

Université Victor Segalen Bordeaux 2

Année 2010

Thèse n° 1783

Thèse pour le
DOCTORAT DE L'UNIVERSITÉ DE BORDEAUX 2

Mention : Sciences, Technologie, Santé

Option : Neurosciences

Présentée et soutenue publiquement

Le 17 décembre 2010

Par Jean-Yves ROTGÉ

Né le 08 Octobre 1978 à Sarreguemines (57)

Rôle des voies thalamo-corticales dans le trouble obsessionnel-compulsif

Approches méta-analytique et physiopathologique chez l'homme et l'animal

Directeur de thèse

Professeur Pierre BURBAUD

Membres du jury

Professeur Pierre-Michel LLORCA

Président-Rapporteur

Professeur Vincent CAMUS

Rapporteur

Professeur Michèle ALLARD

Examineur

Docteur David BELIN

Examineur

A mes parents, Martine et Alain

A mes frères, Jean-Rémy et Jonathan

Leurs compagnes, Halima et Emma

Mes neveux, Lina et Yanis

A Virginie

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Pierre-Michel Llorca,

Vous me faites l'honneur d'accepter de présider le jury de ma thèse et d'en être le rapporteur. Je vous remercie infiniment d'avoir accepté cette double tâche et d'apporter votre savoir et votre expérience à l'examen de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Vincent Camus,

Je suis très honoré de pouvoir soumettre cette thèse à votre jugement et je vous remercie pour l'intérêt que vous avez témoigné pour ce travail en acceptant d'en être le rapporteur. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Madame le Professeur Michèle Allard,

Je tiens à te témoigner toute ma reconnaissance pour m'avoir accueilli et guidé dans le monde de la neuro-imagerie avec bienveillance et attention. Travailler au sein de ton équipe m'a permis de bénéficier de tes grandes connaissances scientifiques et celles de tes collaborateurs. J'espère sincèrement pouvoir bénéficier encore de ta grande expertise en imagerie à l'avenir. Reçois ici le témoignage de ma gratitude et de mon admiration.

A Monsieur le Docteur David Belin,

Je vous remercie d'accepter de consacrer une partie de votre temps à juger cette thèse et d'apporter la qualité et la richesse de vos compétences et connaissances scientifiques à l'examen de ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect.

A Monsieur le Professeur Pierre Burbaud,

Je te remercie de m'avoir accueilli dans ton équipe de recherche où j'ai pu bénéficier à maintes reprises de tes grandes connaissances en neurophysiologie et de ton enthousiasme scientifique. Dans cette aventure passionnante qu'est la recherche, nous avons partagé ensemble des moments joyeux, d'autres plus difficiles, tu m'as toujours guidé avec attention, bienveillance et gentillesse. Je te suis infiniment reconnaissant pour tout ce que tu m'as apporté.

A Monsieur le Professeur Bernard Bioulac,

Je tiens à vous exprimer ma reconnaissance et ma gratitude pour m'avoir accueilli dans votre laboratoire et m'avoir fait profiter de l'immensité de vos connaissances tant scientifiques qu'humaines. Je vous remercie également de votre soutien et de tout l'intérêt que vous manifestez quant à l'évolution de mon travail.

A Monsieur le Docteur Jean-René Cazalets,

Je souhaite t'exprimer tout le plaisir que j'ai eu à travailler dans le laboratoire que tu diriges et ma reconnaissance pour m'y avoir accueilli. Je te remercie de m'avoir soutenu et de m'avoir donné les moyens de réaliser ces travaux.

A Monsieur le Professeur Bruno Aouizerate,

Je te remercie d'avoir dirigé ma thèse de médecine et d'avoir encadré mon année de master 2 avec enthousiasme, qui a suscité chez moi un intérêt grandissant pour la recherche en psychiatrie. J'ai également pu apprécier la qualité et l'étendue de tes compétences cliniques lors de mon internat. Je te suis reconnaissant pour ta disponibilité, tes conseils et tes encouragements tout au long de ces années.

A Monsieur le Docteur Nematollah Jaafari,

Ton aide et la qualité de tes connaissances cliniques et scientifiques m'ont été très précieuses pour mener à bien ce travail. J'espère sincèrement que l'avenir me permettra de pouvoir bénéficier encore de ta grande expertise sur le TOC. Trouve ici le témoignage de ma profonde gratitude et de mon amitié.

A Luc Mallet, Antoine Pélirosso et Anne-Hélène Clair,

Recevez mes remerciements pour votre collaboration et votre aide précieuse dans le développement de la tâche de vérification. Soyez assurés de ma profonde gratitude.

A Bixente Dilharreguy,

Je tiens à te remercier chaleureusement pour ton travail très précieux dans toutes les étapes de l'étude d'imagerie, du design aux analyses statistiques. Merci aussi pour ton enthousiasme et ton amour inégalé du soleil lorrain.

A Tho Hai NGuyen et Hughes Orignac,

Je veux vous remercier de votre participation et de votre implication quotidienne lors des manipulations et des soins de nos amies.

A Sandra Dovéro et Laura Cardoit,

Je souhaite saluer votre travail et votre aide en histologie, au son de radio Chérie FM, vos plus belles émotions... Résiste, prouve que tu existes !

A mes amis,

A Charly, pour ton soutien et pour avoir éteint la pression à coups de cochons volants.

A Michèle et Pierre Amère, votre humour est salvateur.

Aux copains de l'équipe, Dominique, Nicolas, Véronique et Thomas.

Aux copains de Charles Perrens, Sophie, Caroline, Candice, Clémentine et les autres.

Aux copains du Big Up du 5227, Bébé, Mac Chétrit, Aude, Stéphanie, Claire, Loïc, Thomas, Cyril, Rachida, Steeve, Sylvia, Jojo carotte et les autres.

Aux copains du 5231, Isabelle, Gwenaëlle, Martine, Olivier, Wafaa, Solange et les autres.

Je tiens également à exprimer ma sympathie et toute mon estime à Geneviève, Elisabeth, Jean-Louis et l'ensemble des membres des laboratoires 5543, 5227 et 5231 qui m'ont accompagné tout au long de ces années.

SOMMAIRE GÉNÉRAL

Résumé.....	15
Abstract	16
Liste des communications	17
Liste des publications	21
Introduction	25
1. Approche physiopathologique actuelle.....	29
1.1. Bases phénoménologiques.....	29
1.2. Boucles orbitofrontales et cingulaires antérieures	30
2. Objectif.....	43
3. Altérations anatomiques des voies thalamo-corticales dans le TOC	45
3.1. Modifications des volumes cérébraux	45
3.1.1. <i>Introduction.....</i>	45
3.1.2. <i>Méthodes</i>	45
3.1.3. <i>Résultats et discussion.....</i>	45
3.1.4. <i>Conclusion.....</i>	46
3.2. Modifications de densité de matière grise	57
3.2.1. <i>Introduction.....</i>	57
3.2.2. <i>Méthodes</i>	57
3.2.3. <i>Résultats et discussion.....</i>	58
3.2.4. <i>Conclusion.....</i>	58
3.3. Relation entre les volumes thalamiques et orbitofrontaux.....	71
3.3.1. <i>Introduction.....</i>	71
3.3.2. <i>Méthodes</i>	71
3.3.3. <i>Résultats et discussion.....</i>	71
3.3.4. <i>Conclusion.....</i>	72

4. Altérations fonctionnelles des voies thalamo-corticales dans le TOC	81
4.1. Modifications fonctionnelles lors de la provocation des symptômes	81
4.1.1. <i>Introduction</i>	81
4.1.2. <i>Méthodes</i>	81
4.1.3. <i>Résultats et discussion</i>	81
4.1.4. <i>Conclusion</i>	82
4.2. Rôle des noyaux thalamiques dans les comportements répétitifs chez le primate	91
4.2.1. <i>Introduction</i>	91
4.2.2. <i>Méthodes</i>	91
4.2.3. <i>Résultats et discussion</i>	93
4.2.4. <i>Conclusion</i>	94
4.3. Une tâche originale pour l'étude du comportement de vérification	125
4.3.1. <i>Introduction</i>	125
4.3.2. <i>Méthodes</i>	125
4.3.3. <i>Résultats et discussion</i>	125
4.3.4. <i>Conclusion</i>	126
4.4. Etude du comportement de vérification en imagerie fonctionnelle	137
4.4.1. <i>Introduction</i>	137
4.4.2. <i>Méthodes</i>	137
4.4.3. <i>Résultats et discussion</i>	139
4.4.4. <i>Conclusion</i>	140
5. Relation entre les altérations anatomiques et fonctionnelles.....	173
5.1. Introduction	173
5.2. Méthodes	173
5.3. Résultats et discussion.....	173
5.4. Conclusion	173
6. Discussion	177
Conclusion	189
Références	191
Annexe A : Critères diagnostiques du TOC	197
Annexe B : Traitements pharmacologiques du TOC.....	199
Annexe C : Matériels supplémentaires de l'article « Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder »	275

SOMMAIRE DES ARTICLES

1. Apport actuel des neurosciences à travers une nouvelle lecture clinique du trouble obsessionnel compulsif. <i>L'Encéphale</i> 2007	35
2. Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. <i>Biological Psychiatry</i> 2009	47
3. Gray matter alterations in obsessive-compulsive disorder: an anatomic likelihood estimation meta-analysis. <i>Neuropsychopharmacology</i> 2010	59
4. Inverse relationship between thalamic and orbitofrontal volumes in obsessive-compulsive disorder. <i>Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry</i> 2009	73
5. Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. <i>Journal of Psychiatry & Neuroscience</i> 2008	83
6. Associative-limbic thalamus and behavior. <i>En Préparation</i>	95
7. Deficient interactions between error, cognition and behavior in obsessive-compulsive disorder. <i>En Préparation</i>	141
8. Anatomical alterations and symptom-related functional activity in obsessive-compulsive disorder are correlated in the lateral orbitofrontal cortex. <i>Biological Psychiatry</i> 2010	175
9. The glutamate-based genetic immune hypothesis in obsessive-compulsive disorder. An integrative approach from genes to symptoms. <i>Neuroscience</i> 2010	179

Résumé

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) est un trouble anxieux fréquent et invalidant. Pour un grand nombre de patients, il existe une résistance aux thérapeutiques actuellement disponibles, soulignant toute l'importance de mieux préciser la physiopathologie du TOC. Le principal objectif de cette thèse est d'étudier les altérations anatomiques et fonctionnelles des voies thalamo-corticales intéressant le cortex orbitofrontal (COF) et le cortex cingulaire antérieur (CCA) dans le TOC. Pour cela, nous avons utilisé plusieurs outils complémentaires permettant d'appréhender cette problématique sous différents angles méthodologiques.

Concernant les altérations anatomiques associées au TOC, nous avons rapporté les données de méta-analyses des études de neuro-imagerie volumétrique et morphométrique ainsi que les résultats d'une étude originale d'imagerie volumétrique. Une diminution du volume orbitofrontal, une augmentation du volume thalamique et une relation entre ces modifications de volumes ont été observées chez les patients avec TOC comparativement aux témoins. Les modifications de densité de matière grise concernaient le COF et le putamen dans le sens d'une augmentation et les cortex pariétal et préfrontal dorsolatéral dans le sens d'une diminution dans le TOC.

Concernant les altérations fonctionnelles associées au TOC, nous avons détaillé un travail de méta-analyse des études d'imagerie fonctionnelle, un travail expérimental chez le primate basé sur des manipulations pharmacologiques intra-cérébrales, puis un travail expérimental chez l'homme reposant sur le développement d'une tâche comportementale originale couplée à l'imagerie fonctionnelle. Dans notre méta-analyse, nous avons décrit la participation fonctionnelle de régions comme le COF, le thalamus et le striatum lorsque des symptômes obsessionnels et compulsifs étaient provoqués chez des patients. Chez le primate subhumain, nous avons montré qu'une hyperactivation du noyau ventral-antérieur, par levée de l'inhibition GABAergique, entraînait l'apparition de comportements pseudo-compulsifs. Ensuite, à l'aide d'une tâche originale qui mettait les sujets en situation de vérifier, nous avons mis en évidence que les dysfonctions orbitofrontales associées au doute lors de la prise de décision n'étaient pas modulées ni par les informations contextuelles (signaux d'erreur), ni par la réponse comportementale chez les patients avec TOC comparativement à des sujets témoins.

Enfin, la superposition des cartes morphométriques et fonctionnelles a trouvé une relation entre les altérations anatomiques et fonctionnelles au sein du COF.

Nos résultats soulignent toute l'importance des voies thalamo-orbitofrontales dans la physiopathologie du TOC.

Abstract

Role of the thalamocortical networks in obsessive-compulsive disorder

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a frequent and disabling anxiety disorder. Available treatments are effective for most patients but impairing residual symptoms and treatment resistance are common in OCD patients. Therefore, a better understanding of OCD pathophysiology is essential for further improvement of therapeutic strategies. The main goal of my thesis was to assess the anatomical and functional thalamocortical alterations associated with OCD. Concerning the anatomical thalamocortical alterations associated with OCD, we conducted two meta-analyses of anatomical neuroimaging studies and an original volumetric neuroimaging study. We reported a smaller thalamic volume and a greater orbitofrontal volume, but also an inverse relationship between the volume changes in OCD patients compared with healthy subjects. Furthermore, we showed that gray matter density within the orbitofrontal cortex and the putamen were enhanced in OCD. Concerning the functional thalamocortical alterations associated with OCD, we reported data coming from a meta-analysis of functional neuroimaging studies, an experimental study in subhuman primates using local brain pharmacological manipulations and an event-related neuroimaging study in OCD patients. In our meta-analysis, we showed that the orbitofrontal cortex, the thalamus and the striatum were involved in the mediation of OCD symptoms. In subhuman primates, the pharmacologically induced overactivity within the ventralanterior thalamic nucleus led to the emergence of compulsive-like behaviors. Then, in our neuroimaging study, we found that doubt-related orbitofrontal dysfunctions were not modulated by neither error signals nor compulsive-like behaviors in OCD patients, compared with healthy subjects. Finally, we described by using meta-analytic data that anatomical and functional brain alterations overlap with the lateral orbitofrontal cortex in OCD. In conclusion, our results suggest that the thalamo-orbitofrontal network may play a primary role in the genesis and mediation of OCD symptoms.

Liste des communications

Rotgé JY, Clair AH, Jaafari N, Hantouche EG, Pelissolo A, Goillandeau M, Pochon JB, Guehl D, Burbaud P, Mallet L, Aouizerate B. Etude du comportement de vérification dans le trouble obsessionnel-compulsif. *5^{ème} Congrès de l'Encéphale*, Paris, 2007.

Rotgé JY, Clair AH, Jaafari N, Hantouche EG, Pelissolo A, Goillandeau M, Pochon JB, Guehl D, Burbaud P, Mallet L, Aouizerate B. A challenging task for assessment of checking behaviors in obsessive-compulsive disorder. *8^{ème} Colloque de la Société des Neurosciences*, Montpellier, 2007.

Rotgé JY, Clair AH, Jaafari N, Hantouche EG, Pelissolo A, Goillandeau M, Pochon JB, Guehl D, Burbaud P, Mallet L, Aouizerate B. A challenging task for assessment of checking behaviors in obsessive-compulsive disorder. *20th European College of NeuroPsychopharmacology Congress*, Vienna, 2007. *European Neuropsychopharmacology* 2007;17(S4):300-301.

Rotgé JY, Clair AH, Jaafari N, Hantouche EG, Pelissolo A, Goillandeau M, Pochon JB, Guehl D, Burbaud P, Mallet L, Aouizerate B. A challenging task for assessment of checking behaviors in obsessive-compulsive disorder. *2nd Meeting of West European Societies of Biological Psychiatry*, Strasbourg, 2007. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2007;257(S2):43.

Aouizerate B, Rotgé JY, Amestoy V, Tignol J, Bioulac B, Burbaud P, Guehl D. Role of the thalamus in the expression of behavior in the monkey. *2nd Meeting of West European Societies of Biological Psychiatry*, Strasbourg, 2007. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 2007;257(S2):40.

Aouizerate B, Rotgé JY, Amestoy V, Tignol J, Bioulac B, Burbaud P, Guehl D. Role of the thalamus in the expression of behavior in the monkey. *6^{ème} Congrès de l'Encéphale*, Paris, 2008.

Rotgé JY, Clair AH, Jaafari N, Hantouche EG, Pelissolo A, Goillandeau M, Pochon JB, Guehl D, Burbaud P, Mallet L, Aouizerate B. A challenging task for assessment of checking behaviors in obsessive-compulsive disorder. *12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders*, Chicago, 2008. *Movement Disorders* 23(S1):S252-253.

Aouizerate B, Rotgé JY, Amestoy V, Tignol J, Bioulac B, Burbaud P, Guehl D. Associative- limbic thalamus and behavior. *12th International Congress of Parkinson's Disease and Movement Disorders*, Chicago, 2008. *Movement Disorders* 23(S1):S252.

Rotgé JY, Clair AH, Jaafari N, Hantouche EG, Pelissolo A, Goillandeau M, Pochon JB, Guehl D, Burbaud P, Mallet L, Aouizerate B. A challenging task for assessment of checking behaviors in obsessive-compulsive disorder. *6th CIC Meeting*, Clermont-Ferrand, 2008. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2008;22(S1):6.

Guehl D, Rotgé JY, Amestoy V, Tignol J, Bioulac B, Burbaud P, Aouizerate B. Associative- limbic thalamus and behavior. *6th CIC Meeting*, Clermont-Ferrand, 2008. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2008;22(S1):1.

Rotgé JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P, Aouizerate B. Méta-analyse des modifications de volumes cérébraux dans le trouble obsessionnel-compulsif. *7^{ème} Congrès de l'Encéphale*, Paris, 2009.

Rotgé JY, Guehl D, Dilharreguy B, Allard M, Tignol J, Aouizerate B, Bioulac B, Burbaud P. Inverse relationship between thalamic and orbitofrontal volumes in obsessive-compulsive disorder: magnetic resonance imaging study and meta-regression. *7th CIC Meeting*, Marseille, 2009.

Rotgé JY, Guehl D, Dilharreguy B, Allard M, Tignol J, Aouizerate B, Bioulac B, Burbaud P. Inverse relationship between thalamic and orbitofrontal volumes in obsessive-compulsive disorder: magnetic resonance imaging study and meta-regression. *13th International Congress Meeting of Parkinson's Disease and Movement Disorders*, Paris, 2009. *Movement Disorder* 2009;24(S1):S501.

Lambrecq V, Sibon I, Loiseau H, Jeannin S, Rotgé JY, Guehl D, Burbaud P. Acute blepharospasm and torticollis associated with an ependymoma of the lateral ventricle. *13th International Congress Meeting of Parkinson's Disease and Movement Disorders*, Paris, 2009. *Movement Disorder* 2009;24(S1):S102.

Langbour N, Michel V, Dilharreguy B, Guehl D, Rotgé JY, Allard M, Burbaud P. Disruption of sensorimotor integration in writer's cramp. *13th International Congress Meeting of Parkinson's Disease and Movement Disorders*, Paris, 2009. *Movement Disorder* 2009;24(S1):S94.

Rotgé JY, Lambrecq V, Marchal C, Pedespan JM, Burbaud P, Rougier A, Michel V. Evaluation diagnostique des crises non-épileptiques chez 219 patients pharmaco-résistants. *Journées Françaises d'Epilepsie*, Marseille, 2009.

Rotgé JY, Langbour N, Jaafari N, Guehl D, Bioulac B, Allard M, Aouizerate B, Burbaud P. Anatomical alterations and symptom-related functional activity in obsessive-compulsive disorder are correlated in the lateral orbitofrontal cortex. *8th CIC Meeting*, Bordeaux, 2010. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2010;24(S1):10-11.

Langbour N, Michel V, Dilharreguy B, Guehl D, Rotgé JY, Allard M, Burbaud P. Disruption of sensorimotor integration in writer's cramp. *8th CIC Meeting*, Bordeaux, 2010. *Fundamental & Clinical Pharmacology* 2010;24(S1):11-12.

Frasca M, Vibert N, Rotgé JY, Rigalleau F, Jaafari N. Evaluation d'une tâche simple de comparaison d'images comme outil diagnostique potentiel du trouble obsessionnel compulsif. *Congrès de Psychiatrie et de Neurologie de Langue Française*, Lille, 2010.

Lambrecq V, Rotgé JY, Guehl D, Burbaud P, Michel V. Intérêt de l'électroconvulsivothérapie dans l'état de mal épileptique. *Journées Françaises d'Epilepsie*, Grenoble, 2010.

Liste des publications

Aouizerate B, Rotgé JY, Martin-Guehl C, Cuny E, Rougier A, Guehl D, Burbaud P, Bioulac B, Tignol J. A systematic review of psychosurgical treatments for obsessive-compulsive disorder: does deep brain stimulation represent the future trend in psychosurgery? *Clinical Neuropsychiatry* 2006;3:391-403.

Aouizerate B, Rotgé JY, Bioulac B, Tignol J. Apport actuel des neurosciences à travers une nouvelle lecture clinique du trouble obsessionnel-compulsif. [Present contribution of neurosciences to a new clinical reading of obsessive-compulsive disorder.] *L'Encéphale* 2007;33:203-210.

Rotgé JY, Tignol J, Aouizerate B. Améliorer la prise en charge de la dépression en soins primaires : revue et perspectives. [Improving the management of depression in primary care: review and prospects.] *L'Encéphale* 2007;33:552-560.

Rotgé JY, Aouizerate B, Tignol J. Les antipsychotiques atypiques dans le premier épisode psychotique : revue de la littérature. [Atypical antipsychotics in first-episode psychosis: a review.] *L'Encéphale* 2008;34:194-204

Guehl D, Benazzouz A, Aouizerate B, Cuny E, Rotgé JY, Rougier A, Tignol J, Bioulac B, Burbaud P. Neuronal correlates of obsessions in the caudate nucleus. *Biological Psychiatry* 2008;63:557-562.

Rotgé JY, Clair AH, Jaafari N, Hantouche EG, Pelissolo A, Goillandeau M, Pochon JB, Guehl D, Burbaud P, Mallet L, Aouizerate B. A challenging task for assessment of checking behaviors in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2008;117:465-473.

Rotgé JY, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P, Aouizerate B. Provocation of obsessive-compulsive symptoms : a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2008;33:405-412.

Jaafari N, Brzozowski M, Rotgé JY, Sharov I, Bates H, Paillot C, Debaene B, Camus V, El Hage W, Quentin S, Millet B, Senon JL. ECT as a "therapeutic test" to differentiate pharmaco-resistant depression from dementia in the elderly: a pilot study. *Primary Care & Community Psychiatry* 2008;13:155-161.

Rotgé JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P, Aouizerate B. Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 2009;65:75-83.

Lambrecq V, Rotgé JY, Guehl D, Bardinet E, Machado S, Cuny E, Bioulac B, Yelnik J, Aouizerate B, Burbaud P. Lesions in the associative striatum improve obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 2009;65:e11-13.

Jaafari N, Bachollet MS, Paillot C, Amiel A, Rotgé JY, Lafay N, Quentin S, Wassouf I, Camus V, Senon JL, El Hage W. Obsessive-compulsive disorder in a patient with Twiddler's syndrome. *Pacing and Clinical Electrophysiology* 2009;32:399-402.

Aouizerate B, Cuny E, Bardinet E, Yelnik J, Martin-Guehl C, Rotgé JY, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Mallet L, Burbaud P, Guehl D. Distinct striatal targets for treating obsessive-compulsive disorder and major depression. Case report. *Journal of Neurosurgery* 2009;111:775-779.

Rotgé JY, Dilharreguy B, Aouizerate B, Martin-Guehl C, Guehl D, Jaafari N, Langbour N, Bioulac B, Tignol J, Allard M, Burbaud P. Inverse relationship between thalamic and orbitofrontal volumes in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuropsychopharmacology & Biological Psychiatry* 2009;33:682-687.

Rotgé JY, Lambrecq V, Marchal C, Pedespan JM, Burbaud P, Rougier A, Michel V. Conversion disorder and coexisting non-epileptic seizures in refractory seizure patients. *Epilepsy & Behavior* 2009;16:350-352.

Rotgé JY, Langbour N, Jaafari N, Guehl D, Bioulac B, Aouizerate B, Allard M, Burbaud P. Anatomical alterations and symptom-related functional activity in obsessive-compulsive disorder are correlated in the lateral orbitofrontal cortex. *Biological Psychiatry* 2010;67:e37-38.

Rotgé JY, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Jaafari N, Allard M, Aouizerate B, Burbaud P. Gray matter alterations in obsessive-compulsive disorder: an anatomic likelihood estimation meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:686-691.

Rotgé JY, Aouizerate B, Tignol J, Bioulac B, Burbaud P, Guehl D. The glutamate-based genetic immune hypothesis in obsessive-compulsive disorder. An integrative approach from genes to symptoms. *Neuroscience* 2010;165:408-417.

Lambrecq V, Sibon I, Loiseau H, Jeannin S, Dousset V, Rotgé JY, Guehl D, Burbaud P. Acute blepharospasm and torticollis associated with an ependymoma of the lateral ventricle. *Movement Disorders* 2010;25:653-655.

Quentin S, Voyer M, Daniel ML, Rachid F, Paillard C, Wassouf I, Sharov I, Depond B, Rotgé JY, Senon JL, Jaafari N. Intérêt de l'électroconvulsivothérapie (ECT) chez les sujets âgés souffrant d'une pathologie démentielle : une revue de la littérature. [ECT practice in the elderly suffering from dementia: a review of literature]. *NPG Neurologie – Psychiatrie – Gériatrie* In Press.

Bourredjem A, Pelissolo A, Rotgé JY, Jaafari N, Machefaux S, Quentin S, Bui E, Bruno N, Pochon JB, Polosan M, Baup N, Papetti F, Chereau I, Arbus C, Mallet L, Tezenas du Montcel S. Reliability of the video Clinical Global Impression Scale (CGI) in Obsessive Compulsive Disorder. *Psychiatry Research* In Press.

Rotgé JY, Grabot D, Aouizerate B, Lépine JP, Tignol J. Childhood history of behavioral inhibition and comorbidity status in 256 adults with social phobia. *Journal of Affective Disorders* In Press.

Rotgé JY. Individual determination of the surgical target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive disorder. *Medical Hypotheses* In Press.

Jaafari N, Aouizerate B, Tignol J, Guehl D, Bioulac B, Burbaud P, Rotgé JY. Relationship between insightlessness and uncertainty in obsessive-compulsive disorder. *Psychopathology* In Press.

Aouizerate B, Rotgé JY, Lambrecq V, Amestoy V, Langbour N, Dovero S, Cardoit L, Tignol J, Bioulac B, Burbaud P, Guehl D. Associative-limbic thalamus and behavior. *En Préparation*.

Rotgé JY, Dilharreguy B, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Martin-Guehl C, Jaafari N, Aouizerate B, Allard M, Burbaud P. Deficient interactions between error, cognition and behavior in obsessive-compulsive disorder. *En Préparation*.

Introduction

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) est un trouble anxieux défini par la présence d'obsessions et de compulsions. Les obsessions sont des idées, pensées ou images intrusives et récurrentes qui entraînent une anxiété importante. Les compulsions sont des comportements ou des actes mentaux répétitifs ou ritualisés visant à neutraliser ou à réduire la charge anxieuse provoquée par l'émergence des pensées obsédantes (critères diagnostiques présentés en **Annexe A**, American Psychiatric Association, 1994).

Le TOC est une maladie fréquente qui a une prévalence vie entière de 2 à 3 % avec un sex-ratio proche de 1 (Karno *et al.*, 1988 ; Stein, 2002 ; Ruscio *et al.*, 2010). L'âge de début de la maladie a une distribution bimodale ; il se situe autour de la puberté chez la plupart des patients (12-14 ans), mais peut être plus tardif (20-22 ans) (Rasmussen et Tsuang, 1986).

Le TOC est une maladie hétérogène sur le plan de l'expression symptomatique. Il est pourtant désormais classique de regrouper les obsessions selon leurs thématiques et les compulsions selon la nature du comportement. Ainsi, quatre groupes de symptômes différents sont habituellement décrits : 1) les obsessions à thématiques agressives, sexuelles, religieuses ou somatiques avec des compulsions de vérification (63 % des patients), 2) les obsessions de symétrie ou d'exactitude avec des rituels d'ordre, de rangement ou de comptage (28 %), 3) les obsessions de contamination avec des compulsions de lavage ou de nettoyage (50 %), 4) les obsessions et compulsions d'accumulation ou de collection (18 %) (Rasmussen et Eisen, 1992 ; Leckman *et al.*, 1997 ; Bloch *et al.*, 2008).

Le TOC est une maladie d'évolution chronique avec généralement des phases d'exacerbation symptomatique entrecoupées de périodes de rémission et, en général, une aggravation progressive des symptômes au fil du temps (Rasmussen et Tsuang, 1984 ; Skoog et Skoog, 1999). Le TOC est généralement accompagné d'un retentissement familial, social et professionnel avec par exemple une augmentation des séparations conjugales, une augmentation du taux de chômage et une diminution de la qualité de vie (Karno *et al.*, 1988 ; Koran *et al.*, 1996).

Le TOC est une maladie fréquemment comorbide à d'autres troubles neuropsychiatriques. Les principales affections associées au TOC sont la dépression majeure (67 %), les phobies spécifiques (22 %), la phobie sociale (18 %), les troubles des conduites alimentaires (17 %), le trouble panique (12 %), les troubles liés à la consommation d'alcool (14 %), le trouble bipolaire de l'humeur (13 %) et le syndrome de Gilles de la Tourette (7 %)

(Pigott *et al.*, 1994 ; Rasmussen et Eisen, 1992). La présence de ces comorbidités peut rendre difficile la prise en charge thérapeutique des patients souffrant de TOC.

Les traitements ayant fait la preuve de leur efficacité pour réduire l'intensité des symptômes obsessionnels-compulsifs sont psychothérapeutiques, pharmacologiques ou chirurgicaux. Le traitement psychothérapeutique repose principalement sur les techniques de thérapie cognitive et comportementale avec la technique d'exposition à la situation anxiogène et prévention de la réponse compulsive. Les traitements pharmacologiques efficaces sont les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (la clomipramine et les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine [ISRS]). Des stratégies d'association médicamenteuse, notamment avec les antipsychotiques, peuvent s'avérer pertinentes pour les patients non ou partiellement répondeurs aux IRS (Rotgé, 2007). Cependant, un tiers des patients sont non-répondeurs à ces différentes stratégies thérapeutiques et près de la moitié continuent d'avoir un retentissement significatif des symptômes obsessionnels et compulsifs sur leur vie quotidienne (Pallanti et Quercioli, 2006). Une synthèse des données actuelles sur le traitement pharmacologique du TOC est présentée en **Annexe B**. Cette revue montre la difficulté à proposer des alternatives thérapeutiques aux traitements actuellement disponibles au grand nombre de patients souffrant de TOC pharmacorésistant. Cette situation a conduit à l'utilisation de traitements chirurgicaux comme la stimulation cérébrale profonde de structures sous-corticales, en particulier le striatum ventral ou le noyau sous-thalamique. Si cette chirurgie a permis une amélioration significative de la symptomatologie chez certains patients avec un TOC résistant aux traitements habituels, la rémission de la symptomatologie n'est cependant pas obtenue chez tous les patients opérés et, là encore, un nombre non négligeable de patients sont non-répondeurs à la stimulation (Aouizerate *et al.*, 2004b ; Aouizerate *et al.*, 2005 ; Mallet *et al.*, 2008 ; Greenberg *et al.*, 2010).

Les caractéristiques cliniques que nous venons d'évoquer sont à mettre en rapport avec la physiopathologie du TOC. En effet, l'hétérogénéité de l'expression symptomatique pourrait être sous-tendue par une hétérogénéité physiopathologique (Van den Heuvel *et al.*, 2009). En outre, la présence de comorbidités peut compliquer la compréhension de la physiopathologie du TOC. Par exemple, l'association du TOC à certaines comorbidités comme la chorée de Sydenham a contribué à la récente description du PANDAS (« pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection ») comme une entité neuropsychiatrique distincte qui a une physiopathologie distincte (Swedo *et al.*, 1989). Enfin, l'observation d'une réponse thérapeutique a conduit à l'élaboration d'hypothèses physiopathologiques basées sur les mécanismes d'action des traitements utilisés. La réponse

aux traitements sérotoninergiques et anti-dopaminergiques a contribué au développement d'hypothèses monoaminergiques, alors que les travaux en chirurgie vont davantage dans le sens d'un défaut de modulation au sein des boucles fronto-sous-corticales (Greenberg *et al.*, 2000). Mais, comme nous l'avons vu, un certain nombre de patients ne connaissent pas d'amélioration symptomatique significative avec ces différents traitements. Cette situation souligne toute la complexité de la physiopathologie du TOC et la nécessité d'approfondir nos connaissances physiopathologiques actuelles pour améliorer les stratégies thérapeutiques déjà existantes ou développer de nouvelles voies thérapeutiques. Les dernières avancées dans le domaine de la neuro-imagerie apparaissent particulièrement pertinentes pour venir enrichir ces connaissances physiopathologiques.

Le premier chapitre de cette thèse a pour objet de montrer comment nos connaissances phénoménologiques et physiologiques ont amené à considérer l'implication des circuits fronto-sous-corticaux dans le TOC. Le deuxième chapitre expose les objectifs de la thèse. Notre travail consacrée aux altérations anatomiques des voie thalamo-corticales associées au TOC est présentée dans le troisième chapitre. Nous y décrivons les résultats de deux méta-analyses d'imagerie anatomique et d'une étude originale de neuro-imagerie volumétrique. Dans le quatrième chapitre, nous exposons nos résultats visant à identifier les altérations fonctionnelles des voies thalamo-corticales dans le TOC à travers des approches méthodologiques complémentaires. Nous y détaillons un travail de méta-analyse des études d'imagerie fonctionnelle, un travail expérimental chez le primate basé sur des manipulations pharmacologiques intra-cérébrales, puis un travail expérimental chez l'homme reposant sur le développement d'une tâche comportementale originale couplée à l'imagerie fonctionnelle. Dans le cinquième chapitre, nous montrons comment les relations entre les altérations anatomiques et les altérations fonctionnelles permettent un éclairage nouveau sur la physiopathologie du TOC. Enfin, dans notre sixième et dernier chapitre, nous tentons de montrer l'intérêt d'insérer ces données de physiopathologie cérébrale dans un modèle plus élargi prenant en considération les résultats obtenus dans d'autres domaines de recherche physiopathologique.

1. Approche physiopathologique actuelle

1.1. Bases phénoménologiques

L'approche phénoménologique du TOC est essentielle pour comprendre les processus cognitifs, émotionnels et motivationnels engagés dans l'expression des symptômes obsessionnels et compulsifs. Les obsessions sont des idées intrusives apparaissant le plus souvent au patient comme un phénomène pathologique, émanant de sa propre activité psychique et persistant malgré ses efforts pour s'en débarrasser. Elles sont ainsi de caractère « égodystonique » dans la mesure où le contenu des pensées obsédantes est considéré comme étranger au patient, en désaccord avec ses propres croyances et valeurs. Les compulsions sont des comportements répétitifs auxquels le patient ne peut résister, se sentant dans l'obligation de les accomplir. Elles traduisent, en général, la lutte contre les obsessions avec le but de réduire ou neutraliser la charge anxieuse associée à la pensée obsédante.

Les obsessions pourraient être liées à une surestimation des conséquences négatives auxquelles une action peut exposer dans certaines situations (Pigott *et al.*, 1994 ; Rasmussen et Eisen, 1992). Le doute obsessionnel, qui est à distinguer du contenu même des pensées obsédantes, peut être conçu comme la perception permanente ou récurrente par le patient d'être en situation d'erreur (« something is wrong » des Anglo-Saxons) (Schwartz, 1998). Ainsi, le doute naît de l'erreur que le patient aurait commise en surévaluant le risque de survenue d'événements préjudiciables suite à l'exécution d'une action.

Par exemple, dans un cas d'obsession à thème agressif, le patient peut craindre de provoquer un accident de la voie publique en conduisant. Son questionnement va alors se porter sur la qualité de l'évaluation qu'il a pu faire de la probabilité de survenue du supposé accident. L'absence de réponse à cette question génère le doute obsessionnel qui entraîne l'anxiété.

Les compulsions apparaissent alors comme des réponses comportementales destinées à soulager l'anxiété provoquée par l'obsession en tentant de mettre fin aux signaux d'erreur perçus. Elles visent à prévenir ou à réduire le risque de survenue des conséquences prédites comme négatives de certaines actions. Il s'agit aussi de s'assurer par la vérification que le risque de survenue d'un événement grave dans une situation donnée est réellement surestimé. Le patient porte toute son attention sur l'acte compulsif qu'il est en train d'accomplir afin de s'affranchir de la moindre erreur dans son exécution, de pouvoir en extraire toutes les informations indispensables à la levée du doute obsessionnel et en conserver une trace

mnésique. En ce qui concerne l'exemple choisi, le patient doit revenir à plusieurs reprises sur le lieu supposé de l'accident pour gagner en certitude sur l'absence de sa survenue.

Le soulagement ressenti, une fois la réponse compulsive émise, reste souvent transitoire, l'incertitude étant aussitôt réalimentée par le flot des préoccupations obsédantes. Le patient est alors conduit à reproduire en boucle ce comportement pour obtenir un soulagement durable qui peut être perçu comme une forme de récompense.

Ces aspects phénoménologiques supposent l'exacerbation de certaines fonctions cognitives comme le sens donné à l'information reçue et à sa représentation, à l'anticipation et à la détection des erreurs, mais aussi l'implication des processus émotionnels, motivationnels et de récompense dans le TOC (Aouizerate *et al.*, 2004). Cette approche phénoménologique suggère ainsi la participation des boucles orbitofrontales et cingulaires antérieures dans la physiopathologie du TOC (voir **Figure 1**, page 33) (Schwartz, 1998 ; Aouizerate *et al.*, 2004a).

1.2. Boucles orbitofrontales et cingulaires antérieures

Le cortex orbitofrontal (COF) comprend deux régions fonctionnellement bien distinctes. La première, ventrale et latérale, est impliquée dans un certain nombre de fonctions cognitives comme la détection des erreurs (Rosenkilde *et al.*, 1981 ; Rubin *et al.*, 1992) ou la sélection et la comparaison de stimuli environnementaux selon la signification qui leur est attribuée (Ramnani et Owen, 2004). Ces processus sont des éléments essentiels de la prise de décision permettant de répondre au mieux aux buts et objectifs fixés (Krawczyk, 2002). La seconde région du COF, ventrale et médiane, joue un rôle majeur dans la gestion des processus émotionnels et motivationnels, autre aspect important de la prise de décision (Davidson et Irwin, 1999). Suite à la présentation d'un stimulus et à la saisie des informations relatives à ce dernier, cette région ventro-médiane permet l'expression d'un état émotionnel et motivationnel interne qui va entraîner l'émergence d'un comportement de telle sorte que l'expérience émotionnelle ressentie et le comportement généré soient les plus adaptés au contexte. Cette adéquation résulte de la mise en jeu de processus de modulation et ou d'inhibition tenant compte du sens conféré au stimulus (Phillips *et al.*, 2003). Le cortex préfrontal ventro-médian permet également de pouvoir se construire des représentations mentales de tels états émotionnels en dehors de toute exposition aux stimuli. Sur la base des expériences passées, ces représentations jouent un rôle important dans les décisions et les comportements qui en résultent (Davidson et Irwin, 1999).

Le cortex cingulaire antérieur (CCA) est un centre d'intégration cognitif et émotionnel qui se situe au carrefour des systèmes associatif et limbique. Il se compose de deux régions, l'une dorsale à orientation cognitive, l'autre ventrale et rostrale plus spécifiquement impliquée dans les dimensions émotionnelles et motivationnelles du comportement (Bush *et al.*, 2000). La région dorsale participe à un grand nombre de fonctions cognitives, dont la détection des erreurs. Il peut s'agir d'une détection de l'erreur par le sujet lui-même, une fois la réponse comportementale émise, à moins que cette détection de l'erreur n'émane d'une information extérieure (Holroyd *et al.*, 2004). Cette région dorsale du CCA intervient également dans la gestion des situations dites de « haut conflit » qui placent le sujet en condition d'erreur potentielle. Elle permet la sélection de réponses comportementales destinées à éviter ou corriger l'erreur commise par « haut contrôle cognitif » impliquant un recrutement du cortex préfrontal dorsolatéral (Kerns *et al.*, 2004). Tout cela requiert de façon impérative la mise en jeu des ressources attentionnelles et mnésiques (mémoire de travail), l'objectif étant pour le sujet de fixer son attention sur la séquence comportementale qu'il accomplit et d'accroître ses performances (Procyk *et al.*, 2000). Le CCA dorsal joue également un rôle important dans le processus d'anticipation qui fait appel à une certaine flexibilité cognitive (Bush *et al.*, 2000). L'anticipation permet de réduire la probabilité de faire une erreur dans une situation donnée par l'établissement de la relation entre la réponse comportementale et ses conséquences. Elle permet en quelque sorte de prendre les devants et de se prémunir du risque d'erreur dans une tâche comportementale donnée. Ce phénomène d'anticipation renvoie également aux représentations que le sujet s'est construit au fil des expériences accumulées dans des situations proches (Davidson et Irwin, 1999). La région ventrale et rostrale du CCA est étroitement connectée au COF ventromédian et autres structures limbiques comme l'amygdale, l'hippocampe ou le striatum ventral (voir **Figure 1**, page 33) (Bush *et al.*, 2000). Elle permet d'attirer l'attention sur le vécu émotionnel de façon à en prendre conscience ou connaissance et à pouvoir lui attribuer plus clairement certains qualificatifs. Ce CCA ventral est aussi impliqué dans la régulation des réponses neurovégétatives et neuroendocriniennes entourant la perception des émotions par ses projections sur l'hypothalamus (Bush *et al.*, 2000).

Le striatum est un lieu de convergence et d'intégration des informations éparées et diffuses en provenance du cortex (voir **Figure 1**, page 33). Dans sa région dorsale, il participe à la programmation des mouvements volontaires, notamment ceux résultant de l'initiation et de l'exécution de séquences comportementales dites routinières (Jogs *et al.*, 1999). Il s'agit d'actes que tout sujet réalise de façon si régulière au quotidien qu'il les produit « sans effort

conscient ». Dans sa région ventrale, il intervient davantage dans la sélection des informations pertinentes qui ont un lien plus direct avec l'obtention d'une récompense. Il permet de répondre plus rapidement et efficacement à de telles informations de façon à préparer et initier la réponse comportementale la plus adaptée au contexte (Hassani *et al.*, 2001). Tout cela ne peut se faire sans une intégration cognitive et émotionnelle des conséquences de l'action au niveau cortical et renvoie en ce sens au modèle « acteur/critique » (Sutton et Barto, 1998). L'« acteur », en émettant un comportement, exerce en quelque sorte un contrôle sur l'environnement. Il reçoit en retour un certain nombre de renseignements par l'évaluation des conséquences de l'action (« critique »), lui permettant d'ajuster la réponse comportementale qui suit et de répondre aux attentes qu'il s'était fixées à l'origine.

Pallidum et thalamus, quant à eux, n'ont fait l'objet que de peu de travaux s'intéressant précisément à leurs propriétés fonctionnelles. Il a néanmoins pu être identifié au sein du pallidum externe des territoires limbiques impliqués dans l'apparition de comportements stéréotypés ainsi que des territoires plus associatifs qui participent à la production d'une hyperactivité désordonnée (Grabli *et al.*, 2004).

Sur la base de nos connaissances physiologiques des boucles fronto-sous-corticales, la phénoménologie du TOC conduit à faire l'hypothèse de l'implication des boucles cingulaires antérieures et orbitofrontales dans la médiation des symptômes obsessionnels et compulsifs. L'utilisation de la neuro-imagerie en psychiatrie permet de tester ces hypothèses mais aussi d'affiner notre connaissance des régions cérébrales impliquées dans le TOC, selon les différentes techniques de neuro-imagerie employées et leurs spécificités.

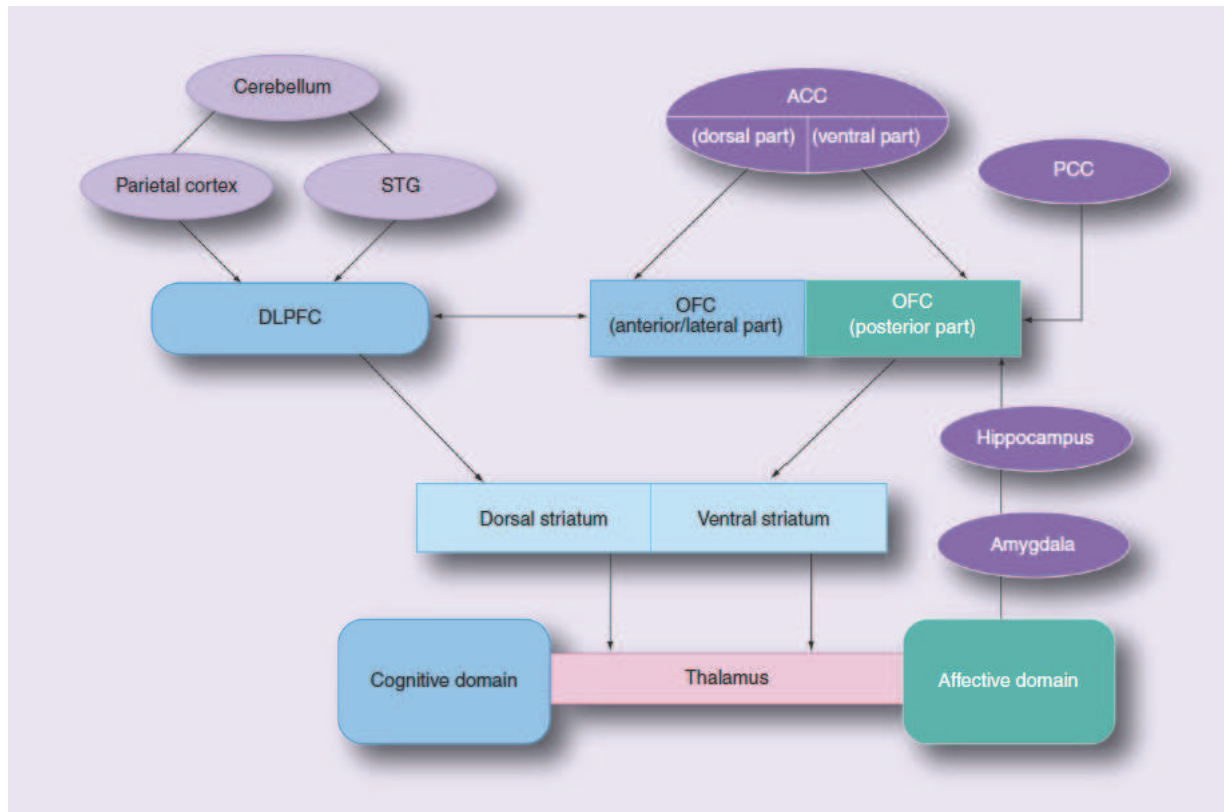


Figure 1. Circuits neuraux susceptibles d'être impliqués dans la physiopathologie du TOC (d'après Kwon *et al.*, 2009).

Aouizerate B, Rotgé JY, Bioulac B, Tignol J. Apport actuel des neurosciences à travers une nouvelle lecture clinique du trouble obsessionnel compulsif. *L'Encéphale* 2007;33:203-210.

Apport actuel des neurosciences à travers une nouvelle lecture clinique du trouble obsessionnel compulsif

B. AOUIZERATE ⁽¹⁾, J.Y. ROTGÉ ⁽¹⁾, B. BIOULAC ⁽²⁾, J. TIGNOL ⁽¹⁾

Tirés à part : B. Aouizerate (à l'adresse ci-dessus).

Present contribution of neurosciences to a new clinical reading of obsessive-compulsive disorder

Obsessive-compulsive disorder (OCD), that affects 2 to 3 % of the general population, is characterized by recurrent intrusive thoughts and repetitive, time-consuming behaviors. It is a severely incapacitating mental illness that causes profound impairment in psychosocial functioning and quality of life. Although the physiopathology of OCD is still far from resolved, the existence of a biological basis for OCD is now clearly established and should be interpreted from phenomenological considerations, on the one hand, and in the light of our increasing knowledge of the physiology of cortico-subcortical functional loops, on the other. In a phenomenological view, the heart of the obsessional process is the subject's underlying impression that « something is wrong ». In other words, obsessions may be thought of as the permanent perception of a mistake and/or error in certain behavioral situations. Compulsions occur as behavioral responses aimed at relieving the tensions or anxiety generated by the situation. If obtained, this relief may be felt to be a form of reward. Nevertheless, it is only transient, thereby creating a feeling of considerable anxiety. This contributes to immediately reproducing the behavior in a cyclic manner, on the basis of an internal motivational state through an expectation of the reward. Therefore, it can be assumed that several malfunctioning processes are altered within the OCD : 1) error recognition ; and, 2) emotion and motivation. This suggests that there is a dysfunction of the brain regions mediating these cognitive and emotional functions. Experimental neurophysiology in laboratory animals indicates the central role of the fronto-subcortical circuits originating in the orbitofrontal and anterior cingulate cortices, respectively. The orbitofrontal cortex (OFC) and ventromedial areas are involved in appraisal of the emotional and motivational values of environmental information, and in integrating the subject's prior experience, which is crucial in decision-making. The OFC also contributes to the selection, comparison and judgment of stimuli and error detection. The anterior cingulate cortex (ACC) is comprised of 1) a ventral or affective region that could keep attention on the internal emotional and motivational status and regulation of autonomic responses, and 2) a dorsal and cognitive region that serves a wide range of functions including attention, working memory, error detection, conflict monitoring, response selection, and anticipation of incoming information. Ventral striatum, that is intimately connected to the OFC and ACC, participates in the preparation, initiation and execution of behavioral responses oriented toward reward delivery following the cognitive and emotional integration of behaviorally relevant information at the cortical level. Functional imaging research in humans has shown an increased functional activity in the OFC, ACC, head of the caudate nucleus and thalamus in OCD patients. These functional abnormalities have been found in basal conditions and during provocation tests. Moreover, the therapeutic efficacy of antidepressants with preponderant serotonin-reuptake inhibiting properties and cognitive-behavioral therapies seems to be associated with a progressive reduction in activity of the OFC, ACC and the caudate nucleus. Therefore, these observations are suggestive of the responsibility of 5HT neurotransmission in the dysfunction of the frontal-subcortical loops that emanate from the OFC and ACC. However, several lines of research suggest that the dopamine system, with which 5HT interacts, may play a major role in the expression of OC symptoms. In conclusion, it seems that in OCD there is a dysfunction of the brain regions that belong to the orbitofrontal and anterior cingulate loops in view of evidence obtained from separate and complementary approaches.

Key words : Anterior cingulate cortex ; Emotion/motivation ; Error detection ; Obsessive-compulsive disorder ; Orbitofrontal cortex.

(1) Service de Psychiatrie d'Adultes du Professeur Tignol, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Centre Hospitalier Charles Perrens, Centre Carrière, 121, rue de la Bécade, 33076 Bordeaux, France.

(2) Laboratoire de Neurophysiologie (CNRS UMR 5543), Université Victor Segalen Bordeaux 2.

Travail reçu le 18 août 2006 et accepté le 16 novembre 2006.

Résumé. Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est une affection fréquente touchant 2 à 3 % de la population générale. Il s'agit d'un trouble anxieux invalidant d'évolution le plus souvent chronique. Les obsessions sont définies par l'irruption intrusive et incessante dans la pensée d'une idée qui entraîne une anxiété importante. Les compulsions sont des comportements, répétitifs ou ritualisés, visant à neutraliser ou à réduire la charge anxieuse provoquée par l'émergence des pensées obsédantes. L'approche phénoménologique du TOC oriente vers l'altération d'un certain nombre de fonctions, détection des erreurs, processus émotionnels, motivationnels et de récompense. Ceci suggère l'implication des circuits cortico-striato-pallido-thalamo-corticaux dans la physiopathologie de cette affection, et notamment ceux mettant en jeu le cortex orbito-frontal et le cortex cingulaire antérieur dans l'étiopathogénie du TOC, à la lumière de nos connaissances actuelles des relations structure-fonction issues des données de la neurophysiologie expérimentale chez l'animal, complétées par les travaux de neuro-imagerie fonctionnelle chez l'homme. C'est précisément cette démarche physiopathologique interrogeant en permanence ce que l'on sait de la clinique du TOC que nous nous proposons d'adopter dans ce travail de revue.

Mots clés : Cortex cingulaire antérieur ; Cortex orbitofrontal ; Détection de l'erreur ; Émotion/motivation ; Trouble obsessionnel compulsif.

INTRODUCTION

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est une affection psychiatrique relativement fréquente. En population générale, des études comme l'« *Epidemiologic Catchment Area* » (ECA) réalisées aux États-Unis sous l'égide de l'Institut National de la Santé Mentale (*National Institute of Mental Health*, NIMH) indiquent une prévalence du TOC de 1,9 à 3,3 % sur la vie entière (55, 68) et de 0,7 à 2,1 % sur 6 mois (9). Il figure ainsi au 4^e rang derrière la dépression majeure, les phobies et l'abus/dépendance des substances psychoactives (53). Si le TOC semble affecter de façon égale hommes et femmes (50), des différences sont malgré tout observées pour ce qui est de l'âge de début de la maladie plus précoce chez les hommes (17-18 ans) que chez les femmes (21-23 ans) (11, 52).

Le TOC est rarement une pathologie isolée, mais est le plus souvent associé à d'autres affections psychiatriques parmi lesquelles les troubles de l'humeur, avec la dépression majeure (67 %) ou le trouble bipolaire (13 %), et les troubles anxieux, qu'il s'agisse des phobies spécifiques (22 %), de la phobie sociale (18 %) ou du trouble panique (12 %). Une forte comorbidité vie entière est également retrouvée avec les troubles des conduites alimentaires (17 %) ou ceux liés à l'utilisation de substances psychoactives comme l'alcool (14 %), sans oublier un lien privilégié avec la maladie de Gilles de la Tourette dans 7 % des cas (46, 53).

En dépit de l'hétérogénéité clinique de la maladie, les symptômes obsessionnels compulsifs répondent à une

classification en quatre facteurs. Le premier regroupe les obsessions à thème agressif, sexuel, religieux ou somatique et compulsions de vérification. Le second correspond aux obsessions de symétrie, d'ordre et d'exactitude ou encore celles dites « à pensées magiques », qui font intervenir la notion d'un malheur qui pourrait frapper les proches du sujet, ainsi qu'aux conduites compulsives d'ordre, de rangement et de comptage. Le troisième comprend les obsessions de contamination, saleté et souillure et les compulsions de lavage et de nettoyage. Le quatrième enfin est constitué des obsessions/compulsions centrées sur l'accumulation/collection (35). En termes de fréquence et par ordre décroissant, sont retrouvées les obsessions de contamination (45 %), les obsessions somatiques (36 %), les obsessions d'ordre et de symétrie (31 %), puis les obsessions à thématique agressive (28 %) et sexuelle (26 %). Les compulsions de vérification sont les plus fréquentes (63 %). Viennent ensuite les rituels de lavage/nettoyage (50 %), puis ceux ayant pour objet le fait de compter (36 %), d'aligner/ranger (28 %) et d'accumuler/collectionner (18 %) (53). Les obsessions/compulsions appartenant aux premiers et deuxièmes facteurs sont associées à un âge de début assez précoce de la maladie, avant 16 ans (23, 42). Les obsessions/compulsions correspondant au premier facteur se caractérisent aussi par une comorbidité plus importante, notamment avec la dépression, alors que les obsessions/compulsions liées aux second et troisième facteurs entretiennent des relations plus étroites avec, respectivement, les troubles bipolaires et le trouble panique avec agoraphobie d'une part, et les troubles des conduites alimentaires de l'autre (23).

Si le TOC, après un début le plus souvent insidieux, s'exprime initialement par intermittence avec des phases d'exacerbation symptomatique entrecoupées de périodes de rémission, son évolution tend davantage vers la chronicité après plusieurs années. Ceci n'exclut pas la possibilité d'une aggravation des manifestations au fil du temps (51, 63). Le retentissement sur le fonctionnement socio-professionnel et familial est alors important, d'où une fréquence plus marquée des sujets séparés, divorcés ou sans emploi (29), et une détérioration majeure de la qualité de vie (32). Mais le développement récent de la psychopharmacologie, avec l'avènement des antidépresseurs de la classe des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), et l'essor des thérapies cognitivo-comportementales (TCC), ont permis de transformer le pronostic péjoratif de la maladie dans un nombre non négligeable de cas (70-80 %) (21, 47).

Dans ce contexte, on comprend mieux l'engouement croissant des neurosciences cliniques et expérimentales, ces deux dernières décennies, pour une meilleure compréhension de l'étiopathogénie du TOC. La recherche, et notamment l'enrichissement permanent de nos connaissances sur les relations structure-fonction, ainsi que l'apport récent de la neuro-imagerie, permettent actuellement de mieux appréhender la physiopathologie de ce trouble et de proposer une hypothèse basée essentiellement sur l'approche anatomo-fonctionnelle. Cette démar-

che vise, dans un premier temps, à essayer de définir les processus cognitifs et/ou émotionnels occupant une place centrale dans la pathogénie du TOC, au vu de ce que l'on sait de sa clinique. Elle tente ensuite d'identifier les régions ou structures cérébrales sous-tendant ces divers processus et dont le fonctionnement serait *a priori* altéré dans le TOC, en confrontant les données de la neurophysiologie expérimentale chez l'animal à celles de la neuro-imagerie fonctionnelle chez l'homme. En perspective, certains déterminants de ces perturbations sont abordés avec un bref regard porté sur les aspects neurochimiques comme trait d'union entre processus dysfonctionnels et régions cérébrales d'intérêt. C'est cette réflexion physiopathologique, faisant référence de façon incessante à la clinique, que nous tentons de développer dans les paragraphes qui suivent.

BASES PHÉNOMÉNOLOGIQUES

Les obsessions sont définies par l'irruption intrusive et incessante dans la pensée d'une idée, d'une impulsion ou d'une représentation apparaissant le plus souvent au sujet comme un phénomène pathologique, émanant de sa propre activité psychique et persistant malgré tous ses efforts pour s'en débarrasser. Elles sont ainsi le plus souvent de caractère « égodystistique » en ce sens que le sujet interprète le contenu des pensées obsédantes comme étranger à lui-même, en désaccord avec ses propres croyances et valeurs. Les compulsions sont des comportements répétitifs auxquels le sujet ne peut résister, se sentant dans l'obligation de les accomplir. Elles traduisent, en général, la lutte contre les obsessions, leur seul but étant de réduire et/ou neutraliser la charge anxieuse résultant de l'émergence des pensées obsédantes.

Ces définitions amènent à considérer que les obsessions sont plus précisément liées à une surestimation des conséquences négatives auxquelles une action peut exposer dans certaines situations (46, 53). Le doute obsessionnel, qui est à distinguer du contenu même des pensées obsédantes, peut être conçu comme la perception permanente ou récurrente par le sujet d'être en situation d'erreur (« *something is wrong* » des anglo-saxons) (61). En d'autres termes, le doute naît de l'erreur que le sujet aurait commise en surévaluant le risque de survenue d'un événement défavorable et préjudiciable suite à l'exécution d'un comportement donné. À titre d'exemple, dans le cas d'obsessions à thème d'exactitude, dont le contenu est parfois mental, le sujet peut être assiégé par la peur de ne pas comprendre précisément ce qu'il lit ou ce que l'interlocuteur peut dire lors d'un échange verbal. Il perçoit alors des signaux d'erreur qui viennent alimenter le doute obsessionnel le conduisant à s'interroger sur ses capacités même de compréhension. Dans le cadre d'obsessions portant sur des thèmes agressifs, le sujet émet la crainte, par exemple, de provoquer en conduisant, par négligence, un accident de la voie publique. La question que le sujet se pose alors, sans pouvoir y apporter de réponse, porte sur la qualité de l'évaluation qu'il a pu faire de la probabilité de survenue du supposé accident. Il est clair que ce che-

minement de la pensée, de forme purement interrogative et probabiliste, s'applique parfaitement aux autres types d'obsessions précédemment évoqués. C'est précisément sur cette absence de réponse précise à la question posée que repose le doute obsessionnel générant l'anxiété. Les compulsions apparaissent alors comme des réponses comportementales destinées à soulager l'anxiété provoquée par la mise en situation en tentant de mettre fin aux signaux d'erreur que le sujet repère. Elles visent soit à prévenir, comme c'est le cas des compulsions de collection et d'accumulation, soit à réduire, par la réalisation de rituels de lavage et de nettoyage, les conséquences prédites comme négatives de certaines actions. Il s'agit aussi de s'assurer, par la vérification, que le risque de survenue d'un événement grave dans une situation donnée est réellement surestimé. Le sujet porte toute son attention sur l'acte compulsif qu'il est en train d'accomplir afin de s'affranchir de la moindre erreur dans son exécution, de pouvoir en extraire toutes les informations indispensables à la levée du doute obsessionnel et en conserver une trace mnésique. En ce qui concerne les exemples choisis, le sujet se doit de lire et relire de façon inlassable ce qui lui semble échapper à sa propre compréhension, de la même façon qu'il va demander à l'interlocuteur de répéter à plusieurs reprises ce qu'il a pu dire, afin d'avoir plus de certitude sur sa capacité à comprendre. Il en sera de même pour le risque exact de survenue de l'accident, avec des retours répétés sur son lieu supposé. Néanmoins, le soulagement ressenti, une fois la réponse compulsive émise, reste souvent transitoire, l'incertitude étant aussitôt réalimentée par le flot des préoccupations obsédantes. Le sujet est alors amené à reproduire en boucle ce comportement sur la base d'un état émotionnel et motivationnel interne orienté vers l'obtention d'un soulagement plus durable qui peut être conçu comme une forme de récompense.

Ces aspects phénoménologiques supposent l'exacerbation d'un certain nombre de fonctions cognitives dans le TOC, qu'elles soient liées au sens attribué à l'information reçue et à sa représentation, à l'anticipation, à la détection des erreurs, à l'attention ou à la mémoire de travail. Ils suggèrent également toute l'importance des processus émotionnels, motivationnels et de récompense (3). Une telle approche oriente donc vers le rôle potentiel des circuits cortico-striato-pallido-thalamo-corticaux dans la physiopathologie de cette affection. Parmi ceux-ci, les circuits trouvant leur origine au niveau du cortex orbito-frontal (COF) et du cortex cingulaire antérieur (CCA), et dont l'organisation anatomique est illustrée sur la *figure 1*, ont été proposés comme étroitement impliqués dans la production des symptômes obsessionnels compulsifs (3, 61).

APPROCHE ANATOMO-FONCTIONNELLE

Aspects fonctionnels

Les données actuelles de la neurophysiologie expérimentale chez l'animal ont contribué à apporter un éclairage

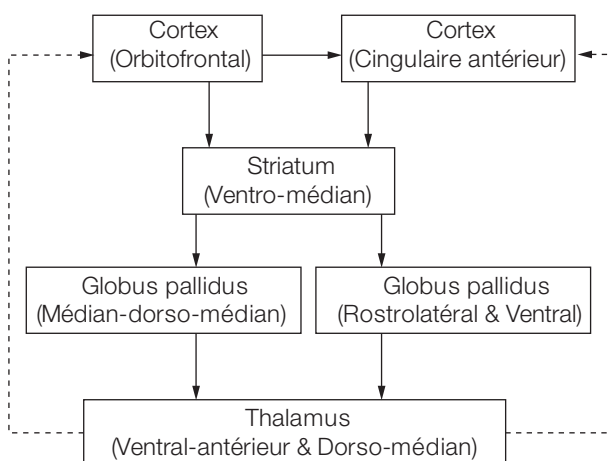


FIG. 1. — Organisation anatomique générale des boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales prenant connaissance au sein du cortex orbitofrontal et du cortex cingulaire antérieur [adapté de Aouizerate et al. (4)].

nouveau sur les diverses fonctions dévolues à chacune des régions corticales et sous-corticales faisant partie intégrante des boucles fronto-sous-corticales précitées.

Le COF comprend deux régions fonctionnellement bien distinctes. La première, ventrale et latérale, est plus directement impliquée dans un certain nombre de fonctions cognitives comme la détection des erreurs (56, 67), ou encore la sélection et la comparaison des stimuli environnementaux sur la base de la signification qui leur est attribuée au terme de l'évaluation sensorielle qui en est faite (49). Ces aspects représentent d'ailleurs un des processus essentiels de la prise de décision en permettant de répondre au mieux aux buts et objectifs fixés (33). La seconde région du COF, ventrale et médiane, joue un rôle majeur dans la gestion des processus émotionnels et motivationnels, autre aspect important de la prise de décision (18). Suite à la présentation d'un stimulus et à la saisie des informations relatives à ce dernier, cette région du COF permet l'expression d'un état émotionnel et motivationnel interne qui va entraîner chez le sujet l'émergence d'un comportement, de sorte que l'expérience émotionnelle ressentie et le comportement généré soient le plus adaptés au contexte. Cette adéquation résulte de la mise en jeu de processus de modulation et/ou d'inhibition tenant compte du sens conféré au stimulus (45). Il est également opportun de pouvoir se construire des représentations mentales de tels états émotionnels en dehors de toute exposition aux stimuli habituellement générateurs de ces états, représentations destinées à être enregistrées en mémoire à court terme et long terme à travers les liens anatomiques et fonctionnels unissant le cortex préfrontal ventro-médian à l'hippocampe. On connaît d'ailleurs toute l'importance de ces représentations, intégrant les expériences passées immédiates ou plus anciennes, dans les décisions et la genèse des comportements qui en résultent (18).

Le CCA est un centre d'intégration cognitivo-émotionnel dans la mesure où il se situe au carrefour des systèmes

associatif et limbique. Il se compose de deux régions, l'une dorsale à orientation cognitive, l'autre ventrale et rostrale plus spécifiquement impliquée dans les dimensions émotionnelles et motivationnelles du comportement (13). La région dorsale participe à un grand nombre de fonctions cognitives dont la détection des erreurs. Il peut s'agir d'une détection de l'erreur par le sujet lui-même, une fois la réponse comportementale émise, à moins que cette détection de l'erreur n'émane d'une information extérieure (27). Cette région dorsale du CCA intervient également dans la gestion des situations dites de « haut conflit » qui placent le sujet en condition d'erreur potentielle. Elle permet la sélection de réponses comportementales destinées à éviter ou corriger l'erreur commise par « haut contrôle cognitif » impliquant un recrutement du cortex préfrontal dorsolatéral (30). Tout ceci requiert de façon impérative la mise en jeu des ressources attentionnelles et mnésiques (mémoire de travail), l'objectif étant pour le sujet de fixer son attention sur la séquence comportementale qu'il accomplit et d'accroître ses performances (48). Le CCA dorsal se voit également investi d'un rôle important dans ce qui relève de l'anticipation (13) faisant appel à une certaine flexibilité cognitive. Celle-ci tend à réduire la probabilité de faire une erreur dans une situation donnée en établissant une relation plus immédiate entre la réponse comportementale et ses conséquences. Elle permet en quelque sorte de prendre les devants et de se prémunir au mieux du risque d'erreur dans une tâche comportementale donnée. Ce phénomène d'anticipation renvoie également aux représentations que le sujet s'est construit au fil des expériences accumulées dans la même situation ou dans des situations proches (18). La région ventrale et rostrale du CCA est étroitement connectée au COF dans sa partie ventro-médiane, et autres structures limbiques, comme notamment l'amygdale, l'hippocampe ou encore le striatum ventral (noyau accumbens) (13). Elle permet d'attirer l'attention sur le vécu émotionnel de façon à en prendre conscience ou connaissance et pouvoir lui attribuer plus clairement certains qualificatifs (15). Ce CCA ventral est aussi impliqué dans la régulation des réponses neurovégétatives et neuroendocriniennes entourant la perception des émotions, de par ses projections sur l'hypothalamus (13).

Le striatum est un lieu de convergence et d'intégration des informations éparses et diffuses en provenance du cortex. Dans sa région dorsale, il participe à la programmation des mouvements volontaires, notamment ceux résultant de l'initiation et de l'exécution de séquences comportementales dites routinières ou d'habitude (28). Il s'agit d'actes que tout sujet réalise de façon si régulière au quotidien qu'il les produit « sans effort conscient » (28). Dans sa région ventrale, il intervient davantage dans la sélection des informations pertinentes qui ont un lien plus direct avec l'obtention d'une récompense. Il permet de répondre plus rapidement et efficacement à de telles informations de façon à préparer et initier la réponse comportementale la plus adaptée au contexte (24). Tout ceci ne peut se faire sans une intégration cognitive et émotionnelle des conséquences de l'action au niveau cortical et renvoie en ce sens au modèle « acteur/critique » proposé

par Sutton et Barto (64). L'« acteur », en émettant un comportement, exerce en quelque sorte un contrôle, une pression sur l'environnement. Il reçoit, en retour, un certain nombre de renseignements à travers une évaluation des conséquences de l'action, ou « critique », lui permettant d'ajuster la réponse comportementale qui suit et de répondre aux attentes qu'il s'était fixées à l'origine.

Pallidum et thalamus, quant à eux, n'ont fait l'objet que de peu de travaux s'intéressant précisément à leurs propriétés fonctionnelles ; ont pu néanmoins être identifiés, au sein du pallidum externe, des territoires limbiques impliqués dans l'apparition de comportements stéréotypés, ainsi que des territoires plus associatifs qui participent à la production d'une hyperactivité désordonnée (22). L'exploration du thalamus centrée sur les noyaux ventral-antérieur et dorso-médian a permis de mieux comprendre leur importance dans l'émergence de deux types de réponses, les unes purement émotionnelles avec leurs corrélats neurovégétatifs, les autres d'expression comportementale marquées par l'émergence de séquences répétitives, complexes et finalisées (5). Ceci n'a rien d'étonnant si l'on considère que ces deux noyaux thalamiques sont connus pour entretenir des liens anatomiques privilégiés avec les COF et CCA (3, 4) (*figure 1*).

Neuro-imagerie fonctionnelle

La neurophysiologie clinique, à travers la neuro-imagerie chez l'homme, a permis d'apporter un éclairage nouveau sur la physiopathologie du TOC. Les principaux travaux menés dans ce cadre n'ont fait que souligner davantage l'importance des circuits orbito-frontal et cingulaire antérieur dans la survenue des symptômes obsessionnels compulsifs.

Les recherches menées dans le domaine fonctionnel à l'aide de la tomographie par émission de positrons (TEP), de la tomographie d'émission monophotonique (TEMP), ou encore de la résonance magnétique nucléaire fonctionnelle (IRMf), ont permis de montrer que plusieurs régions cérébrales des patients atteints de TOC présentaient une activité anormale, qu'il s'agisse de la région orbitale du cortex préfrontal, du CCA, du striatum (noyau caudé) ou du thalamus.

L'une des premières études réalisées a permis de mettre en évidence, grâce à l'utilisation de la TEP et du [^{18}F]fluorodéoxyglucose, une augmentation du métabolisme du COF gauche, avec une tendance non significative à droite, chez des patients atteints de TOC (6). Dans une seconde étude publiée par les mêmes auteurs un an plus tard, une augmentation, cette fois-ci, bilatérale du métabolisme au niveau du COF et de la tête du noyau caudé a été rapportée chez les patients obsessionnels (7). Des résultats similaires ont été obtenus, chez des patients présentant un TOC depuis l'enfance, avec une augmentation du métabolisme du COF, encore que limitée à gauche, s'accompagnant d'une élévation bilatérale du métabolisme au sein du CCA, le métabolisme des noyaux caudés n'étant, en revanche, pas modifié. Une corrélation

positive entre l'activité orbitale droite et la sévérité des symptômes obsessionnels compulsifs a été également notée (65). Une augmentation bilatérale de l'activité thalamique a été enfin retrouvée chez des patients présentant un diagnostic de TOC (44, 58).

Un grand nombre de travaux ont été réalisés en utilisant la TEMP et la mesure du débit sanguin cérébral pour apprécier l'activité cérébrale régionale. Bien que dans l'étude initiale de Machlin *et al.* (38), aucune altération de l'activité au sein du COF ou du noyau caudé n'ait été mise en évidence, une augmentation bilatérale du débit sanguin mesuré par le [$^{99\text{m}}\text{Tc}$]HMPAO au niveau de la région orbitale du cortex préfrontal a été retrouvée, contrastant avec une diminution de l'activité au niveau de la tête des noyaux caudés, ces anomalies fonctionnelles étant positivement corrélées à l'intensité des symptômes obsessionnels compulsifs (57). Les mêmes résultats ont été obtenus par des études plus récentes, encore que l'augmentation d'activité puisse prédominer du côté droit, voire même intéresser le CCA et/ou le thalamus (2, 34, 62).

Zohar *et al.* (69) ont, les premiers, étudié les effets de la provocation de symptômes obsessionnels compulsifs par exposition à un objet « contaminant » sur l'activité cérébrale régionale. Ils ont pu montrer une diminution du débit sanguin cérébral mesuré au niveau cortical par le ^{133}Xe chez des patients souffrant de TOC, cette réduction de l'activité corticale étant directement reliée à la gravité des manifestations cliniques. Néanmoins, l'ensemble des travaux ultérieurs va dans le sens d'une augmentation de l'activité au niveau du COF, du CCA, du noyau caudé et du thalamus droits et/ou gauches, qui serait positivement corrélée à la sévérité des symptômes lors d'épreuves de provocation, en utilisant du ^{15}O pour mesurer le débit sanguin régional (17, 54). Des résultats tout à fait similaires ont été obtenus à l'aide de l'IRMf avec une activation bilatérale du COF, du CCA et du noyau caudé lors de protocoles de provocation chez des patients obsessionnels (1, 12). Néanmoins, ces régions cérébrales semblent faire l'objet d'une activation différente selon la nature des manifestations présentées. C'est ainsi qu'une augmentation d'activité au niveau des COF et CCA ventral a été retrouvée chez les patients dits « accumulateurs » par opposition aux « vérificateurs » chez lesquels une activation préférentielle du CCA dorsal a été rapportée (40). Par contre, les patients « accumulateurs » montrent une activité moins importante au sein du noyau caudé et du thalamus comparés à ceux ne présentant pas cette forme de TOC (60).

L'efficacité des traitements antidépresseurs par IRS et des TCC est aujourd'hui clairement établie dans la prise en charge du TOC (21, 47). Plusieurs auteurs se sont intéressés à l'influence de ces diverses stratégies thérapeutiques sur l'activité cérébrale régionale en utilisant les techniques de neuro-imagerie fonctionnelle précitées. Dans une première étude, il a été mis en évidence une diminution du métabolisme du COF et du noyau caudé gauche chez des patients souffrant de TOC améliorés par 13 à 21 semaines de traitement par clomipramine (10). Des résultats comparables ont été retrouvés sur une population de patients obsessionnels traités pendant 8-

16 semaines par fluoxétine ou paroxétine avec efficacité (26, 59). La diminution progressive du métabolisme orbito-frontal est corrélée au degré d'amélioration clinique sous traitement par clomipramine ou fluoxétine prescrit pendant un an à des patients atteints de TOC (66). Il a été rapporté la même diminution du métabolisme au niveau du noyau caudé droit chez des patients avec un diagnostic de TOC répondant favorablement à 8-12 semaines de traitement par fluoxétine, paroxétine ou TCC (8, 59). Cette réduction progressive de l'activité fonctionnelle est encore retrouvée au niveau du thalamus chez des patients avec TOC bénéficiant d'un traitement de 12 semaines par fluvoxamine (25).

