard pour renseigner une nouvelle fois le questionnaire. Ainsi, un sous-groupe de 167 sujets issus de ce premier groupe a servi à la validation test-retest des deux échelles.

Le deuxième groupe a servi à l'analyse comparative entre les deux échelles et la tâche expérimentale. Il est constitué de 110 sujets recrutés par voie d'annonce au sein de la population générale via le site internet du RISC et la *mailing list* du Laboratoire d'Economie Expérimentale de Paris. En plus de la CFS, de la CFI et de la tâche expérimentale, les sujets devaient renseigner l'OCI-R, la BDI, l'Inventaire d'anxiété trait-état de Spielberger (STAI-A/B) et l'Echelle d'impulsivité de Barratt (BIS-10 - Baylé *et al.*, 2000).

Le troisième groupe a quant à lui servi à comparer les mesures objectives et subjectives de flexibilité cognitive entre patients souffrant de TOC et sujets sains. Il est constitué 80 sujets : 40 sujets sains issus du deuxième groupe et 40 patients recrutés au sein de la cohorte de patients suivis par le service de psychiatrie de l'hôpital Albert Chenevier (Créteil) et par voie d'annonce via le site internet de l'AFTOC (Association française de personnes souffrant de TOC). Les sujets sains étaient appariés aux patients selon l'âge, le sexe, la latéralité, le niveau scolaire et le QI tel qu'estimé par le *French National Adult Reading Test* (fNART - Mackinnon & Mulligan, 2005). Les patients étaient quant à eux inclus dans l'étude seulement s'ils répondaient aux critères DSM-V du TOC avec un score à l'Echelle d'obsession-compulsion de Yale-Brown (YBOCS - Mollard *et al.*, 1989) supérieur à 16. Le diagnostic et les comorbidités ont été établis avec la version française de la *Mini International Neuropsychiatric Interview* (MINI v5 - Lecrubier *et al.*, 2013). Les critères d'exclusion ont été définis comme suit : épisode dépressif caractérisé en cours d'évolution, trouble bipolaire, trouble psychotique aiguë ou chronique,

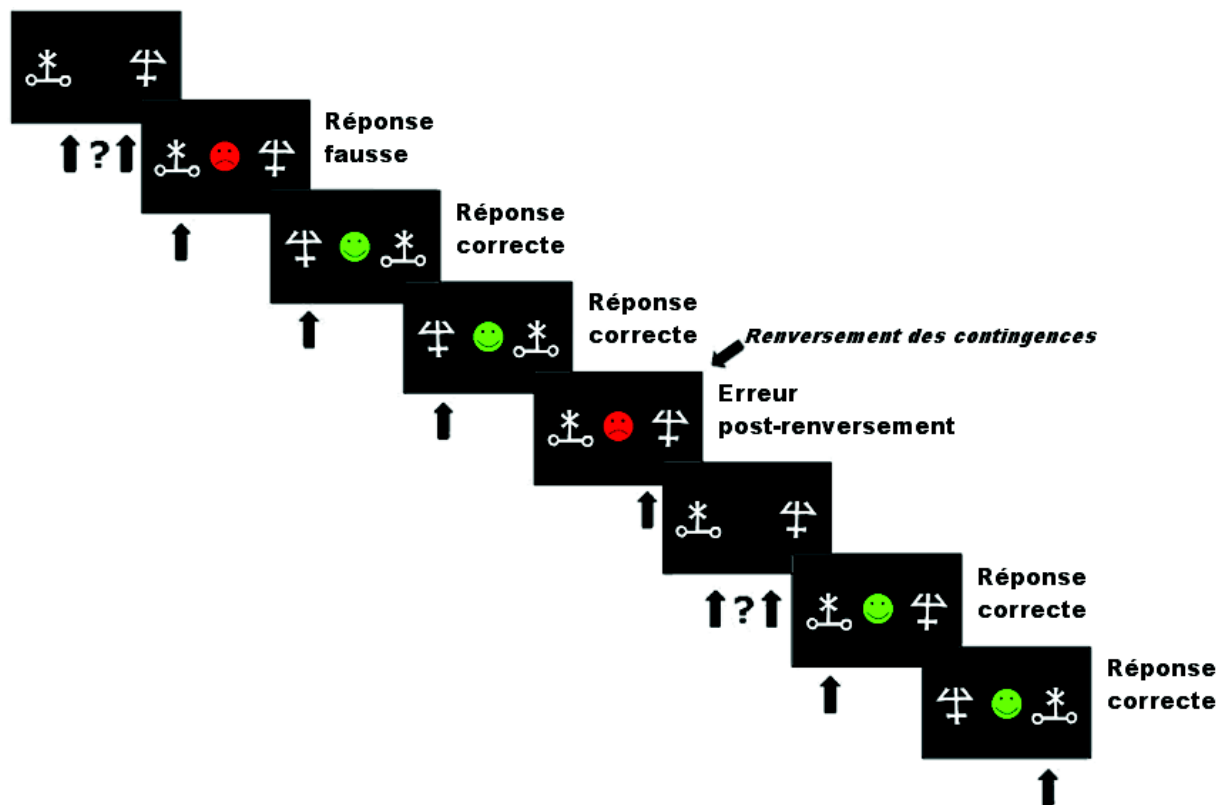
trouble addictologique incluant l'alcoolodépendance, épilepsie, lésions cérébrales ou autres problèmes neurologiques. Pour évaluer la sévérité et le sous-type clinique des symptômes obsessionnels et compulsifs, la YBOCS fut administrée aux seuls patients et l'OCI-R à l'ensemble des sujets. Parmi les 40 patients, 21 présentaient des symptômes de vérification prédominants. Cette distinction est nécessaire devant la mise en évidence dans mes travaux précédents que seuls les patients vérificateurs se montraient déficitaires dans ma tâche expérimentale (Benzina *et al.*, 2019). La symptomatologie dépressive, l'anxiété trait/état et l'impulsivité ont été évaluées respectivement avec la BDI, la STAI et la BIS-10. Les sujets contrôles étaient exempts de tout trouble psychiatrique ou neurologique et de tout traitement médicamenteux. Ce volet patient de l'étude a été approuvé par le CPP "Ile-de-France VI" (ID RCB n° 2012-A01460-43).

### **III. La tâche de *reversal learning***

Les groupes 2 et 3 se sont vus administrer une tâche de *reversal learning* (Figure 40) comme mesure expérimentale de la flexibilité cognitive. Cette tâche a été administrée dans une version informatisée adaptée de Valerius *et al.* (2008) et codée via MatLab R2013b (MathWorks) et le module Psychophysics Toolbox v3.

Concrètement, les sujets étaient assis devant un écran TFT de 17 pouces et un clavier ordinaire. Deux différents symboles abstraits issus de l'alphabet Agathodaimon s'affichaient en caractères blancs sur fond noir à gauche et à droite de l'écran, le côté d'apparition des symboles étant randomisé. Les sujets devaient choisir l'un de ces symboles à l'aide du bouton gauche ("Q") ou droit ("M"), selon que le symbole choisi se trouvait à gauche ou à droite de l'écran. Les symboles restaient à l'écran jusqu'à ce que le sujet réponde ; ce dernier ayant l'instruction de répondre aussi vite que possible. 750 ms après la réponse, un feedback en forme d'un smiley souriant vert ou d'un smiley triste rouge est affiché pendant 500 ms indiquant si la réponse était correcte ou non, avec le gain ou la perte d'un point respectivement. Les intervalles entre les essais variés aléatoirement entre 750 ms et 1250 ms. Après 6 à 15 réponses correctes consécutives, un renversement des contingences se produisait imposant aux sujets d'adapter leurs réponses et de choisir ainsi le symbole précédemment incorrect. Pour distraire les sujets et ainsi rendre les renversements de contingences moins évidents, des erreurs probabilistes ont été intercalées de sorte qu'il y avait 20 % de chance de recevoir un feedback négatif malgré une réponse correcte et vice versa (Cools *et al.*, 2002). Afin d'éviter d'avoir des erreurs probabilistes continues qui rendraient la tâche insurmontable, un maximum de 3 erreurs probabilistes

continues possibles a été fixé avec seulement 3 erreurs probabilistes possibles sur une fenêtre glissante de 10 essais. De plus, un renversement des contingences ne survenait jamais après une erreur probabiliste et les 3 essais suivant cet évènement étaient exempts de ce type d'erreurs. Une pause survenait tous les six renversements. Chaque pause était suivie d'un changement dans la paire de symboles affichée. La tâche se terminait après l'achèvement de 20 renversements. Tous les participants se sont préalablement familiarisés avec la notion d'erreurs probabilistes en réalisant quelques essais d'entraînement (celui-ci se terminait lorsque le critère de renversement était atteint).



**Figure 40 :** Illustration de la tâche de *reversal learning*

Les paramètres comportementaux extraits de cette tâche pour évaluer la performance des sujets étaient : le nombre d'essais nécessaires pour atteindre le critère de renversement ; le nombre d'erreurs persévératives suivant un renversement ; la probabilité de survenue d'une erreur régressive définie comme une réponse incorrecte suivant une réponse correcte ayant reçu un feedback adéquat, également définie comme la labilité de la réponse ; et la probabilité d'un changement de réponse après une erreur probabiliste, c'est-à-dire de survenue d'une erreur incorrecte après obtention lors de l'essai précédent d'un feedback négatif trompeur alors que la réponse était correcte. Un déficit de flexibilité dans cette tâche se manifeste classiquement par un accroissement du nombre d'essais nécessaires pour atteindre le critère de renversement

sous-tendu par un nombre accru d'erreurs persévératives.

#### **IV. Analyses statistiques**

Toutes les analyses statistiques ont été menées via les logiciels SPSS v25 (IBM) couplé au module d'analyse R-Factor v2.4.3 (Basto & Pereira, 2012) et JASP v0.11.1 (JASP Team, 2019).

Pour chacune des deux échelles, la qualité des items a été analysée par l'inspection des histogrammes de fréquence de réponse pour chaque item, permettant de déceler un éventuel effet plafond/plancher<sup>42</sup>. Une fréquence de réponse inférieure à 20 % pour les valeurs extrêmes d'un item signe l'absence d'un tel effet ; la majorité des items devant respecter ce seuil pour assurer la capacité de l'échelle à discriminer l'ensemble des sujets (Garin, 2014).

Une analyse factorielle confirmatoire a été réalisée pour chacune des échelles dans le but de confirmer la structure factorielle identifiée par les précédentes études (unifactorielle pour la CFS et bifactorielle pour la CFI). Cette analyse a été menée à partir des données acquises via le groupe n°1. Etant donnée la nature ordinale des données (échelle de Likert), la méthode d'estimation utilisée fut la *Diagonally Weighted Least Squares* (DWLS pour moindres carrés pondérés diagonalement avec estimation robuste des erreurs standards) reposant sur la diagonale d'une matrice de corrélation polychorique<sup>43</sup> adaptée aux données ordinales et permettant ainsi une estimation non biaisée des charges factorielles (Li, 2016). Le bon ajustement de chacun des modèles a été vérifié par deux indices en sus du traditionnel  $\chi^2$  d'ajustement et appartenant chacun à une catégorie d'ajustement distincte comme recommandé dans la littérature (Hair, 2014). Le premier indice est le RMSEA (*Root Mean Square of Error Approximation*) avec son intervalle de confiance à 90 % comme indice d'ajustement absolu. Pour un nombre de variables compris entre 12 et 30 et un effectif supérieur à 250, une valeur inférieure à 0,07 est indicative d'un bon ajustement (Hair, 2014). Le deuxième indice est le CFI (*Comparative Fit Index*) comme indice d'ajustement incrémentiel. Pour un nombre de variables compris entre 12 et 30 et un effectif supérieur à 250, une valeur supérieure à 0,92 est indicative

---

<sup>42</sup> Un effet plafond se définit par une forte proportion de sujets répondant à la valeur la plus haute de l'item. Inversement pour l'effet plancher. La présence d'un tel effet signe l'incapacité d'un item à pouvoir discriminer les sujets scorant dans les valeurs les plus extrêmes, une partie de la variance échappant ainsi à la mesure.

<sup>43</sup> Une corrélation polychorique est une mesure de l'association entre deux variables ordinales. Elle suppose l'existence d'une variable latente continue et suivant une loi normale sous-tendant la variable ordinale d'intérêt.



d'un bon ajustement (Hair, 2014). Ces indices sont nécessaires de par le manque de fiabilité du  $\chi^2$  d'ajustement qui tend à systématiquement rejeter (significativité du  $p$ ) un bon ajustement du modèle avec l'accroissement de l'effectif (Hair, 2014). De plus, il n'est pas adapté à l'utilisation de données ordinales (et ne suivant donc pas une loi normale) avec une inflation du risque alpha (erreur de type I) dans ce cas<sup>44</sup> (Hooper *et al.*, 2008). En cas de mauvais ajustement du modèle attesté par ces indices, les indices de modification sont utilisés pour guider la modification du modèle. Seuls les indices d'une valeur supérieure à 3,84 et indiquant une modification plausible selon le cadre théorique de l'échelle sont retenues, en commençant par les indices de plus haute valeur (Whittaker, 2012). En sus de ces critères, il est nécessaire de s'assurer que les charges factorielles pour chaque facteur soient significatives et qu'en cas de plusieurs facteurs latents au sein du modèle, que les corrélations entre chacun des facteurs n'excèdent pas 0,7 (validité discriminante).

Une fois le bon ajustement des modèles validé, ces derniers étaient testés pour leur invariance. Pour ce faire, une analyse factorielle confirmatoire multi-groupe était réalisée en divisant l'effectif total en deux sous-groupes selon la présence vraisemblable ou non d'un TOC chez les sujets. Un seuil à l'OCI-R supérieur ou égal à 21 (Zermatten *et al.*, 2006) définissait l'appartenance au sous-groupe "TOC vraisemblable" (145 sujets sur 488 au total). Cette étape est un préalable obligatoire en vue d'utiliser ces échelles pour comparer des patients souffrant de TOC à des sujets contrôles. En effet, une non-invariance signifierait une différence au niveau des facteurs latents censés être mesurés par ces échelles et ainsi une impossibilité de comparer les deux populations via celles-ci. L'invariance des modèles est évaluée graduellement selon un niveau de contrainte croissant en commençant par l'invariance structurelle<sup>45</sup> pour finir avec l'invariance scalaire<sup>46</sup>, en passant par l'invariance métrique<sup>47</sup> (Pendergast *et al.*, 2017). Les indices d'ajustement précédemment décrits sont aussi utilisés pour évaluer ces différents niveaux d'invariance. Pour l'invariance structurelle, ces indices sont utilisés de la même manière avec les mêmes seuils décisionnels. Pour les deux autres types d'invariance, c'est la différence entre les valeurs de ces indices pour le modèle d'invariance testé et les valeurs pour le modèle d'invariance moins contraint qui est utilisée, avec les seuils décisionnels suivants (Pendergast

---

<sup>44</sup> Rejeter le bon ajustement du modèle à tort.

<sup>45</sup> Ce plus bas niveau d'invariance représente une structure factorielle équivalente entre les groupes (mêmes items chargent sur le même facteur).

<sup>46</sup> Ce haut niveau d'invariance traduit une équivalence des différentes ordonnées à l'origine pour chaque item entre les groupes ; en sus de l'invariance métrique et structurelle.

<sup>47</sup> Ce niveau intermédiaire d'invariance représente une équivalence des charges factorielles (et donc de l'amplitude de la relation entre les items et les facteurs latents) entre les groupes ; en sus de l'invariance structurelle.

*et al.*, 2017) pour conclure à une invariance :  $\Delta CFI$  inférieur ou égal à 0,01 et  $\Delta RMSEA$  inférieur à 0,015. Le  $\Delta\chi^2$  (avec le  $\Delta df$  et le  $p$ ) est rapporté mais étant logiquement soumis au même biais que le  $\chi^2$  d'ajustement (Pendergast *et al.*, 2017), il ne contribuera qu'à la marge au processus décisionnel.

La cohérence interne des échelles a été évaluée (groupe n°1) via le calcul du coefficient  $\alpha$  ordinal de Zumbo (Gadermann *et al.*, 2012). Contrairement au coefficient  $\alpha$  de Cronbach reposant sur une matrice de corrélation de Pearson inadaptée à des données de type Likert donc ordinale, ce coefficient repose sur une matrice de corrélation polychorique permettant une estimation bien plus précise du coefficient  $\alpha$  pour ce genre de données. Une valeur supérieure à 0,7 signe une bonne cohérence interne, une valeur excédant 0,9 traduisant quant à elle une excellente cohérence interne. En sus de rapporter la valeur du coefficient  $\alpha$  pour l'échelle et les éventuelles sous-échelles, cette valeur est aussi rapportée en cas de suppression d'un item dans le but d'identifier d'éventuels items qui impacteraient négativement la cohérence interne de l'échelle (augmentation du coefficient  $\alpha$  après suppression).

La fiabilité test-retest à 4 mois a été évaluée (groupe n°1) par le coefficient de corrélation intra-classe  $\rho$  avec un modèle mixte à deux facteurs et une définition de cohérence absolue. Une valeur inférieure à 0,5 est indicative d'une fiabilité médiocre ; une valeur entre 0,5 et 0,75, d'une fiabilité moyenne ; une valeur entre 0,75 et 0,9, une bonne fiabilité ; et une valeur supérieure à 0,9, une excellente fiabilité. La valeur du coefficient  $\rho$  est accompagnée de son intervalle de confiance à 95 % (95IC)

Pour la validation en population clinique (groupe n°3) de la structure factorielle de la CFI, une analyse factorielle confirmatoire ne peut être réalisée de par le faible effectif pour ce type d'analyse. C'est ainsi qu'une méthode de type matrice multi-trait multi-méthode (Falissard, 2008) a été appliquée. Elle consiste à vérifier que les items d'un même facteur corréleront plus fortement entre eux qu'avec les items appartenant aux autres facteurs, ce qui va dans le sens d'une certaine cohérence de structure. Concrètement, il s'agit de calculer les coefficients de corrélation de chaque item avec les scores globaux de chaque facteur, puis de vérifier ensuite avec quel facteur il est le plus corrélé. Etant donné la nature ordinale des items, la version bayésienne du coefficient de corrélation Tau de Kendall a été utilisée avec un a priori non informé  $\beta$  "étiré" de largeur 1 (van Doorn *et al.*, 2016).

Des tests t de JZS<sup>48</sup> appariés (Rouder *et al.*, 2009) bilatéraux ont été effectués pour analyser les différences entre patients et sujets sains (groupe n°3), avec un a priori de Cauchy non informé ( $\mu = 0$ ,  $\sigma = 1/\sqrt{2}$ ). Pour les comparaisons entre patients vérificateurs, non vérificateurs et sujets sains (groupe n°3), des ANOVA de JZS (Rouder *et al.*, 2017) avec un a priori de Cauchy multivarié non informé ( $\mu = 0$ ,  $\sigma = 1/2$ ) suivi de tests t de JZS post-hoc bilatéraux. Pour les tests t de JZS, la taille d'effet médiane est rapportée (d de Cohen) avec son intervalle de crédibilité à 95 % (95IC). Pour étudier la validité nomologique (groupe n°1 et 3), des analyses de corrélation entre les échelles et les mesures de dépression, anxiété et obsession/compulsion ont été menées. Ce type d'analyse a aussi été mené pour investiguer la validité convergente entre les deux échelles elles-mêmes (groupe n°1) et avec les mesures expérimentales issues de ma tâche de *reversal learning* (groupe n°2). Ces analyses s'appuyaient sur des tests de corrélation de JZS Pearson (Wetzels & Wagenmakers, 2012) avec un a priori non informé  $\beta$  "étiré" de largeur 1. Le coefficient de corrélation r est rapporté avec son 95IC.

Des statistiques bayésiennes ont été utilisées pour pallier les multiples lacunes inhérentes aux statistiques fréquentistes (Jarosz & Wiley, 2014; Wagenmakers *et al.*, 2018). En effet, comme l'a signalé l'*American Statistical Association* dans un communiqué publié en 2016 (Wasserstein & Lazar, 2016), la valeur p ne peut déterminer la véracité d'une hypothèse ou l'importance d'un résultat. De plus, elle ne permet pas de fournir des arguments à l'appui de l'hypothèse nulle et exagère le niveau de preuve à son encontre. En revanche, une approche bayésienne du test d'hypothèse est comparative par nature. Cette approche permet d'évaluer non seulement la force de la preuve rejetant l'hypothèse nulle, mais aussi celle en faveur de celle-ci en calculant le facteur de Bayes (Wagenmakers *et al.*, 2018), un rapport qui contraste, compte tenu des données, la probabilité de l'hypothèse alternative ( $H_1$ ) avec la probabilité de l'hypothèse nulle ( $H_0$ ), ainsi noté  $BF_{10}$ . Par conséquent, à mesure que le  $BF_{10}$  augmente, il y a plus de preuves à l'appui de l'hypothèse alternative, et moins en faveur de l'hypothèse nulle. Par exemple, un  $BF_{10}$  égal à 6 suggère que les données sont six fois plus susceptibles de se produire sous l'hypothèse alternative que sous l'hypothèse nulle. Les valeurs de BF ont une interprétation naturelle et simple en indiquant un niveau de preuve "substantiel" ( $3 < BF < 10$ ), "fort" ( $10 < BF < 30$ ), "très fort" ( $30 < BF < 100$ ) ou "décisif" ( $BF > 100$ ) en faveur de  $H_1$  (et inversement pour  $H_0$  avec des valeurs du BF inférieures à  $1/3$ ,  $1/10$ ,  $1/30$  et  $1/100$  respectivement). Un BF compris entre  $1/3$  et 3 est considéré comme non concluant. Un autre avantage de l'approche bayésienne par rapport à l'approche fréquentiste repose sur l'absence de nécessité

---

<sup>48</sup> Jeffreys-Zellner-Siow.

d'appliquer une mesure de correction en cas de comparaisons multiples ; la notion d'inflation du risque  $\alpha$  (spécifique aux statistiques fréquentistes) y étant inexistante (Gelman *et al.*, 2012).

Enfin, une analyse de réseau comparative entre sujets sains et patients souffrant de TOC a été menée via les données acquises dans le groupe n°3 pour analyser plus en détail les relations entre la flexibilité telle que mesurée par les deux échelles et la tâche expérimentale, la symptomatologie obsessionnelle-compulsive (OCI-R), dépressive (BDI) et anxieuse (STAI). Pour ce faire, l'*Extended Bayesian Information Criterion Graphical Least Absolute Shrinkage and Selection Operator* (EBICglasso) a été utilisée comme méthode d'estimation avec un paramètre  $\gamma$ <sup>49</sup> fixé à 0,25 (Hevey, 2018). Devant l'absence de normalité des données, une transformation nonparanormale leur a été appliquée avant calcul de la matrice des corrélations partielles de Pearson (Liu *et al.*, 2009). Les paramètres de centralité que sont l'intermédiarité (*betweenness*)<sup>50</sup>, la proximité (*closeness*)<sup>51</sup> et le degré (*degree*)<sup>52</sup> ont été utilisés pour évaluer l'importance de chaque variable au sein du réseau. Plus ces paramètres ont une valeur élevée, plus le nœud est central au sein du réseau. Afin d'évaluer la stabilité/précision du réseau, un bootstrap non paramétrique basé sur 1000 rééchantillonnages a été réalisé pour obtenir les intervalles de confiance pour l'ensemble des corrélations partielles du réseau. En cas de trop nombreux intervalles de confiance incluant zéro, l'interprétation du réseau est fortement limitée car instable et nécessite donc une réplication avec un effectif plus important.

---

<sup>49</sup> Peut être interprété comme le niveau de complexité toléré du réseau. Cette valeur est généralement comprise entre 0 et 0,5. Plus la valeur est élevée, plus l'algorithme optera pour un réseau simplifié (les corrélations partielles de faibles amplitudes seront retirées du réseau).

<sup>50</sup> C'est le nombre de fois où un nœud agit comme un point de passage le long du plus court chemin entre deux autres nœuds.

<sup>51</sup> C'est l'inverse de la somme des longueurs des chemins le plus court entre un nœud et tous les autres nœuds du réseau.

<sup>52</sup> C'est le nombre de liens incidents à un nœud (c'est-à-dire le nombre de voisins que possède un nœud).



## B. Résultats

### I. Qualité des items

Pour la CFS, l'inspection des histogrammes de fréquence des réponses par catégorie (Figure 41 – données du groupe n°1) ne met pas en évidence d'effet plafond/plancher significatif ; seuls les items 1, 3 et 11 dépassant le seuil de 20 % pour atteindre au maximum 30 % de réponses extrêmes pour l'item 3.

