

# NEUROBIOLOGIE ET PHARMACOTHÉRAPIE DU TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF

M. ANSSEAU (1), G. SCANTAMBURLO (2), E. PINTO (3), W. PITCHOT (4)

**RÉSUMÉ :** Le trouble obsessionnel-compulsif est un trouble anxieux qui touche environ 2,5% de la population. La pathogénie du trouble inclut un facteur génétique vraisemblable, mais d'importance modérée. Les études d'imagerie cérébrale ont mis en évidence une hyperactivité au niveau du cortex préfrontal et du noyau caudé qui paraît refléter des anomalies dans les circuits cérébraux. Le traitement pharmacologique du trouble obsessionnel-compulsif comprend en première ligne les antidépresseurs de type inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine. La clomipramine (Anafranil®), souvent considérée comme plus efficace, constitue un second choix en raison de ses effets indésirables. Le traitement nécessite généralement des doses élevées d'antidépresseur administrées durant une période prolongée. Différentes stratégies d'augmentation ont été proposées pour les patients résistants. Tout récemment, des techniques de neurostimulation cérébrale par électrodes implantées ont démontré leur intérêt en cas d'échec des autres approches thérapeutiques.

**MOTS-CLÉS :** Trouble obsessionnel-compulsif - TOC - Trouble anxieux - Neurobiologie - Pharmacothérapie

## NEUROBIOLOGY AND PHARMACOTHERAPY OF OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER

**SUMMARY :** Obsessive-compulsive disorder belongs to anxiety disorders, with a prevalence of 2,5% in the general population. The pathogeny of the disorder includes a probable genetic component but of moderate importance. Neuroimaging studies showed a hyperactivity of the prefrontal cortex and the caudate nucleus which appears to reflect abnormalities in cerebral circuits. The pharmacological treatment of obsessive-compulsive disorder comprises in first line selective serotonin reuptake blocker antidepressants. Clomipramine (Anafranil®), often considered as more effective represents a second choice due to its side-effects. The treatment generally requires high doses of antidepressants administered over a prolonged period. Several augmentation strategies have been proposed for resistant patients. Very recently, brain neurostimulation techniques using implanted electrodes have demonstrated their interest in case of failure of other treatment strategies.

**KEYWORDS :** Obsessive-compulsive disorder - OCD - Anxiety disorder - Neurobiology - Pharmacotherapy

## INTRODUCTION

Les troubles anxieux représentent des troubles psychiatriques particulièrement importants, en raison, d'une part, de leur fréquence au sein de la population, d'autre part, de leurs conséquences en termes de souffrance personnelle, familiale et sociale. De plus, la prise en charge de ces patients est souvent difficile, d'abord parce que le recours aux professionnels de la santé est souvent tardif, voire inexistant, ensuite parce que le diagnostic est particulièrement complexe, enfin parce que les approches thérapeutiques sont parfois peu validées, voire contradictoires.

La classification diagnostique des troubles anxieux a nettement évolué, depuis les concepts «classiques» en passant par les différentes éditions du DSM. C'est ainsi que la notion de «névrose» a été abandonnée au profit de troubles individualisés.

Dans le DSM-IV, les troubles anxieux sont classés en sept catégories diagnostiques principales: trouble panique, phobie spécifique, phobie sociale, trouble obsessionnel-compulsif, état de stress post-traumatique, état de stress aigu et anxiété généralisée (1).

Dans le cadre de cet article, nous nous attacherons spécifiquement au trouble obsessionnel-compulsif dont nous décrirons tout d'abord brièvement les caractéristiques cliniques et l'importance sur le plan épidémiologique. Ensuite, nous en fournirons les bases génétiques et neurobiologiques et les principes généraux de traitement pharmacologique en proposant un algorithme de décision basée sur les recommandations disponibles à ce jour, provenant notamment de l'American Psychiatric Association et des évaluations de la Cochrane Library. Les principes de traitement des autres troubles anxieux ont été passés en revue dans un article précédent (2).