Certains auteurs se sont enfin consacrés à mieux définir le rôle du CCA dans la pathogénie du TOC, dans la perspective d'établir des relations plus intimes avec le processus de détection des erreurs. C'est ainsi qu'une activité fonctionnelle plus importante au sein du CCA a été observée chez les patients avec TOC lors de tâches comportementales les exposant à des erreurs éventuelles. Cette activation du CCA est provoquée par le fait, ou la seule conviction, d'avoir commis une erreur dans une situation donnée, sollicitant ainsi tant la région rostrale que dorsale du CCA (20, 39).

Sur la base de ces considérations, et en dépit des différences méthodologiques conduisant parfois à des résultats divergents, l'ensemble de ces travaux suggère que les symptômes obsessionnels compulsifs sont avant tout le fait d'un dysfonctionnement des boucles prenant naissance au niveau des COF et CCA.

PERSPECTIVES

Au-delà de cette approche anatomo-fonctionnelle suggérant l'existence d'une hyperactivité au sein des boucles orbito-frontale et cingulaire antérieure dans le TOC, il est intéressant d'essayer de mieux identifier les déterminants de cette hyperactivité en se basant sur un certain nombre de considérations issues de la neurochimie. On peut aussitôt évoquer le rôle central de la transmission sérotoninergique dans la genèse des manifestations obsessionnelles compulsives. Ainsi, les antidépresseurs, qui bloquent de façon préférentielle la recapture de la sérotonine, ont été démontrés les plus efficaces dans la prise en charge du TOC (47). Il a été également montré que les effets thérapeutiques des IRS sont associés à une réduction progressive de l'activité au sein de régions cérébrales comme le COF, le CCA, le noyau caudé ou encore le thalamus (8, 10, 25, 26, 66). L'administration d'agents pharmacologiques, comme la m-chlorophénylpyrèzine ou le sumatriptan, agissant par activation des autorécepteurs 5HT_{1D} présents au niveau des terminaisons axonales des neurones sérotoninergiques du raphé, est susceptible de provoquer une exacerbation de la sévérité des symptômes chez les patients avec TOC (4). Enfin, on connaît l'influence modulatrice du système sérotoninergique sur l'expression du comportement et sa flexibilité (16, 37), probablement *via* ses interactions fonctionnelles avec la

transmission dopaminergique, dont on peut ainsi supposer l'implication dans la pathogénie du TOC. Les antipsychotiques atypiques, en tant que bloqueurs des récepteurs de la dopamine, réduisent la sévérité des symptômes obsessionnels compulsifs lorsqu'ils sont utilisés en complément des IRS en cas d'efficacité partielle de ces derniers (14, 41). Il a été également rapporté l'existence de perturbations fonctionnelles de ce système de neurotransmission dopaminergique, laissant présager d'une augmentation de son activité dans le TOC, comme en atteste la mise en évidence par neuro-imagerie d'une élévation de la densité du transporteur de la dopamine contrastant avec une réduction du nombre des récepteurs D2 au sein du striatum (19, 31). Enfin, le rôle de la transmission dopaminergique dans la gestion des fonctions émotionnelles, motivationnelles et de récompense est bien établi (36), sans omettre son implication dans le processus de « critique » permettant une évaluation des conséquences du comportement (43) si l'on fait référence au modèle « acteur/critique » précédemment développé (64). Dans ce contexte, les obsessions peuvent être considérées comme résultant de la mise en jeu excessive ou inappropriée de ce processus de « critique » dans certaines situations (3, 4).

CONCLUSION

On perçoit toute la pertinence d'une démarche de recherche neurophysiologique permettant d'apporter un éclairage nouveau sur les bases physiopathologiques du TOC en partant de sa clinique. Une telle stratégie pourrait avoir des conséquences thérapeutiques dans la mesure où elle est susceptible d'ouvrir de nouvelles perspectives sur l'abord cognitif des pensées obsédantes et en souligner l'intérêt, en complément de ce qui est plus couramment pratiqué à travers les thérapies comportementales, qui s'adressent davantage aux conduites compulsives en essayant de contenir progressivement leur émergence. Cette approche cognitive est d'autant plus importante que certaines formes d'obsessions sont particulièrement rebelles aux antidépresseurs bloquant la recapture de la sérotonine, notamment les obsessions à thématique sexuelle et religieuse ou à « pensées magiques » (3) ; ceci n'a rien d'étonnant si l'on considère qu'il s'agit de préoccupations où la nature même de l'événement redouté renvoie aussitôt à des considérations d'ordre éthique et moral. On peut alors comprendre que le besoin de lever le doute lié à la surestimation du risque de survenue de cette catégorie d'événements soit encore plus impérieux et difficile à réduire que celui suscité par d'autres préoccupations. Une autre implication thérapeutique est le choix de la cible pour la stimulation cérébrale profonde aujourd'hui proposée dans les formes sévères, chroniques et résistantes de TOC avec des résultats encourageants bien que portant sur un nombre encore très limité de cas (3).

Références

- ADLER CM, McDONOUGH-RYAN P, SAX KW *et al.* fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 2000 ; 34 : 317-24.
- ALPTEKIN K, DEGIRMENCI B, KIVIRCIK B *et al.* Tc-99m HMPAO brain perfusion SPECT in drug-free obsessive-compulsive patients without depression. *Psychiatr Res* 2001 ; 107 : 51-6.
- AOUIZERATE B, GUEHL D, CUNY E *et al.* Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder : a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol* 2004 ; 72 : 195-221.
- AOUIZERATE B, GUEHL D, CUNY E *et al.* Updated overview of the putative role of serotonergic system in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005 ; 1 : 231-43.
- AOUIZERATE B, ROTGE JY, AMESTOY V *et al.* Role of the thalamus in compulsive-like behaviors in the primate (en préparation).
- BAXTER LR Jr, PHELPS ME, MAZZIOTTA JC *et al.* Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry* 1987 ; 44 : 211-8.
- BAXTER LR Jr, SCHWARTZ JM, MAZZIOTTA JC *et al.* Cerebral glucose metabolic rates in nondepressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988 ; 145 : 1560-3.
- BAXTER LR Jr, SCHWARTZ JM, BERGMAN KS *et al.* Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992 ; 49 : 681-9.
- BEBBINGTON PE. Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry (Suppl)* 1998 : 2-6.
- BENKELFAT C, NORDAHL TE, SEMPLER WE *et al.* Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. Patients treated with clomipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1990 ; 47 : 840-8.
- BOGETTO F, VENTURELLO S, ALBERT U *et al.* Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 1999 ; 14 : 434-41.
- BREITER HC, RAUCH SL, KWONG KK *et al.* Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996 ; 53 : 595-606.
- BUSH G, LUU P, POSNER MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000 ; 4 : 215-22.
- BYSTRITSKY A, ACKERMAN DL, ROSEN RM *et al.* Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine : a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 2004 ; 65 : 565-8.
- CARTER R. Mapping the mind. The Orion Publishing Group Limited (London), 1998.
- CLARKE HF, DALLEY JW, CROFTS HS *et al.* Cognitive inflexibility after prefrontal serotonin depletion. *Science* 2004 ; 304 : 878-80.
- COTTRAUX J, GERARD D, CINOTTI L *et al.* A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatr Res* 1996 ; 60 : 101-12.
- DAVIDSON RJ, IRWIN W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci* 1999 ; 3 : 11-21.
- DENYS D, VAN DER WEE N, JANSSEN J *et al.* Low level of dopaminergic D(2) receptor binding in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2004 ; 55 : 1041-5.
- FITZGERALD KD, WELSH RC, GEHRING WJ *et al.* Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005 ; 57 : 287-94.
- FOA EB, FRANKLIN ME, MOSER J. Context in the clinic : how well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination ? *Biol Psychiatry* 2002 ; 52 : 987-97.
- GRABLI D, MCCAIRN K, HIRSCH EC *et al.* Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates : I. Behavioural study. *Brain* 2004 ; 127 : 2039-54.
- HASLER G, LASALLE-RICCI VH, RONQUILLO JG *et al.* Obsessive-compulsive disorder symptom dimensions show specific relationships to psychiatric comorbidity. *Psychiatr Res* 2005 ; 135 : 121-32.
- HASSANI OK, CROMWELL HC, SCHULTZ W. Influence of expectation of different rewards on behavior-related neuronal activity in the striatum. *J Neurophysiol* 2001 ; 85 : 2477-89.
- HO PIAN KL, VAN MEGEN HJ, RAMSEY NF *et al.* Decreased thalamic blood flow in obsessive-compulsive disorder patients responding to fluvoxamine. *Psychiatr Res* 2005 ; 138 : 89-97.
- HOEHN-SARIC R, PEARLSON GD, HARRIS GJ *et al.* Effects of fluoxetine on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 1243-5.
- HOLROYD CB, NIEUWENHUIS S, YEUNG N *et al.* Dorsal anterior cingulate cortex shows fMRI response to internal and external error signals. *Nat Neurosci* 2004 ; 7 : 497-8.
- JOG MS, KUBOTA Y, CONNOLLY CI *et al.* Building neural representations of habits. *Science* 1999 ; 286 : 1745-9.
- KARNO M, GOLDING JM, SORENSON SB *et al.* The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988 ; 45 : 1094-9.
- KERNS JG, COHEN JD, MACDONALD AW, 3RD *et al.* Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 2004 ; 303 : 1023-6.
- KIM CH, KOO MS, CHEON KA *et al.* Dopamine transporter density of basal ganglia assessed with [¹²³I]IPT SPET in obsessive-compulsive disorder. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003 ; 30 : 1637-43.
- KORAN LM, THIENEMANN ML, DAVENPORT R. Quality of life for patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1996 ; 153 : 783-8.
- KRAWCZYK DC. Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neurosci Biobehav Rev* 2002 ; 26 : 631-64.
- LACERDA AL, DALGALARRONDO P, CAETANO D *et al.* Elevated thalamic and prefrontal regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder : a SPECT study. *Psychiatr Res* 2003 ; 123 : 125-34.
- LECKMAN JF, GRICE DE, BOARDMAN J *et al.* Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997 ; 154 : 911-7.
- LE MOAL M. Mesocorticolimbic dopaminergic neurons. Functional and regulatory roles. In : Bloom FE, Kupfer DJ, eds. *Psychopharmacology : The fourth generation of progress*. New York : Raven Press, 1995 : 283-94.
- LUCKI I. The spectrum of behaviors influenced by serotonin. *Biol Psychiatry* 1998 ; 44 : 151-62.
- MACHLIN SR, HARRIS GJ, PEARLSON GD *et al.* Elevated medial-frontal cerebral blood flow in obsessive-compulsive patients : a SPECT study. *Am J Psychiatry* 1991 ; 148 : 1240-2.
- MALTBY N, TOLIN DF, WORHUNSKY P *et al.* Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder : an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2005 ; 24 : 495-503.
- MATAIX-COLS D, WOODERSON S, LAWRENCE N *et al.* Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004 ; 61 : 564-76.
- MCDUGLE CJ, EPPERSON CN, PELTON GH *et al.* A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000 ; 57 : 794-801.
- MILLET B, KOCHMAN F, GALLARDA T *et al.* Phenomenological and comorbid features associated in obsessive-compulsive disorder : influence of age of onset. *J Affect Disord* 2004 ; 79 : 241-6.
- O'DOHERTY J, DAYAN P, SCHULTZ J *et al.* Dissociable roles of ventral and dorsal striatum in instrumental conditioning. *Science* 2004 ; 304 : 452-4.
- PERANI D, COLOMBO C, BRESSI S *et al.* [¹⁸F]FDG PET study in obsessive-compulsive disorder. A clinical/metabolic correlation study after treatment. *Br J Psychiatry* 1995 ; 166 : 244-50.
- PHILLIPS ML, DREVETS WC, RAUCH SL *et al.* Neurobiology of emotion perception I : The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 2003 ; 54 : 504-14.
- PIGOTT TA, L'HEUREUX F, DUBBERT B *et al.* Obsessive compulsive disorder : comorbid conditions. *J Clin Psychiatry* 1994 ; 55 (Suppl) : 15-27.
- PIGOTT TA, SEAY SM. A review of the efficacy of selective serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1999 ; 60 : 101-6.

48. PROCYK E, TANAKA YL, JOSEPH JP. Anterior cingulate activity during routine and non-routine sequential behaviors in macaques. *Nat Neurosci* 2000 ; 3 : 502-8.
49. RAMNANI N, OWEN AM. Anterior prefrontal cortex : insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat Rev Neurosci* 2004 ; 5 : 184-94.
50. RASMUSSEN SA, TSUANG MT. The epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1984 ; 45 : 450-7.
51. RASMUSSEN SA, TSUANG MT. Clinical characteristics and family history in DSM III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986 ; 143 : 317-22.
52. RASMUSSEN SA, EISEN JL. Epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1990 ; 51 (Suppl) : 10-3.
53. RASMUSSEN SA, EISEN JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992 ; 53 (Suppl) : 4-10.
54. RAUCH SL, JENIKE MA, ALPERT NM *et al.* Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994 ; 51 : 62-70.
55. ROBINS LN, HELZER JE, WEISSMAN MM *et al.* Lifetime prevalence of specific psychiatric disorders in three sites. *Arch Gen Psychiatry* 1984 ; 41 : 949-58.
56. ROSENKILDE CE, BAUER RH, FUSTER JM. Single cell activity in ventral prefrontal cortex of behaving monkeys. *Brain Res* 1981 ; 209 : 375-94.
57. RUBIN RT, VILLANUEVA-MEYER J, ANANTH J *et al.* Regional xenon 133 cerebral blood flow and cerebral technetium 99 m HMPAO uptake in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder and matched normal control subjects. Determination by high-resolution single-photon emission computed tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1992 ; 49 : 695-702.
58. SAXENA S, BRODY AL, HO ML *et al.* Cerebral metabolism in major depression and obsessive-compulsive disorder occurring separately and concurrently. *Biol Psychiatry* 2001 ; 50 : 159-70.
59. SAXENA S, BRODY AL, HO ML *et al.* Differential cerebral metabolic changes with paroxetine treatment of obsessive-compulsive disorder vs major depression. *Arch Gen Psychiatry* 2002 ; 59 : 250-61.
60. SAXENA S, BRODY AL, MAIDMENT KM *et al.* Cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive hoarding. *Am J Psychiatry* 2004 ; 161 : 1038-48.
61. SCHWARTZ JM. A role of volition and attention in the generation of new brain circuitry. Toward a neurobiology of mental force. *J Conscious Studies* 1999 ; 6 : 115-42.
62. SIMPSON S, BALDWIN B. Neuropsychiatry and SPECT of an acute obsessive-compulsive syndrome patient. *Br J Psychiatry* 1995 ; 166 : 390-2.
63. SKOOG G, SKOOG I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999 ; 56 : 121-7.
64. SUTTON RS, BARTO AG. Reinforcement Learning – An Introduction. Cambridge, Massachusetts : MIT Press, 1998.
65. SWEDO SE, SCHAPIRO MB, GRADY CL *et al.* Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1989 ; 46 : 518-23.
66. SWEDO SE, PIETRINI P, LEONARD HL *et al.* Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. Revisualization during pharmacotherapy. *Arch Gen Psychiatry* 1992 ; 49 : 690-4.
67. THORPE SJ, ROLLS ET, MADDISON S. The orbitofrontal cortex : neuronal activity in the behaving monkey. *Exp Brain Res* 1983 ; 49 : 93-115.
68. WEISSMAN MM, BLAND RC, CANINO GJ *et al.* The cross national epidemiology of obsessive compulsive disorder. The Cross National Collaborative Group. *J Clin Psychiatry* 1994 ; 55 (Suppl) : 5-10.
69. ZOHAR J, INSEL TR, BERMAN KF *et al.* Anxiety and cerebral blood flow during behavioral challenge. Dissociation of central from peripheral and subjective measures. *Arch Gen Psychiatry* 1989 ; 46 : 505-10.

2. Objectif

Le niveau de résistance aux traitements habituels rencontré dans le TOC commande une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques de cette affection. Il s'agit d'une étape indispensable à la nécessaire amélioration des stratégies thérapeutiques actuelles.

Le principal objectif de ma thèse est d'étudier et de définir le rôle des voies thalamo-corticales intéressant le COF et le CCA dans la pathogénie du TOC en vue d'en dégager les implications pour une meilleure compréhension générale de la physiopathologie du TOC. Pour cela, j'ai utilisé plusieurs outils complémentaires permettant d'appréhender cette problématique sous différents angles méthodologiques. Ainsi, je présenterai des travaux de méta-analyse des études de neuro-imagerie et des travaux expérimentaux chez l'animal et chez l'homme. En me basant sur ces résultats, je propose dans cette thèse d'apporter quelques éléments de réponse concernant 1) l'identification des altérations cérébrales anatomiques associées au TOC, 2) l'identification des altérations cérébrales fonctionnelles associées au TOC, 3) la relation entre les altérations anatomiques et fonctionnelles.

3. Altérations anatomiques des voies thalamo-corticales dans le TOC

3.1. Modifications des volumes cérébraux

3.1.1. Introduction

Plusieurs études ont rapporté des différences de volumes de certaines régions cérébrales entre des patients avec TOC et des témoins. Cependant, les résultats apparaissent fortement discordants d'une étude à l'autre selon les définitions anatomiques employées et les caractéristiques cliniques des populations incluses. Par exemple, les résultats concernant le volume striatal dans le TOC vont tantôt dans le sens d'une diminution (Robinson *et al.*, 1995 ; Rosenberg *et al.*, 1997), tantôt dans le sens d'une augmentation (Scarone *et al.*, 1992 ; Giedd *et al.*, 2000), voire d'une absence de modification (Aylward *et al.*, 1996 ; Kang *et al.*, 2004 ; Szeszko *et al.*, 2004 ; Riffkin *et al.*, 2005 ; Atmaca *et al.*, 2006 ; Atmaca *et al.*, 2007). Dans le but d'obtenir une information quantitative et objective de cette littérature discordante, nous avons réalisé une méta-analyse des études d'IRM volumétrique dans le TOC.

3.1.2. Méthodes

Une recherche systématique par mots-clé a été réalisée pour recenser les études d'IRM volumétrique publiées dans le TOC. L'ensemble des données cliniques et para-cliniques de chacune de ces études a été extraite. La taille d'effet, correspondant à la différence de moyennes standardisées, a été calculée pour chaque région cérébrale dont le volume a été mesuré par au moins trois équipes de recherche différentes. L'hétérogénéité entre les études a également été testée. Enfin, pour toute différence ou hétérogénéité significative, nous avons mené une méta-régression afin d'expliquer la différence ou l'hétérogénéité par les variables cliniques (âge, sexe, durée de la maladie, traitements médicamenteux, présence de symptômes dépressifs, présence de tics et sévérité de la maladie).

3.1.3. Résultats et discussion

Les données recueillies sont issues de 21 études ayant inclus 371 patients avec TOC et 407 témoins. Cinq régions cérébrales ont régulièrement été évaluées dans le TOC ; il s'agit du CCA, du COF, du thalamus, du putamen et du noyau caudé. Les résultats montrent qu'il existe une diminution du volume du COF bilatéral ainsi qu'une augmentation du volume du thalamus bilatéral dans le TOC. Le CCA gauche tend à être diminué de volume. Il n'existe

pas de différence significative pour les autres régions cérébrales, notamment le striatum. Les tests d'hétérogénéité sont significatifs pour le CCA gauche et pour le striatum bilatéral. L'hétérogénéité des résultats pour le CCA, probablement expliquée par la grande variabilité des définitions anatomiques employées, ne permet pas de conclure clairement en faveur d'une modification du volume du CCA dans le TOC. Enfin, les analyses de méta-régression montrent que les modifications du volume thalamique sont positivement corrélées à la sévérité de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive. Il n'existe pas d'autre association significative.

3.1.4. Conclusion

Les résultats de ce travail suggèrent l'existence d'anomalies anatomiques des voies thalamo-orbitofrontales dans le TOC. Le COF est diminué de volume, alors que le thalamus est augmenté de volume. L'augmentation du volume thalamique est positivement corrélée à la sévérité de la symptomatologie.

Rotgé JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P, Aouizerate B. Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 2009;65:75-83.

Les matériels supplémentaires sont présentés en **Annexe C**.

Meta-Analysis of Brain Volume Changes in Obsessive-Compulsive Disorder

Jean-Yves Rotge, Dominique Guehl, Bixente Dilharreguy, Jean Tignol, Bernard Bioulac, Michele Allard, Pierre Burbaud, and Bruno Aouizerate

Background: Many neuroimaging studies exploring the volumes of brain structures in obsessive-compulsive disorder (OCD) have been published in the past 2 decades. In this study, we attempted to provide a complete overview of structural alterations in OCD by meta-analyzing magnetic resonance imaging (MRI) data.

Methods: We conducted a systematic search of MRI studies that reported volumetric measurements in both OCD patients and healthy subjects. Data were entered into the meta-analysis through calculation of the standardized mean differences (SMDs) between the volumes of cerebral regions in OCD patients and the corresponding volumes in control subjects. We then performed a meta-regression to explore the influence of clinical covariates on effect sizes.

Results: Although no volumetric differences were found for the whole brain, intracranial region, gray matter, or prefrontal cortex, OCD patients did show a reduced volume of the left anterior cingulate cortex (ACC) and the left and right orbitofrontal cortex (OFC). No significant volumetric differences within the basal ganglia were observed, although the left and right thalamic volumes were significantly increased in OCD patients. The severity of obsessive or compulsive symptoms correlated significantly with the effect sizes for the left and right thalamus.

Conclusions: Our findings indicate volumetric differences between OCD patients and control subjects in the cortical and thalamic regions, suggesting that structural alteration of the thalamocortical pathways may contribute to the functional disruptions of frontosubcortical circuits observed in OCD.

Key Words: Basal ganglia, meta-analysis, obsessive-compulsive disorder, prefrontal cortex, structural imaging, thalamus

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a disabling anxiety disorder that affects 2%–3% of the general population. It is characterized by the presence of intrusive and distressing thoughts, images, or ideas, termed obsessions, and repetitive or ritualized behaviors, known as compulsions (1). Recent advances in several research areas have provided strong evidence for the involvement of neurobiological abnormalities in the genesis of OCD symptomatology (2). For instance, neuropsychological studies have demonstrated the existence of several cognitive dysfunctions in OCD, such as reduced capacity for implicit learning of location sequences, which suggests the presence of frontosubcortical alterations (3). This is supported by neuroimaging investigations that have reported functional abnormalities within these corticosubcortical circuits in OCD patients (2). More specifically, functional imaging studies have implicated the corticosubcortical loops, which originate in the anterior cingulate cortex (ACC) and orbitofrontal cortex (OFC), in the genesis or mediation of OCD symptoms (4,5).

During the past few decades, numerous magnetic resonance

imaging (MRI) studies have compared volumes of brain regions in OCD patients with those of healthy control subjects. However, findings regarding these volumetric measurements remain inconsistent across investigations. For example, two MRI studies have found that adults (6) and children (7) with OCD have a smaller caudate nucleus compared with control participants, two other studies reported a bigger volume of the caudate nucleus in either adults (8) or children (9), and six others (10–15) failed to find any difference in either clinical population, compared with control subjects. Despite several reviews, a quantitative overview has yet to be published that provides a clear and objective view of structural abnormalities in OCD.

The aim of this meta-analysis was to determine which brain regions are altered in OCD. To this end, we first integrated results from all MRI studies that compared regional brain volumes between OCD patients and healthy control subjects. We then explored the influence of several clinical variables (age, sex, duration of illness, current medication status, comorbid conditions, and symptom severity) on the meta-analysis effect sizes.

Methods and Materials

Data Sources and Study Selection Process

We searched the MEDLINE and PsycINFO databases through March 2008, without limits on year of publication, using the Key words obsessive compulsive disorder and any of the following terms: *imaging*, *neuroimaging*, *structural imaging*, *magnetic resonance imaging*, or *MRI*. The reference lists of identified articles and review articles were also searched to obtain additional papers. Studies were considered for inclusion if 1) they were published in English in a peer-reviewed journal, 2) they used MRI, 3) they reported volumetric measurements (means and SD) of any region of interest, 4) they compared a group of OCD patients to a healthy control group, and 5) they included subjects with a primary diagnosis of OCD based on *DSM-III*, *DSM-III-R*, *DSM-IV*, or *DSM-IV-R* criteria. Studies delineating brain regions with voxel-based morphometry (VBM) were sys-

From the Laboratoire Mouvement Adaptation Cognition, (J-YR, DG, BB, PB, BA) Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) Unité Mixte de Recherche (UMR) 5227, Université Bordeaux 2; Service Universitaire de Psychiatrie (J-YR, JT, BA), Centre Hospitalier Charles Perrens; Service de Neurophysiologie Clinique (DG, BB, PB), Centre Hospitalier Universitaire Pellegrin; Laboratoire d'Imagerie Moléculaire et Fonctionnelle (BD, MA), CNRS UMR 5231, Université Bordeaux 2; and Service de Médecine Nucléaire (MA), Centre Hospitalier Universitaire Pellegrin, Bordeaux, France.

Address reprint requests to Jean-Yves Rotge, M.D., Laboratoire Mouvement Adaptation Cognition, CNRS UMR 5227, Université Bordeaux 2, 146 rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France; e-mail: jean-yves.rotge@etud.u-bordeaux2.fr.

Received April 21, 2008; revised June 19, 2008; accepted June 24, 2008.

0006-3223/09/\$36.00

doi:10.1016/j.biopsych.2008.06.019

BIOL PSYCHIATRY 2009;65:75–83
© 2009 Society of Biological Psychiatry

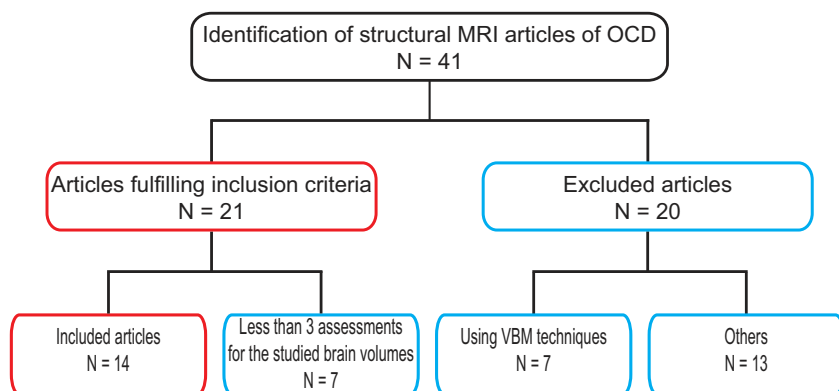


Figure 1. Article selection process of structural magnetic resonance imaging (MRI) studies in obsessive-compulsive disorder.

tematically excluded from the analyses. We identified 41 MRI articles from our database search, of which 21 fulfilled the inclusion criteria (see Figure 1) (6,7,10–28). Study selection was performed by one author (J-YR) and independently verified by another (BA).

Data Extraction

From each study included in our analysis, we systematically extracted the means and SD of all reported volumetric measurements for each group of subjects. The divisions for a given brain region may be multiple and were highly variable across the 21 original articles. For example, some studies reported volumetric measurements for the total ACC, for the left and right ACC, for the ACC gray and white matter, or for the left and right ACC gray and white matter (12). We considered them to be independent from each other. One hundred and three brain regions were thus identified across the 21 original articles. To ensure that data were not entered twice from a study population that had been analyzed in more than one publication, all articles written by a given research group were scrutinized carefully. Except for cases in which the group of authors mentioned specifically that a particular study population was different from one article to another, we systematically considered only one article per research group for a given brain region; we used data taken from the authors' largest study population and excluded the others. In case of doubt, we contacted the corresponding author to determine whether there was actually subject overlap between included studies. Finally, we considered for analysis only those brain regions that were assessed by at least three studies, which was true for only 15 brain regions. Thus we eliminated 7 of the 21 articles from the meta-analysis because they reported preliminary data from a population also described in another article or they did not contribute to at least three volumetric assessments for a given brain region (see Figure 1).

Next we defined a set of clinical variables for the meta-regression analysis; we extracted or calculated the variables from demographic data when available. We systematically exported the means and SD of age (variable "age"), the percentage of males (variable "sex"), the means and SD of years of illness (variable "duration of illness"), the percentage of medicated patients (variable "current medication status"), and the percentage of patients with major depression (variable "major depression") or tic disorders (variable "tic disorders") as comorbid conditions. The studies in our meta-analysis usually assessed symptom severity using the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) (29,30). Therefore, we also exported the means and SD of Y-BOCS total scores (variable "OCD symptom severity"), Y-BOCS obsessive subscale scores (variable "obsession

severity"), and Y-BOCS compulsive subscale scores (variable "compulsion severity"). Data extraction was performed by one author (J-YR) and verified independently by another (BA).

Data Analyses

Data analyses were performed using RevMan, version 5 (Copenhagen, Denmark; The Nordic Cochrane Centre, Cochrane Collaboration). To measure the effect size, we determined the standardized mean difference (SMD) between the OCD and control volume of each study for each brain region. According to Cohen's method (31), SMD is calculated as a difference between group means, divided by the pooled standard deviation. Individual effect sizes were then combined to estimate the overall effect size for each brain region. All analyses were performed with a random-effects model, which considers both between-study and within-study variability (32). An effect size was considered significant when the 95% confidence interval (95% CI) excluded 0 and when the *p* value was less than .05.

For assessing study heterogeneity, the *Q* statistic was systematically calculated for all analyses and considered significant for *p* < .1. When a significant level of heterogeneity was reached, the *I*² index, an estimate of the total variation across included studies that was due to heterogeneity rather than chance, was determined by the equation $I^2 = [(Q - df)/Q] \times 100\%$ (33). *I*² values of 25, 50, and 75 were indicative of a mild, moderate, and high heterogeneity between trials, respectively. Furthermore, leave-one-out sensitivity analyses performed by repeating the analyses with the consecutive exclusion of each study were carried out to ensure that the overall results were not influenced by a single study. Because we included data from pediatric studies (7,12,19) and because we used data twice from the control group of Atmaca *et al.* (14), we conducted two additional sensitivity analyses by excluding the corresponding studies to verify that they did not unduly influence the overall effect size.

The possibility of publication bias was analyzed using funnel plots, which plot the standard error of each SMD against the SMD calculated for each individual study (34). Funnel plots were drawn when at least five studies contributed to the data of the meta-analysis, and their asymmetry was estimated to assess the possible influence of publication and location biases (see Figures S10–S18 in Supplement 1) (35).

Finally, we conducted meta-regression analyses based on simple linear regression models for assessing the influence of clinical heterogeneity of study populations on meta-analysis effect sizes. Regression analyses were performed only when SMDs or heterogeneity were significant.

Results

Among 21 MRI articles fulfilling our inclusion criteria, 15 investigations, from 14 articles, contributed to at least three assessments for a given cerebral region (Figure 1) (6,7,10–16,18,19,23,25,28). These primary results and characteristics are summarized in Table 1. Included studies comprised a total of 371 OCD patients and 407 healthy control subjects. Study populations differed markedly in several demographic and clinical characteristics. The mean age ranged from 12 to 42.2 for OCD samples and from 12 to 34.5 for control samples. The percentage of males in each sample varied from 0% to 78% for both OCD and control groups. The mean Y-BOCS total scores ranged from 17.6, reflective of moderate symptomatology, to 31.3, indicative of severe symptomatology (29). Furthermore, there was significant clinical heterogeneity between study populations. Some of the included studies comprised treatment-naïve (7,12,15,19) or treatment-refractory patients (14) (Table 1). The comorbidity status of OCD subjects was also highly variable between included studies. In particular, major depression and tic disorder were comorbid to OCD in three (6,11,15) and two studies (11,15), respectively. However, both of these comorbid conditions were diagnosed in less than 15% of the OCD population in each study. Only five studies reported data from OCD patients without any other Axis I psychiatric condition or tic disorders (13,14,16,18,25).

The following 15 brain volumes were assessed by at least three studies: whole brain volume, intracranial volume, gray matter volume, prefrontal cortex volume, left and right ACC volumes, left and right OFC volumes, left and right thalamus volumes, left and right putamen volumes, and volumes of total, left, and right caudate nucleus. Volumetric analysis parameters for these brain regions are summarized in Table 2. Detailed meta-analyses for each of these regions are available in Figures S1–S9 in Supplement 1. Overall analyses are reported in Table 3. The SMDs indicate a volume reduction for the left ACC, left and right OFC, and a volume increase for the left and right thalamus in OCD patients relative to control subjects. Between-study heterogeneity, as assessed by the Q test, was significant for the left ACC ($I^2 = 56\%$) and for the total ($I^2 = 68\%$) and right caudate nucleus ($I^2 = 50\%$). Repeated sensitivity analyses showed no marked difference concerning the overall findings after the exclusion of each single study, except for the right OFC and the total caudate nucleus. The significance of the overall effect size for the right OFC was lost after the exclusion of data by Szeszko *et al.* (18) (test for overall effect: $SMD = -0.54$, 95% CI = -1.13 to $.04$, $p = .07$; test for heterogeneity: $\chi^2 = 6.98$, $df = 3$, $p = .07$) or data corresponding to the treatment-refractory patients' group described by Atmaca *et al.* (14) (test for overall effect: $SMD = -.36$, 95% CI = $-.79$ to $.05$, $p = .09$; test for heterogeneity: $\chi^2 = 4.92$, $df = 3$, $p = .18$). With regard to the total caudate nucleus, the exclusion of data by Szeszko *et al.* (12) led to a significant overall effect size (test for overall effect: $SMD = -.60$, 95% CI = -1.02 to $-.18$, $p = .005$; test for heterogeneity: $\chi^2 = .29$, $df = 1$, $p = .59$). However, this analysis was performed with data from only two studies (6,7) and must be interpreted cautiously. Because the control participants' data in the studies of Atmaca *et al.* (14) were entered twice in several meta-analyses, we conducted a sensitivity analysis by excluding them to assess their impact on our results. They did not influence the overall results, except for the right OFC, as described earlier. Because we used data from pediatric MRI studies (7,12,19), we also conducted a sensitivity analysis by removing them. No change was detected in our findings, except for the total caudate nucleus. The

exclusion of pediatric data (7,12) led to a significant effect size that was calculated from the only remaining study (6) (test for individual effect: $SMD = -.70$, 95% CI = -1.26 to $-.14$, $p = .01$; test for heterogeneity: not applicable). An additional analysis based on the exclusion of adult data to explore brain volume changes in children with OCD found no difference between those data and the main findings of our meta-analysis.

Meta-regression analyses were then applied to each meta-analysis with significant heterogeneity or SMD to explore the influence of each clinical variable—age, sex, duration of illness, current medication status, major depression, tic disorders, OCD symptom severity, obsession severity, and compulsion severity—on the effect sizes. No significant correlation was found for brain regions with significant heterogeneity, that is, the left ACC and the total and right caudate nucleus. Regression analyses did not indicate any significant correlation concerning cortical regions for which meta-analyses showed a smaller volume in OCD, that is, the left ACC and the left and right OFC. Finally, we found a significant relationship for the right thalamus effect size with the percentage of males ($r = .99$, $p < .05$) and a statistical trend with the Y-BOCS total score ($r = .96$, $p = .05$). We also found a significant relationship for the left thalamus effect size with the Y-BOCS obsession score ($r = .99$, $p < .05$) and a statistical trend with the illness duration ($r = .96$, $p = .17$). The significant correlations that we report here are based on regression analyses using only three data points, and therefore, they should be interpreted cautiously, even if regression coefficients are remarkably high. Because of the lack of available data, we were not able to compute controls for intracranial volume an estimate for the brain size, as a putative confounding variable. For the same reason, no multivariable regression model could be implemented.

Discussion

This meta-analysis provides a quantitative evaluation of volumetric alterations in OCD by integrating outcomes from 14 MRI case-control studies that included 371 patients and 407 healthy control subjects. Our results indicate the existence of a reliably smaller volume in both the ACC and OFC, as well as an increase of thalamic volume in OCD patients relative to healthy control subjects, suggesting that the thalamocortical pathway plays a primary role in OCD pathophysiology. Our findings show no significant volumetric difference between OCD patients and healthy subjects for whole brain, intracranial region, gray matter, prefrontal cortex, right ACC, putamen, and the caudate nucleus. Finally, meta-regression analyses reveal that the effect sizes calculated for the thalamus are partially explained by the severity of obsessive-compulsive symptoms.

Our findings support and extend previous neuroimaging studies that have demonstrated the involvement of frontosubcortical circuits originating within the ACC and OFC in the pathophysiology of OCD. A recent meta-analysis of functional neuroimaging data has implicated both the ACC and OFC during a symptom-provocation task in OCD patients, suggesting that these regions share a critical function in the genesis or mediation of obsessive-compulsive symptoms (5). The ACC may be subdivided into an affective module, comprising the most ventral part, and in a cognitive module, comprising the most dorsal part (40). The affective portion of the ACC, through its connections with the limbic system, is implicated in the assessment of emotional information and the regulation of emotional responses and may mediate the expression of anxiety observed in OCD (2). The

Table 1. Included Magnetic Resonance Imaging Articles

Study	Magnet Strength (Tesla)	Slice Thickness	OCD Patients							Comparison Subjects			Main Findings (OCD Group vs. Healthy Control Group)
			N	Mean Age (SD)	% Male	% Medicated Patients	Mean Y-BOCS Total Score (SD)	Mean Y-BOCS Obsession Score (SD)	Mean Y-BOCS Compulsion Score (SD)	N	Mean Age (SD)	% Male	
Robinson 1995 (6) ^a	1	3.1	26	32.2 (8.3)	54	77	22.3 (6.4)	N/A	N/A	26	29.8 (6.3)	62	No difference for whole brain and prefrontal cortex. Volume reduction for caudate nucleus.
Aylward 1996 (10)	1.5	5	24	34.4 (9.8)	71	71	25.8 (5)	N/A	N/A	21	31.1 (10.4)	67	No difference for ICV, putamen, or caudate nucleus.
Jenike 1996 (16)	1.5	3	10	31.6 (8.7)	0	N/A	17.6 (5.6)	N/A	N/A	10	28.5 (11.4)	0	No difference for prefrontal cortex.
Rosenberg 1997 (7) ^b	1.5	1.5	19	12 (3)	68	0	23 (6)	11 (4)	11 (3)	19	12 (3)	68	No difference for ICV, prefrontal cortex, or caudate nucleus. Volume reduction for putamen.
Szeszko 1999 (18) ^a	1.5	3.1	26	32.2 (8)	54	77	22.4 (6.9)	N/A	N/A	26	29.8 (6.3)	62	No difference for anterior cingulate gyrus, superior frontal gyrus or hippocampus. Volume reduction for OFC and amygdala.
Gilbert 2000 (19) ^b	1.5	1.5	21	12.3 (2.9)	33	0	31.3 (4.4)	15.3 (1.7)	16 (2.9)	21	12.5 (2.6)	33	No difference for intracranial volume. Volume increase for thalamus.
Kang 2004 (11) ^c	1.5	1.5	36	26.3 (6.2)	78	69	24.2 (5.9)	13.3 (3.5)	11.2 (4.3)	36	26.3 (7.6)	78	No difference for ICV, caudal, or rostral anterior cingulate gyrus, thalamus, putamen, or caudate nucleus. Volume reduction for OFC.
Szeszko 2004 (12) ^a	1	1.5	23	12.3 (2.9)	30	0	28.6 (6.3)	14.6 (3.1)	14 (3.5)	27	13.6 (3.2)	44	No difference for ICV, superior frontal gyrus, putamen, or caudate nucleus. Volume increase for anterior cingulate gyrus. Volume reduction for globus pallidus.
Ha 2005 (23) ^c	1.5	1.5	50	26.7 (7)	68	N/A	23.9 (6.9)	N/A	N/A	26	24.1 (4.8)	62	No difference for ICV or white matter. Volume reduction for whole brain and gray matter.
Riffkin 2005 (13)	1.5	1.5	18	36.1 (13)	44	22	23.3 (6.5)	12.2 (3)	11.2 (4.6)	18	34.5 (11.8)	44	No difference for whole brain, OFC, ACC, or caudate nucleus.
Atmaca 2006 (14) ^{d,e}	1.5	2.4	10	27.6 (3.7)	N/A	100	N/A	N/A	N/A	10	29.8 (6.4)	40	No difference for whole brain, ICV, gray matter, ACC, or caudate nucleus. Volume increase for white matter and thalamus. Volume reduction for OFC.
Jin Lee 2006 (25) ^c	1.5	1.5	47	30.8 (6.8)	70	100	23.6 (6.5)	12.7 (3)	10.8 (4.5)	83	29.8 (6.8)	64	No difference for white matter. Volume reduction for gray matter.

Table 1. (continued)

Study	Magnet Strength (Tesla)	Slice Thickness	OCD Patients						Comparison Subjects			Main Findings (OCD Group vs. Healthy Control Group)	
			N	Mean Age (SD)	% Male	% Medicated Patients	Mean Y-BOCS Total Score (SD)	Mean Y-BOCS Obsession Score (SD)	Mean Y-BOCS Compulsion Score (SD)	N	Mean Age (SD)		% Male
Atmaca 2007 (15) ^d	1.5	2.4	12	26.9 (2.6)	50	0	27.3 (4.9)	15.2 (5.3)	12.1 (4.4)	12	28.7 (2.7)	42	No difference for whole brain, gray matter, or caudate nucleus. Volume increase for white matter and thalamus. Volume reduction for ACC and OFC.
Cardoner 2007 (28)	1.5	2.4–2.6	39	26.1 (8.5)	62	92	25.6 (7.8)	13.6 (3.3)	12 (5.2)	72	30.1 (10.2)	56	No difference for gray matter in OCD patients without major depression.

ACC, anterior cingulate cortex; ICV, intracranial volume; N/A, not available; OCD, obsessive-compulsive disorder; OFC, orbitofrontal cortex; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale.

^{a,b,c,d}Publications from the same research groups.^eFrom this article, we extracted data for treatment-responding patients (above line) and for refractory patients (below line).

cognitive portion is involved in error detection and conflict monitoring (40). Error- and conflict-related activities of the ACC have been found to be exacerbated in OCD patients compared with healthy subjects (41–43). This ACC hyperactivity may contribute to the erroneous evaluation that an action may be mistaken or faulty, as well as to the dysfunctional monitoring of high-conflict situations. This would imply that the high internal “error signal” perceived by OCD patients is central to the genesis of the obsessive-compulsive symptomatology (2). A recent high-resolution functional MRI study exploring the functional lateralization of ACC in healthy subjects suggests that the left ACC is more likely to be involved in error detection, whereas the right ACC likely plays a role in monitoring and resolving cognitive conflict (44). According to the central role of error-related processes in OCD, these results support our finding of hemispheric asymmetry in the ACC. However, such interpretation should be undertaken cautiously because of the significant heterogeneity observed when examining the left ACC. Further evidence is required to establish a relationship between the functional and structural asymmetry of the ACC and the cognitive disruptions observed in OCD. The OFC itself is thought to be involved in representing the value of an expected outcome (45,46) and in inhibitory control of behavior (45–48). Therefore, it has been proposed that orbitofrontal overactivity in OCD might contribute to an overestimation of the risk that negative consequences may occur following a given action (2,5). Changes in functional activity observed in the OFC may also participate to the impaired inhibitory processes that may be responsible for the perseverative behaviors observed in OCD (4). Recent functional MRI investigations have contributed to a more thorough characterization of the OFC activity that is related to disruption in some cognitive processes. In general, these studies show that OFC activity in OCD patients, compared with healthy control subjects, is increased when repeating a previously performed task but decreased in responsiveness during reward processing and task switching (49,50). Task-switching ability allows exploration of the cognitive inflexibility that may underlie obsessive and compulsive symptomatology by preventing OCD patients from shifting from one thought or behavior to another (50). The results of this meta-analysis suggest that functional alterations of ACC and OFC activity in OCD are associated with structural abnormalities. It may be proposed that functional overactivity is directly related to the smaller volume within both of these cortical areas. However, the intrinsic mechanisms responsible for these functional and volumetric changes are currently unknown. Further research is necessary to investigate this issue, especially at the system and cellular levels.

The most striking findings of our study include the increased thalamic volume and the positive correlation between the corresponding meta-analysis effect sizes and the severity of obsessive-compulsive symptoms. These results suggest that thalamic volume is directly related to OCD severity, although this is not the case for cortical volume in general. The thalamus represents an important relay structure that transmits and processes neuronal information from the basal ganglia to cortical areas (51). A recent neuroimaging investigation of the thalamus reported shape abnormalities in the anterior lateral portion and the posterior portion of the thalamus in OCD patients compared with healthy subjects. Shape abnormalities have been manifested as outward deformities, supporting our findings of a bigger thalamus in OCD (52). However, further research is needed to explore precisely which thalamic nuclei are specifically involved in the mediation of OCD symptoms. The mediodorsal and ventrolateral tha-

Table 2. Volumetric Analysis of the Brain Regions Assessed by at Least Three Magnetic Resonance Imaging Studies

Study	Raters (N)	Intrater Reliability Coefficient	Interrater Reliability Coefficient	Correction for the Extracted Mean Values	Anatomic Definition
Robinson 1995 (6)	2	—	Whole brain = .86; prefrontal cortex = N/A; left caudate nucleus = .80; right caudate nucleus = .83	No correction	Boundaries defined by the authors
Aylward 1996 (10)	2	—	Left caudate nucleus = .85; right caudate nucleus = .91; left putamen = .86; right putamen = .83	No correction	ICV: semiautomated method; caudate nucleus and putamen: boundaries defined
Jenike 1996 (16)	2	—	N/A	No correction	Anatomic segmentation: semiautomated method. Boundaries as previously defined by Filipek <i>et al.</i> (36)
Rosenberg 1997 (7)	2	—	ICV = .99; prefrontal cortex = .99; left caudate nucleus = .97; right caudate nucleus = .95; left putamen = .85; right putamen = .88	No correction	Boundaries defined by the authors
Szeszko 1999 (18)	2	—	Frontal lobe subregions = ranged from .84 to .98	No correction	Frontal lobe subregions: boundaries as previously defined by Rademacher <i>et al.</i> (37)
Gilbert 2000 (19)	2	ICV = .99; thalamus = .99	ICV = .99; thalamus = .98	No correction	Anatomic segmentation: semiautomated method. ICV: boundaries as previously described by Rosenberg <i>et al.</i> (7). Thalamus: Boundaries defined by the authors
Kang 2004 (11)	N/A	—	Left OFC = .92; right OFC = .83; left thalamus = .95; right thalamus = .97; left caudate nucleus = .86; right caudate nucleus = .85; left putamen = .82; right putamen = .76	No correction	OFC: boundaries as previously defined by Kim <i>et al.</i> (38); thalamus: boundaries as previously defined by Portas <i>et al.</i> (39); caudate nucleus and putamen: boundaries defined by the authors
Szeszko 2004 (12)	2–3	—	ICV = .99; left caudate nucleus = .95; right caudate nucleus = .91; left putamen = .86; right putamen = .91	No correction	ICV: semiautomated method; caudate nucleus and putamen: boundaries defined by the authors
Ha 2005 (23)	N/A	N/A	N/A	No correction	Whole brain, ICV, and white matter: semiautomated method
Rifkin 2005 (13)	1	Ranging between .86 and .99	—	Mean values adjusted for whole brain volume and age	Boundaries defined by the authors
Atmaca 2006 (14)	2	—	N/A	No correction	Boundaries defined by the authors
Jin Lee 2006 (25)	N/A	N/A	N/A	No correction	Gray matter: semiautomated method
Atmaca 2007 (15)	2	—	ACC = .82; OFC = .9; thalamus = .84; caudate nucleus = .88	No correction	Boundaries defined by the authors
Cardoner 2007 (28)	N/A	N/A	N/A	No correction	Gray matter: semiautomated method

ACC, anterior cingulate cortex; ICV, intracranial volume; N/A, not available; OFC, orbitofrontal cortex.

Table 3. Overall Standardized Mean Differences (SMD) between OCD and Control Subjects

Brain Volume	No. of Studies	No. of OCD	No. of Controls	Test for Overall Effect				Test for Heterogeneity		
				SMD	95% CI	z	p	χ^2	df	p
Whole Brain	6	86	86	.06	–.23 to .36	.42	.67	.49	5	.99
Intracranial Volume	8	169	146	.09	–.14 to .31	.78	.44	2.79	7	.90
Gray Matter	5	118	187	–.19	–.42 to .05	1.56	.12	1.42	4	.84
Prefrontal Cortex	3	55	55	–.18	–.56 to .19	.94	.35	.86	2	.65
Left ACC ^{a,b}	4	50	50	–.86	–1.51 to –.21	2.58	.01	6.89	3	.08
Right ACC	4	50	50	.07	–.33 to .46	.34	.73	2.19	3	.53
Left OFC ^a	5	94	94	–.66	–1.06 to –.26	3.22	<.01	6.26	4	.18
Right OFC ^a	5	94	94	–.47	–.89 to –.05	2.18	.03	7.03	4	.13
Left Thalamus ^a	5	89	89	.49	.19 to .80	3.23	<.01	3.11	4	.54
Right Thalamus ^a	5	89	89	.61	.22 to .99	3.06	<.01	5.87	4	.21
Left Putamen	3	83	84	.04	–.26 to .35	.27	.79	.85	2	.65
Right Putamen	3	83	84	.12	–.19 to .42	.75	.46	1.86	2	.39
Total Caudate Nucleus ^b	3	68	72	–.29	–.89 to .30	.97	.33	6.19	2	.05
Left Caudate Nucleus	8	159	160	–.10	–.37 to .17	.71	.48	9.82	7	.20
Right Caudate Nucleus ^b	8	159	160	–.08	–.40 to .25	.47	.64	14.0	7	.05

ACC, anterior cingulate cortex; OCD, obsessive-compulsive disorder; OFC, orbitofrontal cortex.

^aTest for overall effect considered significant.

^bTest for heterogeneity considered significant.

lamic nuclei may be assumed of great interest in OCD because both send vast projections to the ACC and OFC (51).

In this meta-analysis, *Q* statistic and sensitivity analyses revealed a high level of heterogeneity for several brain regions, including the left ACC, the right OFC, the total caudate nucleus, and the right caudate nucleus. Several factors may explain this high level of heterogeneity. Differences in scanning parameters and methods as well as different protocols for defining anatomic regions are important sources of variability between studies. The influence of such parameters is limited on meta-analysis effect sizes, because the same experimental procedures have been used in both OCD patients and comparison control subjects. However, these methodological characteristics may be responsible for a between-study difference and therefore may partially explain the heterogeneity found for the examined brain regions.

Clinical and demographic variables may also play an important role in the variability of results. For example, among the studies included in our meta-analysis, there was a wide discrepancy in population age, illness duration, and medication status. Concerning the caudate nucleus, the variation in outcomes between studies seems to be explained by the integration of both pediatric and adult data. The exclusion of pediatric data leads to a significant effect size, suggesting that caudate nucleus volume is smaller in adults with OCD. However, this result must be interpreted cautiously because the significance of the effect size has been calculated using fewer than three studies. The exclusion of adult data did not affect the main results of this meta-analysis, indicating that there is no difference in caudate nucleus volume between children with OCD and control subjects. These results may suggest the possibility that the caudate nucleus volume undergoes age-related changes, representing a dynamic phenomenon throughout life, or instead, they may suggest that caudate volumes reflect of different age-related subtypes of OCD.

With regard to the right OFC, the heterogeneity between studies may be explained, at least in part, by the clinical features of the study populations. Indeed, the consecutive exclusion of two studies (14,18) including treatment-refractory patients or patients with a long duration of untreated symptoms led to the loss of a significant effect size, whereas the exclusion of the

remainder of the studies including treatment-naïve patients or patients with a short illness duration (11,14,15) did not affect the outcome for the right OFC. This suggests that illness duration, more specifically the duration of untreated symptoms, or antiobsessional medications may influence the OFC volume in OCD patients. Although we tried to take into account such variables in our meta-regression analysis, there were not sufficient data to explore a possible relationship between illness duration and OFC volume. Furthermore, the variable we used for the “current medication status” was the percentage of medicated patients. It was not possible to account for the mean dosages of serotonin reuptake inhibitors or antipsychotics, because these data were not reported in most of the papers. Therefore, we could not properly assess the influence of psychotropic medication on the volume of cerebral regions in OCD, as previously reported (19).

This meta-analysis has several limitations. First, the available data were limited and did not allow for the exploration of regions that were not already of primary interest to understanding OCD. Indeed, numerous studies have provided evidence for the involvement of other cortical and subcortical structures in OCD pathophysiology, including regions such as the dorsolateral prefrontal cortex or the amygdala (2,4,5). Second, we could not assess the volumes of subterritories of distinct functional roles at both cortical and thalamic levels, which are of special importance in the pathogenesis of OCD. For example, it would be relevant to evaluate which specific thalamic nuclei are involved in the volume increase found in this meta-analysis. Voxel-based morphometry studies should be particularly helpful to resolve this question. Third, there was great variation among studies, especially concerning clinical characteristics of OCD patients. For example, OCD symptoms may be divided into different symptomatic clusters that may be associated with specific structural abnormalities (53,54). Unfortunately, we were not able to control for the wide clinical heterogeneity of the study populations because of the lack of information within the articles.

Despite these limitations, this meta-analysis provides a clear and objective view of volume changes in OCD. It has confirmed the important role of the ACC and OFC, and it has highlighted the thalamus as a key region in OCD pathophysiology. The analysis of available data in OCD underscores the need for further studies

to 1) explore volume changes in other brain regions of interest, 2) explore volume changes according to OCD subtypes, and 3) explore the molecular and cellular mechanisms underlying such volume changes.

J-Y Rotge was supported by a grant from the Fondation pour la Recherche Médicale (Medical Research Foundation). We thank Pr. Jun Soo Kwon from the Department of Psychiatry, Seoul National University College of Medicine (Seoul, Republic of Korea) for his collaboration.

The authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

Supplementary material cited in this article is available online.

- Stein DJ (2002): Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 360:397–405.
- Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, *et al.* (2004): Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: A necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol* 72:195–221.
- Kathmann N, Rupertseder C, Hauke W, Zaudig M (2005): Implicit sequence learning in obsessive-compulsive disorder: Further support for the fronto-striatal dysfunction model. *Biol Psychiatry* 58:239–244.
- 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.
- Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, *et al.* (in press): Provocation of obsessive-compulsive symptoms: A quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci*.
- Robinson D, Wu H, Munne RA, Ashtari M, Alvir JMJ, Lerner G, *et al.* (1995): Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 52:393–398.
- Rosenberg DR, Keshavan MS, O'Hearn KM, Dick EL, Bagwell WW, Seymour AB, *et al.* (1997): Frontostriatal measurement in treatment-naïve children with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 54: 824–830.
- Scarone S, Colombo C, Livian S, Abbruzzese M, Ronchi P, Locatelli M, *et al.* (1992): Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: Detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* 45:115–121.
- Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE (2000): MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 157:281–283.
- Aylward EH, Harris GJ, Hoehn-Saric R, Barta PE, Machlin SR, Pearlson GD (1996): Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry* 53:577–584.
- Kang DH, Kim JJ, Choi JS, Kim YI, Kim CW, Youn T, *et al.* (2004): Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 16:342–349.
- Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Chen S, Baribault K, Lim KO, *et al.* (2004): Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naïve pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 161:1049–1056.
- Rifkin J, Yücel M, Maruff P, Wood SJ, Soulsby B, Olver J, *et al.* (2005): A manual and automated MRI study of anterior cingulate and orbitofrontal cortices, and caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder: Comparison with healthy controls and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 138:99–113.
- Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Aydin A, Tezcan E, Ozler S (2006): Volumetric MRI assessment of brain regions in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychoph* 30:1051–1057.
- Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Tezcan E, Poyraz AK (2007): Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuro-psychoph* 31:46–52.
- Jenike MA, Breiter HC, Baer L, Kennedy DN, Savage CR, Olivares MJ, *et al.* (1996): Cerebral structural abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53:625–632.
- Stein DJ, Coetzer R, Lee M, Davids B, Bouwer C (1997): Magnetic resonance brain imaging in women with obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Psychiatry Res* 74:177–182.
- Szeszko PR, Robinson D, Alvir JMJ, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, *et al.* (1999): Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56:913–919.
- Gilbert AR, Moore GJ, Keshavan MS, Paulson LAD, Narula V, MacMaster FP, *et al.* (2000): Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry* 57:449–456.
- Kwon JS, Shin YW, Kim CW, Kim YI, Youn T, Han MH, *et al.* (2003): Similarity and disparity of obsessive-compulsive disorder and schizophrenia in MR volumetric abnormalities of the hippocampus-amygdala complex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 74:962–964.
- Kim JJ, Youn T, Lee JM, Kim IY, Kim SI, Kwon JS (2003): Morphometric abnormality of the insula in schizophrenia: A comparison with obsessive-compulsive disorder and normal control using MRI. *Schizophr Res* 60:191–198.
- Choi JS, Kang DH, Kim JJ, Ha TH, Lee JM, Youn T, *et al.* (2004): Left anterior subregion of orbitofrontal cortex volume reduction and impaired organizational strategies in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res* 38:193–199.
- Ha TH, Youn U, Jin Lee K, Shin YW, Lee JM, Kim IY, *et al.* (2005): Fractal dimension of cerebral cortical surface in schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *Neurosci Lett* 384:172–176.
- Choi JS, Kim HS, Yoo SY, Ha TH, Chang JH, Kim YY, *et al.* (2006): Morphometric alterations of anterior superior temporal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 23:290–296.
- Jin Lee K, Shin YW, Wee H, Kim YY, Kwon JS (2006): Gray matter volume reduction in obsessive-compulsive disorder with schizotypal personality trait. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30:1146–1149.
- MacMaster FP, Russell A, Mirza Y, Keshavan MS, Banerjee SP, Bhandari R, *et al.* (2006): Pituitary volume in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 59:252–257.
- Choi JS, Kim HS, Yoo SY, Ha TH, Chang JH, Kim YY, *et al.* (2006): Morphometric alterations of anterior superior temporal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 23:290–296.
- Cardoner N, Soriano-Mas C, Pujol J, Alonso P, Harrison BJ, Deus J, *et al.* (2007): Brain structural correlates of depressive comorbidity in obsessive-compulsive disorder. *NeuroImage* 38:413–421.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, *et al.* (1989): The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 46:1006–11.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, *et al.* (1989): The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 46:10012–10016.
- Cohen J (1988): *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed. New York: Academic Press.
- DerSimonian R, Laird N (1986): Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7:177–188.
- Higgins JPT, Thompson SG, Deeks JJ, Altman DG (2003): Measuring inconsistency in meta-analyses. *BMJ* 327:557–560.
- Green S, Higgins J (2006): *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* 4.2.6. Chichester, UK: Wiley.
- Egger M, Davey Smith G, Schneider M, Minder C (1997): Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *BMJ* 315:629–634.
- Filipek PA, Richelme C, Kennedy DN, Caviness VS (1994): The young adult human brain: An MRI-based morphometric analysis. *Cereb Cortex* 4:344–360.
- Rademacher J, Galaburda AM, Kennedy DN, Filipek PA, Caviness VS Jr (1992): Human cerebral cortex: Localization, parcellation, and morphometry with magnetic resonance imaging. *J Cogn Neurosci* 4:352–374.
- Kim JJ, Kwon JS, Kang DH, Youn T, Han MH, Chang KH (2002): Frontal substructural abnormalities evaluated by the parcellation of MRI in patients with schizophrenia. *J Korean Neuropsychiatr Assoc* 41: 998–1009.
- Portas CM, Goldstein JM, Shenton ME, Hokama HH, Wible CG, Fischer I, *et al.* (1998): Volumetric evaluation of the thalamus in schizophrenic male patients using magnetic resonance imaging. *Biol Psychiatry* 43: 649–659.
- Bush G, Luu P, Posner MI (2000): Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 4:215–222.

41. Ursu S, Stenger VA, Shear MK, Jones MR, Carter CS (2003): Overactive action monitoring in obsessive-compulsive disorder: Evidence from functional magnetic resonance imaging. *Psychol Sci* 14:347–353.
42. Fitzgerald KD, Welsh RC, Gehring WJ, Abelson JL, Himle JA, Liberzon I, *et al.* (2005): Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 57:287–294.
43. Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P, O'Keefe TM, Kiehl KA (2005): Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: An event-related fMRI study. *NeuroImage* 24:495–503.
44. Lütcke H, Frahm J (2008): Lateralized anterior cingulate function during error processing and conflict monitoring as revealed by high-resolution fMRI. *Cereb Cortex* 18:508–515.
45. O'Doherty JP (2007): Lights, camembert, action! The role of human orbitofrontal cortex in encoding stimuli, rewards, and choices. *An N Y Acad Sci* 1121:254–272.
46. Murray EA, O'Doherty JP, Schoenbaum G (2007): What we know and do not know about the functions of the orbitofrontal cortex after 20 years of cross-species studies. *J Neurosci* 27:8166–8169.
47. Zald DH, Kim SW (1996): Anatomy and function of the orbital frontal cortex II: Function and relevance to obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 8:249–261.
48. Elliott R, Dolan RJ, Frith CD (2000): Dissociable functions in the medial and lateral orbitofrontal cortex: Evidence from human neuroimaging studies. *Cereb Cortex* 10:308–317.
49. Remijne PL, Nielen MMA, VanBalkom AJLM, Cath DC, VanOppen P, Uylings HBM, *et al.* (2006): Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63:1225–1236.
50. Gu BM, Park JY, Kang DH, Lee SJ, Yoo SY, Jo HJ, *et al.* (2008): Neural correlates of cognitive inflexibility during task-switching in obsessive-compulsive disorder. *Brain* 131:155–164.
51. McFarland NR, Haber SN (2002): Thalamic relay nuclei of the basal ganglia form both reciprocal and non reciprocal cortical connections, linking multiple frontal cortical areas. *J Neurosci* 22:8117–8132.
52. Kang DH, Kim SH, Kim CW, Choi JS, Jang JH, Jung MH, *et al.* (2008): Thalamus surface shape deformity in obsessive-compulsive disorder and schizophrenia. *Neuroreport* 19:609–613.
53. Baer L (1994): Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry* 55(Suppl):18–23.
54. Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, *et al.* (1997): Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 154:911–917.

3.2. Modifications de densité de matière grise

3.2.1. Introduction

Les études d'IRM volumétrique qui ont contribué à l'identification des atteintes anatomiques dans le TOC souffrent de plusieurs limites méthodologiques. En particulier, il est nécessaire de définir *a priori* les régions d'intérêt pour lesquelles on a fait l'hypothèse d'une modification de volume. Une autre méthode, l'imagerie morphométrique (en anglais, « voxel-based morphometry » [VBM]), permet d'évaluer les modifications de densité de matière grise sur l'ensemble du cerveau sans se limiter à des structures d'intérêt préalablement définies. Non seulement l'IRM morphométrique pourrait ainsi mettre en évidence des altérations structurelles inattendues dans des régions cérébrales peu explorées en IRM volumétrique, mais sa grande résolution anatomique pourrait aussi permettre d'identifier plus précisément les sous-territoires altérés au sein d'une région cérébrale donnée. Les études VBM publiées à ce jour dans le TOC trouvent des résultats qui ne sont pas toujours concordants d'une étude à l'autre. Afin de réaliser, ici aussi, une évaluation quantitative de ces résultats, nous avons effectué une méta-analyse des études VBM comparant la densité de matière grise de patients souffrant de TOC et de témoins.

3.2.2. Méthodes

Nous avons utilisé une méthode de méta-analyse appelée « activation likelihood estimation » (ALE) qui permet de prendre en considération la dispersion tridimensionnelle des différentes zones (appelées « clusters ») significativement différentes. Chaque cluster est défini par les coordonnées de son point maximal (appelé « focus »), par son intensité (t- ou z-score) et par son volume. Le principe des méta-analyses ALE est de modéliser chaque focus comme le centre d'une loi gaussienne avec l'intensité d'activation pour ordonnée et le volume pour abscisse. De cette façon, il est possible de prendre en considération ces paramètres au sein d'un volume tridimensionnel. Pour réaliser cette méta-analyse, une recherche systématique par mots-clé a été réalisée pour identifier les études d'IRM morphométrique publiées dans le TOC. Les paramètres d'intérêt sus-cités ont été extraits pour chacune des études. Lorsque ces données n'étaient pas rapportées dans un des articles sélectionnés, nous les avons systématiquement demandées auprès de l'auteur pour les correspondances.

3.2.3. Résultats et discussion

Les données recueillies sont issues de 10 articles publiés ayant rapporté 66 foci différents chez 343 patients avec TOC et 318 témoins. Nous avons trouvé une diminution de la densité de matière grise au niveau du cortex pariétal et des cortex préfrontal dorsolatéral et préfrontal antérieur. A l'inverse, une augmentation de la densité de matière grise a été observée dans le putamen et dans la partie latérale du COF. Nous avons ensuite comparé les cartes tridimensionnelles obtenues chez les enfants et chez les adultes, nous n'avons trouvé aucune différence significative entre ces populations. La principale limite de ce travail a été l'incapacité de prendre en considération les variables cliniques susceptibles d'expliquer, au moins en partie, ces modifications de densité de matière grise. L'examen des seuils statistiques utilisés a montré que ceux-ci n'affectaient pas les résultats observés. Enfin, une analyse en « leave-one-out », consistant à exclure de l'analyse tour à tour une des différentes études incluses, a montré que ces résultats ne sont pas influencés par une seule étude.

3.2.4. Conclusion

Ces résultats montrent l'existence d'une diminution de substance grise dans un réseau dorsal et, à l'inverse, une augmentation de substance dans le COF et le putamen. De façon intéressante, nous trouvons ici une augmentation de densité de matière grise dans la partie latérale du COF alors que précédemment nous avons décrit une diminution du volume orbitofrontal dans son ensemble. Ce résultat suggère la possibilité d'un remaniement tissulaire local au profit d'un contenu plus dense. Cette hypothèse est présentée plus précisément dans l'article de discussion générale.

Rotgé JY, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Jaafari N, Allard M, Aouizerate B, Burbaud P. Gray matter alterations in obsessive-compulsive disorder: an anatomic likelihood estimation meta-analysis. *Neuropsychopharmacology* 2010;35:686-691.

Gray Matter Alterations in Obsessive–Compulsive Disorder: An Anatomic Likelihood Estimation Meta-Analysis

Jean-Yves Rotge^{*,1,2}, Nicolas Langbour¹, Dominique Guehl^{1,3}, Bernard Bioulac^{1,3}, Nematollah Jaafari⁴, Michele Allard^{5,6,7}, Bruno Aouizerate² and Pierre Burbaud^{1,3}

¹Laboratoire Mouvement Adaptation Cognition, CNRS UMR 5227, Université Bordeaux 2, Bordeaux, France; ²Service Universitaire de Psychiatrie, Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux, France; ³Service de Neurophysiologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Pellegrin, Bordeaux, France; ⁴CIC-P U 802, Service Hospitalo-Universitaire de Psychiatrie Adulte, Centre Hospitalier Henri Laborit, Centre Hospitalier La Millétrie, Université de Poitiers, Poitiers, France; ⁵Laboratoire d'Imagerie Moléculaire et Fonctionnelle, CNRS UMR 5231, Université Bordeaux 2, Bordeaux, France; ⁶Service de Médecine Nucléaire, Centre Hospitalier Universitaire Pellegrin, Bordeaux, France; ⁷Ecole Pratique des Hautes Etudes, Bordeaux, France

Many voxel-based morphometry (VBM) studies have found abnormalities in gray matter density (GMD) in obsessive–compulsive disorder (OCD). Here, we performed a quantitative meta-analysis of VBM studies contrasting OCD patients with healthy controls (HC). A literature search identified 10 articles that included 343 OCD patients and 318 HC. Anatomic likelihood estimation meta-analyses were performed to assess GMD changes in OCD patients relative to HC. GMD was smaller in parieto-frontal cortical regions, including the supramarginal gyrus, the dorsolateral prefrontal cortex, and the orbitofrontal cortex, and greater in the basal ganglia (putamen) and the anterior prefrontal cortex in OCD patients relative to HC. No significant differences were found between children and adults. Our findings indicate differences in GMD in parieto-frontal areas and the basal ganglia between OCD patients and HC. We conclude that structural abnormalities within the prefrontal-basal ganglia network are involved in OCD pathophysiology.

Neuropsychopharmacology (2010) **35**, 686–691; doi:10.1038/npp.2009.175; published online 4 November 2009

Keywords: basal ganglia; meta-analysis; obsessive–compulsive disorder; parietal cortex; prefrontal cortex; voxel-based morphometry

INTRODUCTION

Obsessive–compulsive disorder (OCD) is a disabling anxiety disorder characterized by a chronic course. Over recent decades, several neuroimaging studies have contributed to identify changes in the brain that may mediate the disorder. For instance, functional abnormalities have been consistently described within frontosubcortical loops, which originate in the orbitofrontal cortex (OFC) (Menzies *et al*, 2008a).

A recently developed whole-brain technique, called voxel-based morphometry (VBM), allows voxel-wise between group comparisons of the local concentration of gray matter, often referred to as 'gray matter density' (GMD) (Ashburner and Friston, 2000). VBM allows researchers to locate structural abnormalities with high anatomic resolution, which contributes to the better understanding of OCD pathophysiology. However, results from VBM studies have remained inconsistent and controversial. For example, some studies have found that OCD patients have greater

OFC compared with control subjects (Valente *et al*, 2005; Szeszko *et al*, 2008; Yoo *et al*, 2008), and some other studies reported a smaller OFC in OCD patients (Pujol *et al*, 2004; Christian *et al*, 2008; Lázaro *et al*, 2009). Thus, a quantitative overview of VBM findings in OCD is necessary.

Here, we conducted an anatomic likelihood estimation (ALE) meta-analysis of VBM studies contrasting OCD patients and healthy controls (HC). The ALE method is a powerful voxel-based meta-analytic technique, which was originally designed for not only functional neuroimaging studies (Turkeltaub *et al*, 2002), but it is also appropriate for VBM studies (Ellison-Wright *et al*, 2008; Glahn *et al*, 2008). The aim of the present meta-analysis was to identify brain areas implicated across published VBM studies in OCD. Furthermore, to assess neurodevelopmental GMD changes in OCD, we compared structural abnormalities between children and adults.

MATERIALS AND METHODS

Literature Search and Study Selection

We searched the MEDLINE and PsycINFO databases through April 2009, without limits on the year of publication, using the keywords 'obsessive compulsive disorder,' 'imaging,' 'neuroimaging,' 'structural imaging,' 'magnetic

*Correspondence: Dr J-Y Rotge, Laboratoire Mouvement Adaptation Cognition, CNRS UMR 5227, Université Bordeaux 2, 146 rue Léo-Saignat, Bordeaux, Aquitaine 33076, France, Tel: +33 05 57 57 15 51, Fax: +33 05 56 90 14 21, E-mail: jeanyves.rotge@mac.com
Received 19 August 2009; revised 28 September 2009; accepted 29 September 2009

resonance imaging,' 'MRI,' 'morphometry,' or 'voxel-based morphometry.' The reference lists of identified articles and review articles were also searched to obtain additional papers. Studies were considered for inclusion if (1) they were published in English in a peer-reviewed journal, (2) they included subjects with a primary diagnosis of OCD on the basis of DSM-III, DSM-III-R, DSM-IV, or DSM-IV-R criteria, (3) they used the VBM method (Ashburner and Friston, 2000), (4) they compared an OCD group with an HC group, and (5) they reported whole-brain results and stereotactic (x , y , z) coordinates of group differences. To ensure that data were not entered twice from a study population that had been analyzed in more than one publication, all articles written by a given research group were carefully scrutinized. In such cases, we systematically included data from the authors' largest study population and excluded others. In case in which we could not determine data originality, we contacted the corresponding author to determine whether there was subject overlap between multiple studies.

We identified 10 VBM studies in our database search. These studies included 343 OCD patients (80 children and 263 adults) and 318 HC (69 children and 249 adults) (Pujol *et al*, 2004; Valente *et al*, 2005; Carmona *et al*, 2007; Christian *et al*, 2008; Szeszko *et al*, 2008; Gilbert *et al*, 2008a,b; Yoo *et al*, 2008; Lázaro *et al*, 2009; Van den Heuvel *et al*, 2009). Study selection was performed by one author (J-YR) and independently verified by another (NL).

Data Extraction

The identified articles included 66 foci (26 in children and 40 in adults), among which 23 corresponded to a greater gray matter (10 in children and 13 in adults) and 43 corresponded to a smaller gray matter (16 in children and 27 in adults) in OCD patients compared with HC. For each study, we identified the standardized atlas (Montreal Neurological Institute or Talairach spaces) and Standardized Precipitation Index (z -scores or t -values) that was used. The Montreal Neurological Institute coordinates were transformed into Talairach coordinates using the icbm2tal algorithm (Lancaster *et al*, 2007). For each focus, we extracted the corresponding coordinates, volumes, and SPI values. Data extraction was performed by one author (J-YR) and independently verified by another (NL).

ALE Meta-Analyses

ALE analyses were completed using Scribe, Sleuth, and GingerALE software (BrainMap, University of Texas) (Lancaster *et al*, 2007; Laird *et al*, 2005a,b). Separate ALE maps were created for coordinates associated with greater or smaller GMD in OCD patients compared with HC. Additional ALE maps were created for samples from children and adults, and they were then compared. Analyses were performed after recommendations from BrainMap (<http://www.brainmap.org>). A full-width half-maximum of 12 mm was used. A permutation test of randomly distributed foci allowed the determination of the statistical significance of the resulting ALE values, corrected for multiple comparisons. Five thousand permutations were performed using the same full-width half-maximum value

and the same number of foci used to compute ALE values. A conservative threshold for statistical significance was set at $p < 0.05$ (false discovery rate corrected) with a minimum cluster size of 400 mm³. We used MRICron software (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron/>) to visualize ALE maps overlaid onto a high-resolution brain template generated by the International Consortium for Brain Mapping (Kochunov *et al*, 2002).

RESULTS

The ten identified VBM studies and the main characteristics of the included populations are presented in Table 1. The results from ALE meta-analyses of VBM studies that included both children and adults are reported in Table 2 and depicted in Figure 1. GMD was smaller in many cortical areas, including the frontal eye fields (FEF) (Brodmann Area[BA] 8, superior frontal gyrus), supramarginal gyrus (BA 40), dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) (BA 9, middle frontal gyrus), and the medial part of the anterior prefrontal cortex (aPFC) (BA 10, medial frontal gyrus). GMD was greater in the putamen and in the lateral part of the OFC (BA 47, inferior frontal gyrus) in patients with OCD.

The results from ALE meta-analyses of children and adult samples are presented in Supplementary Materials (Supplementary Tables S1–2; Supplementary Figures S1–2). To assess differences in GMD with age, we compared the ALE maps generated for children and adult samples. No significant difference was found.

We next examined the effect of the statistical threshold chosen for the generation of ALE maps. The use of a more conservative threshold ($p < 0.01$) did not affect the results for any reported analysis, except that cluster volumes were generally smaller, requiring consideration of clusters under 400 mm³.

Finally, we conducted leave-one-out sensitivity analyses by repeating the analyses with the consecutive exclusion of each study to ensure that the overall results were not influenced by a single study. We found no marked differences regarding cerebral regions that showed GMD differences when using cluster size < 400 mm³. No significant differences were found when comparing each generated ALE map to the overall ALE map (Figure 1).

DISCUSSION

The present voxel-based meta-analysis pooled VBM studies that found structural changes in gray matter in 343 OCD patients. Our results showed that OCD patients exhibited smaller GMD in several parietal and frontal cortical areas and greater GMD in the basal ganglia and in the lateral part of the OFC. The findings from the present meta-analysis are consistent with currently accepted neurobiological models of OCD, which focus on dysfunction in OFC-striatal circuits. In a recent review, Menzies *et al* (2008a) showed that findings from anatomical and functional neuroimaging studies are compatible with those from cognitive studies. Furthermore, the authors outlined the involvement of areas other than the OFC and striatum in OCD, in particular the DLPFC and the parietal cortex.