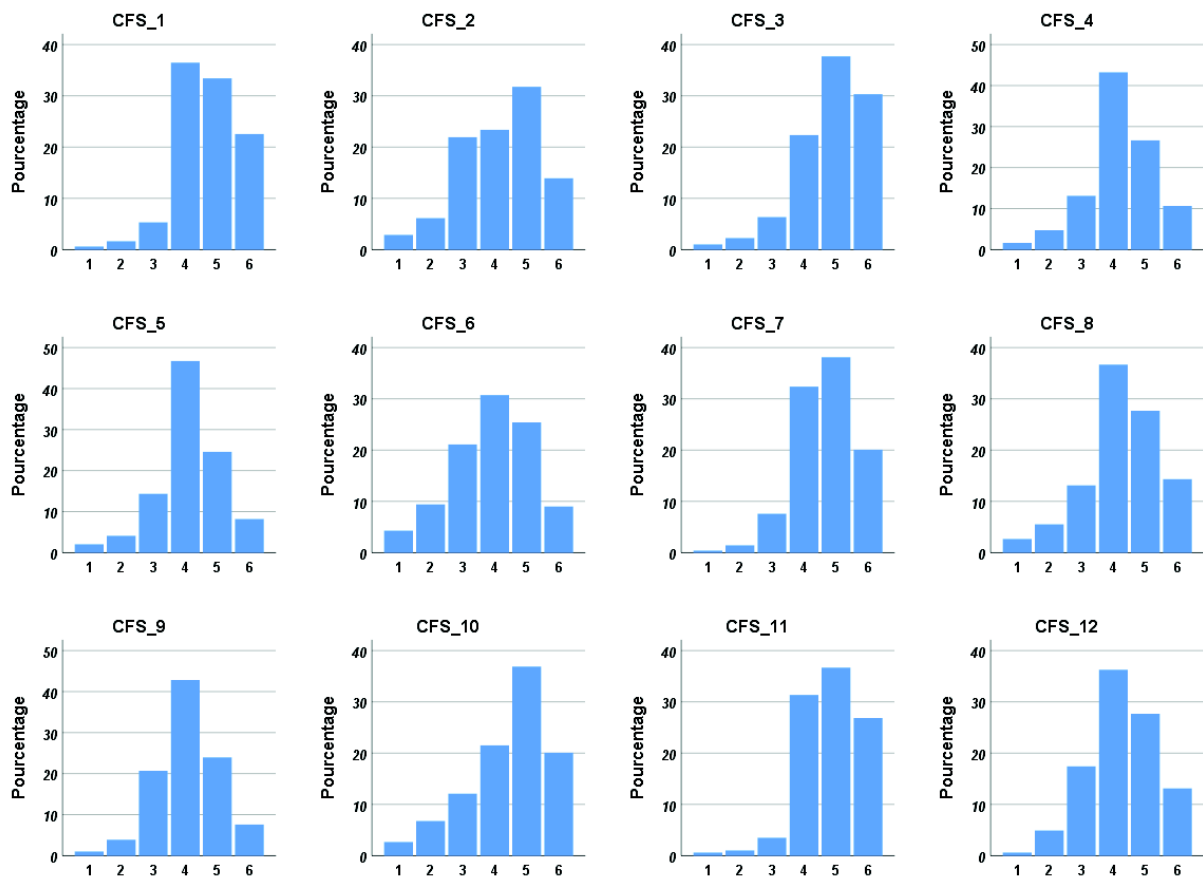


Figure 41 : Distribution des réponses pour chaque item de la CFS

Pour la CFI, la même inspection (Figure 42 – données du groupe n°1) ne met pas en évidence d'effet plafond/plancher significatif ; seuls les items 3, 8, 9 et 12 dépassant le seuil de 20 % pour atteindre au maximum 30 % de réponses extrêmes pour les items 3 et 12.

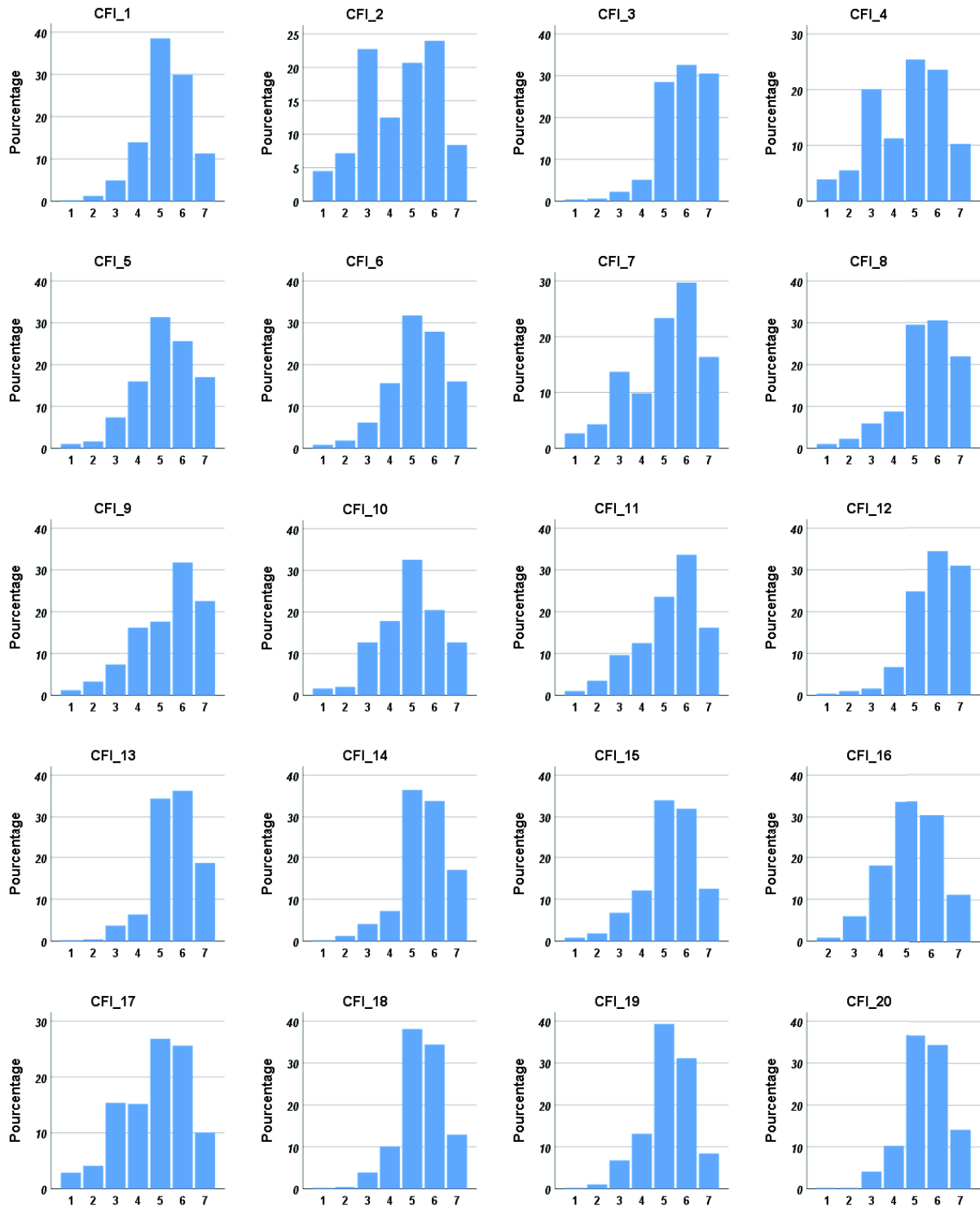


Figure 42 : Distribution des réponses pour chaque item de la CFI

## II. Validité interne

L'analyse factorielle confirmatoire menée sur la CFS (données du groupe n°1) a confirmé l'unidimensionnalité de celle-ci avec un bon ajustement du modèle unifactoriel aux données (Tableau 7 et 8). Ce modèle s'est montré invariant entre les groupes "Sains" et "TOC

probable" sur le plan structurel, mais une inconsistance entre le  $\Delta$ RMSEA et le  $\Delta$ CFI au niveau de l'invariance métrique rend l'invariance du modèle incertaine du moins à ce niveau (Tableau 8).

Item	Charge factorielle standardisée	p	95IC	
			Limite basse	Limite haute
CFS_01	0,489	0	0,389	0,564
CFS_02	0,458	0	0,454	0,695
CFS_03	0,390	0	0,318	0,51
CFS_04	0,673	0	0,612	0,814
CFS_05	0,574	0	0,487	0,691
CFS_06	0,304	1,86E-09	0,258	0,508
CFS_07	0,431	9,77E-15	0,308	0,516
CFS_08	0,462	0	0,427	0,662
CFS_09	0,697	0	0,607	0,784
CFS_10	0,477	0	0,482	0,732
CFS_11	0,394	1,61E-12	0,268	0,474
CFS_12	0,695	0	0,657	0,845

**Tableau 7 :** Charges factorielles estimées pour la CFS

Concernant la CFI, le modèle original ne s'est pas confirmé avec un mauvais ajustement aux données (Tableau 8 - données du groupe n°1).

	$\chi^2$	df	p	RMSEA	RMSEA 90% IC	CFI
<b>CFS (1 facteur latent)</b>	99,4	54	1,66E-04	0,042	0,028 - 0,054	0,97
<b>Invariance structurelle</b>	134,1	107	0,04	0,032	0,008 - 0,048	0,983
<b>CFI (2 facteurs latents originaux)</b>	1331	169	0	0,119	0,113 - 0,125	0,848
<b>CFI (2 facteurs latents modifiés)</b>	424,6	169	0	0,056	0,049 - 0,062	0,967
<b>Invariance structurelle</b>	520,4	336	4,09E-10	0,048	0,039 - 0,055	0,974
	$\Delta\chi^2$	$\Delta$ df	p	$\Delta$ RMSEA	$\Delta$ CFI	
<b>CFS</b>						
<b>Invariance métrique</b>	39,8	12	7,76E-05	0,012	0,017	
<b>Invariance scalaire</b>	23,5	12	0,02	0,002	0,007	
<b>CFI (2 facteurs latents modifiés)</b>						
<b>Invariance métrique</b>	92,6	20	2,59E-11	0,007	0,01	
<b>Invariance scalaire</b>	24,5	20	0,22	0,001	0,001	

**Tableau 8 :** Indices d'ajustement des différents modèles

L'analyse des indices de modification a mis en évidence cinq changements possibles au niveau des charges factorielles faisant écho aux résultats de l'étude de validation de la version russe de l'échelle (Kurginyan & Osavolyuk, 2018). En effet, cette étude a montré que les items 14 ("J'envisage souvent une situation sous divers angles") et 19 ("Je peux imaginer plus d'une manière de sortir de situations difficiles auxquelles je suis confronté") chargeaient mieux sur le facteur "Alternatives" que "Contrôle". Inversement, elle a aussi montré que les items 1 ("Je sais jauger correctement une situation"), 2 ("J'ai du mal à prendre des décisions dans des situations difficiles") et 15 ("Je suis capable de surmonter les



difficultés que j'affronte dans la vie") chargeaient mieux sur le facteur "Contrôle" qu'"Alternatives". C'est exactement ce que les indices de modification ont suggéré, ces modifications faisant sens sur le plan sémantique (les items 14 et 19 sont bien en rapport avec la capacité à générer plusieurs points de vue/solutions ; les items 1, 2 et 15 étant quant à eux bien en rapport avec la notion de contrôle). Ainsi, une nouvelle analyse factorielle a été menée sur ce modèle modifié avec un excellent ajustement aux données cette fois (Tableau 8 et 9). La corrélation inter-facteurs était modérée à 0,43 traduisant une bonne validité discriminante. De plus, ce modèle s'est montré invariant entre les groupes "Sains" et "TOC probable", ce sur les trois niveaux d'invariance testés (Tableau 8) ; garantissant ainsi sa validité pour comparer ultérieurement patients souffrant de TOC et sujets contrôles.

Facteur	Item	Charge factorielle standardisée	p	95IC	
				Limite basse	Limite haute
<i>Alternatives</i>	CFI_03_A	0,564	0	0,51	0,707
	CFI_05_A	0,67	0	0,771	0,96
	CFI_06_A	0,466	0	0,465	0,7
	CFI_08_A	0,477	0	0,497	0,744
	CFI_10_A	0,437	0	0,465	0,719
	CFI_12_A	0,444	0	0,38	0,597
	CFI_13_A	0,726	0	0,653	0,841
	CFI_14_C	0,782	0	0,75	0,942
	CFI_16_A	0,583	0	0,544	0,737
	CFI_18_A	0,75	0	0,672	0,848
	CFI_19_C	0,688	0	0,635	0,838
<i>Contrôle</i>	CFI_20_A	0,832	0	0,769	0,933
	CFI_01_A	0,589	0	0,539	0,737
	CFI_02_A	0,72	0	1,049	1,3
	CFI_04_C	0,764	0	1,092	1,338
	CFI_07_C	0,735	0	1,02	1,267
	CFI_09_C	0,546	0	0,656	0,917
	CFI_11_C	0,797	0	1	1,219
	CFI_15_A	0,629	0	0,645	0,875
CFI_17_C	0,693	0	0,894	1,162	

**Tableau 9 :** Charges factorielles estimées pour la CFI

Concernant la cohérence interne de la CFS et de la CFI, ces deux échelles montraient un bon niveau de cohérence (et même excellent pour la CFI) comme attesté par l' $\alpha$  ordinal de Zumbo (Tableau 10 - données du groupe n°1). L'analyse de l'effet du retrait d'un item sur la cohérence interne n'a pas mis en évidence d'item problématique (majoration du coefficient lors du retrait), ce pour les deux échelles. En ce qui concerne la validité test-retest à 4 mois d'intervalle, les deux échelles se sont montrées fiables avec une fiabilité telle que mesurée par le coefficient de corrélation intra-classe allant de moyenne à bonne (Tableau 10 - données de 167 sujets du groupe n°1).

	CFS	CFI	CFI-A	CFI-C
Corrélation intra-classe (95IC)	0,698 (0,611 - 0,768)	0,773 (0,704 - 0,827)	0,654 (0,557 - 0,732)	0,810 (0,750 - 0,856)
$\alpha$ ordinal	0,833	0,912	0,906	0,891
$\alpha$ ordinal si item supprimé				
Item 1	0,820	0,908		0,893
Item 2	0,825	0,908		0,871
Item 3	0,826	0,908	0,897	
Item 4	0,811	0,907		0,867
Item 5	0,816	0,906	0,897	
Item 6	0,835	0,911	0,905	
Item 7	0,824	0,908		0,871
Item 8	0,826	0,910	0,903	
Item 9	0,809	0,910		0,890
Item 10	0,822	0,911	0,906	
Item 11	0,826	0,906		0,864
Item 12	0,808	0,910	0,904	
Item 13		0,905	0,890	
Item 14		0,903	0,890	
Item 15		0,908		0,883
Item 16		0,908	0,901	
Item 17		0,908		0,877
Item 18		0,904	0,895	
Item 19		0,904	0,900	
Item 20		0,902	0,891	

**Tableau 10 :** Cohérence interne et fiabilité test-retest pour les deux échelles  
CFI-A = sous-échelle "Alternatives" ; CFI-C = sous-échelle "Contrôle"

### III. Validité externe

	r	BF <sub>10</sub>	95IC	
			Limite basse	Limite haute
CFI - CFS	0,722	1,65E+76	0,675	0,761
CFI-A - CFS	0,53	2,65E+33	0,462	0,59
CFI-C - CFS	0,668	8,22E+60	0,615	0,714
BDI - CFI	-0,388	7,33E+15	-0,459	-0,309
BDI - CFI-A	-0,118	1,715	-0,204	-0,03
BDI - CFI-C	-0,537	3,29E+34	-0,596	-0,469
BDI - CFS	-0,469	7,87E+24	-0,535	-0,396
OCI-R - CFI	-0,325	3,12E+10	-0,401	-0,243
OCI-R - CFI-A	-0,109	1,012	-0,195	-0,02
OCI-R - CFI-C	-0,44	2,44E+21	-0,508	-0,365
OCI-R - CFS	-0,387	6,75E+15	-0,459	-0,308
STAI-B - CFI	-0,53	2,51E+33	-0,59	-0,462
STAI-B - CFI-A	-0,221	10200,34	-0,303	-0,134
STAI-B - CFI-C	-0,671	3,75E+61	-0,716	-0,618
STAI-B - CFS	-0,552	8,31E+36	-0,61	-0,486

**Tableau 11 :** Corrélations inter-échelles

Un BF<sub>10</sub> supérieur à 1 est en faveur d'une corrélation et vice versa. Plus le BF<sub>10</sub> s'éloigne de 1, plus le niveau de preuve est grand et vice versa.

Tant la CFS que la CFI se sont montrées valides sur le plan nomologique avec des

corrélations négatives entre elles et les scores de dépression, d'anxiété et d'obsession-compulsion comme attendu (Tableau 11 - données du groupe n°1) ; ces trois symptomatologies étant associées à un déficit de flexibilité cognitive (Benzina *et al.*, 2016; Park & Moghaddam, 2017; LeMoult & Gotlib, 2019). On peut toutefois noter concernant les deux sous-échelles de la CFI que la sous-échelle "Contrôle" corrélait plus fortement que la sous-échelle "Alternatives" ; cette dernière ne corrélant pas significativement avec les échelles de dépression et d'obsession-compulsion. Au niveau de la validité convergente, les deux échelles corrélaient positivement entre elles (données du groupe n°1), indiquant qu'elles mesurent bien un même construit "Flexibilité". Cependant, aucune des deux échelles ne corrélaient avec les performances dans la tâche de *reversal learning* (Tableau 12 - données du groupe n°2). Ceci pose la question de savoir si ces échelles mesurent un aspect différent de la flexibilité cognitive, voire même si elle capture bien cette dimension.

		CFI-A	CFI-C	CFI	CFS
Nombre d'erreurs persévératives	<i>r de Pearson</i>	0,073	-0,026	0,037	0,077
	<i>BF<sub>10</sub></i>	0,158	0,124	0,128	0,164
	95IC borne haute	0,253	0,16	0,22	0,257
	95IC borne basse	-0,114	-0,21	-0,149	-0,11
Probabilité de survenue d'une erreur régressive	<i>r de Pearson</i>	0,139	-0,115	0,026	0,106
	<i>BF<sub>10</sub></i>	0,334	0,243	0,124	0,218
	95IC borne haute	0,314	0,073	0,21	0,284
	95IC borne basse	-0,049	-0,293	-0,16	-0,082
Probabilité de réponse incorrecte après erreur probabiliste	<i>r de Pearson</i>	-0,192	0,026	-0,122	-0,057
	<i>BF<sub>10</sub></i>	0,867	0,124	0,264	0,142
	95IC borne haute	-0,004	0,21	0,066	0,13
	95IC borne basse	-0,361	-0,16	-0,299	-0,239
Nombre d'essais pour atteindre le critère de renversement	<i>r de Pearson</i>	0,034	-0,087	-0,03	0,054
	<i>BF<sub>10</sub></i>	0,127	0,178	0,125	0,139
	95IC borne haute	0,217	0,101	0,156	0,236
	95IC borne basse	-0,152	-0,266	-0,213	-0,133

**Tableau 12 :** Corrélations entre la CFS/CFI et la tâche de *reversal learning*

Un  $BF_{10}$  supérieur à 1 est en faveur d'une corrélation et vice versa. Plus le  $BF_{10}$  s'éloigne de 1, plus le niveau de preuve est grand et vice versa.

#### IV. Validation en population clinique

La structure factorielle de la CFI a été confirmée chez les patients souffrant de TOC comme l'atteste les résultats de la procédure multi-trait multi-méthode (Tableau 13), les items d'un facteur corrélant plus fortement avec ce dernier qu'avec le facteur alternatif.

Les patients souffrant de TOC présentaient des scores plus faibles que les sujets contrôles à la CFS ( $44,8 \pm 6,42$  vs  $55,23 \pm 6,17$ ,  $BF_{10} > 100$ ,  $d = 1,14$  [0,75 1,58]), à la CFI ( $91,33 \pm 11,63$  vs  $107,28 \pm 11,54$ ,  $BF_{10} > 100$ ,  $d = 0,98$  [0,6 1,37]) et à la sous-échelle "Contrôle"

de la CFI (30,43 ±8,34 vs 44,77 ±5,42,  $BF_{10} > 100$ ,  $d = 1,47$  [1,06 1,94]), sans qu'il n'y ait de différence au niveau de la sous-échelle "Alternatives" (60,98 ±7,26 vs 62,65 ±8,61,  $BF_{10} = 0,27$ ,  $d = 0,15$  [-0,15 0,44]).

Facteur	Item	CFI-A	CFI-C
Alternatives	CFI_3	0,445*	-0,166
	CFI_5	0,426*	0,128
	CFI_6	0,354*	-0,143
	CFI_8	0,298*	0,037
	CFI_10	0,383*	0,182
	CFI_12	0,436*	-0,094
	CFI_13	0,530*	0,044
	CFI_14	0,576*	-0,047
	CFI_16	0,513*	0,019
	CFI_18	0,481*	0,114
	CFI_19	0,443*	0,16
Contrôle	CFI_20	0,471*	0,087
	CFI_1	0,237	0,277*
	CFI_2	-0,022	0,667*
	CFI_4	0,065	0,666*
	CFI_7	0,082	0,710*
	CFI_9	-0,09	0,463*
	CFI_11	0,134	0,752*
	CFI_15	0,256	0,519*
	CFI_17	0,19	0,548*

**Tableau 13 :** Structure factorielle de la CFI chez les patients souffrant de TOC

\*  $BF_{10} > 3$ , rouge = corrélation la plus forte.

Sachant que j'ai montré dans mes précédents travaux que parmi les patients souffrant de TOC, seuls les patients ayant une prédominance de symptômes de vérification étaient déficitaires dans une tâche de *reversal learning* (Benzina *et al.*, 2019), j'ai voulu vérifier s'il en était de même pour les deux échelles de flexibilité (Tableau 14). Ainsi, tant les patients vérificateurs que non vérificateurs avaient des scores moindres aux deux échelles avec seulement le score de la sous-échelle "Contrôle" de la CFI étant inférieur contrairement au score de la sous-échelle "Alternatives" qui ne différait pas entre les groupes. Les deux sous-groupes de patients ne différaient pas l'un de l'autre.

	TOC			$BF_{10}$ (JZS ANOVA)
	Sains (S)	Vérificateurs (V)	Non vérificateurs (NV)	
CFS (DS)	55,23 (6,17)	44,81 (6,39)	44,79 (6,63)	>100 : S < V = NV
CFI (DS)	107,28 (11,54)	91,95 (12,24)	90,63 (11,22)	>100 : S < V = NV
CFI-A (DS)	62,65 (8,61)	61,76 (8,44)	60,11 (5,78)	0,19
CFI-C (DS)	44,77 (5,42)	30,19 (7,05)	30,68 (9,76)	>100 : S < V = NV

**Tableau 14 :** Les deux échelles de flexibilité ne discriminent pas les sous-groupes de patients

En cas de  $BF_{10}$  supérieur à 3, les résultats des tests post hoc sont donnés à la suite de celui-ci. "=" indique une absence de différence.

Concernant la validité nomologique des échelles au sein de ce groupe clinique (Tableau 15), seules les échelles de dépression et d'anxiété corrélaient négativement avec les deux échelles de flexibilité avec toutefois quelques exceptions : seule la CFI était négativement corrélée à l'anxiété état et la sous-échelle "Alternatives" de la CFI ne corrélait avec aucune échelle clinique. Quant à la symptomatologie obsessionnelle-compulsive, aucune des deux échelles de flexibilité, sous-échelles incluses, ne corrélaient avec les échelles évaluant celle-ci. Ceci fait écho à mes résultats précédents démontrant une absence de corrélation entre les performances dans ma tâche de *reversal learning* et la sévérité du TOC (Benzina *et al.*, 2019).

		CFI	CFI-A	CFI-C	CFS
YBOCS	<i>r de Pearson</i>	-0,267	-0,331	-0,096	-0,241
	<i>BF<sub>10</sub></i>	0,754	1,602	0,233	0,583
	95IC borne haute	0,048	-0,018	0,214	0,075
	95IC borne basse	-0,519	-0,567	-0,383	-0,499
YBOCS obsession	<i>r de Pearson</i>	-0,282	-0,305	-0,139	-0,254
	<i>BF<sub>10</sub></i>	0,887	1,148	0,281	0,661
	95IC borne haute	0,033	0,009	0,174	0,062
	95IC borne basse	-0,531	-0,548	-0,418	-0,509
YBOCS compulsions	<i>r de Pearson</i>	-0,195	-0,288	-0,03	-0,176
	<i>BF<sub>10</sub></i>	0,396	0,95	0,2	0,348
	95IC borne haute	0,121	0,026	0,275	0,139
	95IC borne basse	-0,463	-0,536	-0,327	-0,448
OCI-R	<i>r de Pearson</i>	-0,269	-0,139	-0,262	-0,286
	<i>BF<sub>10</sub></i>	0,766	0,28	0,715	0,926
	95IC borne haute	0,047	0,175	0,053	0,029
	95IC borne basse	-0,521	-0,418	-0,515	-0,534
BDI	<i>r de Pearson</i>	<b>-0,519</b>	-0,268	<b>-0,506</b>	<b>-0,504</b>
	<i>BF<sub>10</sub></i>	<b>57,665</b>	0,755	<b>41,646</b>	<b>39,461</b>
	95IC borne haute	<b>-0,234</b>	0,048	<b>-0,218</b>	<b>-0,216</b>
	95IC borne basse	<b>-0,702</b>	-0,52	<b>-0,693</b>	<b>-0,692</b>
STAI-A	<i>r de Pearson</i>	<b>-0,419</b>	-0,331	-0,315	-0,252
	<i>BF<sub>10</sub></i>	<b>6,45</b>	1,6	1,298	0,647
	95IC borne haute	<b>-0,115</b>	-0,018	-9,35E-04	0,064
	95IC borne basse	<b>-0,632</b>	-0,567	-0,555	-0,508
STAI-B	<i>r de Pearson</i>	<b>-0,523</b>	-0,151	<b>-0,614</b>	<b>-0,534</b>
	<i>BF<sub>10</sub></i>	<b>64,256</b>	0,299	<b>1026,772</b>	<b>85,693</b>
	95IC borne haute	<b>-0,239</b>	0,163	<b>-0,356</b>	<b>-0,253</b>
	95IC borne basse	<b>-0,705</b>	-0,428	<b>-0,766</b>	<b>-0,712</b>

**Tableau 15 :** Corrélations entre échelles de flexibilité et échelles cliniques dans le TOC  
En rouge, les corrélations significatives ( $BF_{10} > 3$ ).