## DIAGNOSTIC

Le trouble obsessionnel-compulsif se caractérise par la présence d'obsessions et/ou de compulsions récurrentes. Les obsessions sont définies comme des idées, des pensées, des impulsions ou des représentations persistantes qui sont vécues comme intrusives et inappropriées et qui entraînent une anxiété ou une souffrance importante. Les plus fréquentes concernent la contamination, les doutes, le besoin de rangement, des impulsions agressives ou obscènes et des représentations sexuelles. Les compulsions sont des comportements répétitifs ou des actes mentaux dont le but est de prévenir ou de réduire l'anxiété ou la souffrance. Les principales compren-

(1) Professeur ordinaire et Chef de Service, (2) Chef de Clinique adjoint, (3) Chef de Clinique, (4) Chargé de Cours adjoint et Chef de Service associé, Université de Liège, Service de Psychiatrie et de Psychologie Médicale, CHU de Liège.

nent le lavage, le comptage, les vérifications, les demandes de réassurance, les répétitions d'actions et les rangements.

Le trouble obsessionnel-compulsif débute habituellement durant l'enfance, l'adolescence ou chez l'adulte jeune. L'âge de début est plus précoce chez les hommes (10 à 15 ans) que chez les femmes (20 à 29 ans). L'évolution du trouble est habituellement chronique et fluctuante.

## ÉPIDÉMIOLOGIE

Alors que le trouble obsessionnel-compulsif était autrefois considéré comme particulièrement rare, toutes les études épidémiologiques récentes ont mis en évidence une prévalence sur la vie importante, de l'ordre de 2,5%. Une étude épidémiologique réalisée à Wavre a fourni un chiffre de 3% (3) tandis que deux études réalisées dans les Provinces de Liège et Luxembourg ont donné des résultats de respectivement 2,7 et 2% (4). Le trouble est réparti de façon égale chez les hommes et chez les femmes.

## GÉNÉTIQUE

Les données actuelles suggèrent un facteur génétique modéré dans l'apparition du trouble obsessionnel-compulsif. Les rares études de jumeaux mettent en évidence un taux de concordance chez les homozygotes (80-87%) plus élevé que pour les jumeaux dizygotes (47-50%). De plus, 20 à 25% des parents au premier degré de sujets souffrant de trouble obsessionnel-compulsif présenteraient le même diagnostic avec souvent des symptômes différents de ceux des patients eux-mêmes. Cependant, actuellement, aucun polymorphisme testé en biologie moléculaire n'a permis d'identifier un gène ou une fonction pouvant jouer un rôle déterminant dans la genèse du trouble obsessionnel-compulsif (5, 6).

## NEUROBIOLOGIE

Les études en imagerie cérébrale réalisées chez les patients obsessionnels-compulsifs ont mis en évidence de façon répétée un hyperfonctionnement au niveau de deux régions cérébrales: le cortex orbito-frontal d'une part, le noyau caudé d'autre part (7). Ces résultats ont été confirmés lors de tests de provocation. Ces observations suggèrent une perturbation des circuits fronto-striato-pallido-thalamo-corticaux entraînant une hyperactivité au niveau de la cible corticale de ce circuit.

De plus, ces résultats ont été récemment confirmés par des enregistrements électrophysiologiques directs au niveau du noyau caudé (8).

Il est particulièrement intéressant de noter que ces anomalies sont corrigées par les traitements efficaces sur le trouble obsessionnel-compulsif, qu'ils soient de nature psychothérapique ou médicamenteuse.

## PRINCIPES GÉNÉRAUX DE TRAITEMENT

Différentes approches de type psychothérapique d'une part, de type pharmacologique d'autre part, ont fait la preuve de leur efficacité dans le trouble obsessionnel-compulsif (9, 11). Parmi les psychothérapies, ce sont surtout les thérapies comportementales basées sur l'exposition et la prévention des réponses ritualisées qui ont montré leur intérêt. Parmi les traitements pharmacologiques, la clomipramine (Anafranil®) et les antidépresseurs sérotoninergiques représentent les traitements de référence. Plusieurs études ont démontré que l'association psychothérapie et pharmacothérapie accélérât l'amélioration clinique et améliorerait les résultats à long terme (12).