Table 1 Included Voxel-Based Morphometry Studies

	Subjects	Number of subjects	Age mean (SD)	% of medicated patients	Y-BOCS score mean (SD)	Smaller GMD	Greater GMD
<i>Samples from children</i>							
Carmona <i>et al</i> (2007)	OCD	18	12.9 (2.8)	55.6	21.4 (5.9)		×
	HC	18	13 (3)	—	—		
Szeszko <i>et al</i> (2008)	OCD	37	13 (2.7)	0	24.9 (6.0)	×	×
	HC	26	13 (2.6)	—	—		
Gilbert <i>et al</i> (2008a)	OCD	10	12.9 (2.7)	0	26.5 (5.4)		×
	HC	10	13.4 (2.6)	—	—		
Lázaro <i>et al</i> (2009)	OCD	15	13.7 (2.5)	0	25.9 (5.6)		×
	HC	15	14.3 (2.5)	—	—		
<i>Samples from adults</i>							
Pujol <i>et al</i> (2004)	OCD	72	29.8 (10.5)	75	26.7 (7.1)	×	×
	HC	72	30.1 (10.2)	—	—		
Valente <i>et al</i> (2005)	OCD	19	32.7 (8.8)	57.9	24.6 (7.4)	×	×
	HC	15	32.3 (11.8)	—	—		
Gilbert <i>et al</i> (2008b)	OCD	25	37.5 (10.7)	80	26.9 (6.3)	×	×
	HC	20	29.8 (7.9)	—	—		
Yoo <i>et al</i> (2008)	OCD	71	26.6 (7.5)	83.1	22.8 (8.4)	×	×
	HC	71	26.7 (6.1)	—	—		
Christian <i>et al</i> (2008)	OCD	21	38 (9.6)	81	27.0 (5.2)	×	
	HC	21	38.9 (9.8)	—	—		
Van den Heuvel <i>et al</i> (2009)	OCD	55	33.7 (9.2)	0	22.8 (6.1)		×
	HC	50	31.4 (7.6)	—	—		

OCD, obsessive-compulsive disorder; HC, healthy controls; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale; GMD, gray matter density; SD, standard deviation.

Table 2 Gray Matter Density Changes in all OCD Patients Relative to Healthy Controls

Brain regions	Brodmann area	Talairach coordinates			Volume (mm ³)	Maximum ALE value (× 10 ³)
		x	y	z		
Gray matter density reduction						
R superior frontal gyrus	8	21	24	47	1152	6.4
L middle frontal gyrus	9	−35	26	36	960	5.2
R medial frontal gyrus	10	13	54	12	640	4.4
R middle frontal gyrus	9	41	33	30	536	4.0
R supramarginal gyrus	40	57	−44	33	424	4.1
Gray matter density enhancement						
L inferior frontal gyrus	47	−21	18	−14	1120	4.1
R putamen	—	19	15	−2	960	4.2
L putamen	—	−26	7	3	864	4.1

L, left; R, right; ALE, anatomic likelihood estimation.

Recently, a prior meta-analysis of ROI volume studies in OCD reported a smaller volume in the OFC, in the anterior cingulate cortex (ACC), and a higher volume in the thalamus, but no change in the basal ganglia (Rotge *et al*, 2009). The results from this ROI meta-analysis seem to be in contrast to the present findings from a VBM meta-analysis.

There may be many reasons for such discrepancies. First, there were a larger number of studies included in the ROI meta-analysis than in the VBM meta-analysis, which may minimize the risk of false negatives in ROI studies. Second, clinical samples from studies included in the ROI meta-analysis differ from those included in the VBM

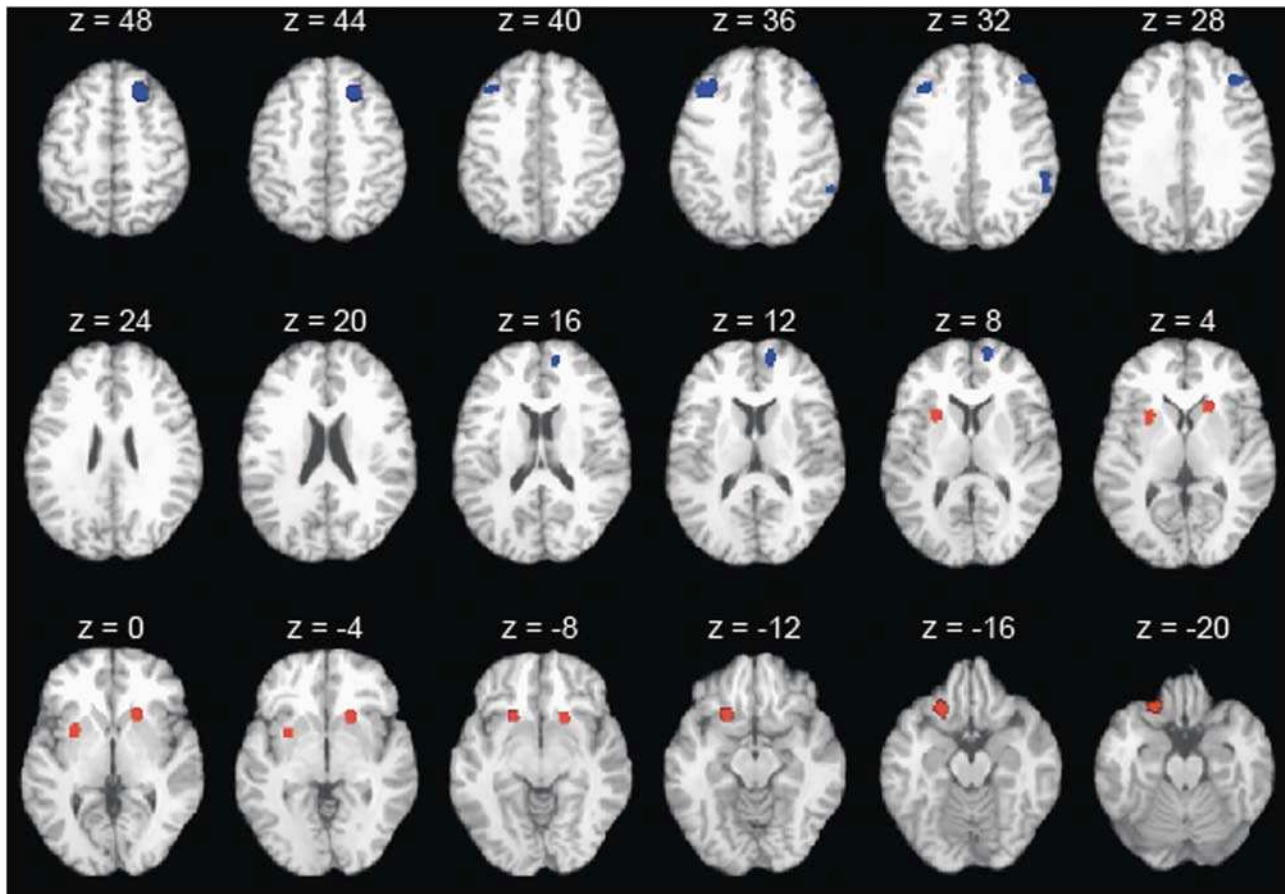


Figure 1 ALE map investigating differences in GMD between OCD patients and healthy subjects. Regions in blue are associated with a smaller gray matter in OCD patients relative to HC. Regions in red are associated with greater gray matter in OCD patients relative to HC. Smaller gray matter was found in the right superior frontal gyrus ($z = 48, 44$), left middle frontal gyrus ($z = 40, 36, 32$), right medial frontal gyrus ($z = 16, 12, 8$), right middle frontal gyrus ($z = 32, 28$), and the right supramarginal gyrus ($z = 36, 32$). Greater gray matter was found in the left inferior frontal gyrus ($z = -12, -16, -20$), right putamen ($z = 4, 0, -4, -8$), and the left putamen ($z = 8, 4, 0, -4, -8$).

meta-analysis. For example, the ROI meta-analysis mainly includes adult studies, whereas 40% of the studies of VBM meta-analysis corresponded to samples from children. Finally and most importantly, methodological differences between ROI and VBM techniques may account for these discrepancies. Indeed, VBM is useful for identifying brain abnormalities within whole brains, but factors other than volume alone may influence VBM results. For example, changes in the shape or displacement of structures in the course of spatial normalization may affect the final results (Kubicki *et al*, 2002). However, VBM studies and the present meta-analysis extend results from the prior ROI meta-analysis and provide new information regarding structural alterations in OCD. This is especially true for brain regions that have been poorly investigated in ROI studies, such as the parietal cortex or DLPFC, and for subterritories of a given brain region, such as the prefrontal cortex.

Smaller GMD was identified in the FEF, DLPFC, supramarginal gyrus, and aPFC. These structural changes may be related to neuropsychological impairments described in OCD patients. Spengler *et al* (2006) described oculomotor impairments and a higher frequency of anticipatory saccades in OCD patients relative to HC,

suggesting the existence of dysfunctional events in the FEF of OCD patients. Furthermore, there is evidence for dysfunction of the DLPFC in OCD. Impairments in executive functions, such as planning, have been described in OCD patients. These deficits were associated with decreased activation in this cortical area when compared with HC (Van den Heuvel *et al*, 2005). Smaller GMD found in the supramarginal gyrus, a part of the parietal cortex, is consistent with diffusion tensor imaging studies (Menzies *et al*, 2008b) that showed white matter abnormalities in this brain region and with functional imaging studies that showed a negative relationship between regional cerebral blood flow and symptom intensity (McGuire *et al*, 1994). These findings suggest that the supramarginal gyrus may have a function in the ability of patients to resist the obsessive processes. However, the functional contribution of this cortical area to OCD remains unclear and further studies are required to investigate its function in OCD pathophysiology. Finally, GMD was also found to be smaller within the aPFC. Many neuroimaging studies have shown that this cortical area is involved in multiple cognitive tasks. However, when examining commonalities across studies, Ramnani and Owen (2004) have proposed that the aPFC should contribute to the coordination of information

processing and information transfer between multiple operations across the supramodal cortex. In regard to OCD phenomenology, it could be assumed that dysfunction of the aPFC could play a role in deficits in cognitive flexibility, in particular in cognitive reallocation, which may contribute to maintenance of repetitive behaviors. However, the specific function of the aPFC in OCD remains unknown and awaits clarification.

Greater GMD was identified in the bilateral putamen, which is a part of the striatum. This finding is consistent with neurobiological models of OCD and with functional neuroimaging studies suggesting that dysfunction in the putamen contributes to the pathogenesis of OCD (Menzies *et al*, 2008a; Rauch *et al*, 1997). Furthermore, OCD symptom severity was associated with metabolic activity in the putamen (Kwon *et al*, 2003), whereas decreased metabolic activity in the putamen after pharmacological treatment was associated with an improvement in cognitive function in OCD patients (Kang *et al*, 2003). GMD was also found to be greater in the lateral part of the OFC in OCD patients compared with HC. The OFC is thought to have a function in several cognitive processes, such as the selection, comparison, and judgment of motivationally salient stimuli, and in the motivational aspects of decision making. In particular, the OFC has a function in error prediction by encoding the representation of the value of an expected outcome, which is used to anticipate the positive and negative consequences that are likely to follow a given action (O'Doherty, 2007; Wallis, 2007). The OFC also increases the evaluation of the occurrence of negative consequences that may follow an action in OCD and, therefore, mediates obsessive thoughts that lead to repetitive or ritualistic behaviors intended to prevent negative consequences as a way to relieve anxiety. The OFC is likely related to deficits of cognitive regulation of emotionally salient information. Accordingly, Chamberlain *et al* (2008) recently showed that, in comparison with HC, lateral OFC activation is reduced during a task that assesses behavioral flexibility in OCD patients and in unaffected relatives. These findings suggest that the lateral OFC could have a central function in cognitive flexibility deficits and, thus, in the genesis of pathological habits (Chamberlain *et al*, 2008).

In the present meta-analysis, we failed to show any significant differences in GMD between children and adults. This was an unexpected result because many factors should reasonably contribute to GMD changes with aging. First, children and adults differ for different clinical variables, such as illness duration, age of onset, or treatment intervention, which may potentially influence neuroimaging findings. Second, there are several lines of evidence in the literature suggesting that OCD is a neurodevelopmental disorder. Rosenberg and Keshavan (1998) proposed that OCD may be underlined by 'a developmentally mediated network dysplasia in prefrontal cortical circuits'. This neurodevelopmental view may be supported by differences in GMD between children and adults. One possible explanation for the absence of any significant differences between pediatric and adult samples may be the low number of foci, which may contribute to false negative results. Further hypothesis-driven ROI studies could be helpful to resolve this issue.

The present meta-analysis has several limitations. First, our meta-analysis is subject to publication bias. Studies that failed to show significant effects may not have been published. In the present meta-analysis, we identified only 10 VBM studies and we did not identify any articles without an effect. Second, we failed to consider clinical variables, such as symptom dimensions, medication status, comorbidity status, and symptom severity scores. Although these variables may be associated with differential structural abnormalities, the low number of VBM studies did not allow us to control for these factors. However, the absence of marked difference when consecutively excluding each study argues in favor of the robustness of our findings despite the clinical heterogeneity of study populations.

In conclusion, the present meta-analysis of VBM studies showed that OCD patients exhibited gray matter abnormalities in parieto-frontal cortical areas and in the basal ganglia. Further structural neuroimaging studies are required to assess gray matter changes associated with clinical correlates. Furthermore, functional studies may be helpful to elucidate the specific function of these areas in the genesis of OCD symptoms.

ACKNOWLEDGEMENTS

J-Y Rotge was supported by a grant from the Fondation pour la Recherche Médicale (Medical Research Foundation).

DISCLOSURE

The authors declare no conflict of interest.

REFERENCES

- Ashburner J, Friston KJ (2000). Voxel-based morphometry—the methods. *NeuroImage* 11: 805–821.
- Carmona S, Bassas N, Rovira M, Gispert JD, Soliva JC, Prado M *et al* (2007). Pediatric OCD structural brain deficits in conflict monitoring circuits: a voxel-based morphometry study. *Neurosci Lett* 421: 218–223.
- Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, Suckling J, Fineberg NA, del Campo N *et al* (2008). Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science* 321: 421–422.
- Christian CJ, Lencz T, Robinson DG, Burdick KE, Ashtari M, Malhotra AK *et al* (2008). Gray matter structural alterations in obsessive-compulsive disorder: relationship to neuropsychological functions. *Psychiatry Res* 164: 123–131.
- Ellison-Wright I, Glahn DC, Laird AR, Thelen SM, Bullmore ET (2008). The anatomy of first-episode and chronic schizophrenia: an anatomical likelihood estimation meta-analysis. *Am J Psychiatry* 165: 1015–1023.
- Gilbert AR, Keshavan MS, Diwadkar V, Nutche J, Macmaster F, Easter PC *et al* (2008a). Gray matter differences between pediatric obsessive-compulsive disorder patients and high-risk siblings: a preliminary voxel-based morphometry study. *Neurosci Lett* 435: 45–50.
- Gilbert AR, Mataix-Cols D, Almeida JR, Lawrence N, Nutche J, Diwadkar V *et al* (2008b). Brain structure and symptom dimension relationships in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *J Affect Disord* 109: 117–126.
- Glahn DC, Laird AR, Ellison-Wright I, Thelen SM, Robinson JL, Lancaster JL *et al* (2008). Meta-analysis of gray matter anomalies

- in schizophrenia: application of anatomic likelihood estimation and network analysis. *Biol Psychiatry* **64**: 774–781.
- Kang DH, Kwon JS, Kim JJ, Youn T, Park HJ, Kim MS et al (2003). Brain glucose metabolic changes associated with neuropsychological improvements after 4 months of treatment in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* **107**: 291–297.
- Kochunov P, Lancaster J, Thompson P, Toga AW, Brewer P, Hardies J et al (2002). An optimized individual target brain in the Talairach coordinate system. *NeuroImage* **17**: 922–927.
- Kubicki M, Shenton ME, Salisbury DF, Hirayasu Y, Kasai K, Kikinis R et al (2002). Voxel-based morphometric analysis of gray matter in first episode schizophrenia. *NeuroImage* **17**: 1711–1719.
- Kwon JS, Kim JJ, Lee DW, Lee JS, Lee DS, Kim MS et al (2003). Neural correlates of clinical symptoms and cognitive dysfunctions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* **122**: 37–47.
- Laird AR, Fox M, Price CJ, Glahn DC, Uecker AM, Lancaster JL et al (2005a). ALE meta-analysis: controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Hum Brain Mapp* **25**: 155–164.
- Laird AR, Lancaster JL, Fox PT (2005b). BrainMap: the social evolution of a functional neuroimaging database. *Neuroinformatics* **3**: 65–78.
- Lancaster JL, Tordesillas-Gutierrez D, Martinez M, Salinas F, Evans A, Zilles K et al (2007). Bias between MNI and Talairach coordinates analyzed using the ICBM-152 brain template. *Hum Brain Mapp* **28**: 1194–1205.
- Lázaro L, Bargalló N, Castro-Fornieles J, Falcón C, Andrés S, Calvo R et al (2009). Brain changes in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder before and after treatment: a voxel-based morphometric MRI study. *Psychiatry Res* **172**: 140–146.
- McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak RS, Dolan RJ (1994). Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry* **164**: 459–468.
- Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET (2008a). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* **32**: 525–549.
- Menzies L, Williams GB, Chamberlain SR, Ooi C, Fineberg N, Suckling J et al (2008b). White matter abnormalities in patients with obsessive-compulsive disorder and their first-degree relatives. *Am J Psychiatry* **165**: 1308–1315.
- O'Doherty JP (2007). Lights, camembert, action! The role of human orbitofrontal cortex in encoding stimuli, rewards, and choices. *Ann NY Acad Sci* **1121**: 254–272.
- Pujol J, Soriano-Mas C, Alonso P, Cardoner N, Menchón JM, Deus J et al (2004). Mapping structural brain alterations in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* **61**: 720–730.
- Ramnani N, Owen AM (2004). Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat Rev Neurosci* **5**: 184–194.
- Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Dougherty D, Kendrick A, Curran T et al (1997). Probing striatal function in obsessive-compulsive disorder: a PET study of implicit sequence learning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* **9**: 568–573.
- Rosenberg DR, Keshavan MS (1998). Toward a neurodevelopmental model of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* **43**: 623–640.
- Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M et al (2009). Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* **65**: 75–83.
- Spengler D, Trillenberg P, Sprenger A, Nagel M, Kordon A, Junghanns K et al (2006). Evidence from increased anticipation of predictive saccades for a dysfunction of fronto-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* **143**: 77–88.
- Szeszko PR, Christian C, MacMaster F, Lencz T, Mirza Y, Taormina SP et al (2008). Gray matter structural alterations in psychotropic drug-naïve pediatric obsessive-compulsive disorder: an optimized voxel-based morphometry study. *Am J Psychiatry* **165**: 1299–1307.
- Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM, Zeffiro TA (2002). Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *NeuroImage* **16**: 765–780.
- Valente AA, Miguel EC, Castro CC, Amaro E, Duran FLS, Buchpiguel CA et al (2005). Regional gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *Biol Psychiatry* **58**: 479–487.
- Van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB et al (2009). The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* **132**: 853–868.
- Van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Cath DC, van Balkom AJ, van Hartkamp J et al (2005). Frontal-striatal dysfunction during planning in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* **62**: 301–309.
- Wallis JD (2007). Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci* **30**: 31–56.
- Yoo SY, Roh MS, Choi JS, Kang DH, Ha TH, Lee JM et al (2008). Voxel-based morphometry study of gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *J Korean Med Sci* **23**: 24–30.

Supplementary Information accompanies the paper on the Neuropsychopharmacology website (<http://www.nature.com/npp>)

Gray matter alterations in obsessive compulsive disorder:

An anatomic likelihood estimation meta-analysis

Rotge JY, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Jaafari N, Allard M, Aouizerate B, Burbaud P.

Supplementary Materials

Supplementary Results

Results from the ALE meta-analysis of VBM studies that included OCD and healthy children are reported in Table S1 and depicted in Figure S1. Results from the ALE meta-analysis of VBM studies that included OCD and healthy adults are reported in Table S2 and depicted in Figure S2.

Supplementary Tables

Table S1. Reduction and enhancement of gray matter density in OCD children relative to healthy children.

Brain region	Brodmann Area	Talairach coordinates			Volume (mm ³)	Maximum ALE value (×10 ³)
		x	y	z		
Gray Matter Density Reduction						
R Precentral Gyrus	6	41	3	25	528	3.7
L Cuneus	17	-12	-85	8	464	3.8
R Supramarginal Gyrus	40	58	-49	34	456	3.8
L Middle Occipital Gyrus	18	-26	-81	8	448	3.8
L Medial Frontal Gyrus	10	-8	46	3	408	3.8
L Inferior Frontal Gyrus	44	-49	0	18	400	3.8
L Precentral Gyrus	9	-39	25	37	400	3.8
Gray Matter Density Enhancement						
L Inferior Frontal Gyrus	47	-19	29	-15	1264	3.8
R Precuneus	7	5	-71	50	784	3.8
R Inferior Frontal Gyrus	47	18	32	-13	656	3.8
R Precuneus	7	10	-56	56	608	3.8
R Superior Temporal Gyrus	38	41	3	-17	560	3.7
L Superior Parietal Lobule	7	-13	-68	54	536	3.7
L Putamen	—	-25	10	8	520	3.8
R Caudate	—	19	17	3	504	3.7
R Medial Frontal Gyrus	10	8	64	2	400	3.8

L: Left; R: Right; ALE: Anatomic Likelihood Estimation.

Table S2. Reduction and enhancement of gray matter density in OCD adults relative to healthy adults.

Brain region	Brodmann Area	Talairach coordinates			Volume (mm ³)	Maximum ALE value (×10 ³)
		x	y	z		
Gray Matter Density Reduction						
L Middle Frontal Gyrus	9	-28	34	35	560	4.0
Gray Matter Density Enhancement						
L Claustrum	—	-24	24	0	568	3.8
L Culmen	—	-10	-26	-18	520	3.8
R Culmen	—	12	-28	-20	504	3.8
L Putamen	—	-20	14	-10	496	3.8
R Fusiform Gyrus	20	34	-36	-16	456	3.8
L Culmen	—	-12	-46	-8	456	3.8
L Postcentral Gyrus	5	-18	-42	66	448	3.7
R Putamen	—	18	12	-8	440	3.6
L Thalamus	—	-20	-20	8	440	3.6
L Putamen	—	-28	2	-2	424	3.8
R Postcentral Gyrus	7	18	-50	70	416	3.8
L Parahippocampal Gyrus	36	-32	-26	-18	408	3.7

L: Left; R: Right; ALE: Anatomic Likelihood Estimation.

Supplementary Figures

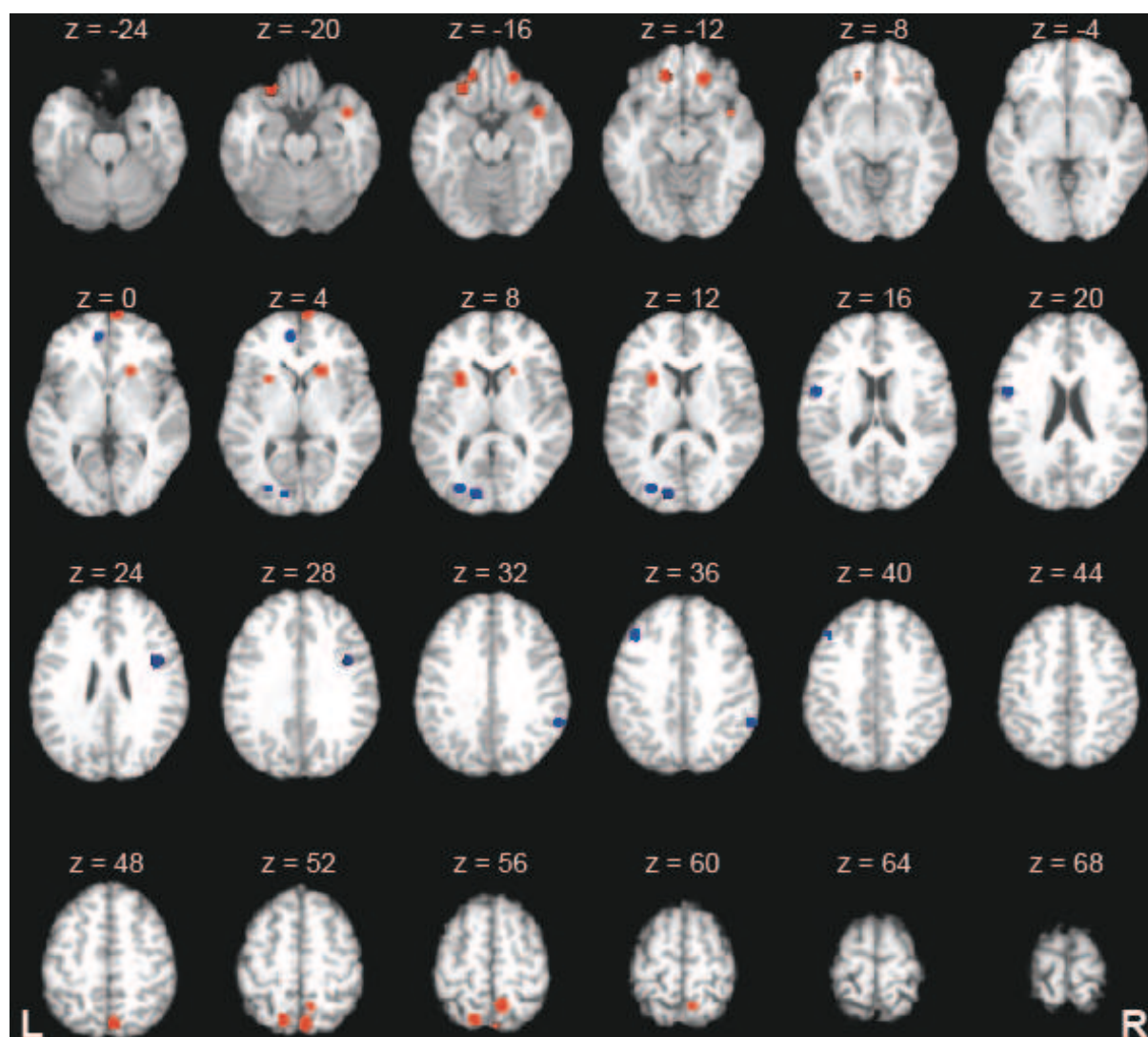


Figure S1. ALE map investigating differences in gray matter density between OCD and healthy children. Regions in blue are associated with a gray matter reduction in OCD children relative to healthy controls. Regions in red are associated with a gray matter enhancement in OCD children relative to healthy controls.

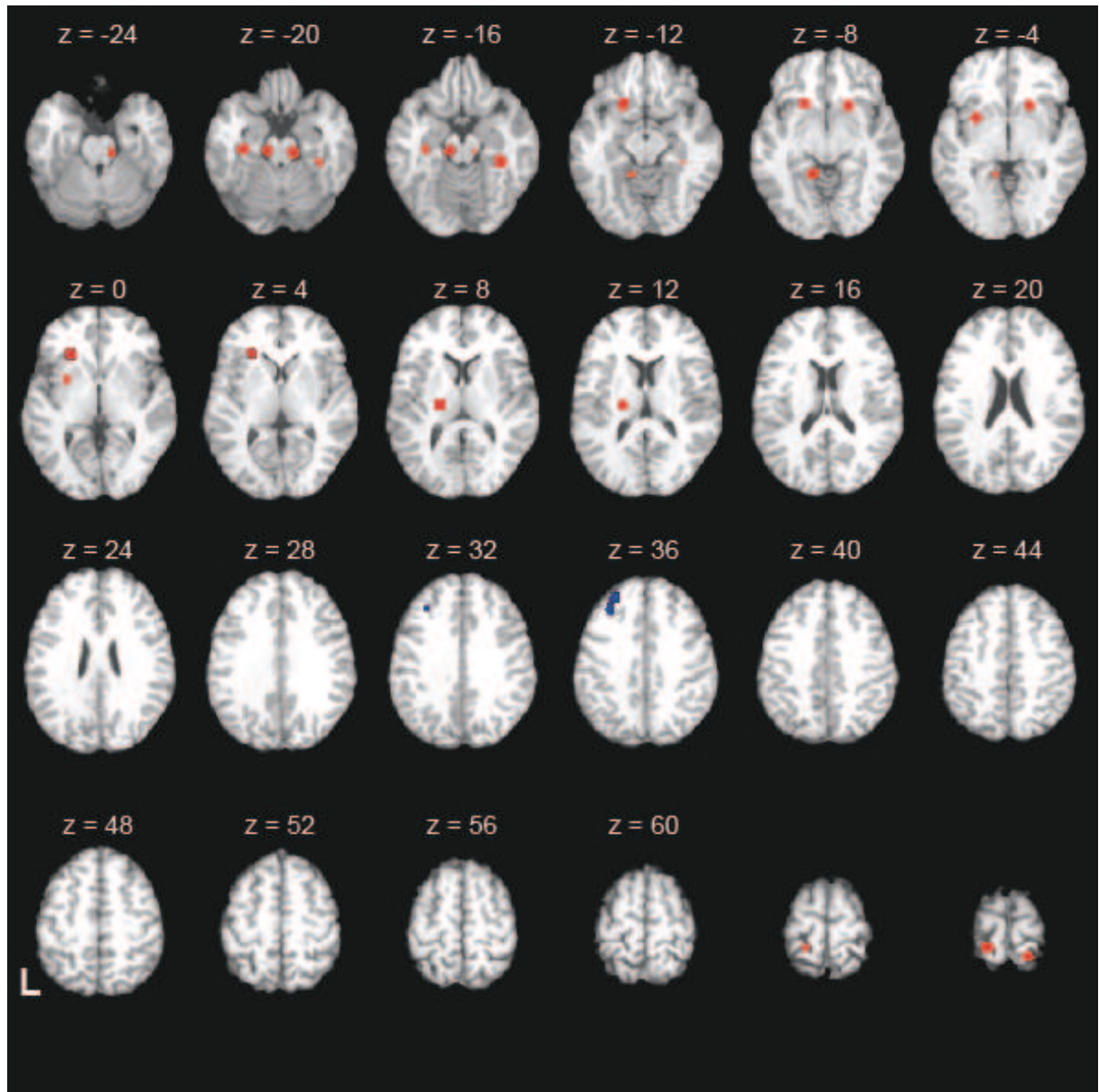


Figure S2. ALE map investigating differences in gray matter density between OCD and healthy adults. Regions in blue are associated with a gray matter reduction in OCD adults relative to healthy controls. Regions in red are associated with a gray matter enhancement in OCD adults relative to healthy controls.

3.3. Relation entre les volumes thalamiques et orbitofrontaux

3.3.1. Introduction

Nous avons vu que le volume du COF est diminué alors que le volume thalamique est augmenté dans le TOC. Ces deux régions cérébrales sont connues pour entretenir d'étroites relations directes et réciproques. Il apparaît donc légitime de se demander si ces altérations anatomiques sont des phénomènes indépendants ou liés. En d'autres termes, existe-t-il une relation entre les modifications de volume du COF et celles du thalamus dans le TOC ?

3.3.2. Méthodes

Nous avons utilisé deux méthodes différentes et complémentaires pour répondre à la question posée. Tout d'abord, nous avons réalisé une étude d'IRM volumétrique incluant 16 patients souffrant de TOC sans comorbidité psychiatrique et 16 témoins appariés en âge, sexe et niveau d'étude. Nous avons mesuré le volume du COF, du thalamus ainsi que d'une région corticale différente du COF comme région témoin (le CCA a été choisi compte tenu de sa possible implication dans la maladie). Ensuite, nous avons effectué une analyse de méta-régression en réutilisant les données présentées dans la méta-analyse précédente (page 45).

3.3.3. Résultats et discussion

Nous n'avons trouvé aucune différence volumétrique significative entre les patients et les témoins. En revanche, nous avons trouvé une corrélation négative entre les volumes du COF et du thalamus chez les patients, mais pas chez les témoins. Il n'y avait pas de corrélation significative entre les volumes du CCA et du thalamus dans aucun groupe. Ces résultats ont été confirmés par analyse de méta-régression comprenant toutes les études dans lesquelles les volumes des couples COF-thalamus et CCA-thalamus ont été mesurés au sein d'une même population. Les tailles d'effet rapportées pour le COF étaient négativement corrélées à celles du thalamus. Aucune corrélation n'a été retrouvée entre les volumes du CCA et du thalamus. La principale limite de cette étude a été le petit nombre de patients inclus, cependant la confirmation de nos observations par l'analyse de méta-régression a permis de renforcer les résultats trouvés.

3.3.4. Conclusion

Ces résultats suggèrent que les altérations anatomiques du COF et du thalamus sont dépendantes l'une de l'autre, de manière relativement spécifique.

Rotgé JY, Dilharreguy B, Aouizerate B, Martin-Guehl C, Guehl D, Jaafari N, Langbour N, Bioulac B, Tignol J, Allard M, Burbaud P. Inverse relationship between thalamic and orbitofrontal volumes in obsessive-compulsive disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 2009;33:682-687.



Contents lists available at ScienceDirect

Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry

journal homepage: www.elsevier.com/locate/pnp



Inverse relationship between thalamic and orbitofrontal volumes in obsessive–compulsive disorder

Jean-Yves Rotge^{a,b,*}, Bixente Dilharreguy^c, Bruno Aouizerate^{a,b}, Corinne Martin-Guehl^b, Dominique Guehl^{a,d}, Nematollah Jaafari^e, Nicolas Langbour^a, Bernard Bioulac^{a,d}, Jean Tignol^b, Michele Allard^{c,f}, Pierre Burbaud^{a,d}

^a Laboratoire Mouvement Adaptation Cognition, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) Unité Mixte de Recherche (UMR) 5227, Université Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, Bordeaux, France

^b Service de Psychiatrie Adulte, Centre Hospitalier Charles Perrens, 121 rue de la Béchade, Bordeaux, France

^c Laboratoire d'Imagerie Moléculaire et Fonctionnelle, CNRS UMR 5231, Université Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, Bordeaux, France

^d Service de Neurophysiologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Pellegrin, Place Amélie Rabba Léon, Bordeaux, France

^e CIC-P U 802, Service hospitalo-universitaire de psychiatrie adulte, Centre hospitalier Henri Laborit, Centre Hospitalier La Millétrie, Université de Poitiers, Poitiers, France

^f Service de Médecine Nucléaire, Centre Hospitalier Universitaire Pellegrin, Place Amélie Rabba Léon, Bordeaux, France

ARTICLE INFO

Article history:

Received 26 November 2008

Received in revised form 13 March 2009

Accepted 16 March 2009

Available online 21 March 2009

Keywords:

Anterior cingulate cortex

Magnetic resonance imaging

Obsessive–compulsive disorder

Orbitofrontal cortex

Thalamus

ABSTRACT

Volumetric magnetic resonance imaging (MRI) studies in obsessive–compulsive disorder (OCD) have reported a smaller volume of the orbitofrontal cortex (OFC) and a larger volume of the thalamus compared with healthy controls. Both of these brain regions are strongly connected; therefore, it may be hypothesized that cortical and thalamic alterations are related. Here, we investigated the relationship between thalamic and orbitofrontal volumes in OCD patients relative to healthy controls. MRI volumetric measurements of the thalamus and the OFC were obtained in 16 OCD patients without comorbidity and 16 comparison subjects matched for age, sex and educational level. Partial correlation analyses that controlled for intracranial volume (ICV) were performed to explore relationships between thalamic and OFC volumes in each group. In order to assess the specificity of this relationship, we conducted similar analyses of the anterior cingulate cortex (ACC) as a non-OFC cortical volume. Finally, by using data from previously published volumetric MRI studies, we conducted a meta-regression to explore the relationships between volume changes in these regions of interest. Results showed that thalamic volumes were significantly negatively correlated with OFC volumes in OCD patients ($r = -0.83$, $p < 0.001$), but not in healthy subjects ($r = -0.15$, $p = 0.59$). A significant relationship between thalamic and ACC volumes was found neither in the OCD patients ($r = 0.03$, $p = 0.91$) nor in the comparison subjects ($r = -0.23$, $p = 0.40$). Furthermore, meta-regression analyses showed that previously reported volume changes in the thalamus were significantly correlated with OFC volume changes ($r = -0.71$, $p < 0.05$), but not with ACC volume changes ($r = 0.07$, $p = 0.86$). Although our results do not allow for any causal relationship to be established, they suggest that structural alterations of both the thalamus and the OFC are inversely and specifically related in OCD.

© 2009 Elsevier Inc. All rights reserved.

1. Introduction

Obsessive–compulsive disorder (OCD) is a chronic and disabling anxiety disorder characterized by intrusive thoughts termed obsessions, and repetitive behaviors known as compulsions. Many magnetic resonance imaging (MRI) studies have helped to identify the orbitofrontal cortex (OFC) and the thalamus as key regions in OCD patho-

physiology (Aouizerate et al., 2004). Volumetric MRI studies have reported changes within both of these brain regions in OCD patients compared with healthy subjects (Szeszko et al., 1999; Atmaca et al., 2006, 2007). Because of a great heterogeneity in the anatomical definition of regions of interest, and in clinical characteristics such as patients' medication status (Gilbert et al., 2000), results may appear quite discrepant across studies, in particular concerning structural thalamic alterations (Kang et al., 2004). However, a recent meta-analysis of compelling volumetric MRI studies has shown that OCD patients have a smaller OFC volume and a greater thalamic volume relative to healthy controls (Rotge et al., 2009).

Volume changes in the thalamus and the OFC are consistent with functional MRI studies that have reported the involvement of dysfunctions in these brain regions in OCD (Menzies et al., 2008). In

Abbreviations: ACC, Anterior cingulate cortex; ICV, Intracranial volume; MRI, Magnetic resonance imaging; OCD, Obsessive–compulsive disorder; OFC, Orbitofrontal cortex.

* Corresponding author. Laboratoire Mouvement Adaptation Cognition, CNRS UMR 5227, Université Bordeaux 2, 146 rue Léo Saignat, 33076 Bordeaux, France. Tel.: +33 557571551; fax: +33 556901421.

E-mail address: jean-yves.rotge@etud.u-bordeaux2.fr (J.-Y. Rotge).

particular, a functional overactivation of both regions has been described in OCD patients during rest and during a task that provokes obsessive and compulsive symptoms (Menzies et al., 2008; Rotge et al., 2008). However, cognitive operations performed during these paradigms remain unclear. Recently, event-related functional MRI studies have reported OFC underactivation related to impairments in cognitive flexibility (Chamberlain et al., 2005; Remijnse et al., 2006; Gu et al., 2008; Chamberlain et al., 2008) and in response inhibition (Roth et al., 2007), which may be viewed as the central features of OCD responsible for the production of maladaptive behaviors. Interestingly, in their study, Roth et al. showed that OFC activation during response inhibition was negatively correlated with OCD symptom severity, whereas thalamic activation was positively correlated with OCD symptom severity. This pattern suggested that functional abnormalities of the two regions are closely, but inversely, related to the severity of OCD symptoms (Roth et al., 2007).

The frontal lobe, including the OFC, and the thalamus are well-known to be strongly connected (Steriade et al., 1997; Herrero et al., 2002). Indeed, the thalamus acts as a relay center that projects to cortical areas and receives reciprocal information. These signals to various thalamic nuclei provide positive feedback to the “correct input”, while simultaneously suppressing irrelevant information (Steriade, 1970; Steriade et al., 1997; Herrero et al., 2002). The thalamus maintains a two-way dialogue with the frontal lobe, including the OFC, by which it is thought to be implicated in cognitive and emotional functions, such as outcome evaluation, decision making, and inhibitory control, and therefore, in the modulation of behavioral responses to the environment. Because of the volume changes observed in both the OFC and the thalamus in OCD, and because of the connections between these brain regions, it may be hypothesized that structural alterations in the OFC and the thalamus may represent related phenomena. If so, volume changes observed in cortical areas may be related to volume changes in the thalamus. Here, we tested this hypothesis by exploring the relationship between thalamic and orbitofrontal volumes in OCD patients compared with healthy control subjects.

2. Materials and methods

2.1. Subjects and clinical assessments

Sixteen adults with a primary diagnosis of OCD seen at outpatient clinics in Bordeaux and Poitiers, France, and 16 healthy volunteers recruited from the local community through notice board advertisements were included in the present study. The 16 case-control pairs were matched for age, sex, handedness and educational level. All participants were evaluated for OCD and associated psychopathology with the Mini-International Neuropsychiatric Interview (version 5.0.0) (Sheehan et al., 1998) and Structured Clinical Interview for DSM-IV axis I personality disorders (version 2.0) (Maffei et al., 1997). Two exclusion criteria for OCD patients and healthy comparison subjects were applied: the presence of other current major psychiatric disorders, including major depressive disorder and personality disorder; and the presence of a neurological disorder or a significant medical condition. Clinical assessments were performed to determine the severity of symptoms of different conditions: the Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale (Y-BOCS) (Goodman et al., 1989) for OCD symptoms, the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (Hamilton, 1967) for depressive symptoms and the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) (Hamilton, 1959) for anxiety symptoms. OCD patients were not included in the final cohort if they did not have clinically significant OCD symptoms, as indicated by a Y-BOCS score <16 , or if they had clinically significant depressive symptoms or anxiety, as indicated by HDRS or HARS scores >7 . All OCD patients ($n=16$) were receiving treatment with serotonin reuptake inhibitors, and 3 of them (18.8%) were also receiving low doses of atypical antipsychotics (risperidone = 1 mg). All healthy controls ($n=16$) were free of any medication at the time of the study.

The protocol of the present study was reviewed and approved by the local ethics authorities for work involving humans (“Comité Consultatif de la Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale Bordeaux B”). All participants gave informed written consent after the goals, procedures and potential risks of the study were presented and discussed.

2.2. MRI acquisition

All volumetric MRI scans were conducted at Bordeaux 2 University (1.5-T, Philips Medical System, Best, Netherlands). A T1-weighted gradient echo pulse sequence was used to obtain 25 4-mm-thick contiguous horizontal images covering the whole brain (voxel size = $1 \times 1 \times 4$ mm, echo time = 2.5 ms, repetition time = 23.1 ms, acquisition matrix = 256×256 pixels, field of view = 256 mm, flip angle = 90°). Axial slices were aligned parallel to the intercommissural line. Before volumetric measurements, MRI scans of both groups were scrutinized carefully to exclude structural abnormalities.

2.3. Volumetric measurements

Tracing was performed manually with the National Institutes of Health image software (National Institutes of Health, USA, available at <http://rsb.info.nih.gov/nih-image/>) on images resampled to 1 mm^3 voxels and realigned parallel with the intercommissural line. Measurements were completed in the coronal plane by an operator (J-YR) who was blind to the subjects' group membership. Intracranial volumes (ICV), a common estimate of brain size, were measured using a semiautomated segmentation approach, as previously described (Rosenberg et al., 1997). We defined three regions of interest (ROIs) for the thalamus and the OFC: total, left, and right. Neuroanatomical boundaries of ROIs used in the present study strictly followed a previously published volumetric MRI study by Kang et al. (2004). Briefly, the thalamus was delineated by the internal capsule, the third ventricle, the habenular nucleus, the lateral ventricle, the crux fornix, the zona inserta and the red nucleus. For the OFC, the medial and lateral boundaries were constituted by the frontomarginal sulcus, lateral orbital sulcus, inferior margin of the circular sulcus of the insula, inferior medial point of the cingulate sulcus, and the superior rostral sulcus; and, the anterior and posterior boundaries were respectively defined by the most anterior part of the frontal pole and the most posterior part of the posterior medial orbitofrontal gyrus (see Kang et al., 2004 for more details).

We also measured the volumes of a non-OFC cortical region to ensure that a possible relationship was not a non-specific effect. For this, we chose the anterior cingulate cortex (ACC), another prefrontal region believed to be involved in OCD pathophysiology (Aouizerate et al., 2004). Neuroanatomical boundaries of the ACC strictly followed prior volumetric studies by Atmaca et al. (2006). Briefly, the ACC was delineated by the cingulate sulcus, the most anterior part of the genu of the corpus callosum, the deepest point of the callosal sulcus, and the anterior commissure that indicated the posterior limit of the ACC (see Atmaca et al., 2006 for more details). Some sample images are presented in Supplementary material (Fig. S1). Finally, intra-rater reliabilities were assessed on 20 MRI scans randomly selected among the included subjects (10 scans in each group of subjects).

2.4. Statistical analyses

Statistical analyses were performed with SPSS software (release 16.0, Chicago, USA). Potential differences in the sociodemographic and clinical characteristics of the patient and control groups were examined using χ^2 tests and t tests for independent samples. Intrarater reliability coefficients were computed using intra-class correlations. To test between-group differences in thalamic, OFC and ACC volumes, measured volumes for each brain region were entered into analyses

Table 1
Demographic and clinical characteristics of OCD patients and healthy comparison subjects.

Characteristic	OCD patients (n = 16)	Healthy subjects (n = 16)	Statistic	df	p
Age (years)	28.7 ± 9.4 (18–47)	29.9 ± 6.8 (20–44)	$t = 0.43$	30	0.67
Sex	9M/7F	7M/9F	$\chi^2 = 0.5$	1	0.48
Handedness	15R/1L	16R/0L	$\chi^2 = 1.0$	1	0.31
Level of education (years)	14.3 ± 2.1 (10–18)	15.1 ± 2.1 (12–18)	$t = 0.88$	30	0.25
Age of OCD onset (years)	16.4 ± 5.4 (8–28)	–	–	–	–
Duration of OCD (years)	12.3 ± 7.1 (5–27)	–	–	–	–
Y-BOCS total score	20.9 ± 3.2 (16–25)	–	–	–	–
Y-BOCS obsession subscore	10.4 ± 1.6 (8–13)	–	–	–	–
Y-BOCS compulsion subscore	10.5 ± 2.1 (8–14)	–	–	–	–
HDRS score	3.5 ± 1.4 (2–6)	2.8 ± 1.4 (1–6)	$t = 1.54$	30	0.13
HARS score	4.0 ± 1.4 (1–6)	2.9 ± 1.7 (1–6)	$t = 1.93$	30	0.06

OCD: Obsessive–compulsive disorder. Y-BOCS: Yale–Brown Obsessive–Compulsive Scale. HDRS: Hamilton Depression Rating Scale. HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale. Data are presented as mean ± standard deviation. Numbers in parentheses indicate reference ranges. M: male, F: female. R: right-handed, L: left-handed. Statistics consisted of χ^2 tests or t tests for independent samples. *df*: degrees of freedom.

of covariance (ANCOVAs) with diagnosis as a between-group factor. ICV was entered as a statistical covariate to control for non-specific changes in brain region volumes. These analyses were completed by adding age, sex, and HDRS and HARS scores as statistical covariates because of their possible effects on the volumes of brain regions. Relationships between the volume of each brain structure and clinical characteristics of OCD patients (age of onset, duration of illness, Y-BOCS scores and subscores) were assessed with partial correlation analyses that controlled for ICV.

Finally, in order to test our main hypothesis, the relationship between thalamic and OFC volumes was assessed in both groups with partial correlation analyses that controlled for ICV as an estimate of the brain size. Similar analyses were conducted between thalamic and ACC volumes to evaluate the possible specificity of the thalamo-

orbitofrontal relationship in OCD. To determine whether the relationship of thalamic and OFC volumes differed between OCD patients and healthy subjects, correlation coefficients were converted using Fisher's r -to- z transformation. All analyses were two-tailed, and the alpha risk was set at 0.05 as the threshold for statistical significance.

2.5. Meta-regression analyses

We conducted meta-regression analyses to integrate our findings with those from previous studies. We relied on data from our recent meta-analysis of volume changes. Effect sizes, available in the [Supplementary material](#) of the previously described meta-analysis (Rotge et al., 2009), were measured by calculating standardized mean differences (SMD) between OCD patients and healthy comparison subjects. For the meta-regression, we extracted individual effect sizes for each MRI study that reported means and standard deviations (SDs) of volumes for the left and right thalamus, OFC, and ACC measured in the same subjects (Kang et al., 2004; Atmaca et al., 2006, 2007). As explained in detail in the aforementioned meta-analysis, we made sure not to calculate SMDs with overlapping study populations (Rotge et al., 2009). In this way, we obtained individual SMD effect sizes for each brain region and for each hemisphere. Effect sizes were entered into a linear regression model to explore relationships between volume changes in the total thalamus, and either the OFC or the ACC, and then, for the left and the right hemispheres. Finally, we conducted a second meta-regression analysis including the data obtained in the present study. For this purpose, we calculated SMD effect sizes as calculated for the 4 other studies (Rotge et al., 2009). The alpha risk for regression analyses was set at 0.05 as the threshold for statistical significance.

3. Results

OCD patients and healthy comparison subjects did not differ significantly in demographic characteristics or in depression and anxiety scores (Table 1). No significant group difference was found for intracranial volume (ICV): for OCD patients, mean = 1334.9 cm³, SD = 103.0; for healthy subjects, mean = 1329.7 cm³, SD = 164 ($t = 0.11$, $df = 30$, $p = 0.92$). As shown in Table 2, ANCOVAs that controlled for ICV failed to show any significant volumetric difference for our ROIs between OCD patients and healthy comparison subjects. Consecutive addition of age, sex, HDRS score, and HARS score, as statistical covariates in the ANCOVAs did not change the absence of significant inter-group differences (all p values > 0.05). No significant correlation was found between any volume of interest and any clinical characteristic of the OCD group (age of onset, illness duration, Y-BOCS scores and subscores). Intrarater reliability was good, with high coefficients for ICV ($r = 0.99$), and ranged from 0.89 to 0.96 for the defined ROIs (Table 2). Finally, to ensure there was no side-related bias in the tracing procedure, we explored possible differences between the left

Table 2
Unweighted volumes (cm³) for the thalamus and OFC in OCD patients and healthy comparison subjects.

Brain region	OCD patients (n = 16)		Healthy subjects (n = 16)		ANCOVA ^a		Intrarater coefficients
	Mean	SD	Mean	SD	$F(df\ 1, 30)$	p	
Total thalamus	10.99	1.40	10.06	1.49	3.49	0.07	–
Left thalamus	5.61	0.76	5.13	0.82	3.21	0.08	0.94
Right thalamus	5.38	0.66	4.94	0.69	3.62	0.07	0.93
Total OFC	30.08	5.06	30.84	4.81	0.47	0.50	–
Left OFC	14.93	2.86	15.35	2.38	0.50	0.48	0.96
Right OFC	15.15	2.29	15.49	2.50	0.37	0.55	0.93
Total ACC	3.68	0.51	3.86	0.71	1.62	0.21	–
Left ACC	1.81	0.25	1.91	0.36	2.02	0.17	0.89
Right ACC	1.87	0.29	1.94	0.42	0.69	0.41	0.91

OCD: Obsessive–compulsive disorder. OFC: Orbitofrontal cortex. ACC: Anterior cingulate cortex. SD: Standard deviation. *df*: degrees of freedom.

^a With intracranial volume as a statistical covariate.

and right hemispheres for any ROI and for any group. No significant differences were found between the left and the right ROIs (all p values > 0.05).

In the OCD group, partial correlation analyses that controlled for ICV, as an estimate of brain size, revealed significant negative relationships between the volumes of total thalamus and the OFC ($r = -0.83$, $df = 13$, $p < 0.001$), the left thalamus and the OFC ($r = -0.80$, $df = 13$, $p < 0.001$), and the right thalamus and the OFC ($r = -0.79$, $df = 13$, $p < 0.001$). This suggests that the greater the thalamic volume, the smaller the OFC volume, in OCD patients. In the healthy comparison group, no significant correlation was found between the total ($r = -0.15$, $df = 13$, $p = 0.59$), left ($r = 0.01$, $df = 13$, $p = 0.98$) or right ($r = -0.29$, $df = 13$, $p = 0.28$) thalamic and OFC volumes. Fisher's r -to- z transformation showed that correlation coefficients significantly differed between both groups for the total ($z = 2.64$, $p < 0.01$), left ($z = 2.83$, $p < 0.005$), and right ($z = 1.97$, $p < 0.05$) ROIs (Fig. 1). In order to assess the specificity of this relationship, we conducted similar analyses with the ACC as a non-OFC cortical volume. No significant correlation between thalamic and ACC volumes was found either in

the OCD group (total thalamus and ACC: $r = 0.03$, $df = 13$, $p = 0.91$; left thalamus and ACC: $r = 0.16$, $df = 13$, $p = 0.56$; right thalamus and ACC: $r = -0.12$, $df = 13$, $p = 0.67$) or in the comparison group (total thalamus and ACC: $r = -0.23$, $df = 13$, $p = 0.40$; left thalamus and ACC: $r = -0.15$, $df = 13$, $p = 0.61$; right thalamus and ACC: $r = -0.30$, $df = 13$, $p = 0.27$). Finally, we evaluated possible associations of clinical characteristics (age of onset, illness duration, Y-BOCS scores and subscores) of the OCD patients with the degree of the relationship between the thalamus and the OFC. For this, we calculated the ratio of thalamic and OFC volumes. Partial correlations that control for ICV showed no significant association with any of the OCD clinical characteristics (all p values > 0.05), including the Y-BOCS score ($r = 0.17$, $df = 13$, $p = 0.55$).

Meta-regression analyses revealed significant negative correlations between thalamic and OFC effect sizes for both hemispheres ($r = -0.63$, $df = 6$, $p = 0.05$) and for the left hemisphere ($r = -0.96$, $df = 2$, $p < 0.05$), but not for the right hemisphere ($r = -0.67$, $df = 2$, $p = 0.33$). No significant relationship was found between thalamic and ACC effect sizes (both hemispheres: $r = 0.11$, $df = 4$, $p = 0.83$; left

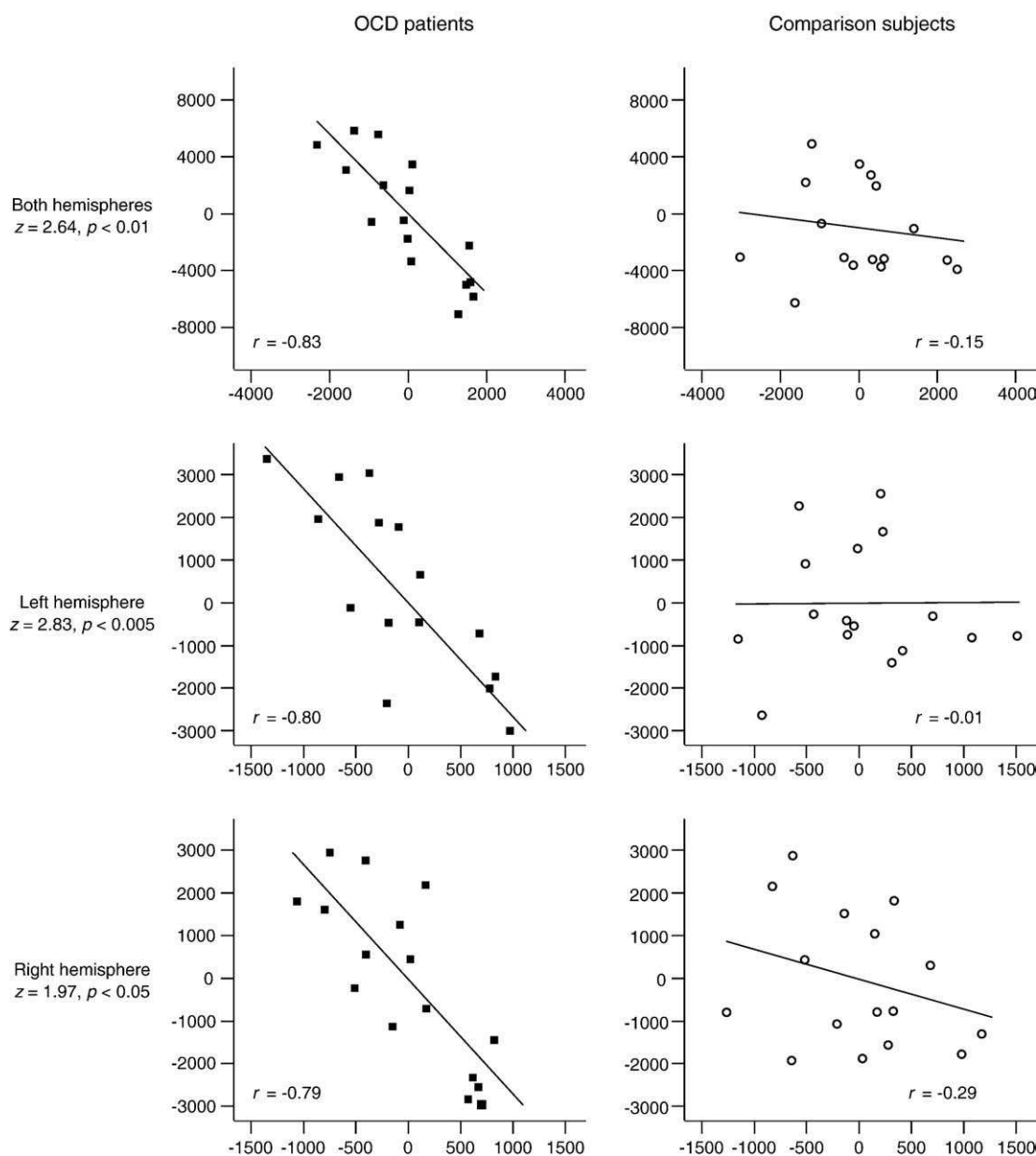


Fig. 1. Scatterplots of the residuals of thalamic volumes (X-axis) and the residuals of OFC volumes (Y-axis) in OCD patients (square) and in healthy comparison subjects (circle).

hemisphere: $r = 0.03$, $df = 1$, $p = 0.98$; right hemisphere: $r = 0.44$, $df = 1$, $p = 0.71$). After having calculated the SMD effect sizes from the present study (Table 3), we included them in a second meta-regression. The addition of these data revealed a significant negative relationship between thalamic and OFC effect sizes for both hemispheres ($r = -0.71$, $df = 8$, $p < 0.05$), but the significance of the results was lost when the hemispheres were considered independently (for the left hemisphere: $r = -0.77$, $df = 3$, $p = 0.13$; for the right hemisphere: $r = -0.63$, $df = 3$, $p = 0.25$). It is important to note that all effect sizes for the thalamus were positive, whereas all effect sizes for the OFC were negative (Table 3). This means that between-group differences reported for thalamic and orbitofrontal volumes in the included studies were correlated. Finally, the inclusion of our data did not change the absence of a significant relationship between the thalamic and ACC effect sizes (both hemispheres: $r = 0.07$, $df = 6$, $p = 0.86$; left hemisphere: $r = 0.06$, $df = 2$, $p = 0.94$; right hemisphere: $r = 0.37$, $df = 2$, $p = 0.63$).

4. Discussion

Our findings extend prior results of MRI studies in OCD by showing that thalamic and OFC volumes are inversely and specifically related in OCD but not in healthy subjects. To our knowledge, this is the first report of such a relationship in OCD between two different stages of the fronto-subcortical loops. Although strong evidence in the literature supports brain volume changes in the thalamus and OFC in OCD, the present study failed to show any difference between OCD patients and healthy comparison subjects. While this result appears inconsistent with prior MRI studies, it is likely explained by the fact that all OCD patients included in our study were receiving anti-obsessive treatment, which may contribute to volume variations. Indeed, investigations of the treatment effects on brain volumes in OCD suggest that treatment-responsive patients have similar thalamic and OFC volumes to those of healthy subjects (Atmaca et al., 2006). Furthermore, Gilbert et al. (2000) have described a decrease in the thalamic volumes in OCD

patients after treatment with serotonin reuptake inhibitors. As both thalamic and OFC volumes may change under serotonergic treatment, the present study does not clarify whether the observed relationship between thalamic and OFC volumes is related to the illness or the medication status, or both. This issue can be resolved by investigating the volumetric thalamo-orbitofrontal relationship in unmedicated OCD patients.

Functional neuroimaging studies have reported functional changes within the OFC in OCD patients relative to control subjects, in particular during cognitive flexibility and response inhibition, which are impaired in OCD patients (Chamberlain et al., 2005; Remijnse et al., 2006; Roth et al., 2007; Gu et al., 2008; Chamberlain et al., 2008). Furthermore, the OFC is known to play a role in several other cognitive processes, such as the selection, comparison, and judgment of environmental stimuli, in addition to the monitoring of error recognition (Krawczyk, 2002; Wallis, 2007). It is highly involved in encoding the representation of the value of an expected outcome, which is used to anticipate the positive and negative consequences likely to follow a given action (Wallis, 2007; Fellows, 2007). The OFC may thus contribute to an increased evaluation of negative consequences following an action in OCD patients (Aouizerate et al., 2004). This phenomenon may generate persistent and distressing thoughts, leading the patient to perform repetitive or ritualistic behaviors directed at preventing the occurrence of such consequences, or aimed at ensuring that they do not occur, as the only way to relieve the anxiety induced by obsessive thoughts.

Within the thalamus, the ventral anterior and the mediodorsal thalamic nuclei may be of particular interest in OCD because of their strong connections to the OFC (Steriade, 1970; Steriade et al., 1997; Herrero et al., 2002). This is supported by the data of Kang et al. (2008), who showed thalamic outward deformities in anterior lateral and posterior portions of the thalamus. This suggests that thalamic structural alterations in OCD are limited to some thalamic nuclei, particularly the ventral anterior nucleus. Furthermore, diffusion tensor imaging studies, which examine white matter fiber tract integrity, have shown abnormalities in OCD within the internal capsule, through which the thalamo-cortical fibers run (Cannistraro et al., 2007; Yoo et al., 2007). More specifically, some white matter alterations involve the anterior thalamic radiations that correspond to the fiber tracts connecting the thalamus to the frontal lobe, particularly the OFC. Furthermore, the absence of any significant relationship between the thalamus and the ACC argues that thalamo-frontal alterations in OCD may be limited to the thalamo-orbitofrontal pathways.

Within the limbic cortico-subcortical loop, thalamic nuclei process and relay neuronal information from the basal ganglia to the cerebral cortex which, in turn, back-projects to the thalamus. Either this precise organization of the thalamo-cortical pathways, or our analyses, do not permit the establishment of a causal relationship between thalamic and orbitofrontal volume changes. Furthermore, we failed to demonstrate any significant association between the symptom severity and the regional volumes or the degree of the thalamo-orbitofrontal relationship, whereas Roth et al. (2007) have shown that functional changes within both the OFC and the thalamus correlated with symptom severity. This suggests that functional alterations are more directly related to symptom expression than structural variations. However, volumetric alterations in OCD are most likely gendered by a dysfunction occurring within the strong connectivity between the thalamus and the OFC. Because the thalamus sends glutamatergic projections to the cerebral cortex, a reduction in OFC volume could be related to neurodegeneration induced by glutamate neurotoxicity, as described for other neuropsychiatric disorders (Taylor-Robinson et al., 1994), and supported by the glutamatergic hyperactivity described in OCD (Carlsson, 2000). Further investigations are required to address this issue.

The present study has several limitations. First, the slice thickness of 4 mm between contiguous images may limit the precision of

Table 3

Standardized mean differences and 95% confidence intervals from studies measuring thalamic, OFC and ACC volumes in OCD patients and healthy comparison subjects.

Authors	Thalamus	OFC	ACC
	SMD [95% CI]	SMD [95% CI]	SMD [95% CI]
<i>Left hemisphere</i>			
Kang et al. (2004)	0.26 [−0.21, 0.72]	−0.32 [−0.79, 0.14]	–
Atmaca et al. (2006) ^a	0.96 [0.03, 1.90]	−1.34 [−2.33, −0.35]	−0.54 [−1.06, 0.26]
Atmaca et al. (2006) ^b	0.22 [−0.66, 1.10]	−0.36 [−1.24, 0.53]	−0.75 [−1.67, 0.16]
Atmaca et al. (2007)	0.70 [−0.13, 1.53]	−1.32 [−2.21, −0.42]	−1.97 [−2.97, −0.96]
The present study	0.59 [−0.12, 1.30]	−0.16 [−0.85, 0.54]	−0.31 [−1.01, 0.38]
<i>Right hemisphere</i>			
Kang et al. (2004)	0.19 [−0.27, 0.66]	−0.15 [−0.61, 0.31]	–
Atmaca et al. (2006) ^a	1.39 [0.39, 2.39]	−1.06 [−2.01, −0.11]	−0.19 [−1.07, 0.69]
Atmaca et al. (2006) ^b	0.48 [−0.41, 1.37]	−0.01 [−0.89, 0.86]	0.21 [−0.67, 1.09]
Atmaca et al. (2007)	0.63 [−0.19, 1.46]	−1.22 [−2.10, −0.33]	−0.31 [−1.11, 0.50]
The present study	0.64 [−0.08, 1.35]	−0.14 [−0.83, 0.56]	−0.19 [−0.88, 0.51]

Standardized mean difference (SMD) was used as the measure of effect sizes.

OFC: Orbitofrontal cortex. ACC: Anterior cingulate cortex. 95% CI: 95% confidence interval.

^a SMD and 95% CI were calculated for the treatment-refractory patients' group.

^b SMD and 95% CI were calculated for the treatment-responding patients' group.

volumetric measurements. The thickness of the slices reflects the fact that they were originally collected for a different purpose. Despite this limitation, recent insight into volume changes in OCD (Rotge et al., 2009) prompted us to use the tissue samples in the present study. The lack of precision would have affected both groups equally, and was mitigated by the fact that volumetric measurements were made in a blinded manner. Therefore, our findings are unlikely to be significantly affected by the slice thickness limitation. Second, meta-regression analyses were conducted with only four or five data points for the left and right hemispheres. Therefore, results of such analyses should be interpreted with caution, even if the regression coefficients are remarkably high (r ranged from -0.77 to -0.63).

In conclusion, our findings show an inverse and specific relationship between thalamic and OFC volumes in OCD, suggesting that structural variations described within these brain regions are related in OCD. However, owing to the small sample sizes of the included subjects, these results are preliminary and should be replicated with larger samples. Furthermore, we were not able to explore the effects of anti-obsessive treatments on the volumetric thalamo-orbitofrontal relationship. These effects warrant investigation. Finally, no causal relationship between OFC and thalamic volumes in OCD patients was established in the present study. Resolving this issue should provide us with a better understanding of OCD pathophysiology.

Acknowledgements

J-Y Rotge was supported by a grant from the Fondation pour la Recherche Médicale (Medical Research Fundation).

Appendix A. Supplementary data

Supplementary data associated with this article can be found, in the online version, at doi:10.1016/j.pnpbp.2009.03.011.

References

- Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol* 2004;72:195–221.
- Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Aydin A, Tezcan E, Ozler S. Volumetric MRI assessment of brain regions in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuro-psychoph* 2006;30:1051–7.
- Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Tezcan E, Poyraz AK. Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuro-psychoph* 2007;31:46–52.
- Cannistraro PA, Makris N, Howard JD, Wedig MM, Hodge SM, Wilhelm S, et al. A diffusion tensor imaging study of white matter in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2007;24:440–6.
- Carlsson ML. On the role of cortical glutamate in obsessive-compulsive disorder and attention-deficit hyperactivity disorder, two phenomenologically antithetical conditions. *Acta Psychiatr Scand* 2000;102:401–13.
- Chamberlain SR, Blackwell AD, Fineberg NA, Robbins TW, Sahakian BJ. The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev* 2005;29:399–419.
- Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, Suckling J, Fineberg NA, del Campo N, et al. Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science* 2008;321:421–2.
- Fellows LK. Advances in understanding ventromedial prefrontal function: the accountant joins the executive. *Neurology* 2007;68:991–5.
- Gilbert AR, Moore GJ, Keshavan MS, Paulson LAD, Narula V, Mac Master FP, et al. Decrease in thalamic volumes of pediatric patients with obsessive-compulsive disorder who are taking paroxetine. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:449–56.
- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale, I: development, use and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006–11.
- Gu BM, Park JY, Kang DH, Lee SJ, Yoo SY, Jo HJ, et al. Neural correlates of cognitive inflexibility during task-switching in obsessive-compulsive disorder. *Brain* 2008;131:155–64.
- Hamilton M. Development of a rating scale for primary depressive illness. *Br J Soc Clin Psychol* 1967;6:278–96.
- Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol* 1959;32:50–5.
- Herrero MT, Barcia C, Navarro JM. Functional anatomy of thalamus and basal ganglia. *Child's Nerv Syst* 2002;18:386–404.
- Kang DH, Kim JJ, Choi JS, Kim YI, Kim CW, Youn T, et al. Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16:342–9.
- Kang DH, Kim SH, Kim CW, Choi JS, Jang JH, Jung MH, Lee, et al. Thalamus surface shape deformity in obsessive-compulsive disorder and schizophrenia. *Neuroreport* 2008;19:609–13.
- Krawczyk DC. Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decisions making. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:631–64.
- Maffei C, Fossati A, Agostoni I, Barraco A, Bagnato M, Deborah D, et al. Interrater reliability and internal consistency of the structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders (SCID-II), version 2.0. *J Personal Disord* 1997;11:279–84.
- Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:525–49.
- Remijnse PL, Nielen MM, van Balkom AJ, Cath DC, van Oppen P, Uylings HB, et al. Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2006;63:1225–36.
- Rosenberg DR, Keshavan MS, O'Hearn KM, Dick EL, Bagwell WW, Seymour AB, et al. Frontostriatal measurement in treatment-naïve children with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:824–30.
- Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, et al. Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 2008;33:405–12.
- Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, et al. Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2009;65:75–83.
- Roth RM, Saykin AJ, Flashman LA, Pixley HS, West JD, Mamourian AC. Event-related fMRI of response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:901–9.
- Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59:22–33.
- Steriade M. Ascending control of thalamic and cortical responsiveness. *Int Rev Neurobiol* 1970;12:87–144.
- Steriade M, Jones EG, McCormick DA. Thalamus. Volume I: organisation and function. Oxford: Elsevier Science Ltd; 1997.
- Szeszko PR, Robinson D, Alvir JM, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, et al. Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:913–9.
- Taylor-Robinson SD, Weeks RA, Sargentoni J, Marcus CD, Bryant DJ, Harding AE, et al. Evidence for glutamate excitotoxicity in Huntington's disease with proton magnetic resonance spectroscopy. *Lancet* 1994;343:1170.
- Wallis JD. Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:31–56.
- Yoo SY, Jang JH, Shin YW, Kim DJ, Park HJ, Moon WJ, et al. White matter abnormalities in drug-naïve patients with obsessive-compulsive disorder: a diffusion tensor study before and after citalopram treatment. *Acta Psychiatr Scand* 2007;116:211–9.

**Inverse relationship between thalamic and orbitofrontal volumes
in obsessive-compulsive disorder**

Rotge JY, Dilharreguy B, Aouizerate B, Martin-Guehl C, Guehl D, Jaafari N, Langbour N, Bioulac B, Tignol J, Allard M, Burbaud P.

Supplementary Material

Figures

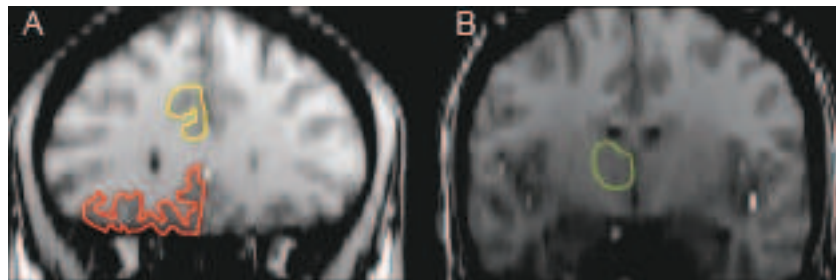


Figure S1. Examples of delineation of the orbitofrontal cortex (A: red), the anterior cingulate cortex (A: yellow), and the thalamus (B: green).

4. Altérations fonctionnelles des voies thalamo-corticales dans le TOC

4.1. Modifications fonctionnelles lors de la provocation des symptômes

4.1.1. Introduction

Plusieurs études d'imagerie fonctionnelle ont rapporté des modifications fonctionnelles dans le TOC à travers différents paradigmes expérimentaux. L'activité fonctionnelle à l'état dit « de repos » est modifiée chez les patients souffrant de TOC comparativement aux témoins, en particulier il a été rapporté une hyperactivité du COF, du CCA, du thalamus et des ganglions de la base (Menzi *et al.*, 2008 ; Kwon *et al.*, 2009). Cependant, le paradigme visant à provoquer des symptômes obsessionnels et compulsifs chez les patients semble être plus pertinent pour identifier les réseaux neuraux fonctionnellement impliqués dans l'expression de la symptomatologie. La plupart des études d'imagerie fonctionnelle basée sur la provocation des symptômes a révélé l'importance du rôle des boucles cortico-sous-corticales prenant naissance au sein du COF et du CCA. Toutefois, l'implication fonctionnelle de nombreuses autres régions cérébrales comme le cortex temporal a été rapportée de façon moins systématique et plus inconsistante. Dans le but de proposer une vision objective et quantitative de ces résultats, nous avons réalisé une méta-analyse des études utilisant le paradigme de provocation des symptômes obsessionnels et compulsifs.

4.1.2. Méthodes

Nous avons utilisé la méthode ALE décrite précédemment (page 57). Après une recherche systématique par mots-clé pour identifier les études d'imagerie fonctionnelle, nous avons extrait les coordonnées de chaque focus, ainsi que l'intensité et le volume de chaque cluster.

4.1.3. Résultats et discussion

Les résultats montrent des activations significatives dans le COF, le CCA et le thalamus lors de la provocation de symptômes obsessionnels et compulsifs chez les patients avec un TOC. Des activations significatives sont également retrouvées pour les cortex temporo-pariétal et préfrontal dorsolatéral gauches. Ces résultats suggèrent l'implication des COF, CCA et thalamus dans la médiation des symptômes obsessionnels et compulsifs. Les régions pariétales et préfrontales dorso-latérales connues pour participer au détournement actif et

volontaire de l'attention vers un autre objet pourraient participer aux efforts déployés par les patients pour résister aux processus obsessionnels induits. Une analyse en « leave-one-out » consistant à exclure de l'analyse une à une les différentes études incluses montre que ces résultats ne sont pas influencés par une seule étude, à l'exception des données incluses dans l'étude de Mataix-Cols *et al.*, la seule qui rapporte des contrastes inter-groupes. L'exclusion de cette étude met en évidence des activations significatives dans d'autres régions cérébrales (cortex insulaire, cortex cingulaire postérieur, cortex pariétal et noyau caudé). Cependant, ces différences doivent être considérées avec prudence car aucun cluster correspondant n'excède 10 mm³.

4.1.4. Conclusion

Cette méta-analyse confirme la participation fonctionnelle des boucles préfronto-sous-corticales du COF et du CCA lors de la provocation des symptômes obsessionnels et compulsifs. Elle souligne également la participation d'un réseau préfronto-dorso-pariétal qui jouerait un possible rôle dans les efforts faits pour résister aux symptômes.

Rotgé JY, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P, Aouizerate B. Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *Journal of Psychiatry & Neuroscience* 2008;33:405-12.

Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies

Jean-Yves Rotge, MD; Dominique Guehl, MD, PhD; Bixente Dilharreguy, PhD;
Emmanuel Cuny, MD, PhD; Jean Tignol, MD; Bernard Bioulac, MD, PhD;
Michele Allard, MD, PhD; Pierre Burbaud, MD, PhD; Bruno Aouizerate, MD, PhD

Rotge, Guehl, Cuny, Bioulac, Burbaud, Aouizerate — Laboratoire Mouvement Adaptation Cognition, Université Bordeaux 2; Rotge, Tignol, Aouizerate — Service Universitaire de Psychiatrie, Centre Hospitalier Charles Perrens; Guehl, Bioulac, Burbaud — Service de Neurophysiologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Pellegrin; Dilharreguy, Allard — Laboratoire d'Imagerie Moléculaire et Fonctionnelle, Université Bordeaux 2; Cuny — Service de Neurochirurgie; Allard — Service de Médecine Nucléaire, Centre Hospitalier Universitaire Pellegrin, Bordeaux, France

Objective: Recent functional magnetic resonance imaging (fMRI) and positron emission tomography (PET) studies based on the symptom provocation paradigm have explored neural correlates of the cognitive and emotional processes associated with the emergence of obsessive-compulsive disorder (OCD) symptoms. Although most studies showed the involvement of cortico-subcortical loops originating in the orbitofrontal cortex and the anterior cingulate cortex, an increased activity within numerous other regions of the brain has inconsistently been reported across studies. To provide a quantitative estimation of the cerebral activation patterns related to the performance of the symptom provocation task by OCD patients, we conducted a voxel-based meta-analysis. **Methods:** We searched the PubMed and MEDLINE databases for studies that used fMRI and PET and that were based on the symptom provocation paradigm. We entered data into a paradigm-driven activation likelihood estimation meta-analysis. **Results:** We found significant likelihoods of activation in cortical and subcortical regions of the orbitofrontal and anterior cingulate loops. The left dorsal frontoparietal network, including the dorsolateral prefrontal cortex and precuneus, and the left superior temporal gyrus also demonstrated significant likelihoods of activation. **Conclusion:** Consistent results across functional neuroimaging studies suggest that the orbitofrontal and anterior cingulate cortices are involved in the mediation of obsessive-compulsive symptoms. Based on recent literature, we suggest that activations within the dorsal frontoparietal network might be related to patients' efforts to resist the obsessive processes induced by the provocation task. Further research should elucidate the specific neural correlates of the various cognitive and emotional functions altered in OCD.

Objectif : De récentes études d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et de tomographie par émission de positrons (TEP) utilisant un paradigme de provocation de symptômes ont exploré les corrélats neuronaux des processus cognitifs et affectifs associés à l'apparition de symptômes du trouble obsessionnel-compulsif (TOC). Même si la plupart des études ont révélé l'importance du rôle de boucles corticales-sous-corticales émanant du cortex orbitofrontal et du cortex cingulaire antérieur, une augmentation de l'activité dans de nombreuses autres régions du cerveau a été rapportée de façon moins systématique. Afin de produire une estimation quantitative des activations cérébrales liées à l'exécution de tâches de provocation de symptômes par des patients atteints de TOC, nous avons procédé à une méta-analyse des données de la littérature. **Méthodes :** Nous avons effectué dans les bases de données PubMed et MEDLINE une recherche d'études ayant utilisé l'IRMf et la TEP et qui reposaient sur le paradigme de provocation des symptômes. Nous avons entré les données dans une méta-analyse d'estimation de la probabilité d'activation. **Résultats :** Nous avons constaté des probabilités importantes d'activation dans les régions corticales et sous-corticales des boucles du cortex orbitofrontale et cingulaire antérieure. L'étude a aussi révélé des probabilités importantes d'activation d'un réseau préfronto-dorso-pariétal gauche, incluant le cortex préfrontal dorsolatéral et le précunéus, ainsi que de le gyrus temporal supérieur gauche. **Conclusion :** Les résultats obtenus indiquent que les cortex orbitofrontal et

Correspondence to: Dr. J.-Y. Rotge, Laboratoire Mouvement Adaptation Cognition, CNRS UMR 5227, Université Bordeaux 2, 146 rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France; fax (33) 05 56 90 14 21; jean-yves.rotge@etud.u-bordeaux2.fr

Medical subject headings: obsessive-compulsive disorder; magnetic resonance imaging; positron-emission tomography.

J Psychiatry Neurosci 2008;33(5):405–12.

Submitted Aug. 7, 2007; Revised Nov. 29, 2007; Accepted Jan. 14, 2008

cingulaire antérieure jouent un rôle dans la médiation des symptômes obsessionnels et compulsifs. Compte tenu de publications récentes, nous suggérons que les activations observées dans le réseau préfronto–dorso–pariétal dorsal pourraient être liées aux efforts déployés par les patients pour résister aux processus obsessionnels induits par la provocation de symptômes. D'autres recherches devraient clarifier les corrélats neuronux spécifiquement liés aux diverses fonctions cognitives et affectives affectées dans le TOC.

Introduction

Obsessive–compulsive disorder (OCD) is a chronic and highly disabling condition that affects 2%–3% of the general population. This anxiety disorder is characterized by the presence of obsession in the form of intrusive and distressing thoughts, ideas or images, and by the urge to perform repetitive or ritualistic behaviours known as compulsions.^{1,2} It has been proposed that obsessions are related to the increased evaluation of negative consequences following an action that an individual with OCD wrongly interprets as erroneous or faulty. This persistent high “error signal,” which is considered to be the core of OCD symptomatology, may initiate the pathological doubt that is usually associated with increased anxiety.^{2,5} Compulsions may then occur as behavioural outputs aiming to relieve or to neutralize the anxiety induced by the obsessional process. The relief that may be equated with a form of reward is only transient because performed behaviours do not definitively stop the “error signal,” which leads to a cyclic reproduction of these behaviours.³ This phenomenologic view suggests that several cognitive processes such as error detection, together with emotional and motivational functions, may be altered in OCD.^{2,5}

Remarkable advances in functional neuroimaging have recently provided results that showed the participation of several regions of the brain in the cognitive and emotional processes altered in OCD, and their overactivity in patients with the disorder.^{2,6} Indeed, most neuroimaging studies have reported an increased functional activity in the cortico–striato–pallido–thalamo–cortical circuits originating within both the orbitofrontal and the anterior cingulate cortices in OCD patients compared with individuals without the disorder. Furthermore, this basal cortico–subcortical overactivity may be reduced in conjunction with the clinical improvement obtained with efficient treatment.^{2,7} A recent meta-analysis based on the calculation of regional effect sizes across neuroimaging studies that compared functional activity in patients with OCD and healthy individuals found consistent and significant changes in the left orbitofrontal cortex and bilateral caudate nucleus.⁸ However, a meta-analysis using the activation likelihood estimation method may provide further insight, especially regarding the possible roles of other regions of the brain in the pathophysiology of OCD. Voxel-based analysis, which allows a high spatial level of distinction, quantitatively evaluates converging activation foci across functional imaging studies by modelling each activation focus as the centre of a normal probability distribution.⁹ Moreover, recent neuroimaging studies involving patients with OCD have focused on the symptom provocation task, which entails the presentation of obsessional stimuli leading to the produc-

tion of OCD symptoms. Such experimental protocols seem to be more relevant to elicit neural patterns of activations related to the emergence of obsessive–compulsive symptoms than paradigms based on measuring functional activity during a “resting state.” We conducted a paradigm-driven meta-analysis using the activation likelihood estimation method to provide a complete overview of the cerebral networks activated during the symptom provocation task in patients with OCD.

Methods

Literature search and study selection

We searched the PubMed and MEDLINE databases for studies that used functional magnetic resonance imaging (fMRI) and positron emission tomography (PET) to examine brain activity during a symptom provocation task in patients with OCD. Our keywords for the literature search included “obsessive–compulsive disorder” and any of the following terms: “functional magnetic resonance imaging,” “positron emission tomography” and “symptom provocation task.” To obtain additional papers, we manually searched the reference lists of the studies we retrieved.

We included studies in our analysis if they were published in English in a peer-reviewed journal, were restricted to fMRI and PET ($C^{15}O_2$, $H_2^{15}O$ and $^{15}O_2$) scanning techniques that measure highly interrelated biological phenomena,¹⁰ included patients with a primary diagnosis of OCD, were based on a symptom provocation paradigm involving the presentation of obsessional stimuli, described activations at a conventional level of significance and reported the coordinates of activation maxima in a standardized stereotactic space.

One author (J.-Y.R.) identified all articles ($n = 8$)^{11–18} that were published before July 2007 and met our inclusion criteria. Another (B.A.) independently verified and confirmed the study selection.

Data abstraction, coding and correction

We abstracted the coordinates and the volumes of each of 102 activation foci and the corresponding statistical values from conditional contrasts (“symptom provocation condition” minus “neutral condition”). We entered the data into Submit software (BrainMap, University of Texas).¹⁹ Because data on conditional contrasts were unavailable for patients with OCD in the study by Mataix-Cols and colleagues, we considered the between-group contrast (“patients with OCD” minus “individuals without OCD”).¹⁵ To renormalize coordinates spatially into a single stereotactic space, we converted Montréal Neurological Institute coordinates to Talairach coordinates

using Brett transformation.^{20,21} In Talairach space, the *x* coordinate corresponds to the lateromedial distance, the *y* coordinate to the anteroposterior distance and the *z* coordinate to the superoinferior distance from the anterior commissure. We reported activation extents in cubic millimetres. We calculated voxel size when appropriate using Equation 1.

$$\text{Voxel size} = \frac{\text{Field of view}}{\text{Matrix size}} * \text{Slice thickness}$$

Table 1: Functional neuroimaging studies included in the meta-analysis

Study	Year	Imaging	No. of patients	Treatment	No. of foci
McGuire et al. ¹¹	1994	H ₂ ¹⁵ O PET	4	No	9
Rauch et al. ¹²	1994	C ¹⁵ O ₂ PET	8	Free for 2 wk	5
Breiter et al. ¹³	1996	1.5-T fMRI	8	Yes (<i>n</i> = 8)	26
Rauch et al. ¹⁴	2002	H ₂ ¹⁵ O PET	9	No	11
Mataix-Cols et al. ¹⁵	2004	1.5-T fMRI	33*	Yes (<i>n</i> = 12)	30
Schienze et al. ¹⁶	2005	1.5-T fMRI	10	Yes (<i>n</i> = 5)	13
Nakao et al. ¹⁷	2005	1.5-T fMRI	10	No	7
Shin et al. ¹⁸	2006	H ₂ ¹⁵ O PET	12	Free for 4 wk	1

fMRI = functional magnetic resonance imaging; OCD = obsessive-compulsive disorder; PET = positron emission tomography.
 *This study involved 16 patients with OCD and 17 individuals without OCD.

We inserted the statistical values (*t* statistics or *z* scores) corresponding to the maximum or to the mean activation focus in the analysis when available.

Activation likelihood estimation

We completed our activation likelihood estimation using Search&View software (BrainMap, University of Texas).^{19,22,23} We divided the Talairach space into 2 × 2 × 2-mm voxels. Activation foci were modelled by a 3-dimensional normal function with a full width half maximum of 10 mm. We used a permutation test of randomly distributed foci to determine the statistical significance of the resulting activation likelihood estimation values. We performed 5000 permutations with the same full width half maximum value and the same number of foci that we used to compute the activation likelihood estimation values. We then corrected the permutation test for multiple comparisons by using the false discovery rate method.²⁴ We used a statistical threshold of *p* < 0.01 for the generated activation likelihood estimation map, and we did not select a minimum cluster size. We used AFNI software to visualize the activation likelihood estimation map overlaid onto a high-resolution brain template generated by the International Consortium for Brain Mapping.^{25,26}

Table 2: Locations of the main activations reported in the 8 functional neuroimaging studies included in the meta-analysis

Anatomic regions	Study							
	McGuire et al. ¹¹	Rauch et al. ¹²	Breiter et al. ¹³	Rauch et al. ¹⁴	Mataix-Cols et al. ¹⁵	Schienze et al. ¹⁶	Nakao et al. ¹⁷	Shin et al. ¹⁸
Cortical regions								
Frontal cortex								
Orbitofrontal	R (BA 47)	L (BA 11), R (BA 47)	L (BA 11), R (BA 47)	R (BA 11, 47)	L (BA 11), R (BA 11)	L (BA 47), R (BA 47)	L (BA 11)	L (BA 11)
Anterior cingulate		L (BA 32)	L (BA 24), R (BA 24)		L (BA 24), R (BA 32)			
Anterior prefrontal			L (BA 10) R (BA 10)	L (BA 10) R (BA 10)	L (BA 10)		L (BA 10)	
Dorsolateral prefrontal			R (BA 9)	L (BA 9), R (BA 46)	L (BA 9), R (BA 46)	L (BA 9), R (BA 9)		
Ventrolateral prefrontal	R (BA 45)		R (BA 45)		R (BA 44)		L (BA 44)	
Premotor			L (BA 6), R (BA 6)	L (BA 6)	L (BA 6)			
Other frontal regions	L (BA 31)			R (BA 8)	L (BA 4), R (BA 8)			
Other cortical regions								
Insular			L (BA 13), R (BA 13)			L (BA 13), R (BA 13)		
Parietal				L (BA 7)	L (BA 7)	L (BA 39), R (BA 40)	L (BA 19)	
Temporal			L (BA 38), R (BA 38)		L (BA 37)	L (BA 38)	L (BA 19, 21)	
Occipital	L (BA 18)				L (BA 19)			
Subcortical regions								
Striatum	R	R	L, R		R	L		
Globus pallidus	R				R			
Thalamus	R	R			R	L, R		
Hippocampus	L		L, R		R			
Amygdala			L, R					

BA = Brodmann areas; L = left; R = right.

Results

Study selection

We included 8 studies in our meta-analysis (Table 1). Their main results are summarized in Table 2. Of the 8 original studies, 3 studies included patients who received selective serotonin reuptake inhibitor or clomipramine therapy.^{13,15,16} The study by Mataix-Cols and colleagues¹⁵ included patients prescribed additional medications: buspirone ($n = 3$), lithium carbonate ($n = 1$), valproate sodium ($n = 1$) and chlorpromazine ($n = 1$).

Activation likelihood estimation

Results of our activation likelihood estimation based on the provocation of OCD symptoms revealed 19 clusters of significant likelihood for activation. We found significant likelihoods of activation in several cortical regions, including the bilateral orbitofrontal cortex (Brodmann areas [BA] 11, 45, 47), right anterior prefrontal cortex (BA 10), bilateral anterior cingulate cortex (BA 24, 32), left dorsolateral prefrontal cortex (BA 9), left precuneus (BA 7), right premotor cortex (BA 6) and the left superior temporal gyrus (BA 38). In addition, we detected significant likelihoods of activation in the bilateral external globus pallidus, the left hippocampus and in the right uncus. The coordinates, the activation likelihood estimation value and the volume of each cluster are reported in Table 3. Locations demonstrating significant likelihoods of activation are depicted in Figure 1.

Because we used between-group contrasts from Mataix-Cols

and colleagues,¹⁵ we conducted a sensitivity analysis with and without the inclusion of these data to assess the stability of our results. We found no marked differences regarding cerebral regions that demonstrated significant likelihoods of activation with the inclusion of foci reported in this study. However, additional cerebral regions demonstrated significant likelihoods of activation in the analysis without foci from Mataix-Cols and colleagues, including the right insula (BA 13; $x = 44$, $y = 0$, $z = 6$), left caudate ($x = -12$, $y = 12$, $z = 10$), right posterior cingulate (BA 29; $x = 12$, $y = -42$, $z = 12$) and right superior parietal lobule (BA 7; $x = 28$, $y = -64$, $z = 46$). The corresponding volume for each of these regions was inferior to 10 mm^3 .

Discussion

A paradigm-driven meta-analysis provides a quantitative estimation of the convergence of activated cerebral regions during the performance of a given paradigm by a given population. Thus a meta-analysis using the activation likelihood estimation method should contribute to elucidating the neural mechanisms underlying pathological processes such as those involved in the production of obsessive-compulsive symptoms. Our study confirmed the importance of well-known cortico-striato-pallido-thalamo-cortical circuits that have been shown to be overactive in OCD. Our study also highlighted the involvement of other cerebral structures in the performance of a symptom provocation task. We found a significant likelihood of activation within frontosubcortical

Table 3: Clusters of significant likelihood for activation based on activation likelihood estimation

Anatomic region*	BA	Coordinates				ALE value† ($\times 10^{-3}$)	Studies reporting foci of activation within the ALE cluster							
		x	y	z	Volume, mm^3		McGuire et al. ¹¹	Rauch et al. ¹²	Breiter et al. ¹³	Rauch et al. ¹⁴	Mataix-Cols et al. ¹⁵	Schienle et al. ¹⁶	Nakao et al. ¹⁷	Shin et al. ¹⁸
L middle frontal gyrus	11	-20	38	-14	632	11.21		✓	✓		✓			
R lateral globus pallidus	—	20	-14	0	536	12.04	✓				✓			
R medial frontal gyrus	6	4	30	38	496	11.77				✓	✓			
R inferior frontal gyrus	47	48	20	-10	432	12.37				✓		✓		
L middle frontal gyrus	9	-42	14	40	360	11.70					✓		✓	
L inferior frontal gyrus	47	-24	20	-16	344	9.69			✓					✓
L superior temporal gyrus‡	38	-44	24	-18	304	12.36						✓		
R inferior frontal gyrus	45	44	22	4	248	12.01	✓		✓					
R uncus	34	16	6	-18	240	11.44		✓			✓			
R thalamus	—	4	-24	4	168	9.98					✓	✓		
R middle frontal gyrus	11	32	46	-12	152	9.18			✓	✓				
L lateral globus pallidus	—	-12	4	0	128	8.9			✓			✓		
L hippocampus‡	—	-24	-8	-26	112	8.1			✓					
L precuneus	7	-12	-66	50	88	8.79				✓			✓	
R inferior frontal gyrus	47	32	22	-10	64	8.87	✓		✓					
R middle frontal gyrus	10	36	46	10	40	8.78			✓	✓				
R anterior cingulate‡	32	12	44	2	32	8.53					✓			
R anterior cingulate‡	32	12	42	0	16	9.03					✓			
L cingulate gyrus	24	-20	6	44	8	8.17					✓	✓		

ALE = activation likelihood estimate; BA = Brodmann areas; L = left; R = right.

*Nomenclature of cerebral areas and corresponding Brodmann areas are based on Talairach space.

† $p < 0.01$, corresponding ALE threshold value = 6×10^{-3} .

‡Fewer than 2 studies showed activation within the ALE cluster.

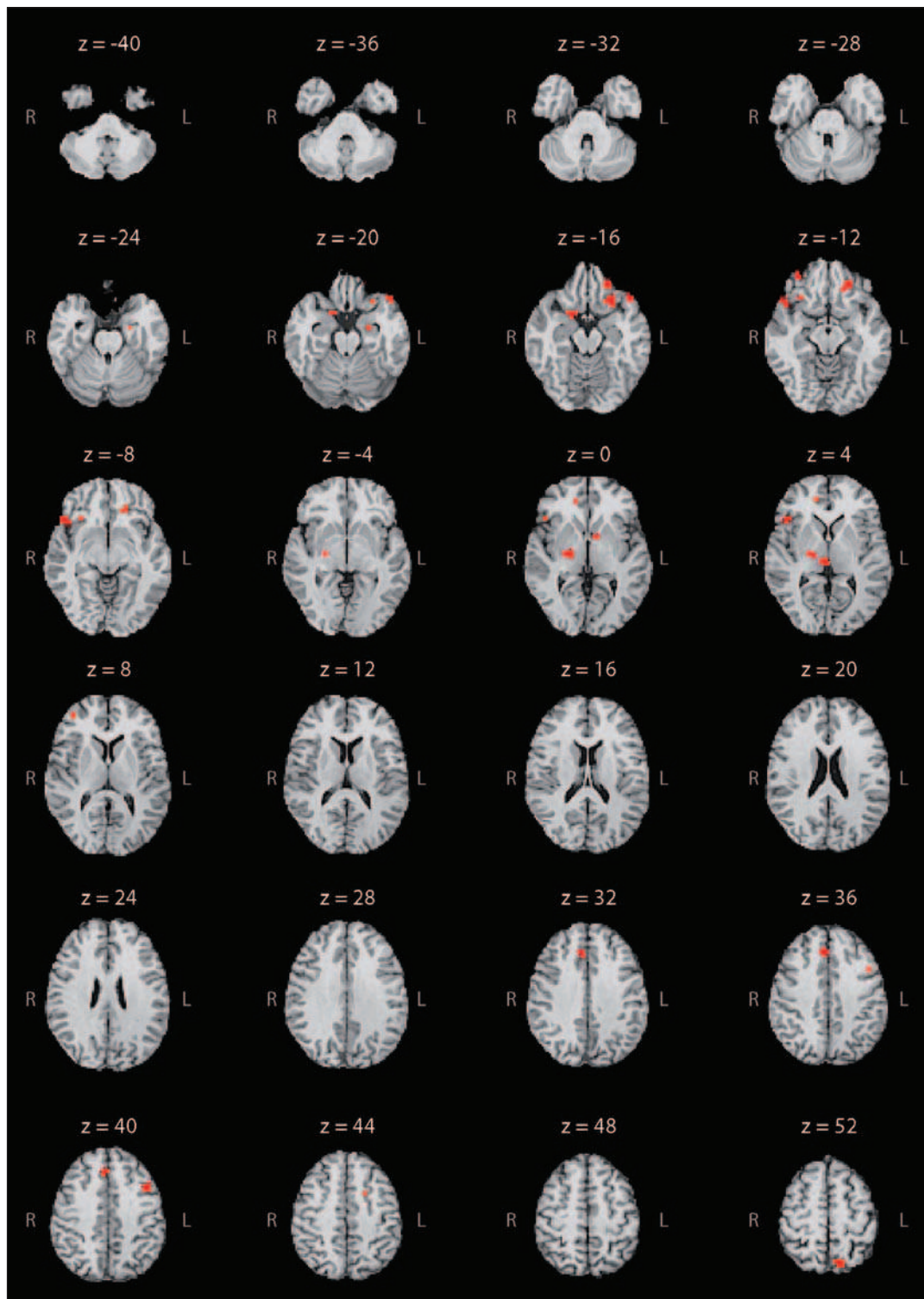


Fig. 1: Meta-analytic activation map based on symptom provocation studies involving patients with obsessive-compulsive disorder. Regions of the brain showing a significant activation likelihood are highlighted in red on axial slices of an individual brain in the Talairach space. They include the bilateral middle and inferior frontal gyri ($z = -16, -12, -8$), bilateral cingulate cortex ($z = 0, 4, 44$), bilateral globus pallidus ($z = -4, 0, 4$), left hippocampus ($z = -24$) and right uncus ($z = -20$). We obtained a unilateral significant threshold in the superior temporal gyrus ($z = -20, -16$) and precuneus ($z = 52$) for the left hemisphere, and in the medial frontal gyrus ($z = 40$) and thalamus ($z = 4$) for the right hemisphere.

loops with high concordance across included studies. We also found significant results in unexpected regions of the brain, such as the temporal and parietal cortices.

The orbitofrontal cortex is commonly distinguished by its medial and lateral parts.²⁷ The medial region extensively connects with the paralimbic–limbic system, including the insular cortex, cingulate gyrus, amygdala and hypothalamus.^{27–30} This area is highly involved in encoding the representation of the value of an expected outcome, which is used to anticipate the positive and negative consequences that are likely to follow a given action.^{28,30} The lateral orbital region is more connected to higher neocortical systems, particularly the dorsolateral prefrontal cortex. The lateral orbital region is thought to play a role in several cognitive processes, such as the selection, comparison and judgment of environmental stimuli, but also in the monitoring of error recognition.^{29,30} These orbitofrontal regions, which are known to be overactive in patients with OCD, might contribute to an increased evaluation of the occurrence of negative consequences following an action.^{2,8} This phenomenon might generate obsessive thoughts that lead to repetitive or ritualistic behaviours intended to prevent negative consequences as a way to relieve anxiety.²

Different versions of the Stroop paradigm have largely contributed to distinguishing a cognitive division (the most dorsal part) and an affective division (the most ventral part) of the anterior cingulate cortex.^{31,32} Several neuroimaging studies have shown that the cognitive division is involved in monitoring conflict and detecting error, whereas the affective division is involved in processing emotion, including the assessment of emotional information and the regulation of emotional responses.³² The cognitive division has extensive connections with the dorsolateral prefrontal and the parietal cortices, as well as with the primary, premotor and supplementary motor areas. The affective division projects more directly to the orbitofrontal cortex, amygdala, nucleus accumbens, hypothalamus and hippocampus, which demonstrated a significant likelihood of activation in our analysis.³³ Overactivity in the cognitive division, as observed in patients with OCD, may be involved in the dysfunctional monitoring of high-conflict situations, placing the patient in a potential position to make an error. Overactivity may also be involved in the increased evaluation among patients with OCD of actions they wrongly interpret as erroneous or faulty.^{2,34,35} Therefore, the cognitive division seems to be involved in the generation of the high “error signal” that is considered to be the core of OCD symptomatology. On the other hand, because of its closed connections with the limbic system, the affective division might mediate the clinical expression of anxiety symptoms associated with the obsessional process.^{2–5}

The orbitofrontal and anterior cingulate cortices have strong connections through the ventral striatum, the pallidum and the medial thalamus. The different levels of these cortico–subcortical loops are thought to be involved in the pathogenesis of OCD. According to our results, the external globus pallidus might play a direct role in the production of obsessive–compulsive symptoms; however, the mechanisms by which it contributes to the emergence of these symptoms remain a matter of debate. It has been reported that OCD

symptoms occur following pallidal lesions; however, micro-injections of a GABAergic antagonist in monkeys induced overactivity in the limbic part of the external globus pallidus, causing the monkeys to repeat particular behaviours.^{36–38} This apparent discrepancy could be related to the precise regions of the external globus pallidus that might be more directly involved in OCD. Our results showed no significant likelihood of activation in the ventral striatum, which is considered to be a crossroads where cognitive, emotional and motivational information abounds via its multiple connections within the frontosubcortical loops. However, there are strong arguments in the literature for considering the striatum, especially the caudate nucleus and nucleus accumbens, to be involved in the mediation of OCD symptoms.

In another study, our research team found that neuronal activity in the caudate nucleus differed according to the presence of OCD symptoms.³⁹ We found an increase in firing rates and neuronal irregularities in 2 of 3 patients with OCD who had surgery for deep brain stimulation. Both patients experienced obsessions during the neuronal recordings.³⁹ Furthermore, several studies have reported the efficacy of deep brain stimulation with the striatal region as a surgical target among patients with OCD that is resistant to treatment.^{40–44} The main reason for the lack of striatal activation in our present meta-analysis could be our choice of a conservative threshold of $\alpha = 0.01$ to minimize type I error. Among the 8 studies included in our analysis, 4 demonstrated activation within the right striatum and 2 demonstrated activation in the left striatum (Table 2). When we applied a less conservative threshold of $\alpha = 0.05$, we identified additional regions, including the caudate nucleus (3 foci, x, y, z : 12, –4, 20; 8, 0, 8; –12, 12, 10). Because the number of foci varied across the studies (owing to heterogeneity of experimental procedures) and because the activation likelihood estimation method attributed equal weight to the findings of each study, it seemed advisable to use a conservative threshold to identify the regions of the brain most commonly involved in the performance of the OCD symptom provocation task.

The significance of the likelihood activation that we observed in the left-sided superior temporal gyrus, precuneus and dorsolateral prefrontal cortex raises the question of their respective roles in the pathophysiology of OCD. The superior temporal gyrus is included in the anterior part of the temporal pole. The temporal pole receives extensive connections from the sensory primary and association cortical areas, and it has dense connections with the affective division of the anterior cingulate cortex, orbitofrontal cortex, amygdala and hypothalamus.⁴⁵ Evidence suggests that the ventral portion of the temporal pole is involved in coupling visceral emotional responses with complex visual stimuli, such as those used in the OCD symptom provocation task.⁴⁶ However, the superior temporal gyrus might be more specifically involved in the pathophysiology of OCD. A morphometric study reported that, compared with individuals without OCD, patients with the disorder had a reduced volume of grey matter in the anterior part of the superior temporal gyrus.⁴⁷ Maihöfner and colleagues⁴⁸ found increased spontaneous magnetoencephalographic activity in the left superior temporal gyrus in OCD

patients compared with individuals without the disorder. Nevertheless, in both studies, neither the volume of the brain nor the increased magnetoencephalographic activity were correlated with the severity of OCD symptoms, as measured with the Yale–Brown Obsessive Compulsive Scale.^{47,48} Consequently, these data suggest that the left superior temporal gyrus is involved in the mediation of the anxiety manifestations commonly experienced by patients with OCD rather than in the genesis of obsessive–compulsive symptoms.

The precuneus corresponds to the medial part of the posterior parietal lobule. Its corticocortical connections include other parietal areas, dorsolateral prefrontal cortex, premotor cortex and both the cognitive and affective divisions of the anterior cingulate cortex. The subcortical projections of the precuneus target the dorsolateral caudate nucleus and putamen.⁴⁹ Together with the dorsolateral prefrontal and anterior cingulate cortices, this parietal region was found to be involved in self-generated thoughts and in the active reallocation of attentional resources.^{49–53} It has been reported that this dorsal frontoparietal network may be related to the active inhibition of the attentional processes associated with a cognitive task and to the voluntary shift of attention across sensory modalities.^{54–57} Thus the likelihood of activation within these cortical areas might be related to patients' efforts to disregard or to turn their attention away from the obsessive and distressing thoughts induced by the symptom provocation task. This possible interpretation is supported by the negative correlations found between the intensity of OCD symptoms induced during the provocation procedure and the activations found within the dorsal frontoparietal network.^{10,15}

Our results suggest that the cerebral activations observed during the performance of a symptom provocation paradigm were related to several cognitive operations or emotions experienced by patients. First, the cortico–subcortical loops originating in the orbitofrontal cortex and in the cognitive division of the anterior cingulate cortex seem to play a major role in the cognitive processes underlying the emergence of OCD symptoms. Second, the affective division of the anterior cingulate cortex and the left superior temporal gyrus may be more directly involved, through their connections with limbic structures, in the clinical manifestations of anxiety that are usually associated with common symptoms of OCD. Third, the left dorsal frontoparietal network may be involved in patients' attempts to turn their attention away from their obsessive thoughts.

Limitations

Our findings have to be interpreted in light of several limitations. First, many patients who participated in the selected studies were prescribed medications to treat OCD, which may have influenced the functional activity in the regions of the brain involved in the mediation of OCD symptoms. Of the 8 included studies, 5 involved unmedicated patients, 2 included both medicated and unmedicated patients, 1 included medicated patients only (Table 1). The small number of foci and studies, and the population heterogeneity concerning medication status, did not make it possible to properly assess the potential effect of medication on likelihoods of activation

during the performance of the OCD symptom provocation task.

Second, the provocation of symptoms belonging to different symptomatic clusters may have caused differential patterns of functional activation.^{58–60} The stimuli presented may, by themselves, induce activations through different cerebral networks.⁶⁰ Unfortunately, the paucity of articles on symptom provocation in patients with OCD did not make it possible to control the wide clinical heterogeneity of the study populations.

Finally, only a very few papers have reported coordinates of activation during obsessive–compulsive symptom provocation in healthy individuals. Thus, to date, no statistical comparison of activation likelihood estimation maps between patients with OCD and healthy individuals can reasonably be performed.

Conclusion

Our study seems to be helpful in highlighting the cortical and subcortical areas involved in performing the OCD symptom provocation task. Our findings confirmed the importance of the cortico–subcortical loops originating in the orbitofrontal and anterior cingulate cortices in the pathogenesis of OCD. They also provide new arguments concerning the putative implication of the temporal cortex in the anxiety manifestations generated by obsessions, especially the hypothetical role of the left dorsal frontoparietal network in resistance to obsessions. To better understand how they interact and lead to the emergence of a given obsessive–compulsive symptom, further research should attempt to determine which regions of the brain are specifically involved in the different cognitive and emotional functions altered in OCD.

Acknowledgements: Dr. Rotge is supported by a grant from the Fondation pour la recherche médicale (Medical Research Foundation). We thank Dr. Ray Cooke for providing advice on English-language wording.

Competing interests: None declared.

Contributors: Dr. Rotge designed the study. Drs. Rotge and Aouizerate acquired the data, which all authors analyzed. Dr. Rotge wrote the article, which Drs. Guehl, Dilharreguy, Cuny, Tignol, Bioulac, Allard, Burbaud and Aouizerate reviewed. All authors gave final approval for publication.

References

- Stein DJ. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2002;360:397–405.
- Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol* 2004; 72:195–221.
- Schwartz JM. Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioural therapy response in obsessive-compulsive disorder. An evolving perspective on brain and behaviour. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;35:38–44.
- Schwartz JM. A role of volition and attention in the generation of new brain circuitry. Toward a neurobiology of mental force. *J Consciousness Stud* 1999;6:115–42.
- Pitman RK. A cybernetic model of obsessive-compulsive psychopathology. *Compr Psychiatry* 1987;28:334–43.
- Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, et al. Updated overview of the putative role of the serotonergic system in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005;1:231–43.
- Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS, et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-

- compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:681-9.
8. Whiteside SP, Port JD, Abramowitz JS. A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 2004;132:69-79.
9. Laird AR, McMillan KM, Lancaster JL, et al. A comparison of label-based review and ALE meta-analysis in the Stroop task. *Hum Brain Mapp* 2005;25:6-21.
10. Ito H, Ibaraki M, Kanno I, et al. Changes in cerebral blood flow and cerebral oxygen metabolism during neural activation measured by positron emission tomography: comparison with blood oxygenation level-dependent contrast measured by functional magnetic resonance imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2005;25:371-7.
11. McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, et al. Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *Br J Psychiatry* 1994;164:459-68.
12. Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, et al. Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:62-70.
13. Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, et al. Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:595-606.
14. Rauch SL, Shin LM, Dougherty DD, et al. Predictors of fluvoxamine response in contamination-related obsessive compulsive disorder: a PET symptom provocation study. *Neuropsychopharmacology* 2002;27:782-91.
15. Mataix-Cols D, Wooderson S, Lawrence N, et al. Distinct neural correlates of washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:564-76.
16. Schienle A, Schäfer A, Stark R, et al. Neural responses of OCD patients towards disorder-relevant, generally disgust-inducing and fear-inducing pictures. *Int J Psychophysiol* 2005;57:69-77.
17. Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, et al. 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* 2005;57:901-10.
18. Shin YW, Kwon JS, Kang DH, et al. Altered neural circuit for working memory before and after symptom provocation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatr Scand* 2006;113:420-9.
19. Laird AR, Lancaster JL, Fox PT. BrainMap: the social evolution of a functional neuroimaging database. *Neuroinformatics* 2005;3:65-78.
20. Talairach J, Tournoux P. *Co-planar stereotaxic atlas of the human brain*. New York: Thieme Medical Publishers; 1988.
21. Brett M. *The MNI brain and the Talairach atlas*. Cambridge, England: MRC Cognition and Brain Sciences Unit; 1999. Available: www.mrc-cbu.cam.ac.uk/Imaging/mnispace.html (accessed 2008 June 25).
22. Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM, et al. Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: method and validation. *Neuroimage* 2002;16:765-80.
23. Laird AR, Fox M, Price CJ, et al. ALE meta-analysis: controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Hum Brain Mapp* 2005;25:155-64.
24. Genovese CR, Lazar NA, Nichols T. Thresholding of statistical maps in functional neuroimaging using the false discovery rate. *Neuroimage* 2002;15:870-8.
25. Cox RW. AFNI: software for analysis and visualization of functional magnetic resonance neuroimages. *Comput Biomed Res* 1996;29:162-73.
26. Kochunov P, Lancaster J, Thompson P, et al. An optimized individual target brain in the Talairach coordinate system. *Neuroimage* 2002;17:922-7.
27. Kringelbach ML, Rolls ET. The functional neuroanatomy of the human orbitofrontal cortex: evidence from neuroimaging and neuropsychology. *Prog Neurobiol* 2004;72:341-72.
28. Fellows LK. Advances in understanding ventromedial prefrontal function: the accountant joins the executive. *Neurology* 2007;68:991-5.
29. Krawczyk DC. Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:631-64.
30. Wallis JD. Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci* 2007;30:31-56.
31. Whalen PJ, Bush G, McNally RJ, et al. The emotional counting Stroop paradigm: a functional magnetic resonance imaging probe of the anterior cingulate affective division. *Biol Psychiatry* 1998;44:1219-28.
32. Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000;4:215-22.
33. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995;118:279-306.
34. Holroyd CB, Nieuwenhuis S, Yeung N, et al. Dorsal anterior cingulate cortex shows fMRI response to internal and external error signals. *Nat Neurosci* 2004;7:497-8.
35. Fitzgerald KD, Welsh RC, Gehring WJ, et al. Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005;57:287-94.
36. Rodrigo Escalona P, Adair JC, Roberts BB, et al. Obsessive-compulsive disorder following bilateral globus pallidus infarction. *Biol Psychiatry* 1997;42:410-2.
37. Demirkol A, Erdem H, Inan L, et al. Bilateral globus pallidus lesions in a patient with Tourette syndrome and related disorders. *Biol Psychiatry* 1999;46:863-7.
38. Grabli D, McCairn D, Hirsch EC, et al. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain* 2004;127:2039-54.
39. Guehl D, Benazzouz A, Aouizerate B, et al. Neuronal correlates of obsessions in the caudate nucleus. *Biol Psychiatry* 2008;63:557-62.
40. Aouizerate B, Rotge JY, Martin-Guehl C, et al. A systematic review of psychosurgical treatments for obsessive-compulsive disorder: Does deep brain stimulation represent the future trend in psychosurgery? *Clin Neuropsychiatry* 2006;3:391-403.
41. 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;101:682-6.
42. Aouizerate B, Martin-Guehl C, Cuny E, et al. Deep brain stimulation for OCD and major depression. *Am J Psychiatry* 2005;162:2192.
43. Sturm V, Lenartz D, Koulousakis A, et al. The nucleus accumbens: a target for deep brain stimulation in obsessive-compulsive and anxiety-disorders. *J Chem Neuroanat* 2003;26:293-9.
44. Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, et al. Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:2384-93.
45. Barbas H, Medalla M, Alade O, et al. Relationship of prefrontal connections to inhibitory systems in superior temporal areas in the rhesus monkey. *Cereb Cortex* 2005;15:1356-70.
46. Olson IR, Plotzker A, Ezzyat Y. The enigmatic temporal pole: a review of findings on social and emotional processing. *Brain* 2007;130:1718-31.
47. Choi JS, Kim HS, Yoo SY, et al. Morphometric alterations of anterior superior temporal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2006;23:290-6.
48. Maihöfner C, Sperling W, Kaltenhäuser M, et al. Spontaneous magnetoencephalographic activity in patients with obsessive-compulsive disorder. *Brain Res* 2007;1129:200-5.
49. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 2006;129:564-83.
50. McGuire PK, Paulsen E, Frackowiak RS, et al. Brain activity during stimulus independent thought. *Neuroreport* 1996;7:2095-9.
51. Den Ouden HEM, Frith U, Frith C, et al. Thinking about intentions. *Neuroimage* 2005;28:787-96.
52. Mazoyer P, Wicker B, Fonlupt P. A neural network elicited by parametric manipulation of the attention load. *Neuroreport* 2002;13:2331-4.
53. Fugelsang JA, Dunbar KN. Brain-based mechanisms underlying complex causal thinking. *Neuropsychologia* 2005;43:1204-13.
54. Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:201-15.
55. McKiernan KA, D'Angelo BR, Kaufman JN, et al. Interrupting the "stream of consciousness": an fMRI investigation. *Neuroimage* 2006;29:1185-91.
56. Yantis S, Schwarzbach J, Serences JT, et al. Transient neural activity in human parietal cortex during spatial attention shifts. *Nat Neurosci* 2002;5:995-1002.
57. Shomstein S, Yantis S. Control of attention shifts between vision and audition in human cortex. *J Neurosci* 2004;24:10702-6.
58. Baer L. Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry* 1994;55(suppl):18-23.
59. Leckman JF, Grice DE, Boardman J, et al. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:911-7.
60. Mataix-Cols D, Cullen S, Lange K, et al. Neural correlates of anxiety associated with obsessive-compulsive symptom dimensions in normal volunteers. *Biol Psychiatry* 2003;53:482-93.

4.2. Rôle des noyaux thalamiques dans les comportements répétitifs chez le primate

4.2.1. Introduction

Nous avons vu dans les méta-analyses des études de neuro-imagerie que des altérations anatomiques et fonctionnelles du thalamus sont associées au TOC. Les modifications volumétriques du thalamus sont positivement corrélées à la sévérité de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive, suggérant que cette structure nucléaire joue un rôle primordiale dans le TOC. Chaque noyau thalamique possède sa propre organisation interne et ses projections corticales spécifiques. Afin de préciser quels territoires thalamiques sont plus particulièrement impliqués dans la production des symptômes obsessionnels et compulsifs, nous avons réalisé des manipulations pharmacologiques intra-thalamiques chez le primate subhumain.

Pour reproduire l'hyperactivité des boucles orbitofrontales et cingulaires antérieures observées en imagerie chez les patients avec TOC, nous avons injecté un antagoniste GABAergique, la bicuculline, dans le but est de lever l'inhibition GABAergique au sein des voies thalamo-corticales. Nous avons également effectué des injections de muscimol, un agoniste GABAergique, ainsi que des injections contrôles avec du sérum physiologique. Les injections ont intéressé les deux noyaux thalamiques qui projettent vers le COF et le CCA : le noyau ventral-antérieur (VA) et le noyau médio-dorsal (MD) du thalamus. Après chaque injection, nous avons évalué leurs effets sur l'activité motrice générale et sur le comportement de l'animal.

4.2.2. Méthodes

Les expériences ont été réalisées sur trois singes Rhésus femelles vivant en cage individuelle avec libre accès à la boisson et à la nourriture, à l'exception des fruits qui n'étaient délivrés qu'à l'occasion des sessions expérimentales.

Une chambre d'injection a été mise en place sous anesthésie générale par kétamine (IM, 10mg/kg, Panpharma), xylazine (IM, 2mg/kg, Bayer Pharma) et sulfate d'atropine (IM, 0,2mg/kg, Aguettant). L'antibiothérapie a été délivrée en per- et post-opératoire pendant 48 heures (amoxicilline, SC, 11mg/kg, Fort Dodge Santé Animale) et la couverture antalgique a duré 72 heures (paracétamol, PO, 30mg/kg, UPSA). L'intervention a consisté en une craniotomie suivie de la mise en place d'une chambre métallique d'injection (30×20 mm). Le centre de la chambre a été placé aux coordonnées stéréotaxiques Antérieur 13 – Latéral 0

(A13 – L0) sur l’atlas de Szabo de façon à permettre l’accès aux MD et VA. Une plaque de fixation permettant de maintenir la chambre d’injection a été scellée au crâne à l’aide de ciment dentaire (Ominium dentaire).

Les microinjections intra-thalamiques de bicuculline (Bicuculline Méthiodide, Sigma) et de muscimol (Muscimol, Sigma), dilués dans du sérum physiologique 0,9 ‰ (10µg/µl pour la bicuculline et 1µg/µl pour le muscimol), ont été faites avec une canule d’acier inoxydable de 26 gauges (26G, Phymep). La canule a été descendue avec un microdescendeur au sein des noyaux thalamiques d’intérêt. Elle était reliée par un tube de polyéthylène (référence 8010, Phymep) à une seringue Hamilton (10µl), contrôlée par une pompe Harvard (Harvard Apparatus). Un guide-canule facilitait le passage de la dure-mère et permettait une descente rectiligne de la canule. Le volume injecté a été de 1 à 3µl, à une vitesse de 1µl/min. Une fois la substance pharmacologique délivrée, la canule était laissée en place pendant cinq minutes, puis retirée lentement afin d’éviter tout reflux. Des microinjections intra-thalamiques de sérum physiologique, réalisées de façon strictement identique aux microinjections de bicuculline et de muscimol, étaient effectuées aux coordonnées où la solution active entraînait une modification comportementale de l’animal.

Après chaque situation, avec ou sans injection, nous avons évalué l’activité motrice générale et le comportement de l’animal dans une cage enrichie en nourriture et jouets pendant 45 minutes. L’activité motrice générale de l’animal a été quantifiée de façon automatique avec le système « Vigiprimate » (ViewPoint). Ce système basé sur l’analyse des changements de contraste des pixels de l’image permet de décomposer l’activité de l’animal en trois niveaux : 1) mouvements fins de faible amplitude (par exemple, les mouvements des doigts) ; 2) mouvements plus amples sans déplacement (par exemple, la préhension de la nourriture) ; 3) mouvements de grande amplitude (par exemple, les déplacements). Les comportements de l’animal (observation, alimentation, exploration, toilettage, recherche fine de nourriture et manipulation de jouet) ont été quantifiés dans leur durée et leur fréquence en utilisant un clavier éthologique et le logiciel « LabWatcher » (ViewPoint).

Après le sacrifice de l’animal, nous avons effectué une vérification histologique des sites d’injections thalamiques. Les cerveaux ont été conservés au congélateur avant d’être coupés au cryostat. La vérification histologique a été faite sur coupes coronales de 50 µm passant par le thalamus, révélées par un biomarqueur cérébral, l’acétylcholinestérase (Sigma).

4.2.3. Résultats et discussion

Pour la bicuculline, nous avons réalisé un total de 8 injections dans le VA et 17 dans le MD. Pour le muscimol, 7 injections ont été faites, dont 4 dans le VA et 3 dans le MD.

Les injections de bicuculline dans le VA ont induit la production de comportements complexes, finalisés, répétitifs et envahissants. Trois types de comportements ont pu être individualisés : 1) le toilettage répétitif, 2) la recherche fine d'arachides sous les barreaux de la cage alors que l'animal a à sa disposition des fruits frais et des arachides et 3) la manipulation fine et méticuleuse des jouets auxquels l'animal est habituellement indifférent. Dans le cas du MD, nous avons observé des manifestations neuro-végétatives avec vomissements, tremblements, dysrythmie cardiaque, ainsi qu'un effondrement de l'activité motrice des animaux.

Les injections de muscimol ont entraîné une hyperactivité motrice importante caractérisée par de nombreux shifts comportementaux. Ces manifestations comportementales ont été observées après injections dans le VA et dans le MD.

Les injections « contrôles » n'ont pas induit de modifications comportementales particulières, c'est-à-dire que l'animal se nourrissait puis se mettait en position d'attente jusqu'à la fin de l'évaluation.

Les effets observés des injections sont reproductibles d'un animal à l'autre. Cependant, le nombre d'injections réalisées est relativement faible, ce qui s'explique par le petit volume des structures cibles. Bien que ce travail ait déjà fait l'objet d'une soumission dans un journal à comité de lecture, nous avons suspendu le processus de publication afin d'enrichir nos données. Ainsi, un quatrième animal sera également inclus dans l'étude. Chez cet animal, nous envisageons également de procéder à l'injection d'un traceur antérograde et rétrograde (Biotin-dextran, Sigma) aux sites d'injection d'intérêt. Ceci permettra de préciser les territoires corticaux et sous-corticaux de projection des noyaux thalamiques.

4.2.4. Conclusion

Ce travail suggère qu'une hyperactivité du noyau ventral-anérieur du thalamus est plus particulièrement impliquée dans la production de comportement répétitifs, analogues aux comportements compulsifs, chez le primate subhumain.

Aouizerate B, Rotgé JY, Lambrecq V, Amestoy V, Langbour N, Dovero S, Cardoit L, Tignol J, Bioulac B, Burbaud P, Guehl D. Associative-limbic thalamus and behavior. *En préparation.*

Associative-limbic thalamus and behavior

B Aouizerate^{1,2}, JY Rotge^{1,2}, V Lambrecq^{1,3}, V Amestoy¹, N Langbour¹, S Dovero¹, L Cardoit¹, J Tignol², B Bioulac^{1,3}, P Burbaud^{1,3}, D Guehl^{1,3}

¹Laboratoire Mouvement, Adaptation, Cognition, CNRS UMR 5227, Université Bordeaux 2, Bordeaux, ²Service Universitaire de Psychiatrie Adulte, Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux, ³Service d'Explorations Fonctionnelles du Système Nerveux, Centre Hospitalier Universitaire, Bordeaux

Corresponding author: Dr. Bruno Aouizerate, Service Universitaire de Psychiatrie Adulte, CNRS UMR 5227, Université Victor Segalen Bordeaux 2, Centre Hospitalier Charles Perrens, 121 rue de la Béchade, 33076 Bordeaux, France. Tel: + 33 (5) 57 57 15 86; fax: + 33 (5) 56 90 14 21; email: bruno.aouizerate@u-bordeaux2.fr

Manuscript information:

Number of text page: 23

Number of figures: 3

Word and character counts:

Number of words in the abstract: 250

Number of characters in the paper: 42 097

Supporting information:

Number of tables: 2

Number of figures: 2

Abstract

The thalamus entertains a two-way dialogue with the prefrontal cortex by which it is thought to be implicated in separate and specific brain processes such as cognitive and emotional functions, and in modulating behavioral responses. However, the exact role of the associative and limbic parts of the thalamus in the expression of behavior remains to be determined. For this purpose, we examined the behavioral effects of microinjections of GABAergic agents within the ventral anterior (VA) and medial dorsal (MD) nuclei of the thalamus in primates, which are anatomically and reciprocally connected to the prefrontal cortex. Microinjections of the GABA_A antagonist bicuculline within the VA (n=8) caused repetitive and time-consuming motor acts including: i) food-seeking behavior; ii) meticulous and unusual manipulations of toys; and iii) excessive body grooming. In contrast, microinjections of bicuculline within the MD (n=17) gave rise to severe symptoms of dysautonomic dysregulation (heart rate fluctuations, paleness, nausea, vomiting, salivation, urination, defecation) along with generalized body shudder, abnormal vocalizations of regular rhythm, reduced vigilance and motor inhibition. Finally, microinjections of the GABA_A agonist muscimol within the VA (n=4) and the MD (n=3) produced a syndrome of marked hyperactivity with entirely disorganized behavioral sequences. These findings suggest that the VA and MD nuclei of the thalamus are especially involved in the production of behaviors of various forms ranging from motor hyperactivity to inhibition, including compulsive-like behaviors. These results support that thalamic malfunction may be critical in mediating pathologies with profound behavioral disturbances such as obsessive-compulsive disorder and attention deficit/hyperactivity disorder.

Introduction

The thalamus, a nuclear complex located in the diencephalon, is widely thought to be a relay center projecting to one or a few well-defined cortical areas that send back information to various thalamic nuclei and provide positive feedback to the “correct input”, while simultaneously suppressing irrelevant information (1-3). The thalamus has for long been regarded as one of the chief subcortical structures subserving the analysis and integration of both sensory and motor functions (4-7). It is also thought to be a highly evolved cognitive and emotional gateway to the prefrontal cortex, owing to reciprocal connections with the three major cortical regions including the orbitofrontal cortex (OFC), the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC) and the anterior cingulate cortex (ACC) (8-11). A large body of evidence points to the involvement of the prefrontal cortex in several cognitive and emotional subprocesses underlying behavioral responses in close relationships with thalamic inputs (12-16). However, although topographically organized connections between the thalamic nuclei and the prefrontal cortex are well known, the specific role of the thalamus and its respective associative and limbic territories in the expression of behavior is still far from being determined. To date, understanding of the thalamus and behavior has mainly been limited to behavioral changes occurring after thalamic lesions. Clinical reports of patients with thalamic infarcts have described the emergence of multiple behavioral patterns, including perseverations in thought and output speech with apathy and amnesia, or disinhibition syndromes with labile affect, hyperactivity, excessive use of objects and inability to regulate interactions with the environment (17-19). Furthermore, there has been relatively little experimental work on thalamic lesions in laboratory animals leading to behavioral impairment related to severe cognitive memory deficits with disruption in object-reward associations and habit formation (20).

In the present study, we investigated the role of the associative and limbic thalamus in behavior. For this purpose, we used an experimental approach primarily based on the examination of behavioral changes following pharmacological manipulations of the thalamic GABAergic system in subhuman primates. Microinjections of the GABA_A antagonist bicuculline were performed to remove the endogenous GABAergic inhibitory tone on thalamic activity, and therefore to induce disinhibition of thalamo-cortical projections. Alternatively, we examined the behavioral consequences of local microinjections of muscimol, a GABA_A agonist. The ventral anterior (VA) and medial dorsal (MD) nuclei of the thalamus were chosen as targets because they are both strongly connected to the OFC, DLFPC and ACC (8-11).

Results

In the three monkeys, pharmacological manipulations with bicuculline induced two distinct types of behavioral pattern according to the intra-thalamic site of microinjection, i.e. VA and MD (**Figures 1**). Bicuculline in the VA nucleus resulted in the emergence of repetitive behavioral sequences and leading to the production of severe dysautonomic symptoms with a profound motor asponaneity in the MD nucleus. Conversely, muscimol induced a severe behavioral disinhibition with disorganized hyperactivity when injected in both VA and MD nuclei.

1. Behavioral effects of bicuculline microinjections into the VA nucleus

Eight consecutive bicuculline microinjections were performed in the VA nucleus of the three animals (**Figures 1**). As shown in **SI Table 1**, they caused repetitive motor acts including: i) seeking behavior for food hidden in litter under the floor bars of the experimental cage; ii) meticulous and unusual toy manipulations with thumb and index finger grip; and iii) excessive grooming with examination and licking of various body parts, especially the trunk, tail, legs and finger. Importantly, emotional changes with aggressiveness and agitation occurred when performance of these repeated behavioral sequences was interrupted by removing the animal from the cage at the end of the experimental session.

Owing to apparent similarities with compulsions in humans, repetitive motor acts occurring after microinjections of bicuculline into the VA nucleus were qualified as “compulsive-like behaviors”. According to the current nosological classifications, compulsions are defined as time-consuming behaviors that take up at least one hour per day, i.e. approximately more than 7.5% of the diurnal activity period for humans suffering from obsessive-compulsive disorder (OCD). We adopted a more restrictive definition by considering compulsive-like behaviors as spending over 20% of the time on such activity during at least one of the three 15-min experimental periods. Six of the eight microinjections

induced repeated behaviors that fulfilled these duration criteria as early as the first 15 minutes (T1) after the animal was placed in the experimental cage (i.e. between 15 to 30 minutes after bicuculline was infused into the VA nucleus), and which persisted over the two subsequent 15-min periods (T2, T3) in all of them. The two other microinjections produced behavioral changes at T1, but met the predefined criterion only at either T2 and T3 or T3 (**SI Table 1**).

Finally, statistical analysis showed that bicuculline resulted in an exacerbation of the three abovementioned behaviors, which were performed for a significantly longer time compared to when saline was administered at the same anatomical site of the VA nucleus ($t=9.57$, $p<0.0001$) (**Figure 2a**).

2. Behavioral effects of bicuculline microinjections into the MD nucleus

Seventeen bicuculline microinjections were consecutively performed within the MD nucleus across the three animals (**Figures 1**). As shown in **SI Table 1**, they induced severe symptoms of dysautonomic dysregulation including heart rate fluctuations, paleness, nausea, vomiting, salivation, urination, defecation, generalized body shudder, and abnormal vocalizations, which abruptly appeared within 5-15 min following administration. For two microinjections (B24, B25), a dose of the benzodiazepine component diazepam (0.5 mg/kg, intramuscular), as GABA_A agonist had to be administered owing to the intensity of the dysautonomic episodes, but this only partially antagonized the effects of bicuculline. As illustrated in **SI Figures 4**, measurements of the R-R space became highly variable after bicuculline microinjection, as reflected by a wide distribution of values collected over 60 sec (range: 0.18-0.73 sec) and contrasting with the relatively stable profile found during the same time-period immediately before bicuculline was injected (range: 0.24-0.30 sec). As shown in **SI Figures 5**, the visual aspect of the individual acoustic spectrum showed that bicuculline induced vocalizations of a wider frequency range (484-1394 Hz) with higher peak fundamental frequency (890.4 Hz) compared to those spontaneously produced by the animal

(frequency range: 555-579 Hz; peak fundamental frequency: 559.0 Hz) (**SI Figures 5a, b**). Bicuculline also resulted in vocalizations that occurred more frequently and regularly, as attested by their higher number over 90 sec of audio recording along with a narrower range for the time intervals separating each of them (after vs. before bicuculline: vocalization number: 25 vs. 10; time interval range: 1.65-5.21 vs. 3.24-20.06 sec) (**SI Figures 5c, d**).

These clinical manifestations were followed by a profound motor inhibition with marked fatigue and reduced vigilance. This led to a substantial reduction in spontaneous displacement and exploratory behaviors within the experimental cage, which were marked as early as T1 for 10 microinjections, and extended at T2 for two of them, or T2 and T3 for five of them. For the five other microinjections, such behavioral changes started at T1 but became prominent at T2 for one of them, at T2 and T3 for three others or at T3 for the other one (**SI Table 1**).

Finally, statistical analysis showed that bicuculline significantly suppressed both displacement and exploratory activities when compared to saline injected at the same anatomical site of the MD (“high” activity duration: $t=6.29$, $p<0.0001$; exploratory activity duration: $t=7.43$, $p<0.0001$) (**Figure 2b**).

3. Behavioral effects of muscimol microinjections into the VA and MD nuclei

Seven consecutive muscimol microinjections were performed within the VA nucleus for four of them and the MD nucleus for the three others in one of the three studied animals (**Figures 1**). As shown in **SI Table 2**, they induced a syndrome of marked motor hyperactivity with disruptive behavior in both intra-thalamic sites. There was a major increase in exploratory activity and excessive displacement movements in the experimental cage with entirely disorganized behavioral sequences due to successive and rapid shifting from one behavior to another. Such profound behavioral disturbances were observed at T1, T2 and T3 with 6 of the 7 microinjections and were limited to T1 with the remaining one (**SI Table 2**).

Statistical analyses showed a significant increase in both displacement and exploratory activities when muscimol was infused into either VA or MD nucleus compared to that found after saline injected at the same anatomical site (VA: “high” activity duration: $t=11.64$, $p<0.0001$; exploratory activity duration: $t=13.83$, $p<0.0001$) (MD: “high” activity duration: $t=4.82$, $p<0.0001$; exploratory activity duration: $t=7.23$, $p<0.0001$) (**Figure 3a**). Muscimol also resulted in a significantly higher number of times that the specific behavioral sequences occurred (behavior frequency: VA: $t=9.49$, $p<0.0001$; MD: $t=2.24$, $p<0.03$) (**Figure 3b**). Comparative analysis of the three microinjections performed within the VA and MD nuclei, where muscimol produced locomotor effects throughout the three time-periods considered (T1, T2 and T3), showed significantly more pronounced behavioral changes in the VA than in the MD (“high” activity duration: $t=13.84$, $p<0.0001$; exploratory activity duration: $t=9.48$, $p<0.0001$; behavior frequency: $t=5.40$, $p<0.0001$).

4. Behavioral effects of bicuculline microinjections in other thalamic sites

Eighteen bicuculline microinjections were performed in motor thalamic sites including the pallidal thalamus (VLo: ventrolateral thalamic nucleus, pars oralis) for six of them or its cerebellar territory (VLc: ventrolateral thalamic nucleus, pars caudalis/VPLo: ventral posterior lateral thalamic nucleus, pars oralis) for the remainder. They gave rise to either severe postural abnormalities like cervical dystonia with ipsilateral inclination and head rotation or myoclonic jerks involving the contralateral upper and lower limbs. Moreover, two other microinjections done at the limit between VLc/VPLo, VA and MD induced the association of three successive kinds of effects: immediate but transient dystonic limb spasms followed by the abovementioned repetitive behavioral sequences and then by motor inhibition in the experimental cage.

Discussion

To our knowledge, this study is the first to show that the VA nucleus of the thalamus is highly involved in the emergence of repetitive behaviors. Microinjections of the GABA_A antagonist bicuculline produced three major kinds of behavioral sequences, including repeated food-seeking and body grooming along with unusual manipulation of available toys. However, there was a profound motor inhibition with severe dysautonomic manifestations such as heart rate variation, paleness, salivation, vomiting, urination and defecation when bicuculline microinjections were performed within the MD nucleus. Conversely, a marked hyperactivity with profoundly disorganized and incompletely executed behaviors was observed in response to the GABA_A agonist muscimol into both the VA and MD. This suggests that both the associative and limbic territories of the thalamus could play a major role in the production of a wide variety of behaviors by processing their cognitive and emotional determinants in the subhuman primate.

This exacerbation of spontaneously committed motor acts in response to bicuculline injected into the VA nucleus shares some similarities with compulsions in humans. Behaviors were time-consuming while substantially interfering with the routine activity of the animals. They also met our more restrictive duration criteria than those currently used for defining clinically compulsive behaviors in human OCD. Interestingly, marked agitation with aggressiveness appeared when ongoing behavior was interrupted at the end of the experimental session. This can be assimilated to the rebound of anxiety symptoms experienced by OCD subjects when they are unexpectedly asked to stop recurrent ritualized behaviors. However, the behavioral alterations observed in our study were not of a similar type to those seen in OCD, except for the grooming behavior which is relatively close to the cleaning and washing compulsions experienced by humans. In a recent study examining the behavioral effects of bicuculline within the limbic territory of the external globus pallidus in

primates, there was an intense expression of behaviors belonging to the animal's usual repertoire such as tail- or finger-biting and licking of the cage bars (21). These abnormal behaviors were analogous to those we observed in the thalamic VA nucleus, although they were considered as stereotypies, therefore differing from the more complexly organized behavioral sequences occurring in our study. This may be due to both anatomical and functional reasons. The limbic territory in the ventromedial portion of the external globus pallidus is densely connected to the pars reticularis of the substantia nigra (21-24), which in turn sends vast projections to the thalamic VA nucleus (8). Consequently, the behavioral effects of injecting bicuculline into the GPe share similar features with those reported in our study. However, information arising from the basal ganglia is not simply carried throughout the VA nucleus but is further processed before reaching the cortical level (3, 26-28). This organization could be responsible for the more organized behavioral sequences observed in the VA than in the GPe.

The inhibitory neurotransmitter GABA in the thalamus is involved in the intrinsic mechanisms regulating the activity of the glutamatergic thalamic neurons that innervate cortical areas. In particular, the VA nucleus includes two major types of GABAergic cells, referred to as interneurons or local circuit neurons, and also receives GABAergic afferents from the globus pallidus, the pars reticularis of the substantia nigra and the thalamic reticular nucleus (8, 29, 30). Therefore, as a GABA_A receptor antagonist, bicuculline may be expected to reduce local GABAergic tone and to result in cortical activation by disinhibition of the thalamo-cortical neurons. In our study, bicuculline caused repetitive and meticulous bodily grooming and toy manipulation. It would therefore seem that bicuculline caused excessive attention to be centered on either environmental or external self-related stimuli. Both the DLPFC and ACC, which are clearly associated with the thalamic VA nucleus (8, 9, 31), play a pivotal role in a wide range of cognitive functions including attention to action and selection

of appropriate behavioral responses to specific situations (14, 32, 33). Thus, bicuculline could trigger the recruitment of attentional processes by overactivation of both the DLPFC and ACC, with alterations in flexibility and inhibition of behavioral responses, thereby leading to a greater sensitivity to normally ignored stimuli and to the repetition of a given behavior. Conversely, microinjections of the GABA_A receptor agonist muscimol into the VA resulted in the emergence of profoundly disorganized behaviors with severe motor hyperactivity. In view of behavioral analogies with attention deficit/hyperactivity disorder (ADHD), we propose that the attention capacity of the monkeys was impaired, causing difficulties in directing and maintaining attention to the performance of specific behaviors. Such cognitive and behavioral abnormalities may be related to the putative reducing effects of muscimol on DLPFC and ACC activities. In the present study, bicuculline in the VA nucleus also exacerbated reward-directed behaviors with repeated sequences of food-seeking. This was presumably due to an enhanced activity within the two cortical and subcortical regions, the OFC and ventral striatum. The VA nucleus is strongly connected to the OFC and ventral striatum (9, 31, 34). On one hand, the OFC is highly involved in processing the reward value of environmental stimuli, and the reward motivation and representation of the incoming reward (14, 35, 36). On the other hand, the ventral striatum, which receives numerous projections from the OFC, is responsible for the preparation, initiation and control of voluntary behaviors oriented towards reward delivery (37-39) requiring extraction of reward-related information from a large variety of stimuli (40, 41). Finally, bicuculline produced aggressive reactions when the execution of ongoing behavioral sequences was abruptly interrupted. The thalamic VA nucleus has anatomical and functional relationships with limbic structures such as the amygdala (42, 43), which has been consistently identified as playing a crucial role in both the perception of emotionally salient information and the production of emotional responses (44-46). Therefore, an abnormally elevated activity within the amygdala, as thought to occur in

response to bicuculline injected into the VA nucleus, could produce the emergence of aggressiveness like that observed in our study.

In our work, bicuculline microinjections within the MD nucleus of the thalamus gave rise to a severe form of dysautonomia with vocalizations of a regular rhythm, resulting in profound anergia with successive and short phases of lowered vigilance. Anatomically, the MD nucleus has bidirectional connections with the amygdala through its lateral and basolateral nuclei (46-48). In turn, these nuclei project to the central nucleus of the amygdala, which then extensively innervates a wide range of brain target structures that underlie specific clinical aspects of emotional responses (46, 49, 50). The connections between the central nucleus of the amygdala and both the lateral hypothalamus and related dorsal motor nucleus of the vagus could be responsible for stimulating the sympathetic and parasympathetic autonomic nervous systems, with the emergence of various symptoms such as heart rate variation, paleness, salivation, vomiting, urination, defecation or body shudder in response to bicuculline. Projections of the central nucleus of the amygdala to the periaqueductal gray region, which have been implicated particularly in the elicitation of vocalization (49-52), could mediate the atypical vocal reaction to bicuculline. Among the brain regions that could participate in the constellation of clinical symptoms observed in our study, the ACC receiving input from the thalamic MD nucleus and sending outflow to the amygdala (8-11, 13) is another candidate as critical site for the regulation of emotional responses with their autonomic components (12, 13, 15, 46).

As observed in the VA nucleus, muscimol caused severe but less marked behavioral abnormalities in the MD with inappropriate and disruptive hyperactivity. Our observation confirms the results of previous studies in rodents showing a dose-dependent increase in locomotor response to muscimol in the MD nucleus (53, 54). Thus, it can be assumed that the MD shares, at least partially with the VA, some common cortical projection areas such as the

DLPFC and ACC (8-11), which are of special importance in regulating cognitive functions and controlling attentional processes (14, 32, 33).

To date, the involvement of the thalamic nuclei VA and MD in the expression of behavior has received little attention. The present study aimed at investigating the behavioral consequences of pharmacological manipulations of the GABAergic system within either the VA or MD in the subhuman primate. Our findings show that the VA is particularly involved in the production of compulsive-like behaviors, whereas the MD participates rather in the regulation of emotional responses with their autonomic concomitants. However, both the VA and MD play a central role in the emergence of disruptive and inappropriate hyperactivity, suggesting possible impairment in the processing of cognitive information. Therefore, our work in monkeys underlines the critical importance of the thalamus in behavioral disturbances that have formal similarities with psychiatric conditions such as OCD and ADHD. Further studies are now required to better identify the cognitive and emotional determinants of such behavioral alterations and their anatomical substrates.

Materials and methods

1. Animals

Experiments were conducted on three female monkeys (*Macaca mulatta*) weighing 4-6 kg that were housed in individual primate cages. They had *ad libitum* access to water and food without supplementation with fruits. Their care was supervised by veterinarians skilled in the maintenance of subhuman primates, in strict accordance with the European Community Council Directive for experimental procedures in animals. The light-dark cycle (lights on from 7 a.m. to 7 p.m.), temperature (22°C), and humidity (60%) were kept constant in the animal room. The animals were allowed at least two weeks to acclimatize to the animal room before starting any manipulation. They were then trained to be seated in a primate chair with their head restrained and to remain quiet during palpation of various parts of the body.

2. Surgery

The surgical procedure was performed under general anesthesia using ketamine (IM, 10 mg/kg, Panpharma, Fougères, France), xylazine (IM, 2 mg/kg, Bayer Pharma, Puteaux, France) and atropine sulfate (IM, 0.2 mg/kg, Aguetant, Lyon, France). Additional doses of ketamine and xylazine were administered as necessary to maintain optimal anesthesia. A stainless steel chamber (Narishige, diameter 19 mm) was implanted on the interhemispheric line, over both the right and left hemispheres under aseptic conditions. The center of the cylinder was stereotaxically positioned at A13 and L0 in the three monkeys, according to the atlas of Szabo and Cowan (55) and the position of the anterior commissure predetermined with structural magnetic resonance imaging data. A head-holder was embedded with dental cement (Omnium Dentaire, Bordeaux, France) around the chamber in order to immobilize the head of the monkeys for the experiments with drug microinjections. Antibiotics (amoxicillin, subcutaneously, 11 mg/kg, Fort Dodge Santé Animale, Tours, France) and analgesics

(Paracetamol, per os, 30 mg/kg, UPSA, Agen, France) were given for 48-72 hours after surgery. Animals were left to recover 10-15 days before starting the experiments.

3. Drugs and drug administration

Both bicuculline and muscimol (Sigma, Lyon, France) were dissolved in sterile 0.9% NaCl solution (saline) at 10 mg/ml and 1 mg/ml, respectively. The intra-thalamic microinjections were performed in monkeys with their head fixed and their body loosely restrained by a plastic apparatus. Before microinjection experimentation began, extracellular neuronal recordings of single-cell activity using tungsten microelectrodes isolated with epoxy (impedance 1-1.5 M Ω at 1 kHz) were performed in order to delineate the dorsal border of the thalamus. The electrode was moved with a micromanipulator (Narishige, MO-95, Tokyo, Japon) in 5-10 μ m increments. Neuronal activity was amplified (10 000 $\times$), filtered (300 Hz – 3 kHz) and displayed on an oscilloscope. Spikes were selected from background activity with a window discriminator, and then processed through an analogue-digital interface before being stored on a microcomputer. At each session, the cannula for microinjection (26-gauge stainless steel) (Phymep, Paris, France) was connected to a Hamilton microsyringe (10 μ l) via a 30-cm long polyethylene tube (Phymep, Paris, France) filled with the substance to be injected, and was then descended through the dura mater into the thalamus with the micromanipulator. Either bicuculline (1-3 μ l) or muscimol (2 μ l) was delivered manually by progressive pressure microinjection at a rate of 1 μ l/min in 1 μ l increments. The cannula was maintained in position at the chosen site for at least 5 minutes after completion of the microinjection to prevent drawback of the drug. At the sites selected according to the behavioral effects of bicuculline, we injected saline as control substance by using a similar experimental procedure. Additional microinjections of muscimol were performed on the last monkey.

4. Heart rate recording

To record the heart rate, R-R intervals were monitored with a tactile sensor fixed on the tail while the animal was seated in the primate chair with the head and body restrained. Recordings were made for 60 sec immediately before and after bicuculline was injected into the MD nucleus. Data obtained with a PowerLab system were analyzed using Chart 5.0 software (ADI instruments, Phymep, Paris, France).

5. Vocal analysis

Spectral analysis of vocalizations was performed on 90-sec audio recording immediately before and after bicuculline was injected into the MD nucleus using Matlab 7.0.1 software. The temporal patterns of vocal productions were also examined across both experimental conditions.

6. Behavioral activity

As described elsewhere (56), behavioral activity was recorded 10-15 min after each microinjection with a camera placed in front of the experimental cage during a 45-min session, which was divided into three consecutive 15-min periods (T1, T2 and T3). During this period, the animals were placed in a 1.0 × 1.5 m clear plastic cage with a metal-barred floor. Behavioral activity was analyzed with Vigiprimate software (Viewpoint, Lyon, France), which discriminates three levels of movements: (1) “low”, corresponding to immobility or absence of movement, (2) “middle”, corresponding to movement without displacement, such as grooming, toy manipulation, food intake, etc.; and, (3) “high”, corresponding to displacement within the cage which may represent a measurement of exploration. These measures were performed after the sensitivity parameters for movement detection were finely adjusted for each of the three animals.

To further characterize spontaneous behaviors and their occurrence, each specific behavior was counted by both direct observation and examination on videotape and quantified in terms of frequency and duration using Labwatcher software (Viewpoint, Lyon, France). Five major kinds of behaviors were analyzed: grooming, food-seeking, food intake, toy manipulation, and exploration. Measurements were made for the 45 min of experimental session over 3-min intervals and conducted by the same trained researcher (B.A.).

7. General experimental design

Ten to 15 days after surgery, the animal was acclimatized to be seated in the primate chair placed in the microinjection room where the stainless steel chamber with dura mater was cleaned with the head completely immobilized for 10-15 min. However, at this first stage, no pharmacological microinjection was performed. The animal was then transferred to the room containing the experimental cage where behaviors were monitored for a daily 45-min session after optimal sensitivity setting for movement detection, as determined on the first three consecutive sessions. After this initial 3-week habituation period, the experimental sessions with intra-thalamic microinjections of bicuculline began. They included three successive observation sequences as follows: 1) Period 1 (5 min) after the animal was transferred to the microinjection room with the cannula inserted into the intra-thalamic site and before the microinjection of bicuculline was performed; 2) Period 2 (5 min) after microinjection of bicuculline was performed and before the cannula was removed; 3) Period 3 (5 min) after the apparatus for movement restriction was removed but with the animal still seated in the primate chair; and 4) Period 4 (45 min) after the animal was transferred to the experimental cage for recording of behavioral activity over three successive 15-min sub-periods (T1, T2 and T3). Thereafter, the animal returned to the home cage. At the sites selected according to the behavioral effects of bicuculline, either muscimol or saline were also administered. These microinjection sessions were separated by at least one additional session in the baseline

condition, in which all the previously described manipulations were performed but without descending the cannula into the brain to detect any acquisition of contextually conditioned behaviors. Animals were systematically manipulated by the same researchers (B.A., J.Y.R., D.G.) across all experiments in order to avoid possible context-related behavioral changes.

8. Histological verifications

At the end of the experiments, monkeys were deeply anesthetized with an overdose of ketamine and perfused through the ascending aorta with 500 ml of 0.9 % saline, followed by 2 l of 4% paraformaldehyde in phosphate buffer (ph 7.4) as fixative. The brain was removed from the skull, frozen, and serially sliced into 50- μ m coronal sections. Locations of microinjection sites were then reconstructed from cresyl violet-stained and calbindin-immunoreactive sections, on the basis of a schematic representation taking into account all behavioral data collected from the three monkeys and the type of microinjection performed in each structure of interest.

9. Statistical analyses

Paired Student's t-tests were used for intra-structure comparisons of the effects of both active pharmacological treatments (bicuculline, muscimol) on behavioral activity scores to those of the control substance (saline) within each of the intra-thalamic sites considered (VA, MD). Paired Student's t-tests were also performed for inter-structure comparisons of behavioral changes produced by muscimol between both intra-thalamic sites (VA, MD). For all statistical analyses, $p < 0.05$ was used as the threshold for statistical significance.

Acknowledgments

The authors thank Dr. Ray Cooke for providing advice on English-language wording. This work was supported in part by a grant from the "Région Aquitaine". JY Rotge was supported by a PhD grant from the "Fondation pour la Recherche Médicale".