Concernant d'ailleurs les performances dans ma tâche de *reversal learning*, celles-ci ne corrélaient avec aucune des deux échelles de flexibilité chez les patients souffrant de TOC (Tableau 16).

		CFI-A	CFI-C	CFI	CFS
Nombre d'erreurs persévératives	<i>r</i> de Pearson	0,015	-0,105	-0,065	-0,017
	$BF_{10}$	0,198	0,241	0,213	0,198
	95IC borne haute	0,314	0,206	0,242	0,286
	95IC borne basse	-0,288	-0,39	-0,357	-0,316
Probabilité de survenue d'une erreur régressive	<i>r</i> de Pearson	-0,09	-0,068	-0,099	0,025
	$BF_{10}$	0,228	0,214	0,235	0,199
	95IC borne haute	0,22	0,24	0,212	0,322
	95IC borne basse	-0,378	-0,359	-0,385	-0,279
Probabilité de réponse incorrecte après erreur probabiliste	<i>r</i> de Pearson	0,088	0,047	0,079	0,026
	$BF_{10}$	0,226	0,205	0,221	0,199
	95IC borne haute	0,376	0,341	0,369	0,324
	95IC borne basse	-0,222	-0,26	-0,23	-0,277
Nombre d'essais pour atteindre le critère de renversement	<i>r</i> de Pearson	-0,033	0,121	0,07	0,234
	$BF_{10}$	0,201	0,258	0,215	0,544
	95IC borne haute	0,272	0,404	0,361	0,493
	95IC borne basse	-0,329	-0,191	-0,238	-0,082

**Tableau 16 :** Corrélations entre la CFS/CFI et la tâche de *reversal learning* dans le TOC  
 Un  $BF_{10}$  supérieur à 1 est en faveur d'une corrélation et vice versa. Plus le  $BF_{10}$  s'éloigne de 1, plus le niveau de preuve est grand et vice versa.

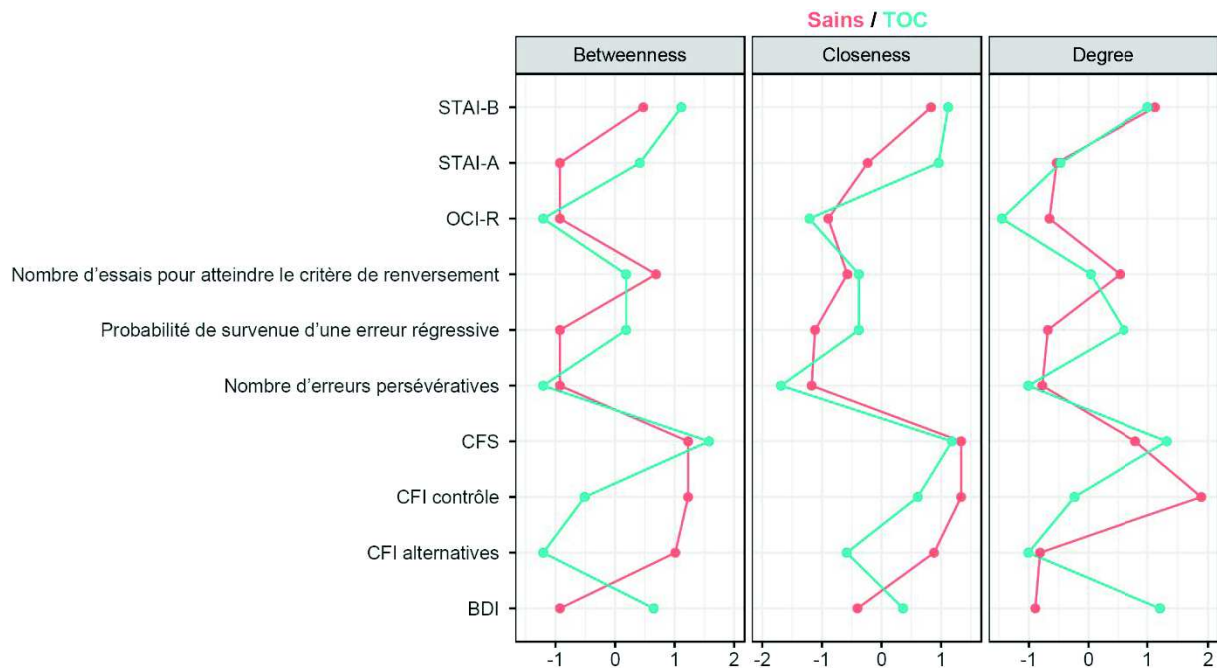
## V. Analyse de réseau

L'inspection des mesures de centralité (Figure 43) indique l'importance centrale de la symptomatologie anxieuse, notamment de l'anxiété trait, dans le réseau composé des mesures subjectives (CFS et sous-échelles de la CFI) et objectives (performance<sup>53</sup> dans la tâche de *reversal learning*) de la flexibilité cognitive, des mesures d'anxiété (STAI-A/B), de dépression (BDI) et d'obsession-compulsion (OCI-R) ; ce tant pour les patients que les sujets sains. Ainsi, l'anxiété trait (STAI-B) reçoit un nombre important de connections des autres mesures (*Degree*), se retrouve à une distance moyenne plus proche des autres mesures que ces dernières en faisant un facteur à influence rapide (*Closeness*), et se situe souvent sur le plus court chemin entre deux mesures en faisant un médiateur important (*Betweenness*). Chez les seuls patients souffrant de TOC, la CFS a une centralité similaire en faisant un acteur important de leur réseau. Chez les sujets sains, c'est la sous-échelles "Contrôle" de la CFI qui remplace la CFS au niveau de sa place centrale au sein de leur réseau.

L'inspection des réseaux en eux-mêmes a mis en évidence des relations intéressantes entre ces différentes mesures (Figure 44). Quand les sujets sont analysés dans leur ensemble, on remarque aisément que les paramètres comportementaux issus de la tâche de *reversal*

<sup>53</sup> Seuls trois paramètres ont été sélectionnés pour décrire cette performance : le nombre d'essais pour atteindre le critère de renversement, la probabilité de survenue d'une erreur régressive et le nombre d'erreurs persévératives. Cette sélection a été opérée sur la base de mes précédents travaux indiquant que seuls ces trois paramètres sont discriminants pour distinguer les sujets déficitaires (Benzina *et al.*, 2019).

*learning* sont isolés du reste du réseau avec seule une faible association positive entre la probabilité de survenue d'une erreur régressive et l'anxiété état. Ainsi, plus un sujet est anxieux au moment de passer la tâche, moins il sera performant du fait d'un nombre accru d'erreurs régressives. Cette observation est légèrement renforcée chez les sujets souffrant de TOC mais disparaît chez les sujets sains.



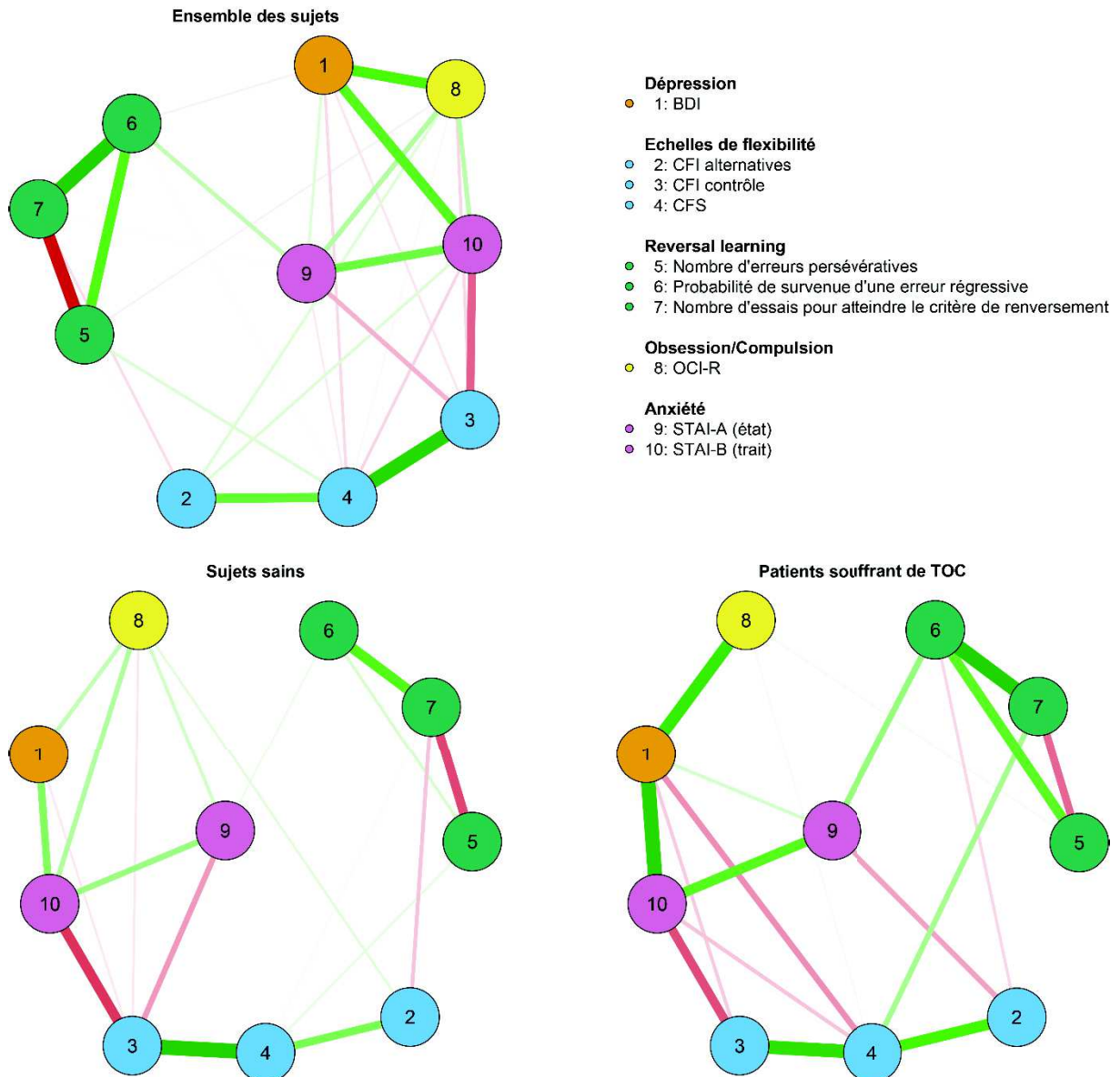
**Figure 43 :** Mesures de centralité par groupe

Autre observation d'intérêt majeur faite chez les sujets sains et les patients : il n'existe pas de lien direct entre la flexibilité cognitive mesurée tant subjectivement par la CFS/CFI, qu'objectivement par la tâche de *reversal learning* et les symptômes obsessionnels-compulsifs. Seules les mesures subjectives exercent une influence indirecte sur ceux-ci médiée par la symptomatologie anxieuse qu'ils influencent négativement. Chez les patients souffrant de TOC, la symptomatologie anxieuse a elle-même une influence positive<sup>54</sup> indirecte sur ce dernier médiée par la symptomatologie dépressive, avec en sus une influence négative directe de la CFS sur cette dernière. Concernant le lien direct entre mesures subjectives et objectives de la flexibilité, il est plus que ténu tant pour les sujets sains que les patients souffrant de TOC ; ce qui reste logique à la vue des résultats précédemment mentionnés.

Enfin, il est nécessaire de mentionner un bémol majeur à l'interprétation de ces réseaux : la non stabilité de ceux-ci. En effet, les intervalles de confiance pour chaque corrélation partielle

<sup>54</sup> Au sens corrélationnel du terme. Plus un patient est anxieux, plus il aura un TOC sévère et vice versa.

du réseau calculés à partir d'un bootstrap de 1000 rééchantillonnages sont très larges et inclus zéro pour la quasi majorité des connexions et ce tant pour les sujets sains que les patients souffrant de TOC. Ceci s'explique aisément par la taille de l'effectif inclus dans ces analyses avec seulement 40 sujets par groupe. En règle générale, il faut un effectif de plusieurs centaines<sup>55</sup> de sujets pour générer un réseau fiable (Jones, 2017). Ainsi, ces réseaux obtenus ne peuvent qu'au mieux donner des indices sur les relations entre variables qui devront être confirmées sur un effectif bien plus large.



**Figure 44 :** Réseaux d'ensemble et par groupe

L'épaisseur d'une connexion entre deux nœuds est représentative de la force de l'association entre ceux-ci. La couleur verte représente une association positive et inversement pour la couleur rouge.

<sup>55</sup> Voir millier en fonction du nombre de variables incluses.





## **Discussion**



## **A. Questionnaires ou mesures expérimentales ?**

### **I. Des questionnaires valides mais...**

A l'aune des différentes analyses menées, il ressort que les versions françaises de la CFS (fCFS) et de la CFI (fCFI) telles que nous les avons traduites ont démontré une bonne validité à la fois interne et externe selon les critères classiquement admis.

Plus spécifiquement, la fCFS a démontré une bonne cohérence interne avec une bonne fiabilité et confirmation de sa structure unifactorielle. Cependant cette dernière s'est montrée possiblement non-invariante sur le plan métrique mettant un bémol à sa potentielle utilisation en pratique clinique. Sa bonne validité nomologique déduite des corrélations négatives avec des échelles mesurant la symptomatologie dépressive, anxieuse et obsessionnelle-compulsive, renforce l'idée que cette échelle capture bien la flexibilité cognitive, ou du moins une composante de celle-ci. Concernant la fCFI et ses deux facteurs "Alternatives" et "Contrôle", elle a démontré une excellente cohérence interne avec une bonne fiabilité. La modification opérée au niveau de sa structure bifactorielle s'est avérée tant nécessaire que valide sur les plans confirmatoire et conceptuel (les items à la charge factorielle modifiée se rapprochaient sémantiquement de leur nouveau facteur "d'affectation") avec une invariance sur les trois niveaux assurant son emploi en pratique clinique courante. La fCFI rejoint ainsi sa version russe (Kurginyan & Osavolyuk, 2018) dans la remise en cause de la structure factorielle de la version originale. Quant à sa validité nomologique, à l'image de la fCFS, elle est assurée par la présence de corrélations négatives avec les échelles mesurant la symptomatologie dépressive, anxieuse et obsessionnelle-compulsive, renforçant ainsi l'idée que cette échelle aussi capture bien la flexibilité cognitive, ou du moins une de ses composantes. Cependant, il est nécessaire de distinguer les deux sous-échelles de la fCFI du fait d'une corrélation bien plus forte de l'une d'elle, la sous-échelle "Contrôle", avec ces dimensions psychopathologiques, comparativement à la sous-échelle "Alternatives" qui de plus ne corrèle même pas avec ces dimensions en population clinique, voire non clinique pour les dimensions dépressive et obsessionnelle-compulsive. D'un point de vue conceptuel, c'est pourtant ce facteur qui correspond le plus à la définition de la flexibilité cognitive<sup>56</sup>. Il serait ainsi légitime de se poser la question de ce que capture réellement cette échelle, ce malgré la relative bonne validité nomologique a priori et la

---

<sup>56</sup> Cf. partie théorique, A.III.2.a., page 56.

bonne validité convergente avec la fCFS qui corrèle positivement de manière similaire avec les deux sous-échelles de la fCFI<sup>57</sup>. Ce d'autant plus qu'une importante divergence existe entre ces mesures subjectives et les mesures comportementales de la flexibilité.

## **II. Une divergence notable avec la mesure comportementale.**

Un important résultat ressort de ce travail : l'absence de corrélation entre ces échelles censées évaluer la flexibilité cognitive et la tâche comportementale de *reversal learning*, tant en population clinique que non clinique. Cette absence de corrélation est étayée par le fait que le déficit dans cette tâche n'est retrouvé que chez les seuls patients vérificateurs (Benzina *et al.*, 2019) alors que l'ensemble des patients scorent faiblement aux échelles de flexibilité. Les analyses de réseau menées mettent de plus en évidence une absence de relation entre le cluster des échelles et celui de la tâche comportementale<sup>58</sup> ; apportant ainsi un étayage supplémentaire à cette observation. Ainsi, trois possibilités s'offrent à nous :

- soit ces échelles mesurent un aspect différent de la flexibilité cognitive mais dans ce cas l'on devrait tout de même retrouver un certain niveau de corrélation car bien que différents, les aspects mesurés doivent être reliés à un même facteur latent de 2<sup>e</sup> ordre qu'est la flexibilité ;
- soit le *reversal learning* ne capture pas un seul aspect de la flexibilité cognitive, ce qui est hautement improbable car cette tâche est éprouvée depuis plusieurs dizaines d'années et a été implémentée chez l'homme mais aussi le primate non humain et le rongeur comme mesure de la flexibilité<sup>59</sup> avec des données robustes tant comportementales que neurobiologiques allant dans ce sens, notamment en condition pathologique (Izquierdo *et al.*, 2016);
- soit ces échelles ne mesurent tout simplement pas la flexibilité cognitive.

D'autres études ont pu révéler une telle discordance en utilisant des paradigmes expérimentaux différents tels un paradigme de changement de règles conjointement à l'administration de la CFS chez des patientes anorexiques (Lounes *et al.*, 2011) ou bien encore le *Wisconsin Card Sorting Test* conjointement à la CFS et à la CFI chez des sujets âgés déprimés (Johnco *et al.*, 2014). Ainsi, il n'est pas invraisemblable que ces échelles ne capturent pas ce

---

<sup>57</sup> La fCFS pourrait ainsi représenter une mesure composite de deux dimensions distinctes capturées indépendamment par chaque sous-échelles de la fCFI.

<sup>58</sup> Avec toutes les réserves à avoir quant à l'interprétation de ces réseaux non stables.

<sup>59</sup> Dans son expression la plus simple. Cf. partie théorique, A.III.2.b., page 57.

qu'elles prétendent capturer, à savoir la flexibilité cognitive. Considérant d'ailleurs la sémantique des items de ces échelles avec par exemple pour la CFS l'item 2 "J'évite les situations nouvelles ou inhabituelles", ou pour la CFI l'item 7 "Quand je me trouve face à une situation difficile, je deviens tellement stressé(e) que je n'arrive pas à trouver de solution", il est probable que ce qui est capturé à plus trait à de l'anxiété qu'à de la flexibilité. Les analyses de réseau vont dans ce sens<sup>60</sup> avec le cluster de l'anxiété médiant la relation de ces deux échelles avec le reste du réseau.

Ainsi, il est peu, voire pas du tout envisageable de substituer une mesure expérimentale de la flexibilité cognitive par l'une de ces deux échelles. Au mieux, elles peuvent être utilisées de manière complémentaire, préférablement dans le but de poursuivre plus avant l'étude de leur validité psychométrique, avec par exemple des modélisations d'équations structurelles pour tester spécifiquement un modèle causal de mesure de la flexibilité cognitive par ces deux échelles en incorporant des mesures reconnues de cette dimension.

---

<sup>60</sup> Avec toutes les réserves à avoir quant à l'interprétation de ces réseaux non stables.



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

### **I. Un déficit de flexibilité cognitive indépendant de la clinique**

Malgré les réserves soulevées au chapitre précédent quant à la mesure effective de la flexibilité cognitive par ces deux échelles, les résultats obtenus conjointement avec la tâche de *reversal learning* permettent d'apporter des éléments de réponses à la question de savoir si le TOC est associé à un déficit de flexibilité.

L'idée d'un déficit de flexibilité cognitive dans le TOC a émergé initialement devant l'observation de la compulsion, un comportement réalisé de manière répétée malgré les conséquences délétères de cette répétition. Cette observation était ainsi conceptualisée comme un défaut d'adaptation du comportement aux changements environnementaux qu'entraînait l'action initiale (porte fermée ou bien mains propres par exemple). Or une compulsion de vérification ou une compulsion de lavage sont toutes deux des actions répétées aux conséquences délétères. Ainsi si seul un type particulier de compulsion s'accompagne d'un déficit dans une tâche évaluant la flexibilité cognitive, c'est que cette dernière dimension ne peut expliquer, ou tout du moins pas à elle seule, la genèse des comportements compulsifs ; sauf à considérer que les différents types de comportements compulsifs sont sous-tendus par des processus cognitifs/neurobiologiques différents, ce qui est plausible<sup>61</sup>. Cependant, lors de mes précédents travaux, j'avais mis en évidence que seuls des patients vérificateurs étaient déficitaires dans une tâche de *reversal learning* (Benzina *et al.*, 2019). Cette observation est donc un argument en faveur d'une absence de lien causal entre flexibilité cognitive et compulsion. En effet, si un tel lien existait entre flexibilité cognitive et comportements compulsifs, l'ensemble des sujets devraient présenter un déficit dans cette tâche. Mes résultats chez les patients sont en accord avec quelques rares études ayant pris en considération les sous-types cliniques et retrouvant un déficit dans une tâche évaluant la flexibilité cognitive chez les seuls patients vérificateurs (Omori *et al.*, 2007 ; Hashimoto *et al.*, 2011). Ainsi un premier argument en défaveur d'un lien causal entre flexibilité cognitive et compulsion émerge de cette hétérogénéité dans l'expression comportementale de ce déficit.

Un deuxième argument est apporté par les analyses de réseau allant dans le sens d'une absence de lien entre symptomatologie obsessionnelle-compulsive et, à la fois, tâche de

---

<sup>61</sup> Cf. partie théorique, B.III.2., page 96.



*reversal learning* et échelles de flexibilité. En effet, tant pour les sujets sains que pour les patients souffrant de TOC, les clusters des échelles de flexibilité et de la tâche se trouvent à distance du nœud obsessionnel-compulsif, sans connexion directe<sup>62</sup>. A cela s'ajoute l'absence de corrélation entre la sévérité du TOC et, à la fois, la tâche de *reversal learning* (Benzina *et al.*, 2019) et les échelles de flexibilité en population clinique. Ceci est indicatif d'un déficit ne dépendant pas de l'état compulsif du sujet. Ce tableau est corroboré par des études chez les patients souffrant de TOC montrant l'absence d'évolution de la flexibilité cognitive après amendement de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive sous traitement pharmacologique (Vriend *et al.*, 2013 ; Verfaillie *et al.*, 2016). Une autre étude toute récente a montré que la stimulation cérébrale profonde pouvait amender les symptômes compulsifs sans corriger un déficit de flexibilité cognitive préexistant<sup>63</sup> (Tyagi *et al.*, 2019). D'autres études s'intéressant aux apparentés au 1<sup>e</sup> degré ont révélé un déficit chez ces derniers sans expression clinique du trouble (Chamberlain *et al.*, 2007a ; Tezcan *et al.*, 2017). Ainsi, le fait que le déficit de flexibilité cognitive soit un trait indépendant de l'état compulsif est un argument supplémentaire en défaveur d'un lien causal entre flexibilité cognitive et compulsion. Certains pourraient toutefois arguer que la présence d'un déficit de flexibilité cognitive est un facteur de vulnérabilité qui entraîne l'émergence de comportements compulsifs qu'en interaction avec d'autres facteurs. Cependant l'absence d'un tel déficit<sup>64</sup> chez certains sujets compulsifs affaiblie cette hypothèse en montrant que la genèse de tels comportements ne nécessite pas la présence d'un déficit de flexibilité. De plus, comme nous allons le voir au chapitre suivant, il est probable que nous n'ayons pas affaire à un déficit relatif à la flexibilité cognitive à proprement parler.

## **II. Peut-on vraiment parler de déficit de flexibilité cognitive dans le TOC ?**

Un déficit dans une tâche de *reversal learning* évaluant cette dimension s'exprime classiquement par une plus grande tendance à la persévération après renversement des contingences. Ceci répond à la définition même de ce qu'est la flexibilité cognitive : la capacité à s'adapter aux changements environnementaux. Or, j'ai mis en évidence lors de mes précédents travaux un déficit dans cette tâche s'exprimant chez les seuls patients vérificateurs par une plus grande labilité dans la réponse donnée et non par une persévération accrue (Benzina *et al.*, 2019). Cette labilité se traduisait par une plus forte tendance à choisir le stimulus incorrect

---

<sup>62</sup> Ou tout du moins très ténue. Pour rappel, ces réseaux sont instables et donc à interpréter avec précautions.

<sup>63</sup> La stimulation de la cible VC/VS a un effet thérapeutique sans impact sur la flexibilité cognitive.

<sup>64</sup> Mesuré par la tâche de *reversal learning* dans notre cas.

quand bien même le choix précédent était correct ; ce après renversement des contingences. Cette observation rejoint les résultats similaires retrouvés par certaines études chez les patients (Remijnse *et al.*, 2006).