## TRAITEMENT PHARMACOLOGIQUE

### 1. CLOMIPRAMINE (ANAFRANIL®)

La clomipramine (Anafranil®) a été le premier traitement pharmacologique à démontrer son efficacité dans le trouble obsessionnel-compulsif. Il est important de rappeler que le premier rapport de l'efficacité de la clomipramine dans le trouble obsessionnel-compulsif a été publié en 1968 par le psychiatre belge Guy Van Renynghe de Voxvrie dans les *Acta Neurologica Belgica* (13). Depuis lors, un total de neuf études contrôlées par placebo ont clairement établi l'efficacité de la clomipramine (Anafranil®) (8). La «clomipramine collaborative study» (14) qui incluait 520 patients traités pendant dix semaines a mis en évidence 58% de patients considérés comme nettement améliorés dans le groupe clomipramine (Anafranil®) contre seulement 3% dans le groupe placebo.

L'utilisation de la clomipramine (Anafranil®) dans le trouble obsessionnel-compulsif présente plusieurs différences importantes par rapport à son utilisation comme antidépresseur:

- les doses utilisées sont nettement supérieures, habituellement comprises entre 150 et 300mg/j.;

- la latence d'efficacité thérapeutique est nettement prolongée, souvent de l'ordre de trois mois;

- la durée de traitement nécessaire est également nettement plus longue et jamais inférieure à un an.

Plusieurs études ont rapporté l'efficacité de la clomipramine (Anafranil®) en perfusion dans le trouble obsessionnel-compulsif résistant (15). Les perfusions de clomipramine étaient généralement administrées journalièrement pendant deux semaines avec une dose maximale de 200 mg.

## 2. INHIBITEURS SÉLECTIFS DU RECAPTAGE DE LA SÉROTONINE (SSRIs)

Tous les SSRIs actuellement commercialisés en Belgique ont démontré leur efficacité dans le trouble obsessionnel-compulsif et ont reçu officiellement l'indication.

La fluvoxamine (Floxyfral® et autres) a été le premier SSRI à établir son efficacité. Cinq études ont clairement établi sa supériorité au placebo (9, 10). L'efficacité des autres SSRIs a été établie dans deux études en ce qui concerne la paroxétine (Serostat® et autres), trois études en ce qui concerne la fluoxétine (Prozac® et autres) et la sertraline (Serlain® et autres) et une étude en ce qui concerne le citalopram (Cipramil® et autres) et l'escitalopram (Sipralexa®).

Comme pour la clomipramine (Anafranil®), les doses recommandées des SSRIs dans le trouble obsessionnel-compulsif sont supérieures aux doses habituellement utilisées dans la dépression (Tableau I). Les études suggèrent de meilleurs résultats en augmentant les doses de fluoxétine (Prozac® et autres) (20, 40 et 60mg/j.) et de sertraline (Serlain® et autres) (50, 100 et 200mg/j.); la paroxétine (Serostat® et autres) est efficace à 40 et 60mg/j., mais pas à 20mg/j.

Il n'existe pas à ce jour de différence d'efficacité démontrée entre les différents SSRIs et le choix dépendra essentiellement du profil clinique des divers produits, de leurs effets indésirables respectifs et de leurs caractéristiques pharmacocinétiques individuelles. Un effet indésirable particulièrement gênant des SSRIs dans leur utilisation à long terme et à hautes doses est l'inhibition des performances sexuelles et particulièrement le retard d'éjaculation/orgasme.