References

1. Steriade M (1970) *Int Rev Neurobiol* 12, 87-144.
2. Herrero MT, Barcia C, Navarro JM (2002) *Childs Nerv Syst* 18, 386-404.
3. Sommer MA (2003) *Curr Opin Neurobiol* 13, 663-670.
4. Lenz FA, Kwan HC, Dostrovsky JO, Tasker RR, Murphy JT, Lenz YE (1990) *Brain* 113, 1795-1821.
5. Lenz FA, Byl NN (1999) *J Neurophysiol* 82, 3204-3212.
6. MacMillan ML, Dostrovsky JO, Lozano AM, Hutchison WD (2004) *J Neurophysiol* 91, 1085-1090.
7. Kim JH, Greenspan JD, Coghill RC, Ohara S, Lenz FA (2007) *J Neurosci* 27, 4995-5004.
8. Bentivoglio M, Kultas-Ilinsly K, Ilinsly I (1993) in *Neurobiology of cingulate cortex and limbic thalamus: A comprehensive handbook*, eds Vogt BA, Gabriel M (Birkhäuser, Boston), pp 71-122.
9. Cummings JL (1993) *Arch Neurol* 50, 873-880.
10. Barbas H (2000) *Brain Res Bull* 52, 319-330.
11. McFarland NR, Haber SN (2002) *J Neurosci* 22, 8117-8132.
12. Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA (1995) *Brain* 118, 279-306.
13. Bush G, Luu P, Posner MI (2000) *Trends Cogn Sci* 4, 215-222.
14. Krawczyk DC (2002) *Neurosci Biobehav Rev* 26, 631-664.
15. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P (2004) *Prog Neurobiol* 72, 195-221.
16. Michelet T, Bioulac B, Guehl D, Escola L, Burbaud P (2007) *J Neurosci* 27, 7482-7489.
17. Eslinger PJ, Warner GC, Grattan LM, Easton JD (1991) *Neurology* 41, 450-452.
18. Mori E (2002) *Ann N Y Acad Sci* 977, 141-148.
19. Carrera E, Bogousslavsky J (2006) *Neurology* 66, 1817-1823.

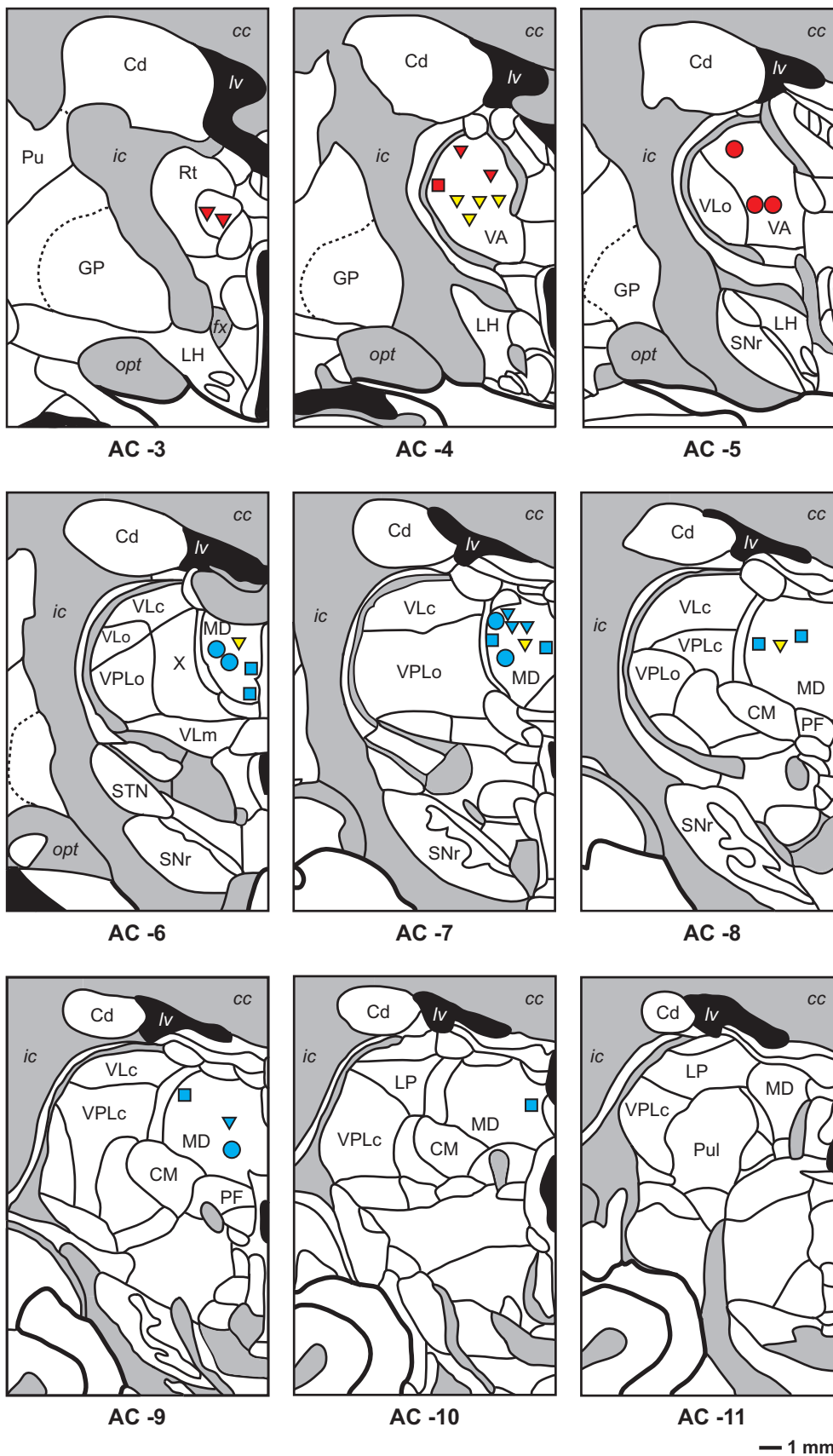
20. Bentivoglio M (1997) in *Thalamus*, eds Steriade M, Jones EG, McCormick DA (Elsevier, Oxford), pp 689-720.
21. Grabli D, McCairn K, Hirsch EC, Agid Y, Feger J, Francois C, Tremblay L (2004) *Brain* 127, 2039-2054.
22. Haber SN, Lynd-Balta E, Mitchell SJ (1993) *J Comp Neurol* 329, 111-128.
23. Francois C, Yelnik J, Percheron G, Fenelon G (1994) *Exp Brain Res* 102, 305-318.
24. Francois C, Grabli D, McCairn K, Jan C, Karachi C, Hirsch EC, Feger J, Tremblay L (2004) *Brain* 127, 2055-2070.
25. Lenz FA, Tasker RR, Kwan HC, Schnider S, Kwong R, Murayama Y, Dostrovsky JO, Murphy JT (1988) *J Neurosci* 8, 754-764.
26. Lenz FA, Kwan HC, Martin RL, Tasker RR, Dostrovsky JO, Lenz YE (1994) *Brain* 117, 531-543.
27. Sherman SM, Guillery RW (2002) *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 357, 1695-1708.
28. Ilinsky IA, Kultas-Ilinsky K (2002) *Mov Disord* 17, S9-14.
29. Jones EG (1985) in *The Thalamus*, eds Jones EG (Plenum, New-York).
30. Zikopoulos B, Barbas H (2006) *J Neurosci* 26, 7348-7361.
31. Cavada C, Company T, Hernandez-Gonzalez A, Reinoso-Suarez F (1995) *J Chem Neuroanat* 8, 245-257.
32. Jueptner M, Stephan KM, Frith CD, Brooks DJ, Frackowiak RS, Passingham RE (1997) *J Neurophysiol* 77, 1313-1324.
33. Procyk E, Tanaka YL, Joseph JP (2000) *Nat Neurosci* 3, 502-508.
34. Gimenez-Amaya JM, McFarland NR, de las Heras S, Haber SN (1995) *J Comp Neurol* 354, 127-149.
35. Tremblay L, Schultz W (1999) *Nature* 398, 704-708.
36. Roesch MR, Olson CR (2004) *Science* 304, 307-310.

37. Hollerman, J. R., Tremblay, L., & Schultz, W. (1998) *J Neurophysiol* 80, 947-963.
38. Tremblay L, Hollerman JR, Schultz W (1998) *J Neurophysiol* 80, 964-977.
39. Hassani OK, Cromwell HC, Schultz W (2001) *J Neurophysiol* 85, 2477-2489.
40. Schultz W, Tremblay L, Hollerman JR (2000) *Cereb Cortex* 10, 272-284.
41. Bar-Gad I, Bergman H (2001) *Curr Opin Neurobiol* 11, 689-695.
42. Aggleton JP, Burton MJ, Passingham RE (1980) *Brain Res* 190, 347-368.
43. Xiao D, Barbas H (2004) *Thalamus Relat Syst* 2, 325-343.
44. Davidson RJ, Irwin W (1999) *Trends Cogn Sci* 3, 11-21.
45. Davidson RJ (2002) *Biol Psychiatry* 51, 68-80.
46. Baxter MG, Murray EA (2002) *Nat Rev Neurosci* 3, 563-573.
47. Krettek JE, Price JL (1977) *J Comp Neurol* 171, 157-191.
48. van Vulpen EH, Verwer RW (1989) *Brain Res* 500, 389-394.
49. Davis M (1997) *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 9, 382-402.
50. Davis M (1999) in *Neurobiology of mental illness*, eds Charney DS, Nestler EJ, Bunney BS (Oxford University Press, New York) pp 463-474.
51. Jurgens U (1994) *Behav Brain Res* 62, 107-117.
52. Dujardin E, Jurgens U (2005) *Brain Res* 1034, 114-131.
53. Young KA, Hicks PB, Randall PK, Wilcox RE (1994) *J Neural Transm* 98, 119-132.
54. Churchill L, Zahm DS, Duffy P, Kalivas PW (1996) *Neuroscience* 70, 103-112.
55. Szabo J, Cowan WM (1984) *J Comp Neurol* 222, 265-300.
56. Perier C, Tremblay L, Feger J, Hirsch EC (2002) *J Neurosci* 22, 8711-8719.

Figure Legends

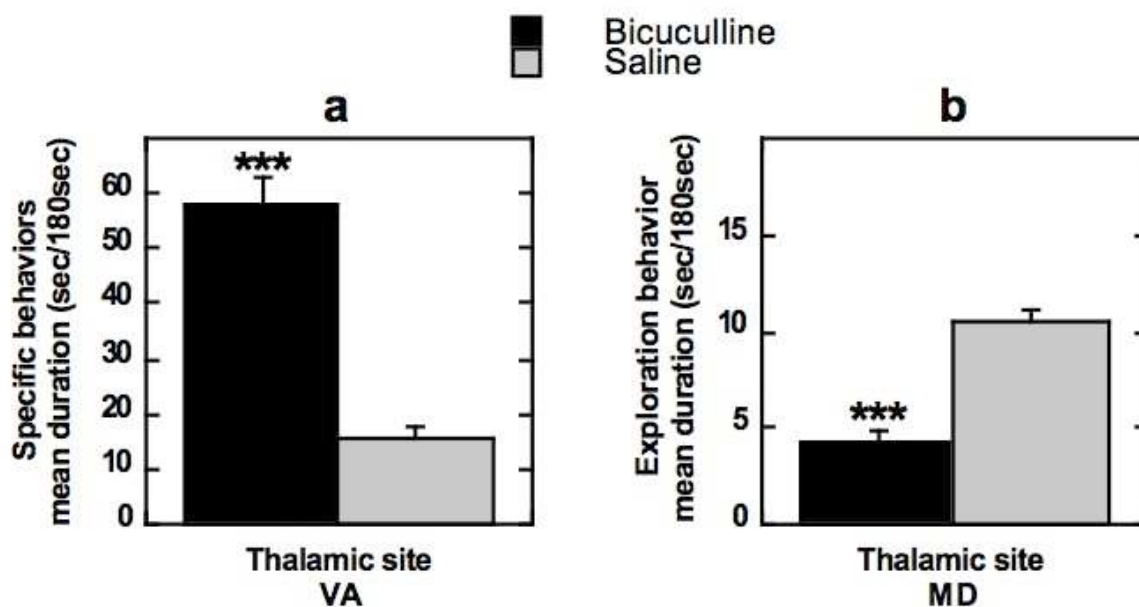
Figures 1: Anatomical localization of microinjection sites of either bicuculline or muscimol with related behavioral effects in the thalamic VA and MD nuclei. AC = anterior commissure; *cc* = corpus callosum; *ic* = internal capsule; *lv* = lateral ventricle; *opt* = optic tract; *fx* = fornix; Cd = caudate nucleus; Pu = putamen; GP = globus pallidus; Rt = reticular nucleus; LH = lateral hypothalamic area; SNr = substantia nigra, pars reticulata; STN = subthalamic nucleus; VA = ventral anterior nucleus; MD = medial dorsal nucleus; VLo = ventral lateral nucleus, pars oralis; VLc = ventral lateral nucleus, pars caudalis; VPLo = ventral posterior lateral nucleus, pars oralis; VLm = ventral lateral nucleus, pars medialis; CM = centrum medianum; PF = parafascicular nucleus; LP = lateral posterior nucleus; Pul = pulvinar.

Figure 1

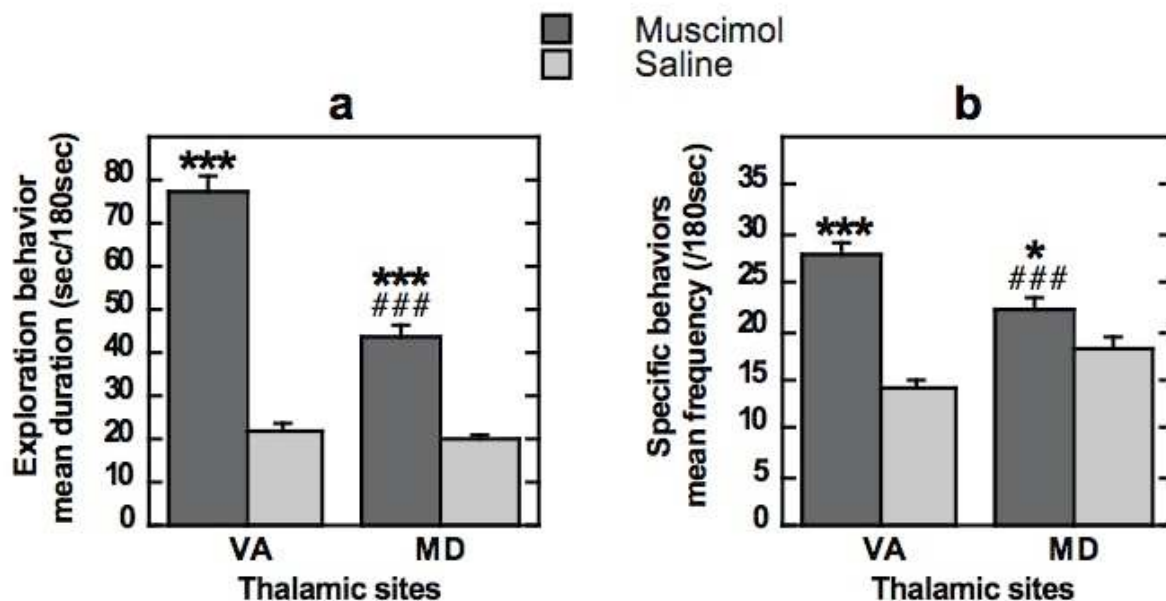


- Monkey A ● Compulsive-like behaviors (bicuculline/VA)
- Monkey B ● Motor inhibition with dysautonomic syndrome (bicuculline/MD)
- ▽ Monkey C ● Locomotor hyperactivity (muscimol/VA-MD)

Figures 2: Behavioral effects of bicuculline microinjections within the thalamic VA nucleus (n=8) (**a**) or the thalamic MD nucleus (n=17) (**b**) of the three animals studied. In the VA nucleus, bicuculline produced a significant increase in the amount of time spent on three spontaneously committed behaviors (i.e. food-seeking, toy manipulation and body grooming) in comparison with saline administered at the same anatomical site (**a**). In the MD nucleus, bicuculline resulted in profound motor inhibition, as shown by a significantly reduced amount of time spent in exploratory activity compared to that observed in response to saline microinjection performed at the same anatomical site (**b**) (significantly different from saline: *** $p < 0.001$).

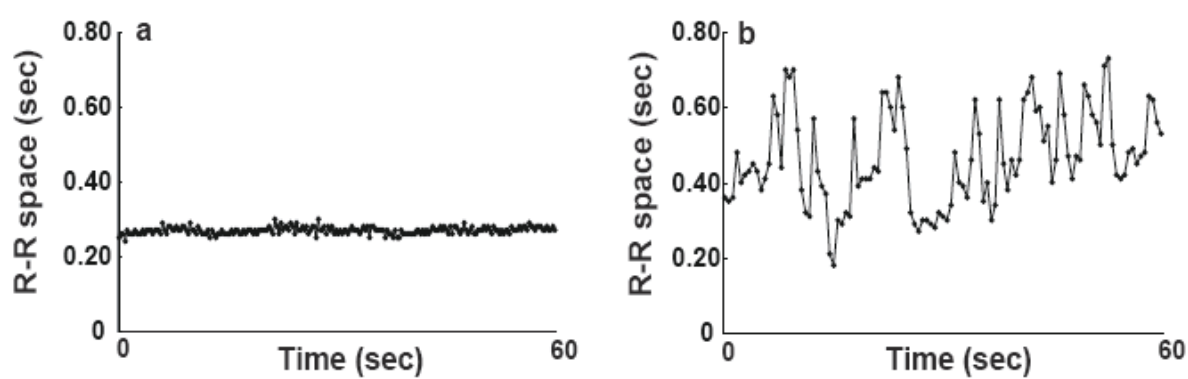


Figures 3: Behavioral effects of muscimol microinjections within the thalamic VA nucleus (n=4) (**a, b**) or the thalamic MD nucleus (n=3) (**a, b**) in one of the three animals studied. In the VA nucleus, muscimol produced motor hyperactivity, as attested by a significantly greater amount of time spent in exploratory behavior than that found after saline administration at the same anatomical site (**a**). Muscimol also caused a rapid shift from one behavioral sequence to another, as suggested by a significantly higher frequency of the different types of specific behavior recorded (**b**). In the MD nucleus, muscimol gave rise to similar behavioral changes, although less pronounced than those observed in the VA nucleus (**a, b**) (significantly different from saline: *** $p<0.001$, * $p<0.05$; significantly different from muscimol injected into the VA: ### $p<0.001$).

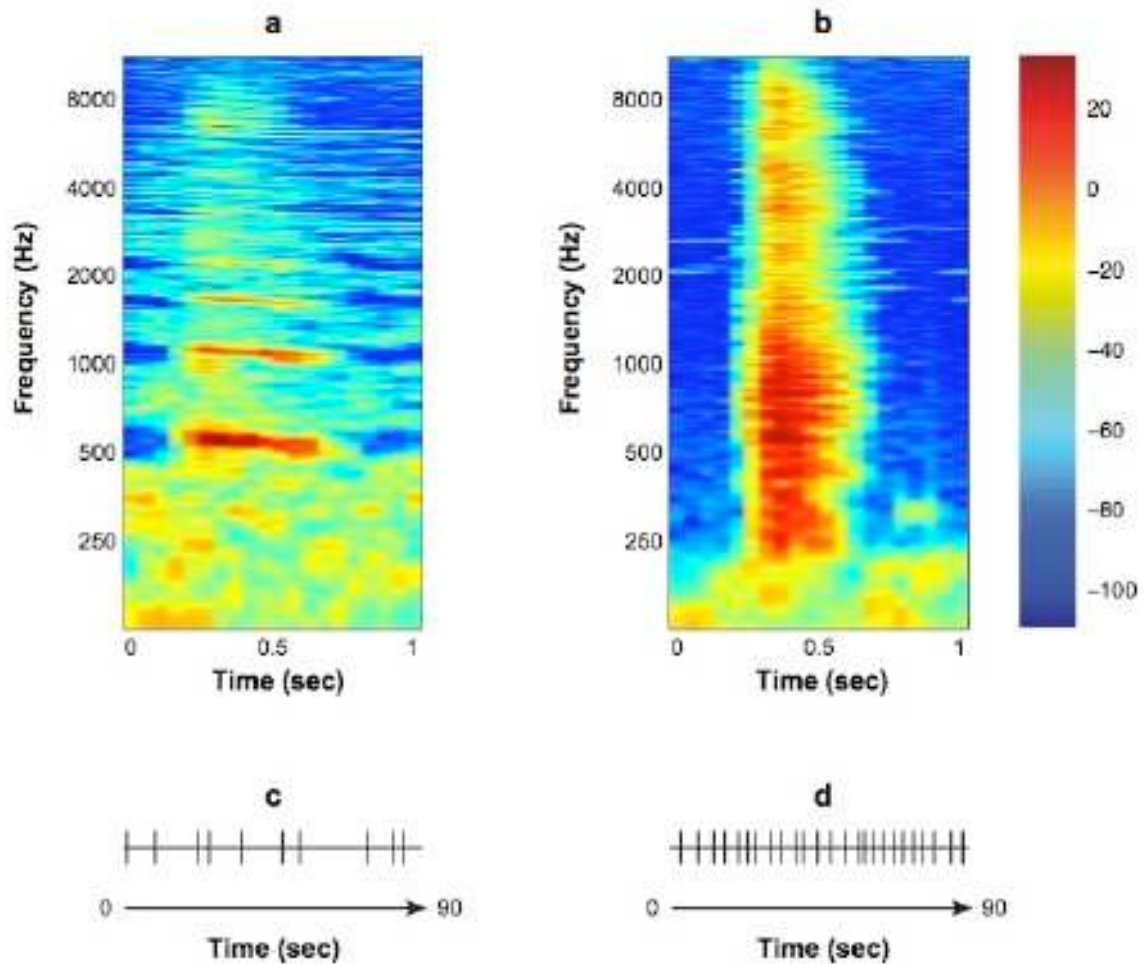


Supporting information

SI Figures 4: 60-sec recording of the R-R space immediately before (**a**) and after (**b**) bicuculline microinjection (B22) in the thalamic MD nucleus. Relative to the experimental condition (**a**), heart rate was irregular in response to bicuculline administration, as attested by profound fluctuations in the R-R space over time (**b**).



SI Figures 5: Example of individual spectrographic analysis for the comparison of vocalizations immediately before (**a, c**) and after (**b, d**) bicuculline microinjection (B22) in the thalamic MD nucleus. Bicuculline resulted in vocalizations of wider frequency range with higher peak fundamental frequency (**b**) and rhythm (**d**) over 90 sec of audio recording than those spontaneously produced by the animal (**a, c**).



SI Table 1: Behavioral effects of bicuculline microinjections into the VA nucleus and the MD nucleus.

Injection	Monkey	Side	Dose in □g (volume in □l)	Behaviors in chair	Abnormal behaviors in the experimental cage*		
					T1	T2	T3
Microinjections into the VA							
B1	A	R	10 (1)	None	Food seeking	Food seeking	Food seeking/Grooming
B2	A	R	10 (1)	None	Food seeking	Food seeking/Grooming	Grooming
B3	A	L	10 (1)	None	-	Grooming	Food seeking/Grooming
B4	B	L	10 (1)	None	-	-	Food seeking
B5	C	L	10 (1)	None	Toy manipulation	Toy manipulation	Toy manipulation
B6	C	R	10 (1)	None	Toy manipulation	Toy manipulation	Toy manipulation/Grooming
B7	C	R	20 (2)	None	Toy manipulation/Food seeking	Toy manipulation/Food seeking	Grooming
B8	C	L	30 (3)	None	Food seeking	Grooming	Toy manipulation
Microinjections into the MD							
B9	A	L	10 (1)	AV-DS	Motor inhibition	Motor inhibition	Motor inhibition
B10	A	R	10 (1)	AV-DS	Motor inhibition	-	-
B11	A	R	10 (1)	AV-DS	-	-	Motor inhibition
B12	A	R	10 (1)	AV-DS	Motor inhibition	-	-
B13	A	L	10 (1)	AV-DS	-	Motor inhibition	Motor inhibition
B14	B	R	10 (1)	AV-DS	-	Motor inhibition	-
B15	B	R	10 (1)	AV-DS	Motor inhibition	-	-
B16	B	L	10 (1)	AV-DS	-	Motor inhibition	Motor inhibition
B17	B	R	10 (1)	AV-DS	Motor inhibition	Motor inhibition	Motor inhibition
B18	B	R	20 (2)	AV-DS	Motor inhibition	Motor inhibition	-
B19	B	L	20 (2)	AV-DS	Motor inhibition	Motor inhibition	Motor inhibition
B20	B	L	20 (2)	AV-DS	Motor inhibition	Motor inhibition	Motor inhibition
B21	B	R	30 (3)	AV-DS	Motor inhibition	Motor inhibition	-
B22	C	R	20 (2)	AV-DS	-	Motor inhibition	Motor inhibition
B23	C	L	20 (2)	AV-DS	Motor inhibition	Motor inhibition	Motor inhibition
B24	C	R	20 (2)	AV-DS	Intramuscular injection of diazepam (0.5mg/kg)		
B25	C	R	30 (3)	AV-DS	Intramuscular injection of diazepam (0.5mg/kg)		

*=Repetitive behaviors were mentioned when the duration criteria was fulfilled; R=Right; L=Left; AV=Abnormal vocalizations; DS=Dysautonomic syndrome.

Table 2. Behavioral effects of muscimol microinjections into the VA nucleus and the MD nucleus.

Injection	Side	Dose in μg (volume in μl)	Abnormal behaviors in the experimental cage		
			T1	T2	T3
<i>Microinjections into the VA</i>					
M1	R	2 (2)	Motor hyperactivity	Motor hyperactivity	Motor hyperactivity
M2	R	2 (2)	Motor hyperactivity	Motor hyperactivity	Motor hyperactivity
M3	L	2 (2)	Motor hyperactivity	Motor hyperactivity	Motor hyperactivity
M4	L	2 (2)	Motor hyperactivity	-	-
<i>Microinjections into the MD</i>					
M5	R	2 (2)	Motor hyperactivity	Motor hyperactivity	Motor hyperactivity
M6	R	2 (2)	Motor hyperactivity	Motor hyperactivity	Motor hyperactivity
M7	R	2 (2)	Motor hyperactivity	Motor hyperactivity	Motor hyperactivity

R=Right; L=Left.

4.3. Une tâche originale pour l'étude du comportement de vérification

4.3.1. Introduction

Dans le but d'étudier les déterminants cognitifs et émotionnels associés à l'expression de symptômes obsessionnels et compulsifs, nous avons élaboré une tâche originale qui permet l'expression de la réponse compulsive aux idées obsédantes, à l'inverse des tâches de provocation symptomatique classiquement utilisées. Elle consiste en une tâche d'appariement retardé d'images ("delayed matching-to-sample") à laquelle s'ajoute la possibilité illimitée de vérifier le choix effectué. Le sujet doit, après avoir comparé deux images d'apparition retardée, décider si les images sont identiques ou différentes. Après sa prise de décision, le sujet a la possibilité de vérifier sa décision en revoyant les images (voir la Figure 1 de l'article, page 129). L'objectif de notre étude était de valider cette tâche comme outil expérimental capable de discriminer des patterns comportementaux différents de prise de décision et de vérification au sein de trois populations : patients TOC avec compulsions de vérification, patients TOC sans compulsion de vérification et témoins.

4.3.2. Méthodes

Nous avons inclus 50 patients avec TOC dont 36 avec compulsions de vérification et 50 sujets témoins appariés en âge, sexe et niveau d'étude. Après un entraînement de 10 essais effectués avec l'expérimentateur, chaque participant a réalisé un total de 50 essais randomisés qui comprenaient 25 couples d'images identiques et 25 couples d'images différentes. Nous avons extrait les données correspondant au nombre d'essais réussis, au nombre de vérifications et à la durée du temps de réponse lors de la prise de décision pour chaque participant. Les analyses statistiques ont consisté en ANOVAs et tests post-hoc de Newman-Keuls.

4.3.3. Résultats et discussion

Le nombre d'essais réussis était similaire entre patients et témoins. Le nombre de vérifications était plus important chez les patients avec TOC, en particulier ceux souffrant de compulsions de vérification, par rapport aux témoins. Les essais avec couples d'images identiques entraînaient plus de vérifications que les essais avec couples d'images différentes chez les patients par rapport les témoins. Il existait un allongement du temps de réponse lors de la prise de décision lorsque celle-ci précédait un comportement de vérification chez les

patients et chez les témoins. Cet allongement était significativement plus important chez les patients, notamment s'ils avaient des compulsions de vérification. Enfin, le nombre de vérifications restait stable au cours de la passation de la tâche chez les témoins alors qu'il augmentait au fur et à mesure des essais chez les patients, en particulier ceux avec compulsions de vérification.

Bien que nous n'ayons pas évalué l'incertitude lors de la passation de la tâche, nous pensons que l'allongement du temps de réponse précédant l'émission d'un comportement de vérification pourrait être en lien avec le degré d'incertitude au moment de la prise de décision. D'autres données que nous présenterons dans le chapitre suivant vont dans le sens de cette interprétation. Le comportement de vérification observé chez les patients lors de la passation de cette tâche partage d'autres caractéristiques avec les comportements compulsifs puisqu'il s'agit d'un comportement répété et possiblement précédé par un sentiment d'incertitude. Le pattern ascendant du nombre de vérifications au cours de la tâche observé chez les patients pourrait ainsi être vu comme une stratégie comportementale visant à réduire la charge anxieuse associée au doute.

Des limites méthodologiques sont à souligner. Une évaluation neuropsychologique aurait été nécessaire. En effet, il est probable qu'un nombre certain de patients ayant fait des épisodes dépressifs par le passé ou prenant des psychotropes, notamment antipsychotiques, au moment de l'étude aient des altérations neurocognitives avec des répercussions sur leurs capacités de discrimination visuelle ou encore de mémoire de travail.

4.3.4. Conclusion

La tâche de vérification semble être un outil expérimental intéressant pour étudier le comportement de vérification et ses déterminants cognitifs et émotionnels.

Rotgé JY, Clair AH, Jaafari N, Hantouche EG, Pelissolo A, Goillandeau M, Pochon JB, Guehl D, Bioulac B, Burbaud P, Tignol J, Mallet L, Aouizerate B. A challenging task for assessment of checking behaviors in obsessive-compulsive disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2008;117:465-73.

A challenging task for assessment of checking behaviors in obsessive–compulsive disorder

Rotge JY, Clair AH, Jaafari N, Hantouche EG, Pelissolo A, Goillandeau M, Pochon JB, Guehl D, Bioulac B, Burbaud P, Tignol J, Mallet L, Aouizerate B. A challenging task for assessment of checking behaviors in obsessive–compulsive disorder.

Objective: The present study concerns the objective and quantitative measurement of checking activity, which represents the most frequently observed compulsions in obsessive–compulsive disorder (OCD). To address this issue, we developed an instrumental task producing repetitive checking in OCD subjects.

Method: Fifty OCD subjects and 50 normal volunteers (NV) were administered a delayed matching-to-sample task that offered the unrestricted opportunity to verify the choice made. Response accuracy, number of verifications, and response time for choice taken to reflect the degree of uncertainty and doubt were recorded over 50 consecutive trials.

Results: Despite similar levels of performance, patients with OCD demonstrated a greater number of verifications and a longer response time for choice before checking than NV. Such behavioral patterns were more pronounced in OCD subjects currently experiencing checking compulsions.

Conclusion: The present task might be of special relevance for the quantitative assessment of checking behaviors and for determining relationships with cognitive processes.

J. Y. Rotge^{1,2}, A. H. Clair³,
N. Jaafari⁴, E. G. Hantouche⁵,
A. Pelissolo^{5,6}, M. Goillandeau¹,
J. B. Pochon³, D. Guehl^{1,7},
B. Bioulac^{1,7}, P. Burbaud^{1,7},
J. Tignol², L. Mallet³,
B. Aouizerate^{1,2}

¹Movement, Adaptation, Cognition Laboratory, CNRS UMR 5227, Bordeaux 2 University, Bordeaux, France,

²Academic Department of Adult Psychiatry, Charles Perrens Hospital, Bordeaux, France, ³Clinical Investigation Center, Behavior, Emotion and Basal Ganglia Laboratory, INSERM IFR 70, Pitié-Salpêtrière Hospital, Paris, France, ⁴Academic Department of Adult Psychiatry, Henri Laborit University Hospital, Poitiers, France, ⁵Academic Department of Adult Psychiatry, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France,

⁶Personality and Adaptive Behaviors Laboratory, CNRS UMR 7593, Pitié-Salpêtrière University Hospital, Paris, France and ⁷Academic Department of Neurophysiology, Pellegrin University Hospital, Bordeaux, France

Key words: checking behavior; delayed matching-to-sample task; doubt; obsessive–compulsive disorder

Dr Bruno Aouizerate, Academic Department of Adult Psychiatry, CNRS UMR 5227, Bordeaux 2 University, Charles Perrens Hospital, 121 rue de la Béche, 33076 Bordeaux, France.

E-mail: bruno.aouizerate@u-bordeaux2.fr

Accepted for publication January 30, 2008

Significant outcomes

- The present task allows one to assess the propensity to develop checking activity in obsessive–compulsive disorder and to characterize some cognitive and emotional aspects of this repetitive behavior.

Limitations

- No neuropsychological test was performed to explore visuospatial abilities and to eliminate deficits related to spatial working memory and recognition in subjects with obsessive–compulsive disorder.
- Most of the study subjects with obsessive–compulsive disorder were administered with psychotropic medications. Some among these agents were able to alter cognitive and motor functions, and to interfere with the task performance.

Introduction

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a relatively frequent anxiety disorder that affects 2–3% of the general population (1). It is characterized by persistent, intrusive and unpleasant thoughts, impulses or images. Recurrent, time-consuming behaviors are performed in a ritualistic fashion according to rigid rules to reduce the anxiety and severe distress caused by obsessions.

Phenomenological considerations suggest that the core of the obsessional process is the sensation that ‘something is wrong’ (2, 3). Obsessions may be understood as the consequence of an excessive attribution of negative consequences upon exposure to certain behavioral situations (4, 5). Pathological doubt, a prominent phenomenon in OCD, may be related to the permanent perception of a mistake and/or error in the initial representation, relating to the cognitive overestimation of the likelihood of aversive events occurring in response to the subject’s action. Pathological doubt may be considered not only in terms of cognitive constructs, but also in terms of the subject’s emotional reaction to feelings of uncertainty generated by perceived ‘error detection’ signals (6, 7). Compulsions may be construed as behavioral responses intending to relieve the tensions or anxiety caused by high levels of self-doubt (8–10). If obtained, this relief is only transient and leads immediately to reproducing the behavior in an excessive and unreasonable manner. Given these considerations, repetitive checking behaviors, which are the most frequent form of compulsions in patients with OCD (1, 11), may be thought of as reducing the risk of error in the estimated probability of negative events in specific behavioral situations, thereby relieving the uncertainty and obsessional doubt (8–10).

Contemporary strategies for assessment of OCD severity use a wide variety of psychometric rating scales. There are several self-report and assessor-rated instruments that examine different types of obsessions and compulsions (checking, washing, etc.) or which are designed to measure the symptoms present, regardless of their thematic content. They also provide information on the efficacy of conventional treatments in OCD. However, administration of these rating scales requires clinicians who are extensively trained in evaluating psychopathology and who are well versed in general clinical interview technique. To be able to probe the pathophysiological bases of checking compulsions, a tool is required that would allow us to assess objectively the propensity to repeated checking.

Aims of the study

We sought to investigate checking behaviors in OCD through an objective approach. For this purpose, we developed an instrumental task that specifically offered the opportunity to verify once the choice was made. We examined whether the present task was able to discriminate checking and choice behavioral patterns in two subgroups of patients with OCD who actively experienced checking compulsions (OCD CC+) or not (OCD CC-) and normal healthy volunteers (NV).

Material and methods

Subjects

Participants were 50 adult patients with a primary diagnosis of OCD (28 women, 22 men, mean age 40.3 years, SD 11.8, range 23–65) seen at three specialized university hospitals (Charles Perrens, Henri Laborit and Pitié-Salpêtrière) and 50 normal healthy volunteers (NV) (28 women, 22 men, mean age 40.5 years, SD 12.4, range 19–63) who were recruited from the local community by newspaper advertisements and word of mouth. All subjects gave their written informed consent. The groups did not differ significantly in age or gender. They were evaluated for OCD and associated psychopathology with the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (version 5.0.0) (12). Patients with OCD with comorbid diagnoses were not excluded from the study, except for those with current mood episodes, provided that OCD was the dominant disorder. Healthy controls were excluded if they had a history of Axis I psychiatric disorders. All 50 normal volunteers were free of medication at the time of study, whereas 45 patients with OCD were receiving psychotropic drugs, especially antidepressants with serotonin reuptake-inhibiting properties ($n = 45$) alone or combined with atypical antipsychotics ($n = 12$), benzodiazepines ($n = 12$), mood stabilizers ($n = 8$) and buspirone ($n = 5$). Twenty of the 50 patients with OCD were receiving cognitive-behavioral therapies.

Clinical assessment

Instruments included: i) the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) symptom checklist, a list of more than 50 common obsessions and compulsions, which was used to identify patients with OCD with checking compulsions (OCD CC+) ($n = 36$) (23 women, 13 men, mean age 41.6 years, SD 11.6, range 20–65) or not (OCD

CC-) ($n = 14$) (five women, nine men, mean age 37.3 years, SD 12.4, range 23–60) respectively; and ii) the 10-item clinician-rated Y-BOCS for evaluation of OCD symptom severity (13, 14). Y-BOCS scores are presented in Table 2.

Task design

The behavioral task was based on a delayed visual discrimination paradigm with checking option, as shown in Fig. 1. Under the task condition, the subjects were presented with the sample, a single image on a video screen (*study phase*). Then, they had to compare the image presented with the initial image studied and to respond by pressing a left or right button corresponding to the choice 'Right' (R) or 'Wrong' (W) according to whether these images were considered as identical or different respectively (*choice phase*). After making their choice, the subjects had the opportunity of pressing the left button (left arrows) during the subsequent

phase (*checking phase*) to return to the *study phase* to access the initial image presented, before moving again to the *choice phase*. Therefore, this paradigm placed the subject in a potential situation of unrestricted repetitive checking. Once the subject had confirmed his/her choice of 'Right' (R) or 'Wrong' (W) by pressing the right button (right arrows) without recourse to the checking option during the *checking phase*, a signal indicating a correct (Yes) or incorrect (No) response appeared on the screen (*evaluation phase*) at the end of each trial.

To ensure that subjects were familiar with the procedure, the task was explained and 10 trials were performed before being completed with the 50 test trials based on the random presentation of images that were either identical (Id: $n = 25$) to or different from the sample (Df: $n = 25$). The images' feature sets were selected from an open clipart library without attempting to produce OCD symptoms. Participants were instructed to respond

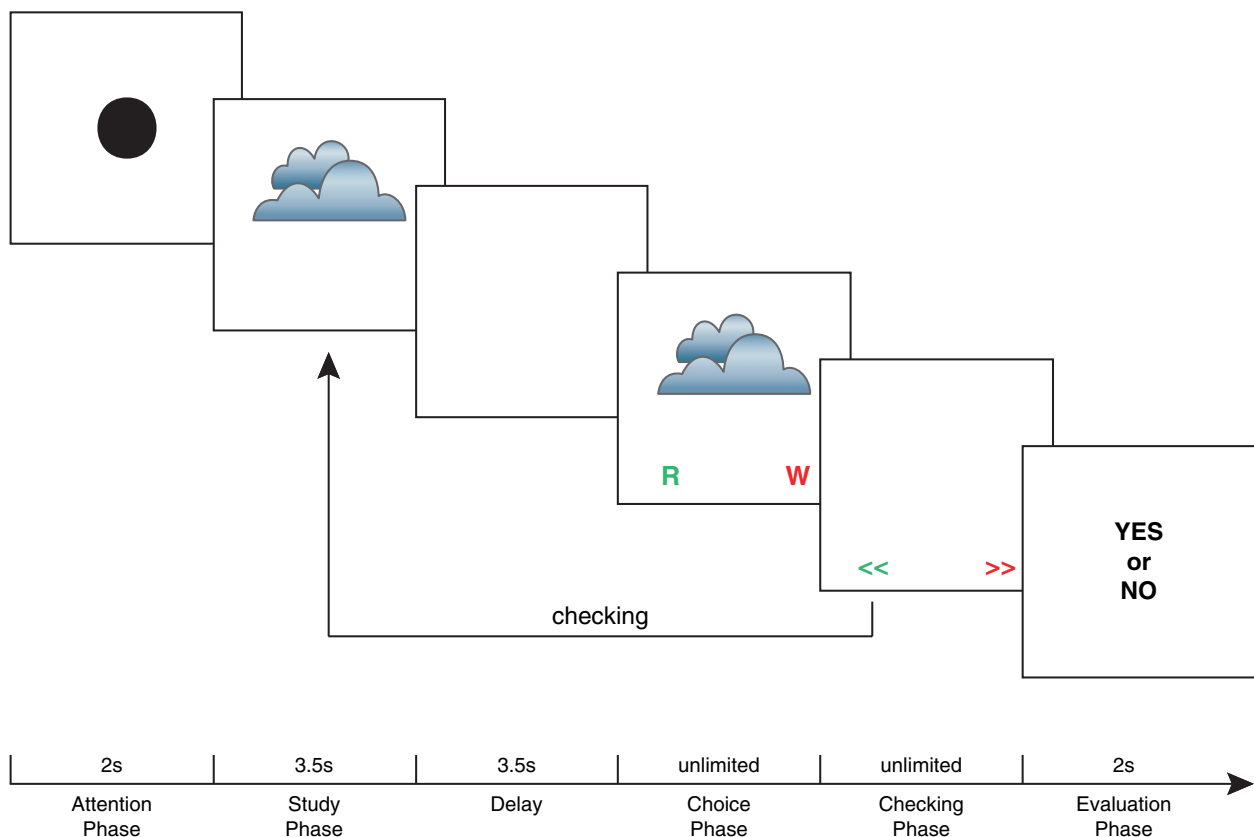


Fig. 1. Delayed matching-to-sample checking task. All trials began by a 2-s attention signal on a video screen. This phase was followed by a presentation of the sample, a single image for 3.5 s (*study phase*). After a 3.5-s interval, the subject had access to the subsequent screen displaying a second image, which was compared with the initial image by pressing the left or right button corresponding to the choice 'Right' (R) or 'Wrong' (W) when the two images appeared to be identical or different respectively (*choice phase*). Thereafter, the subject had two courses of action available as to either: i) verify the choice made by pressing the left button corresponding to the two left arrows offering the opportunity to return to the *study phase* for reviewing the sample image before participating again in the *choice phase*; or ii) validate the choice made by pressing the right button corresponding to the two right arrows, leading to the appearance of a signal indicating a correct (yes) or incorrect response (*evaluation phase*) at the end of the trial.

'as efficiently and correctly as possible'. Response accuracy (expressed as the number of correct trials), number of verifications and response time for choice (defined as the time elapsing from the appearance of the image matching the sample to the moment the choice was made) were monitored during the 50 consecutive trials.

Data analyses

Level of performance was compared among the three groups by using a one-way analysis of variance (ANOVA). The number of verifications and response time for choice making were examined by using a two-way ANOVA with repeated measures on the last factor followed by a one-way ANOVA to determine differences between groups according to trial type, i.e. presenting comparison images identical (Id) to and different (Df) from the sample or leading to the production of checking behaviors (CB+) or not (CB-). The differences for each subject in either the number of verifications between trials Id and Df or the response time for choice between trials CB+ and CB- were analyzed by a one-way ANOVA. Newman-Keuls tests were used for *post hoc* analyses where appropriate. To describe the changes in both number of verifications and response time for choice across all 50 trials performed during the task, linear regression lines were computed for each group. To determine whether there was a progressive rise in these behavioral markers, as expected in patients with OCD, correlation coefficients for each group were converted by using Fisher's *r*-to-*z* transformation. To test this directional hypothesis, a one-tailed $\alpha = 0.05$ was used. Pearson's correlations were performed to establish whether there were any relationships between the behavioral parameters studied and the clinical severity of OCD. An $\alpha = 0.05$ (two-tailed) was used as the threshold for statistical significance for both ANOVA and correlation analyses.

Results

Both subgroups of patients with OCD had similar illness duration (OCD CC+: mean duration 23.1 years, SD 12.5, range 4–48; OCD CC-: mean duration 22.1 years, SD 14.1, range 4–50) and psychiatric comorbidity (Table 1). They did not significantly differ in their Y-BOCS scores (Table 2). Eight patients with OCD (OCD CC+: $n = 7$; OCD CC-: $n = 1$) were in remission defined as a Y-BOCS score less than 16 (15). However, none of the patients in this study reached clinical recovery, as indicated by a Y-BOCS score less than 8 (15), except one OCD CC-.

Table 1. Per cent of lifetime and current DSM-IV Axis I comorbidities in patients with OCD

	OCD CC+ ($n = 36$)		OCD CC- ($n = 14$)	
	<i>n</i>	%	<i>n</i>	%
Lifetime comorbidities				
<i>Mood disorders</i>				
Major depression	25	69.4	11	78.6
Bipolar I disorder	0	0	0	0
Bipolar II disorder	3	8.3	2	14.3
<i>Anxiety disorders</i>				
Panic disorder	1	2.8	0	0
Panic disorder with agoraphobia	2	5.6	0	0
Agoraphobia without panic disorder	0	0	0	0
Social phobia	2	5.6	1	7.1
Post-traumatic stress disorder	1	2.8	0	0
Generalized anxiety disorder	0	0	0	0
<i>Substance use disorders</i>				
Alcohol abuse/dependence	0	0	0	0
Drug abuse/dependence	0	0	0	0
Any eating disorder	0	0	0	0
Any psychotic disorder	0	0	0	0
Current comorbidities				
<i>Mood disorders</i>				
Major depression	0	0	0	0
Bipolar I disorder	0	0	0	0
Bipolar II disorder	0	0	0	0
<i>Anxiety disorders</i>				
Panic disorder	1	2.8	0	0
Panic disorder with agoraphobia	2	5.6	0	0
Agoraphobia without panic disorder	0	0	0	0
Social phobia	2	5.6	1	7.1
Post-traumatic stress disorder	1	2.8	0	0
Generalized anxiety disorder	0	0	0	0
<i>Substance use disorders</i>				
Alcohol abuse/dependence	0	0	0	0
Drug abuse/dependence	0	0	0	0
Any eating disorder	0	0	0	0
Any psychotic disorder	0	0	0	0

Table 2. Symptom severity scores in patients with OCD

	OCD CC+ ($n = 36$)			OCD CC- ($n = 14$)		
	Mean	SD	Range	Mean	SD	Range
Y-BOCS total score	21.8	6.8	9–36	21.9	6.7	7–31
Y-BOCS obsessive subscale score	10.5	4.0	4–18	11.4	3.3	4–15
Y-BOCS compulsive subscale score	11.3	3.7	3–18	10.6	4.0	3–16

OCD CC+, patients with OCD with checking compulsions; OCD CC-, patients with OCD without checking compulsions; Y-BOCS, Yale-Brown Obsessive-compulsive score.

We first explored the level of performance in the three groups of subjects OCD CC+, OCD CC- and NV, as measured by the number of correct trials. No significant difference was found between the groups [group effect, $F(2,97) = 0.04$, $P > 0.96$] (Fig. 2a). Thus, the three groups of subjects had a similar level of performance on the task. With regard to the number of verifications during the behavioral task, there was a significant difference between groups [group effect,

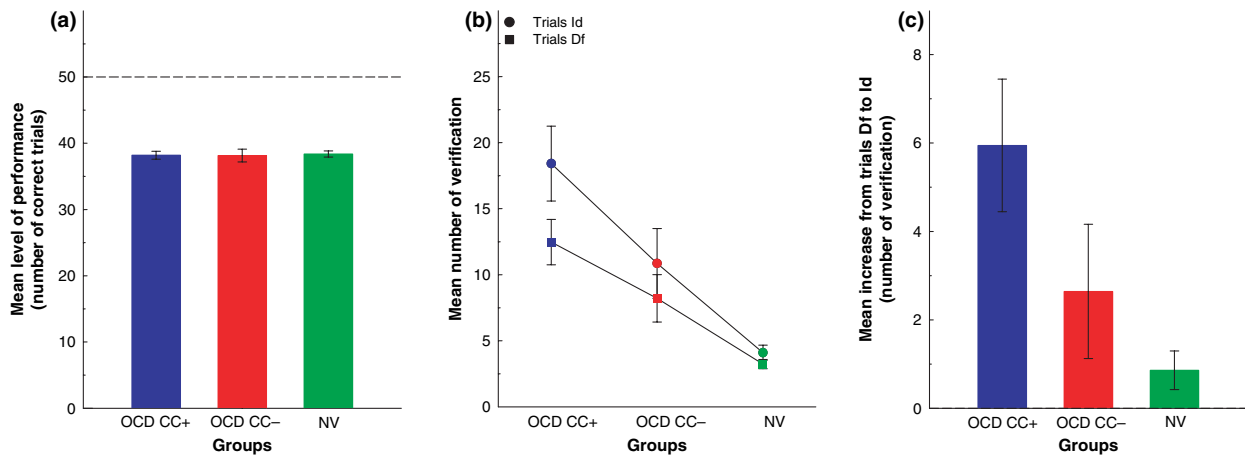


Fig. 2. Mean ($\pm$ SEM) response accuracy (expressed as the number of correct trials) (a), mean ($\pm$ SEM) number of verifications in trials where the second image presented was either identical (Id) to or different from the sample (Df) (b), mean ($\pm$ SEM) increase in the number of verifications from trials Df to Id (c) among the three groups of subjects, OCD CC+, OCD CC- and NV. No significant difference was found in terms of performance on the checking task between the groups (a). Both OCD CC+ and OCD CC- showed a significantly higher number of verifications than NV for both trials Id and Df (b). However, the magnitude of increase in the level of verification from trials Df to Id was significantly greater only in OCD CC+ (c).

$F(2,97) = 18.88$, $P < 0.001$] (Fig. 2b). Newman-Keuls *post hoc* tests revealed that the number of verifications in OCD CC+ was greater than in OCD CC- ($P < 0.02$), and that of OCD CC- was higher than that of NV ($P < 0.02$). When trials based on the presentation of comparison images similar to (Id) or different from (Df) the sample were considered, the pattern of the groups' number of verifications differed according to the type of trial performed [group $\times$ trial interaction, $F(2,97) = 7.07$, $P < 0.001$]. For either trials Id or Df, a significant difference was found between groups [group effect, $F(2,97) = 17.07$ – 18.89 , $P < 0.001$]. Newman-Keuls *post hoc* tests indicated that OCD CC+ exhibited a significantly greater number of verifications than OCD CC- ($P < 0.01$ – 0.03) showing a significantly higher level of verification than NV ($P < 0.01$ – 0.03). When the magnitude of increase in the number of verifications from trials Df to Id was examined, a significant difference was observed among all three groups of subjects [$F(2,97) = 7.07$, $P < 0.001$] (Fig. 2c). Newman-Keuls *post hoc* tests showed that a significant difference was found between OCD CC+ and NV ($P < 0.01$), whereas comparison between OCD CC+ and OCD CC- approached statistical significance ($P = 0.06$). By contrast, there was no difference between OCD CC- and NV ($P > 0.31$). Thus, OCD CC+ experienced a greater exacerbation of checking behaviors, when comparison images identical (Id) to the sample were displayed.

To examine the link between uncertainty and checking behavior, we then analyzed the response

time for choice making during trials with and without checking behaviors (CB+ and CB- respectively). There was a significant difference between all three groups [group effect, $F(2,87) = 10.80$, $P < 0.001$] in a trial type-dependent manner [group $\times$ trial interaction, $F(2,87) = 6.71$, $P < 0.001$] (Fig. 3a). When trials CB+ were considered, a significant difference was found between groups [group effect, $F(2,87) = 9.57$, $P < 0.001$]. Newman-Keuls *post hoc* tests indicated that OCD CC+ showed a significantly higher response time for choice than NV ($P < 0.002$), whereas OCD CC- did not ($P > 0.11$). For trials CB-, there was a significant difference between groups [group effect, $F(2,87) = 7.18$, $P < 0.001$]. Newman-Keuls *post hoc* tests demonstrated that the response time for choice in both OCD CC+ and OCD CC- was longer than that of NV (OCD CC+ vs. NV: $P < 0.01$; OCD CC- vs. NV: $P < 0.02$). When the magnitude of increase in the response time from trials CB- to CB+ was examined, a significant difference was observed between all three groups of subjects [$F(2,87) = 6.71$, $P < 0.001$] (Fig. 3b). Newman-Keuls *post hoc* tests showed a significant difference between OCD CC+ and NV ($P < 0.01$), whereas there was a tendency towards a difference between OCD CC+ and OCD CC- ($P = 0.06$). By contrast, OCD CC- did not differ from NV ($P > 0.33$). Therefore, OCD CC+ showed a greater increase in the response time for making their choice during trials CB+.

We then studied the course of both number of verifications and response time for choice across all

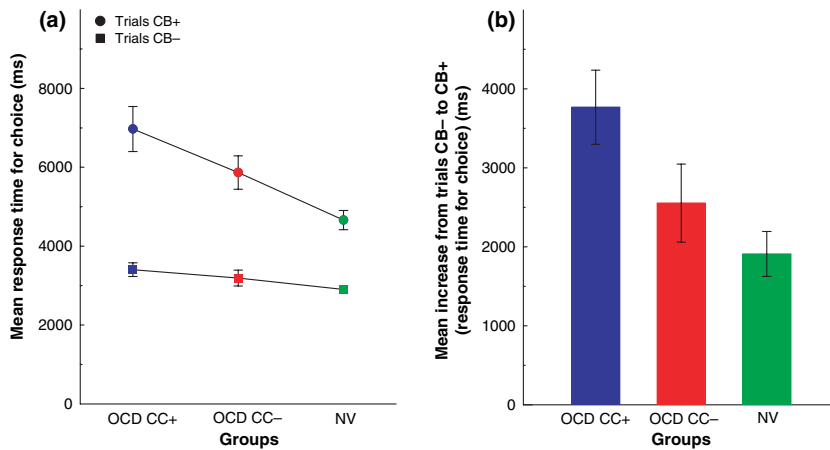


Fig. 3. Mean ($\pm$ SEM) response time for choice (determined as the time between presentation of comparison image and button pressing for making choice) during trials leading to the production of checking behaviors (CB+) or not (CB-) (a), mean ($\pm$ SEM) increase in response time for choice from trials CB- to CB+ (b) in the three groups of subjects, OCD CC+, OCD CC- and NV. OCD CC+ exhibited significantly longer response time for choice, particularly when trials CB+ were performed (a). Moreover, the magnitude of increase in response time from trials CB- to CB+ was significantly greater in OCD CC+ (b).

50 trials. OCD CC+ showed the expected ascending pattern of verification (Fig. 4a), which was more pronounced than that of OCD CC- (Fig. 4b) [OCD CC+: $r = 0.53$, $P < 0.001$; OCD CC-: $r = 0.36$, $P < 0.01$]. By contrast, checking in NV did not increase in a particularly linear manner from the first to the last trial compared to that observed in both OCD CC+ and OCD CC-. In particular, the slope of the linear regression curve was virtually flat [$r = 0.21$, $P > 0.13$], indicating a relatively constant verification level during the execution of the task (Fig. 4c). Statistical comparisons showed that OCD CC+ significantly differed from NV in their checking profile over trials ($z = 1.66$, $P < 0.05$), although no difference was detected between OCD CC- and NV ($z = 0.49$, $P > 0.32$). This was not paralleled by the time response, which did not gradually increase throughout the task across the three groups of

subjects [OCD CC+: $r = 0.12$, $P > 0.41$; OCD CC-: $r = -0.09$, $P > 0.56$; NV: $r = -0.04$, $P > 0.80$].

Finally, we examined the relationships between OCD symptom intensity and the aforementioned behavioral parameters. Although there was no significant correlation between individual Y-BOCS scores and the number of verifications [Y-BOCS total score: $r^2 = 0.001$, $P > 0.86$; obsessive subscale score: $r^2 = 0.004$, $P > 0.70$; compulsive subscale score: $r^2 = 0.0001$, $P > 0.95$], the Y-BOCS scores were positively, but weakly correlated with time response for choice during the task [Y-BOCS total score: $r^2 = 0.11$, $P < 0.01$; obsessive subscale score: $r^2 = 0.08$, $P < 0.05$; compulsive subscale score: $r^2 = 0.10$, $P < 0.03$]. Therefore, uncertainty at the time of choice appeared to increase as a function of OCD severity.

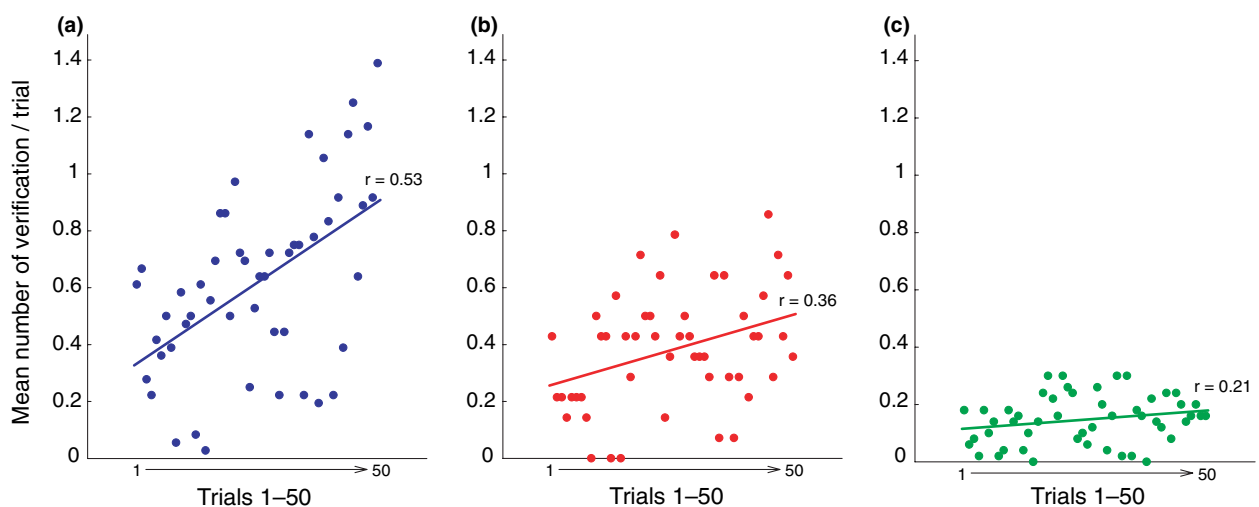


Fig. 4. Course of the mean number of verifications over the 50 consecutive trials in the three groups of subjects, OCD CC+ (a), OCD CC- (b) and NV (c). OCD CC+ demonstrated a gradual increase in their number of verifications throughout the task. This ascending profile significantly differed from that of NV. OCD CC- showed an intermediate pattern of checking response that was not significantly different from that of NV.

Discussion

In the present study, we highlighted distinct behavioral patterns between patients with OCD with and without checking compulsions (OCD CC+ and OCD CC– respectively) and normal healthy volunteers (NV) by using a delayed matching-to-sample visuospatial task which placed subjects in a potential situation of verification. We found similar level of performance in both OCD CC+ and OCD CC– and in NV. Checking behaviors occurred more frequently in OCD CC+ in trials presenting comparison images identical to the sample. There was even a progressive rise in checking, as OCD CC+ successfully performed the 50 trials comprising the task. Similarly, OCD CC+ took longer to make their choice before checking. However, time to choose failed to demonstrate the ascending profile observed for checking throughout the task.

Phenomenologically, the central point in obsessional symptomatology is the sensation that ‘something is wrong’ (2, 3), with the internal perception of error in response to specific environmental stimuli. Compulsions are behavioral responses performed to alleviate worry and anxiety produced by highly distressing doubt (8–10). Our findings support and extend these considerations, as demonstrated by the link between uncertainty and compulsive checking. The presentation of comparison images identical to the sample elicited a more pronounced increase in verification in OCD CC+. It is likely that this experimental condition generated high uncertainty and doubt that persisted once the choice was made, and then caused the production of checking behaviors. Response time for choice making, which is presumably indicative of the degree of uncertainty and doubt at the moment of choice, was longer in OCD CC+, especially during trials leading to repetitive checking behaviors. Interestingly, this behavioral pattern mainly affected OCD CC+ subjects who displayed a higher level of verification during the task. However, the course of the response time for choice was not superimposed on that of checking which progressively increased throughout the task in OCD CC+. This leads to postulate that verification may be an adaptive behavioral strategy intending to refrain the possible increase in doubt throughout the task. In this context, repeated verification may be expected as adopting an ascending profile to sufficiently limit discomfort caused by doubt. Such clinical considerations may explain the apparent discrepancy concerning the course of these two behavioral parameters throughout the task.

Recent studies have provided a classification of patients with OCD according to their clinical phenotype (16–20). The symptom subgroups identified have been found to be linked to distinct patterns of brain activation on the basis of functional neuroimaging data (21, 22). Findings from these studies indicate excessive activity in dorsal cortical areas (dorsolateral prefrontal cortex and dorsal anterior cingulate cortex) upon presentation of provocative checking-related pictures. These brain regions are particularly involved in a wide range of cognitive functions, such as error recognition, conflict detection and response selection (23–26). Consistent with our work suggesting a link between uncertainty and checking activity, these findings demonstrated the importance of excessive monitoring for the occurrence of error-generating pathological doubt. In this respect, a critical consideration was to examine the possibility of an altered error detection process in OCD. Overactivation in the dorsal anterior cingulate cortex of patients with OCD was found when errors were made not only during a high-conflict non-routine task (exaggerated error signals), but also when trials were correctly completed (false error signals) (27, 28). This internal perception of false error producing uncertainty and doubt may explain our results, showing that the performance of both OCD CC+ and OCD CC– was not altered.

Finally, there was relatively unconvincing correlation between the clinical severity of OCD and the response time for choice. The weakness of this relationship along with the absence of clear evidence for a link between OCD severity and the number of verifications may be because of the use of Y-BOCS in our study which rated the severity of a large variety of symptom types instead of focusing on the examination of pathological doubt or compulsive checking. The development of specific tools for assessing the degree of uncertainty at the time of choice and intensity of ongoing checking behaviors would be of particular importance in future clinical research, especially for validation of our interpretation concerning the response time for choice as a measurement of the doubt level.

The present study has some limitations. First, the geometrical complexity of the images (ranging from abstract to figurative) was not appreciated. Subsequent research should classify each image according to its capacity to induce checking. Second, we did not estimate the test–retest reliability of behavioral responses which would have been useful for assessing their stability over time. Third, our findings raise the question of whether checking activity is increased in patients with OCD

intending to compensate a possible impairment in visuospatial ability, thereby maintaining a normal level of performance at the behavioral task. However, deficits related to spatial working memory and spatial recognition have not been consistently found in patients with OCD (29–31). Their performance accuracy was even reported as higher than that of controls on a delayed matching-to-sample task (32). Despite having comparable levels of response accuracy, both of our subgroups of patients with OCD differed in their checking pattern. Therefore, the checking process might be something other than just a compensatory mechanism in the phase of spatial working memory in the present task. Fourth, only OCD subjects with remitted and uncomplicated mood disorders were included in our study, thereby minimizing the potential influence of this factor on cognitive functions. Finally, it may be premature to rule out the possibly deleterious effects of current medications on neuropsychological performance. Nonetheless, the power of the study was inadequate to examine each drug separately.

In conclusion, this study using a delayed matching-to-sample task and proposing the option of choice checking provides an objective quantification of checking in patients with OCD. For future psychophysiological research, such an experimental approach would be helpful for understanding the cognitive and emotional determinants of checking and for identifying its anatomical substrates.

Acknowledgements

The authors thank Dr Ray Cooke for providing advice on the English language. This work was supported in part by a grant from the 'Agence Nationale de la Recherche'. JY Rotge was supported by a PhD grant from the 'Fondation pour la Recherche Médicale'.

Declaration of interest

All authors reported no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

References

1. RASMUSSEN SA, EISEN JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992;**53**:4–10.
2. SCHWARTZ JM. Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioural therapy response in obsessive-compulsive disorder. An evolving perspective on brain and behaviour. *Br J Psychiatry Suppl* 1998;**35**:38–44.
3. SCHWARTZ JM. A role of volition and attention in the generation of new brain circuitry. Toward a neurobiology of mental force. *J Consciousness Stud* 1999;**6**:115–142.
4. SALKOVSKIS PM. Obsessional-compulsive problems: a cognitive-behavioural analysis. *Behav Res Ther* 1985;**23**:571–583.
5. SALKOVSKIS PM. Understanding and treating obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther* 1999;**37**:29–52.
6. FOA EB, FRANKLIN ME, KOZAC MJ. Psychosocial treatments for obsessive-compulsive disorder. Literature review. In: SWINSON RP, ANTONY MM, RACHMAN S, RICHTER MA, eds. *Obsessive-compulsive disorder*. New York: Theory, Research, and Treatment, Guilford Press, 1998:258–276.
7. TOLIN DF, ABRAMOWITZ JS, BRIGIDI BD, FOA EB. Intolerance of uncertainty in obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord* 2003;**17**:233–242.
8. AOUIZERATE B, GUEHL D, CUNY E et al. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol* 2004;**72**:195–221.
9. AOUIZERATE B, GUEHL D, CUNY E et al. Updated overview of the putative role of the serotonergic system in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatr Dis Treat* 2005;**1**:231–243.
10. AOUIZERATE B, ROTGE JY, MARTIN-GUEHL C et al. Neurosurgical treatments of obsessive-compulsive disorder. *Clin Neuropsychiatry* 2006;**3**:391–403.
11. RASMUSSEN SA, EISEN JL. Epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1990;**51**:10–13.
12. SHEEHAN DV, LECRUBIER Y, SHEEHAN KH et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;**59**:22–33.
13. GOODMAN WK, PRICE LH, RASMUSSEN SA et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;**46**:1006–1011.
14. GOODMAN WD, PRICE LH, RASMUSSEN SA et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;**46**:1012–1016.
15. PALLANTI S, HOLLANDER E, BIENSTOCK C et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;**5**:181–191.
16. BAER L. Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry* 1994;**55**:18–23.
17. LECKMAN JF, GRICE DE, BOARDMAN J et al. Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;**154**:911–917.
18. SUMMERFELDT LJ, RICHTER MA, ANTONY MM, SWINSON RP. Symptom structure in obsessive-compulsive disorder: a confirmatory factor-analytic study. *Behav Res Ther* 1999;**37**:297–311.
19. MATAIX-COLS D, RAUCH SL, MANZO PA, JENIKE MA, BAER L. Use of factor-analyzed symptom dimensions to predict outcome with serotonin reuptake inhibitors and placebo in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1999;**156**:1409–1416.
20. MATAIX-COLS D, RAUCH SL, BAER L et al. Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *Am J Psychiatry* 2002;**159**:263–268.
21. MATAIX-COLS D, CULLEN S, LANGE K et al. Neural correlates of anxiety associated with obsessive-compulsive symptom dimensions in normal volunteers. *Biol Psychiatry* 2003;**53**:482–493.
22. MATAIX-COLS D, WOODERSON S, LAWRENCE N, BRAMMER MJ, SPECKENS A, PHILLIPS ML. Distinct neural correlates of

- washing, checking, and hoarding symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2004; **61**:564–576.
23. DEVINSKY O, MORRELL MJ, VOGT BA. Contributions of anterior cingulate cortex to behaviour. *Brain* 1995; **118**:279–306.
24. BUSH G, LUU P, POSNER MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000; **4**:215–222.
25. ITO S, STUPHORN V, BROWN JW, SCHALL JD. Performance monitoring by the anterior cingulate cortex during saccade countermanding. *Science* 2003; **302**:120–122.
26. KERNS JG, COHEN JD, MACDONALD AW 3RD, CHO RY, STENGER VA, CARTER CS. Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 2004; **303**:1023–1026.
27. FITZGERALD KD, WELSH RC, GEHRING WJ et al. Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2005; **57**:287–294.
28. MALTBY N, TOLIN DF, WORHUNSKY P, O'KEEFE TM, KIEHL KA. Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 2005; **24**:495–503.
29. HEAD D, BOLTON D, HYMAS N. Deficit in cognitive shifting ability in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1989; **25**:929–937.
30. PURCELL R, MARUFF P, KYRIOS M, PANTELIS C. Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. *Biol Psychiatry* 1998; **43**:348–357.
31. VAN DER WEE NJ, RAMSEY NF, JANSMA JM et al. Spatial working memory deficits in obsessive compulsive disorder are associated with excessive engagement of the medial frontal cortex. *Neuroimage* 2003; **20**:2271–2280.
32. CIESIELSKI KT, HAMALAINEN MS, LESNIK PG, GELLER DA, AHLFORS SP. Increased MEG activation in OCD reflects a compensatory mechanism specific to the phase of a visual working memory task. *Neuroimage* 2005; **24**:1180–1191.

4.4. Etude du comportement de vérification en imagerie fonctionnelle

4.4.1. Introduction

Le comportement de vérification vise à répéter une action pour examiner si celle-ci est bien telle qu'elle devrait être. Ce comportement fait classiquement suite à l'incertitude résultant d'une pensée intrusive quant au caractère erroné de l'action et ses possibles conséquences préjudiciables pour le sujet (Wu *et al.*, 2009). Le comportement de vérification, par l'obtention d'informations supplémentaires sur la bonne réalisation de l'action, permet en général d'effacer cette incertitude et l'anxiété qui l'accompagne. Inversement, le fait d'avoir été confronté à une action véritablement erronée peut augmenter la probabilité de ressentir de l'incertitude lors de la prochaine exposition à cette action. A titre d'exemple, après avoir fermé la porte de mon appartement, je peux être dans l'incertitude quant au fait que la porte soit bien fermée. La pensée selon laquelle la porte ne serait pas fermée est associée au risque de cambriolage, conséquence préjudiciable de l'action erronée. Vérifier que la porte est réellement bien fermée me donne suffisamment d'éléments d'information pour mettre fin à l'incertitude. A l'inverse, si j'ai été victime d'un cambriolage après avoir mal fermé la porte, la probabilité de vérifier la fermeture de la porte sera augmentée les prochaines fois que je quitterai mon appartement. Cet exemple illustre l'interaction réciproque entre les signaux d'erreur et le comportement de vérification sur l'incertitude. Dans le TOC dont une caractéristique peut être la répétition inadaptée de ce comportement, nous formulons l'hypothèse que ces interactions sont déficientes et que l'intolérance à l'incertitude et ses corrélats neuraux ne sont modulés ni par les signaux d'erreur et ni par le comportement de vérification. Pour tester cette hypothèse, nous avons conduit une étude utilisant la tâche de vérification couplée à l'outil d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf).

4.4.2. Méthodes

Quatorze patients avec TOC de vérification et 14 témoins appariés en âge, sexe et niveau d'étude ont été inclus. Les évaluations psychiatriques ont été réalisées avec les échelles psychométriques suivantes : (1) la "Mini-International Neuropsychiatric Interview" qui explore la présence de troubles psychiatriques selon les critères du DSM-IV, (2) la "Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Personality Disorders" qui explore la présence des troubles de la personnalité, (3) la Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) qui mesure la sévérité de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive, (4) la

Hamilton Depression Rating Scale qui mesure la sévérité de la symptomatologie dépressive et (5) la Hamilton Anxiety Rating Scale qui mesure la sévérité de la symptomatologie anxieuse. L'ensemble des patients prenait un traitement par inhibiteur de la recapture de la sérotonine, mais ne souffrait d'aucun autre trouble psychiatrique au moment de l'étude.

Dans le but d'obtenir un nombre comparable d'événements dans les deux groupes et afin d'augmenter l'incertitude au moment de la prise de décision, nous avons modifié la version de la tâche décrite précédemment (page 167). Dans cette version, l'ensemble des couples d'images était composé d'images identiques sans que les participants n'en soient informés et les feedbacks (erreur ou succès) étaient contrôlés et distribués de façon semi-randomisée avec un ratio de 1 sur 3 pour les erreurs par rapport aux succès. Immédiatement après la réalisation de la tâche de vérification, il était demandé aux participants de scorer l'intensité du doute et de l'anxiété associée ("intolérance à l'incertitude") au moment de la prise de décision sur une échelle allant de 0 à 10. Au même moment, il était demandé aux participants s'ils avaient remarqué quelque chose de particulier afin de s'assurer qu'aucun n'avait perçu que les images présentées étaient systématiquement identiques.

Les acquisitions IRM étaient réalisées sur une machine Philips 1,5 Tesla (Laboratoire Imagerie Moléculaire et Fonctionnelle, CNRS UMR 5231) et consistaient en une séquence EPI (echo-planar imaging) de 10 minutes. Le traitement des images (interpolation temporelle ["slice timing"], correction des mouvements ["realignment"], normalisation sur un atlas MNI et lissage ["smoothing"]) a été réalisé avec le logiciel SPM5 (Statistical Parametric Mapping). Pour l'analyse statistique individuelle, nous avons construit pour chaque condition un régresseur correspondant à une fenêtre rectangulaire ajustée à l'événement et de même durée. Afin d'identifier les activations à chaque condition, les régresseurs ont été convolués à une réponse hémodynamique au sein d'un modèle linéaire généralisé. Dans ce modèle, nous avons défini deux conditions d'intérêt : (1) prise de décision suivie de vérification (DV+) et (2) prise de décision non suivie de vérification (DV-). Nous avons créé les contrastes $DV+ > DV-$ et $DV- > DV+$ qui ont été analysés au niveau de l'individu et du groupe. Les différences inter-groupes ont été évaluées avec un t-test pour échantillons indépendants. Le seuil de confiance a été fixé à un $p < 0,05$ corrigé pour comparaisons multiples. Un seuil à $p < 0,001$ non corrigé a été considéré pour notre région d'intérêt, à savoir le COF.

Nous avons ensuite réalisé des analyses de régression multiple pour évaluer la relation entre les activations correspondant aux contrastes $DV+ > DV-$ et $DV- > DV+$ et les variables cliniques (scores de sévérité du TOC et scores d'intensité du doute ressenti).

Pour les analyses en région d'intérêt (ROI), nous avons pris en considération les résultats sur cerveau entier. Notre ROI a été fonctionnellement défini par une sphère d'un rayon de 5 mm centré sur le pic d'activation de la région orbitofrontale significative suite aux analyses de régression. Pour tester notre hypothèse, nous avons extrait la valeur moyenne du ROI pour les prises de décision selon que celles-ci suivent une erreur ou un succès ou que celles-ci précèdent ou suivent un comportement de vérification. Les données extraites ont été rentrées dans une ANOVA à deux facteurs (groupes x événements).

4.4.3. Résultats et discussion

Sur le plan comportemental, nous avons trouvé un nombre similaire de réponses correctes et de vérifications dans les deux groupes en accord avec la nouvelle version de la tâche. Le temps de réponse pour la prise de décision n'était pas différent entre les deux groupes. Les scores de doute étaient positivement corrélés aux nombres de vérifications dans les deux groupes. Le nombre de vérifications était augmenté de 19 % dans les essais réalisés après une erreur comparativement aux essais réalisés après un succès chez les témoins alors qu'il restait stable (-1,5 %) chez les patients avec TOC.

Concernant les données d'imagerie, les comparaisons inter-groupes sur cerveau entier n'ont pas trouvé de différence significative pour nos contrastes d'intérêt. Les analyses de régression n'ont pas montré de résultats significatifs entre les activations de nos contrastes d'intérêt et les scores de sévérité de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive (Y-BOCS). Enfin, nous avons mis en évidence une relation positive entre les activations d'un groupe de voxels intéressant le COF latéral et le cortex préfrontal latéral gauche et les scores d'intensité du doute ressenti lors de la prise de décision dans les deux groupes.