### **1. Prise de décision et incertitude**

Ainsi, il est probable que nous ayons affaire à un déficit relatif à une tout autre dimension. Le fait que ce soit les seuls patients vérificateurs qui expriment un déficit dans cette tâche peut être indicatif d'un déficit en rapport avec notamment l'intolérance à l'incertitude. En effet, ces patients présentent un niveau de doute pathologique qui pourrait s'exprimer dans notre tâche par la persistance du choix du stimulus devenu incorrect pour s'assurer que c'est bien l'autre qui est devenu récompensant. Cette hypothèse se voit confirmer par des études s'étant intéressées à la prise de décision dans le TOC et ayant montré que les patients sont déficitaires dans leurs choix seulement en contexte d'incertitude (Kim *et al.*, 2015a) ; une étude ayant montré une corrélation avec la seule dimension clinique de vérification (Pushkarskaya *et al.*, 2015). De plus, il a été montré que les patients souffrant de TOC présentent un échantillonnage de l'information déficitaire (Bersani *et al.*, 2013) ; c'est-à-dire qu'il leur faut accumuler plus d'information par rapport aux sujets sains (dans notre cas, d'essais) avant de prendre une décision. Chose intéressante, ce déficit ne s'exprime de même qu'en condition d'incertitude (Banca *et al.*, 2014). Bien que ces études ne fassent pas état de la proportion des différentes dimensions cliniques dans leur cohorte analysée, elle concorde avec nos observations. En effet, le renversement des contingences étant un évènement majorant l'incertitude de "l'environnement" ; les patients vérificateurs nécessitent plus d'essais (et donc de vérifications) pour former une nouvelle association. Cependant, on pourrait s'attendre à ce que ce doute dans la bonne réponse à donner se reflète au niveau des temps de réponses par un accroissement de ceux-ci au moment de la décision d'aller vérifier que le stimulus précédemment récompensant ne l'est plus. Or nous n'avons pas retrouvé un tel accroissement ; ni d'ailleurs de réduction du temps de réponse, éliminant par la même occasion l'hypothèse d'une impulsivité accrue.

### **2. Implication du traitement de l'information visuelle**

Il pourrait être opposé à l'argumentaire précédent que des études utilisant un paradigme d'*intra/extra-dimensional set shifting* pour évaluer la flexibilité cognitive ont retrouvé des déficits en lien avec une persévération accrue (Gruner & Pittenger, 2017). Cependant ces études n'ont pas pris en compte les différentes dimensions cliniques dans leurs analyses. Il se pourrait

ainsi que le déficit retrouvé ne soit porté que par les seuls patients vérificateurs présents en plus grande proportion dans leurs cohortes. Comme mentionné précédemment, quelques études considérant les dimensions cliniques vont dans ce sens en montrant que ce sont bien les patients vérificateurs qui sont déficitaires dans ce type de tâches (Omori *et al.*, 2007 ; Hashimoto *et al.*, 2011).

Cependant certains auteurs ont mis en évidence un déficit particulier dans le TOC qui pourrait expliquer les performances altérées à ce type de paradigme sans avoir recours à la flexibilité cognitive : une altération du traitement de l'information visuelle (Gonçalves *et al.*, 2011). En effet, il s'avère que les patients souffrant de TOC présentent des difficultés à manipuler mentalement des stimuli visuels complexes et plus généralement à traiter l'information visuelle ; ceci impactant négativement leurs performances dans différentes tâches reposant sur de tels stimuli (Rampacher *et al.*, 2010). Une étude récente (Stern *et al.*, 2017) est allée plus loin en utilisant un paradigme d'alternance entre un état de focalisation attentionnelle interne<sup>65</sup> et externe<sup>66</sup> avant de réaliser une tâche de détection de cible visuelle<sup>67</sup>. Les auteurs ont ainsi montré que ce déficit de traitement de l'information visuelle était spécifique aux situations où le sujet était préalablement focalisé sur une représentation mentale négative. Plus intéressant encore, ce déficit s'accompagnait d'une hypoactivation en IRMf des cortex occipitaux supérieur et inférieur ; le cortex occipital ayant pu émerger comme fonctionnellement altéré dans le TOC dans une méta-analyse (Menzies *et al.*, 2008). On pourrait arguer que ce déficit est le résultat d'un défaut d'engagement dans la tâche du fait d'une activité obsessionnelle accrue lors de l'imagination du scénario négatif. Cependant les auteurs ne retrouvent pas de désactivation des régions préfrontales latérales associée au déficit ; phénomène normalement observé lors de la distraction émotionnelle négative durant l'exécution d'une tâche cognitive (Anticevic *et al.*, 2010).

Il est ainsi raisonnable de penser que le déficit retrouvé dans des paradigmes d'*intra/extra-dimensional set shifting*, de par la nécessité de traiter des informations visuelles complexes variant sur deux dimensions, soit dû à ce type de déficit et non à un déficit de flexibilité cognitive *per se*. La même remarque pourrait se faire quant à ma tâche de *reversal learning* reposant sur l'usage de symboles visuels issus d'un alphabet runique imaginaire.

---

<sup>65</sup> Imaginer un scénario positif ou négatif.

<sup>66</sup> Une tâche de Stroop.

<sup>67</sup> Appuyer sur un bouton quand une lettre spécifique apparaît à l'écran.

Cependant le déficit de traitement de l'information visuel précédemment décrit a été retrouvé chez tous les patients, indistinctement du sous-type clinique. Ainsi, si un tel déficit expliquait les performances à ma tâche, l'ensemble de mon groupe se serait montré déficitaire ; ce qui n'est pas le cas dans ma précédente étude (Benzina *et al.*, 2019) contrairement aux études utilisant le paradigme d'*intra/extra-dimensional set shifting*.

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

Il est important de souligner que même si un déficit<sup>68</sup> est retrouvé dans le TOC, et ce quelle que soit sa nature, la taille d'effet de ce dernier est faible dans la grande majorité des cas. Ceci questionne la pertinence clinique de ces déficits cognitifs.

#### **1. Nature des déficits**

Comme évoqué dans la partie théorique (A.III.3.a, page 68), les patients souffrant de TOC présentent des déficits touchant un large spectre de fonctions cognitives. Cependant, mis de côté l'expression de leur trouble, ces patients ne semblent pas être à ce point impactés dans leur fonctionnement quotidien ; à la différence de patients souffrant par exemple de schizophrénie qui présentent des déficits cognitifs plus importants (Fatouros-Bergman *et al.*, 2014) se traduisant par des altérations majeures des fonctions exécutives impactant directement leur vie quotidienne jusqu'à nécessité pour certains une assistance humaine pour effectuer certaines tâches du quotidien. Cette divergence pourrait s'expliquer par la taille d'effet minimale de ces déficits retrouvés dans le TOC, flexibilité cognitive incluse, les rendant ainsi cliniquement insignifiant. Ces faibles tailles d'effet retrouvées pourraient être le reflet de processus compensatoires permettant de palier les déficits existants. Ainsi, la mise en évidence d'activité altérée de certaines régions corticales tel le COF dans des tâches évaluant la flexibilité cognitive mais ne retrouvant pas de déficit comportemental pourrait en être un bon exemple (Chamberlain *et al.*, 2008). Cette activité altérée pourrait ainsi être le reflet du recrutement d'une autre fonction cognitive à visée compensatrice. Une étude menée par Deckersbach *et al.* (2002) va dans ce sens en ayant montré que les patients souffrant de TOC ne présentent pas de déficit de prime abord dans une tâche d'apprentissage implicite<sup>69</sup>. Cependant, quand cette tâche était

---

<sup>68</sup> Mesuré par une tâche expérimentale.

<sup>69</sup> Anticipation de la localisation d'un stimulus en fonction de la localisation des deux précédents.

doublée d'une tâche de mémoire de travail<sup>70</sup>, les sujets se montraient déficitaires dans la première tâche. Cette observation traduirait l'usage d'une stratégie explicite<sup>71</sup> de résolution de la première tâche ; à défaut d'un apprentissage implicite requérant un moindre contrôle conscient. En effet, l'adjonction d'une tâche de mémoire de travail requérant un contrôle conscient avec support verbal a limité l'utilisation de cette même stratégie d'apprentissage explicite pour résoudre la tâche primaire ; et a donc mené à la révélation du déficit. Les auteurs ont appuyé cette hypothèse par des données d'imagerie cérébrale montrant un recrutement des régions hippocampiques chez les patients souffrant de TOC, normalement actives lors d'un apprentissage explicite, dans ce type de tâches implicites recrutant habituellement les régions striatales. Ainsi, jouer sur la charge cognitive permet de révéler des déficits qui passeraient inaperçus autrement.

A contrario, il se peut aussi qu'un déficit retrouvé dans une tâche ne corresponde pas au processus que la tâche est censée mesurer mais à l'altération d'un tout autre processus. Ceci fait référence au problème d'"impureté" des tâches (Hughes & Graham, 2002) qui, pour la plupart, mesurent bien plus que la seule fonction qu'elles prétendent évaluer. Là aussi cette hypothèse fait écho à mes données avec l'identification d'un déficit (labilité de la réponse) ne correspondant pas à celui attendu (persévération post renversement des contingences). Cette labilité accrue dans la réponse donnée, comme vue au chapitre précédent (B.II., page 145), peut être causée par un déficit dans les processus de prise de décision sous-tendu par un échantillonnage de l'information inefficent.

Une autre explication quant à la nature de ces déficits étendus de faible intensité réside dans le concept de "surcharge cognitive" développé par Abramovitch *et al.* (2012). Selon ce concept, les déficits cognitifs présentés par les patients souffrant de TOC seraient sous-tendus par le parasitage de la bonne exécution de la tâche par l'activité obsessionnelle de ces patients. Plus exactement, les patients souffrant de TOC seraient en constant contrôle de leurs obsessions, allouant une part importante de leurs ressources cognitives à tenter de limiter cette activité obsessionnelle. Ainsi, ayant moins de ressources à allouer à l'exécution d'une tâche quel qu'elle soit par rapport à des sujets sains, ils vont démontrer un déficit dans celle-ci par surcharge de leur système exécutif. De ce fait, l'étendue des déficits cognitifs présentés par ces

---

<sup>70</sup> Au début de chaque bloc de la première tâche, le sujet avait pour instruction de retenir 7 chiffres à restituer à la fin de celui-ci.

<sup>71</sup> Donc reposant sur un encodage et un traitement conscient de l'information.

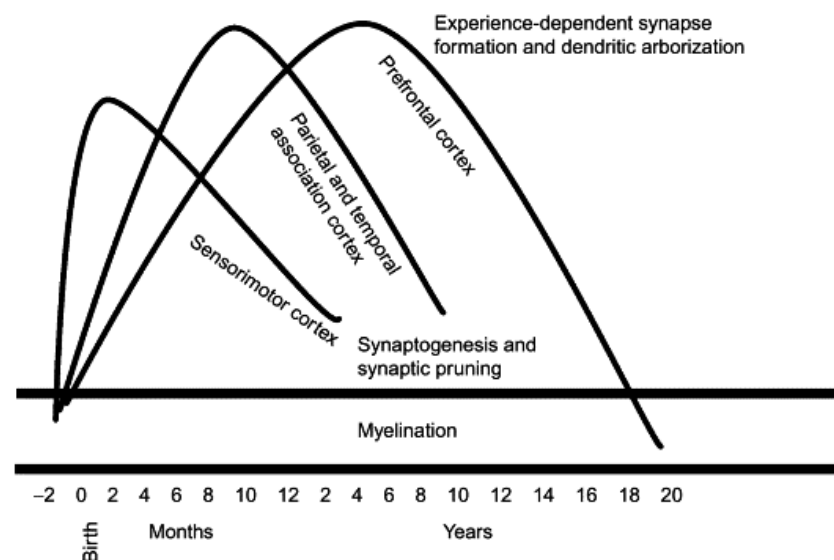
patients n'est qu'un épiphénomène ; conséquence, et non cause, de leur symptomatologie obsessionnelle et compulsive. Cette explication peut s'appliquer à mes données, avec des patients vérificateurs devant faire face à une activité obsessionnelle accrue de par le doute généré par ma tâche. Néanmoins, cette hypothèse de "surcharge cognitive" présente a priori une faiblesse : certains déficits semblent persister après amendement du TOC. Seulement, comme vu dans la partie théorique (A.III.3.a, page 68), les études sont peu nombreuses et contradictoires. Concernant la flexibilité cognitive, les études évoquant une absence d'évolution des performances n'ont pas produit de comparaison basale des performances avec un groupe contrôle. Ainsi, il serait abusif de parler de déficit persistant car on ne sait justement pas s'il y avait déficit. La validité de cette hypothèse n'est donc pas remise en cause à l'aune des données disponibles.

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

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

## 2. Des déficits non spécifiques

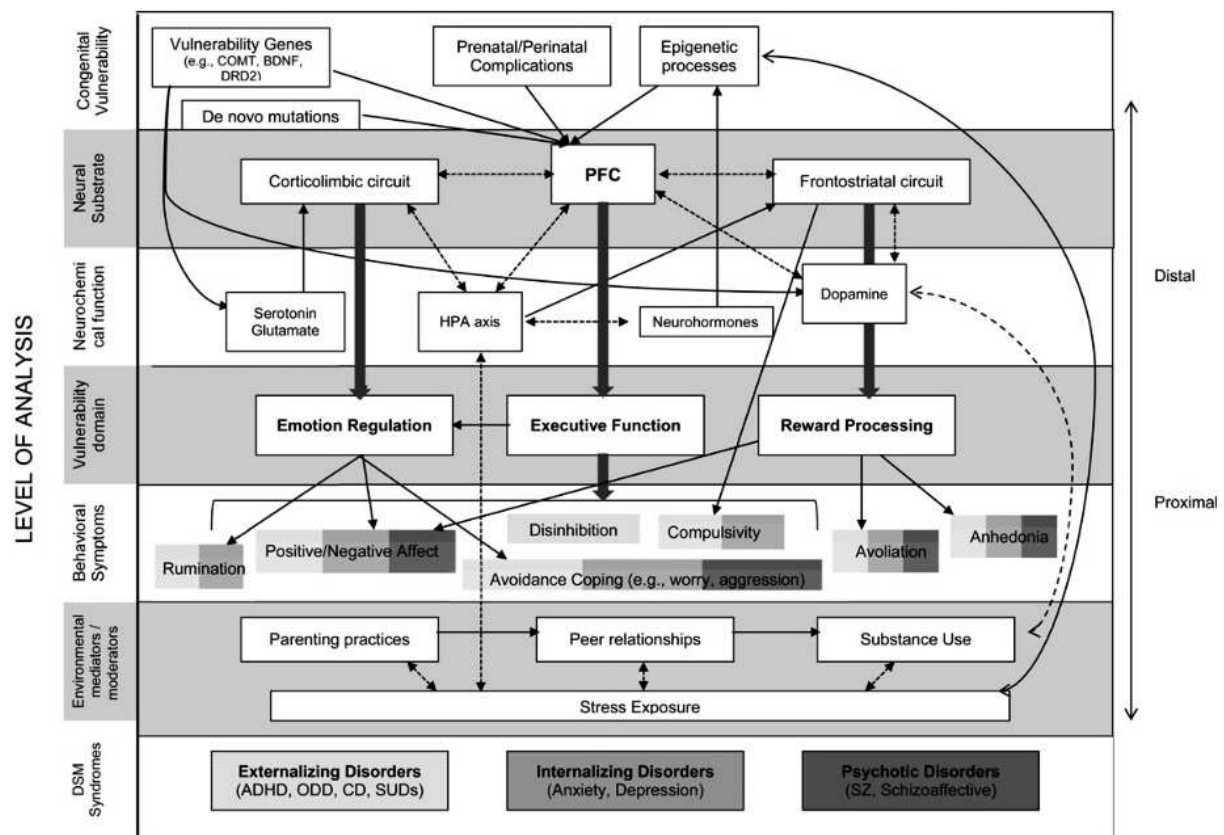
Les déficits cognitifs rencontrés dans le TOC, et plus particulièrement le déficit de flexibilité cognitive, ne sont pas l'apanage de ce seul trouble. En effet, il s'avère que l'ensemble des fonctions exécutives présentées comme déficitaires dans le TOC, le sont aussi pour d'autres troubles psychiatriques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



**Figure 45 :** Evolution du développement du cortex préfrontal (Teffer & Semendeferi, 2012)

Un argument en faveur de cette hypothèse trouve sa source dans la neurobiologie de ces troubles. En effet, nous avons vu dans la partie théorique (B.IV.2, page 107) que le TOC et la flexibilité cognitive étaient sous-tendus par des altérations au niveau des cortex orbitofrontal et préfrontal dorsolatéral entre autres. Ces régions constituent le cortex préfrontal et leurs altérations ne sont pas spécifiques au TOC. Bien au contraire, des altérations similaires peuvent se retrouver dans d'autres troubles psychiatriques telles la dépression ou bien encore la schizophrénie (McTeague *et al.*, 2017) ; des troubles qui n'ont a priori rien à voir ensemble. Il en va de même sur le plan moléculaire (Gandal *et al.*, 2018) et génétique (Zhao & Nyholt,

2017). Ainsi, l'on pourrait (abusivement sûrement) réduire l'ensemble des troubles psychiatriques à une dysfonction du cortex préfrontal comme le propose Macdonald *et al.* (2016). En effet, d'un point de vue évolutif, cette région est la plus jeune des structures cérébrales. Cette jeunesse lui conférerait une vulnérabilité accrue à diverses altérations, notamment dégénératives (Ghika, 2008). De plus, sur le plan développemental, cette région est celle qui se mature le plus tardivement, jusqu'à l'âge de 20 ans (Figure 45). Cette phase prolongée de maturation est aussi un facteur de vulnérabilité de cette structure aux "agressions environnementales", facteurs de risque vis-à-vis du développement d'une pathologie psychiatrique (Teffer & Semendeferi, 2012).



**Figure 46 :** Cortex préfrontal et troubles psychiatriques (Macdonald *et al.*, 2016)

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

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

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

Face à ces observations se pose la question de l'origine de la diversité des symptômes au travers des catégories cliniques existantes. S'il semble difficile comme clinicien de



considérer que schizophrénie et dépression seraient des entités semblables ; on peut tout de même admettre que les divergences s'exprimant sur le plan clinique soient le résultat de l'interaction entre cette vulnérabilité neurobiologique commune et des facteurs environnementaux (Macdonald *et al.*, 2016 – Figure 46). Plus précisément, c'est la période à laquelle survient le stress environnemental qui va déterminer le chemin évolutif du trouble naissant de sorte qu'une maltraitance dans l'enfance augmentera le risque de dépression à l'âge adulte par exemple ; ou bien encore fumer du cannabis à l'adolescence augmentera le risque de développer une schizophrénie. Tout serait question de niveau de maturité des circuits préfrontaux au moment de l'exposition au facteur de risque environnemental. Les fonctions cognitives supportées par le cortex préfrontal seront quant à elles altérées quel que soit le trouble psychiatrique naissant ; les variations ne s'exprimant qu'au niveau de l'intensité du déficit.

## **Conclusion et perspectives**



Ce travail a permis de vérifier les bonnes qualités psychométriques de deux échelles traduites en français censées mesurer la flexibilité cognitive : la fCFS et la fCFI. Toutefois nous avons pu mettre en évidence les limites de l'utilisation de telles échelles en les comparant à une mesure expérimentale éprouvée de la flexibilité cognitive : le *reversal learning*. Il est ainsi apparu que ces échelles ne mesurent pas le même construit que cette tâche et qu'ainsi elles ne peuvent se substituer à cette dernière.

Ce travail a aussi permis de conforter l'absence de lien entre la flexibilité cognitive mesurée tant objectivement par la tâche que subjectivement par les échelles, et la compulsion. En effet, analyses corrélationnelles et de réseau ont pu objectiver cette absence de lien en population clinique.

Il émerge de ce travail que le gold standard de l'évaluation cognitive des patients reste l'évaluation expérimentale (neuropsychologique). Malgré son coût en temps et en personnel, elle est la seule à permettre une évaluation standardisée et contrôlée, donc plus fiable. Cela ne signifie pas que les évaluations expérimentales soient exemptes de défauts, certains ayant pu être soulignés dans la discussion, au premier rang desquels le mauvais design d'une tâche qui ne permettra pas la mesure spécifique de la fonction cognitive d'intérêt. De plus, les échelles ne sont pas à "jeter" pour autant, si tant est qu'elles soient rigoureusement validées ; ce qui est loin d'être la norme des échelles utilisées en psychiatrie généralement "validées" sur des échantillons insuffisants avec des méthodes statistiques inadaptées. Un bon exemple de ce dernier point est l'utilisation de méthodes paramétriques élaborées pour des variables continues normales sur des données ordinales non normales, entraînant ainsi des estimations biaisées pouvant mener à considérer à tort une échelle comme valide (ou inversement).

Pour revenir au cadre plus spécifique de ce travail, il serait intéressant qu'il puisse être poursuivi sur un effectif clinique plus important en intégrant d'autres mesures expérimentales de la flexibilité cognitive pour ne pas être potentiellement biaisé par un seul indicateur. En effet, il est illusoire de penser qu'une seule tâche puisse capturer l'entièreté d'une dimension cognitive d'intérêt. Ainsi, l'incorporation de mesures multiples et complémentaires ou dissemblables serait à même de donner une meilleure estimation des processus cognitifs et de leurs interactions sous-tendant la compulsion et plus généralement toute dimension clinique pathologique.



## **Bibliographie**

- Abramovitch A, Abramowitz JS & Mittelman A (2013). The neuropsychology of adult obsessive–compulsive disorder: A meta-analysis. *Clin Psychol Rev* **33**, 1163–1171.
- Abramovitch A, Dar R, Hermesh H & Schweiger A (2012). Comparative neuropsychology of adult obsessive-compulsive disorder and attention deficit/hyperactivity disorder: Implications for a novel executive overload model of OCD. *J Neuropsychol* **6**, 161–191.
- Abramovitch A, Mittelman A, Tankersley AP, Abramowitz JS & Schweiger A (2015). Neuropsychological investigations in obsessive–compulsive disorder: A systematic review of methodological challenges. *Psychiatry Res* **228**, 112–120.
- Abramowitz JS, Deacon BJ, Olatunji BO, Wheaton MG, Berman NC, Losardo D, Timpano KR, McGrath PB, Riemann BC, Adams T, Björgvinsson T, Storch EA & Hale LR (2010). Assessment of obsessive-compulsive symptom dimensions: Development and evaluation of the Dimensional Obsessive-Compulsive Scale. *Psychol Assess* **22**, 180–198.
- Abramowitz JS, Franklin ME, Schwartz SA & Furr JM (2003). Symptom Presentation and Outcome of Cognitive-Behavioral Therapy for Obsessive-Compulsive Disorder. *J Consult Clin Psychol* **71**, 1049–1057.
- Abramowitz JS, Taylor S & McKay D (2009). Obsessive-compulsive disorder. *The Lancet* **374**, 491–499.
- Adams KH, Hansen ES, Pinborg LH, Hasselbalch SG, Svarer C, Holm S, Bolwig TG & Knudsen GM (2005). Patients with obsessive–compulsive disorder have increased 5-HT<sub>2A</sub> receptor binding in the caudate nuclei. *Int J Neuropsychopharmacol* **8**, 391–401.
- Aigner M, Sachs G, Bruckmüller E, Winklbaur B, Zitterl W, Kryspin-Exner I, Gur R & Katschnig H (2007). Cognitive and emotion recognition deficits in obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Res* **149**, 121–128.
- Alexander GE, DeLong MR & Strick PL (1986). Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. *Annu Rev Neurosci* **9**, 357–381.
- Altshuler D, Daly MJ & Lander ES (2008). Genetic Mapping in Human Disease. *Science* **322**, 881–888.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Anderzhanova E, Kirmeier T & Wotjak CT (2017). Animal models in psychiatric research: The RDoC system as a new framework for endophenotype-oriented translational neuroscience. *Neurobiol Stress* **7**, 47–56.
- Anholt GE, Aderka IM, van Balkom AJLM, Smit JH, Schruers K, van der Wee NJA, Eikelenboom M, De Luca V & van Oppen P (2014). Age of onset in obsessive–compulsive disorder: admixture analysis with a large sample. *Psychol Med* **44**, 185–194.
- Anticevic A, Repovs G & Barch DM (2010). Resisting emotional interference: Brain regions facilitating working memory performance during negative distraction. *Cogn Affect Behav Neurosci*; DOI: 10.3758/CABN.10.2.159.
- Arias-Carrión O, Stamelou M, Murillo-Rodríguez E, Menéndez-González M & Pöppel E (2010). Dopaminergic reward system: a short integrative review. *Int Arch Med* **3**, 24.
- Armbruster DJN, Ueltzhöffer K, Basten U & Fiebach CJ (2012). Prefrontal Cortical Mechanisms Underlying Individual Differences in Cognitive Flexibility and Stability. *J Cogn Neurosci* **24**, 2385–2399.