La durée optimale du traitement par SSRIs dans le trouble obsessionnel-compulsif n'est pas encore établie. Plusieurs études ont cepen-

TABLEAU I. SSRIs DANS LE TRAITEMENT DU TROUBLE OBSESSIONNEL-COMPULSIF (MG/j)

Nom chimique	Nom commercial	Dose efficace (mg/j)
citalopram	Cipramil® et autres	20-60
escitalopram	Sipralexa®	10-20
fluvoxamine	Floxyfral® et autres	200-300
fluoxétine	Prozac® et autres	20-60
paroxétine	Serostat® et autres	40-60
sertraline	Serlain® et autres	50-200

dant démontré l'efficacité de différents SSRIs lors d'études à long terme, portant habituellement sur six ou douze mois (9, 10). Quelques résultats préliminaires suggèrent la nécessité d'un traitement prolongé, éventuellement chronique, afin de prévenir les rechutes associées à l'arrêt du traitement. Bien que les SSRIs soient efficaces chez 60 à 80% des patients présentant un trouble obsessionnel-compulsif, de nombreux patients continuent à présenter des symptômes résiduels.

L'efficacité comparée de la clomipramine (Anafranil®) et des SSRIs continue à faire l'objet de controverses. Plusieurs méta-analyses ont conclu à une efficacité supérieure de la clomipramine (Anafranil®), et quelques comparaisons directes ont mis en évidence des tendances favorisant la clomipramine (Anafranil®) (10). Cependant, les contre-indications et les effets indésirables de la clomipramine (Anafranil®) l'ont fait souvent envisager en deuxième intention, après échec des SSRIs.

## 3. AUTRES ANTIDÉPRESSEURS

Plusieurs antidépresseurs tricycliques ont été évalués dans le traitement de trouble obsessionnel-compulsif avec des résultats décevants: l'amitriptyline (Redomex®, Tryptizol®), la desipramine (Pertofran®) et la doxépine (Sinequan®). La supériorité démontrée dans plusieurs études de la clomipramine (Anafranil®) et des SSRIs sur la desipramine (Pertofran®) constitue l'un des arguments principaux en faveur d'un dysfonctionnement principalement de type sérotoninergique dans le trouble obsessionnel-compulsif. Les IMAOs et la trazodone (Trazolan® et autres) ne semblent présenter qu'un intérêt limité. L'efficacité des inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline tels que la venlafaxine (Efexor®) et le milnacipran (Ixel®, non commercialisé en Belgique) n'a pas été évaluée de façon contrôlée à ce jour, même si des résultats préliminaires suggèrent leur intérêt.