La région du COF latéral associée aux scores de doute a été définie comme notre région d'intérêt. Il existait une augmentation de la valeur moyenne du ROI lors de prise de décision qui conduisait à un comportement de vérification par rapport à la prise de décision non suivie de vérification chez les témoins, mais pas chez les patients. La valeur moyenne du ROI était augmentée chez les témoins versus les patients pour les essais faisant suite à une erreur. Enfin, après un comportement de vérification, les moyennes étaient significativement abaissées comparativement à la prise de décision précédant une vérification chez les témoins, celles-ci restant stables chez les patients avec TOC.

Notre étude est cohérente avec de précédentes études d'IRM fonctionnelle dans le TOC qui ont montré qu'une hypoactivation du COF latéral est associée à des altérations cognitives intéressant la flexibilité cognitive et l'inhibition comportementale (Roth *et al.*, 2007 ;

Chamberlain *et al.*, 2008). Notre étude étend ces résultats en montrant que ce dysfonctionnement orbitofrontal n'est modulé ni par l'erreur ni par la réalisation de comportements de type compulsif. Cependant, ces résultats doivent être considérés avec plusieurs limites. Si l'absence de comorbidités psychiatriques, et notamment dépressive, est un point clé de notre recrutement, nous ne pouvons pas exclure un effet potentiel des psychotropes dans cette étude. La prise de psychotropes pourrait également être un facteur expliquant l'absence de différence inter-groupe. De plus, l'absence d'évaluation neuropsychologique gêne l'interprétation des résultats, ceux-ci pouvant être modifiés en cas d'altérations neurocognitives.

4.4.4. Conclusion

Nos résultats suggèrent que l'activité orbitofrontale en lien avec l'incertitude lors de la prise de décision n'est modulée par les signaux d'erreur ni par la réponse comportementale dans le TOC.

Rotgé JY, Dilharreguy B, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Martin-Guehl C, Jaafari N, Aouizerate B, Allard M, Burbaud P. Deficient interactions between error, cognition and behavior in obsessive-compulsive disorder. *En préparation*.

**Deficient interactions between error, cognition and behavior
in obsessive-compulsive disorder**

Jean-Yves Rotge, M.D.,^{a,b} Bixente Dilharreguy, Ph.D.,^c Nicolas Langbour, M.S.,^a Dominique Guehl, M.D., Ph.D.,^{a,c} Bernard Bioulac, M.D., Ph.D.,^a Corinne Martin-Guehl, M.D., Ph.D.,^b Nematollah Jaafari, M.D.,^f Bruno Aouizerate, M.D., Ph.D.,^b Michele Allard, M.D., Ph.D.,^{c,d} Pierre Burbaud, M.D., Ph.D.^{a,c}

^aInstitut des Maladies Neurodégénératives, Université Bordeaux 2, Centre National de la Recherche Scientifique, Bordeaux, France; ^bService de Psychiatrie, Hôpital Charles Perrens, Bordeaux, France; ^cLaboratoire d'Imagerie Moléculaire et Fonctionnelle, Université Bordeaux 2, ERT 5231 CNRS, Bordeaux, France; ^dService de Médecine Nucléaire, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France; ^eService de Neurophysiologie, Hôpital Pellegrin, Bordeaux, France; ^fService de Psychiatrie, Hôpital La Millétrie, Université de Poitiers, Poitiers, France.

Corresponding author: Jean-Yves Rotge, Institut des Maladies Neurodégénératives, Université Bordeaux 2, Centre National de la Recherche Scientifique, 146 rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France. Phone: (33) 05 57 57 15 51. Fax: (33) 05 56 90 14 21. E-mail: jeanyves.rotge@mac.com

Number of Tables: 2; **Number of Figures:** 3; **Number of Words in the Abstract:** N/A;

Number of Words in the Text: N/A

Keywords: Functional magnetic resonance imaging; Obsessive-compulsive disorder; Orbitofrontal cortex.

Abstract

Background: Obsessive-compulsive disorder (OCD) is characterized by maladaptive behaviors that are mediated by neurocognitive disruptions associated with dysfunctions in the orbitofrontal cortex (OFC). Behavioral adaptation generally follows the contextual changes arising from the consequences (rewards and punishments) of an action. Here, we explored the influence of error signals and behavior on OFC dysfunctions in OCD patients.

Methods: We used a behavioral task designed to elicit intolerance of uncertainty (IU) followed by checking behaviors, and functional magnetic resonance imaging. Fourteen checking OCD patients and fourteen healthy subjects matched for age, sex and educational level were included.

Results: IU intensity was positively correlated with the number of checking behaviors in both groups. Checking behaviors increased after an error in healthy participants, but not in OCD patients. The intensity of doubt was positively correlated with OFC activity in both groups. Error signals tended to increase IU-related OFC activations while checking behaviors contributed to decrease these neural activations in healthy subjects. In OCD patients, OFC dysfunctions were not under those influences.

Conclusions: Our results suggest that IU-related OFC dysfunctions are not under the influence of the context and the behavioral response in OCD.

Introduction

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a chronic affection associated with highly disabling impairment. The hallmark of OCD is the presence of obsessions in the form of intrusive and distressing thoughts and the urge to perform repetitive behaviors known as compulsions to reduce the anxiety and distress caused by obsessions (1). Available treatments with serotonin reuptake inhibitors or cognitive behavior therapy are effective for most patients but impairing residual symptoms and treatment resistance are common among OCD patients. A better understanding of OCD pathophysiology is essential for further improvement of therapeutic strategies.

Neuroimaging advances have described anatomical and functional brain alterations associated with OCD. Anatomical modifications within the orbitofrontal cortex (OFC) and subcortical regions such as the striatum (2). Moreover, functional magnetic resonance imaging (fMRI) studies have shown that dysfunctions in the OFC in OCD are related to neurocognitive disruptions, for example, in cognitive flexibility (3) or behavioral inhibition (4), which are assumed to play a central role in the emergence of OCD symptoms. Reduced activity of the OFC were found in OCD during both cognitive flexibility and response inhibition. Flexibility-related OFC dysfunction was also observed in unaffected relatives, suggesting that OFC underactivation could also represent a relevant vulnerability biomarker for OCD (3). Finally, anatomical and functional alterations overlap within the OFC, suggesting the central role of this brain region in OCD (5).

Many other neuroimaging studies have attempted to investigate brain alterations involved in the production of OCD symptoms, in particular by using the symptom provocation task which

entails the presentation of obsessional stimuli. Although the symptom provocation task seems relevant to elicit neural patterns of brain activations related to the emergence of obsessive-compulsive symptoms, it suffers from two major limitations. First, it does not allow the behavioral response to the obsessive thoughts, which is the usual construct of the obsessive-compulsive symptoms, as daily experienced by OCD patients. Second, the symptom provocation task involves many cognitive or emotional processes unrelated to the mediation of OCD symptoms. In particular, some brain activations are likely related to patients' efforts to disregard or to turn their attention away from the obsessive and distressing thoughts, especially when the behavioral response is not allowed (6). Attempting to deal with these limitations, our research group has created a delayed matching-to-sample task with the unrestricted possibility to check a decision (the checking task[CT]) (7). During the CT, checking behaviors performed by OCD patients share similar features with checking compulsions: i) checking behaviors are repeated in OCD patients compared with healthy controls, especially when they suffer from checking compulsions; ii) checking behaviors are driven by distressing uncertainty that is enhanced in OCD patients compared with healthy controls; and iii) checking behaviors increase throughout CT in OCD patients but not in healthy controls, as for attempting to reduce the cumulative distress caused by uncertainty (7). "The way an individual perceives information in uncertain or ambiguous situations and responds to this information with a set of cognitive, emotional and behavioral reactions" is generally referred to intolerance of uncertainty (IU) (8).

The checking behavior consists in the repetition of an action that might be mistaken and be responsible for prejudicial consequences. The checking behavior allows to obtain more information and provides relief for the felt uncertainty on the accuracy of the action. External error signals, as a consequence of actually mistaken action, may increase the likelihood to feel

uncertainty during the re-occurrence of this action and, therefore, increase the likelihood to perform a checking behavior. This example of the checking behavior illustrates the mutual influence between behavior, cognitive processes and environment. Indeed, external error signals could trigger IU while checking behaviors seem helpful for reducing IU. Maladaptive behaviors, as observed in OCD, could be viewed as patterns of maladjusted interactions between these three factors.

By using the CT that allows to explore freely expressed checking behaviors and its cognitive determinants, we assessed the influence of external error signals and compulsive behaviors on IU-related brain dysfunctions in OCD by using fMRI. We hypothesized that IU and associated brain dysfunctions would be triggered by error signals and would be relieved by checking behaviors in healthy subjects, while no such modulation would be observed in OCD patients.

Materials and Methods

Participants

Sixteen OCD patients who primarily suffered from checking compulsions were recruited through outpatient clinics in Bordeaux and Poitiers (France) and 16 healthy volunteers were recruited from the local community through notice board advertisements. The 16 case-control pairs were matched for age, sex, handedness and educational level.

OCD patients were diagnosed according to DSM-IV criteria (9) using the Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI) (10). Patients suffering from other current Axis-I or Axis-2 disorders, as explored with the MINI and the Structured Clinical Interview for DSM-IV axis II personality disorders (SCID-II) (11), were not included. The Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS) was used to assess OCD symptom severity (12). The Y-BOCS symptom checklist allowing to identify obsessions and compulsions was used to ensure that checking compulsions were the primary OCD symptom. OCD patients without clinically significant symptoms, as indicated by a Y-BOCS < 16 , were not included in the present study. Depression and anxiety symptoms were assessed with the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) (13) and the Hamilton Anxiety Rating Scale (HARS) (14). OCD patients with clinically significant depression or anxiety symptoms, as indicated by a HDRS or HARS scores > 7 , were not included in the present study. All OCD patients were being treated with serotonin reuptake inhibitors and three of them were also receiving low doses of atypical antipsychotics (risperidone: 1mg). No patient was actively involved in psychotherapy for OCD at the time of participation.

Healthy comparison subjects passed the MINI, the SCID-II, the HDRS and the HARS. They were excluded if they had a past or current psychiatric disorder, personality disorder, neurological illness, or active medical problem. They were free of any psychotropic medication for at least six months.

The protocol of the present study was reviewed and approved by the local ethics authorities for work involving humans (“Comité Consultatif de la Protection des Personnes dans la Recherche Biomédicale Bordeaux B”). All participants gave informed written consent after the goals, procedures and potential risks of the study were presented and discussed.

Task

The CT consists of a delayed matching-to-sample task with the opportunity to check a decision (see **Figure 1** for description) (7). Briefly, two cartoon pictures delayed by an interval were displayed after an attention signal. Subjects were required to compare both images and to choose if they were identical or different. After having made his decision, the subject has an unrestricted possibility to check his decision by repeating the trial and the possibility to correct his answer. After having validated his decision, the subject was informed of his response accuracy. Subjects were asked to be the more accurate as possible (7). Each participant was trained during 20 minutes with the original version of the CT a week before MRI acquisition protocol.

In the present study, we used a derived version of the CT with the aim to elicit IU in healthy subjects and to have a similar number of checking behaviors in both groups for statistical purposes. The derived version was defined on the basis of prior reported data (7) and supplementary unpublished data obtained in 18 healthy subjects for testing purpose. Thus, we

implemented the presentation of strictly identical images without the subject's knowledge. Furthermore, either positive or negative feedback was semi-randomized on the basis of an 3:1 ratio whatever subjects' responses.

Inter-event intervals ranging from 2 to 8 seconds in 2-seconds steps were generated on the basis of a geometric probability distribution in order to improve detection of blood-oxygenation level dependent (BOLD) signals (15). In order not to influence the visuo-spatial discrimination ability, the presentation of the sample and the following memory delay were time-locked for 3.5 seconds. Subjects first practiced three trials to be familiar to the MRI environment before completing twenty randomized display trials.

Response accuracy, responses times and the number of checking behaviors were recorded. Under imaging condition, trials generated with Presentation software (Neurobehavioral Systems, Albany, California) were visually cued with a mirror attached to the head coil and a front-projection. Responses were made with the index finger of their right hand using an MRI-compatible response device.

Immediately after having completed the MRI task, subjects were asked to rate the intensity of the experienced doubt feeling during decision making with a ten point analog scale based on self-reporting (1-3: "weak", 4-6: "mild", 7-9: "strong"). A response of zero was equated with complete absence of doubt or uncertainty whereas ten was corresponding to a doubt feeling ever previously experienced by the participant, as the subjective measurement of the intolerance of uncertainty (IU score) (8). In the same time, we also asked the participants about CT to make sure that they did not suspect that the displayed pictures were all identical.

Behavioral data analyses

For descriptive statistics, we used χ^2 tests or t tests for independent samples. Correlations between behavioral variables were assessed with Pearson's tests. All analyses were two-tailed, and the alpha risk was set at 0.05 as the threshold for statistical significance. Statistical analyses were performed with SPSS software (Release 16.0, Chicago, IL, USA).

Imaging data acquisition

MRI acquisition was performed on a Gyroscan ACS NT Power track 6000 1.5 T MRI system (Philips Medical System, Best, Netherlands) with a standard circularly head coil. To reduce motion artifacts, the head was immobilized using foam pads. Each participant lay supine on the MR system patient table in a dimly illuminated room and wore foam earplugs.

For the structural imaging, a whole-brain T1-weighted sequence was first acquired for anatomical reference (TR = 0.231s, TE = 2.5ms, flip angle = 90°, 25 sections). Scans were reviewed by a neuroradiologist to rule out structural pathology and assess scan quality. For the functional imaging, a total of 237 volumes were then registered using a T2-weighted gradient echo-planar imaging (EPI) sequence with 25 slices covering the whole brain (slice thickness = 4 mm; no gap; repetition time = 2500 ms; echo time = 60 ms; flip angle = 90°; matrix size = 64*64 mm; voxel size = 2*2*4 mm). The orientation of the sagittal slices was parallel to the AC-PC line. The scanner automatically discarded the first 3 measurements before the task started.

Imaging data analyses

fMRI data were preprocessed using standard procedures implemented in the Statistical Parametric Mapping package (SPM5; Wellcome Department of Cognitive Neurology, University College, London) after verification for artifacts and excessive motion. Slice time correction, realignment and normalization into the Montreal Neurological Institute standard atlas space were performed. Spatial smoothing was executed with a full-width-at-half maximum gaussian filter of 8 mm. Two experimental conditions: (1) decision followed by a checking behavior (DFCB+), (2) decision not followed by a checking behavior (DFCB-) were modeled by a standard box-car function convolved with a canonical hemodynamic response function in the general linear model. Other events of the task were modeled as events of no interest. The six movement parameters were also included in the model as regressors of no interest.

We computed the following t-contrasts: DFCB+ > DFCB- and DFCB- > DFCB+. Linear contrasts were first performed at a single subject level and were then entered into a second level random effects analyses to obtain mean t-images. Within-group and between-group analyses consisted in one-sample and two-sample *t* tests to compare signal changes in the mentioned conditions. Because HARS scores were significantly different between both groups, they were entered in our group level analyses as covariates.

Positive and negative relationships between clinical variables (IU score and Y-BOCS score) and brain activity corresponding to our contrasts of interest were assessed using multiple regression analysis as implemented in SPM5 for each group and for all participants together.

For all analyses, the threshold for significance was set at $p < 0.05$ FDR (false discovery rate) corrected for multiple comparisons. An uncorrected $p < 0.001$ with a minimum cluster extent

of 30 contiguous voxels was accepted as significant for our *a priori* region of interest, namely the OFC.

For the region of interest (ROI) analyses, we considered significant results from whole brain analyses interesting the OFC in accordance with our *a priori* hypotheses. The OFC-ROI was functionally defined on the basis of whole brain regression analyses by centering spheres on the respective peak voxels with a radius of 5 mm. We used the REX toolbox (<http://web.mit.edu/swg/software.htm>) for extracting the mean values of unsmoothed images corresponding to our conditions of interest (DFCB+ and DFCB-) for each subject. According to our hypotheses, we examined the effect of the error and of the checking behavior on the ROI mean values between OCD group and control group. Statistical analyses consisted in a two-way (group x conditions of interest) ANOVA with post-hoc *t* tests.

Results

Participant characteristics

From the 32 included participants, two (one in each group) were excluded because of having performed no checking behavior during the task and two (one in each group) because of excessive motion during scanning. Demographic and clinical characteristics of the final samples are presented in **Table 1**. Groups did not differ with respect to age, sex, handedness and educational level.

Behavioral performance

Behavioral performances are summarized in **Table 2**. The total duration for completing all 20 trials were variable between subjects according to the number of checking behaviors, however, there was no difference between groups. As expected by using the present version of CT, the number of checking behaviors and the response time for decision making were similar in both groups. IU scores during decision making were positively significantly correlated with the number of checking behaviors in both groups (control group: $r = 0.86$, $p < 0.01$; OCD group: $r = 0.86$, $p < 0.01$). Finally, in accordance with our hypotheses, we found a positive relationship between the course of error signals and the number of checking behaviors throughout the task in healthy controls, but not in OCD patients (control group: $r = 0.62$, $p < 0.01$; OCD group: $r = 0.28$, $p = 0.23$). Checking behaviors remained stable in OCD group whatever they are performed after a success or after an error ($t = -0.11$, $p = 0.92$), while checking behaviors increased after an error in healthy participants ($t = 2.66$, $p < 0.05$) (see **Figure 2**).

Whole brain fMRI analyses

Within-group analyses are presented in Supplementary Materials. Between-group analyses did not reveal any significant difference with an alpha risk fixed at 0.05 FDR corrected.

We found no significant correlation between symptom severity (Y-BOCS scores) and whole brain activity for our contrasts of interest in OCD group. IU scores were positively correlated with the activity in the lateral OFC and the lateral prefrontal cortex (maximum: $x=-30$, $y=48$, $z=0$; BA 10, 11, 45) for the DFCB+ > DFCB- contrast in the 28 participants and in each group independently ([OCD group: maximum $x=-32$, $y=50$, $z=0$; BA 10, 11, 13];[control group: maximum $x=-34$, $y=51$, $z=2$; BA 10]) (**Figure 3A**).

ROI analyses

The maximum peak of the cluster for which regression analyses were significant was defined as region of interest. We extracted mean values for our conditions of interest (DFCB+ and DFCB-) and we separated our events according to the nature of the preceding feedback. Also, we extracted mean values for decision making that occurred after a checking behavior. The ANOVA corrected model was significant ($D = 2.3$, $p < 0.05$) and revealed a significant group effect ($D = 5.1$, $p < 0.05$), a trend for the condition effect ($D = 2.5$, $p = 0.06$), but no significant interaction ($D = 1.2$, $p = 0.32$). ROI mean values were higher during DFCB+ than during DFCB- in healthy controls ($t = 2.77$, $p < 0.05$), but not in OCD patients ($t = 1.27$, $p = 0.23$) (**Figure 3B**). There was no difference between healthy controls and OCD patients (DFCB+: $t = 1.61$, $p = 0.12$; DFCB-: $t = 0.22$, $p = 0.83$). After an error, healthy controls exhibited a more enhanced ROI mean values than OCD patients ($t = 2.06$, $p < 0.05$). There was no significant difference when considering DFCB+ after a success or after an error in

both groups although a trend was observed in healthy controls (control group: $t = 1.78$, $p = 0.09$; OCD group: $t = -0.64$, $p = 0.53$) (**Figure 3C**). Finally, ROI mean values were smaller during a decision making occurring after a checking behavior than during a decision making leading to a checking behavior in healthy controls ($t = 3.11$, $p < 0.05$), but not in OCD patients ($t = 0.37$, $p = 0.72$). There was no between-group difference during a decision making occurring after a checking behavior ($t = 0.12$, $p = 0.91$) (**Figure 3D**).

Discussion

This is the first study that explores neural dysfunctions in checking OCD during a task with the possibility to express compulsive responses. Maladaptive behaviors in OCD could be the result of deficient interactions between the context, cognitive processes and behaviors. In this study, we focused on the modulation of doubt experienced during decision making by error and compulsive-like behaviors. First, we showed that the IU intensity during decision making was related to the number of checking behaviors in checking OCD patients and healthy controls. However, error signals seem to trigger checking behaviors in healthy subjects, but not in OCD patients. In both groups, we found that lateral OFC activations were related to the IU intensity during decision making. Our healthy control group exhibited IU-related OFC activity that was increased after an error signal and decreased after a checking behavior while there was no such modulation in OCD group. These results suggest that OFC dysfunctions remained stable in OCD whatever the context or the behavioral response.

Results from the present study are in accordance with this literature by showing OFC dysfunctions in OCD. Indeed, in accordance with current neurbiological models of OCD, several functional neuroimaging studies have emphasized the involvement of the OFC in OCD (16). Studies exploring neural correlates during resting state or during the symptom provocation task have reported an hyperactivity of the OFC in OCD (6, 17). This OFC hyperactivity was reduced after the administration of anti-obsessive treatments (18). More recently, many authors have described task-related OFC hypoactivity, especially during cognitive flexibility (3, 19) and response inhibition (4). Anatomical neuroimaging studies support the idea that OFC dysfunctions could play a central role in OCD, by showing

concordant volume changes in the OFC (20). Furthermore, we recently showed that anatomical and functional alterations overlap within the lateral OFC (21).

In this study, we focused on the interactions between the context, cognition and the behavior. We hypothesized that maladaptive behaviors observed in OCD could be related to maladaptive interactions between these three factors. Only very few neurocognitive studies have explored such interactions. We found a positive relationship between the intensity of IU and the number of checking behaviors in both groups. Accordingly, in a recent study, it has been shown that IU has contributed to mediate compulsive checking behaviors in OCD patients (22).

We have shown that error signals may contribute to enhance checking behaviors in healthy subjects, but not in OCD. This result is in accordance with those by Julien *et al.* who have shown that intrusive thoughts in OCD patients were less linked to the context of their occurrence than in healthy subjects (23). Also, an electrophysiological study reported no modulation of the error-related brain activity by enhanced error signals in OCD patients in comparison with healthy subjects (24). Another possible explanation may lie in the present modified version of CT that aimed to exacerbate IU. Indeed, error signals may achieve the increase of IU in healthy subjects, but not in OCD patients because IU was already at its highest level and, thus, we cannot exclude formally the contribution of error signals in the performance of checking behaviors.

Checking behavior is efficient in healthy subjects for decreasing IU-related OFC activity, but not in OCD patients. To our knowledge, this is the first demonstration of the inefficiency of the behavior response to influence distressing thoughts and their neural correlates in OCD.

This may account for a deficit in the top-down control of the affective drive associated with IU and therefore for a deficit in the down-regulation of the IU-related OFC activity, leading to the repetition of the behavior for obtaining this down-regulation. This hypothesis should be further tested. For example, this experimental situation could be relevant for testing how cognitive-behavioral techniques associated with the task would allow OCD patients to efficiently check.

The present study has several limitations, including a modest sample size. First, although all included OCD patients were suffering from checking compulsions and had no psychiatric comorbid condition which was the strength of our recruitment, all included OCD patients were under serotonin reuptake inhibitors. Psychotropic medications were not stopped because of obvious ethical reasons. We cannot rule out the influence of medications in our results, especially concerning the absence of significant difference in our between-group analyses. However, this limitation should be tempered because all patients had clinically significant OCD symptoms, as illustrated by a Y-BOCS score > 16 for each patient. Second, we do not acquire baseline brain activity that is known to differ between OCD patients and healthy control subjects (17). We cannot exclude its potential effect in task-related activity, especially in the OFC. Finally, there was no neuropsychological assessments to eliminate any neurocognitive alterations, especially working memory dysfunctions that may have influenced behavioral performances (25).

In conclusion, our study support and extend previous findings by showing that intolerance of uncertainty-related OFC dysfunctions are not influenced by neither error signals nor compulsive-like checking behaviors in OCD patients in comparison with healthy subjects. Our results argue for the existence of deficient interactions between the context, cognition and

behavior and, therefore, for the existence of endogenous and independent brain alterations in OCD.

Acknowledgements

The present study was in part supported by the Research National Agency (“Agence Nationale pour la Recherche”). JY Rotge was supported by the Medical Research Foundation (“Fondation pour la Recherche Médicale”).

References

1. Stein DJ (2002): Obsessive-compulsive disorder. *Lancet*. 360:397-405.
2. Rotge JY, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Jaafari N, Allard M, et al. Gray matter alterations in obsessive-compulsive disorder: an anatomic likelihood estimation meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*. 35:686-691.
3. Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, Suckling J, Fineberg NA, del Campo N, et al. (2008): Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science*. 321:421-422.
4. Roth R, Saykin A, Flashman L, Pixley H, West J, Mamourian A (2007): Event-Related Functional Magnetic Resonance Imaging of Response Inhibition in Obsessive-Compulsive Disorder. *Biol Psychiatry*. 62:901-909.
5. Rotge JY, Langbour N, Jaafari N, Guehl D, Bioulac B, Aouizerate B, et al. Anatomical alterations and symptom-related functional activity in obsessive-compulsive disorder are correlated in the lateral orbitofrontal cortex. *Biol Psychiatry*. 67:e37-38.
6. Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, et al. (2008): Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci*. 33:405-412.
7. Rotge JY, Clair AH, Jaafari N, Hantouche EG, Pelissolo A, Goillandeau M, et al. (2008): A challenging task for assessment of checking behaviors in obsessive-compulsive disorder. *Acta psychiatrica Scandinavica*. 117:465-473.
8. Dugas MJ, Gagnon F, Ladouceur R, Freeston MH (1998): Generalized anxiety disorder: a preliminary test of a conceptual model. *Behav Res Ther*. 36:215-226.

9. American Psychiatric Association., American Psychiatric Association. Task Force on DSM-IV. (1994): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV*. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Association.
10. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. (1998): The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
11. Maffei C, Fossati A, Agostoni I, Barraco A, Bagnato M, Deborah D, et al. (1997): Interrater reliability and internal consistency of the structured clinical interview for DSM-IV axis II personality disorders (SCID-II), version 2.0. *J Pers Disord*. 11:279-284.
12. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann RL, Hill CL, et al. (1989): The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry*. 46:1006-1011.
13. Hamilton M (1960): A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 23:56-62.
14. Hamilton M (1959): The assessment of anxiety states by rating. *Br J Med Psychol*. 32:50-55.
15. Hagberg GE, Zito G, Patria F, Sanes JN (2001): Improved detection of event-related functional MRI signals using probability functions. *Neuroimage*. 14:1193-1205.
16. 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.

17. Baxter LR, Jr., Phelps ME, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM, Selin CE (1987): Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder. A comparison with rates in unipolar depression and in normal controls. *Arch Gen Psychiatry*. 44:211-218.
18. Nakao T, Nakagawa A, Yoshiura T, Nakatani E, Nabeyama M, Yoshizato C, et al. (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.
19. Remijnse PL, Nielen MM, van Balkom AJ, Cath DC, van Oppen P, Uylings HB, et al. (2006): Reduced orbitofrontal-striatal activity on a reversal learning task in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*. 63:1225-1236.
20. Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, et al. (2009): Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 65:75-83.
21. Rotge JY, Langbour N, Jaafari N, Guehl D, Bioulac B, Aouizerate B, et al. (2010): Anatomical alterations and symptom-related functional activity in obsessive-compulsive disorder are correlated in the lateral orbitofrontal cortex. *Biol Psychiatry*. 67:e37-38.
22. Lind C, Boschen MJ (2009): Intolerance of uncertainty mediates the relationship between responsibility beliefs and compulsive checking. *Journal of Anxiety Disorders*. 23:1047-1052.
23. Julien D, O'Connor KP, Aardema F (2009): Intrusions related to obsessive-compulsive disorder: a question of content or context? *Journal of clinical psychology*. 65:709-722.
24. Endrass T, Schuermann B, Kaufmann C, Spielberg R, Kniesche R, Kathmann N (2010): Performance monitoring and error significance in patients with obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychol*. 84:257-263.

25. Nakao T, Nakagawa A, Nakatani E, Nabeyama M, Sanematsu H, Yoshiura T, et al. (2009): Working memory dysfunction in obsessive-compulsive disorder: a neuropsychological and functional MRI study. *J Psychiatr Res.* 43:784-791.

Tables

Table 1. Demographic and clinical characteristics of OCD patients and healthy comparison subjects

Characteristic	OCD patients (n=14)	Healthy controls (n=14)	Statistic	df	p
Age (years)	29.0 ± 10.0 (18 - 47)	30.0 ± 7.3 (20 - 44)	$t = 0.30$	26	0.77
Sex (F/M)	7/7	7/7	$\chi^2 = 0.0$	1	1
Handedness (R/L)	14/0	14/0	$\chi^2 = 0.0$	1	1
Level of education (years)	14.3 ± 2.1 (10 - 18)	14.9 ± 2.1 (12 - 18)	$t = 0.73$	26	0.47
Age of OCD onset (years)	17.1 ± 5.4 (8 - 28)	—	—	—	—
Duration of OCD (years)	11.9 ± 7.3 (5 - 27)	—	—	—	—
Y-BOCS total score	21.3 ± 3.1 (18 - 25)	—	—	—	—
Y-BOCS obsession subscore	10.6 ± 1.5 (8 - 13)	—	—	—	—
Y-BOCS compulsion subscore	10.6 ± 2.1 (7 - 14)	—	—	—	—
HDRS score	3.6 ± 1.4 (2 - 6)	2.6 ± 1.4 (1 - 4)	$t = -2.0$	26	0.055
HARS score	4.2 ± 1.3 (2 - 6)	2.9 ± 1.8 (1 - 6)	$t = -2.3$	26	< 0.05

OCD: Obsessive-compulsive disorder. Y-BOCS: Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale. HDRS: Hamilton Depression Rating Scale. HARS: Hamilton Anxiety Rating Scale. M: Male. F: Female. R: Right-handed. L: Left-handed. *df*: degrees of freedom. NA: Not available. Data are presented as mean ± standard deviation. Numbers in parentheses indicate reference ranges. Statistics consisted of χ^2 tests or t tests for independent samples.

Table 2. Behavioral performance during the checking task in OCD patients and healthy comparison subjects

Characteristic	OCD patients (n =14)	Healthy controls (n =14)	Statistic	<i>df</i>	<i>p</i>
Duration for CT completion (sec)	1521.9 ± 699.1 (672.9 - 3060.9)	1441.7 ± 689.7 (690.0 - 3175.34)	<i>t</i> = -0.31	26	0.76
Number of checking behaviors	37.1 ± 25.1 (8 - 94)	30.2 ± 22.2 (5 - 83)	<i>t</i> = -0.45	26	0.45
Response time for decision making	7.4 ± 2.4 (3.4 - 13.1)	7.8 ± 3.1 (3.8 - 12.3)	<i>t</i> = 0.45	26	0.66
Number of correct responses	42.4 ± 23.8 (21 - 97)	42.3 ± 21.8 (19 - 108)	<i>t</i> = -0.13	26	0.89
IU score	5.9 ± 1.2 (4 - 8)	5.0 ± 1.3 (3 - 7)	<i>t</i> = -1.79	26	0.09

OCD: Obsessive-compulsive disorder. IU: Intolerance of uncertainty. *df*: degrees of freedom. NA: Not available. Data are presented as mean ± standard deviation. Numbers in parentheses indicate reference ranges. Statistics consisted of *t* tests for independent samples.

Figure Legends

Figure 1. The checking task (CT). Trials begin by a 2-s attention signal, followed by the presentation of the sample, a single cartoon image for 3.5 s. After a 3.5-s time-locked interval, the second picture is displayed which has to be compared with the sample picture. Participants are required to decide if both pictures are identical (R for "right") or different (W for "wrong"). After the decision-making, participants may check their choice in an unlimited way or they can validate their choice and, thus, to obtain the feedback on their choice's accuracy. Our events of interest were decision-making followed by a checking behavior (DFCB+) and decision making not followed by a checking behavior (DFCB-).

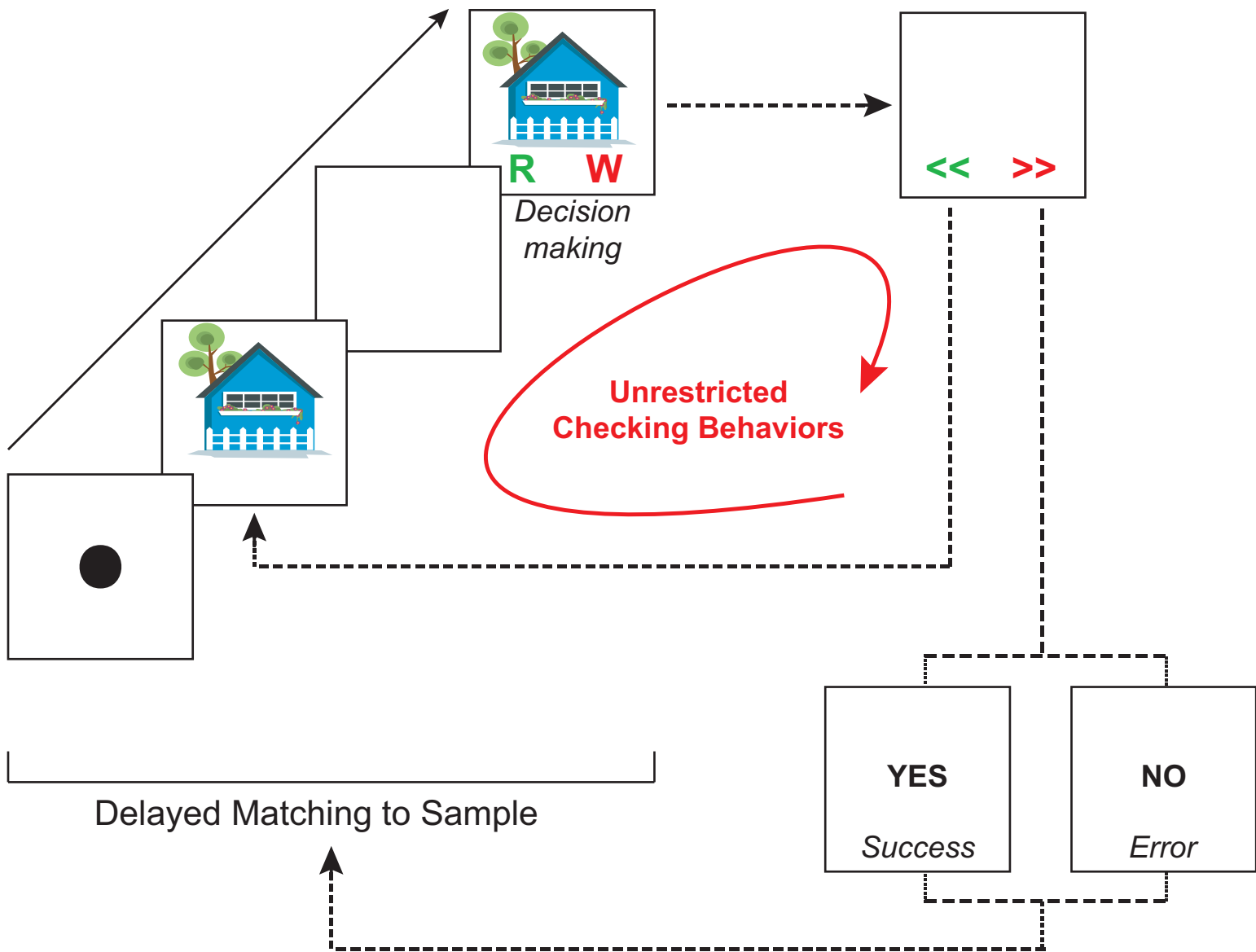


Figure 2. Percentage of variation between checking behaviors during trials following an error and trials following a success in OCD patients and healthy controls. Healthy controls exhibited an increase of checking behaviors after an error ($t = 2.66$, $p < 0.05$) while checking behaviors remain stable in OCD patients whatever the nature of the feedback ($t = -0.11$, $p = 0.92$).

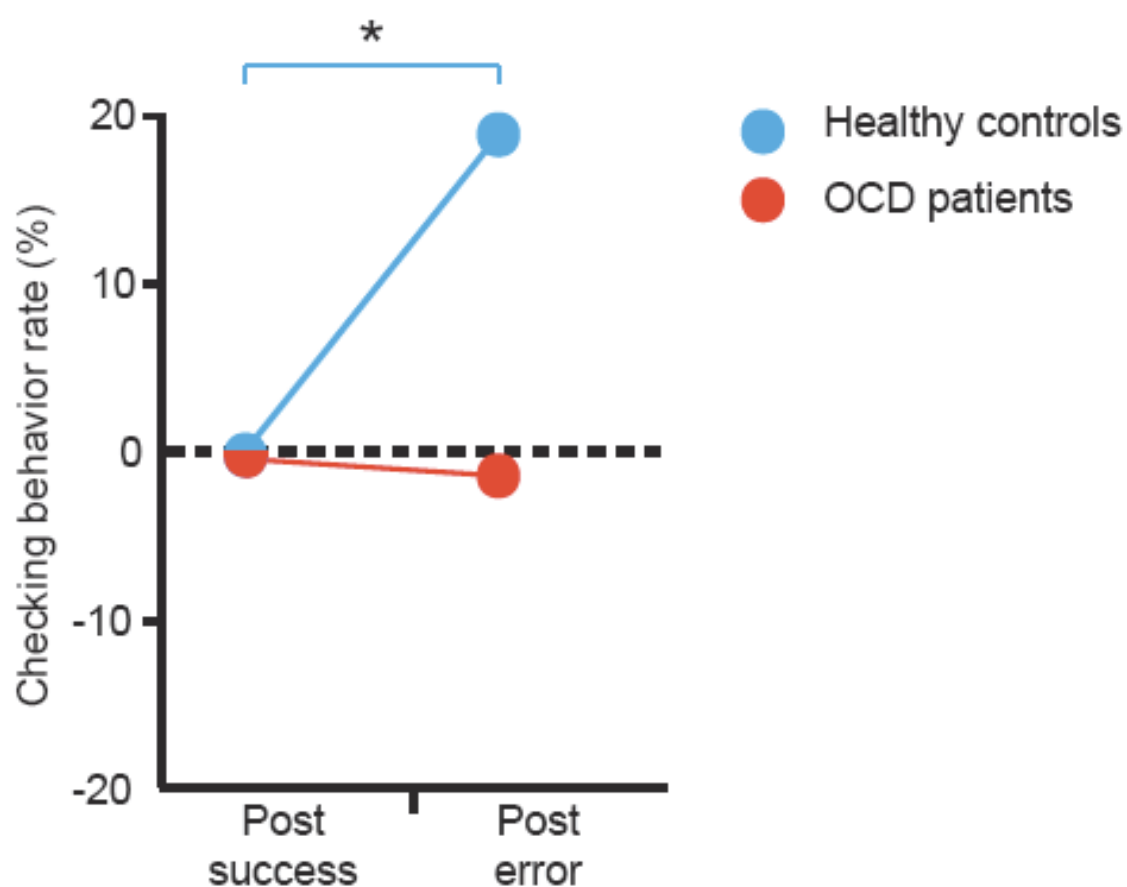
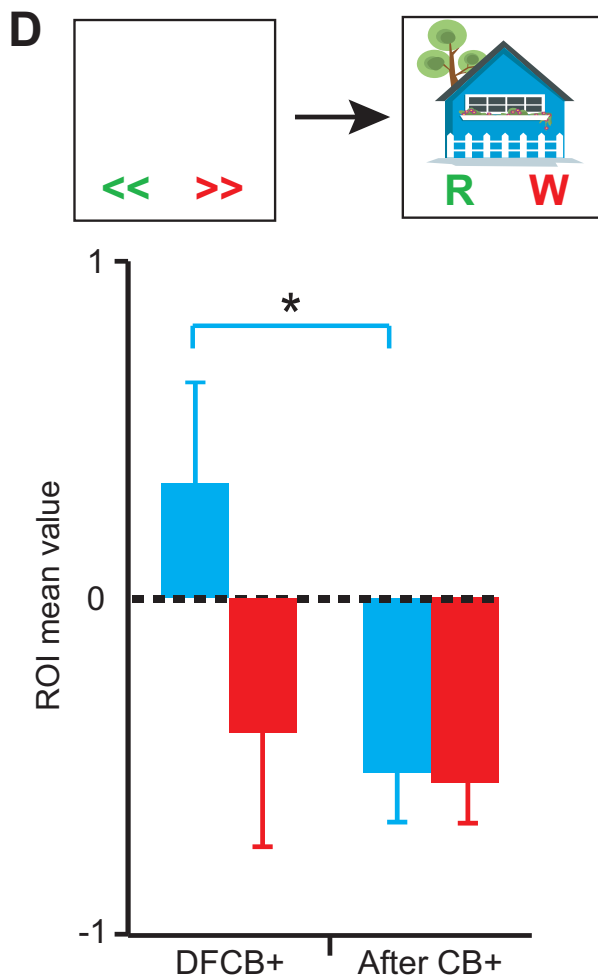
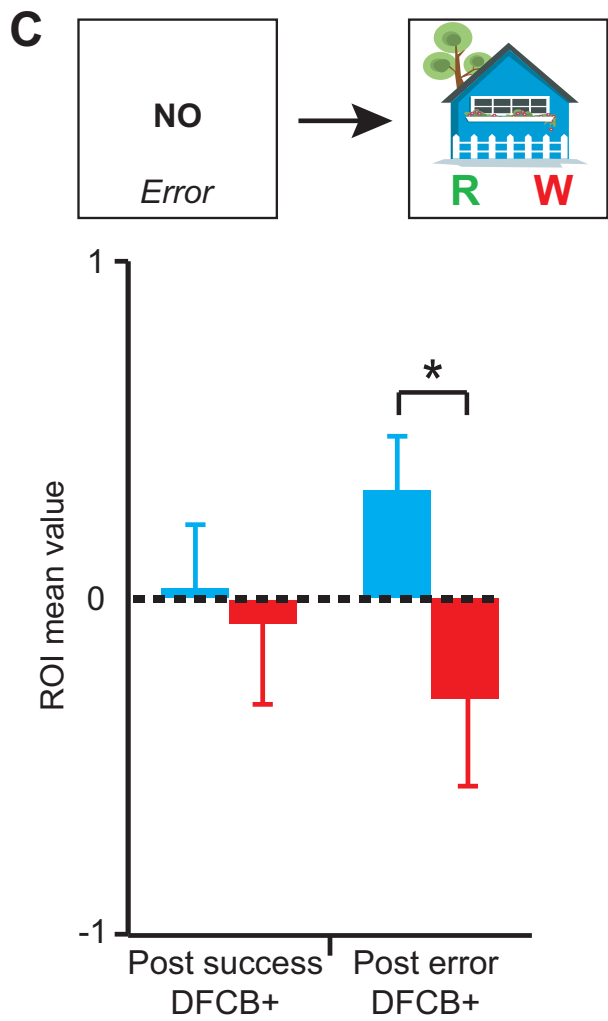
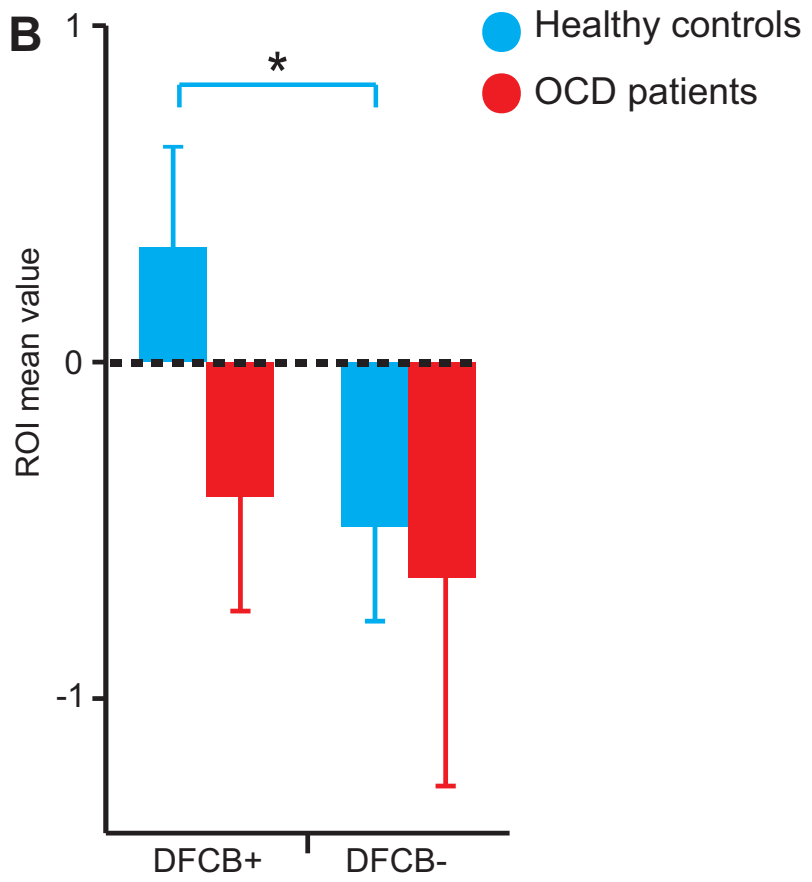
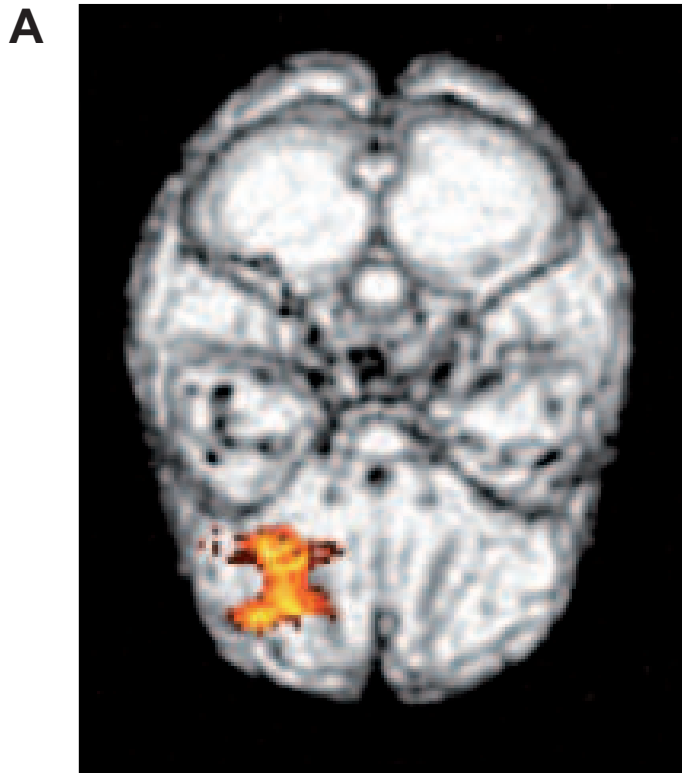


Figure 3. IU-related orbitofrontal dysfunctions are not modulated by error signals and checking behaviors in OCD. IU scores were positively correlated with activations in the lateral OFC and the lateral prefrontal cortex (maximum: $x=-30$, $y=48$, $z=0$; BA 10, 11, 45) for the DFCB+ > DFCB- contrast in the 28 participants and in each group independently. For display purpose, the statistic image is shown at a threshold of $p < 0.005$ (**A**). This cluster was defined as our regions of interest (ROI). The ROI mean t-value was higher during DFCB+ than during DFCB- in healthy controls ($t = 2.77$, $p < 0.05$), but not in OCD patients (**B**). There was a trend for enhanced ROI mean value after an error than after a success in healthy comparison subjects ($t = 1.78$, $p = 0.09$), but not in OCD patients; however, ROI mean value was higher in healthy subjects than in OCD patients after an error ($t = 2.06$, $p < 0.05$) (**C**). Checking behaviors contributed to a decrease of ROI mean value in healthy subjects ($t = 3.11$, $p < 0.05$), but not in OCD patients (**D**).



5. Relation entre les altérations anatomiques et fonctionnelles

5.1. Introduction

Les études de neuro-imagerie ont largement contribué à l'identification des altérations anatomiques et fonctionnelles associées au TOC. On peut faire l'hypothèse que les altérations anatomiques contribuent aux altérations fonctionnelles et inversement. Il s'agit d'une question essentielle puisqu'y répondre permettrait de distinguer des modifications fonctionnelles « primaires » sous-tendues par des anomalies anatomiques et des modifications fonctionnelles « secondaires » pouvant relever davantage d'un processus adaptatif.

5.2. Méthodes

Pour apporter des éléments de réponse à cette question, nous avons utilisé les données issues des méta-analyses précitées (morphométrie [page 57] et IRMf [page 81]) et nous avons superposé les cartes obtenues pour chacune des deux techniques.

5.3. Résultats et discussion

Nous observons une superposition des modifications anatomiques et fonctionnelles au sein d'une seule région cérébrale : la partie latérale du COF. De façon intéressante, cette région cérébrale participe aux difficultés de flexibilité cognitive et d'inhibition comportementale observées dans le TOC, récemment proposées comme endophénotypes de la maladie (Roth *et al.*, 2007 ; Chamberlain *et al.*, 2008).

5.4. Conclusion

En montrant l'existence d'une relation entre anomalies anatomiques et fonctionnelles au sein du COF, ce travail suggère un rôle de premier ordre de cette région corticale dans la médiation des symptômes obsessionnels-compulsifs.

Rotgé JY, Langbour N, Jaafari N, Guehl D, Bioulac B, Aouizerate B, Allard M, Burbaud P. Anatomical alterations and symptom-related functional activity in obsessive-compulsive disorder are correlated in the lateral orbitofrontal cortex. *Biological Psychiatry* 2010;67:e37-38.

CORRESPONDENCE

Anatomical Alterations and Symptom-Related Functional Activity in Obsessive-Compulsive Disorder Are Correlated in the Lateral Orbitofrontal Cortex

To the Editor:

Several neuroimaging studies have reported the presence of anatomical and functional brain alterations in obsessive-compulsive disorder (OCD). The identification of brain alterations is critical to the understanding of the pathophysiology and, thus, the cause of this disease. Developments in neuroimaging techniques over the last few years have greatly improved our capacity to identify anatomical and functional brain alterations in OCD (1,2). However, it remains unknown whether anatomical alterations directly support functional changes, specifically those changes involved in symptom mediation. This issue is critical for identifying the brain regions that are closely related to OCD etiopathogenesis, in contrast to those regions whose abnormal activity may represent a secondary phenomenon that adapts to some primary network abnormalities.

In the present report, we tested the hypothesis that anatomical alterations and symptom-related functional activity are related in OCD. For this, we used data from two voxel-based meta-analyses of neuroimaging studies in OCD. The first study is a meta-analysis of voxel-based morphometry (VBM) studies that assessed changes in gray matter density (GMD) between OCD patients and control subjects (1), and the second study is an analysis of paradigm-driven functional neuroimaging studies that explored brain correlates of induced OCD symptoms (2). For our research, we compiled data from both meta-analyses to identify brain regions that were anatomically altered and also functionally involved in the mediation of OCD symptoms.

The literature search included articles were fully described in the original publications for both meta-analyses (1,2). We repeated the database search to ensure that no original article fulfilling the selection criteria had been published since the publication of both meta-analyses. The meta-analysis of functional studies included 8 articles with 77 OCD patients (102 foci), and the meta-analysis of VBM studies included 10 articles with 343 OCD patients (66 foci). Because the meta-analyses were performed using different statistical thresholds, we performed new activation likelihood estimation (ALE) analyses with the data using exactly the same thresholds. Activation likelihood estimation analyses were completed using Scribe, Sleuth, and Ginger ALE software (BrainMap, University of Texas, San Antonio) (3–5). A full-width half-maximum of 12 mm was used. A permutation test of randomly distributed foci allowed us to determine the statistical significance of the resulting ALE values, corrected for multiple comparisons. Five thousand permutations were performed using the same full-width half-maximum value and the same number of foci that had been used to compute the ALE values. A conservative threshold for statistical significance was set at $p < .05$ (false discovery rate corrected), with a minimum cluster size of 400 mm³. Finally, to test our main hypothesis,

we created an overlap ALE map with both functional and anatomical maps. We used MRIcron software (<http://www.sph.sc.edu/comd/rorden/mricron/>) to visualize ALE maps overlaid onto a high-resolution brain template generated by the International Consortium for Brain Mapping (6).

We thus obtained two maps—an anatomical map reporting changes in GMD between OCD patients and control subjects and a functional map reporting activity during symptom provocation in OCD patients (1,2). Finally, an overlap map was created to test the main hypothesis (Figure 1). The only brain region that had anatomical alterations and was involved in the mediation of OCD symptoms was the lateral part of the left orbitofrontal cortex (OFC) (left inferior frontal gyrus; Brodmann area 47; Montreal Neurological Institute atlas: $x = -22$; $y = 22$; $z = -17$).

This is the first demonstration of a close relationship between structural and functional brain alterations in OCD. The left lateral OFC is greater in OCD patients relative to healthy subjects, and it mediates OCD symptoms. This finding suggests that this brain region is closely related to OCD etiopathogenesis. Accordingly, Chamberlain *et al.* (7) have recently shown that, in comparison with healthy control subjects, lateral OFC activation is reduced during a task that assesses behavioral flexibility in OCD patients and in unaffected relatives. These findings suggest that the lateral OFC could play a central role in cognitive flexibility deficits and, thus, in the genesis of pathological habits. The present findings, representing data from 420 OCD patients, together with those of Chamberlain *et al.* (7) strongly suggest that the lateral OFC has a primary role in OCD genesis. Future studies should replicate our findings in a same sample of patients and further investigate the molecular and cellular mechanisms responsible for the alterations of the lateral OFC in OCD.

J-YR was supported by a Grant from the Fondation pour la Recherche Médicale (Medical Research Foundation).

The authors report no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.

Jean-Yves Rotge

Laboratoire Mouvement Adaptation Cognition
CNRS UMR 5227
Université Bordeaux 2
146 rue Léo-Saignat
33076 Bordeaux, France
E-mail: jeanyves.rotge@mac.com

Service de Psychiatrie
Centre Hospitalier Charles Perrons
Bordeaux, France

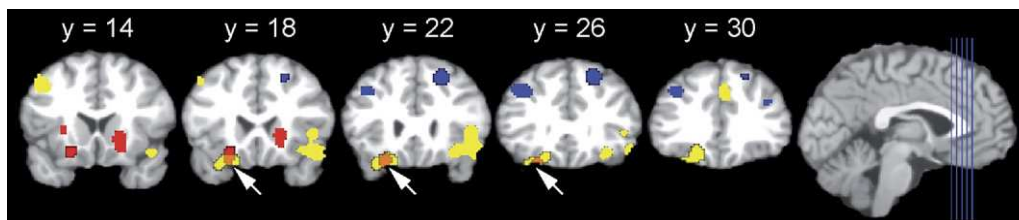


Figure 1. Overlap of the anatomical and functional maps. Coronal views are centered in the brain region where anatomical alterations and symptom-related functional activity overlap (left inferior frontal gyrus; Brodmann area 47; MNI atlas: $x = -22$; $y = 22$; $z = -17$). Red indicates brain regions with greater GMD in OCD than control subjects. Blue indicates brain regions with smaller GMD in OCD than control subjects. Yellow indicates brain regions with functional activity during symptom provocation in OCD. Orange indicates overlap between the red and yellow regions. GMD, gray matter density; MNI, Montreal Neurological Institute; OCD, obsessive-compulsive disorder.

Nicolas Langbour
Laboratoire Mouvement Adaptation Cognition
CNRS UMR 5227
Université Bordeaux 2
Bordeaux, France

CIC-P U 802
Service de Psychiatrie
Centre Hospitalier Henri Laborit
Centre Hospitalier La Millétrie
Université de Poitiers
Poitiers, France

Dominique Guehl
Laboratoire Mouvement Adaptation Cognition
CNRS UMR 5227
Université Bordeaux 2
Bordeaux, France

Service de Neurophysiologie Clinique
Centre Hospitalier Universitaire Pellegrin
Bordeaux, France

Bernard Bioulac
Laboratoire Mouvement Adaptation Cognition
CNRS UMR 5227
Université Bordeaux 2
Bordeaux, France

Service de Neurophysiologie Clinique
Centre Hospitalier Universitaire Pellegrin
Bordeaux, France

Bruno Aouizerate
Service de Psychiatrie
Centre Hospitalier Charles Perrens
Bordeaux, France

Michele Allard
Laboratoire d'Imagerie Moléculaire et Fonctionnelle
CNRS UMR 5231

Université Bordeaux 2
Bordeaux, France

Service de Médecine Nucléaire
Centre Hospitalier Universitaire Pellegrin
Bordeaux, France

École Pratique des Hautes Etudes
Bordeaux, France

Pierre Burbaud
Laboratoire Mouvement Adaptation Cognition
CNRS UMR 5227
Université Bordeaux 2
Bordeaux, France

Service de Neurophysiologie Clinique
Centre Hospitalier Universitaire Pellegrin
Bordeaux, France

1. Rotge JY, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Jaafari N, Allard M, *et al.* (2009): Gray matter alterations in obsessive-compulsive disorder: An anatomic likelihood estimation meta-analysis (published online ahead of print October 25). *Neuropsychopharmacology*.
2. Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, *et al.* (2008): Provocation of obsessive-compulsive symptoms: A quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 33:405–412.
3. Turkeltaub PE, Eden GF, Jones KM, Zeffiro TA (2002): Meta-analysis of the functional neuroanatomy of single-word reading: Method and validation. *Neuroimage* 16:765–780.
4. Laird AR, Lancaster JL, Fox PT (2005): BrainMap: The social evolution of a functional neuroimaging database. *Neuroinformatics* 3:65–78.
5. Laird AR, Fox M, Price CJ, Glahn DC, Uecker AM, Lancaster JL, *et al.* (2005): ALE meta-analysis: Controlling the false discovery rate and performing statistical contrasts. *Hum Brain Mapp* 25:155–164.
6. Kochunov P, Lancaster J, Thompson P, Toga AW, Brewer P, Hardies J, *et al.* (2002): An optimized individual target brain in the Talairach coordinate system. *Neuroimage* 17:922–927.
7. Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, Suckling J, Fineberg NA, del Campo N, *et al.* (2008): Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science* 321:421–422.

doi:10.1016/j.biopsy.2009.10.007

6. Discussion

Ces travaux issus d'approches méthodologiques complémentaires soulignent l'importance des anomalies anatomiques et fonctionnelles intéressant des régions corticales comme le COF et sous-corticales comme le striatum et le thalamus dans la médiation des symptômes obsessionnels et compulsifs. Après une synthèse de ces résultats, nous proposons de les intégrer dans une approche plus transversale de la maladie dans l'article qui suit. Le but de ce travail était de mettre en relation les données issues de plusieurs champs de recherche actuellement disponibles sur le TOC.

Les études génétiques se sont initialement intéressées aux systèmes sérotoninergiques et dopaminergiques compte tenu de l'efficacité des modulateurs de ces systèmes. Cependant, les résultats les plus concordants montrent une association entre le TOC et des variations du gène *SLC1A1* qui code pour le transporteur au glutamate EAAC-1. L'altération fonctionnelle de la protéine EAAC-1 pourrait non seulement faciliter une hyperglutamatergie extra-synaptique et donc la neurotoxicité glutamatergique, mais aussi affaiblir le système immunitaire et favoriser une infection virale au Borna Disease Virus (BDV), récemment incriminé dans le TOC. Le BDV est lui-même un agent neurotrope susceptible d'entraîner des réactions neuro-immunes et une hyperglutamatergie localement. Il pourrait ainsi contribuer à l'altération des voies thalamo-corticales de façon relativement spécifique. Les phénomènes de neurotoxicité glutamatergique pourraient expliquer les diminutions de volume observées alors que des réactions immuno-inflammatoires induites par le BDV pourraient contribuer aux augmentations de densité tissulaire. L'hyperglutamatergie locale pourrait contribuer aux altérations fonctionnelles observées dans le TOC. Ainsi, ces éléments issus des recherches en génétique et en immuno-infectiologie apportent des premières pistes explicatives quant aux anomalies cérébrales contribuant aux altérations cognitives décrites dans le TOC.

Nous insistons sur le fait que cette hypothèse dont l'originalité tient à une approche transversale de la maladie doit avant tout être considérée comme une hypothèse de travail invitant à explorer les relations entre les facteurs intrinsèques et extrinsèques impliqués dans le TOC.

Rotgé JY, Aouizerate B, Tignol J, Bioulac B, Burbaud P, Guehl D. The glutamate-based genetic immune hypothesis in obsessive-compulsive disorder. An integrative approach from genes to symptoms. *Neuroscience* 2010;35:686-691.

REVIEW

THE GLUTAMATE-BASED GENETIC IMMUNE HYPOTHESIS IN OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER. AN INTEGRATIVE APPROACH FROM GENES TO SYMPTOMS

J. Y. ROTGE,^{a,b*} B. AOUIZERATE,^b J. TIGNOL,^b
B. BIOULAC,^{a,c} P. BURBAUD^{a,c} AND D. GUEHL^{a,c}

^aLaboratoire Mouvement Adaptation Cognition, CNRS UMR 5227, Université Bordeaux 2, Bordeaux, France

^bService de Psychiatrie Adulte, Centre Hospitalier Charles Perrens, Bordeaux, France

^cService de Neurophysiologie Clinique, Centre Hospitalier Universitaire Pellegrin, Bordeaux, France

Abstract—Recent advances in multiple areas of research have contributed to the identification of several pathophysiological factors underlying obsessive-compulsive disorder (OCD). In particular, the glutamate transporter gene SLC1A1 has been associated with the diagnosis of OCD. Immunological and infectious studies have reported alterations of the immune system and the presence of immune complexes directed against the Borna disease virus in OCD patients. In addition, neuroimaging of OCD patients has demonstrated abnormalities in the anterior cingulate cortex, orbitofrontal cortex, thalamus, and the basal ganglia. Neuropsychological assessments have found several cognitive disruptions that have been identified in OCD, especially impairments in cognitive flexibility. Here, we attempt to bridge the gap between these remarkable findings through several previously unpredicted pathophysiological mechanisms. We propose an integrative hypothesis that indicates how genetic and environmental factors may contribute to the structural and functional alterations of cortico-subcortical circuits, leading to the characteristic cognitive disruptions underlying OCD symptoms. © 2010 IBRO. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.

Key words: anterior cingulate cortex, Borna disease virus, glutamate, obsessive-compulsive disorder, orbitofrontal cortex, thalamus.

Contents

Genetic alterations and their consequences on the glutamatergic system in OCD	409
Genetic factors in OCD	409

*Correspondence to: J. Y. Rotge, Laboratoire Mouvement Adaptation Cognition, CNRS UMR 5227, Université Bordeaux 2, 146 Rue Léo-Saignat, 33076 Bordeaux, France. Tel: +33-0-5-57-57-15-51; fax: +33-0-5-56-90-14-21.

E-mail address: jeanyves.rotge@mac.com (J. Y. Rotge).

Abbreviations: ACC, anterior cingulate cortex; BDV, Borna disease virus; EAAC-1, excitatory amino acid carrier-1; EAAT-3, excitatory amino acid transporter-3; GABHS, Group A beta-hemolytic streptococcus; mGlu1R, metabotropic glutamatergic receptor 1; OCD, obsessive-compulsive disorder; OFC, orbitofrontal cortex; PANDAS, pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection; SLC1A1, solute carrier family 1, member 1; SRI, serotonin reuptake inhibitor.

0306-4522/10 \$ - see front matter © 2010 IBRO. Published by Elsevier Ltd. All rights reserved.
doi:10.1016/j.neuroscience.2009.10.043

The glutamate transporter gene SLC1A1 in OCD	409
Functional properties of the glutamate transporter EAAC-1	409
Alterations of the glutamatergic system in OCD	409
Glutamate-related cognitive dysfunctions	410
Infectious and immune factors in OCD	410
Sydenham's chorea, PANDAS, and OCD	410
Immune factors in OCD	410
Borna disease virus in OCD	411
Cerebral immunopathological reactions induced by BDV	411
Brain alterations and cognitive disruptions in OCD	411
Structural brain alterations in OCD	411
Functional brain alterations in OCD	411
Cognitive disruptions related to brain alterations in OCD	411
Toward an integrative view of OCD pathophysiology: the glutamate-based genetic immune hypothesis	412
Variations in the SLC1A1 gene may contribute to BDV-induced immunopathological reactions	412
Variations in the SLC1A1 gene may contribute to cortical alterations	412
BDV-induced immunopathological reactions may contribute to cortical alterations	413
BDV-induced immunopathological reactions may contribute to thalamic alterations	413
Thalamic alterations may contribute to cortical alterations	413
Early-onset versus late-onset OCD: distinct pathophysiological mechanisms	414
Limitations of the glutamate-based genetic immune hypothesis in OCD	414
Conclusion	414
Acknowledgments	414
References	415

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a disabling and chronic anxiety disorder with a lifetime prevalence of 3% in the general population. It is clinically defined by the presence of obsessions and compulsions. Obsessions are unwelcome, intrusive, and recurrent thoughts, impulses, or images. Compulsions are behaviors or mental acts performed in a repetitive or ritualistic way (Stein, 2002). Cognitive and behavioral therapy and several pharmacological agents, especially serotonin reuptake inhibitors (SRIs) and antipsychotics, improve OCD symptoms and the quality of life in about 70% of patients (Rasmussen et al., 1993; Stein, 2002; Pallanti and Quercioli, 2006). However, up to 40–60% of OCD patients do not have a satisfactory outcome and still have significant disability and morbidity after treatment (Pallanti and Quercioli, 2006). The high rate of non-responders to psychotherapy treatment or psychotropic drugs has recently led to the development of neuro-

surgical treatments such as deep brain stimulation. Although neurosurgical treatments allow for considerable improvements in symptoms for some treatment-refractory patients, full remission of OCD symptoms after surgery has rarely been obtained (Greenberg et al., 2006).

Therefore, resolving the factors contributing to OCD's pathophysiology presents a major challenge for refining current therapeutic strategies or developing new therapeutics. During these last few decades, multiple efforts in several research areas have contributed to our understanding of OCD pathophysiology (Stein, 2002; Aouizerate et al., 2004). Genetic investigations into OCD have highlighted associations with gene polymorphisms, and infectious disease studies have identified a pathogenic agent and immunopathological reactions in OCD patients. Furthermore, neuroimaging studies have reported structural and functional alterations in several brain regions in OCD patients. Finally, neuropsychological studies have demonstrated impairments in several cognitive processes that contribute to OCD symptomatology. However, these findings have been considered independently. Here, an attempt has been made to bridge the gap between these different research areas on the basis of what is currently known about OCD. The construction of a coherent and integrative model is not expected to provide a cure, but to address numerous questions concerning possible relationships between genetic, infectious, immunological, cerebral, and cognitive alterations. Therefore, this approach should lead to new and exciting hypotheses to be tested in the future.

GENETIC ALTERATIONS AND THEIR CONSEQUENCES ON THE GLUTAMATERGIC SYSTEM IN OCD

Genetic factors in OCD

Family and twin studies have contributed to elucidating the participation of genetic and environmental factors in OCD. The familial aggregation described in OCD patients suggests that a genetic factor may take part in this familial transmission. Furthermore, twin studies have consistently reported greater concordance rates in monozygotic twins than in dizygotic twins, thereby supporting the importance of a genetic component in OCD pathophysiology (Aouizerate et al., 2004; Pauls, 2008). Moreover, several genes have been proposed as possible candidates for OCD. On the basis of the efficacy of SRIs and antipsychotics in OCD, research groups have primarily focused on serotonergic and dopaminergic systems. However, among the serotonin- or dopamine-related candidate genes studied, "none have achieved genome-wide significance and with the exception of the glutamate transporter gene, none have been reliably replicated" (see for review, Pauls, 2008).

The glutamate transporter gene SLC1A1 in OCD

The glutamate transporter gene SLC1A1 (solute carrier family 1, member 1) has recently been proposed as a potential candidate gene for OCD. Three independent re-

search groups have reported a significant association between SLC1A1 variability and the diagnosis of OCD (Arnold et al., 2006; Dickel et al., 2006; Stewart et al., 2007). Although two of these studies were ascertained through child probands (Dickel et al., 2006; Stewart et al., 2007), the largest study by Arnold et al. was conducted in adults with OCD (Arnold et al., 2006). Secondary analyses reported by the authors suggested the importance of the age of onset with regard to the relationship between SLC1A1 variability and OCD. This finding was in accordance with the idea that the genetic factors contributing to early-onset OCD may differ from late-onset OCD (Eichstedt and Arnold, 2001; Arnold et al., 2006). Furthermore, a recent family-based association study showed a significant association with one single nucleotide polymorphism that may be a part of a regulator for SLC1A1, and therefore, may influence the function of SLC1A1 coding for the glutamate transporter EAAC-1 (excitatory amino acid carrier-1) (Shugart et al., 2009).

Functional properties of the glutamate transporter EAAC-1

EAAC-1, also called EAAT-3 (excitatory amino acid transporter-3), is localized in the brain as well as several non-nervous tissues such as the heart, intestine, and kidney (see for review: Danbolt, 2001). In the brain, EAAC-1 is predominately found in the cortex, thalamus, basal ganglia, hippocampus, and cerebellum. In particular, it localizes to the somas and dendrites of small and large pyramidal neurons of the cortex (Rothstein et al., 1994; He et al., 2000; Danbolt, 2001). In general, glutamate transporters contribute to the regulation of glutamatergic neurotransmission by maintaining low extracellular glutamate levels, thereby influencing the kinetics of glutamate receptor activation (Fig. 1) (Bergles and Jahr, 1997; Diamond and Jahr, 1997).

Alterations of the glutamatergic system in OCD

There are several lines of evidence in the literature supporting the existence of glutamatergic hyperactivity associated with OCD, which may represent the consequence of functional alterations of the glutamate transporter EAAC-1 (see for review: Carlsson, 2000). For example, the level of glutamate measured in the cerebrospinal fluid of OCD patients is elevated in comparison with healthy subjects (Chakrabarty et al., 2005). Pharmacological studies showed that antiglutamatergic agents, such as riluzole or memantine, may be helpful for decreasing the severity of OCD symptoms (Coric et al., 2005; Grant et al., 2007). Furthermore, the established relationship between the metabolic rate of neurons and glutamatergic transmission (Sibson et al., 1998; Shen et al., 1999) suggests the existence of glutamatergic hyperactivity in OCD, which was indicated by the glucose metabolic rate changes reported in positron emission tomography studies (Baxter et al., 1988; Swedo et al., 1989a; Aouizerate et al., 2004). In a study using transcranial magnetic stimulation in OCD patients, Greenberg et al. (2000) reported decreased intracortical inhibition, thereby indicating increased cortical

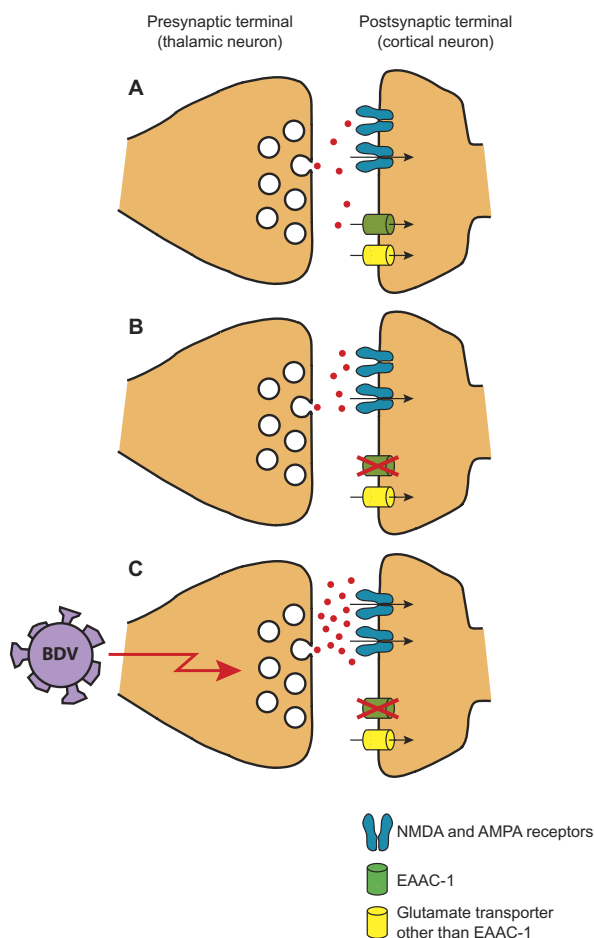


Fig. 1. Cortical glutamatergic toxicity as a consequence of the dysfunction of the glutamate transporter EAAC-1 and BDV infection. The glutamate transporter EAAC-1, localized in the postsynaptic membrane, contributes to the clearance of extracellular and intrasynaptic glutamate, and thereby to the regulation of the activation of NMDA and AMPA receptors (A). Variations in the functional gene SLC1A1 may contribute to the loss of functional properties of EAAC-1. This may promote excitotoxicity by facilitating prolonged activation of glutamatergic receptors (B). BDV infection is associated with an enhanced level of glutamate, which may lead to a thalamo-cortical overactivation. Subsequently, the glutamatergic intrasynaptic release is elevated, and leads to a prolonged activation of glutamatergic receptors (C). Prolonged activation of these glutamatergic receptors may result in excitotoxicity, leading to the neuronal cell death, and then to the cortical atrophy observed in OCD. BDV, Borna disease virus; NMDA, N-methyl-D-aspartic acid; EAAC-1, excitatory amino-acid carrier 1; SLC1A1, solute carrier family 1 member 1. For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.

excitability in OCD patients, which may be modulated by antiglutamatergic agents (Liepert et al., 1997). The implication of abnormalities in the glutamatergic system in OCD etiopathogenesis is also supported by neuroimaging studies using spectroscopy that allow to measure glutamatergic concentrations (MacMaster et al., 2008). Interestingly, glutamatergic concentrations have been found greater in the orbitofrontal cortex (Whiteside et al., 2006) and the striatum (Rosenberg et al., 2000), but smaller in the anterior cingulate cortex (Rosenberg et al., 2004; Yücel et al.,

2007, 2008), suggesting that these brain regions may play differential roles in OCD (see later section). Finally, Rosenberg et al. have shown that glutamatergic concentrations within the caudate nucleus decreased to levels comparable with those of control subjects after 12 weeks of SRI treatment, in parallel with OCD symptom severity (Rosenberg et al., 2000). Therefore, the anti-obsessive-compulsive effects of SRIs may be related to their ability to modulate glutamatergic concentrations.

Glutamate-related cognitive dysfunctions

Glutamatergic overactivity may contribute to cognitive dysfunctions in OCD. First, glutamatergic antagonists induce cognitive deficits in healthy subjects, such as impairments in working and semantic memory, perception, and verbal fluency (Krystal et al., 1994; Adler et al., 1998). By using the Scale for the Assessment of Thought, Language and Communication, Adler et al. found that glutamatergic antagonists produce impairment in thought formation and communication (Adler et al., 1998). Furthermore, glutamate is involved in long-term potentiation, a cerebral mechanism that is thought to be critical for learning and memory (Riedel et al., 1996). Finally, glutamatergic overactivity may be responsible for excitotoxic neuronal death (Lipton and Rosenberg, 1994), and thus, it may alter the functional properties of some neuronal populations (see later section).

INFECTIOUS AND IMMUNE FACTORS IN OCD

Sydenham's chorea, PANDAS, and OCD

Immunopathogenesis in OCD has been suggested due to the observation of a high prevalence of obsessive and compulsive symptoms in Sydenham's chorea (Swedo et al., 1989b). Sydenham's chorea is a movement disorder resulting from infection by Group A beta-hemolytic Streptococcus (GABHS) (Taranta and Stollerman, 1956). Swedo et al. (1998) subsequently described a related syndrome, which was termed pediatric autoimmune neuropsychiatric disorder associated with streptococcal infection (PANDAS). This condition represents an etiological subtype of early-onset OCD or tic disorder related to GABHS infection without chorea. These clinical observations have led to the proposal of an immune-mediated pathophysiology in non-PANDAS OCD (Da Rocha et al., 2008). In particular, as described in Sydenham's chorea (Husby et al., 1976), PANDAS syndrome is believed to result from the production of antibodies that cross-react with region-specific brain substrates following GABHS infection (Singer et al., 2004). Therefore, immunopathogenesis in non-PANDAS OCD may be related to a similar pathophysiological mechanism, namely an infection-induced immunopathological reaction.