- Armstrong T, Zald DH & Olatunji BO (2011). Attentional control in OCD and GAD: Specificity and associations with core cognitive symptoms. *Behav Res Ther* **49**, 756–762.
- Army Individual Test Battery (1944). *Manual of directions and scoring*. Washington, DC: War Department, Adjutant General's Office.
- Baker PM & Ragozzino ME (2014). The prelimbic cortex and subthalamic nucleus contribute to cue-guided behavioral switching. *Neurobiol Learn Mem* **107**, 65–78.
- Ballanger B, Eimeren T van, Moro E, Lozano AM, Hamani C, Boulinguez P, Pellecchia G, Houle S, Poon YY, Lang AE & Strafella AP (2009). Stimulation of the subthalamic nucleus and impulsivity: Release your horses. *Ann Neurol* **66**, 817–824.
- Balleine BW & Dickinson A (1998). Goal-directed instrumental action: contingency and incentive learning and their cortical substrates. *Neuropharmacology* **37**, 407–419.
- Banca P, Vestergaard MD, Rankov V, Baek K, Mitchell S, Lapa T, Castelo-Branco M & Voon V (2014). Evidence Accumulation in Obsessive-Compulsive Disorder: the Role of Uncertainty and Monetary Reward on Perceptual Decision-Making Thresholds. *Neuropsychopharmacology*. Available at: <http://www.nature.com/npp/journal/vaop/ncurrent/full/npp2014303a.html> [Accessed March 27, 2015].
- Bandelow B et al. (2017). Biological markers for anxiety disorders, OCD and PTSD: A consensus statement. Part II: Neurochemistry, neurophysiology and neurocognition. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry* **18**, 162–214.
- Bannon S, Gonsalvez CJ & Croft RJ (2008). Processing impairments in OCD: It is more than inhibition! *Behav Res Ther* **46**, 689–700.
- Bannon S, Gonsalvez CJ, Croft RJ & Boyce PM (2006). Executive functions in obsessive-compulsive disorder: state or trait deficits? *Aust N Z J Psychiatry* **40**, 1031–1038.
- Bastin J, Polosan M, Piallat B, Krack P, Bougerol T, Chabardès S & David O (2013). Changes of oscillatory activity in the subthalamic nucleus during obsessive-compulsive disorder symptoms: Two case reports. *Cortex*; DOI: 10.1016/j.cortex.2013.12.007.
- Basto M & Pereira JM (2012). An SPSS R-Menu for Ordinal Factor Analysis. *J Stat Softw*; DOI: 10.18637/jss.v046.i04.
- Baylé FJ, Bourdel MC, Caci H, Gorwood P, Chignon J-M, Adés J & Léo H (2000). Structure factorielle de la traduction française de l'échelle d'impulsivité de Barratt (BIS-10). *Can J Psychiatry* **45**, 156–165.
- Beech HR (1974). *Obsessional states*. Methuen [Distributed by Harper & Row, Barnes & Noble Import Division, New York].
- Benzina N, Mallet L, Burguière E, N'Diaye K & Pelissolo A (2016). Cognitive Dysfunction in Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Psychiatry Rep*; DOI: 10.1007/s11920-016-0720-3.
- Benzina N, N'Diaye K, Pelissolo A, Mallet L & Burguière E (2019). A cross-species assessment of cognitive flexibility in compulsive disorders. *bioRxiv*542100.
- Berney A, Leyton M, Gravel P, Sibon I, Sookman D, Neto PR, Diksic M, Nakai A, Pinard G, Todorov C, Okazawa H, Blier P, Nordahl TE & Benkelfat C (2011). Brain Regional  $\alpha$ -[11C]Methyl-L-Tryptophan Trapping in Medication-Free Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* **68**, 732–741.
- Bersani G, Quartini A, Ratti F, Pagliuca G & Gallo A (2013). Olfactory identification deficits and associated response inhibition in obsessive-compulsive disorder: On the scent of the orbitofronto-striatal model. *Psychiatry Res* **210**, 208–214.
- Bhattacharyya S, Khanna S, Chakrabarty K, Mahadevan A, Christopher R & Shankar SK (2009). Anti-Brain Autoantibodies and Altered Excitatory Neurotransmitters in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuropsychopharmacology* **34**, 2489–2496.

- Black DW, Noyes R, Goldstein RB & Blum N (1992). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* **49**, 362–368.
- Boedhoe PSW et al. (2017a). Distinct subcortical volume alterations in pediatric and adult OCD. *Am J Psychiatry* **174**, 60–69.
- Boedhoe PSW et al. (2017b). Cortical Abnormalities Associated With Pediatric and Adult Obsessive-Compulsive Disorder: Findings From the ENIGMA Obsessive-Compulsive Disorder Working Group. *Am J Psychiatry* **175**, 453–462.
- Bohne A, Keuthen NJ, Tuschen-Caffier B & Wilhelm S (2005). Cognitive inhibition in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* **43**, 923–942.
- Bohne A, Savage CR, Deckersbach T, Keuthen NJ & Wilhelm S (2008). Motor inhibition in trichotillomania and obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res* **42**, 141–150.
- Boisseau CL, Thompson-Brenner H, Caldwell-Harris C, Pratt E, Farchione T & Harrison Barlow D (2012). Behavioral and cognitive impulsivity in obsessive-compulsive disorder and eating disorders. *Psychiatry Res* **200**, 1062–1066.
- Boldrini M, Del Pace L, Placidi GPA, Keilp J, Ellis SP, Signori S, Placidi GF & Cappa SF (2005). Selective cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder compared to panic disorder with agoraphobia. *Acta Psychiatr Scand* **111**, 150–158.
- Bouvard M & Cottraux J (1997). Comparative study of normal subjects and obsessive compulsive subjects on intrusive thoughts and memory. *L'Encephale* **23**, 175–179.
- Bozorgmehr A, Ghadirivasfi M & Shahsavand Ananloo E (2017). Obsessive-compulsive disorder, which genes? Which functions? Which pathways? An integrated holistic view regarding OCD and its complex genetic etiology. *J Neurogenet* **31**, 153–160.
- den Braber A, Zilhão NR, Fedko IO, Hottenga J-J, Pool R, Smit DJA, Cath DC & Boomsma DI (2016). Obsessive-compulsive symptoms in a large population-based twin-family sample are predicted by clinically based polygenic scores and by genome-wide SNPs. *Transl Psychiatry* **6**, e731.
- Bradbury C, Cassin SE & Rector NA (2011). Obsessive beliefs and neurocognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* **187**, 160–165.
- Bragdon LB, Gibb BE & Coles ME (2018). Does neuropsychological performance in OCD relate to different symptoms? A meta-analysis comparing the symmetry and obsessing dimensions. *Depress Anxiety* **35**, 761–774.
- Brennan BP, Rauch SL, Jensen JE & Pope HG (2013). A critical review of magnetic resonance spectroscopy studies of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* **73**, 24–31.
- Brown VJ & Tait DS (2015). Attentional Set-Shifting Across Species. In *Translational Neuropsychopharmacology*, ed. Robbins TW & Sahakian BJ, pp. 363–395. Springer International Publishing, Cham. Available at: [http://link.springer.com/10.1007/7854\\_2015\\_5002](http://link.springer.com/10.1007/7854_2015_5002) [Accessed June 30, 2019].
- Buckner RL (2013). The Cerebellum and Cognitive Function: 25 Years of Insight from Anatomy and Neuroimaging. *Neuron* **80**, 807–815.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR & Schacter DL (2008). The Brain's Default Network. *Ann N Y Acad Sci* **1124**, 1–38.
- Bunge SA & Zelazo PD (2006). A Brain-Based Account of the Development of Rule Use in Childhood. *Curr Dir Psychol Sci* **15**, 118–121.
- Burbaud P et al. (2013). Neuronal activity correlated with checking behaviour in the subthalamic nucleus of patients with obsessive-compulsive disorder. *Brain* **136**, 304–317.
- Cappi C, Muniz RK, Sampaio AS, Cordeiro Q, Brentani H, Palácios SA, Marques AH, Vallada H, Miguel EC, Guilherme L & Hounie AG (2012). Association study between functional polymorphisms in the TNF-alpha gene and obsessive-compulsive disorder. *Arq Neuropsiquiatr* **70**, 87–90.



- Cardoner N, Harrison BJ, Pujol J, Soriano-Mas C, Hernández-Ribas R, López-Solá M, Real E, Deus J, Ortiz H, Alonso P & Menchón JM (2011). Enhanced brain responsiveness during active emotional face processing in obsessive compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry* **12**, 349–363.
- Carmin CN, Wiegartz PS, Yunus U & Gillock KL (2002). Treatment of late-onset OCD following basal ganglia infarct. *Depress Anxiety* **15**, 87–90.
- Cavedini P, Zorzi C, Piccinni M, Cavallini MC & Bellodi L (2010). Executive Dysfunctions in Obsessive-Compulsive Patients and Unaffected Relatives: Searching for a New Intermediate Phenotype. *Biol Psychiatry* **67**, 1178–1184.
- Cha KR, Koo M-S, Kim C-H, Kim JW, Oh W-J, Suh HS & Lee HS (2008). Nonverbal memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder patients with checking compulsions. *Depress Anxiety* **25**, E115–E120.
- Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R & Khanna S (2005). Glutamatergic Dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology* **30**, 1735–1740.
- Chamberlain MA Samuel, Fineberg MBBS Naomi, Menzies BA Lara, Blackwell PhD Andrew, Bullmore MB /B. Chir Edward, Robbins PhD Trevor & Sahakian PhD Barbara (2007a). Impaired Cognitive Flexibility and Motor Inhibition in Unaffected First-Degree Relatives of Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* **164**, 335–338.
- Chamberlain MA Samuel, Fineberg MD Naomi, Blackwell PhD Andrew, Robbins PhD Trevor & Sahakian PhD Barbara (2006). Motor Inhibition and Cognitive Flexibility in Obsessive-Compulsive Disorder and Trichotillomania. *Am J Psychiatry* **163**, 1282–1284.
- Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW & Sahakian BJ (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev* **29**, 399–419.
- Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Clark L, Robbins TW & Sahakian BJ (2007b). A neuropsychological comparison of obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Neuropsychologia* **45**, 654–662.
- Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, Suckling J, Fineberg NA, del Campo N, Aitken M, Craig K, Owen AM, Bullmore ET, Robbins TW & Sahakian BJ (2008). Orbitofrontal Dysfunction in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder and Their Unaffected Relatives. *Science* **321**, 421–422.
- Chua EF, Schacter DL & Sperling RA (2009). Neural correlates of metamemory. *J Cogn Neurosci* **21**, 1751–1765.
- Clair A-H (2009). *Quand vérifier une fois n'est pas assez : étude comportementale, anatomique et neurophysiologique d'un comportement répété dans le Trouble Obsessionnel Compulsif* (thesis thesis). Paris 6. Available at: <http://www.theses.fr/2009PA066623> [Accessed June 7, 2019].
- Clementz BA, Sweeney JA, Hamm JP, Ivleva EI, Ethridge LE, Pearlson GD, Keshavan MS & Tamminga CA (2016). Identification of Distinct Psychosis Biotypes Using Brain-Based Biomarkers. *Am J Psychiatry* **173**, 373–384.
- Cohen Y, Lachenmeyer JR & Springer C (2003). Anxiety and selective attention in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* **41**, 1311–1323.
- Collet L & Cottraux J (1986). Inventaire abrégé de la dépression de Beck (13 items): Étude de la validité concurrente avec les échelles de Hamilton et de ralentissement de Widlöcher. / The shortened Beck Depression Inventory: Study of the concurrent validity with the Hamilton Depression Rating Scale and the Widlöcher retardation Rating Scale. *Encéphale Rev Psychiatr Clin Biol Thérapeutique* **12**, 77–79.

- Cools R, Clark L, Owen AM & Robbins TW (2002). Defining the neural mechanisms of probabilistic reversal learning using event-related functional magnetic resonance imaging. *J Neurosci* **22**, 4563–4567.
- Cottraux J (1998). *Ennemis intérieures (Les): Obsessions et compulsions*. Odile Jacob.
- Cuthbert BN (2014). Translating intermediate phenotypes to psychopathology: The NIMH Research Domain Criteria: Research domain criteria. *Psychophysiology* **51**, 1205–1206.
- Cuthbert BN & Insel TR (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC Med* **11**, 126.
- Dajani DR & Uddin LQ (2015). Demystifying cognitive flexibility: Implications for clinical and developmental neuroscience. *Trends Neurosci* **38**, 571–578.
- Davis LK et al. (2013). Partitioning the Heritability of Tourette Syndrome and Obsessive Compulsive Disorder Reveals Differences in Genetic Architecture. *PLoS Genet*; DOI: 10.1371/journal.pgen.1003864.
- Daw ND, Gershman SJ, Seymour B, Dayan P & Dolan RJ (2011). Model-Based Influences on Humans' Choices and Striatal Prediction Errors. *Neuron* **69**, 1204–1215.
- Deakin JFW & Graeff FG (1991). 5-HT and mechanisms of defence. *J Psychopharmacol (Oxf)* **5**, 305–315.
- Deckersbach T, Savage CR, Curran T, Bohne A, Wilhelm S, Baer L, Jenike MA & Rauch SL (2002). A Study of Parallel Implicit and Explicit Information Processing in Patients With Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* **159**, 1780–1782.
- Deckersbach T, Savage CR, Dougherty DD, Bohne A, Loh R, Nierenberg A, Sachs G & Rauch SL (2005). Spontaneous and directed application of verbal learning strategies in bipolar disorder and obsessive-compulsive disorder. *Bipolar Disord* **7**, 166–175.
- Delorme R, Chabane N, Callebert J, Falissard B, Mouren-Simoni M-C, Rouillon F, Launay J-M & Leboyer M (2004). Platelet Serotonergic Predictors of Clinical Improvement in Obsessive Compulsive Disorder. *J Clin Psychopharmacol* **24**, 18–23.
- Demeter G, Racsmány M, Csigó K, Harsányi A, Németh A & Döme L (2013). Intact short-term memory and impaired executive functions in obsessive compulsive disorder. *Ideggyógy Szle* **66**, 35–41.
- Dennis JP & Wal JSV (2010). The Cognitive Flexibility Inventory: Instrument Development and Estimates of Reliability and Validity. *Cogn Ther Res* **34**, 241–253.
- Denys D, van der Wee N, Janssen J, De Geus F & Westenberg HGM (2004). Low level of dopaminergic D2 receptor binding in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* **55**, 1041–1045.
- Dittrich WH & Johansen T (2013). Cognitive deficits of executive functions and decision-making in obsessive-compulsive disorder. *Scand J Psychol* **54**, 393–400.
- Donaldson ZoeR & Hen R (2015). From psychiatric disorders to animal models: a bidirectional and dimensional approach. *Biol Psychiatry* **77**, 15–21.
- van Doorn J, Ly A, Marsman M & Wagenmakers E-J (2016). Bayesian Inference for Kendall's Rank Correlation Coefficient. *Am Stat* 1–6.
- Endrass T, Koehne S, Riesel A & Kathmann N (2013). Neural correlates of feedback processing in obsessive-compulsive disorder. *J Abnorm Psychol* **122**, 387–396.
- Endrass T, Riesel A, Kathmann N & Buhlmann U (2014). Performance monitoring in obsessive-compulsive disorder and social anxiety disorder. *J Abnorm Psychol* **123**, 705–714.
- Endrass T & Ullsperger M (2014). Specificity of performance monitoring changes in obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Biobehav Rev* **46**, 124–138.
- Esposito E, Di Matteo V & Di Giovanni G (2008). Serotonin-dopamine interaction: an overview. In *Progress in Brain Research*, ed. Di Giovanni G, Di Matteo V & Esposito E, Serotonin-Dopamine Interaction: Experimental Evidence and Therapeutic

- Relevance, pp. 3–6. Elsevier. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0079612308009011> [Accessed June 22, 2019].
- Esquirol É (1772-1840) A du texte (1838). *Des maladies mentales : considérées sous les rapports médical, hygiénique et médico-légal*. Available at: <https://gallica.bnf.fr/ark:/12148/bpt6k85089d> [Accessed May 8, 2019].
- Exner C, Kohl A, Zaudig M, Langs G, Lincoln TM & Rief W (2009). Metacognition and episodic memory in obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* **23**, 624–631.
- Falissard B (2008). *Mesurer la subjectivité en santé: perspective méthodologique et statistique*. Elsevier Masson.
- Fatouros-Bergman H, Cervenka S, Flyckt L, Edman G & Farde L (2014). Meta-analysis of cognitive performance in drug-naïve patients with schizophrenia. *Schizophr Res* **158**, 156–162.
- Fenger MM, Gade A, Adams KH, Hansen ES, Bolwig TG & Knudsen GM (2005). Cognitive deficits in obsessive–compulsive disorder on tests of frontal lobe functions. *Nord J Psychiatry* **59**, 39–44.
- Figeé M, Vink M, de Geus F, Vulink N, Veltman DJ, Westenberg H & Denys D (2011). Dysfunctional Reward Circuitry in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* **69**, 867–874.
- Fontaine D, Mattei V, Borg M, von Langsdorff D, Magnie M-N, Chanalet S, Robert P & Paquis P (2004). Effect of subthalamic nucleus stimulation on obsessive—compulsive disorder in a patient with Parkinson disease. *J Neurosurg* **100**, 1084–1086.
- Fontenelle LF, Mendlowicz MV, Marques C & Versiani M (2004). Trans-cultural aspects of obsessive–compulsive disorder: a description of a Brazilian sample and a systematic review of international clinical studies. *J Psychiatr Res* **38**, 403–411.
- Fouche J-P, du Plessis S, Hattin C, Roos A, Lochner C, Soriano-Mas C, Sato JR, Nakamae T, Nishida S, Kwon JS, Jung WH, Mataix-Cols D, Hoexter MQ, Alonso P, OCD Brain Imaging Consortium, de Wit SJ, Veltman DJ, Stein DJ & van den Heuvel OA (2017). Cortical thickness in obsessive–compulsive disorder: Multisite mega-analysis of 780 brain scans from six centres. *Br J Psychiatry* **210**, 67–74.
- Frank MJ (2006). Hold your horses: A dynamic computational role for the subthalamic nucleus in decision making. *Neural Netw* **19**, 1120–1136.
- Freeman D, Thompson C, Vorontsova N, Dunn G, Carter L-A, Garety P, Kuipers E, Slater M, Antley A, Glucksman E & Ehlers A (2013). Paranoia and post-traumatic stress disorder in the months after a physical assault: a longitudinal study examining shared and differential predictors. *Psychol Med* **43**, 2673–2684.
- Fuxe K (1965). Evidence for the existence of monoamine neurons in the central nervous system. *Z Für Zellforsch Mikrosk Anat* **65**, 573–596.
- Fvasconcellos UPJL (2015). *English: The main dopaminergic pathways of the human brain: the mesocortical pathway, connecting the ventral tegmental area (VTA) with the frontal cortex; the mesolimbic pathway, connecting the VTA with the nucleus accumbens; the nigrostriatal pathway, connecting the substantia nigra with the dorsal striatum; and the tuberoinfundibular pathway, connecting the hypothalamus with the pituitary*. Available at: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dopaminergic\\_pathways.svg#metadata](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Dopaminergic_pathways.svg#metadata) [Accessed June 20, 2019].
- Gadermann AM, Guhn M & Zumbo BD (2012). Estimating ordinal reliability for Likert-type and ordinal item response data: A conceptual, empirical, and practical guide. **17**, 13.
- Gandal MJ, Haney JR, Parikshak NN, Leppa V, Ramaswami G, Hartl C, Schork AJ, Appadurai V, Buil A, Werge TM, Liu C, White KP, Horvath S & Geschwind DH (2018). Shared

- molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science* **359**, 693–697.
- Garin O (2014). Ceiling Effect. In *Encyclopedia of Quality of Life and Well-Being Research*, ed. Michalos AC, pp. 631–633. Springer Netherlands, Dordrecht. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5\\_296](https://doi.org/10.1007/978-94-007-0753-5_296) [Accessed October 6, 2019].
- Gauthier J & Bouchard S (1993). A French-Canadian adaptation of the revised version of Spielberger's State-Trait Anxiety Inventory. *Can J Behav Sci Can Sci Comport* **25**, 559–578.
- Gelman A, Hill J & Yajima M (2012). Why We (Usually) Don't Have to Worry About Multiple Comparisons. *J Res Educ Eff* **5**, 189–211.
- Ghika J (2008). Paleoneurology: Neurodegenerative diseases are age-related diseases of specific brain regions recently developed by homo sapiens. *Med Hypotheses* **71**, 788–801.
- Gillan CM, Morein-Zamir S, Urcelay GP, Sule A, Voon V, Apergis-Schoute AM, Fineberg NA, Sahakian BJ & Robbins TW (2014). Enhanced Avoidance Habits in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* **75**, 631–638.
- Gillan CM, Pappmeyer M, Morein-Zamir S, Sahakian BJ, Fineberg NA, Robbins TW & de Wit S (2011). Disruption in the Balance Between Goal-Directed Behavior and Habit Learning in Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* **168**, 718–726.
- Gillan CM & Sahakian BJ (2015). Which Is the Driver, the Obsessions or the Compulsions, in OCD? *Neuropsychopharmacology* **40**, 247–248.
- Gonçalves ÓF, Carvalho S, Leite J, Pocinho F, Relvas J & Fregni F (2011). Obsessive Compulsive Disorder as a functional interhemispheric imbalance at the thalamic level. *Med Hypotheses* **77**, 445–447.
- Goodman WK [b1] (analytic), Price LH (analytic), Rasmussen SA (analytic), Mazure C (analytic), Fleischmann RL (analytic), Hill CL (analytic), Heninger GR (analytic) & Charney DS (analytic) (1989). The Yale-Brown obsessive compulsive scale. I: Development, use, and reliability (English). *Arch Gen Psychiatry* **46**, 1006–1011.
- Gottesman II & Gould TD (2003). The Endophenotype Concept in Psychiatry: Etymology and Strategic Intentions. *Am J Psychiatry* **160**, 636–645.
- Gottesman II & Shields J (1967). A polygenic theory of schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* **58**, 199–205.
- Graybiel AM (2000). The basal ganglia. *Curr Biol* **10**, R509–R511.
- Gruner P & Pittenger C (2017). Cognitive inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder. *Neuroscience* **345**, 243–255.
- Gu B-M, Park J-Y, Kang D-H, Lee SJ, Yoo SY, Jo HJ, Choi C-H, Lee J-M & Kwon JS (2008). Neural correlates of cognitive inflexibility during task-switching in obsessive-compulsive disorder. *Brain* **131**, 155–164.
- Gülüm İV & Dağ İ (2012). The Turkish adaptation, validity and reliability study of the Repetitive Thinking Questionnaire and the Cognitive Flexibility Inventory. *Anatol J Psychiatry*. Available at: <https://avesis.hacettepe.edu.tr/yayin/9be78f5b-c05e-43ce-b8cb-467283ce44d9/the-turkish-adaptation-validity-and-reliability-study-of-the-repetitive-thinking-questionnaire-and-the-cognitive-flexibility-inventory> [Accessed October 11, 2019].
- Gürsel DA, Avram M, Sorg C, Brandl F & Koch K (2018). Frontoparietal areas link impairments of large-scale intrinsic brain networks with aberrant fronto-striatal interactions in OCD: a meta-analysis of resting-state functional connectivity. *Neurosci Biobehav Rev* **87**, 151–160.
- Haber SN (2011). Neuroanatomy of Reward: A View from the Ventral Striatum. In *Neurobiology of Sensation and Reward*, ed. Gottfried JA, Frontiers in Neuroscience.

- CRC Press/Taylor & Francis, Boca Raton (FL). Available at: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK92777/> [Accessed June 20, 2019].
- Haberstick BC, Smolen A, Williams RB, Bishop GD, Foshee VA, Thornberry TP, Conger R, Siegler IC, Zhang X, Boardman JD, Frajzyngier Z, Stallings MC, Donnellan MB, Halpern CT & Harris KM (2015). Population frequencies of the Triallelic 5HTTLPR in six Ethnically diverse samples from North America, Southeast Asia, and Africa. *Behav Genet* **45**, 255–261.
- Hair JF ed. (2014). *Multivariate data analysis*, 7. ed., Pearson new internat. ed. Pearson, Harlow.
- Hanna GL, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Boehnke M, Himle JA, Curtis GC, Leventhal BL & Cook EH (2002). Genome-wide linkage analysis of families with obsessive-compulsive disorder ascertained through pediatric probands. *Am J Med Genet* **114**, 541–552.
- Harrison BJ, Pujol J, Cardoner N, Deus J, Alonso P, López-Solà M, Contreras-Rodríguez O, Real E, Segalàs C, Blanco-Hinojo L, Menchon JM & Soriano-Mas C (2013). Brain Corticostriatal Systems and the Major Clinical Symptom Dimensions of Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* **73**, 321–328.
- Hashimoto N, Nakaaki S, Omori IM, Fujioi J, Noguchi Y, Murata Y, Sato J, Tatsumi H, Torii K, Mimura M & Furukawa TA (2011). Distinct neuropsychological profiles of three major symptom dimensions in obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Res* **187**, 166–173.
- Hasselbalch SG, Hansen ES, Jakobsen TB, Pinborg LH, Lønborg JH & Bolwig TG (2007). Reduced midbrain-pons serotonin transporter binding in patients with obsessive–compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* **115**, 388–394.
- Hautgen T (2004). À propos du centenaire de la psychasthénie (1903): Les troubles obsessionnels-compulsifs dans la psychiatrie française : revue historique. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr* **162**, 427–440.
- Haynes WIA & Mallet L (2012). What is the Role of the Subthalamic Nucleus in Obsessive–Compulsive Disorder? Elements and Insights from Deep Brain Stimulation Studies. In *Deep Brain Stimulation: A New Frontier in Psychiatry*, ed. Denys D, Feenstra M & Schuurman R, pp. 53–60. Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg. Available at: [https://doi.org/10.1007/978-3-642-30991-5\\_6](https://doi.org/10.1007/978-3-642-30991-5_6) [Accessed June 30, 2019].
- Hazari N, Narayanaswamy JC & Venkatasubramanian G (2019). Neuroimaging findings in obsessive–compulsive disorder: A narrative review to elucidate neurobiological underpinnings. *Indian J Psychiatry* **61**, S9–S29.
- Heilbronner SR & Hayden BY (2016). Dorsal Anterior Cingulate Cortex: A Bottom-Up View. *Annu Rev Neurosci* **39**, 149–170.
- Hesse S, Müller U, Lincke T, Barthel H, Villmann T, Angermeyer MC, Sabri O & Stengler-Wenzke K (2005). Serotonin and dopamine transporter imaging in patients with obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* **140**, 63–72.
- Hesse S, Stengler K, Regenthal R, Patt M, Becker G-A, Franke A, Knüpfer H, Meyer PM, Luthardt J, Jahn I, Lobsien D, Heinke W, Brust P, Hegerl U & Sabri O (2011). The serotonin transporter availability in untreated early-onset and late-onset patients with obsessive–compulsive disorder. *Int J Neuropsychopharmacol* **14**, 606–617.
- Heuvel VD, A O, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HBM, Balkom V, M AJL & Veltman DJ (2009). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* **132**, 853–868.
- Hevey D (2018). Network analysis: a brief overview and tutorial. *Health Psychol Behav Med* **6**, 301–328.