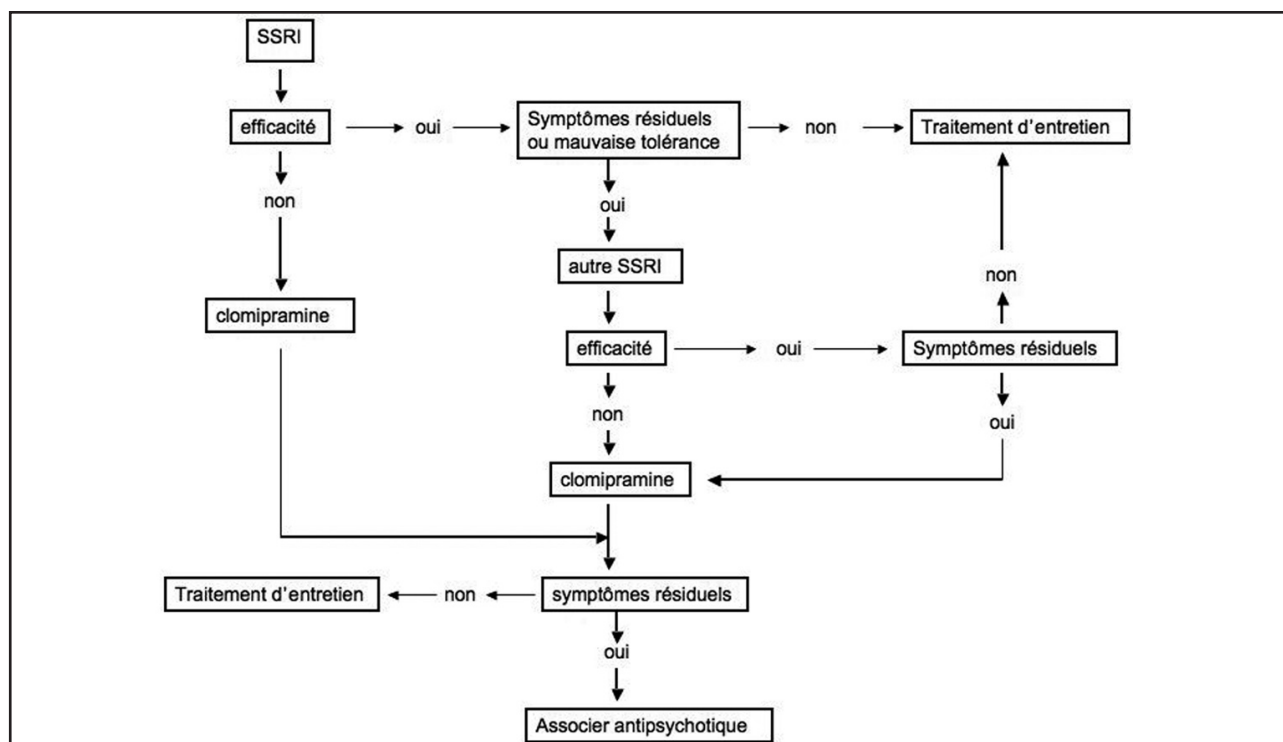


Fig. 1. Algorithme de décision du traitement médicamenteux du trouble obsessionnel-compulsif.

#### 4. ANXIOLYTIQUES ET ANTIPSYCHOTIQUES

Les benzodiazépines apparaissent dénuées d'utilité dans le trouble obsessionnel-compulsif, à l'exception éventuelle du clonazepam (Rivotril®) qui a fait l'objet d'un rapport positif. La bupirone (Buspar®) apparaît également d'un intérêt limité, même si une étude suggère un bénéfice thérapeutique lorsqu'elle est utilisée à hautes doses (60mg/j.). De même, il n'existe aucun élément en faveur de l'utilité des antipsychotiques utilisés seuls dans cette indication.

#### 5. TRAITEMENTS FUTURS

Les techniques de stimulation cérébrale profonde qui ont fait la preuve de leur intérêt dans la maladie de Parkinson, sont depuis quelques années appliquées au traitement des troubles obsessionnels-compulsifs résistant aux autres formes de prises en charge. Des résultats préliminaires ont démontré que l'implantation d'un neurostimulateur dans différentes régions cérébrales telles que la tête du noyau caudé, le bras antérieur de la capsule interne et le noyau accumbens, améliorerait considérablement la symptomatologie obsessionnelle-compulsive (16).

#### RECOMMANDATIONS ET ALGORITHME DE DÉCISION

Les SSRIs se situent en première ligne du traitement du trouble obsessionnel-compulsif. Même si la clomipramine (Anafranil®) apparaît vraisemblablement plus efficace, sa supériorité n'est pas suffisante pour la faire préférer aux SSRIs en raison de ses effets indésirables.

Les doses efficaces des SSRIs seront atteintes de façon progressive pour limiter leurs effets indésirables. Les patients répondeurs s'améliorent généralement après dix à douze semaines qui représentent la durée minimale d'un essai thérapeutique.

Certains patients ne répondent pas ou seulement partiellement à un premier essai thérapeutique avec un SSRI. Dans ce cas, en deuxième ligne, il est conseillé de changer de SSRI ou de passer à la clomipramine (Anafranil®).

La durée d'un traitement efficace est de minimum un an et souvent, la médication doit être poursuivie de façon indéfinie car le taux de rechute est élevé à l'arrêt du traitement. Il est conseillé de diminuer très progressivement le dosage de la médication et de reprendre le traitement si les symptômes réapparaissent.

La combinaison avec la psychothérapie est bénéfique, particulièrement en cas de réponse partielle à un SSRI. Bien que l'évidence de l'ef-

ficacité de cette association ne soit pas clairement établie, sa pratique est encouragée.

#### STRATÉGIES PHARMACOLOGIQUES POUR LES PATIENTS RÉSISTANTS

Plusieurs stratégies pharmacologiques ont été proposées en cas de résistance aux traitements classiques, SSRIs d'une part et clomipramine (Anafranil®) d'autre part. La première étape consiste à vérifier l'exactitude du diagnostic et la qualité du traitement antérieur, notamment en termes de durée suffisante du traitement, de doses suffisamment élevées et de compliance thérapeutique.