Immune factors in OCD

Only a few studies have investigated the immune parameters in non-PANDAS OCD (see for review: Da Rocha et al., 2008). However, the examination of the cerebrospinal

fluid has revealed an enhanced rate of cell-mediated cytokines in pediatric OCD patients as compared with healthy control subjects (Mittleman et al., 1997). Furthermore, several studies argue for the alteration of cellular immune parameters in OCD patients. For example, Marazziti et al. (1999) have reported an imbalance of CD8⁺ and CD4⁺ lymphocytes with an increased rate of CD8⁺ and a decreased rate of CD4⁺ in OCD adults compared with healthy controls (Marazziti et al., 1999). In parallel with clinical improvement, the CD4⁺/CD8⁺ ratio was reverted by SRIs (Marazziti et al., 2009). All these data were obtained in a small number of patients, but together they suggest that cell-mediated immune processes may be involved in OCD etiopathogenesis.

Borna disease virus in OCD

Borna disease virus (BDV) is a RNA virus that persistently infects a broad range of animal species. BDV infection induces neurological dysfunctions including behavioral abnormalities such as stereotypies (Hornig et al., 2001). Recently, a German research group suggested that BDV may play a role in the etiology of some psychiatric disorders, especially OCD (Bode et al., 1996, 2001). The authors isolated BDV in OCD patients and reported an association between the BDV activity and dysfunction in the anterior cingulate cortex in OCD patients (Bode et al., 1996, 2001; Dietrich et al., 2005). Indeed, the authors showed that the event-related brain potential amplitude during a Go/NoGo task was higher in OCD patients than controls according to the amount of BDV-specific circulating immune complexes (Dietrich et al., 2005). Although this unreplicated result was obtained in a small number of patients, it gives strength to the idea that BDV may contribute to the brain dysfunctions observed in OCD (see later section).

Cerebral immunopathological reactions induced by BDV

Neurotropic BDV has some very specific characteristics that have been investigated through multiple animal experimental studies (see for review: De la Torre, 2002). The virus has a preferential neurotropism for the cortex, thalamus, hippocampus, and the amygdala (Werner-Keiss et al., 2009). BDV-induced behavioral changes are not directly related to its replication, but to the virus-specific T-cell immune responses (Narayan et al., 1983; Bilzer and Stitz, 1996). Furthermore, increased levels of cytokines in the brains of BDV-infected animals correlated with the degree of inflammation (Stitz et al., 1995). These findings are consistent with the cell- and cytokine-immune changes described in OCD, suggesting the possible involvement of a BDV-related cell-mediated immune dysfunctions in OCD pathophysiology (Mittleman et al., 1997; Marazziti et al., 1999, 2009). Although we discuss here cell-mediated immune dysfunctions in OCD, it is possible that humoral, that is antibody-mediated, mechanisms may contribute to OCD pathophysiology (Whitney and McNamara, 1999). Autoantibodies to glutamatergic AMPA receptors that mediate fast excitatory synaptic transmission are thought to be involved in some neuropsychiatric disorders associated with chronic

hyperexcitability syndromes (Whitney and McNamara, 1999). It has been shown that virus infection may result in the production of such autoantibodies, in particular autoantibodies directed against the GluR3 subunit of AMPA receptors (Koustova et al., 2001). Such a humoral mechanism could occur in response to BDV infection and, therefore, it could contribute to the glutamatergic overactivity observed in OCD. However, further studies are needed to test the hypothesis of an association between BDV, anti-GluR3 antibodies and OCD.

BRAIN ALTERATIONS AND COGNITIVE DISRUPTIONS IN OCD

Structural brain alterations in OCD

Several MRI studies have measured brain volume changes associated with OCD. Recently, a meta-analysis compiling data from volumetric MRI studies showed a reduction in the anterior cingulate cortex (ACC) and orbitofrontal cortex (OFC) volumes, and an augmentation in thalamic volumes of OCD patients compared to healthy subjects (Rotge et al., 2009a). These findings are supported by voxel-based morphometry studies showing variations in the gray matter density in these cortical and subcortical structures (Kim et al., 2001; Yoo et al., 2008). Within the thalamus, the ventral anterior and mediodorsal nuclei are of great interest in OCD pathophysiology because they send vast projections to the ACC and OFC, which are also altered in OCD. Accordingly, an investigation of thalamic shape deformities by Kang et al. (2008) supported this hypothesis. Indeed, the authors have mainly reported outward deformities in the anterior lateral portion of the thalamus in OCD patients, thereby suggesting that thalamic structural alterations may essentially involve the ventral anterior nucleus. Finally, structural alterations in the striatum, a subcortical structure that receives projections from the ACC and OFC have been described in OCD patients (Rotge et al., in press).

Functional brain alterations in OCD

The cortical and subcortical regions structurally altered in OCD are also overactive in patients during the resting state. An initial voxel-based meta-analysis of OCD patients with functional neuroimaging studies reported an increased activation in the ACC, OFC, striatum, and the thalamus (Menzi et al., 2008). Another voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies showed that the ACC, OFC and the thalamus are overactive when OCD symptoms are provoked in patients (Rotge et al., 2008). Therefore, functional alterations within the anterior cingulate-subcortical and the orbitofrontal-subcortical circuits likely participate in mediating obsessive-compulsive symptoms.

Cognitive disruptions related to brain alterations in OCD

The ACC may be divided into the two following distinct functional regions: the most dorsal part is the cognitive

division, which is involved in conflict monitoring and error detection; the most ventral part is the affective division, which is implicated in emotional processing, including the assessment of emotional information and the regulation of emotional responses (Bush et al., 2000). The overactivity of the cognitive division in OCD has been shown to participate in the dysfunctional monitoring of high-conflict situations, which places the subject in a potential position to make an error (Maltby et al., 2005). The ACC also plays a role in the increased evaluation that an action might be mistaken, and in the impression the subject has of being in error or at fault (Fitzgerald et al., 2005). Therefore, the cognitive division of the ACC seems to be involved in the generation of the internal high “error signal” that has been proposed as the core of OCD symptomatology (Aouizerate et al., 2004). On the other hand, due to its connections with the limbic system, the affective division of the ACC might mediate the clinical expression of anxiety symptoms associated with the obsessional process (Aouizerate et al., 2004).

The OFC plays a role in several cognitive processes, such as the selection, comparison, and judgment of environmental stimuli, in addition to the monitoring of error recognition (Krawczyk, 2002; Wallis, 2007). It is highly involved in encoding the representation of the value of an expected outcome, which is used to anticipate the positive and negative consequences likely to follow a given action (Wallis, 2007; Fellows, 2007). The OFC may thus contribute to an increased evaluation of the occurrence of negative consequences following an action in OCD patients (Aouizerate et al., 2004). This phenomenon may generate persistent and distressing thoughts, leading the patient to perform repetitive or ritualistic behaviors directed at preventing the occurrence of such consequences or aimed to ensuring that they do not occur. Consequently, this is the only way to relieve the anxiety induced by obsessive thoughts. Recent functional MRI studies have also shown that OFC dysfunctions contribute to the occurrence of some very characteristic cognitive disruptions observed in OCD. In particular, cognitive inflexibility represents a central feature of OCD and prevents patients from shifting from one thought or behavior to another (Chamberlain et al., 2006). OCD has been associated with a reduced orbitofrontal activation related to cognitive flexibility, as assessed by reversal learning tasks or task switching exercises (Gu et al., 2008; Chamberlain et al., 2008).

TOWARD AN INTEGRATIVE VIEW OF OCD PATHOPHYSIOLOGY: THE GLUTAMATE-BASED GENETIC IMMUNE HYPOTHESIS

To date, we know the following: (i) variations in the functional SLC1A1 gene, coding for a glutamate transporter, are associated with OCD; (ii) cell-mediated immune reactions to BDV infection possibly play a role in OCD etiopathogenesis; (iii) the glutamatergic thalamo-cingulate and -orbitofrontal pathways are structurally and functionally altered in OCD; and (iv)

alterations of these thalamo-cortical pathways are associated with some very characteristic cognitive disruptions in OCD. The subsequent section will attempt to relate these remarkable research advances.

Variations in the SLC1A1 gene may contribute to BDV-induced immunopathological reactions

Variations in the SLC1A1 gene may affect the function of the glutamate transporter EAAC-1. EAAC-1 is localized in extracerebral tissues and therefore contributes to the clearance of extracerebral extracellular glutamate, which may accumulate when EAAC-1 loses its functional properties. There has been growing recognition in the literature that glutamate acts as an immunomodulator, and more particularly, as an important regulator of T-cell function (see for review: Pacheco et al., 2007). Indeed, T-cells express glutamatergic receptors on their surface (Kostanyan et al., 1997). These receptors may have different functions according to the activation state of T-cells. In particular, when T-cells are activated following a specific antigen presentation, such as the BDV-specific antigen, the expression of the metabotropic glutamatergic receptor 1 (mGlu1R) is induced (Pacheco et al., 2007). Then, its activation by extracellular glutamate promotes enhanced production of cytokines, which has been reported in the brains of BDV-infected animals (Stitz et al., 1995) and in the cerebrospinal fluid of patients with OCD (Mittleman et al., 1997). Therefore, genetic alterations of the glutamatergic system may facilitate BDV-induced immunopathological reactions in OCD patients.

Variations in the SLC1A1 gene may contribute to cortical alterations

We know that the ACC and OFC receive widespread glutamatergic thalamic inputs, but it is also known that both of these cortical regions have a smaller volume (Rotge et al., 2009a) and are overactive during the resting state in OCD patients (Menzies et al., 2008; Rotge et al., 2008). Therefore, it may be assumed that the cortical glutamatergic hyperactivity observed in OCD patients is also responsible for any associated neurotoxic insults. Indeed, sustained glutamate excitatory activity contributes to atrophy in the long term by promoting excitotoxic neuronal degeneration (Lipton and Rosenberg, 1994). In the CNS, the glutamate transporter EAAC-1 is localized in several cerebral tissues, including the cortex. By clearing extracellular glutamate, glutamate transporters contribute to the protection of neurons against glutamatergic excitotoxicity as a result of prolonged activation of NMDA and AMPA receptors (Nedergaard et al., 2002), and thus, against excitotoxic cell death (Danbolt, 2001). However, although the functional alteration of EAAC-1 may represent a susceptibility factor for cortical neuroexcitotoxicity, it is likely that other factors are necessary to induce excitotoxic cell death since other glutamate transporters remain functional and contribute to the clearance of glutamate (Figs. 1 and 2).

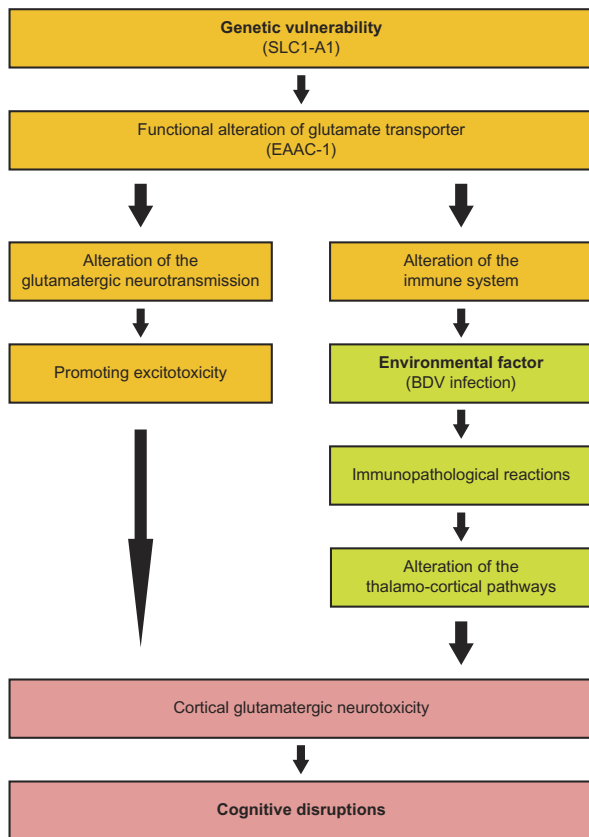


Fig. 2. The glutamate-based genetic immune hypothesis. Variability in the functional gene SLC1A1 gene leads to the functional alterations of the glutamate transporter EAAC-1. This promotes glutamate toxicity, but also facilitates immunopathological reactions after the exposure to BDV infection as an environmental factor. Immunopathological reactions are responsible for structural and functional alterations in thalamic nuclei that send glutamatergic projections to the ACC and OFC. Alterations of the thalamo-cortical pathways lead to an enhanced glutamate release into the thalamo-cortical synapses. The enhanced levels of extracellular intrasynaptic glutamate, facilitated by alterations of EAAC-1 and BDV infection, result in cortical neurotoxicity that is responsible for the cognitive disruptions characteristic of OCD. BDV, Borna disease virus; EAAC-1, excitatory amino-acid carrier 1; SLC1A1, solute carrier family 1 member 1. For interpretation of the references to color in this figure legend, the reader is referred to the Web version of this article.

BDV-induced immunopathological reactions may contribute to cortical alterations

BDV infection is associated with elevated levels of glutamate (Hornig et al., 2002; Ovanesov et al., 2007). However, findings from experimental studies have suggested that infection alone is insufficient to lead to cell loss by apoptotic mechanisms (Hornig et al., 1999, 2002; Weisenböck et al., 2000; Ovanesov et al., 2007). Therefore, BDV infection represents a susceptibility factor for glutamate-induced apoptosis in infected neuronal populations (Hornig et al., 1999). However, other factors seem to be required to lead to the enhanced levels of glutamate-induced neuronal death in cortical areas as proposed in OCD (Fig. 2).

BDV-induced immunopathological reactions may contribute to thalamic alterations

The increased thalamic volume observed in OCD may possibly be related to an inflammatory infiltrate. Dietrich et al. associated the amount of BDV-specific circulating immune complexes in OCD patients with an increase in the mean amplitude of event-related brain potentials in the anterior cingulate gyrus during a Go/NoGo task (Dietrich et al., 2005). As proposed by the authors, this “increased amplitude may be explained by defective thalamic filter mechanisms” (Dietrich et al., 2005). This finding is supported by the preferential neurotropism of BDV, which includes the thalamus. Therefore, it may be assumed that the thalamus is one of the sites exhibiting T-cell immune responses induced by BDV, which may be responsible for its increase in volume. Furthermore, BDV infection is associated with elevated levels of glutamate (Hornig et al., 2002; Ovanesov et al., 2007) that may contribute to the functional thalamic alterations observed in OCD patients (Figs. 1 and 2).

Thalamic alterations may contribute to cortical alterations

The findings by Kang et al. (2008) lead one to consider that thalamic alterations in OCD patients may be limited to just some thalamic nuclei. Specifically, this included the ventral anterior nucleus that sends vast glutamatergic projections to the ACC and OFC that send feedback projections to the thalamus. The thalamic reticular nucleus has a strategic position in this thalamocortical communication by regulating communication between the thalamus and prefrontal cortical areas (Zikopoulos and Barbas, 2006). It receives connections from the cortex and sends GABAergic projections to other thalamic nuclei. Thalamic nuclei also receive important GABAergic innervation, in particular from the basal ganglia. This organization of the thalamo-cortical pathways is a key element of the present hypothesis. First, the stimulation of GABAergic receptors have neuroprotective effects against glutamate excitotoxicity (Nelson et al., 2000; Ouyang et al., 2007). Therefore, the widespread thalamic GABAergic innervation may explain why thalamic nuclei are not concerned by glutamate neuroexcitotoxicity. Second, elevated levels of glutamate within the thalamic nuclei induced by BDV infection may be responsible for an overactivity of the glutamatergic thalamo-cortical pathways, which may lead to an enhanced release of glutamate at the thalamo-cortical synapses. This phenomenon may contribute to glutamate neuroexcitotoxicity in predisposed cortical areas, whereby the functional alterations of EAAC-1 and BDV infection lead to an increase of extracellular glutamate levels. This view is supported by a recent volumetric MRI study showing that thalamic and orbitofrontal volumes are inversely related in OCD patients (Rotge et al., 2009b). Finally, the limitation of thalamic alterations to the ventral anterior nucleus may explain that excitotoxic mechanisms do not extend to the whole cortex, but are limited to the ACC and OFC.

Early-onset versus late-onset OCD: distinct pathophysiological mechanisms

Recent epidemiological studies have pointed out a bimodal distribution for the age of OCD onset, thereby suggesting the existence of age-related subtypes of OCD (Stein, 2002). Age-related subtypes have distinguishing characteristics; for example, early-onset OCD has greater familiarity and relation to tic disorders (Eichstedt and Arnold, 2001). Furthermore, early-onset OCD is associated with a worse prognosis than late-onset OCD (Skoog and Skoog, 1999; Stewart et al., 2004). Thus, the age-related subtypes of OCD may depend on distinct pathophysiological mechanisms. For example, findings from Arnold et al. (2006) suggested that the association between variations in the SLC1A1 gene and OCD may be predominant in early-onset OCD, without formally excluding its role in late-onset OCD. In the present hypothetical model, the description of age-related subtypes of OCD is supported by infectious and immunological investigations of BDV infection in animals. Indeed, it has been shown that BDV-induced immunological reactions and associated clinical symptoms (Hirano et al., 1983), but also the tissue distribution of the virus (Herzog et al., 1984) are dependent on the age at infection. Furthermore, the neurotransmitter glutamate participates in controlling the programmed cell death that occurs during the normal development of the brain (Portera-Cailliau et al., 1997a, b). In addition, the glutamatergic control of brain development appears to be age-dependent (Ikonomidou et al., 1999). Therefore, in genetically predisposed individuals, a BDV infection in part of the glutamatergic system at an early or late stage of development may have different consequences on the brain, particularly concerning the glutamatergic control of the normal programmed cell death (Nelson et al., 2000). Interestingly, this could explain the clinical differences between early- and late-onset OCD.

LIMITATIONS OF THE GLUTAMATE-BASED GENETIC IMMUNE HYPOTHESIS IN OCD

Although the present pathophysiological model may appear coherent and integrative, it is clearly oversimplified and speculative in regard to several aspects. First, an important concern may lie in the localized alterations of the thalamus. A priori, there is no reason for BDV-induced immunopathological reactions to be limited to the ventral anterior nucleus without extensions to other thalamic nuclei. However, if we assume that the increase of thalamic volume is actually related to BDV infection, the two following explanations may be advanced: the expression of the SLC1A1 gene in the thalamus is limited to the ventral anterior nucleus, or BDV has a preferential neurotropism for this nucleus within the thalamus. This point remains unclear. Furthermore, it may be assumed that brain regions other than the thalamus and the cortex may be infected by BDV in OCD according to the virus's neurotropism, in particular the amygdalo-hippocampal complex. However, structural and functional alterations of these brain regions in OCD remain to be clarified (Menzies et al.,

Table 1. The glutamate-based genetic immune model: outstanding questions and issues

Are genetic variations of SLC1A1 gene responsible for functional alterations of the glutamate transporter EAAC-1?
Do functional alterations of EAAC-1 contribute to the glutamatergic overactivity observed in OCD?
Do functional alterations of EAAC-1 facilitate the BDV-induced immunopathological reactions?
Are BDV-induced immunopathological reactions responsible for the thalamic alterations observed in OCD?
Are BDV-induced immunopathological reactions limited to the ventralanterior nucleus?
Are thalamic alterations responsible for an enhanced glutamate release at the thalamo-cortical synapse?
Do functional alterations of EAAC-1 and BDV infection promote glutamatergic excitotoxicity?
Are excitotoxic mechanisms responsible for the reduction in cortical volumes and cortical dysfunctions observed in OCD?

2008; Rotge et al., 2009a). Second, the present article has focused on the glutamatergic system, and the role of other neurotransmitters such as the serotonin and dopamine in OCD has not been discussed. Reciprocal modulations between glutamate and serotonin, and between glutamate and dopamine, have been described. For example, results from animal studies show that there is a mutual influence between glutamate and the 5-HT_{2A} serotonergic receptor. Glutamatergic antagonists are responsible for an increased serotonergic transmission through 5-HT_{2A} receptor and, conversely, the stimulation of 5-HT_{2A} receptor induces a decrease in glutamatergic transmission (Marek and Aghajanian, 1994; Carlsson, 1995, 2000; Waters et al., 1996). However, it seems us unlikely, but not impossible, that serotonergic and dopaminergic alterations are secondary to the glutamatergic alterations in OCD, as previously proposed (Carlsson, 2000). Finally, we assume that SLC1A1 variability associated with OCD is responsible for alterations of the expression or function of the glutamate transporter EAAC-1. However, the functionality of the polymorphism of SLC1A1 remains unresolved to date (Table 1). Further studies are needed to elucidate the consequences of SLC1A1 polymorphism on the glutamatergic system. Despite these limitations, the present approach remains relevant and helpful, particularly when used as a theoretical tool to ask new questions that may be tested by future investigations that combine the various aspects of different research areas (Table 1).

CONCLUSION

This article has proposed a pathophysiological hypothesis for OCD that integrates genetic, infectious, immunological, neuroimaging, and neuropsychological data. Further studies combining several approaches from these multiple research areas are warranted to test the numerous questions generated by this glutamate-based genetic immune model.

Acknowledgments—JYR was supported by the “Fondation pour la Recherche Médicale” [Medical Research Foundation].

REFERENCES

- Adler CM, Goldberg TE, Malhotra AK, Pickar D, Breier A (1998) Effects of ketamine on thought disorder, working memory, and semantic memory in healthy volunteers. *Biol Psychiatry* 43:811–816.
- Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P (2004) Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol* 72:195–221.
- Arnold PD, Sicard T, Burroughs E, Richter MA, Kennedy JL (2006) Glutamate transporter gene SLC1A1 associated with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63:769–776.
- Baxter LR Jr, Schwartz JM, Mazziotta JC, Phelps ME, Pahl JJ, Guze BH, Fairbanks L (1988) Cerebral glucose metabolic rates in non-depressed patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 145:1560–1563.
- Bergles DE, Jahr CE (1997) Synaptic activation of glutamate transporters in hippocampal astrocytes. *Neuron* 19:1297–1308.
- Bilzer T, Stitz L (1996) Immunopathogenesis of virus diseases affecting the central nervous system. *Crit Rev Immunol* 16:145–222.
- Bode L, Dürrwald R, Rantam FA, Ferszt R, Ludwig H (1996) First isolates of infectious human Borna disease virus from patients with mood disorders. *Mol Psychiatry* 1:200–212.
- Bode L, Reckwald P, Severus WE, Stoyloff R, Ferszt R, Dietrich DE, Ludwig H (2001) Borna disease virus-specific circulating immune complexes, antigenemia, and free antibodies—the key marker triplet determining infection and prevailing in severe mood disorders. *Mol Psychiatry* 6:481–491.
- Bush G, Luu P, Posner MI (2000) Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 4:215–222.
- Carlsson ML (1995) The selective 5-HT_{2A} receptor antagonist MDL 100,907 counteracts the psychomotor stimulation ensuing manipulations with monoaminergic, glutamatergic or muscarinic neurotransmission in the mouse—implications for psychosis. *J Neural Transm* 100:225–237.
- Carlsson ML (2000) On the role of cortical glutamate in obsessive-compulsive disorder and attention-deficit hyperactivity disorder, two phenomenologically antithetical conditions. *Acta Psychiatr Scand* 102:401–413.
- Chakrabarty K, Bhattacharyya S, Christopher R, Khanna S (2005) Glutamatergic dysfunction in OCD. *Neuropsychopharmacology* 30:1735–1740.
- Chamberlain SR, Fineberg NA, Blackwell AD, Robbins TW, Sahakian BJ (2006) Motor inhibition and cognitive flexibility in obsessive-compulsive disorder and trichotillomania. *Am J Psychiatry* 163:1282–1284.
- 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.
- Coric V, Taskiran S, Pittenger C, Wasylink S, Mathalon DH, Valentine G, Saksa J, Wu YT, Gueorgieva R, Sanacora G, Malison RT, Krystal JH (2005) Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biol Psychiatry* 58:424–428.
- Danbolt NC (2001) Glutamate uptake. *Prog Neurobiol* 65:1–105.
- Da Rocha FF, Correa H, Teixeira AL (2008) Obsessive-compulsive disorder and immunology: a review. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 32:1139–1146.
- De la Torre JC (2002) Bornavirus and the brain. *J Infect Dis* 186:241–247.
- Diamond JS, Jahr CE (1997) Transporters buffer synaptically released glutamate on a submillisecond time scale. *J Neurosci* 17:4672–4687.
- Dickel DE, Veenstra-VanderWeele J, Cox NJ, Wu X, Fischer DJ, Van Etten-Lee M, Himle JA, Leventhal BL, Cook EH Jr, Hanna GL (2006) Association testing of the positional and functional candidate gene SLC1A1/EAAC1 in early-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 63:778–785.
- Dietrich DE, Zhang Y, Bode L, Münte TF, Hauser U, Schmorl P, Richter-Witte C, Gödecke-Koch T, Feutl S, Schramm J, Ludwig H, Johannes S, Emrich HM (2005) Brain potential amplitude varies as a function of Borna disease virus-specific immune complexes in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry* 10:519–520.
- Eichstedt JA, Arnold SL (2001) Childhood-onset obsessive-compulsive disorder: a tic-related subtype of OCD? *Clin Psychol Rev* 21:137–157.
- Fellows LK (2007) Advances in understanding ventromedial prefrontal function: the accountant joins the executive. *Neurology* 68:991–995.
- Fitzgerald KD, Welsh RC, Gehring WJ, Abelson JL, Himle JA, Liberzon I, Taylor SF (2005) Error-related hyperactivity of the anterior cingulate cortex in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 57:287–294.
- Grant P, Lougee L, Hirschtritt M, Swedo SE (2007) An open-label trial of riluzole, a glutamate antagonist, in children with treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 17:761–767.
- Greenberg BD, Ziemann U, Cora-Locatelli G, Harmon A, Murphy DL, Keel JC, Wassermann EM (2000) Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology* 54:142–147.
- Greenberg BD, Malone DA, Friehs GM, Rezai AR, Kubu CS, Malloy PF, Salloway SP, Okun MS, Goodman WK, Rasmussen SA (2006) Three-year outcomes in deep brain stimulation for highly resistant obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 31:2384–2393.
- Gu BM, Park JY, Kang DH, Lee SJ, Yoo SY, Jo HJ, Choi CH, Lee JM, Kwon JS (2008) Neural correlates of cognitive inflexibility during task-switching in obsessive-compulsive disorder. *Brain* 131:155–164.
- He Y, Janssen WGM, Rothstein JD, Morrison JH (2000) Differential synaptic localization of the glutamate transporter EAAC1 and glutamate receptor subunit GluR2 in the rat hippocampus. *J Comp Neurol* 418:255–269.
- Herzog S, Kompter C, Frese K, Rott R (1984) Replication of Borna disease virus in rats: age-dependent differences in tissue distribution. *Med Microbiol Immunol* 173:171–177.
- Hirano N, Kao M, Ludwig H (1983) Persistent, tolerant or subacute infection in Borna disease virus-infected rats. *J Gen Virol* 64:1521–1530.
- Hornig M, Weissenböck H, Horscroft N, Lipkin WI (1999) An infection-based model of neurodevelopmental damage. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96:12102–12107.
- Hornig M, Solbrig M, Horscroft N, Weissenböck H, Lipkin WI (2001) Borna disease virus infection of adult and neonatal rats: models for neuropsychiatric disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 253:157–177.
- Hornig M, Mervis R, Hoffman K, Lipkin WI (2002) Infectious and immune factors in neurodevelopmental damage. *Mol Psychiatry* 7:34–35.
- Husby G, Van de Rijn I, Zabriskie JB, Abidin ZH, Williams RC Jr (1976) Antibodies reacting with cytoplasm of subthalamic and caudate nuclei neurons in chorea and acute rheumatic fever. *J Exp Med* 144:1094–1110.
- Ikonomidou C, Bosch F, Miksa M, Bittigau P, Vöckler J, Dikranian K, Tenkova TI, Stefovskaya V, Turski L, Olney JW (1999) Blockade of NMDA receptors and apoptotic neurodegeneration in the developing brain. *Science* 283:70–74.
- Kang DH, Kim SH, Kim CW, Choi JS, Jang JH, Jung MH, Lee JM, Kim SI, Kwon JS (2008) Thalamus surface shape deformity in obsessive-compulsive disorder and schizophrenia. *Neuroreport* 19:609–613.
- Kim JJ, Lee MC, Kim J, Kim IY, Kim SI, Han MH, Chang KH, Kwon JS (2001) Grey matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder.

- der: statistical parametric mapping of segmented magnetic resonance images. *Br J Psychiatry* 179:330–334.
- Kostanyan IA, Merkulova MI, Navolotskaya EV, Nurieva RI (1997) Study of the interaction between L-glutamate and human blood lymphocytes. *Immunol Lett* 58:177–180.
- Koustova E, Sei Y, Fossum L, Wei ML, Usherwood PNR, Keele NB, Rogawski MA, Basile AS (2001) LP-BM5 virus-infected mice produce activating autoantibodies to the AMPA receptor. *J Clin Invest* 107:737–744.
- Krawczyk DC (2002) Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decisions making. *Neurosci Biobehav Rev* 26:631–664.
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, Heninger GR, Bowers M Jr, Charney DS (1994) Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans: psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 51:199–214.
- Liepert J, Schwenkreis P, Tegenthoff M, Malin JP (1997) The glutamate antagonist riluzole suppresses intracortical facilitation. *J Neural Transm* 104:1207–1214.
- Lipton SA, Rosenberg PA (1994) Excitatory amino acids as a final common pathway for neurologic disorders. *N Engl J Med* 330: 613–622.
- MacMaster FP, O'Neill J, Rosenberg DR (2008) Brain imaging in pediatric obsessive compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 47:1262–1272.
- Maltby N, Tolin DF, Worhunsky P, O'Keefe TM, Kiehl KA (2005) Dysfunctional action monitoring hyperactivates frontal-striatal circuits in obsessive-compulsive disorder: an event-related fMRI study. *Neuroimage* 24:495–503.
- Marazziti D, Presta S, Pfanner C, Gemignani A, Rossi A, Sbrana S, Rocchi V, Ambrogi F, Cassano GB (1999) Immunological alterations in adult obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 46:810–814.
- Marazziti D, Mungai F, Masala I, Baroni S, Vivarelli L, Ambrogi F, Catena Dell'osso M, Consoli G, Massimetti G, Dell'osso L (2009) Normalisation of immune cell imbalance after pharmacological treatments of patients suffering from obsessive-compulsive disorder. *J Psychopharmacol* 23:567–573.
- Marek GJ, Aghajanian GK (1994) Excitation of interneurons in piriform cortex by 5-hydroxytryptamine (5-HT): blockade by MDL 100,907, a highly selective 5-HT_{2A} antagonist. *Eur J Pharmacol* 259:137–141.
- 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.
- Mittleman BB, Castellanos FX, Jacobsen LK, Rapoport JL, Swedo SE, Shearer GM (1997) Cerebrospinal fluid cytokines in pediatric neuropsychiatric disease. *J Immunol* 159:2994–2999.
- Narayan O, Herzog S, Frese K, Scheefers H, Rott R (1983) Behavioral disease in rats caused by immunopathological responses to persistent Borna virus in the brain. *Science* 220:1401–1403.
- Nedergaard M, Takano T, Hansen AJ (2002) Beyond the role of glutamate as a neurotransmitter. *Nat Rev Neurosci* 3:748–755.
- Nelson RM, Green AR, Lambert DG, Hainsworth AH (2000) On the regulation of ischaemia-induced glutamate efflux from rat cortex by GABA; in vitro studies with GABA, clomethiazole and pentobarbitalone. *Br J Pharmacol* 130:1124–1130.
- Ouyang C, Guo L, Lu Q, Xu X, Wang H (2007) Enhanced activity of GABA receptors inhibits glutamate release induced by focal cerebral ischemia in rat striatum. *Neurosci Lett* 420:174–178.
- Ovanesov MV, Vogel MW, Moran TH, Pletnikov MV (2007) Neonatal Borna disease virus infection in rats is associated with increased extracellular levels of glutamate and neurodegeneration in the striatum. *J Neurovirol* 13:185–194.
- Pacheco R, Gallart T, Lluís C, Franco R (2007) Role of glutamate on T-cell mediated immunity. *J Neuroimmunol* 185:9–19.
- Pallanti S, Quercioli L (2006) Treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: methodological issues, operational definitions and therapeutic lines. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 30:400–412.
- Pauls DL (2008) The genetics of obsessive compulsive disorder: a review of the evidence. *Am J Med Genet C Semin Med Genet* 148:133–139.
- Portera-Cailliau C, Price DL, Martin LJ (1997a) Excitotoxic neuronal death in the immature brain is an apoptosis-necrosis morphological continuum. *J Comp Neurol* 378:70–87.
- Portera-Cailliau C, Price DL, Martin LJ (1997b) Non-NMDA and NMDA receptor-mediated excitotoxic neuronal deaths in adult brain are morphologically distinct: further evidence for an apoptosis-necrosis continuum. *J Comp Neurol* 378:88–104.
- Rasmussen SA, Eisen JL, Pato MT (1993) Current issues in the pharmacologic management of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 54:9.
- Riedel G, Wetzel W, Reymann KG (1996) Comparing the role of metabotropic glutamate receptors in long-term potentiation and in learning and memory. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 20:761–789.
- Rosenberg DR, MacMaster FP, Keshavan MS, Fitzgerald KD, Stewart CM, Moore GJ (2000) Decrease in caudate glutamatergic concentrations in pediatric obsessive-compulsive disorder patients taking paroxetine. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39:1096–1103.
- Rosenberg DR, Mirza Y, Russell A, Tang J, Smith JM, Banerjee SP, Bhandari R, Rose M, Ivey J, Boyd C, Moore GJ (2004) Reduced anterior cingulate glutamatergic concentrations in childhood OCD and major depression versus healthy controls. *J Am Acad Child Psychiatry* 43:1146–1153.
- Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Cuny E, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P, Auouizerate B (2008) Provocation of obsessive-compulsive symptoms: a quantitative voxel-based meta-analysis of functional neuroimaging studies. *J Psychiatry Neurosci* 33: 405–412.
- Rotge JY, Guehl D, Dilharreguy B, Tignol J, Bioulac B, Allard M, Burbaud P, Auouizerate B (2009a) Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 65: 75–83.
- Rotge JY, Dilharreguy B, Auouizerate B, Martin-Guehl C, Guehl D, Jaafari N, Langbour N, Bioulac B, Tignol J, Allard M, Burbaud P (2009b) Inverse relationship between thalamic and orbitofrontal volumes in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 33:682–687.
- Rotge JY, Langbour N, Guehl D, Bioulac B, Jaafari N, Allard M, Auouizerate B, Burbaud P (in press) Gray matter alterations in obsessive-compulsive disorder: an anatomic likelihood estimation meta-analysis. *Neuropsychopharmacology*, in press.
- Rothstein JD, Martin L, Levey AI, Dykes-Hoberg M, Jin L, Wu D, Nash N, Kuncel RW (1994) Localization of neuronal and glial glutamate transporters. *Neuron* 13:713–725.
- Shen J, Petersen KF, Behar KL, Brown P, Nixon TW, Mason GF, Petroff OA, Shulman GI, Shulman RG, Rothman DL (1999) Determination of the rate of the glutamate/glutamine cycle in the human brain by in vivo ¹³C NMR. *Proc Natl Acad Sci U S A* 96: 8235–8240.
- Shugart YY, Wang Y, Samuels JF, Grados MA, Greenberg BD, Knowles JA, McCracken JT, Rauch SL, Murphy DL, Rasmussen SA, Cullen B, Hoehn-Saric R, Pinto A, Fyer AJ, Piacentini J, Pauls DL, Bienvenu OJ, Riddle MA, Liang KY, Nestadt G (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* 150:886–892.
- Skoog G, Skoog I (1999) A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 56:121–127.

- Sibson NR, Dhankar A, Mason GF, Rothman DL, Behar KL, Shulman RG (1998) Stoichiometric coupling of brain glucose metabolism and glutamatergic neuronal activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 95:316–321.
- Singer HS, Loiselle CR, Lee O, Minzer K, Swedo S, Grus FH (2004) Anti-basal ganglia antibodies in PANDAS. *Mov Disord* 19:406–415.
- Stein DJ (2002) Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 360:397–405.
- Stewart SE, Geller DA, Jenike M, Pauls D, Shaw D, Mullin B, Faraone SV (2004) Long-term outcome of pediatric obsessive-compulsive disorder: a meta-analysis and qualitative review of the literature. *Acta Psychiatr Scand* 110:4–13.
- Stewart SE, Fagerness JA, Platko J, Smoller JW, Scharf JM, Illmann C, Jenike E, Chabane N, Leboyer M, Delorme R, Jenike MA, Pauls DL (2007) Association of the SLC1A1 glutamate transporter gene and obsessive-compulsive disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 144:1027–1033.
- Stitz L, Dietzschold B, Carbone KM (1995) Immunopathogenesis of Borna disease. *Curr Top Microbiol Immunol* 190:75–92.
- Swedo SE, Schapiro MB, Grady CL, Cheslow DL, Leonard HL, Kumar A, Friedland R, Rapoport SI, Rapoport JL (1989a) Cerebral glucose metabolism in childhood-onset obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 46:518–523.
- Swedo SE, Rapoport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, Wald ER (1989b) High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *Am J Psychiatry* 146:246–249.
- Swedo SE, Leonard HL, Garvey M, Mittleman B, Allen AJ, Perlmutter S, Lougee L, Dow S, Zamkoff J, Dubbert BK (1998) Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *Am J Psychiatry* 155:264–271.
- Taranta A, Stollerman GH (1956) The relationship of Sydenham's chorea to infection with group A streptococci. *Am J Med* 20:170–175.
- Wallis JD (2007) Orbitofrontal cortex and its contribution to decision-making. *Annu Rev Neurosci* 30:31–56.
- Waters N, Lundgren C, Hansson LO, Carlsson ML (1996) Concurrent locomotor stimulation and decrease in dopamine release in rats and mice after treatment with the competitive NMDA receptor antagonists D-CPPene and CGS 19755. *J Neural Transm* 103:117–129.
- Weissenböck H, Hornig M, Hickey WF, Lipkin WI (2000) Microglial activation and neuronal apoptosis in Bornavirus infected neonatal Lewis rats. *Brain Pathol* 10:260–272.
- Werner-Keiß N, Garten W, Richt JA, Porombka D, Algermissen D, Herzog S, Baumgärtner W, Herden C (2009) Restricted expression of Borna disease virus glycoprotein in brains of experimentally infected Lewis rats. *Neuropathol Appl Neurobiol* 34:590–602.
- Whiteside SP, Port JD, Deacon BJ, Abramowitz JS (2006) A magnetic resonance spectroscopy investigation of obsessive-compulsive disorder and anxiety. *Psychiatry Res* 146:137–147.
- Whitney KD, McNamara JO (1999) Autoimmunity and neurological disease: antibody modulation of synaptic transmission. *Annu Rev Neurosci* 22:175–195.
- Yoo SY, Roh MS, Choi JS, Kang DH, Ha TH, Lee JM, Kim IY, Kim SI, Kwon JS (2008) Voxel-based morphometry study of gray matter abnormalities in obsessive-compulsive disorder. *J Korean Med Sci* 23:24–30.
- Yücel M, Harrison BJ, Wood SJ, Fornito A, Wellard RM, Pujol J, Clarke K, Phillips ML, Kyrios M, Velakoulis D, Pantelis C (2007) Functional and biochemical alterations of the medial frontal cortex in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 64:946–955.
- Yücel M, Wood SJ, Wellard RM, Harrison BJ, Fornito A, Pujol J, Velakoulis D, Pantelis C (2008) Anterior cingulate glutamate-glutamine levels predict symptom severity in women with obsessive-compulsive disorder. *Aust N Z J Psychiatry* 42:467–477.
- Zikopoulos B, Barbas H (2006) Prefrontal projections to the thalamic reticular nucleus form a unique circuit for attentional mechanisms. *J Neurosci* 26:7348–7361.

(Accepted 21 October 2009)
(Available online 25 October 2009)

Conclusion

Dans ce travail, nous avons étudié les altérations anatomiques et fonctionnelles des voies thalamo-corticales associées au TOC à l'aide de différents outils méthodologiques. **Une diminution du volume orbitofrontal, une augmentation du volume thalamique et une relation entre ces modifications de volumes** sont observées chez les patients avec TOC comparativement aux témoins. Les modifications de densité de matière grise concernent le **COF et le putamen dans le sens d'une augmentation** et les cortex pariétal et préfrontal dorsolatéral dans le sens d'une diminution. Nous avons également montré **la participation fonctionnelle de régions comme le COF, le thalamus et le striatum** lorsque des symptômes obsessionnels et compulsifs sont provoqués chez des patients. Au niveau du thalamus, **la levée du frein GABAergique au niveau du noyau ventral-antérieur entraîne l'apparition de comportements pseudo-compulsifs chez l'animal**. A l'aide d'une tâche originale qui met les sujets en situation de vérifier une décision, nous avons mis en évidence que **les dysfonctions orbitofrontales associées au doute lors de la prise de décision ne sont pas modulées ni par les signaux d'erreur, ni par les comportements de type compulsif**. Par ailleurs, ces altérations anatomiques et fonctionnelles se rejoignent au sein du COF latéral et pourraient ainsi rendre compte du déficit observé en flexibilité cognitive ou inhibition comportementale.

L'ensemble de ces données issues de travaux de méta-analyses, de travaux expérimentaux chez l'animal et chez l'homme suggère **un rôle central des voies thalamo-orbitofrontales** dans l'émergence et la médiation des symptômes obsessionnels et compulsifs. Néanmoins, l'étude de la physiopathologie du TOC ne saurait se limiter aux voies thalamo-corticales, c'est pourquoi il nous paraissait tout à fait essentiel dans ce travail de replacer ces résultats dans une vision physiopathologique plus élargie et plus intégrative de la maladie.

Références

American Psychiatric Association, Diagnostic and statistical manual of mental disorders : DSM-IV. *American Psychiatric Association*, Washington, DC, 1994.

Ashburner J, Friston KJ. Voxel-based morphometry-the methods. *Neuroimage* 2000;11:805-821.

Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Aydin A, Tezcan E, Ozler S. Volumetric MRI assessment of brain regions in patients with refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychoph* 2006;30:1051-1057.

Atmaca M, Yildirim H, Ozdemir H, Tezcan E, Poyraz AK. Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychoph* 2007;31:46-52.

Aylward EH, Harris GJ, Hoehn-Saric R, Barta PE, Machlin SR, Pearlson GD. Normal caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder assessed by quantitative neuroimaging. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:577-584.

Bloch MH, Landeros-Weisenberger A, Rosario MC, Pittenger C, Leckman JF. Meta-analysis of the symptom structure of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2008;165:1532-1542.

Bush G, Luu P, Posner MI. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn Sci* 2000;4:215-222.

Chamberlain SR, Menzies L, Hampshire A, Suckling J, Fineberg NA, del Campo N, *et al.* (2008): Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science* 321:421-422.

Davidson RJ, Irwin W. The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cogn Sci* 1999;3:11-21.

Foa EB, Franklin ME, Moser J. Context in the clinic: how well do cognitive-behavioral therapies and medications work in combination? *Biol Psychiatry* 2002;52:987-997.

Giedd JN, Rapoport JL, Garvey MA, Perlmutter S, Swedo SE. MRI assessment of children with obsessive-compulsive disorder or tics associated with streptococcal infection. *Am J Psychiatry* 2000;157:281-283.

Grabli D, McCairn K, Hirsch EC, Agid Y, Feger J, François C, Tremblay L. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain* 2004;127:2039-2054.

Greenberg BD, Gabriels LA, Malone DA Jr, Rezai AR, Friehs GM, Okun MS, *et al.* Deep brain stimulation of the ventral internal capsule/ventral striatum for obsessive-compulsive disorder: worldwide experience. *Mol Psychiatry* 2010;15:64-79.

Hassani OK, Cromwell HC, Schultz W. Influence of expectation of different rewards on behavior-related neuronal activity in the striatum. *J Neurophysiol* 2001;85:2477-2489.

Holroyd CB, Nieuwenhuis S, Yeung N, Nystrom L, Mars R, Coles M, Cohen J. Dorsal anterior cingulate cortex shows fMRI response to internal and external error signals. *Nat Neurosci* 2004;7:497-498.

Jogs MS, Kubota Y, Connolly CI, Hillegaart V, Graybiel AM. Building neural representations of habits. *Science* 1999;286:1745-1749.

Kang DH, Kim JJ, Choi JS, Kim YI, Kim CW, Youn T, *et al.* Volumetric investigation of the frontal-subcortical circuitry in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2004;16:342-349.

Karno M, Golding JM, Sorenson SB, Burnam MA. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1094-1099.

Kerns JG, Cohen JD, MacDonald AW, Cho RY, Stenger VA, Carter CS. Anterior cingulate conflict monitoring and adjustments in control. *Science* 2004;303:1023-1026.

Koran LM, Thienemann ML, Davenport R. Quality of life for patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1996;153:783-788.

Krawczyk DC. Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neurosci Biobehav Rev* 2002;26:631-664.

Kwon JS, Jang JH, Choi JS, Kang DH. Neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Expert Rev Neurother* 2009;9:255-269.

Leckman JF, Grice DE, Boardman J, Zhang H, Vitale A, Bondi C, *et al.* Symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:911-917.

Mallet L, Polosan M, Jaafari N, Baup N, Welter ML, Fontaine D, *et al.* Subthalamic nucleus stimulation in severe obsessive-compulsive disorder. *N Engl J Med* 2008;359:2121-2134.

Menzies L, Chamberlain SR, Laird AR, Thelen SM, Sahakian BJ, Bullmore ET. Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev* 2008;32:525-549.

Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1990;87:9868-9872.

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

Phillips ML, Drevets WC, Rauch SL, Lane R. Neurobiology of emotion perception I: The neural basis of normal emotion perception. *Biol Psychiatry* 2003;54:504-514.

Pigott TA, L'Heureux F, Dubbert B, Bernstein S, Murphy DL. Obsessive compulsive disorder: comorbid conditions. *J Clin Psychiatry* 1994;55:15-27.

Procyk E, Tanaka YL, Joseph JP. Anterior cingulate activity during routine and non-routine sequential behaviors in macaques. *Nat Neurosci* 2000;3:502-508.

Ramnani N, Owen AM. Anterior prefrontal cortex: insights into function from anatomy and neuroimaging. *Nat Rev Neurosci* 2004;5:184-194.

Rasmussen SA, Tsuang MT. The epidemiology of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1984;45:450-457.

Rasmussen SA, Tsuang MT. Epidemiologic and clinical findings of significance to the design of neuropharmacologic studies of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology Bulletin* 1986;22:723-729.

Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1992;53:4-10.

Rifkin J, Yücel M, Maruff P, Wood SJ, Soulsby B, Olver J, *et al.* A manual and automated MRI study of anterior cingulate and orbitofrontal cortices, and caudate nucleus in obsessive-compulsive disorder: Comparison with healthy controls and patients with schizophrenia. *Psychiatry Res* 2005;138:99-113.

Robinson D, Wu H, Munne RA, Ashtari M, Alvir JMJ, Lerner G, *et al.* Reduced caudate nucleus volume in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:393-398.

Rosenberg DR, Keshavan MS, O'Hearn KM, Dick EL, Bagwell WW, Seymour AB, *et al.* Frontostriatal measurement in treatment-naïve children with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:824-830.

Rosenkilde CE, Bauer RH, Fuster JM. Single cell activity in ventral prefrontal cortex of behaving monkeys. *Brain Res* 1981;209:375-394.

Roth R, Saykin A, Flashman L, Pixley H, West J, Mamourian A. Event-related functional magnetic resonance imaging of response inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 2007;62:901-909.

Rubin RT, Villanueva-Meyer J, Ananth J, Trajmar PG, Mena I. Regional xenon 133 cerebral blood flow and cerebral technetium 99m HMPAO uptake in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder and matched normal control subjects. Determination by high-resolution single-photon emission computed tomography. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:695-702.

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

Scarone S, Colombo C, Livian S, Abbruzzese M, Ronchi P, Locatelli M, *et al.* Increased right caudate nucleus size in obsessive-compulsive disorder: Detection with magnetic resonance imaging. *Psychiatry Res* 1992;45:115-121.

Schwartz JM. Neuroanatomical aspects of cognitive-behavioural therapy response in obsessive-compulsive disorder. An evolving perspective on brain and behaviour. *Br J Psychiatry* 1998;35:38-44.

Skoog G, Skoog I. A 40-year follow-up of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56:121-127.

Stein DJ. Obsessive compulsive disorder. *Lancet* 2002;360:397-405.

Sutton RS, Barto AG. Reinforcement learning: an introduction. Cambridge, Massachusetts. *MIT Press*, 1998.

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

Szeszko PR, MacMillan S, McMeniman M, Chen S, Baribault K, Lim KO, *et al.* Brain structural abnormalities in psychotropic drug-naïve pediatric patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 2004;161:1049-1056.

Van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, *et al.* The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain* 2009;132:853-868.

Wu KD, Aardema F, O'Connor KP. Inferential confusion, obsessive beliefs, and obsessive-compulsive symptoms: a replication and extension. *J Anxiety Disord* 2009;23:746-752.

Annexe A : Critères diagnostiques du TOC

Critères diagnostiques (DSM-IV) du trouble obsessionnel-compulsif

A. Existence soit d'obsessions soit de compulsions:

Obsessions définies par (1), (2), (3) et (4):

(1) pensées, impulsions ou représentations récurrentes et persistantes qui, à certains moments de l'affection, sont ressenties comme intrusives et inappropriées et qui entraînent une anxiété ou une détresse importante.

(2) les pensées, impulsions ou représentations ne sont pas simplement des préoccupations excessives concernant les problèmes de la vie réelle.

(3) le sujet fait des efforts pour ignorer ou réprimer ces pensées, impulsions ou représentations ou pour neutraliser celles-ci par d'autres pensées ou actions.

(4) le sujet reconnaît que les pensées, impulsions ou représentations obsédantes proviennent de sa propre activité mentale, (elles ne sont pas imposées de l'extérieur comme dans le cas des pensées imposées).

Compulsions définies par (1) et (2):

(1) comportements répétitifs (p. ex., lavage des mains, ordonner, vérifier) ou actes mentaux (p. ex., prier, compter, répéter des mots silencieusement) que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles qui doivent être appliquées de manière inflexible.

(2) les comportements ou les actes mentaux sont destinés à neutraliser ou à diminuer le sentiment de détresse ou à empêcher un événement ou une situation redoutés; cependant, ces comportements ou ces actes mentaux sont soit sans relation réaliste avec ce qu'ils proposent de neutraliser ou de prévenir, soit manifestement excessifs.

B. À un moment durant l'évolution du trouble, le sujet a reconnu que les obsessions ou les compulsions étaient excessives ou irraisonnées. N.B.: Ceci ne s'applique pas aux enfants.

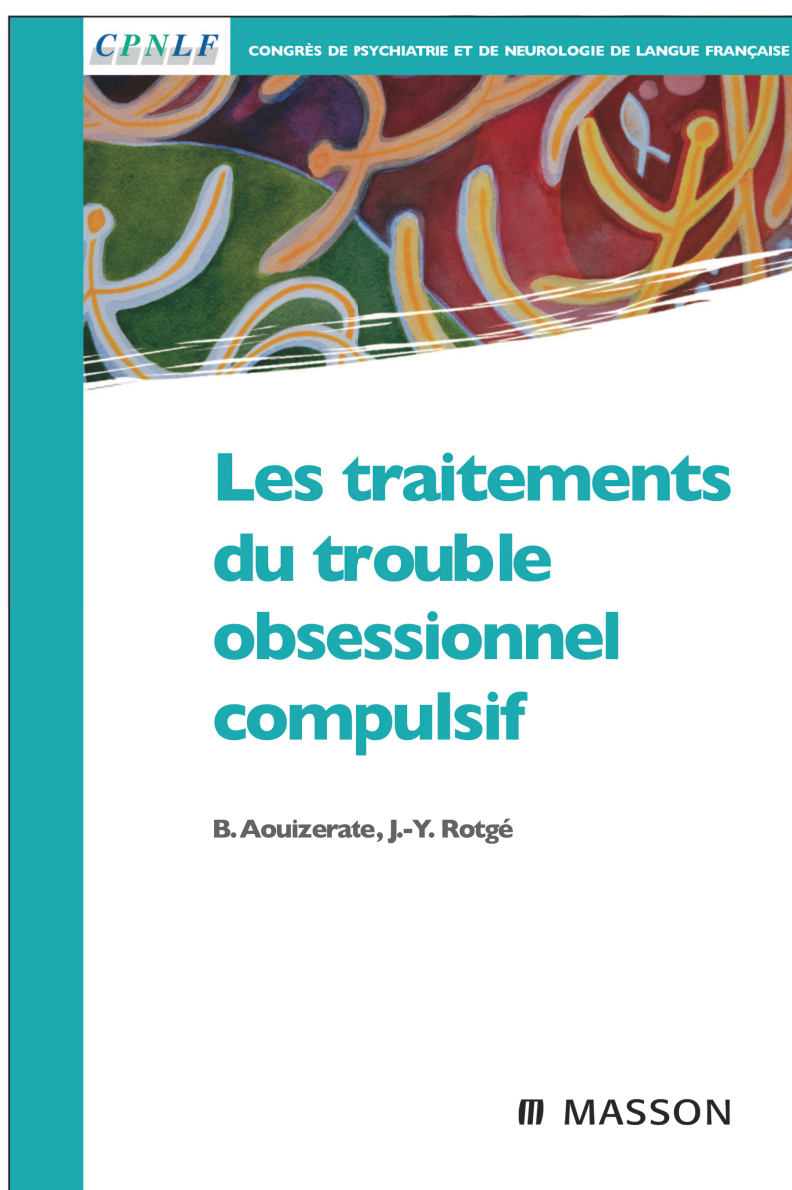
C. Les obsessions ou compulsions sont à l'origine de sentiments marqués de détresse, d'une perte de temps considérable (prenant plus d'une heure par jour) ou interfèrent de façon significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel (ou scolaire) ou ses activités ou relations sociales habituelles.

D. Si un autre trouble de l'axe 1 est aussi présent, le thème des obsessions ou des compulsions n'est pas limité à ce dernier (p. ex., préoccupation liée à la nourriture quand il s'agit d'un trouble des conduites alimentaires; au fait de s'arracher les cheveux en cas de trichotillomanie; inquiétude concernant l'apparence en cas de peur d'une dysmorphie corporelle; préoccupations à propos de drogues quand il s'agit d'un trouble lié à l'utilisation d'une substance; crainte d'avoir une maladie sévère en cas d'hypocondrie; préoccupation à propos de besoins sexuels impulsifs ou de fantasmes en cas de paraphilie; ou ruminations de culpabilité quand il s'agit d'un trouble dépressif majeur).

E. La perturbation ne résulte pas des effets physiologiques directs d'une substance ni d'une affection médicale générale.

Annexe B : Traitements pharmacologiques du TOC

Rotgé JY. Traitements pharmacologiques du TOC. Dans : Aouizerate B, Rotgé JY.
Les traitements du trouble obsessionnel-compulsif. *Elsevier Masson*, 2007.



Les traitements pharmacologiques constituent un des versants essentiels dans la prise en charge des patients souffrant d'un trouble obsessionnel-compulsif (TOC). Les antidépresseurs capables de moduler la neurotransmission sérotoninergique ont pris une place de premier choix dans l'arsenal thérapeutique actuellement à notre disposition pour lutter contre la symptomatologie obsessionnelle et compulsive. En monothérapie, ils permettent d'obtenir une amélioration clinique qui, malheureusement, n'est pas observée chez l'ensemble des patients. Différentes stratégies d'association médicamenteuse peuvent alors s'avérer pertinentes pour les sujets non-répondeurs au seul traitement antidépresseur. Nous nous proposons dans ce chapitre de présenter les principaux travaux qui ont évalué l'efficacité et la tolérance des psychotropes utilisés en monothérapie ou en association dans le TOC. Enfin, nous évoquerons succinctement d'autres molécules étudiées pour lesquelles les données de la littérature sont actuellement insuffisantes pour valider leur place au sein de la pharmacothérapie du TOC.

1. MONOTHERAPIE

1.1. Clomipramine

En 1967 Fernandez-Cordoba et Lopez-Ibor ont rapporté pour la première fois l'amélioration de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive chez un patient après l'administration d'un antidépresseur tricyclique, la clomipramine (Anafranil[®]) (Fernandez-Cordoba et Lopez-Ibor, 1967). Cette observation originale a été confirmée, durant les vingt années suivantes, par la publication d'une série d'études contrôlées montrant une efficacité, d'une part, supérieure de la clomipramine au placebo (Karabanow, 1977 ; Thoren *et al.*, 1980 ; Katz *et al.*, 1990 ; Montgomery *et al.*, 1990) et d'autre part, indépendante de son action antidépressive (Insel *et al.*, 1983a ; Mavissakalian *et al.*, 1985). La clomipramine est un antidépresseur tricyclique particulier, en ce sens où la molécule native possède des propriétés inhibitrices de la recapture de la sérotonine (IRS), alors que son métabolite, le N-desméthylclomipramine, est davantage inhibiteur de la recapture de la noradrénaline (IRN). La mise en évidence d'une corrélation entre les concentrations sanguines de la molécule native, et non de son métabolite, et l'effet anti-obsessionnel-compulsif observé suggèrent que ce sont les propriétés IRS, et non IRN, de la clomipramine qui contribuent à son efficacité dans le TOC (Stern *et al.*, 1980 ; Insel *et al.*, 1983a ; Mavissakalian *et al.*, 1990). Cette constatation est corroborée par l'absence d'efficacité des autres antidépresseurs tricycliques, davantage IRN qu'IRS, dans le TOC (Thoren, 1980 ; Ananth *et al.*, 1981 ; Goodman *et al.*, 1990 ; Leonard *et al.*, 1991 ; Barr *et al.*, 1997).

Les résultats des premières études contrôlées en faveur d'une supériorité de la clomipramine sur le placebo pouvaient difficilement être généralisés compte tenu de l'absence d'échelle standardisée pour mesurer l'intensité de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive. Le développement puis la validation de la Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS), un hétéro-questionnaire constitué de dix items, ont

permis d'uniformiser les évaluations du TOC en établissant un score de sévérité allant de 0 à 40 (Goodman *et al.*, 1989a, b). A l'aide de cet outil de mesure, il a pu être défini plusieurs critères d'efficacité que nous avons résumés dans le **Tableau 1**.

1.1.1. Clomipramine per os

Quatre études contrôlées versus placebo, réalisées en double insu, qui ont évalué l'efficacité de la clomipramine dans le TOC comparativement au placebo ont trouvé des résultats concordants et similaires (voir **Tableau 2**). Dans une première étude menée chez 27 sujets suivis pendant dix semaines, 54 % des patients traités par clomipramine à des doses comprises entre 200 et 300 mg ont répondu au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS $\geq 35\%$) alors qu'aucun sujet du groupe placebo n'a satisfait ce critère (Jenike *et al.*, 1989). Trois autres études ayant inclus respectivement 32, 239 et 281 participants suivis pendant dix semaines ont rapporté une amélioration moyenne du score initial de la Y-BOCS comprise entre 35 et 44 % pour des doses moyennes de clomipramine allant de 220 à 255 mg. La réponse au traitement a été obtenue chez 51 à 60 % des patients traités par clomipramine, mais chez moins de 8 % des sujets recevant le placebo (Greist *et al.*, 1990 ; The Clomipramine Collaborative Study Group, 1991).

Les principaux effets indésirables observés sous clomipramine sont directement liés à son action IRS, ainsi qu'aux propriétés pharmacodynamiques communes aux antidépresseurs tricycliques comprenant l'antagonisme des récepteurs histaminiques H1, des récepteurs cholinergiques/muscariniques M1, et des récepteurs noradrénergiques alpha 1. Les effets secondaires induits par les propriétés IRS de la clomipramine sont expliqués par la stimulation aiguë des récepteurs sérotoninergiques (5-HT2, 5-HT3, 5-HT4). Dans les études que nous venons de citer, ces effets ont principalement consisté en la survenue d'agitation (12-14 %), de troubles du sommeil (12-17 %), de troubles sexuels (12-41 %), de baisse de la libido (18 %) et de nausée (11-33 %). L'apparition d'une symptomatologie indésirable de

nature sérotoninergique est fréquente en début de traitement, puis tend à s'atténuer, voire à disparaître quelques fois, suite à la désensibilisation des récepteurs post-synaptiques secondaire à leurs stimulations répétées. Ceci souligne l'importance d'instaurer progressivement le traitement pour éviter leur apparition, mais aussi de surveiller leur survenue lors d'une augmentation de posologie. Les effets antihistaminiques correspondent principalement à la prise de poids (12 %) et la somnolence (16-49 %) ; les effets anticholinergiques/muscariniques consistent en la constipation (11-44 %), la vision floue (14-18 %), la sécheresse buccale (39-81 %) et la somnolence (16-49 %) ; enfin, les effets antiadrénergiques sont représentés par l'hypotension orthostatique, les vertiges (16-53 %) et la somnolence (16-49 %). A cela s'ajoutent le risque de crise convulsive qui limite la posologie maximale de la clomipramine à 250 mg (non décrit dans les études menées sur le TOC), le risque d'une cytolyse hépatique qui nécessite une surveillance biologique, et enfin, le risque de troubles du rythme qui justifie une surveillance électrocardiographique.

En conclusion, un peu plus de la moitié des patients voient la sévérité de leur symptomatologie s'améliorer significativement avec des doses de clomipramine comprises entre 150 et 250 mg avec une relative bonne tolérance dans les dix premières semaines de traitement.

1.1.2. Clomipramine intra-veineuse

Lorsque la clomipramine est administrée par voie intra-veineuse (IV), elle permet d'obtenir une amélioration du score de la Y-BOCS plus rapidement que la clomipramine orale avec des posologies identiques (200 mg) (voir **Tableau 2**). Ainsi, dans une étude contrôlée, six des sept sujets sous clomipramine IV et un seul des huit sujets sous clomipramine orale ont répondu partiellement au quatrième jour de traitement (réduction du score de la Y-BOCS ≥ 25 %). Après quatre jours d'administration intra-veineuse de l'antidépresseur, un relais per os a été mis en place. A la fin des huit semaines suivantes, il n'a

pas été trouvé de différence entre les deux groupes (Koran *et al.*, 1997, 1998). Par contre, la clomipramine IV semble plus efficace que le placebo chez des patients avec une histoire de résistance ou d'intolérance à la clomipramine orale (Fallon *et al.*, 1998). Dans une étude contrôlée versus placebo, l'administration de quatorze injections de clomipramine IV (avec des doses débutant à 25 mg et atteignant 250 mg le 9^{ème} jour) a permis l'obtention d'une réponse partielle (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 25 %) chez 4 des 21 patients (19 %) une semaine après le traitement IV. Aucun des 18 sujets recevant le placebo n'a répondu au traitement. Après la réalisation des quatorze injections de clomipramine IV et la mise en place du relais per os, les patients ont été suivis en ouvert durant un mois. Parmi les 31 sujets résistants ou intolérants à la clomipramine orale, 58 % d'entre eux ont partiellement répondu au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 25 %) un mois après l'instauration du relais per os. Parmi les cinq patients avec une histoire d'intolérance à la clomipramine orale de cette étude, seuls trois ont toléré la clomipramine IV puis orale, les deux autres ont rapporté des effets indésirables similaires à ceux survenus sous un précédent traitement par clomipramine orale (Fallon *et al.*, 1998).

Les effets secondaires observés sous clomipramine IV sont de la même nature que ceux rapportés après administration orale du traitement. Les plus fréquemment observés dans les études citées ont été la sécheresse buccale, la constipation, la somnolence et la nausée ; ils ont pu concerner jusqu'à 100 % des patients inclus dans l'étude de Koran *et al.* (Koran *et al.* 1998). Le risque de survenue d'une hypotension artérielle et d'une bradycardie, décrites au moment des injections et dans les heures qui suivent, nécessite une surveillance clinique et électrocardiographique rapprochée (Koran *et al.*, 1997, 1998 ; Fallon *et al.*, 1998).

En conclusion, si la clomipramine IV permet une amélioration plus rapide de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive que l'administration orale, sa prescription ne semble pertinente que chez les patients pour lesquels le traitement per os a été inefficace ou

mal toléré. En effet, la délivrance IV n'est pas prédictive à terme d'une plus grande efficacité du traitement oral pris en relais chez des patients n'ayant jamais été traités par clomipramine orale. Ces résultats, non dupliqués et observés au sein d'un faible effectif de patients, doivent être considérés avec prudence, notamment en ce qui concerne l'utilisation de la clomipramine IV chez des patients avec une histoire de mauvaise tolérance sous clomipramine orale.

1.2. Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS)

Le lien retrouvé entre l'effet anti-obsessionnel-compulsif de la clomipramine et ses propriétés IRS a conduit tout naturellement à étudier, puis proposer, les ISRS comme traitement de cette affection psychiatrique. Les différents ISRS dont l'efficacité et la tolérance ont été évalués lors d'essais contrôlés sont la fluoxétine (Prozac[®]), la paroxétine (Deroxat[®]), la sertraline (Zoloft[®]), la fluvoxamine (Floxyfral[®]) et le citalopram (Seropram[®]). L'escitalopram (Seroplex[®]), énantiomère actif du citalopram, n'a, pour le moment, pas fait l'objet de telles études dans la prise en charge du TOC.

1.2.1. Fluoxétine

Quatre études contrôlées versus placebo, réalisées en double insu, ont évalué l'efficacité de la fluoxétine dans le TOC à des posologies différentes (voir **Tableau 3**). La première a inclus 214 patients répartis en quatre groupes selon le traitement pris : placebo, 20 mg, 40 mg ou 60 mg de fluoxétine. Après huit semaines de traitement, la réduction du score initial de la Y-BOCS a été plus importante dans le groupe 60 mg comparativement aux autres groupes. L'obtention d'une réponse partielle (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 25 %) a davantage concerné les patients des groupes 40 mg (48 %) et 60 mg (47 %) que ceux des groupes 20 mg (36 %) et placebo (26 %) (Montgomery *et al.*, 1993). Ces résultats ont été confirmés par une autre étude à la méthodologie similaire. Les taux de réponses au traitement chez les 355 patients suivis pendant treize semaines sont allés croissant avec les posologies de fluoxétine. La part de répondeurs (réduction du score initial de la Y-BOCS $\geq$

35 %) chez les sujets recevant le placebo, 20, 40 ou 60 mg de fluoxétine a été, respectivement, de 8,5 %, 32,1 %, 32,4 % et 35,1 % (Tollefson *et al.*, 1994a). Les 138 sujets non-répondeurs de cette étude ont ensuite suivi, en ouvert, un traitement par 80 mg de fluoxétine pendant 6 mois. Cette stratégie d'augmentation de la posologie a permis d'obtenir une réponse partielle (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 25 %) chez 57 % des non-répondeurs (Tollefson *et al.*, 1994b). Un autre essai contrôlé versus placebo a également trouvé une efficacité supérieure de la fluoxétine, à la dose moyenne de 77 mg, chez un total de 40 sujets. Les scores de Y-BOCS des sujets fluoxétine sont ainsi passés d'une moyenne de 19 à une moyenne de 16,2 à la fin de la dixième semaine, soit une réduction de l'ordre de 15% (Jenike *et al.*, 1997). Enfin, il existe une dernière étude contrôlée dans laquelle 71 patients répondeurs à la fluoxétine ont été assignés à un traitement par fluoxétine ou placebo d'une durée de cinquante-deux semaines. Si le nombre de rechutes a été plus faible dans le groupe fluoxétine après un an, la différence avec le groupe placebo a été significative uniquement après avoir considéré le sous-groupe composé des sujets recevant 60 mg de fluoxétine (n = 27). Ce résultat suggère qu'à forte dose, la fluoxétine préviendrait la rechute de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive (Romano *et al.*, 2001).

La fluoxétine est un traitement relativement bien toléré, y compris à fortes doses ; les arrêts de traitement pour cause de survenue d'effets secondaires dans les essais cités a concerné 3,3 à 9,6 % des sujets inclus (Montgomery *et al.*, 1993 ; Tollefson *et al.*, 1994a, b ; Romano *et al.*, 2001). Les principaux effets indésirables induits par la fluoxétine ont consisté en la survenue d'une insomnie (24-39 %), de céphalée (20-54 %), d'anxiété (18-19 %), de nausée (17-35 %), de diarrhée (13-15,4 %), de somnolence (15-21 %), de sécheresse buccale (23 %), de tremblements (19 %), de vertige (30 %) ou encore de baisse de la libido (15 %). Leur survenue a été plus fréquente chez les sujets recevant de fortes doses de fluoxétine (60 et

80 mg) comparativement à ceux prenant des doses plus faibles (20 et 40 mg) (Tollefson *et al.*, 1994a).

En conclusion, la fluoxétine est un traitement efficace dans le TOC pour près de la moitié des patients. Les différentes études que nous avons passées en revue soulignent l'importance d'aller rechercher la dose maximale tolérée tant à titre curatif qu'à titre préventif de la rechute. L'augmentation de la fréquence de survenue des effets indésirables sous fortes doses de fluoxétine (60 à 80 mg) impose une surveillance clinique étroite, *a fortiori* si le résumé des caractéristiques du produit mentionne une posologie de 60 mg comme dose maximale.

1.2.2. Paroxétine

Comme pour la fluoxétine, l'efficacité de la paroxétine sur la symptomatologie obsessionnelle et compulsive semble dépendre de la posologie employée (voir **Tableau 4**). Dans une étude contrôlée, réalisée en double insu, 348 patients ont été randomisés pour recevoir un des quatre traitements suivants : placebo, 20 mg, 40 mg ou 60 mg de paroxétine (Hollander *et al.*, 2003a). La réduction moyenne du score initial de la Y-BOCS a été, respectivement, de 13 %, 16 %, 25 % et 29 % après douze semaines dans chacun des groupes. Les différences entre les groupes paroxétine et le groupe placebo ont été significatives uniquement pour les posologies de 40 et 60 mg (Hollander *et al.*, 2003a). Dans une autre étude contrôlée, issue de la même publication, 104 patients ayant répondu (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 35 %) après six mois de traitement par paroxétine à la dose moyenne de 52,5 mg ont été répartis en deux groupes, le premier recevant le placebo (n = 51), et le second la paroxétine à la dose maximale tolérée (n = 53). Six mois après la randomisation, le taux de rechute définie, ici, par un retour au score initial de la Y-BOCS a été significativement plus important dans le groupe placebo (21,6 %) comparativement au groupe

paroxétine (9,4 %) ; de la même façon, le temps moyen de rechutes a été plus court avec le placebo (28,5 versus 62,9 jours) (Hollander *et al.*, 2003a).

Durant les douze premières semaines de traitement, les arrêts de traitement justifiés par l'apparition d'effets indésirables ont été, respectivement, de 10,2 %, 9,3 % et 14,1 % chez les patients traités par 20, 40 ou 60 mg de paroxétine alors qu'ils ont concerné 7,9 % des sujets recevant le placebo. Les troubles de l'éjaculation ont constitué les effets secondaires les plus fréquemment rapportés intéressant environ 30 % des hommes avec des posologies atteignant 40 ou 60 mg. Les autres effets indésirables observés ont été la somnolence (33 %), l'insomnie (27 %), l'asthénie (22 %), les céphalées (24 %) et les troubles digestifs (43 %) (nausée, constipation ou diarrhée) (Hollander *et al.*, 2003a). Contrairement à ce qui a été décrit dans la dépression, la prise de poids sous paroxétine n'a pas été cliniquement significative dans ces études (Fava *et al.*, 2000). Dans les douze premières semaines de traitement, elle a concerné 1 % des sujets traités aux différentes posologies ; après six mois de traitement à une dose moyenne de 52,5 mg, elle a été légère à modérée chez 8,9 % des 263 patients inclus (Hollander *et al.*, 2003a).

En conclusion, la paroxétine, aux doses de 40 ou 60 mg, est un traitement bien toléré qui, non seulement, est efficace sur la symptomatologie obsessionnelle et compulsive, mais en plus, permet de maintenir l'amélioration observée et de prévenir le risque de rechute.

1.2.3. Sertraline

Une première étude contrôlée de dix semaines conclut à une absence d'efficacité supérieure de la sertraline (200 mg) au placebo dans le TOC (voir **Tableau 5**) (Jenike *et al.*, 1990). L'incapacité de mettre en évidence une différence statistiquement significative pourrait être expliquée par le faible effectif de patients inclus ; en effet, seuls 10 sujets ont reçu la molécule active et 9 le placebo (Jenike *et al.*, 1990). *A contrario*, cinq autres études contrôlées, réalisées chez un nombre plus élevé de sujets, ont trouvé que la sertraline est plus

efficace que le placebo, non seulement pour améliorer la symptomatologie obsessionnelle et compulsive dans les premières semaines (Chouinard *et al.*, 1990 ; Greist *et al.*, 1995a ; Kronig *et al.*, 1999), mais aussi pour prévenir la rechute durant la première année de traitement (Greist *et al.*, 1995b ; Koran *et al.*, 2002). Lorsque la sertraline a été administrée à des doses différentes (50, 100 et 200 mg) dans une étude multicentrique à laquelle 324 patients ont participé, la diminution moyenne des scores de la Y-BOCS a été proche de 25 % pour l'ensemble des sujets recevant la sertraline. L'amélioration de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive a néanmoins été plus importante à douze semaines dans le groupe avec 200 mg de sertraline (Greist *et al.*, 1995a). A un an de suivi, les réductions moyennes du score initial de la Y-BOCS ont été de 26 à 28 % pour les groupes 50 et 200 mg et de 12 % pour les sujets placebo, la différence n'a pas été significative concernant le groupe 100 mg qui a connu une diminution moyenne de 18 % (Greist *et al.*, 1995b). Dans une étude contrôlée, réalisée en double insu, 66 patients non-répondeurs à 200 mg de sertraline ont été randomisés en deux groupes, le premier a poursuivi la prise de l'IRS, et le second a bénéficié d'une augmentation de la posologie jusqu'à 400 mg (dose moyenne : 357 mg). Cette stratégie d'augmentation des doses a conduit à une plus importante amélioration de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive. Néanmoins, il n'a pas été trouvé de différence significative concernant les taux de réponse partielle entre les deux groupes après douze semaines de traitement (33 versus 40 %) (Ninan *et al.*, 2006). La sertraline permet de maintenir à long terme le bénéfice obtenu lors des premières semaines de traitement. Ainsi, dans un essai contrôlé avec 223 patients suivis pendant 80 semaines, un quart des sujets recevant le placebo ont stoppé leur participation à l'étude pour cause de rechute ou d'amélioration insuffisante de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive alors que ceci a concerné moins de 10 % des sujets sertraline (187 mg en moyenne) (Koran *et al.*, 2002).