- Hirschtritt ME, Bloch MH & Mathews CA (2017). Obsessive-Compulsive Disorder: Advances in Diagnosis and Treatment. *JAMA* **317**, 1358.
- Hollander E, Stein DJ, Saoud JB, DeCaria CM, Cooper TB, Trungold S, Stanley M & Liebowitz MR (1992). Effects of fenfluramine on plasma HVA in OCD. *Psychiatry Res* **42**, 185–188.
- Holtzer R, Yuan J, Verghese J, Mahoney JR, Izzetoglu M & Wang C (2017). Interactions of Subjective and Objective Measures of Fatigue Defined in the Context of Brain Control of Locomotion. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* **72**, 417–423.
- Hooper D, Coughlan J & Mullen MR (2008). Structural Equation Modelling: Guidelines for Determining Model Fit. **6**, 8.
- Hughes C & Graham A (2002). Measuring Executive Functions in Childhood: Problems and Solutions? *Child Adolesc Ment Health* **7**, 131–142.
- Hyman SE (2010). The Diagnosis of Mental Disorders: The Problem of Reification. *Annu Rev Clin Psychol* **6**, 155–179.
- International Obsessive Compulsive Disorder Foundation Genetics Collaborative (IOCDF-GC) and OCD Collaborative Genetics Association Studies (OC GAS) et al. (2018). Revealing the complex genetic architecture of obsessive–compulsive disorder using meta-analysis. *Mol Psychiatry* **23**, 1181–1188.
- Izquierdo A, Brigman JL, Radke AK, Rudebeck PH & Holmes A (2016). The neural basis of reversal learning: An updated perspective. *Neuroscience*; DOI: 10.1016/j.neuroscience.2016.03.021.
- Jahanshahi M, Ardouin CMA, Brown RG, Rothwell JC, Obeso J, Albanese A, Rodriguez-Oroz MC, Moro E, Benabid AL, Pollak P & Limousin-Dowsey P (2000). The impact of deep brain stimulation on executive function in Parkinson’s disease. *Brain* **123**, 1142–1154.
- Jähnichen B svg: I human sagittal section svg by PJLI bulbar region P by D 10; present image by F derivative work: S (2010). *English: Serotonergic system arising from the raphe nuclei. Modified from Paradiso, Michael A.; Bear, Mark F.; Connors, Barry W. (2007) Neuroscience: exploring the brain, Hagerstown, MD: Lippincott Williams & Wilkins ISBN: 0-7817-6003-8. Available at: [https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Serotonergic\\_neurons.svg](https://commons.wikimedia.org/wiki/File:Serotonergic_neurons.svg) [Accessed June 20, 2019].*
- Janak PH & Tye KM (2015). From circuits to behaviour in the amygdala. *Nature* **517**, 284–292.
- Janet P (1903). *Les obsessions et la psychasthénie*. L’Harmattan, Paris.
- Jang JH, Kim HS, Ha TH, Shin NY, Kang D-H, Choi J-S, Ha K & Kwon JS (2010). Nonverbal memory and organizational dysfunctions are related with distinct symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* **180**, 93–98.
- Jarosz AF & Wiley J (2014). What Are the Odds? A Practical Guide to Computing and Reporting Bayes Factors. *J Probl Solving*; DOI: 10.7771/1932-6246.1167.
- JASP Team (2019). *JASP (Version 0.11.1)[Computer software]*. Available at: <https://jasp-stats.org/>.
- Javitt DC, Schoepp D, Kalivas PW, Volkow ND, Zarate C, Merchant K, Bear MF, Umbricht D, Hajos M, Potter WZ & Lee C-M (2011). Translating Glutamate: From Pathophysiology to Treatment. *Sci Transl Med* **3**, 102mr2.
- Jazbec S, Pantelis C, Robbins T, Weickert T, Weinberger DR & Goldberg TE (2007). Intra-dimensional/extra-dimensional set-shifting performance in schizophrenia: Impact of distractors. *Schizophr Res* **89**, 339–349.
- Johannes S, Wieringa BM, Nager W, Rada D, Dengler R, Emrich HM, Münte TF & Dietrich DE (2001). Discrepant target detection and action monitoring in obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* **108**, 101–110.

- Johnco C, Wuthrich VM & Rapee RM (2014). Reliability and validity of two self-report measures of cognitive flexibility. *Psychol Assess* **26**, 1381–1387.
- Jones P (2017). Impact: A New Statistic for Network Analysis (networktools). 15.
- Kang D-H, Jang JH, Han JY, Kim J-H, Jung WH, Choi J-S, Choi C-H & Kwon JS (2013). Neural correlates of altered response inhibition and dysfunctional connectivity at rest in obsessive–compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **40**, 340–346.
- Kariuki-Nyuthe C, Gomez-Mancilla B & Stein D (2014). Obsessive compulsive disorder and the glutamatergic system. *Curr Opin Psychiatry* **27**, 32–37.
- Kashyap H, Kumar JK, Kandavel T & Reddy YCJ (2013). Neuropsychological functioning in obsessive-compulsive disorder: Are executive functions the key deficit? *Compr Psychiatry* **54**, 533–540.
- Katrin Kuelz A, Riemann D, Halsband U, Vielhaber K, Unterrainer J, Kordon A & Voderholzer U (2006). Neuropsychological Impairment in Obsessive-Compulsive Disorder—Improvement Over the Course of Cognitive Behavioral Treatment. *J Clin Exp Neuropsychol* **28**, 1273–1287.
- Kim C, Cilles SE, Johnson NF & Gold BT (2012). Domain general and domain preferential brain regions associated with different types of task switching: A Meta-Analysis. *Hum Brain Mapp* **33**, 130–142.
- Kim C-H, Koo M-S, Cheon K-A, Ryu Y-H, Lee J-D & Lee H-S (2003a). Dopamine transporter density of basal ganglia assessed with [123I]IPT SPET in obsessive-compulsive disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* **30**, 1637–1643.
- Kim HW, Kang JI, Namkoong K, Jhung K, Ha RY & Kim SJ (2015a). Further evidence of a dissociation between decision-making under ambiguity and decision-making under risk in obsessive–compulsive disorder. *J Affect Disord* **176**, 118–124.
- Kim M-S, Kang S-S, Youn T, Kang D-H, Kim J-J & Kwon JS (2003b). Neuropsychological correlates of P300 abnormalities in patients with schizophrenia and obsessive–compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* **123**, 109–123.
- Kim M-S, Kim YY, Yoo SY & Kwon JS (2007). Electrophysiological correlates of behavioral response inhibition in patients with obsessive–compulsive disorder. *Depress Anxiety* **24**, 22–31.
- Kim S-G, Jung WH, Kim SN, Jang JH & Kwon JS (2015b). Alterations of Gray and White Matter Networks in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder: A Multimodal Fusion Analysis of Structural MRI and DTI Using mCCA+jICA. *PLoS ONE*; DOI: 10.1371/journal.pone.0127118.
- Kıvrıkcık BB, Yener GG, Alptekin K & Aydın H (2003). Event-related potentials and neuropsychological tests in obsessive–compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **27**, 601–606.
- Klawohn J, Riesel A, Grützmann R, Kathmann N & Endrass T (2014). Performance monitoring in obsessive–compulsive disorder: A temporo-spatial principal component analysis. *Cogn Affect Behav Neurosci* **14**, 983–995.
- Koch J & Exner C (2015). Selective attention deficits in obsessive–compulsive disorder: The role of metacognitive processes. *Psychiatry Res* **225**, 550–555.
- Kohli A, Rana DK, Gupta N & Kulhara P (2015). Neuropsychological Assessment in Obsessive-Compulsive Disorder. *Indian J Psychol Med* **37**, 205–211.
- Kohlrausch FB, Giori IG, Melo-Felippe FB, Vieira-Fonseca T, Velarde LGC, de Salles Andrade JB & Fontenelle LF (2016). Association of GRIN2B gene polymorphism and Obsessive Compulsive disorder and symptom dimensions: A pilot study. *Psychiatry Res* **243**, 152–155.

- Koo M-S, Kim E-J, Roh D & Kim C-H (2010). Role of dopamine in the pathophysiology and treatment of obsessive–compulsive disorder. *Expert Rev Neurother* **10**, 275–290.
- Kraepelin E (1899). *Psychiatrie : ein Lehrbuch für Studierende und Aerzte*. Leipzig : J. A. Barth. Available at: <http://archive.org/details/psychiatrieeinle02krae> [Accessed July 15, 2018].
- Kurginyan SS & Osavolyuk EY (2018). Psychometric Properties of a Russian Version of the Cognitive Flexibility Inventory (CFI-R). *Front Psychol*; DOI: 10.3389/fpsyg.2018.00845.
- Kwon S-K, Woo J, Kim S-Y, Kim H & Kim E (2010). Trans-synaptic Adhesions between Netrin-G Ligand-3 (NGL-3) and Receptor Tyrosine Phosphatases LAR, Protein-tyrosine Phosphatase  $\delta$  (PTP $\delta$ ), and PTP $\sigma$  via Specific Domains Regulate Excitatory Synapse Formation. *J Biol Chem* **285**, 13966–13978.
- Lambert C, Zrinzo L, Nagy Z, Lutti A, Hariz M, Foltynie T, Draganski B, Ashburner J & Frackowiak R (2012). Confirmation of functional zones within the human subthalamic nucleus: Patterns of connectivity and sub-parcellation using diffusion weighted imaging. *NeuroImage* **60**, 83–94.
- Le Jeune F et al. (2010). Decrease of Prefrontal Metabolism After Subthalamic Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: A Positron Emission Tomography Study. *Biol Psychiatry* **68**, 1016–1022.
- Leckman JF, Goodman WK, Anderson GM, Riddle MA, Chappell PB, McSwiggan-Hardin MT, McDougle CJ, Scahill LD, Ort SI, Pauls DL, Cohen DJ & Price LH (1995). Cerebrospinal Fluid Biogenic Amines in Obsessive Compulsive Disorder, Tourette's Syndrome, and Healthy Controls. *Neuropsychopharmacology* **12**, 73.
- Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, Alsobrook J, Peterson BS, Cohen DJ, Rasmussen SA, Goodman WK, McDougle CJ & Pauls DL (1997). Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* **154**, 911–917.
- Lecrubier Y, Sheehan DV, Weiller E, Amorim P, Bonora I, Sheehan KH, Janavs J & Dunbar GC (2013). Mini International Neuropsychiatric Interview. ; DOI: 10.1037/t18597-000. Available at: <http://doi.apa.org/getdoi.cfm?doi=10.1037/t18597-000> [Accessed March 22, 2018].
- Lee JK & Orsillo SM (2014). Investigating cognitive flexibility as a potential mechanism of mindfulness in Generalized Anxiety Disorder. *J Behav Ther Exp Psychiatry* **45**, 208–216.
- Lee SW, Shimojo S & O'Doherty JP (2014). Neural Computations Underlying Arbitration between Model-Based and Model-free Learning. *Neuron* **81**, 687–699.
- Leh SE, Petrides M & Strafella AP (2010). The Neural Circuitry of Executive Functions in Healthy Subjects and Parkinson's Disease. *Neuropsychopharmacology* **35**, 70–85.
- LeMoult J & Gotlib IH (2019). Depression: A cognitive perspective. *Clin Psychol Rev* **69**, 51–66.
- Le-Niculescu H, Balaraman Y, Patel S, Tan J, Sidhu K, Jerome RE, Edenberg HJ, Kuczenski R, Geyer MA, Nurnberger JI, Faraone SV, Tsuang MT & Niculescu AB (2007). Towards understanding the schizophrenia code: An expanded convergent functional genomics approach. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **144B**, 129–158.
- Lennertz L, Rampacher F, Vogeley A, Schulze-Rauschenbach S, Pukrop R, Ruhrmann S, Klosterkötter J, Maier W, Falkai P & Wagner M (2012). Antisaccade performance in patients with obsessive–compulsive disorder and unaffected relatives: further evidence for impaired response inhibition as a candidate endophenotype. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **262**, 625–634.
- Leuchter AF, Hunter AM, Krantz DE & Cook IA (2014). Intermediate phenotypes and biomarkers of treatment outcome in major depressive disorder. *Dialogues Clin Neurosci* **16**, 525–537.



- Lewis A (1936). Problems of Obsessional Illness. *Proc R Soc Med* **29**, 325–336.
- Lezak MD, Howieson DB, Bigler ED & Tranel D (2012). *Neuropsychological assessment, 5th ed.* Oxford University Press, New York, NY, US.
- Li B, Sun J-H, Li T & Yang Y-C (2012). Neuropsychological study of patients with obsessive-compulsive disorder and their parents in China: searching for potential endophenotypes. *Neurosci Bull* **28**, 475–482.
- Li C-H (2016). The performance of ML, DWLS, and ULS estimation with robust corrections in structural equation models with ordinal variables. *Psychol Methods* **21**, 369–387.
- Liu H, Lafferty J & Wasserman L (2009). The Nonparanormal: Semiparametric Estimation of High Dimensional Undirected Graphs. 34.
- Lounes N, Khan G & Tchanturia K (2011). Assessment of Cognitive Flexibility in Anorexia Nervosa – Self-Report or Experimental Measure? A Brief Report. *J Int Neuropsychol Soc* **17**, 925–928.
- MacCorquodale K & Meehl PE (1948). On a distinction between hypothetical constructs and intervening variables. *Psychol Rev* **55**, 95–107.
- Macdonald AN, Goines KB, Novacek DM & Walker EF (2016). Prefrontal mechanisms of comorbidity from a transdiagnostic and ontogenic perspective. *Dev Psychopathol* **28**, 1147–1175.
- Mackinnon A & Mulligan R (2005). Estimation de l'intelligence prémorbide chez les francophones. *L'Encéphale* **31**, 31–43.
- Mak ADP, Lau DTY, Chan AKW, So SHW, Leung O, Wong SLY, Lam L, Leung CM & Lee S (2018). Cognitive Impairment In Treatment-Naïve Bipolar II and Unipolar Depression. *Sci Rep*; DOI: 10.1038/s41598-018-20295-3.
- Mallet L et al. (2008). Subthalamic Nucleus Stimulation in Severe Obsessive–Compulsive Disorder. *N Engl J Med* **359**, 2121–2134.
- Mallet L, Mesnage V, Houeto J-L, Pelissolo A, Yelnik J, Béhar C, Gargiulo M, Welter M-L, Bonnet A-M, Pillon B, Cornu P, Dormont D, Pidoux B, Allilaire J-F & Agid Y (2002). Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *The Lancet* **360**, 1302–1304.
- Marazziti D, Hollander E, Lensi P, Ravagli S & Cassano GB (1992). Peripheral markers of serotonin and dopamine function in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* **42**, 41–51.
- Marazziti D, Rossi A, Gemignani A, Giannaccini G, Pfanner C, Milanfranchi A, Presta S, Lucacchini A & Cassano GB (1996). Decreased Platelet 3H-Paroxetine Binding in Obsessive-Compulsive Patients. *Neuropsychobiology* **34**, 184–187.
- Marek S & Dosenbach NUF (2018). The frontoparietal network: function, electrophysiology, and importance of individual precision mapping. *Dialogues Clin Neurosci* **20**, 133–140.
- Marinova Z, Chuang D-M & Fineberg N (2017). Glutamate-Modulating Drugs as a Potential Therapeutic Strategy in Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Neuropharmacol* **15**, 977–995.
- Maron E, Nutt D & Shlik J (2012). Neuroimaging of Serotonin System in Anxiety Disorders. *Curr Pharm Des* **18**, 5699–5708.
- Martin MM & Rubin RB (1995). A new measure of cognitive flexibility. *Psychol Rep* **76**, 623–626.
- Mataix-Cols D (2006). Deconstructing obsessive-compulsive disorder: a multidimensional perspective. *Curr Opin Psychiatry* **19**, 84–89.
- Mataix-Cols D, Alonso P, Hernández R, Deckersbach T, Savage CR, Menchón JM & Vallejo J (2003). Relation of neurological soft signs to nonverbal memory performance in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Exp Neuropsychol* **25**, 842–851.
- Mataix-Cols D, do Rosario-Campos MC & Leckman JF (2005). A Multidimensional Model of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* **162**, 228–238.

- Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, Brammer MJ, Speckens A & Phillips ML (2004). Distinct Neural Correlates of Washing, Checking, and Hoarding Symptom Dimensions in Obsessive-compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* **61**, 564–576.
- Mathews CA, Badner JA, Andresen JM, Sheppard B, Himle JA, Grant JE, Williams KA, Chavira DA, Azzam A, Schwartz M, Reus VI, Kim SW, Cook EH & Hanna GL (2012). Genomewide Linkage Analysis of Obsessive Compulsive Disorder Implicates Chromosome 1p36. *Biol Psychiatry* **72**, 629–636.
- Matsumoto R, Ichise M, Ito H, Ando T, Takahashi H, Ikoma Y, Kosaka J, Arakawa R, Fujimura Y, Ota M, Takano A, Fukui K, Nakayama K & Suhara T (2010). Reduced serotonin transporter binding in the insular cortex in patients with obsessive–compulsive disorder: A [<sup>11</sup>C]DASB PET study. *NeuroImage* **49**, 121–126.
- Mattheisen M et al. (2015). Genome-Wide Association Study in Obsessive-Compulsive Disorder: Results from the OCGAS. *Mol Psychiatry* **20**, 337–344.
- McTeague LM, Huemer J, Carreon DM, Jiang Y, Eickhoff SB & Etkin A (2017). Identification of Common Neural Circuit Disruptions in Cognitive Control Across Psychiatric Disorders. *Am J Psychiatry* **174**, 676–685.
- Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ & Bullmore ET (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: The orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* **32**, 525–549.
- Meyer-Lindenberg A & Weinberger DR (2006). Intermediate phenotypes and genetic mechanisms of psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* **7**, 818.
- Mian MK, Campos M, Sheth SA & Eskandar EN (2010). Deep brain stimulation for obsessive-compulsive disorder: past, present, and future. *Neurosurg Focus* **29**, E10.
- Millet B, Kochman F, Gallarda T, Krebs MO, Demonfaucon F, Barrot I, Bourdel MC, Olié JP, Loo H & Hantouche EG (2004). Phenomenological and comorbid features associated in obsessive–compulsive disorder: influence of age of onset. *J Affect Disord* **79**, 241–246.
- Miquel M, Nicola SM, Gil-Miravet I, Guarque-Chabrera J & Sanchez-Hernandez A (2019). A Working Hypothesis for the Role of the Cerebellum in Impulsivity and Compulsivity. *Front Behav Neurosci*; DOI: 10.3389/fnbeh.2019.00099.
- Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M & Caron MG (1998). Dopamine Receptors: From Structure to Function. *Physiol Rev* **78**, 189–225.
- Mollard E, Cottraux J & Bouvard M (1989). [French version of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale]. *L'Encephale* **15**, 335–341.
- Monsell S (2003). Task switching. *Trends Cogn Sci* **7**, 134–140.
- Morein-Zamir S, Craig KJ, Ersche KD, Abbott S, Muller U, Fineberg NA, Bullmore ET, Sahakian BJ & Robbins TW (2010a). Impaired visuospatial associative memory and attention in obsessive compulsive disorder but no evidence for differential dopaminergic modulation. *Psychopharmacology (Berl)* **212**, 357–367.
- Morein-Zamir S, Fineberg NA, Robbins TW & Sahakian BJ (2010b). Inhibition of thoughts and actions in obsessive-compulsive disorder: extending the endophenotype? *Psychol Med* **40**, 263–272.
- Morein-Zamir S, Pappmeyer M, Gillan CM, Crockett MJ, Fineberg NA, Sahakian BJ & Robbins TW (2013a). Punishment promotes response control deficits in obsessive-compulsive disorder: evidence from a motivational go/no-go task. *Psychol Med* **43**, 391–400.
- Morein-Zamir S, Pappmeyer M, Pertusa A, Chamberlain SR, Fineberg NA, Sahakian BJ, Mataix-Cols D & Robbins TW (2013b). The profile of executive function in OCD hoarders and hoarding disorder. *Psychiatry Res*; DOI: 10.1016/j.psychres.2013.12.026.

- Moritz S, Hübner M & Kluwe R (2004). Task switching and backward inhibition in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Exp Neuropsychol* **26**, 677–683.
- Moritz S, Kloss M & Jelinek L (2010). Negative priming (cognitive inhibition) in obsessive-compulsive disorder (OCD). *J Behav Ther Exp Psychiatry* **41**, 1–5.
- Morris LS, Kundu P, Dowell N, Mechelmans DJ, Favre P, Irvine MA, Robbins TW, Daw N, Bullmore ET, Harrison NA & Voon V (2016). Fronto-striatal organization: Defining functional and microstructural substrates of behavioural flexibility. *Cortex* **74**, 118–133.
- Morrison SE & Salzman CD (2010). Re-valuing the amygdala. *Curr Opin Neurobiol* **20**, 221–230.
- Mowrer OH (1960). *Learning theory and behavior*. John Wiley & Sons Inc, Hoboken, NJ, US.
- Mulders AEP, Plantinga BR, Schruers K, Duits A, Janssen MLF, Ackermans L, Leentjens AFG, Jahanshahi A & Temel Y (2016). Deep brain stimulation of the subthalamic nucleus in obsessive-compulsive disorder: Neuroanatomical and pathophysiological considerations. *Eur Neuropsychopharmacol* **26**, 1909–1919.
- Mullette-Gillman OA, Leong RLF & Kurnianingsih YA (2015). Cognitive Fatigue Destabilizes Economic Decision Making Preferences and Strategies. *PLoS ONE*; DOI: 10.1371/journal.pone.0132022.
- Murayama K, Nakao T, Sanematsu H, Okada K, Yoshiura T, Tomita M, Masuda Y, Isomura K, Nakagawa A & Kanba S (2013). Differential neural network of checking versus washing symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **40**, 160–166.
- Muris P, Merckelbach H & Clavan M (1997). Abnormal and normal compulsions. *Behav Res Ther* **35**, 249–252.
- Murphy DL, Fox MA, Timpano KR, Moya P, Ren-Patterson R, Andrews AM, Holmes A, Lesch K-P & Wendland JR (2008). How the Serotonin Story is Being Rewritten By New Gene-Based Discoveries Principally Related to SLC6A4, the Serotonin Transporter Gene, Which Functions To Influence All Cellular Serotonin Systems. *Neuropharmacology* **55**, 932–960.
- Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, Kudoh A, Tada K, Yoshioka K, Kawamoto M, Togao O & Kanba S (2005). Brain activation of patients with obsessive-compulsive disorder during neuropsychological and symptom provocation tasks before and after symptom improvement: A functional magnetic resonance imaging study. *Biol Psychiatry* **57**, 901–910.
- Nakao T, Okada K & Kanba S (2014). Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder: Evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry Clin Neurosci* **68**, 587–605.
- Nambu A, Tokuno H & Takada M (2002). Functional significance of the cortico-subthalamo-pallidal ‘hyperdirect’ pathway. *Neurosci Res* **43**, 111–117.
- Neale MC, Walters EE, Eaves LJ, Maes HH & Kendler KS (1994). Multivariate genetic analysis of twin-family data on fears: Mx models. *Behav Genet* **24**, 119–139.
- Nedeljkovic M [b1] (analytic), Kyrios M [b1] (analytic), Moulding R [b2] (analytic), Doron G [b3] (analytic), Wainwright K [b4] (analytic), Pantelis C [b5] (analytic), Purcell R [b6] (analytic) & Maruff P [b7] (analytic) (2009). Differences in neuropsychological performance between subtypes of obsessive-compulsive disorder (English). *Aust NZ J Psychiatr* **43**, 216–226.
- Nielen MMA & Den Boer JA (2003). Neuropsychological performance of OCD patients before and after treatment with fluoxetine: evidence for persistent cognitive deficits. *Psychol Med* **33**, 917–925.
- Nielen MMA, Veltman DJ, de Jong R, Mulder G & den Boer JA (2002). Decision making performance in obsessive compulsive disorder. *J Affect Disord* **69**, 257–260.