Plusieurs «stratégies d'augmentation» sont possibles, consistant à combiner un SSRI ou la clomipramine (Anafranil®) à divers agents pharmacologiques :

- certains antipsychotiques, particulièrement la risperidone (Risperdal®) (1 à 2mg/j);
- la bupirone (Buspar®) (15 à 30mg/j);
- la trazodone (Trazolan®) (100 à 300mg/j);
- le pindolol (Visken®) (7,5mg/j).

Par contre, l'addition de lithium d'une part, de benzodiazépines d'autre part, ne paraît pas améliorer le résultat thérapeutique.

Comme déjà mentionné, les perfusions de clomipramine (Anafranil®) peuvent également être utiles chez les patients résistants.

#### BIBLIOGRAPHIE

1. American Psychiatric Association.— DSM-IV : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*. 4th ed. 1994, American Psychiatric Press, Washington.
2. Anseau, M.— Utilité des antidépresseurs dans les troubles anxieux. *Revue Médicale Suisse*, 2006, **2**, 1885-1891.
3. Baruffol E, Thilmann MC.— Anxiety, depression, somatization and alcohol abuse. Prevalence rates in a general Belgian community sample. *Acta Psy Belgica*, 1993, **93**, 136-153.
4. Anseau M, Reggers J, Nickels J, et al.— *Epidémiologie des troubles psychiatriques dans la Province de Luxembourg*. Brochure éditée par la Plate-Forme de Concertation Psychiatrique de la Province de Luxembourg, 1999, 24.
5. Millet B, Bourguignon A.— *Trouble obsessionnel-compulsif et spectre obsessionnel-compulsif*. In Manuel de Psychiatrie, Guelfi JD, Rouillon F. Eds Paris, Elsevier Masson, 2007, 209-216.
6. Grados MA, Walkup J, Walford S.— Genetics of obsessive-compulsive disorders : new findings and challenges. *Brain & Development*, 2003, **25**, 55-61.
7. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS.— A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research : Neuroimaging*, 2004, **132**, 69-79.

8. Guehl D, Benazzouz A, Aouizerate B, et al.— Neuronal Correlates of Obsessions in the Caudate Nucleus. *Biol Psy*, 2008, **63**, 557-562.
9. Greist JH, Jefferson JW.— Obsessive-Compulsive disorder. In *Treatment of Psychiatric Disorders*, 3rd Edition, Gabbard G.O. (Ed.), Am Psy Press, 2001, **2**, 1515-1537.
10. Goodman W.K.— Pharmacotherapy for obsessive-compulsive disorder. In *Textbook of Anxiety Disorders*. Stein DJ, Hollander E. Eds American Psychiatric Publishing, 2002, Washington, 207-220.
11. Anseau M, Sabbe B.— Troubles anxieux. In *Manuel de Psychopharmacothérapie*. Dierick M, et al. Ed Gent, Academia Press, 2003, 231-277.
12. Cottraux J, Mollard E, Bouvard M, et al.— A controlled study of fluvoxamine and exposure in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharm*, 1990, **5**, 17-30.
13. van Rensynghe de Voxxrie G.— Use of Anafranil (G34586) in obsessive neuroses. *Acta Neurol Belgica*, 1968, **68**, 787-792.
14. Clomipramine Collaborative Study Group.— Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psy*, 1991, **48**, 730-738.
15. Koran LM, Sallee FR, Pallanti S.— Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psy*, 1997, **154**, 396-401.
16. Aouizerate B, Cuny E, Martin-Guehl C, et al.— Deep brain stimulation of the ventral caudate nucleus in the treatment of obsessive-compulsive disorder and major depression. *J Neurosurg*, 2004, **101**, 682-686.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. M. Anseau, Service de Psychiatrie et Psychologie Médicale, CHU Sart Tilman, 4000 Liège, Belgique.