- Niendam TA, Laird AR, Ray KL, Dean YM, Glahn DC & Carter CS (2012). Meta-analytic evidence for a superordinate cognitive control network subserving diverse executive functions. *Cogn Affect Behav Neurosci* **12**, 241–268.
- Norman LJ, Carlisi C, Lukito S, Hart H, Mataix-Cols D, Radua J & Rubia K (2016). Structural and Functional Brain Abnormalities in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Obsessive-Compulsive Disorder: A Comparative Meta-analysis. *JAMA Psychiatry* **73**, 815–825.
- O’Dell LE & Parsons LH (2004). Serotonin1B Receptors in the Ventral Tegmental Area Modulate Cocaine-Induced Increases in Nucleus Accumbens Dopamine Levels. *J Pharmacol Exp Ther* **311**, 711–719.
- Olley A, Malhi G & Sachdev P (2007). Memory and executive functioning in obsessive-compulsive disorder: A selective review. *J Affect Disord* **104**, 15–23.
- Olver JS, O’Keefe G, Jones GR, Burrows GD, Tochon-Danguy HJ, Ackermann U, Scott A & Norman TR (2009). Dopamine D1 receptor binding in the striatum of patients with obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* **114**, 321–326.
- Omori IM, Murata Y, Yamanishi T, Nakaaki S, Akechi T, Mikuni M & Furukawa TA (2007). The differential impact of executive attention dysfunction on episodic memory in obsessive-compulsive disorder patients with checking symptoms vs. those with washing symptoms. *J Psychiatr Res* **41**, 776–784.
- OMS (2001). Rapport sur la santé dans le monde. Available at: [https://www.who.int/whr/2001/media\\_centre/press\\_release/fr/](https://www.who.int/whr/2001/media_centre/press_release/fr/) [Accessed July 19, 2019].
- Oshiro K, Nagaoka S & Shimizu E (2016). Development and validation of the Japanese version of cognitive flexibility scale. *BMC Res Notes*; DOI: 10.1186/s13104-016-2070-y.
- Parent A & Hazrati L-N (1995a). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. *Brain Res Rev* **20**, 91–127.
- Parent A & Hazrati L-N (1995b). Functional anatomy of the basal ganglia. II. The place of subthalamic nucleus and external pallidum in basal ganglia circuitry. *Brain Res Rev* **20**, 128–154.
- Park J & Moghaddam B (2017). Impact of anxiety on prefrontal cortex encoding of cognitive flexibility. *Neuroscience* **345**, 193–202.
- Pauls DL, Abramovitch A, Rauch SL & Geller DA (2014). Obsessive-compulsive disorder: an integrative genetic and neurobiological perspective. *Nat Rev Neurosci* **15**, 410–424.
- Pauls DL, Alsobrook JP, Goodman W, Rasmussen S & Leckman JF (1995). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* **152**, 76–84.
- Pavlov IP (1927). *Conditioned reflexes: an investigation of the physiological activity of the cerebral cortex*. Oxford Univ. Press, Oxford, England.
- Penadés R, Catalán R, Andrés S, Salamero M & Gastó C (2005). Executive function and nonverbal memory in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* **133**, 81–90.
- Penadés R, Catalán R, Rubia K, Andrés S, Salamero M & Gastó C (2007). Impaired response inhibition in obsessive compulsive disorder. *Eur Psychiatry* **22**, 404–410.
- Pendergast LL, von der Embse N, Kilgus SP & Eklund KR (2017). Measurement equivalence: A non-technical primer on categorical multi-group confirmatory factor analysis in school psychology. *J Sch Psychol* **60**, 65–82.
- Penney JB & Young AB (1983). Speculations on the Functional Anatomy of Basal Ganglia Disorders. *Annu Rev Neurosci* **6**, 73–94.
- Perani D, Garibotto V, Gorini A, Moresco RM, Henin M, Panzacchi A, Matarrese M, Carpinelli A, Bellodi L & Fazio F (2008). In vivo PET study of 5HT2A serotonin and D2 dopamine dysfunction in drug-naive obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage* **42**, 306–314.

- Péron J, Frühholz S, Vérin M & Grandjean D (2013). Subthalamic nucleus: A key structure for emotional component synchronization in humans. *Neurosci Biobehav Rev* **37**, 358–373.
- Peters SK, Dunlop K & Downar J (2016). Cortico-Striatal-Thalamic Loop Circuits of the Salience Network: A Central Pathway in Psychiatric Disease and Treatment. *Front Syst Neurosci*; DOI: 10.3389/fnsys.2016.00104.
- Piallat B, Polosan M, Fraix V, Goetz L, David O, Fenoy A, Torres N, Quesada J-L, Seigneuret E, Pollak P, Krack P, Bougerol T, Benabid AL & Chabardès S (2011). Subthalamic neuronal firing in obsessive-compulsive disorder and Parkinson disease. *Ann Neurol* **69**, 793–802.
- Piras F, Piras F, Caltagirone C & Spalletta G (2013). Brain circuitries of obsessive compulsive disorder: A systematic review and meta-analysis of diffusion tensor imaging studies. *Neurosci Biobehav Rev* **37**, 2856–2877.
- Pitman RK (1987). A cybernetic model of obsessive-compulsive psychopathology. *Compr Psychiatry* **28**, 334–343.
- Pittenger C (2015). Glutamatergic agents for OCD and related disorders. *Curr Treat Options Psychiatry* **2**, 271–283.
- Pogarell O, Hamann C, Pöpperl G, Juckel G, Choukèr M, Zaudig M, Riedel M, Möller H-J, Hegerl U & Tatsch K (2003). Elevated brain serotonin transporter availability in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* **54**, 1406–1413.
- Purcell R, Maruff P, Kyrios M & Pantelis C (1998). Cognitive Deficits in Obsessive–Compulsive Disorder on Tests of Frontal–Striatal Function. *Biol Psychiatry* **43**, 348–357.
- Purcell R, Maruff P, Kyrios M & Pantelis C (1998). Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder: A comparison with unipolar depression, panic disorder, and normal controls. *Arch Gen Psychiatry* **55**, 415–423.
- Pushkarskaya H, Tolin D, Ruderman L, Kirshenbaum A, Kelly JM, Pittenger C & Levy I (2015). Decision-making under uncertainty in obsessive–compulsive disorder. *J Psychiatr Res* **69**, 166–173.
- Rachman S (1998). A cognitive theory of obsessions: elaborations. *Behav Res Ther* **36**, 385–401.
- Rachman S (2002). A cognitive theory of compulsive checking. *Behav Res Ther* **40**, 625–639.
- Rachman SJ (1981). *Unwanted Intrusive Cognitions*. Pergamon.
- Radua J & Mataix-Cols D (2009). Voxel-wise meta-analysis of grey matter changes in obsessive–compulsive disorder. *Br J Psychiatry* **195**, 393–402.
- Rajender G, Bhatia MS, Kanwal K, Malhotra S, Singh TB & Chaudhary D (2011). Study of neurocognitive endophenotypes in drug-naïve obsessive-compulsive disorder patients, their first-degree relatives and healthy controls: Neurocognitive endophenotypes in OCD. *Acta Psychiatr Scand* **124**, 152–161.
- Rampacher F, Lennertz L, Vogeley A, Schulze-Rauschenbach S, Kathmann N, Falkai P & Wagner M (2010). Evidence for specific cognitive deficits in visual information processing in patients with OCD compared to patients with unipolar depression. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **34**, 984–991.
- Randrup A & Munkvad I (1967). Stereotyped activities produced by amphetamine in several animal species and man. *Psychopharmacologia* **11**, 300–310.
- Rao NP, Reddy YCJ, Kumar KJ, Kandavel T & Chandrashekar CR (2008). Are neuropsychological deficits trait markers in OCD? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **32**, 1574–1579.
- Rasetti R & Weinberger DR (2011). Intermediate phenotypes in psychiatric disorders. *Curr Opin Genet Dev* **21**, 340–348.

- Reimold M, Smolka MN, Zimmer A, Batra A, Knobel A, Solbach C, Mundt A, Smolczyk HU, Goldman D, Mann K, Reischl G, Machulla H-J, Bares R & Heinz A (2007). Reduced availability of serotonin transporters in obsessive-compulsive disorder correlates with symptom severity – a [11C]DASB PET study. *J Neural Transm* **114**, 1603–1609.
- Reitan RM & Wolfson D (1994). A selective and critical review of neuropsychological deficits and the frontal lobes. *Neuropsychol Rev* **4**, 161–198.
- Remijnse P, Marjan M, Balkom A & et al (2006). Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* **63**, 1225–1236.
- Remijnse PL, van den Heuvel OA, Nielen MMA, Vriend C, Hendriks G-J, Hoogendijk WJG, Uylings HBM & Veltman DJ (2013). Cognitive Inflexibility in Obsessive-Compulsive Disorder and Major Depression Is Associated with Distinct Neural Correlates. *PLoS ONE* **8**, e59600.
- Remijnse PL, Nielen MMA, van Balkom AJLM, Hendriks G-J, Hoogendijk WJ, Uylings HBM & Veltman DJ (2009). Differential frontal–striatal and paralimbic activity during reversal learning in major depressive disorder and obsessive–compulsive disorder. *Psychol Med* **39**, 1503.
- Riesel A, Endrass T, Auerbach LA & Kathmann N (2015). Overactive Performance Monitoring as an Endophenotype for Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence From a Treatment Study. *Am J Psychiatry* **172**, 665–673.
- Rigoli F, Ewbank M, Dalgleish T & Calder A (2016). Threat visibility modulates the defensive brain circuit underlying fear and anxiety. *Neurosci Lett* **612**, 7–13.
- da Rocha FF, Correa H & Teixeira AL (2008). Obsessive–compulsive disorder and immunology: A review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* **32**, 1139–1146.
- Rogers RD, Andrews TC, Grasby PM, Brooks DJ & Robbins TW (2000). Contrasting Cortical and Subcortical Activations Produced by Attentional-Set Shifting and Reversal Learning in Humans. *J Cogn Neurosci* **12**, 142–162.
- Roh KS, Shin MS, Kim M-S, Ha T-H, Shin Y-W, Lee KJ & Kwon JS (2005). Persistent cognitive dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder: A naturalistic study. *Psychiatry Clin Neurosci* **59**, 539–545.
- Rosario-Campos MC do, Leckman JF, Curi M, Quatrano S, Katsovitch L, Miguel EC & Pauls DL (2005). A family study of early-onset obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **136B**, 92–97.
- do Rosario-Campos MC, Leckman JF, Mercadante MT, Shavitt RG, Prado H da S, Sada P, Zamignani D & Miguel EC (2001). Adults With Early-Onset Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* **158**, 1899–1903.
- Ross J, Badner J, Garrido H, Sheppard B, Chavira D, Grados M, Woo JM, Doo P, Umaña P, Fournier E, Murray SS & Mathews CA (2011). Genomewide Linkage Analysis in Costa Rican Families Implicates Chromosome 15q14 as a Candidate Region for OCD. *Hum Genet* **130**, 795–805.
- Rotge JY, Aouizerate B, Tignol J, Bioulac B, Burbaud P & Guehl D (2010). The glutamate-based genetic immune hypothesis in obsessive-compulsive disorder. An integrative approach from genes to symptoms. *Neuroscience* **165**, 408–417.
- Rotge J-Y, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P & Aouizerate B (2008). Provocation of obsessive–compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci JPN* **33**, 405.
- Rotge J-Y, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P & Aouizerate B (2009a). Meta-Analysis of Brain Volume Changes in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* **65**, 75–83.

- Rotge J-Y, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Jaafari N, Allard M, Aouizerate B & Burbaud P (2009b). Gray Matter Alterations in Obsessive–Compulsive Disorder: An Anatomic Likelihood Estimation Meta-Analysis. *Neuropsychopharmacology* **35**, 686–691.
- Roth RM, Saykin AJ, Flashman LA, Pixley HS, West JD & Mamourian AC (2007). Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging of Response Inhibition in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* **62**, 901–909.
- Rouder JN, Morey RD, Verhagen J, Swagman AR & Wagenmakers E-J (2017). Bayesian analysis of factorial designs. *Psychol Methods* **22**, 304–321.
- Rouder JN, Speckman PL, Sun D, Morey RD & Iverson G (2009). Bayesian t tests for accepting and rejecting the null hypothesis. *Psychon Bull Rev* **16**, 225–237.
- Rubí B & Maechler P (2010). Minireview: New Roles for Peripheral Dopamine on Metabolic Control and Tumor Growth: Let’s Seek the Balance. *Endocrinology* **151**, 5570–5581.
- Ruchsov M, Reuter K, Hermle L, Ebert D, Kiefer M & Falkenstein M (2007). Executive control in obsessive-compulsive disorder: event-related potentials in a Go/Nogo task. *J Neural Transm* **114**, 1595–1601.
- Salkovskis PM (1985). Obsessional-compulsive problems: A cognitive-behavioural analysis. *Behav Res Ther* **23**, 571–583.
- Salkovskis PM & Harrison J (1984). Abnormal and normal obsessions—A replication. *Behav Res Ther* **22**, 549–552.
- Salkovskis PM, Wroe AL, Gledhill A, Morrison N, Forrester E, Richards C, Reynolds M & Thorpe S (2000). Responsibility attitudes and interpretations are characteristic of obsessive compulsive disorder. *Behav Res Ther* **38**, 347–372.
- Sallee FR, Richman H, Beach K, Sethuraman G & Nesbitt L (1996). Platelet Serotonin Transporter in Children and Adolescents with Obsessive-Compulsive Disorder or Tourette’s Syndrome. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* **35**, 1647–1656.
- Sanislow CA, Ferrante M, Pacheco J, Rudorfer MV & Morris SE (2019). Advancing Translational Research Using NIMH Research Domain Criteria and Computational Methods. *Neuron* **101**, 779–782.
- Sawle GV, Hymas NF, Lees AJ & Frackowiak RSJ (1991). Obsessional slowness: functional studies with positron emission tomography. *Brain* **114**, 2191–2202.
- Saxena S, Brody AL, Schwartz JM & Baxter LR (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* **173**, 26–37.
- Saxena S & Rauch SL (2000). Functional neuroimaging and the neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* **23**, 563–586.
- Scott WA (1962). Cognitive Complexity and Cognitive Flexibility. *Sociometry* **25**, 405–414.
- Segalàs C, Alonso P, Labad J, Jaurrieta N, Real E, Jiménez S, Menchón JM & Vallejo J (2008). Verbal and nonverbal memory processing in patients with obsessive-compulsive disorder: Its relationship to clinical variables. *Neuropsychology* **22**, 262–272.
- Shao Z, Janse E, Visser K & Meyer AS (2014). What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Lang Sci* **5**, 772.
- Shin NY, Lee TY, Kim E & Kwon JS (2013). Cognitive functioning in obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis. *Psychol Med* **44**, 1121–1130.
- Shugart YY et al. (2006). Genomewide linkage scan for obsessive-compulsive disorder: evidence for susceptibility loci on chromosomes 3q, 7p, 1q, 15q, and 6q. *Mol Psychiatry* **11**, 763.
- Shugart YY et al. (2009). A family-based association study of the glutamate transporter gene SLC1A1 in obsessive-compulsive disorder in 378 families. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **150B**, 886–892.

- Simon D, Adler N, Kaufmann C & Kathmann N (2014). Amygdala hyperactivation during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder and its modulation by distraction. *NeuroImage Clin* **4**, 549–557.
- Simpson HB, Lombardo I, Slifstein M, Huang HY, Hwang D-R, Abi-Dargham A, Liebowitz MR & Laruelle M (2003). Serotonin transporters in obsessive-compulsive disorder: a positron emission tomography study with [<sup>11</sup>C]McN 5652. *Biol Psychiatry* **54**, 1414–1421.
- Simpson HB, Slifstein M, Bender J, Xu X, Hackett E, Maher MJ & Abi-Dargham A (2011). Serotonin 2A Receptors in Obsessive-Compulsive Disorder: a Positron Emission Tomography Study with [<sup>11</sup>C]MDL 100907. *Biol Psychiatry* **70**, 897–904.
- Skau S, Bunketorp-Käll L, Kuhn HG & Johansson B (2019). Mental Fatigue and Functional Near-Infrared Spectroscopy (fNIRS) – Based Assessment of Cognitive Performance After Mild Traumatic Brain Injury. *Front Hum Neurosci*; DOI: 10.3389/fnhum.2019.00145.
- Skinner BF (1938). *The behavior of organisms: an experimental analysis*. D. Appleton-Century Company, Incorporated, New York, London.
- Skoog G & Skoog I (1999). A 40-Year Follow-up of Patients With Obsessive-compulsive Disorder. *Arch Gen Psychiatry* **56**, 121–127.
- Snyder HR, Kaiser RH, Warren SL & Heller W (2014). Obsessive-Compulsive Disorder Is Associated With Broad Impairments in Executive Function A Meta-Analysis. *Clin Psychol Sci*2167702614534210.
- Sobin C, Blundell ML & Karayiorgou M (2000). Phenotypic differences in early- and late-onset obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* **41**, 373–379.
- Sohlberg MM & Mateer CA (2006). Improving Attention and Managing Attentional Problems: Adapting Rehabilitation Techniques to Adults with ADD. *Ann N Y Acad Sci* **931**, 359–375.
- Sohn SY, Kang JI, Namkoong K & Kim SJ (2014). Multidimensional Measures of Impulsivity in Obsessive-Compulsive Disorder: Cannot Wait and Stop. *PLoS ONE* **9**, e111739.
- Spalletta G, Piras F, Fagioli S, Caltagirone C & Piras F (2014). Brain microstructural changes and cognitive correlates in patients with pure obsessive compulsive disorder. *Brain Behav* **4**, 261–277.
- Squire LR & Dede AJO (2015). Conscious and Unconscious Memory Systems. *Cold Spring Harb Perspect Biol* **7**, a021667.
- Stalnaker TA, Cooch NK & Schoenbaum G (2015). What the orbitofrontal cortex does not do. *Nat Neurosci* **18**, 620–627.
- Starcevic V & Brakoulias V (2008). Symptom Subtypes of Obsessive-Compulsive Disorder: Are they Relevant for Treatment? *Aust N Z J Psychiatry* **42**, 651–661.
- Stengler-Wenzke K, Müller U, Angermeyer MC, Sabri O & Hesse S (2004). Reduced serotonin transporter-availability in obsessive-compulsive disorder (OCD). *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* **254**, 252–255.
- Stern ER, Muratore AF, Taylor SF, Abelson JL, Hof PR & Goodman WK (2017). Switching between internally and externally focused attention in obsessive-compulsive disorder: Abnormal visual cortex activation and connectivity. *Psychiatry Res* **265**, 87–97.
- Stewart SE et al. (2013a). Meta-analysis of association between obsessive-compulsive disorder and the 3' region of neuronal glutamate transporter gene SLC1A1. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **162**, 367–379.
- Stewart SE et al. (2013b). Genome-wide association study of obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* **18**, 788–798.
- Stewart SE (2016). Obsessive-Compulsive Disorder. In *Psychiatric Neurotherapeutics*, ed. Camprodon JA, Rauch SL, Greenberg BD & Dougherty DD, pp. 23–50. Springer New



- York, New York, NY. Available at: [http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-495-7\\_2](http://link.springer.com/10.1007/978-1-59745-495-7_2) [Accessed May 8, 2019].
- van der Straten AL, Denys D & van Wingen GA (2017). Impact of treatment on resting cerebral blood flow and metabolism in obsessive compulsive disorder: a meta-analysis. *Sci Rep*; DOI: 10.1038/s41598-017-17593-7.
- Stroop JR (1935). Studies of Interference in Serial Verbal Reactions. *J Exp Psychol* **18**, 643.
- Swedo SE, Leonard HL, Kruesi MJ, Rettew DC, Listwak SJ, Berrettini W, Stipetic M, Hamburger S, Gold PW & Potter WZ (1992). Cerebrospinal fluid neurochemistry in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* **49**, 29–36.
- Szabó C, Németh A & Kéri S (2013). Ethical sensitivity in obsessive-compulsive disorder and generalized anxiety disorder: The role of reversal learning. *J Behav Ther Exp Psychiatry* **44**, 404–410.
- Takahashi H, Katayama K, Sohya K, Miyamoto H, Prasad T, Matsumoto Y, Ota M, Yasuda H, Tsumoto T, Aruga J & Craig AM (2012). Selective control of inhibitory synapse development by Slitrk3-PTPδ trans-synaptic interaction. *Nat Neurosci* **15**, 389–S2.
- Taylor S (2011a). Early versus late onset obsessive–compulsive disorder: Evidence for distinct subtypes. *Clin Psychol Rev* **31**, 1083–1100.
- Taylor S (2011b). Etiology of obsessions and compulsions: A meta-analysis and narrative review of twin studies. *Clin Psychol Rev* **31**, 1361–1372.
- Taylor S (2013). Molecular genetics of obsessive–compulsive disorder: a comprehensive meta-analysis of genetic association studies. *Mol Psychiatry* **18**, 799–805.
- Taylor S (2016). Disorder-specific genetic factors in obsessive-compulsive disorder: A comprehensive meta-analysis. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* **171**, 325–332.
- Teffer K & Semendeferi K (2012). Chapter 9 - Human prefrontal cortex: Evolution, development, and pathology. In *Progress in Brain Research*, ed. Hofman MA & Falk D, Evolution of the Primate Brain, pp. 191–218. Elsevier. Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B978044453860400009X> [Accessed July 18, 2019].
- Teixeira S, Machado S, Velasques B, Sanfim A, Minc D, Peressutti C, Bittencourt J, Budde H, Cagy M, Anghinah R, Basile LF, Piedade R, Ribeiro P, Diniz C, Cartier C, Gongora M, Silva F, Manaia F & Silva JG (2014). Integrative parietal cortex processes: Neurological and psychiatric aspects. *J Neurol Sci* **338**, 12–22.
- Tekin S & Cummings JL (2002). Frontal–subcortical neuronal circuits and clinical neuropsychiatry: An update. *J Psychosom Res* **53**, 647–654.
- Temel Y, Blokland A, Steinbusch HWM & Visser-Vandewalle V (2005). The functional role of the subthalamic nucleus in cognitive and limbic circuits. *Prog Neurobiol* **76**, 393–413.
- Tezcan D, Tumkaya S & Bora E (2017). Reversal learning in patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) and their unaffected relatives: Is orbitofrontal dysfunction an endophenotype of OCD? *Psychiatry Res*; DOI: 10.1016/j.psychres.2017.03.001.
- Thorén P, Asberg M, Cronholm B, Jörnstedt L & Träskman L (1980). Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* **37**, 1281–1285.
- Thorndike EL (Edward L (1898). *Animal intelligence : an experimental study of the associative processes in animals*. New York: Macmillan. Available at: <http://archive.org/details/animalintelligen00thoruoft> [Accessed May 30, 2019].
- Thorsen AL, Hagland P, Radua J, Mataix-Cols D, Kvale G, Hansen B & van den Heuvel OA (2018). Emotional Processing in Obsessive-Compulsive Disorder: A Systematic

- Review and Meta-analysis of 25 Functional Neuroimaging Studies. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* **3**, 563–571.
- Ting JT & Feng G (2008). Glutamatergic Synaptic Dysfunction and Obsessive-Compulsive Disorder. *Curr Chem Genomics* **2**, 62–75.
- Tokuyoshi Y & Iwaki S (2012). Development and validation of cognitive flexibility inventory – Japanese. *Proc 76th Annu Conv Jpn Psychol Assoc*.
- Tolin DF, Witt ST & Stevens MC (2014). Hoarding disorder and obsessive–compulsive disorder show different patterns of neural activity during response inhibition. *Psychiatry Res Neuroimaging* **221**, 142–148.
- Trivedi JK, Dhyani M, Goel D, Sharma S, Singh AP, Sinha PK & Tandon RA (2008). Neurocognitive dysfunction in patients with obsessive compulsive disorder. *Afr J Psychiatry* **11**, 204–209.
- Tsui A & Isacson O (2011). Functions of the nigrostriatal dopaminergic synapse and the use of neurotransplantation in Parkinson’s disease. *J Neurol* **258**, 1393–1405.
- Tükel R, Gürvit H, Ertekin BA, Oflaz S, Ertekin E, Baran B, Kalem ŞA, Kandemir PE, Özdemiroğlu FA & Atalay F (2012). Neuropsychological function in obsessive-compulsive disorder. *Compr Psychiatry* **53**, 167–175.
- Tyagi H, Apergis-Schoute AM, Akram H, Foltynie T, Limousin P, Drummond LM, Fineberg NA, Matthews K, Jahanshahi M, Robbins TW, Sahakian BJ, Zrinzo L, Hariz M & Joyce EM (2019). A Randomized Trial Directly Comparing Ventral Capsule and Anteromedial Subthalamic Nucleus Stimulation in Obsessive-Compulsive Disorder: Clinical and Imaging Evidence for Dissociable Effects. *Biol Psychiatry*; DOI: 10.1016/j.biopsych.2019.01.017.
- Uddin LQ (2015). Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat Rev Neurosci* **16**, 55–61.
- Vaghi MM, Cardinal RN, Apergis-Schoute AM, Fineberg NA, Sule A & Robbins TW (2019). Action-Outcome Knowledge Dissociates From Behavior in Obsessive-Compulsive Disorder Following Contingency Degradation. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging* **4**, 200–209.
- Vaghi MM, Vértes PE, Kitzbichler MG, Apergis-Schoute AM, van der Flier FE, Fineberg NA, Sule A, Zaman R, Voon V, Kundu P, Bullmore ET & Robbins TW (2017). Specific Frontostriatal Circuits for Impaired Cognitive Flexibility and Goal-Directed Planning in Obsessive-Compulsive Disorder: Evidence From Resting-State Functional Connectivity. *Biol Psychiatry* **81**, 708–717.
- Valerius G, Lump A, Kuelz A-K, Freyer T & Voderholzer U (2008). Reversal learning as a neuropsychological indicator for the neuropathology of obsessive compulsive disorder? A behavioral study. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **20**, 210–218.
- Vandborg SK, Hartmann TB, Bennedsen BE, Pedersen AD, Eskildsen A, Videbech PBH & Thomsen P (2012). Do cognitive functions in obsessive–compulsive disorder change after treatment? A systematic review and a double case report. *Nord J Psychiatry* **66**, 60–67.
- Veale DM, Sahakian BJ, Owen AM & Marks IM (1996). Specific cognitive deficits in tests sensitive to frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* **26**, 1261–1269.
- van Velzen LS, Vriend C, de Wit SJ & van den Heuvel OA (2014). Response inhibition and interference control in obsessive–compulsive spectrum disorders. *Front Hum Neurosci* **8**, 419.
- Verfaillie SCJ, de Wit SJ, Vriend C, Remijnse PL, Veltman DJ & van den Heuvel OA (2016). The course of the neural correlates of reversal learning in obsessive–compulsive

- disorder and major depression: A naturalistic follow-up fMRI study. *J Obsessive-Compuls Relat Disord* **9**, 51–58.
- Via E, Cardoner N, Pujol J, Alonso P, López-Solà M, Real E, Contreras-Rodríguez O, Deus J, Segalàs C, Menchón JM, Soriano-Mas C & Harrison BJ (2014). Amygdala activation and symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* **204**, 61–68.
- Videbaek C, Toska K, Scheideler MA, Paulson OB & Moos Knudsen G (2000). SPECT tracer [(123)I]IBZM has similar affinity to dopamine D2 and D3 receptors. *Synap N Y N* **38**, 338–342.
- Voon V, Baek K, Enander J, Worbe Y, Morris LS, Harrison NA, Robbins TW, Rück C & Daw N (2015). Motivation and value influences in the relative balance of goal-directed and habitual behaviours in obsessive-compulsive disorder. *Transl Psychiatry* **5**, e670.
- Vriend C, de Wit SJ, Remijnse PL, van Balkom AJLM, Veltman DJ & van den Heuvel OA (2013). Switch the itch: A naturalistic follow-up study on the neural correlates of cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* **213**, 31–38.
- de Vries FE, de Wit SJ, Cath DC, van der Werf YD, van der Borden V, van Rossum TB, van Balkom AJLM, van der Wee NJA, Veltman DJ & van den Heuvel OA (2014). Compensatory Frontoparietal Activity During Working Memory: An Endophenotype of Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry* **76**, 878–887.
- Wagenmakers E-J, Marsman M, Jamil T, Ly A, Verhagen J, Love J, Selker R, Gronau QF, Šmíra M, Epskamp S, Matzke D, Rouder JN & Morey RD (2018). Bayesian inference for psychology. Part I: Theoretical advantages and practical ramifications. *Psychon Bull Rev* **25**, 35–57.
- Waltz JA (2017). The neural underpinnings of cognitive flexibility and their disruption in psychotic illness. *Neuroscience* **345**, 203–217.
- Wang Y, Yang Y, Xiao W-T & Su Q (2016). Validity and reliability of the Chinese version of the Cognitive Flexibility Inventory in college students. [Validity and reliability of the Chinese version of the Cognitive Flexibility Inventory in college students.]. *Chin Ment Health J* **30**, 58–62.
- Wasserstein RL & Lazar NA (2016). The ASA’s Statement on p-Values: Context, Process, and Purpose. *Am Stat* **70**, 129–133.
- Watkins LH, Sahakian BJ, Robertson MM, Veale DM, Rogers RD, Pickard KM, Aitken MRF & Robbins TW (2005). Executive function in Tourette’s syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* **35**, 571–582.
- van der Wee NJ, Stevens H, Hardeman JA, Mandl RC, Denys DA, van Megen HJ, Kahn RS & Westenberg HM (2004). Enhanced Dopamine Transporter Density in Psychotropic-Naive Patients With Obsessive-Compulsive Disorder Shown by [123I]β-CIT SPECT. *Am J Psychiatry* **161**, 2201–2206.
- Weissman MM (1998). Cross-National Epidemiology of Obsessive-Compulsive Disorder. *CNS Spectr* **3**, 6–9.
- Welter M-L et al. (2011). Basal ganglia dysfunction in OCD: subthalamic neuronal activity correlates with symptoms severity and predicts high-frequency stimulation efficacy. *Transl Psychiatry* **1**, e5.
- Westenberg HGM, Fineberg NA & Denys D (2007). Neurobiology of Obsessive-Compulsive Disorder: Serotonin and Beyond. *CNS Spectr* **12**, 14–27.
- Wetzels R & Wagenmakers E-J (2012). A default Bayesian hypothesis test for correlations and partial correlations. *Psychon Bull Rev* **19**, 1057–1064.
- Whiteside SP, Port JD & Abramowitz JS (2004). A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging* **132**, 69–79.

- Whittaker TA (2012). Using the Modification Index and Standardized Expected Parameter Change for Model Modification. *J Exp Educ* **80**, 26–44.
- Wiederhold BK & Riva G (2014). Cognitive Assessment of OCD Patients: NeuroVR vs Neuropsychological Test. *Annu Rev Cybertherapy Telemed 2014 Posit Change Connect Virtual Real* **199**, 40.
- Willour VL, Yao Shugart Y, Samuels J, Grados M, Cullen B, Bienvenu III OJ, Wang Y, Liang K-Y, Valle D, Hoehn-Saric R, Riddle M & Nestadt G (2004). Replication Study Supports Evidence for Linkage to 9p24 in Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Hum Genet* **75**, 508–513.
- de Wit SJ et al. (2014). Multicenter Voxel-Based Morphometry Mega-Analysis of Structural Brain Scans in Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* **171**, 340–349.
- de Wit SJ, de Vries FE, van der Werf YD, Cath DC, Heslenfeld DJ, Veltman EM, van Balkom AJLM, Veltman DJ & van den Heuvel OA (2012). Presupplementary Motor Area Hyperactivity During Response Inhibition: A Candidate Endophenotype of Obsessive-Compulsive Disorder. *Am J Psychiatry* **169**, 1100–1108.
- Xu T, Zhao Q, Wang P, Fan Q, Chen J, Zhang H, Yang Z, Stein DJ & Wang Z (2019). Altered resting-state cerebellar-cerebral functional connectivity in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* **49**, 1156–1165.
- Yagi M, Hirano Y, Nakazato M, Nemoto K, Ishikawa K, Sutoh C, Miyata H, Matsumoto J, Matsumoto K, Masuda Y, Obata T, Iyo M, Shimizu E & Nakagawa A (2017). Relationship between symptom dimensions and white matter alterations in obsessive-compulsive disorder. *Acta Neuropsychiatr* **29**, 153–163.
- Zénon A, Duclos Y, Carron R, Witjas T, Baunez C, Régis J, Azulay J-P, Brown P & Eusebio A (2016). The human subthalamic nucleus encodes the subjective value of reward and the cost of effort during decision-making. *Brain* **139**, 1830–1843.
- Zermatten A, Van der Linden M, Jermann F & Ceschi G (2006). Validation of a French version of the Obsessive–Compulsive Inventory-Revised in a non-clinical sample. *Rev Eur Psychol Appliquée/European Rev Appl Psychol* **56**, 151–155.
- Zetsche U, Rief W, Westermann S & Exner C (2015). Cognitive deficits are a matter of emotional context: Inflexible strategy use mediates context-specific learning impairments in OCD. *Cogn Emot* **29**, 360–371.
- Zhang J, Yang X, Yang Q, Zhang J, Yang X & Yang Q (2015). Neuropsychological dysfunction in adults with early-onset obsessive-compulsive disorder: the search for a cognitive endophenotype. *Rev Bras Psiquiatr* **00–00**.
- Zhao H & Nyholt DR (2017). Gene-based analyses reveal novel genetic overlap and allelic heterogeneity across five major psychiatric disorders. *Hum Genet* **136**, 263–274.
- Zhou FC, Lesch K-P & Murphy DL (2002). Serotonin uptake into dopamine neurons via dopamine transporters: a compensatory alternative. *Brain Res* **942**, 109–119.
- Zhou F-M, Liang Y, Salas R, Zhang L, Biasi MD & Dani JA (2005). Corelease of Dopamine and Serotonin from Striatal Dopamine Terminals. *Neuron* **46**, 65–74.
- Zitterl W, Aigner M, Stompe T, Zitterl-Eglseer K, Gutierrez-Lobos K, Schmidl-Mohl B, Wenzel T, Demal U, Zetting G, Hornik K & Thau K (2007). [123I]-β-CIT SPECT Imaging Shows Reduced Thalamus–Hypothalamus Serotonin Transporter Availability in 24 Drug-Free Obsessive-Compulsive Checkers. *Neuropsychopharmacology* **32**, 1661–1668.



## Liste des abréviations

<i>Abréviation</i>	<i>Signification</i>
5-HIAA	Acide 5-hydroxyindoleacétique
5-HT	5-hydroxytryptamine
5-HTTLPR	Serotonin-transporter-linked polymorphic region
ACS	Attentional Control Scale
AMPA	Acide $\alpha$ -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionique
BDNF	Brain-Derived Neurotrophic Factor
BF	Bayes Factor
BTBD3	BTB (POZ) domain-containing 3
CCA	Cortex cingulaire antérieur
CFI	Cognitive Flexibility Inventory
CFS	Cognitive Flexibility Scale
COF	Cortex orbitofrontal
COMT	Catechol-O-méthyltransferase
COWA	Controlled Oral Word Association Test
CPFDL	Cortex préfrontal dorsolatéral
CPFVL	Cortex préfrontal ventrolatéral
CSTC	Cortico-striato-thalamo-corticale
CVLT	California Verbal Learning Test
D1/2	Récepteur à la dopamine 1/2
DLGAP1	Discs large-associated protein 1
DSM	Diagnostic and Statistical Manual of mental disorders
EAAT	Excitatory amino acid transporter
G/NG	Go/No Go
GABA	Acide $\gamma$ -aminobutyrique
GPI/e	Globus pallidus interne/externe
GRIA	Glutamate ionotropic receptor AMPA types
GRIK	Glutamate ionotropic receptor kainate types
GRIN	Glutamate ionotropic receptor NMDA types
GWAS	Genome-wide association study
HTR2A	5-hydroxytryptamine receptor 2A
ID/ED	Intra/Extra-Dimensional
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
ISRS	Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine
KO	Knock out
LM-WMS-R	Logical Memory - Wechsler Memory Scale-Revised
MAO-A	Monoamine oxydase A
MEF2B	Myocyte enhancer factor 2B
MEF2BNB	MEF2B neighbor

MEF2BNB-MEF2B	MEF2BNB-MEF2B read through
mGluR	Metabotropic glutamate receptor
MSN	Medium spiny neuron
NMDA	Acide N-méthyl-D-aspartique
NST	Noyau subthalamique
PTPRD	Protein tyrosine phosphatase receptor D
RAVLT	Rey Auditory Verbal Learning Test
RCFT	Rey-Osterrieth Complex Figure Test
RDoC	Research Domain Criteria
RFXANK	Regulatory factor X-associated ankyrin-containing protein)
ROI	Region of interest
Sapap3	Sap90/PSD-95-associated protein 3
SLC1A1	Solute Carrier Family 1 Member 1
SLC6A4	Solute carrier family 6 member 4
Slitrk	SLIT and NTRK-like proteins
SNP	Single-nucleotide polymorphism
SNr	Substantia nigra pars reticulata
spectro-IRM	Spectroscopie par résonance magnétique
SST	Stop-signal task
TEMP	Tomographie par Emission MonoPhotonique
TEP	Tomographie par Emission de Positons
TMT-A	Trail Making Task Part A
TMT-B	Trail Making Task Part B
TNF $\alpha$	Tumor necrosis factor alpha
TOC	Trouble obsessionnel-compulsif
VBCT	Voxel-based cortical thickness
VBM	Voxel-based morphometry
WCST	Wisconsin Card Sorting Test
Y-BOCS	Yale-Brown obsessive compulsive scale

## Table des illustrations

<b>Figure 1</b> : Critères diagnostiques du TOC selon le DSM-5 .....	30
<b>Figure 2</b> : Les différents types de symptômes de la check-list de la Y-BOCS .....	31
<b>Figure 3</b> : Représentation schématique des 5 dimensions cliniques .....	32
<b>Figure 4</b> : Distribution de l'âge de début du TOC chez 377 patients .....	33
<b>Figure 5</b> : La matrice RDoC .....	35
<b>Figure 6</b> : "Biotypes" identifiés indépendants des catégories cliniques .....	36
<b>Figure 7</b> : Phénotype intermédiaire et endophénotype .....	37
<b>Figure 8</b> : Modèle comportemental du TOC .....	39
<b>Figure 9</b> : Modèle cognitif du TOC .....	41
<b>Figure 10</b> : La Figure complexe de Rey-Osterrieth .....	45
<b>Figure 11</b> : La <i>Trail Making Task Part A</i> .....	47
<b>Figure 12</b> : Les deux versions du <i>Continuous Performance Test</i> .....	47
<b>Figure 13</b> : La <i>Flanker task</i> et la tâche de Stroop .....	49
<b>Figure 14</b> : La tâche de <i>Go/No Go</i> et la <i>Stop-signal task</i> .....	50
<b>Figure 15</b> : La Tour d'Hanoï .....	52
<b>Figure 16</b> : L' <i>Iowa Gambling Task</i> .....	53
<b>Figure 17</b> : La <i>Cambridge Gambling Task</i> .....	53
<b>Figure 18</b> : L' <i>Information Sampling Task</i> .....	54
<b>Figure 19</b> : Représentation schématique du <i>Drift Diffusion Model</i> .....	55
<b>Figure 20</b> : Les processus cognitifs derrière la flexibilité cognitive .....	56
<b>Figure 21</b> : Tests neuropsychologiques classiques évaluant la flexibilité cognitive .....	57
<b>Figure 22</b> : Exemple d'une tâche de <i>reversal learning</i> .....	58
<b>Figure 23</b> : L' <i>intra- (ID)/extra- (ED) dimensional set shifting</i> .....	59
<b>Figure 24</b> : Exemple de <i>task switching</i> .....	60
<b>Figure 25</b> : Tâche de dégradation des contingences .....	66
<b>Figure 26</b> : Tâche d'apprentissage probabiliste séquentiel .....	67
<b>Figure 27</b> : Réseau d'interaction des gènes impliqués dans le TOC .....	76
<b>Figure 28</b> : Le système sérotoninergique .....	80
<b>Figure 29</b> : Le système dopaminergique .....	83
<b>Figure 30</b> : Cinq principales voies de transmission glutamatergique .....	87
<b>Figure 31</b> : Synthèse des résultats obtenus en spectro-IRM .....	88



<b>Figure 32</b> : Les boucles cortico-striato-thalamo-corticales .....	90
<b>Figure 33</b> : Les différentes fonctions sous-tendues par le COF .....	94
<b>Figure 34</b> : Synthèse des structures impliquées dans le TOC .....	95
<b>Figure 35</b> : Proposition d'adaptation du modèle CSTC par Nakao <i>et al.</i> (2014) .....	98
<b>Figure 36</b> : Anatomie régionale du NST (en orange).....	99
<b>Figure 37</b> : Le NST au cœur des circuits associatif, limbique et moteur .....	100
<b>Figure 38</b> : La voie hyperdirecte, le NST et le TOC .....	103
<b>Figure 39</b> : Représentation des règles au sein du cortex préfrontal .....	105
<b>Figure 40</b> : Illustration de la tâche de <i>reversal learning</i> .....	118
<b>Figure 41</b> : Distribution des réponses pour chaque item de la CFS .....	125
<b>Figure 42</b> : Distribution des réponses pour chaque item de la CFI.....	126
<b>Figure 43</b> : Mesures de centralité par groupe.....	134
<b>Figure 44</b> : Réseaux d'ensemble et par groupe.....	135
<b>Figure 45</b> : Evolution du développement du cortex préfrontal .....	150
<b>Figure 46</b> : Cortex préfrontal et troubles psychiatriques.....	151

## Table des tableaux

<b>Tableau 1</b> : La <i>Rey Auditory Verbal Learning Test</i> .....	44
<b>Tableau 2</b> : Version originale de la CFS .....	61
<b>Tableau 3</b> : Version originale de la CFI .....	63
<b>Tableau 4</b> : Synthèse des déficits cognitifs retrouvés dans le TOC .....	69
<b>Tableau 5</b> : Fréquence du TOC chez les proches de sujets atteints et sains .....	73
<b>Tableau 6</b> : Caractéristiques des 3 groupes inclus dans cette étude .....	115
<b>Tableau 7</b> : Charges factorielles estimées pour la CFS .....	127
<b>Tableau 8</b> : Indices d'ajustement des différents modèles .....	127
<b>Tableau 9</b> : Charges factorielles estimées pour la CFI .....	128
<b>Tableau 10</b> : Cohérence interne et fiabilité test-retest pour les deux échelles .....	129
<b>Tableau 11</b> : Corrélations inter-échelles .....	129
<b>Tableau 12</b> : Corrélations entre la CFS/CFI et la tâche de <i>reversal learning</i> .....	130
<b>Tableau 13</b> : Structure factorielle de la CFI chez les patients souffrant de TOC .....	131
<b>Tableau 14</b> : Les échelles de flexibilité ne discriminent pas les sous-groupes de patients... 131	
<b>Tableau 15</b> : Corrélations entre échelles de flexibilité et échelles cliniques dans le TOC ... 132	
<b>Tableau 16</b> : Corrélations entre la CFS/CFI et la tâche de <i>reversal learning</i> dans le TOC.. 133	



**Annexes : versions traduites de la CFI et de la CFS**



## Cognitive Flexibility Scale (CFS)

*Les énoncés suivants se rapportent à la vision que vous avez de votre propre comportement.*

*Lisez chacun d'eux et répondez en cochant la case correspondant à votre réponse :*

- 1.** Je peux communiquer une idée de plusieurs manières différentes

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

- 2.** J'évite les situations nouvelles ou inhabituelles

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

- 3.** J'ai l'impression de ne jamais avoir besoin de prendre des décisions

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

- 4.** Dans n'importe quelle situation, je suis capable d'agir de manière adaptée

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

- 5.** Je sais trouver des solutions efficaces à des problèmes apparemment insolubles

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

- 6.** J'ai rarement l'impression d'avoir plusieurs choix quand j'ai à décider comment agir

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

- 7.** Je suis prêt à travailler sur de nouvelles solutions à mes problèmes

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**8.** Mon comportement est le résultat de mes décisions conscientes

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

*Retournez la feuille →*

**9.** Je sais agir de nombreuses façons différentes en toute situation

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**10.** J'ai du mal à utiliser mes connaissances sur un sujet donné en situation concrète

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**11.** Je suis prêt à écouter et considérer des alternatives quand j'ai à gérer un problème

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**12.** J'ai suffisamment confiance en moi pour essayer des manières différentes d'agir

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

## 20-Item Cognitive Flexibility Inventory (CFI)

*Dites à quel point vous êtes d'accord ou non avec les propositions suivantes en cochant la case correspondant à votre réponse :*

**1.** Je sais jauger correctement une situation

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**2.** J'ai du mal à prendre des décisions dans des situations difficiles

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**3.** J'envisage différentes options avant de prendre une décision

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**4.** Quand je suis face à une situation difficile, j'ai l'impression de perdre le contrôle

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**5.** J'aime envisager une situation difficile depuis différents points de vue

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**6.** Je recherche des informations supplémentaires qui ne sont pas immédiatement accessibles avant d'attribuer des causes à un comportement

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord



**7.** Quand je me trouve face à une situation difficile, je deviens tellement stressé(e) que je n'arrive pas à trouver de solution

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**8.** J'essaie de voir les choses du point de vue des autres

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**9.** Cela me trouble qu'il y ait tant de façons différentes de se sortir d'une situation difficile

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**10.** J'arrive sans problème à me mettre dans la peau d'une autre personne

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**11.** Quand je suis face à une situation difficile, je ne sais pas du tout quoi faire

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**12.** C'est important de regarder des situations difficiles depuis différents points de vue

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**13.** Quand je me retrouve dans une situation difficile, j'envisage plusieurs options avant de décider comment agir

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**14.** J'envisage souvent une situation sous divers angles

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**15.** Je suis capable de surmonter les difficultés que j'affronte dans la vie

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**16.** Je prends en compte tous les faits et toutes les informations disponibles quand j'attribue des causes à un comportement

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**17.** Dans des situations difficiles, j'ai le sentiment que je n'ai aucun pouvoir de changer les choses

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**18.** Quand je suis dans une situation difficile, je prends le temps de réfléchir à plusieurs manières d'en sortir

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**19.** Je peux imaginer plus d'une manière de sortir de situations difficiles auxquelles je suis confronté(e)

Fortement en désaccord	En désaccord	Plutôt en désaccord	Neutre	Plutôt d'accord	D'accord	Fortement d'accord

**20.** J'envisage plusieurs options avant de réagir à une situation difficile

<b>Fortement en désaccord</b>	<b>En désaccord</b>	<b>Plutôt en désaccord</b>	<b>Neutre</b>	<b>Plutôt d'accord</b>	<b>D'accord</b>	<b>Fortement d'accord</b>



Résumé :

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) se caractérise par des obsessions (idées intrusives) et des compulsions (comportements répétitifs exécutés au travers de rituels rigides). Cette observation phénoménologique a conduit à explorer l'idée que les patients souffrant de TOC présentent un déficit de flexibilité cognitive, c'est-à-dire de leur capacité à s'adapter aux changements environnementaux. Cependant, la question de savoir si le TOC est associé à un déficit de flexibilité cognitive reste débattue avec des inconsistances en fonction des études. L'utilisation d'échelles élaborées pour mesurer cette dimension cognitive pourrait positivement contribuer au débat en permettant une mesure simple et rapide donc facilement administrable à de larges effectifs de patients contrairement aux mesures expérimentales. Ainsi, l'objectif était double : adapter une version française de deux échelles mesurant cette dimension, la *Cognitive Flexibility Scale* (CFS) et la *Cognitive Flexibility Inventory* (CFI) ; vérifier les qualités psychométriques de ces échelles en population non clinique (n = 488) et les comparer à une mesure expérimentale de la flexibilité cognitive, le *reversal learning*, en population non clinique (n = 110) et clinique (n = 40 patients TOC). La CFI et la CFS ont ainsi montré de bonnes qualités psychométriques. Cependant, bien que les patients aient obtenu des scores inférieurs au sujets sains à ces échelles, celles-ci ont échoué à démontrer une bonne validité convergente avec le *reversal learning*, indiquant une divergence dans les construits mesurés. En conclusion, ces échelles ne peuvent se substituer aux mesures expérimentales de la flexibilité cognitive.

Mots clés : [TOC ; Flexibilité cognitive ; Psychométrie ; Psychologie expérimentale]

**[Assessment of cognitive flexibility in Obsessive Compulsive Disorder: study of the validity of two self-administered questionnaires compared to an experimental task.]**

Abstract:

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is characterized by obsessions (intrusive ideas) and compulsions (repetitive behaviours performed through rigid rituals). This phenomenological observation led to the exploration of the idea that OCD patients have a deficit of cognitive flexibility, i.e. their ability to adapt to environmental changes. However, the question of whether OCD is associated with a cognitive flexibility impairment remains unresolved with inconsistencies across studies. The use of scales developed to measure this cognitive dimension could positively contribute to the debate by allowing a simple and rapid measurement that can be easily administered to large numbers of patients, unlike experimental measurements. Thus, the objective was twofold: to adapt a french version of two scales measuring this dimension, the Cognitive Flexibility Scale (CFS) and the Cognitive Flexibility Inventory (CFI); to assess the psychometric properties of these scales in non-clinical populations (n = 488) and compare them to an experimental measure of cognitive flexibility, the reversal learning, in both a non-clinical (n = 110) and a clinical population (n = 40 OCD patients). The CFI and CFS have thus demonstrated good psychometric properties. However, although patients scored lower than healthy subjects on these scales, the latter failed to demonstrate good convergent validity with reversal learning, indicating a divergence in the measured constructs. In conclusion, these scales cannot replace experimental measures of cognitive flexibility.

Keywords: [OCD; Cognitive flexibility; Psychometrics; Experimental psychology]