Bien que la survenue d'effets indésirables soit plus fréquente lors d'augmentation des posologies, la sertraline est un traitement bien toléré à court et à long terme, y compris à fortes doses. Les principaux effets secondaires recensés à 150-200 mg ont consisté en la survenue de nausées (11-28 %), d'insomnie (14-34 %), de somnolence (3-18 %), de fatigue (10-17 %), de diarrhée (11-29 %), de céphalée (10-38 %), de vertige (3-17 %), de sécheresse buccale (13-16 %) et de troubles sexuels (10-15 %) (Chouinard *et al.*, 1990 ; Jenike *et al.*, 1990 ; Greist *et al.*, 1995a, b ; Kronig *et al.*, 1999 ; Koran *et al.*, 2002 ; Ninan *et al.*, 2006).

En conclusion, la sertraline est un traitement ayant fait la preuve de son efficacité, tant curative que préventive de la rechute, et de sa bonne tolérance dans le TOC pour des doses comprises entre 150 et 200 mg. Des données supplémentaires apparaissent nécessaires avant d'envisager l'utilisation de doses supérieures à 200 mg tant en terme d'efficacité que de tolérance.

1.2.4. Fluvoxamine

Après une première étude avec un nombre limité de patients (n = 16) suggérant une efficacité supérieure de la fluvoxamine au placebo, ce résultat a été confirmé par deux autres essais randomisés utilisant la Y-BOCS comme outil de mesure (voir **Tableau 6**) (Perse *et al.*, 1987). La fluvoxamine a amélioré les scores de Y-BOCS de plus de 25 % chez 21 patients traités par une dose moyenne de 255 mg durant 6-8 semaines de traitement alors que les scores ont eu tendance à s'aggraver pour les 21 sujets recevant le placebo (Goodman *et al.*, 1989c, d). De la même façon, avec des doses de fluvoxamine comprises entre 100 et 300 mg (dose moyenne : 271 mg), 45 % des 127 patients ont rempli les critères de réponse au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS $\geq$ 35 %) à la fin des douze semaines du suivi. La différence a été significative comparativement au groupe placebo (n = 126) où il a tout de même été observé un taux de réponse au traitement de 30 % (Hollander *et al.*, 2003b).

Les principaux effets secondaires survenus sous fluvoxamine ont été : la nausée (13-34 %), l'insomnie (35 %), la somnolence (27 %), la diarrhée (18 %) et les troubles sexuels, notamment troubles de l'éjaculation et anorgasmie. Le poids des sujets est resté stable pendant les douze premières semaines de traitement. Les arrêts de traitement dûs à l'apparition d'effets indésirables ont pu concerner jusqu'à 19 % des sujets (Hollander *et al.*, 2003b).

En conclusion, la fluvoxamine est un antidépresseur relativement bien toléré et efficace dans le TOC pour des doses comprises entre 200 à 300 mg. Malheureusement, il n'existe pas de suivi longitudinal susceptible d'évaluer sa capacité à prévenir la rechute de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive.

1.2.5. Citalopram

Le citalopram, le plus sélectif des ISRS, a été évalué à différentes posologies (20, 40 ou 60 mg) dans une étude contrôlée, réalisée en double insu, à laquelle ont participé 401 patients avec TOC (voir **Tableau 7**) (Montgomery *et al.*, 2001). Après douze semaines de traitement, les taux de réponse partielle (réduction du score initial à la Y-BOCS ≥ 25 %) ont été de 36,6 % dans le groupe placebo, et, respectivement, de 57,4 %, 52 % et 65 % dans les groupes avec 20, 40 et 60 mg de citalopram. Si la diminution du score de la Y-BOCS a été significativement plus importante dans les trois groupes citalopram comparativement au groupe placebo, il n'a pas été trouvé différence statistiquement significative entre les différents groupes citalopram (Montgomery *et al.*, 2001).

Parmi ces 300 patients traités pendant douze semaines à des doses différentes de citalopram, moins de 5 % d'entre eux ont arrêté la prise du traitement pour cause d'effets secondaires. La tolérance au citalopram a été sensiblement équivalente à faible ou à forte posologie ; en effet, les arrêts de traitements ont été similaires dans les trois groupes et ne sont pas allés croissants avec la posologie. La part de patients avec des effets secondaires a été,

respectivement, de 58 %, 73 %, 68 % et 72 % dans les groupes placebo, 20, 40 et 60 mg de citalopram. Les effets secondaires les plus fréquemment induits par cet ISRS ont consisté en la survenue de nausée (17-25 %), de diarrhée (5-11 %), de céphalées (15-19 %), des troubles de l'éjaculation (7-13 %), une sécheresse buccale (6-10 %), d'une insomnie (12-19 %) et d'une somnolence (5-10 %) (Montgomery *et al.*, 2001).

En conclusion, un essai contrôlé suggère que le citalopram pourrait permettre d'obtenir une amélioration cliniquement significative chez plus de 50% des patients. Ces résultats mériteraient d'être répliqués pour préciser l'efficacité et la tolérance du citalopram selon la posologie employée et d'être complétés par des études évaluant l'efficacité préventive éventuelle du citalopram sur la rechute de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive.

1.3. Clomipramine versus ISRS

L'ensemble des essais contrôlés comparant les ISRS (fluoxétine, fluvoxamine et paroxétine) à la clomipramine conclue à une efficacité similaire des deux traitements (voir **Tableau 8**). Les taux de réponse retrouvés sont semblables dans les deux groupes allant de 38 à 67 % selon les études (Pigott *et al.*, 1990 ; Freeman *et al.*, 1994 ; Koran *et al.*, 1996 ; Lopez-Ibor *et al.*, 1996 ; Zohar *et al.*, 1996 ; Mundo *et al.*, 2000). Si aucun essai comparatif n'a mis en exergue une différence entre les deux traitements quant à leur capacité à réduire les scores de Y-BOCS, deux méta-analyses concluent à une efficacité supérieure de la clomipramine (Greist *et al.*, 1995c ; Stein *et al.*, 1995). D'autres analyses similaires suggèrent un effet thérapeutique similaire pour les deux types de molécules corroborant ainsi les résultats des sept études comparatives qui ne trouvent pas de différence en faveur de la clomipramine (Picinelli *et al.*, 1995 ; Abramowitz, 1997).

Par contre, en terme de tolérance, il est couramment retrouvé, dans les études comparatives et dans certaines méta-analyses, une moindre survenue d'effets indésirables

sous ISRS. En plus de l'apparition d'une symptomatologie sérotoninergique que partagent les ISRS, la clomipramine induit fréquemment des effets anticholinergiques, antihistaminiques et antiadrénergiques que nous avons détaillés ci-dessus (voir **Chapitre : 1.1. Clomipramine**).

En conclusion, les ISRS et la clomipramine ont vraisemblablement une efficacité comparable, et représentent des molécules de premier choix dans la prise en charge du TOC. La meilleure tolérance des ISRS leur confèrent un avantage certain dans le choix du traitement à administrer chez un patient vierge de toute prise médicamenteuse.

1.4. Autres antidépresseurs

1.4.1. Venlafaxine

La venlafaxine (Effexor[®]) est un antidépresseur qui inhibe la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline. Si la venlafaxine n'a pas fait l'objet d'études contrôlées versus placebo, les résultats encourageants d'études ouvertes (Yaryura-Tobias *et al.*, 1996 ; Hollander *et al.*, 2003c) ont conduit à la mise en place d'études comparatives à la clomipramine et à la paroxétine (voir **Tableau 9**). Une étude contrôlée, réalisée en simple aveugle, suggère que la venlafaxine, de 225 à 350 mg, est aussi efficace sur la symptomatologie obsessionnelle et compulsive que la clomipramine, de 150 à 225 mg. Les taux de réponse au traitement n'ont pas été significativement différents à douze semaines, ainsi, 9 des 26 patients venlafaxine (34,6 %) et 20 des 47 sujets clomipramine (42,6 %) ont connu une réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 35 % (Albert *et al.*, 2002). Deux autres publications dans lesquelles la venlafaxine a été comparée à la paroxétine proviennent d'une même étude (Denys *et al.*, 2003, 2004). Les 150 patients inclus dans cet essai ont été randomisés dans deux groupes similaires qui ont reçu, après augmentation progressive de la posologie, 60 mg de paroxétine ou 300 mg de venlafaxine. Après douze semaines, la diminution moyenne du score de la Y-BOCS (26,7 versus 30,8 %) et la part de répondeurs (37 versus 44 %) ont été comparables dans les deux groupes (Denys *et al.*, 2003). Par contre,

la venlafaxine semble moins efficace que la paroxétine chez des patients non-répondeurs à un traitement ISRS antérieur. Les taux de réponse à douze semaines ont, respectivement, été de 56 et de 19 % chez ces 43 patients non-répondeurs recevant la paroxétine ou la venlafaxine (Denys *et al.*, 2004). Ce dernier résultat doit être considéré avec une certaine prudence, dans la mesure où le nombre de sujets non-répondeurs du groupe venlafaxine est faible (n = 16) comparativement au groupe paroxétine (n = 27).

La venlafaxine a été mieux tolérée que la clomipramine avec une moindre survenue d'effets indésirables, et elle a été aussi bien tolérée que la paroxétine. Les principaux effets secondaires observés sous venlafaxine ont été les suivants : somnolence (15-41 %), transpiration (28 %), insomnie (17-19 %), sécheresse buccale (11-16 %), nausée (19-27 %), vertiges (13-23 %) et diminution de la libido (12 %). Seuls 5 % des patients ont interrompu leur traitement à cause de l'apparition de tels effets (Albert *et al.*, 2002 ; Denys *et al.*, 2003).

En conclusion, la venlafaxine est aussi efficace que la clomipramine, et aussi bien tolérée que la paroxétine, pour des doses comprises entre 225 et 300 mg dans les douze premières semaines de traitement. Les données de Denys *et al.* suggèrent que chez les patients non-répondeurs à un IRS, la venlafaxine s'avérerait moins efficace qu'un ISRS, mais ce résultat se doit d'être répliqué, et notamment dans une plus large population de sujets non-répondeurs. Enfin, des études menées à long terme auraient l'avantage d'évaluer l'efficacité de la venlafaxine sur la prévention de la rechute.

1.4.2. Mirtazapine

La mirtazapine (Norset[®]) est un antidépresseur, dit sérotoninergique spécifique et noradrénergique, qui permet d'augmenter la neurotransmission de ces deux monoamines par antagonisme des récepteurs alpha 2. La mirtazapine possède par ailleurs des propriétés antagonistes des récepteurs 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C} et 5-HT₃, ce qui est susceptible de limiter l'apparition d'effets secondaires sérotoninergiques. Enfin, les propriétés anti-histaminiques

peuvent être responsables de la survenue d'effets indésirables que nous avons détaillés ci-dessus (voir **Chapitre : 1.1. Clomipramine**).

En monothérapie, la mirtazapine semble efficace sur la symptomatologie obsessionnelle et compulsive comme le suggère une étude ouverte (Koran *et al.*, 2001, 2005a). La réponse au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 35 %) a été obtenue chez 40 % des patients après douze semaines de traitement à la dose moyenne de 56,3 mg. Ces résultats sont à considérer à la lumière des limitations que possèdent de telles études ouvertes.

Les principaux effets secondaires rapportés sous mirtazapine sont expliqués par ses propriétés sérotoninergiques et antihistaminiques. Il s'agit de sédation (60 %), de fatigue (47 %), d'augmentation de l'appétit avec prise de poids (30 %), de céphalées (20 %), de vertige (17 %), de sécheresse buccale (10 %) et de troubles sexuels (10 %) (Koran *et al.*, 2001, 2005a).

En conclusion, les données disponibles quant à l'efficacité de la mirtazapine, en monothérapie dans le TOC, sont limitées à une seule étude ouverte dont les résultats encourageants appellent à la réalisation d'essais de supériorité versus placebo ou d'essais comparatifs à une molécule IRS.

2. ASSOCIATIONS MEDICAMENTEUSES

A l'exception de la mirtazapine pour laquelle les données restent clairement insuffisantes, tous les antidépresseurs que nous venons de présenter ont fait preuve d'efficacité et d'une relative bonne tolérance dans le TOC. Ils permettent d'obtenir une réponse au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 35 %) chez 40 à 60 % des patients. Chez les patients répondeurs, l'obtention d'une rémission complète et durable est cependant rarement atteinte. Il a ainsi été développé des stratégies d'association médicamenteuse qui consistent à adjoindre au traitement IRS un second médicament, et qui ont pour but de permettre l'obtention ou la poursuite de l'amélioration de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive. Les IRS peuvent être associés à des molécules susceptibles de potentialiser la neurotransmission sérotoninergique ou à des substances modulant d'autres systèmes de neurotransmission. Dans ce chapitre, nous nous proposons de passer en revue les données actuellement disponibles sur ces différentes stratégies thérapeutiques pouvant être utilisées lorsque la monothérapie s'avère insuffisamment efficace.

2.1. Association d'antidépresseurs

Parmi les stratégies de potentialisation sérotoninergique, figure la possibilité d'associer deux antidépresseurs. Il s'agit d'adjoindre au traitement IRS en cours un second IRS ou la mirtazapine. S'il a pu être un temps proposé l'adjonction d'un IRN tel que la désipramine, ce type d'association médicamenteuse n'est plus utilisé compte tenu de son faible intérêt dans le TOC (Barr *et al.*, 1997).

2.1.1. Clomipramine et ISRS

Si des associations possibles entre la clomipramine et les ISRS ont pu faire l'objet d'évaluation dans la dépression résistante, ce n'est pas le cas pour le TOC, à l'exception de

quelques rapports de cas pour la fluoxétine, d'un essai contrôlé pour le citalopram et d'une étude à visée pharmacocinétique pour la fluvoxamine.

L'association clomipramine-citalopram a été comparée au citalopram en monothérapie chez 16 patients n'ayant répondu ni à la fluoxétine, ni à la clomipramine, lors d'un essai ouvert avec randomisation. Les doses de citalopram ont été de 40 mg dans les deux groupes, celles de la clomipramine de 150 mg. La diminution moyenne des scores de Y-BOCS a été significativement plus importante dans le groupe clomipramine-citalopram après 90 jours de traitement comparativement au groupe citalopram seul (54,2 versus 20,1 %). La totalité des 9 sujets recevant l'association médicamenteuse ont répondu au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 35 %), alors que seul un sujet citalopram a satisfait à ce critère clinique. Comme attendu, les effets secondaires ont été plus fréquemment observés dans le groupe citalopram-clomipramine bien que cette association ait été relativement bien tolérée et n'ait justifié aucun arrêt de la prise médicamenteuse. Parmi les principaux effets indésirables observés, une sécheresse buccale ($n = 8$), une constipation ($n = 5$) et des troubles sexuels ($n = 3$) sont les plus fréquemment survenus (Pallanti *et al.*, 1999). En conclusion, l'association du citalopram à la clomipramine chez des patients n'ayant pas répondu à un traitement IRS dont la clomipramine, apparaît prometteuse. Ces résultats mériteraient néanmoins d'être confirmés dans une étude contrôlée réalisée au sein d'une plus large population.

Une étude a évalué la tolérance, mais pas l'efficacité, de l'association fluvoxamine et clomipramine chez 22 patients avec TOC. Le but des auteurs a été d'évaluer la tolérance clinique des interactions pharmacocinétiques de cette association médicamenteuse principalement étudiée dans la prise en charge des troubles dépressifs résistants à la monothérapie. En inhibant le cytochrome P450 1A2 dont la clomipramine est un substrat, la fluvoxamine a entraîné une augmentation des concentrations sanguines de la molécule native,

et par là, favorisé l'action IRS de la clomipramine, mais aussi l'apparition d'effets secondaires parmi lesquels les risques de crises convulsives ou de troubles du rythme cardiaque imposent une vigilance toute particulière de la part du praticien (voir **Chapitre : 1.1. Clomipramine**). Une telle association médicamenteuse se doit donc d'être effectuée avec prudence sous un monitoring électrocardiographique associé à des dosages sanguins réguliers de clomipramine. Si l'association clomipramine-fluvoxamine nécessite une surveillance clinique, biologique et électrocardiographique rapprochée, elle est restée relativement bien tolérée chez les 22 patients inclus dans cette étude (Szegedi *et al.*, 1996).

En conclusion, il existe un manque considérable de publications concernant l'intérêt thérapeutique d'adjoindre un ISRS à la clomipramine pour la prise en charge des patients non-répondeurs à la monothérapie. A l'heure actuelle, l'association citalopram-clomipramine est la seule pour laquelle il existe des données suggérant son efficacité et sa bonne tolérance chez les sujets avec un TOC résistant aux seuls IRS.

2.1.2. ISRS et Mirtazapine

L'originalité du profil pharmacologique de la mirtazapine que nous avons évoquée précédemment laisse entrevoir la possibilité de potentialiser la neurotransmission sérotoninergique en association avec les antidépresseurs (voir **Chapitre 1.4.2. Mirtazapine**) IRS. Une étude contrôlée, réalisée en double insu, a comparé l'évolution de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive chez 49 patients non-répondeurs traités par une association citalopram-placebo ou citalopram-mirtazapine. Les doses de citalopram ont été comprises entre 20 et 80 mg, celles de mirtazapine entre 15 et 30 mg. Une réduction significative du score de la Y-BOCS a été obtenue plus rapidement, de quatre semaines, dans le groupe citalopram-mirtazapine ; mais, le taux de réponse au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 35 %) a été similaire dans les deux groupes à 12 semaines de suivi (60,7 versus 61,9 %). Concernant la survenue d'effets secondaires, il a été retrouvé une

meilleure tolérance dans le groupe citalopram-mirtazapine comparativement aux sujets citalopram-placebo, notamment en ce qui concerne l'apparition d'effets sérotoninergiques tels que la nausée, l'anxiété, l'insomnie et les troubles sexuels. Cette association d'antidépresseurs a par contre entraîné davantage d'effets imputables aux propriétés antihistaminiques de la mirtazapine avec la somnolence (28,6 %), la sécheresse buccale (33,3 %), la prise de poids (47,6 %) et l'asthénie (14,2 %) (Pallanti *et al.*, 2004).

En conclusion, ces premiers résultats soulignent l'intérêt de la mirtazapine pour obtenir une réponse au traitement plus rapidement, mais aussi pour limiter l'apparition d'effets indésirables sérotoninergiques au prix d'effets antihistaminiques. De nouvelles études comparatives pourraient préciser la place de la mirtazapine dans le cadre de stratégies d'association médicamenteuse, notamment en terme d'efficacité.

2.2. Antipsychotiques

Les antipsychotiques, indiqués dans le syndrome Gilles de la Tourette, fréquemment associé à un TOC, peuvent également être efficaces sur la symptomatologie psychiatrique (Delgado *et al.*, 1990 ; McDougle *et al.*, 1990). Cette observation a conduit à leur emploi dans le TOC, et plus particulièrement, en association à un traitement IRS en cas de résistance à la monothérapie. L'efficacité et la tolérance de ces stratégies thérapeutiques sont résumées dans les chapitres qui suivent pour chacun des antipsychotiques évalués.

2.2.1. Halopéridol

L'halopéridol (Haldol[®]) est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques (D1, D2, D3 et D4) pour lesquels il possède une forte affinité. Cet antipsychotique conventionnel partage avec les molécules de la même classe médicamenteuse des propriétés anticholinergiques, antihistaminiques et antiadrénergiques.

Dans une étude réalisée en double insu, 34 patients non-répondeurs à la fluvoxamine ont été répartis en deux groupes, le premier a reçu l'association fluvoxamine-haloperidol, le

second fluvoxamine-placebo. La recherche de la posologie maximale tolérée de fluvoxamine a permis d'atteindre une dose moyenne de 300 mg, celle de l'halopéridol a été de 6,2 mg. Après quatre semaines de traitement, 11 des 17 patients (65 %) sous halopéridol ont répondu au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS $\geq$ 35 %) alors qu'aucun sujet du groupe placebo (0 %) n'a satisfait à ce critère. La totalité des huit patients (100 %) qui avaient une comorbidité avec des tics moteurs ont répondu à l'association fluvoxamine-halopéridol (McDougle *et al.*, 1994). Cette association médicamenteuse a été bien tolérée. L'effet secondaire le plus fréquemment rapporté a été l'akathisie (29 %) ; à l'exception de légers effets anticholinergiques, aucun autre effet indésirable n'a été observé (McDougle *et al.*, 1994).

En conclusion, une seule étude contrôlée a évalué l'intérêt de l'adjonction de l'haloperidol à un IRS en cas de non-reponse au traitement antidépresseur. Cette association médicamenteuse semble efficace en cas de résistance aux antidépresseurs, et plus particulièrement pour les patients avec des tics moteurs. L'haloperidol dans le cadre de stratégies d'association médicamenteuse semble cependant avoir été supplanté par les antipsychotiques atypiques qui possèdent classiquement un meilleur profil de tolérance.

2.2.2. Clozapine

La clozapine (Leponex[®]), premier antipsychotique atypique commercialisé, est caractérisée par une faible affinité au récepteur D2 contrairement à l'haloperidol, mais par une forte affinité à certains récepteurs sérotoninergiques (5-HT_{2a} et 5-HT_{1c}).

Dans une étude ouverte, la clozapine a été évaluée en monothérapie chez 10 patients non-répondeurs aux IRS. Les critères de résistance définis pour l'inclusion des sujets ont consisté en l'absence d'amélioration significative de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive après : 1) deux essais IRS, dont un avec la clomipramine, à la dose maximale tolérée ; 2) un essai associant un IRS et un antipsychotique ; et, 3) un essai associant IRS et

thérapie cognitive et comportementale. Aucun des patients n'a répondu au traitement durant les dix semaines de suivi. Les deux principaux effets indésirables observés dans cette étude ont été la sédation (n = 6) et l'hypotension artérielle (n = 2) (McDougle *et al.*, 1995a).

En conclusion, compte tenu de l'absence de données suggérant une efficacité de la clozapine et de la nécessité d'une surveillance hématologique rapprochée qu'impose le risque d'agranulocytose, l'utilisation de cet antipsychotique atypique dans le TOC reste fortement déconseillée.

2.2.3. Olanzapine

L'olanzapine (Zyprexa[®]) est un antipsychotique atypique qui possède des propriétés antagonistes des récepteurs dopaminergiques, avec cependant une plus faible affinité pour ces récepteurs que les antipsychotiques conventionnels. L'olanzapine est également antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2a} et 5-HT_{2c}. Une partie des effets secondaires observés sous olanzapine peut être expliquée par ses propriétés anticholinergique, antihistaminique et antiadrénergique (voir **Chapitre 1.1. Clomipramine**).

De nombreuses études ouvertes ont souligné l'intérêt d'adjoindre un traitement par olanzapine chez des sujets n'ayant pas répondu à l'IRS (Weiss *et al.*, 1999 ; Bogetto *et al.*, 2000 ; Koran *et al.*, 2000 ; Poyurovsky *et al.*, 2000 ; Francobandiera, 2001 ; Crocq *et al.*, 2002 ; Marazziti *et al.*, 2005). Ces résultats ont été confirmés par une étude contrôlée versus placebo dans laquelle 26 patients non-répondeurs après douze semaines de traitement IRS ont été randomisés en deux groupes : IRS-olanzapine ou IRS-placebo. Après six semaines, l'adjonction d'une dose moyenne de 11,2 mg d'olanzapine à l'antidépresseur a conduit à l'obtention d'une réponse partielle au traitement (amélioration du score de la Y-BOCS $\geq$ 25 %) chez 6 patients (46 %). Dans le groupe placebo, aucune amélioration cliniquement significative n'a été constatée chez l'ensemble des sujets (Bystritsky *et al.*, 2004). Une autre étude contrôlée menée chez 44 patients apporte des résultats apparemment contradictoires.

Dans les groupes IRS-olanzapine (6,1 mg en moyenne) et IRS-placebo, les scores de la Y-BOCS se sont améliorés de façon similaire durant les six semaines de suivi. Cinq sujets recevant l'olanzapine (23 %) et quatre le placebo (18 %) ont répondu au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 35 %). L'impossibilité de mettre en évidence une différence liée au traitement tient à l'évolution favorable de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive observée dans le groupe placebo où neuf des 22 patients (41 %) ont connu une réduction du score de la Y-BOCS ≥ 25 %. Ceci est vraisemblablement expliqué par la poursuite de l'effet bénéfique de l'IRS puisque l'adjonction de l'olanzapine ou du placebo ne s'est faite qu'après huit semaines de monothérapie, soit 6 semaines de traitement IRS à dose stable (Shapira *et al.*, 2004).

Dans ces deux études contrôlées, l'association IRS-olanzapine a été relativement bien tolérée comparativement à l'association IRS-placebo (Bystritsky *et al.*, 2004 ; Shapira *et al.*, 2004). Les principaux effets indésirables ont été représentés par la prise de poids ou la sédation et ont justifié un arrêt de la prise médicamenteuse chez 9 à 15 % des sujets (Bystritsky *et al.*, 2004 ; Shapira *et al.*, 2004). La prise de poids moyenne observée dans le groupe olanzapine a été de 2,8 kgs alors qu'elle n'a été que de 0,5 kg pour les sujets placebo après six semaines de traitement (Shapira *et al.*, 2004).

En conclusion, la lecture de ces résultats suggère que l'adjonction de l'olanzapine à un IRS chez les patients non-répondeurs à la monothérapie est efficace et cliniquement bien tolérée. D'autres essais contrôlés sont tout de même nécessaires, non seulement, pour confirmer ces résultats, mais aussi, pour préciser davantage le rapport bénéfice/risque à long terme d'une telle association médicamenteuse. A l'heure actuelle, il apparaît malheureusement difficile de définir une fourchette thérapeutique plus étroite que celle utilisée par Bystritsky *et al.*, à savoir 5-20 mg (11,2 mg en moyenne).

2.2.4. Risperidone

La risperidone (Risperdal[®]) est un antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 et sérotoninergiques 5-HT_{2a}. Cet antipsychotique atypique possède également des propriétés antihistaminiques et antiadrénergiques, mais n'a qu'une très faible affinité pour les récepteurs muscariniques.

Deux études contrôlées trouvent des résultats confirmant les données de trois essais ouverts quant à l'efficacité de l'association IRS-risperidone chez les sujets non-répondeurs (McDougle *et al.*, 1995b ; Ravizza *et al.*, 1996 ; Saxena *et al.*, 1996). La risperidone (2,2 mg en moyenne) a permis d'obtenir une réponse au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 35 %) après six semaines chez 50 % des 18 sujets non-répondeurs à la monothérapie alors que dans le groupe placebo aucun patient n'a rempli ce critère d'efficacité (McDougle *et al.*, 2000). Dans une seconde étude à la méthodologie similaire, une réduction du score de la Y-BOCS ≥ 25 % après 8 semaines de traitement est survenue chez 40% des 10 patients risperidone (2,25 mg en moyenne) mais chez 0 % des 6 sujets placebo (Hollander *et al.*, 2003d). Enfin, dans une étude croisée, 16 patients non-répondeurs ont reçu, en association à un IRS, tour à tour haloperidol (2 mg), risperidone (1mg) ou placebo pendant deux semaines. Les deux antipsychotiques ont entraîné l'obtention d'une amélioration de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive plus importante que le placebo. Le bref temps d'évaluation a l'avantage de souligner que l'adjonction d'un antipsychotique à l'antidépresseur a entraîné une rapide réduction du score de la Y-BOCS, mais a le désavantage de ne pouvoir préciser le bénéfice susceptible d'être observé pour chacune des molécules à moyen terme (Li *et al.*, 2005).

Aucun patient n'a arrêté la prise médicamenteuse pour cause d'effets secondaires dans les trois études contrôlées que nous venons de voir. Les principaux effets secondaires décrits ont consisté en la survenue d'une sédation (30-85 %), d'une sécheresse buccale (20-25 %),

d'une augmentation de l'appétit (30 %) et d'une akathisie (30 %) (McDougle *et al.*, 2000 ; Hollander *et al.*, 2003d).

En conclusion, l'association IRS-risperidone permet d'obtenir une amélioration de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive chez 40 à 50 % des sujets non-répondeurs à la monothérapie pour une dose moyenne comprise entre 2 et 2,5 mg. De faibles doses de risperidone semblent suffisantes pour obtenir un bénéfice conséquent sur la symptomatologie obsessionnelle et compulsive au prix d'une tolérance apparemment acceptable. L'usage de faibles doses pourrait être expliqué, en partie, par une interaction pharmacocinétique dans la mesure où la risperidone est un substrat du cytochrome P450 3A4 inhibé par certains IRS tels que la fluoxétine, la fluvoxamine et à moindre degré la paroxétine. Des essais contrôlés avec un suivi à long terme auraient le mérite de préciser les risques de cette association médicamenteuse.

2.2.5. Amisulpride

Seule une étude ouverte a été menée pour évaluer la pertinence d'adjoindre l'amisulpride (Solian®) à un antidépresseur IRS en cas de résistance à la monothérapie. Après douze semaines, une dose moyenne de 325 mg d'amisulpride a permis d'améliorer d'un peu plus de 50% les scores de Y-BOCS chez 20 patients. Les principaux effets indésirables rapportés dans cette étude ont consisté en la survenue d'une prise de poids (70 %), d'une sédation (65 %) et d'une asthénie (35 %) (Metin *et al.*, 2003). Bien que ces données soient prometteuses quant à l'intérêt de l'amisulpride chez les sujets non-répondeurs, elles sont pour le moment limitées à cette seule étude menée chez un nombre restreint de patients.

2.2.6. Aripiprazole

L'aripiprazole (Abilify®) est un antipsychotique atypique au mécanisme d'action original puisqu'il s'agit d'un agoniste partiel des récepteurs D2. Sa capacité à moduler la neurotransmission sérotoninergique réside en ses propriétés d'agonisme partiel des récepteurs

5-HT1a et d'antagonisme des récepteurs 5-HT2a. Dans une étude ouverte qui a évalué l'aripiprazole en monothérapie chez 8 patients, une réponse au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 35 %) a été obtenue chez 2 d'entre eux huit semaines après l'instauration de l'antipsychotique. Un troisième patient a connu une réduction de 31 % du score de la Y-BOCS. Deux sujets ont, par ailleurs, arrêté la prise médicamenteuse à cause de l'apparition d'effets secondaires dont les plus fréquemment rapportés ont été la sédation, la sécheresse buccale, la nausée, le tremblement, l'akathisie et la prise de poids (1,8 kgs en huit semaines) (Connor *et al.*, 2005). S'il n'existe pas de données quant aux possibles associations IRS-aripiprazole dans le TOC, nous avons fait le choix de présenter rapidement au lecteur les résultats encourageants de cette étude ouverte qui mériteraient d'être complétés par des études contrôlées dans le cadre plus précis des stratégies d'association médicamenteuse lorsque la monothérapie ne permet pas la réponse au traitement.

2.2.7. Quetiapine

La quetiapine est un antipsychotique atypique non commercialisé en France qui a une affinité plus élevée pour certains récepteurs sérotoninergiques (5-HT2a, 5-HT1a et 5-HT1d) que pour les récepteurs dopaminergiques D2.

Il existe trois essais ouverts et deux études contrôlées aux résultats apparemment discordants quant à l'efficacité de la quetiapine en association avec un traitement IRS chez des patients non-répondeurs à la monothérapie (Denys *et al.*, 2002 ; Sevincok et Topuz, 2003 ; Bogan *et al.*, 2005). Dans une première étude contrôlée, 27 sujets ont été répartis en deux groupes, le premier a reçu l'association IRS-quetiapine (dose moyenne : 91 mg), le second IRS-placebo. Après huit semaines de traitement, 9 des 14 patients (64,4 %) du groupe quetiapine ont répondu au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 35 %) alors qu'aucun sujet du groupe placebo n'a été répondeur (Atmaca *et al.*, 2002). Dans la seconde étude contrôlée, 41 sujets sont également répartis en deux groupes : IRS-quetiapine (dose

moyenne : 168,7 mg) ou IRS-placebo. Après 6 semaines de traitement, chaque groupe comprenait 8 patients avec une réduction du score de la Y-BOCS ≥ 35 %. Il n'a pas été retrouvé de différence statistiquement significative entre les deux groupes (Carey *et al.*, 2005). Le taux de sujets répondeurs retrouvé (40 %) dans le groupe placebo dans cette seconde étude est très inhabituel dans les essais pharmacologiques menés chez des patients avec un TOC résistant à la monothérapie. Il pourrait être expliqué par la recherche de la dose maximale tolérée des IRS seulement 6 semaines avant la randomisation, les patients assignés au groupe placebo ont ainsi vraisemblablement répondu à l'IRS seul (Carey *et al.*, 2005).

Les associations IRS-quetiapine ont été relativement bien tolérées dans les cinq études que nous avons citées. Les principaux effets secondaires ont consisté en l'apparition de nausée (5-42 %), de sédation (21-75 %), de sécheresse buccale (15-17 %), de troubles de la concentration (10 %), d'augmentation de l'appétit (5-20 %), d'akathisie (10-20 %) et d'une prise de poids moyenne de 1,9 kg à huit semaines (Atmaca *et al.*, 2002 ; Denys *et al.*, 2002 ; Sevincod et Topuz, 2003 ; Bogan *et al.*, 2005 ; Carey *et al.*, 2005).

En conclusion, ces données tendent à suggérer que l'adjonction de quetiapine, à des doses comprises entre 50 et 200 mg, serait efficace pour les patients non-répondeurs à l'IRS. D'autres essais contrôlés avec un suivi plus long seraient particulièrement utiles pour préciser l'efficacité et la tolérance de cette association médicamenteuse.

2.3. Lithium

L'effet thérapeutique de la stratégie antidépresseur-lithium dans la prise en charge de la dépression résistante a conduit tout naturellement à son étude dans le TOC. A l'exception de quatre rapports de cas dans les années 80, aucune étude, y compris en ouvert, n'a permis d'établir l'efficacité d'une telle association médicamenteuse sur la symptomatologie obsessionnelle et compulsive (Rasmussen, 1984 ; Feder, 1988 ; Golden *et al.*, 1988). Dans un essai contrôlé, 30 patients non-répondeurs, initialement traités par fluvoxamine, ont été

randomisés en deux groupes, dans le premier l'ISRS a été associé au lithium (lithiémie comprise entre 0,5 et 1,2 mmol/l) et dans le deuxième au placebo. Les scores de Y-BOCS ont connu une évolution comparable dans les deux groupes durant les deux semaines de traitement. Parmi ces 30 patients, 10 ont été suivis pendant quatre semaines ; là encore, il n'a pas été noté de différence significative entre les deux groupes, et aucun sujet n'a répondu au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 35 %) (McDougle *et al.*, 1991). Des résultats similaires ont également été trouvés chez 16 patients partiellement répondeurs à la clomipramine. L'association clomipramine-lithium pendant quatre semaines n'a pas entraîné de modification significative du score de la Y-BOCS si on considère l'ensemble des participants. Une réponse partielle (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 25 %) a néanmoins été observée chez 2 d'entre eux (12,5 %). La symptomatologie dépressive s'est par contre améliorée chez 44 % des 16 patients (Pigott *et al.*, 1991). En association avec la fluvoxamine ou clomipramine, le lithium a été bien toléré, le court suivi des patients n'a cependant pas permis une évaluation de la tolérance de telles stratégies thérapeutiques à plus long terme.

En conclusion, aucune étude, à l'exception de rapports de cas, ne trouve une efficacité supérieure des associations IRS-lithium comparativement aux associations IRS-placebo chez des sujets partiellement ou non-répondeurs aux IRS. Il apparaît important de documenter au mieux l'intérêt d'une telle association sur la symptomatologie obsessionnelle et compulsive, notamment en réalisant des essais contrôlés chez un plus grand nombre de patients afin de limiter le risque de conclure à l'absence de différence alors que celle-ci existe, et avec un suivi de plusieurs semaines, afin de s'assurer que la réponse clinique à cette stratégie thérapeutique n'est pas retardée.

2.4. Buspirone

La buspirone (Buspar[®]) est un agoniste partiel des récepteurs somato-dendritiques 5-HT_{1A} dont la stimulation est susceptible d'augmenter la libération synaptique de sérotonine, et ainsi de potentialiser l'action des IRS. Dans une étude comparative, réalisée en double insu, 9 patients traités en monothérapie par une dose moyenne de 58 mg de buspirone ont connu une amélioration symptomatique similaire aux 9 sujets recevant 225 mg de clomipramine avec une réduction moyenne de 27 % des scores de la Y-BOCS à six semaines (Pato *et al.*, 1991). Trois autres études contrôlées menées chez des patients partiellement ou non-répondeurs à la clomipramine (n = 14), à la fluvoxamine (n = 33) ou à la fluoxétine (n = 13) ont trouvé des résultats négatifs. L'amélioration moyenne du score de Y-BOCS n'a pas été significativement plus importante sous IRS-buspirone (doses moyennes comprises entre 57 et 60 mg) que sous IRS-placebo dans ces trois essais contrôlés (Pigott *et al.*, 1992a ; Grady *et al.*, 1993 ; McDougale *et al.*, 1993). Ces résultats contrastent avec ceux suggérant l'efficacité de la buspirone en monothérapie et ceux des études ouvertes (Markovitz *et al.*, 1990 ; Jenike *et al.*, 1991). L'impossibilité dans ces trois études de mettre en évidence une différence statistiquement significative pourrait, en partie, résulter des faibles effectifs de sujets inclus.

En association avec les IRS que nous avons cités, la buspirone a été bien tolérée. Il n'a pas été rapporté une augmentation cliniquement significative d'effets secondaires après adjonction de buspirone (Pigott *et al.*, 1992a ; Grady *et al.*, 1993 ; McDougale *et al.*, 1993). Néanmoins, la buspirone étant un substrat du cytochrome P450 3A4, il convient de surveiller le risque d'apparition d'effets secondaires, notamment d'ordre sérotoninergique, lorsqu'un inhibiteur de ce même cytochrome lui est associé. Les principales molécules IRS susceptibles d'inhiber ainsi le métabolisme de la buspirone sont la fluoxétine, la fluvoxamine et de façon moins importante la paroxétine.

En conclusion, si le mécanisme d'action de la buspirone laisse présager un intérêt particulier de cette molécule en association avec les IRS à des fins de potentialisation sérotoninergique chez des sujets partiellement ou non-répondeurs, aucune étude n'a rapporté pour le moment une efficacité supérieure au placebo dans ce cadre précis. Cette association médicamenteuse mériterait de faire l'objet d'études contrôlées chez un plus grand nombre de sujets afin d'apporter des arguments clairs quant à sa possible efficacité et sa bonne tolérance.

2.5. Clonazepam

Le clonazepam (Rivotril®) est une benzodiazépine, modulateur allostérique des récepteurs GABA_A, pour laquelle des données expérimentales suggèrent une capacité à moduler la neurotransmission sérotoninergique que ne semblent pas partager les autres membres de la même classe médicamenteuse (Wagner *et al.*, 1986 ; Lima, 1991 ; Lima *et al.*, 1995).

Dans une étude croisée, réalisée en double insu, 12 des 25 sujets (48 %) recevant une dose moyenne de 6,85 mg de clonazepam en monothérapie ont partiellement répondu au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS $\geq$ 25 %). L'amélioration de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive a rapidement été observée, dès la deuxième semaine, et s'est maintenue pendant les six semaines de suivi (Hewlett *et al.*, 1992). Une seconde étude contrôlée a trouvé des résultats apparemment non concordants chez 27 patients. La différence n'a pas été significative concernant l'évolution des scores de Y-BOCS durant les dix semaines de suivi entre les 16 sujets recevant, en moyenne, 3,7 mg de clonazepam et les 9 patients recevant le placebo (Hollander *et al.*, 2003e). Il semble important de prendre en considération la différence des posologies utilisées dans ces deux essais pour apprécier correctement ces résultats.

Avec une dose moyenne de 6,85 mg, le clonazepam a induit 20 % d'arrêt de traitement pour cause d'effets indésirables dont les plus fréquents ont consisté en la survenue d'une

ataxie, d'une dysarthrie, d'une désinhibition et d'une altération de l'humeur avec une légère euphorie ou, à l'opposé, d'une symptomatologie dépressive (Hewlett *et al.*, 1992).

En conclusion, bien que le clonazepam n'ait pas, à proprement parler, été étudié dans le cadre de stratégies d'association médicamenteuse, il existe des données suggérant son efficacité en monothérapie avec des doses comprises entre 4 et 10 mg (6,8 mg en moyenne). Il s'agit, à ce titre, d'une benzodiazépine de premier choix chez les patients souffrant de TOC. Des études contrôlées versus placebo mériteraient d'être effectuées pour valider les associations IRS-clonazepam chez des patients partiellement ou non-répondeurs à la monothérapie.

2.6. Pindolol

Il s'agit d'un bêta-bloquant classiquement utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle. Le pindolol (Visken®) possède, en outre, des propriétés antagonistes des récepteurs 5-HT_{1a}, mécanisme d'action par lequel cette molécule permet de réduire la durée d'obtention de la réponse au traitement dans l'épisode dépressif majeur (Artigas *et al.*, 1994 ; Perez *et al.*, 1997 ; Tome *et al.*, 1997 ; Zanardi *et al.*, 1997). Deux essais contrôlés aux résultats apparemment non concordants ont évalué l'intérêt du pindolol en association avec un ISRS dans le TOC. Dans la première étude, 15 patients ont été répartis en deux groupes : fluvoxamine-pindolol et fluvoxamine-placebo. La fluvoxamine (300 mg) et le pindolol (7,5 mg en trois prises) ont été administrés au même moment. Après 8 semaines, il n'a pas été noté de différence significative entre les deux groupes concernant les taux de réponses observés (75 % pour le groupe fluvoxamine-pindolol versus 86% pour le groupe fluvoxamine-placebo) ; de la même façon, le délai moyen pour obtenir la réponse au traitement a été similaire au sein des deux populations (37,2 jours pour le groupe fluvoxamine-pindolol versus 34,2 jours pour le groupe fluvoxamine-placebo) (Mundo *et al.*, 1998). Dans la seconde étude, après deux essais médicamenteux IRS inefficaces, 14 patients

non-répondeurs traités par dose maximale tolérée de paroxétine durant 17 semaines en moyenne ont été randomisés en deux groupes. Le premier a reçu, en plus de la paroxétine, le pindolol (7,5 mg en trois prises) et le second le placebo. Dès la quatrième semaine de traitement est apparue une différence significative des scores de Y-BOCS en faveur du groupe paroxétine-pindolol. Après six semaines, ces scores ont été améliorés de 25,7 % en moyenne pour les sujets pindolol et de 7,7 % pour les sujets placebo (Dannon *et al.*, 2000). La principale différence entre ces deux études concerne les critères de sélection des patients, puisque dans la première l'association fluvoxamine-pindolol a été instaurée chez des sujets ne prenant aucun psychotrope depuis au moins trois semaines alors que dans la seconde il s'agissait véritablement de patients non-répondeurs. L'incapacité des auteurs de la première étude à mettre en évidence une différence entre les deux groupes de patients tient vraisemblablement au fait que les sujets sous fluvoxamine-placebo ont pu répondre au traitement IRS.

Les associations ISRS-pindolol ont été bien tolérées, aucun patient des deux études citées n'a stoppé la prise médicamenteuse pour cause d'effets secondaires. Une surveillance étroite des paramètres tensionnels et cardiaques n'a montré aucune différence entre les sujets pindolol et les sujets placebo (Dannon *et al.*, 2000).

En conclusion, le pindolol (7,5 mg en trois prises) pourrait s'avérer un traitement bien toléré et efficace en association avec un ISRS sur la symptomatologie obsessionnelle et compulsive chez des patients non-répondeurs. Il convient, d'une part, de dupliquer ce résultat dans un essai contrôlé et randomisé, réalisé au sein d'une population à effectif plus important, et d'autre part, d'évaluer les bénéfices et les risques potentiels à plus long terme de cette association médicamenteuse.

3. MEDICAMENTS EN COURS D'ETUDE

Certains travaux se sont attachés à évaluer d'autres médicaments que ceux présentés précédemment, en monothérapie ou en association avec un IRS, dans la prise en charge du TOC. Guidé par le souci d'apporter une information complète au lecteur, nous les avons brièvement présentés dans les chapitres suivants. Nous souhaitons néanmoins attirer son attention sur le fait que ces différents traitements sont en cours d'étude et que le manque de données actuellement disponibles les concernant explique qu'ils ne sont pas utilisés dans la pratique clinique quotidienne. Leur prescription dans le TOC n'est, pour le moment, pas recommandée, ni par les guidelines internationales, ni par les principales autorités sanitaires telles que la Food and Drug Administration ou l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé.

3.1. Molécules sérotoninergiques

3.1.1. *Hypericum perforatum*

Le millepertuis (*Hypericum perforatum*), plante médicinale dont l'efficacité est discutée dans la dépression (Hypericum Depression Trial Study Group, 2002), posséderait des propriétés inhibitrices de la recapture de la sérotonine, de la noradrénaline et de la dopamine (Muller *et al.*, 1997). Dans une étude ouverte à laquelle ont participé 12 patients, 450 mg d'hypericine 0,3 % en monothérapie a conduit à une amélioration moyenne de 34,5 % du score initial de la Y-BOCS après douze semaines. Relativement bien toléré, le millepertuis a tout de même entraîné la survenue d'une diarrhée chez 25 % des patients (Taylor *et al.*, 2000).

3.1.2. *Ondansetron*

L'ondansetron (Zophren[®]), un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃, est classiquement utilisé pour prévenir ou soulager les nausées et vomissements induits par chimiothérapies anticancéreuses. Une étude ouverte avec 8 patients traités par 3 mg

d'ondansetron, en monothérapie, a rapporté une diminution moyenne du score initial de la Y-BOCS de 28 % à la fin de la huitième semaine de traitement. Trois sujets (37 %) ont ainsi satisfait au critère de réponse au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 35 %). Les principaux effets secondaires rapportés ont consisté en la survenue d'une constipation (n = 5), d'une sécheresse buccale (n = 3) et de céphalées (n = 2). Une aggravation de l'humeur a été observée chez un des huit patients inclus (Hewlett *et al.*, 2003).

3.1.3. Trazodone

La trazodone est un antidépresseur, non commercialisé en France, dont le mécanisme d'action repose davantage sur l'antagonisme des récepteurs 5-HT_{2a} que sur ses capacités IRS. Malgré les résultats prometteurs d'essais ouverts (Mattes, 1986 ; Hermesh *et al.*, 1990), une étude contrôlée, réalisée en double insu, a montré que l'évolution des scores de la Y-BOCS sous trazodone (235 mg/j en moyenne), administrée en monothérapie, n'a pas été significativement différente à celle observée sous placebo chez les 21 participants à la fin des dix semaines de traitement (Pigott *et al.*, 1992b).

3.2. Molécules noradrénergiques et dopaminergiques

3.2.1. Méthylphénidate et dextro-amphétamine

Le méthylphénidate (Ritaline[®]) est un dérivé amphétaminique indiqué dans le trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité. Ces deux molécules, via leur action sur les transporteurs monoaminergiques, entraînent une augmentation de la libération extra-cellulaire de noradrénaline et de dopamine. Leur évaluation dans la prise en charge du TOC repose sur l'observation d'une amélioration symptomatique par les patients consommateurs d'amphétamines (Insel *et al.*, 1983b).

Les trois essais ayant étudié ces deux molécules n'ont malheureusement pu utiliser la Y-BOCS comme outil de mesure de la sévérité du TOC. La symptomatologie obsessionnelle

et compulsive a été mesurée avec différentes échelles qui ne sont pas communément employées mais qui offrent l'avantage de quantifier l'intensité du TOC sur une courte durée d'évaluation. Dans une première étude croisée, réalisée en double insu, l'administration d'une seule dose de 30 mg de d-amphétamine semble avoir un effet anti-obsessionnel-compulsif aigu (Insel *et al.*, 1983b). Dans une étude ouverte, l'administration d'une dose de 40 mg de méthylphénidate chez 13 patients n'a pas entraîné de modification de la sévérité du TOC dans les heures qui suivent (Joffe *et al.*, 1987). Devant ce résultat, *a priori* contradictoire, la même équipe a effectué une étude croisée dans laquelle les doses de méthylphénidate, de d-amphétamine et de placebo ont été administrées chez 11 patients. Les auteurs ont rapporté des résultats similaires aux précédents, c'est-à-dire, il semble bien exister un effet bénéfique aigu après l'administration d'une dose unique de d-amphétamine, mais que, par contre, il n'y a pas de modifications de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive après méthylphénidate ou placebo (Joffe *et al.*, 1991). Cette différence observée entre les deux molécules pourraient, en partie, être expliquée par la relative faible dose employée de méthylphénidate comparativement à celle de la d-amphétamine, ou encore, par les caractéristiques pharmacocinétiques de ces deux molécules, la d-amphétamine possédant une demi-vie plasmatique courte, celle du méthylphénidate étant plus longue.

3.2.2. Bupropion

Le bupropion (Zyban[®]) est un antidépresseur avec des propriétés inhibitrices de la recapture de la noradrénaline et de la dopamine. Douze patients ont été inclus dans une étude ouverte d'une durée de huit semaines. Une dose quotidienne de 300 mg de bupropion n'a pas entraîné d'effet significatif sur la symptomatologie obsessionnelle et compulsive si l'on considère l'ensemble de cette population clinique. Lorsque ces résultats ont été examinés plus en détails par les auteurs, ils ont observé un effet bimodal du bupropion sur la symptomatologie obsessionnelle et compulsive. Ainsi, le score de la Y-BOCS s'est amélioré

de 31% en moyenne chez quatre patients, et inversement, il s'est aggravé de 21 % en moyenne chez huit d'entre eux (Vulink *et al.*, 2005). Cette observation suggère fortement l'implication du système dopaminergique dans la physiopathologie du TOC, comme déjà évoquée dans le chapitre sur les antipsychotiques.

3.3. Molécules antiglutamatergiques et GABAergiques

3.3.1. Riluzole

Le riluzole (Rilutek[®]) est une molécule antiglutamatergique, classiquement utilisée dans la sclérose latérale amyotrophique. Une étude ouverte a rapporté son efficacité en association avec un traitement IRS chez des patients résistants. Ainsi, l'adjonction de 100 mg de riluzole, en deux prises quotidiennes, a permis à 7 des 13 patients inclus (54 %) de remplir les critères de réponse au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS ≥ 35 %). Aucun effet secondaire sérieux imputable au riluzole n'a été décrit, seule une élévation asymptomatique des enzymes hépatiques a été constatée chez quatre d'entre eux (Coric *et al.*, 2005).

3.4.2. Topiramate

Le topiramate est un anticonvulsivant qui a la particularité d'être modulateur allostérique des récepteurs GABA_A et antagoniste des récepteurs glutamatergiques de type kaïnate. Dans une étude ouverte, le topiramate a été utilisé en stratégie d'association médicamenteuse chez 16 patients n'ayant pas répondu aux doses maximales tolérées d'IRS. L'adjonction d'une dose moyenne de 253,1 mg de topiramate, pendant au moins quatorze semaines, a conduit à une « forte » ou « très forte » amélioration chez 11 patients (68,8 %). Cette évaluation a été faite sur la base des scores de la CGI-I (Clinical Global Impression–Improvement) qui, comme son nom l'indique, est une échelle aspécifique de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive. Malheureusement, aucune échelle standardisée n'a été utilisée pour mesurer l'impact de l'association IRS-topiramate sur l'évolution de cette symptomatologie. Cette

association médicamenteuse a été bien tolérée dans cette étude, les principaux effets secondaires décrits ont consisté en une perte de poids (25 %), une sédation (25 %), une paresthésie (18,8 %) et des troubles de la mémoire (18,8 %). Aucun patient n'a cependant arrêté la prise du topiramate durant les quatorze semaines de suivi (Van Ameringen *et al.*, 2006).

3.4.3. Gabapentine

La gabapentine (Neurontin[®]) est un anticonvulsivant modulant la neurotransmission GABAergique. Ce traitement a été évalué chez 5 patients ayant partiellement répondu à 68 mg, en moyenne, de fluoxétine. En association à l'ISRS, la gabapentine, à la dose moyenne de 2520 mg, a permis une amélioration subjective de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive chez la totalité des patients. Si cet effet a été confirmé par une évaluation clinique, il n'a pas été objectivé par l'utilisation d'échelle standardisée telle que la Y-BOCS. Des effets gastro-intestinaux sont survenus chez un patient et ont empêché l'augmentation de la posologie de l'anticonvulsivant (Cora-Locatelli *et al.*, 1998).

3.4. Molécules opiacées

3.5.1. Naloxone

La naloxone (Narcan[®]) est un antagoniste des récepteurs opioïdes, classiquement utilisé par voie intra-veineuse en cas de surdose aux opiacées. Dans une étude croisée en double insu, 13 patients avec TOC ont reçu de façon randomisée et à 48 heures d'intervalle une injection de placebo et une injection de naloxone (0,3 mg/kg). L'intensité de la symptomatologie a été mesurée dans les heures suivantes les injections. Une aggravation aiguë et transitoire de la symptomatologie a été décrite chez trois des treize sujets (Keuler *et al.*, 1996). Ce résultat, précédemment observé dans deux rapports de cas (Insel et Pickar, 1983c), pourrait suggérer l'implication du système opioïde dans la physiopathologie du TOC.

3.5.2. Morphine

La morphine, un agoniste des récepteurs opioïdes mu, est un puissant analgésique opiacé. La description de cinq rapports de cas suggérant son intérêt chez les patients non-répondeurs a contribué à la mise en place d'une étude croisée en double insu (Warnecke, 1997). Lors de cet essai, 23 sujets non-répondeurs aux IRS ont reçu, en plus de leur traitement habituel et par périodes de deux semaines, des doses hebdomadaires de morphine comprises entre 15 et 45 mg, de lorazepam comprises entre 0,5 et 2 mg, ou de placebo. Durant les périodes morphine, lorazepam et placebo, une réponse partielle au traitement a été observée chez, respectivement, 7 (30 %), 4 (17 %) et 0 (0 %) patients. L'effet induit par la morphine a été significativement supérieur au placebo, ceci n'a pas été retrouvé pour le lorazepam (Koran *et al.*, 2005b).

3.5.3. Tramadol

Le tramadol est un analgésique qui possède des propriétés agonistes des récepteurs opioïdes (affinité moyenne pour les récepteurs mu, affinité faible pour les récepteurs delta et kappa) ainsi que des propriétés IRS et IRN. Les scores de Y-BOCS de sept patients non-répondeurs, inclus dans une étude ouverte, ont été améliorés de 25 % en moyenne après six semaines de traitement par une dose moyenne de 254 mg de tramadol administré en monothérapie (Shapira *et al.*, 1997). Deux patients ont arrêté la prise médicamenteuse pour cause d'effets indésirables (nausée et attaque de panique). Les principaux effets secondaires rapportés dans cette étude ont consisté en la survenue d'une perte d'appétit (n = 5), d'insomnie (n = 5), de sédation (n = 4), de démangeaison cutanée (n = 4), de vertige (n = 3), de nausée (n = 3) et d'un syndrome grippal (n = 3). Il a également été décrit une exacerbation du comportement de trichotillomanie (Shapira *et al.*, 1997).

3.5. Autres molécules

3.6.1. Acides gras Oméga-3

Dans une étude croisée, contrôlée versus placebo, à laquelle ont participé 11 patients non-répondeurs à la monothérapie, l'adjonction à un ISRS de 2 g d'acides gras oméga-3 (acide eicosapentaénoïque) pendant six semaines n'a pas été supérieurement efficace au placebo sur la symptomatologie obsessionnelle et compulsive (Fux *et al.*, 2004).

3.6.2. Hormones thyroïdiennes

Dans un essai croisé que nous avons présenté dans le **Chapitre 3.2. Lithium** et dans le **Tableau 11**, l'administration de 25 µg de triiodothyronine (T₃) a entraîné, à la fin de la quatrième semaine, l'obtention d'une réponse partielle chez un seul des 16 patients (6,2%). Ce résultat suggère que la T3 est inefficace comme traitement du TOC (Pigott *et al.*, 1991).

3.6.3. Inositol

L'inositol est un précurseur du phosphatidylinositol qui participe à la synthèse de second messenger intracellulaire pour de nombreux neurotransmetteurs, dont la sérotonine. Dans un essai ouvert qui a inclus dix patients non-répondeurs à au moins un IRS, 18 g d'inositol ont été associés à l'IRS. Le score moyen de la Y-BOCS est passé de 23,6 à l'état de base à 17,6 après 6 semaines de traitement, soit une amélioration moyenne de 25 %. Malheureusement, les critères de réponse au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS $\geq$ 35 %) n'ont pas été utilisés dans cette publication (Seedat et Stein, 1999). Dans une essai croisé, 13 sujets ont reçu, tour à tour, 18 g d'inositol en monothérapie ou un placebo lors de deux périodes de 6 semaines. Lors des périodes inositol, 5 sujets ont répondu au traitement (réduction du score initial de la Y-BOCS $\geq$ 35 %) alors qu'aucun patient n'a satisfait à ce critère durant les périodes placebo. Mais lorsqu'on regarde plus en détail ces résultats, on s'aperçoit que les scores de la Y-BOCS à l'état de base des sujets répondeurs sont

relativement faibles puisque 4 d'entre eux ont un score initial ≤ 17 (Fux *et al.*, 1996). L'inositol est un traitement très bien toléré, puisque dans l'une des deux études citées, aucun effet indésirable n'a été rapporté (Fux *et al.*, 1996). Dans l'autre, il s'agissait essentiellement de troubles digestifs (diarrhée, flatulence, crampe abdominale et nausée) (Seedat et Stein, 1999).

3.6.4. Flutamide

Le flutamide (Flutamide[®]) est un antagoniste des récepteurs aux androgènes classiquement utilisé dans le cancer ou l'hypertrophie de la prostate. L'hypothèse de son intérêt dans le TOC repose sur des rapports de cas suggérant une possible efficacité des inhibiteurs de la synthèse des androgènes, ou encore sur l'évolution spontanée de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive dans la dystrophie ovarienne polykystique caractérisée par une augmentation de la synthèse d'androgènes. Dans une étude ouverte, huit patients ont reçu 750 mg de flutamide pendant huit semaines. Aucun effet significatif sur la symptomatologie obsessionnelle et compulsive n'a été observé (Altemus *et al.*, 1999).

3.6.5. Ocytocine

L'ocytocine (Syntocinon[®]) est un peptide synthétisé au niveau des noyaux supra-optiques et para-ventriculaires de l'hypothalamus. Transportée, puis stockée au niveau de la post-hypophyse, elle peut être libérée dans la circulation sanguine pour agir sur l'utérus, les glandes mammaires et le système nerveux central. Compte tenu d'une possible aggravation de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive durant la grossesse pendant laquelle il y a une augmentation de la sécrétion d'ocytocine, il a été émis l'hypothèse selon laquelle ce neuropeptide serait impliqué dans la physiopathologie du TOC. Dans une étude croisée menée chez sept patients des deux sexes, l'administration intra-nasale de 160 à 320 UI d'ocytocine n'a pas modifié de façon significative les scores de Y-BOCS après une semaine de traitement (Epperson *et al.*, 1996).

3.6. Conclusion et perspectives

Ce chapitre nous amène tout naturellement à un premier constat qui est celui de l'avancée croissante de la psychopharmacologie dans le TOC, à l'image de l'évolution du nombre de publications consacrées à ce sujet ces dernières années (voir **Figure 1**). Parmi les différentes molécules que nous venons de présenter, nous retiendrons plus particulièrement le millepertuis, l'ondansetron, le riluzole et le tramadol qui font l'objet de premiers résultats encourageants ; bien évidemment, ceux-ci se doivent d'être confirmés lors de la réalisation d'études contrôlées avant d'envisager leur emploi dans notre pratique clinique. Dans l'étude ouverte que nous avons présentée, le riluzole, qui offre la possibilité d'agir sur le système glutamatergique, a permis à un peu plus de la moitié des patients résistants de répondre à son association avec l'IRS, et ce, avec une très bonne tolérance. Si un tel résultat laisse présager un bon rapport bénéfice/risque, encore faut-il qu'il soit retrouvé dans une étude de supériorité au placebo. La publication d'une telle étude porteuse de nouveaux espoirs thérapeutiques est particulièrement attendue à ce jour.

4. REGLES GENERALES DE PRESCRIPTION

Cette revue de la littérature va dans le sens des principales recommandations internationales en matière de prescription et de conduite à tenir dans le traitement médicamenteux du TOC. Nous proposons de rappeler ici quelques règles générales de prescription.

- *En première intention*, les ISRS sont particulièrement recommandés compte tenu de leur efficacité et d'une meilleure tolérance relative comparativement à la clomipramine (voir **Chapitre 1. Monothérapie**). Les doses des différents IRS susceptibles d'être efficaces dans le TOC sont présentées dans le **Tableau 13**.
- *En cas d'intolérance*, il convient d'envisager la mise en place d'un autre traitement IRS, y compris la clomipramine.
- *En cas d'inefficacité*, la dose maximale tolérée sera recherchée en augmentant très progressivement la posologie. Si après 6-8 semaines de traitement à la dose maximale tolérée, aucune amélioration de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive n'est survenue, alors on peut conclure à son inefficacité et considérer son remplacement par un autre traitement IRS, y compris la clomipramine. La grande variabilité individuelle concernant la réponse aux IRS justifie la conduite de nouveaux essais IRS en cas d'inefficacité.
- *En cas de réponse partielle ou d'inefficacité après plusieurs essais IRS*, une stratégie d'association médicamenteuse peut être indiquée. Parmi les différentes molécules que nous avons présentées dans cette indication (voir **Chapitre 2. Associations médicamenteuses**), certaines semblent particulièrement intéressantes, il s'agit des antipsychotiques, du clonazepam et du pindolol. Si les stratégies d'associations d'antidépresseurs et d'adjonctions de lithium ou de buspirone souffrent d'un manque

important de données quant à leur efficacité dans ce cadre précis, elles continuent d'être fréquemment utilisées pour tenter d'améliorer la symptomatologie obsessionnelle et compulsive. Le choix de la seconde molécule à adjoindre à l'IRS se fera, notamment, en considérant les risques liés aux effets secondaires ou aux interactions médicamenteuses, auxquels sera exposé le patient. Pour les sujets souffrant de tics moteurs ou verbaux, les antipsychotiques peuvent s'avérer particulièrement intéressants. Pour les sujets avec un trouble bipolaire de l'humeur, le choix d'un thymorégulateur tel que le lithium paraît indiqué.

- *En cas de réponse complète au traitement et de rémission* (score de la Y-BOCS ≤ 16), le traitement sera poursuivi à dose efficace à long terme. En effet, le fait d'arrêter ou de diminuer la prise médicamenteuse expose les patients, non seulement au risque de rechute, mais aussi de résistance au traitement (Ravizza *et al.*, 1996 ; Maina *et al.*, 2001 ; Kordon *et al.*, 2005 ; Reddy *et al.*, 2005).

En conclusion, la prise en charge et le pronostic des patients souffrant de TOC ont considérablement évolué ces trois dernières décennies grâce à l'avancée constante des travaux de psychopharmacologie. Si de nouveaux médicaments semblent très prometteurs pour venir compléter l'arsenal thérapeutique du TOC, l'efficacité des différentes stratégies médicamenteuses actuellement disponibles apparaît clairement insuffisante dans un nombre non négligeable de cas. Les traitements psychothérapeutiques, et notamment les techniques de thérapie cognitive et comportementale, constituent un deuxième pan, non exclusif de la pharmacothérapie, et tout aussi essentiel, à la bonne prise en charge des patients.

DECLARATION D'INTERETS

La synthèse des données que nous venons d'effectuer sur les traitements pharmacologiques du TOC a été réalisée de façon indépendante de l'industrie pharmaceutique.

REFERENCES

1. Abramowitz, J. S. (1997) Effectiveness of psychological and pharmacological treatments for obsessive-compulsive disorder: a quantitative review. *J Consult Clin Psychol* 65, 44-52.
2. Albert, U., Aguglia, E., Maina, G. and Bogetto, F. (2002) Venlafaxine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a preliminary single-blind, 12-week, controlled study. *J Clin Psychiatry* 63, 1004-9.
3. Altemus, M., Greenberg, B. D., Keuler, D., Jacobson, K. R. and Murphy, D. L. (1999) Open trial of flutamide for treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 60, 442-5.
4. Ananth, J., Pecknold, J. C., van den Steen, N. and Engelsmann, F. (1981) Double-blind comparative study of clomipramine and amitriptyline in obsessive neurosis. *Prog Neuropsychopharmacol* 5, 257-62.
5. Artigas, F., Perez, V. and Alvarez, E. (1994) Pindolol induces a rapid improvement of depressed patients treated with serotonin reuptake inhibitors. *Arch Gen Psychiatry* 51, 248-51.
6. Atmaca, M., Kuloglu, M., Tezcan, E. and Gecici, O. (2002) Quetiapine augmentation in patients with treatment resistant obsessive-compulsive disorder: a single-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 17, 115-9.
7. Barr, L. C., Goodman, W. K., Anand, A., McDougale, C. J. and Price, L. H. (1997) Addition of desipramine to serotonin reuptake inhibitors in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 154, 1293-5.
8. Bogan, A. M., Koran, L. M., Chuong, H. W., Vapnik, T. and Bystritsky, A. (2005) Quetiapine augmentation in obsessive-compulsive disorder resistant to serotonin

reuptake inhibitors: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 66, 73-9.

9. Bogetto, F., Bellino, S., Vaschetto, P. and Ziero, S. (2000) Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12-week open trial. *Psychiatry Res* 96, 91-8.
10. Bystritsky, A., Ackerman, D. L., Rosen, R. M., Vapnik, T., Gorbis, E., Maidment, K. M. and Saxena, S. (2004) Augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder using adjunctive olanzapine: a placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry* 65, 565-8.
11. Carey, P. D., Vythilingum, B., Seedat, S., Muller, J. E., van Ameringen, M. and Stein, D. J. (2005) Quetiapine augmentation of SRIs in treatment refractory obsessive-compulsive disorder: a double-blind, randomised, placebo-controlled study [ISRCTN83050762]. *BMC Psychiatry* 5, 5.
12. Chouinard, G., Goodman, W., Greist, J., Jenike, M., Rasmussen, S., White, K., Hackett, E., Gaffney, M. and Bick, P. A. (1990) Results of a double-blind placebo controlled trial of a new serotonin uptake inhibitor, sertraline, in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacol Bull* 26, 279-84.
13. Connor, K. M., Payne, V. M., Gadde, K. M., Zhang, W. and Davidson, J. R. (2005) The use of aripiprazole in obsessive-compulsive disorder: preliminary observations in 8 patients. *J Clin Psychiatry* 66, 49-51.
14. Cora-Locatelli, G., Greenberg, B. D., Martin, J. and Murphy, D. L. (1998) Gabapentin augmentation for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 59, 480-1.
15. Coric, V., Taskiran, S., Pittenger, C., Wasyluk, S., Mathalon, D. H., Valentine, G., Saksa, J., Wu, Y. T., Gueorgieva, R., Sanacora, G., Malison, R. T. and Krystal, J. H.

- (2005) Riluzole augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: an open-label trial. *Biol Psychiatry* 58, 424-8.
16. Crocq, M. A., Leclercq, P., Guillon, M. S. and Bailey, P. E. (2002) Open-label olanzapine in obsessive-compulsive disorder refractory to antidepressant treatment. *Eur Psychiatry* 17, 296-7.
 17. Dannon, P. N., Sasson, Y., Hirschmann, S., Iancu, I., Grunhaus, L. J. and Zohar, J. (2000) Pindolol augmentation in treatment-resistant obsessive compulsive disorder: a double-blind placebo controlled trial. *Eur Neuropsychopharmacol* 10, 165-9.
 18. Delgado, P. L., Goodman, W. K., Price, L. H., Heninger, G. R. and Charney, D. S. (1990) Fluvoxamine/pimozide treatment of concurrent Tourette's and obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 157, 762-5.
 19. Denys, D., van Megen, H. and Westenberg, H. (2002) Quetiapine addition to serotonin reuptake inhibitor treatment in patients with treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study. *J Clin Psychiatry* 63, 700-3.
 20. Denys, D., van der Wee, N., van Megen, H. J. and Westenberg, H. G. (2003) A double blind comparison of venlafaxine and paroxetine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 23, 568-75.
 21. Denys, D., van Megen, H. J., van der Wee, N. and Westenberg, H. G. (2004) A double-blind switch study of paroxetine and venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 65, 37-43.
 22. Epperson, C. N., McDougle, C. J. and Price, L. H. (1996) Intranasal oxytocin in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 40, 547-9.
 23. Fallon, B. A., Liebowitz, M. R., Campeas, R., Schneier, F. R., Marshall, R., Davies, S., Goetz, D. and Klein, D. F. (1998) Intravenous clomipramine for obsessive-

- compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 55, 918-24.
24. Fava, M., Judge, R., Hoog, S. L., Nilsson, M. E. and Koke, S. C. (2000) Fluoxetine versus sertraline and paroxetine in major depressive disorder: changes in weight with long-term treatment. *J Clin Psychiatry* 61, 863-7.
 25. Feder, R. (1988) Lithium augmentation of clomipramine. *J Clin Psychiatry* 49, 458.
 26. Fernandez Cordoba, E. and Lopez-Ibor Alino, J. (1967) [Use of monochlorimipramine in psychiatric patients who are resistant to other therapy]. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 26, 119-47.
 27. Francobandiera, G. (2001) Olanzapine augmentation of serotonin uptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open study. *Can J Psychiatry* 46, 356-8.
 28. Freeman, C. P., Trimble, M. R., Deakin, J. F., Stokes, T. M. and Ashford, J. J. (1994) Fluvoxamine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder: a multicenter, randomized, double-blind, parallel group comparison. *J Clin Psychiatry* 55, 301-5.
 29. Fux, M., Levine, J., Aviv, A. and Belmaker, R. H. (1996) Inositol treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 153, 1219-21.
 30. Fux, M., Benjamin, J. and Nemets, B. (2004) A placebo-controlled cross-over trial of adjunctive EPA in OCD. *J Psychiatr Res* 38, 323-5.
 31. Golden, R. N., Morris, J. E. and Sack, D. A. (1988) Combined lithium-tricyclic treatment of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 23, 181-5.
 32. Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Delgado, P. L., Heninger, G. R. and Charney, D. S. (1989a) Efficacy of fluvoxamine in obsessive-compulsive disorder. A

- double-blind comparison with placebo. *Arch Gen Psychiatry* 46, 36-44.
33. Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Heninger, G. R. and Charney, D. S. (1989b) Fluvoxamine as an antiobsessional agent. *Psychopharmacol Bull* 25, 31-5.
34. Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G. R. and Charney, D. S. (1989c) The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 46, 1012-6.
35. Goodman, W. K., Price, L. H., Rasmussen, S. A., Mazure, C., Fleischmann, R. L., Hill, C. L., Heninger, G. R. and Charney, D. S. (1989d) The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 46, 1006-11.
36. Goodman, W. K., Price, L. H., Delgado, P. L., Palumbo, J., Krystal, J. H., Nagy, L. M., Rasmussen, S. A., Heninger, G. R. and Charney, D. S. (1990) Specificity of serotonin reuptake inhibitors in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Comparison of fluvoxamine and desipramine. *Arch Gen Psychiatry* 47, 577-85.
37. Grady, T. A., Pigott, T. A., L'Heureux, F., Hill, J. L., Bernstein, S. E. and Murphy, D. L. (1993) Double-blind study of adjuvant buspirone for fluoxetine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 150, 819-21.
38. Greist, J. H., Jefferson, J. W., Rosenfeld, R., Gutzmann, L. D., March, J. S. and Barklage, N. E. (1990) Clomipramine and obsessive compulsive disorder: a placebo-controlled double-blind study of 32 patients. *J Clin Psychiatry* 51, 292-7.
39. Greist, J., Chouinard, G., DuBoff, E., Halaris, A., Kim, S. W., Koran, L., Liebowitz, M., Lydiard, R. B., Rasmussen, S., White, K. and et al. (1995a) Double-blind parallel comparison of three dosages of sertraline and placebo in outpatients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 52, 289-95.

40. Greist, J. H., Jefferson, J. W., Kobak, K. A., Chouinard, G., DuBoff, E., Halaris, A., Kim, S. W., Koran, L., Liebowitz, M. R., Lydiard, B. and et al. (1995b) A 1 year double-blind placebo-controlled fixed dose study of sertraline in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 10, 57-65.
41. Greist, J. H., Jefferson, J. W., Kobak, K. A., Katzelnick, D. J. and Serlin, R. C. (1995c) Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 52, 53-60.
42. Hermesh, H., Aizenberg, D. and Munitz, H. (1990) Trazodone treatment in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Clin Neuropharmacol* 13, 322-8.
43. Hewlett, W. A., Schmid, S. P. and Salomon, R. M. (2003) Pilot trial of ondansetron in the treatment of 8 patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 64, 1025-30.
44. Hewlett, W. A., Vinogradov, S. and Agras, W. S. (1992) Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 12, 420-30.
45. Hollander, E., Allen, A., Steiner, M., Wheadon, D. E., Oakes, R. and Burnham, D. B. (2003a) Acute and long-term treatment and prevention of relapse of obsessive-compulsive disorder with paroxetine. *J Clin Psychiatry* 64, 1113-21.
46. Hollander, E., Koran, L. M., Goodman, W. K., Greist, J. H., Ninan, P. T., Yang, H., Li, D. and Barbato, L. M. (2003b) A double-blind, placebo-controlled study of the efficacy and safety of controlled-release fluvoxamine in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 64, 640-7.
47. Hollander, E., Friedberg, J., Wasserman, S., Allen, A., Birnbaum, M. and Koran, L.

- M. (2003c) Venlafaxine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 64, 546-50.
48. Hollander, E., Baldini Rossi, N., Sood, E. and Pallanti, S. (2003d) Risperidone augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Int J Neuropsychopharmacol* 6, 397-401.
49. Hollander, E., Kaplan, A. and Stahl, S. M. (2003e) A double-blind, placebo-controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry* 4, 30-4.
50. Hypericum Depression Trial Study Group (2002) Effect of Hypericum perforatum (St John's wort) in major depressive disorder: a randomized controlled trial. *Jama* 287, 1807-14.
51. Insel, T. R., Murphy, D. L., Cohen, R. M., Alterman, I., Kilts, C. and Linnoila, M. (1983a) Obsessive-compulsive disorder. A double-blind trial of clomipramine and clorgyline. *Arch Gen Psychiatry* 40, 605-12.
52. Insel, T. R., Hamilton, J. A., Guttmacher, L. B. and Murphy, D. L. (1983b) D-amphetamine in obsessive-compulsive disorder. *Psychopharmacology (Berl)* 80, 231-5.
53. Insel, T. R. and Pickar, D. (1983c) Naloxone administration in obsessive-compulsive disorder: report of two cases. *Am J Psychiatry* 140, 1219-20.
54. Jenike, M. A., Baer, L., Summergrad, P., Weilburg, J. B., Holland, A. and Seymour, R. (1989) Obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled trial of clomipramine in 27 patients. *Am J Psychiatry* 146, 1328-30.
55. Jenike, M. A., Baer, L., Summergrad, P., Minichiello, W. E., Holland, A. and Seymour, R. (1990) Sertraline in obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison with placebo. *Am J Psychiatry* 147, 923-8.

56. Jenike, M. A., Baer, L. and Buttolph, L. (1991) Buspirone augmentation of fluoxetine in patients with obsessive compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 52, 13-4.
57. Jenike, M. A., Baer, L., Minichiello, W. E., Rauch, S. L. and Buttolph, M. L. (1997) Placebo-controlled trial of fluoxetine and phenelzine for obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 154, 1261-4.
58. Joffe, R. T. and Swinson, R. P. (1987) Methylphenidate in primary obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 7, 420-2.
59. Joffe, R. T., Swinson, R. P. and Levitt, A. J. (1991) Acute psychostimulant challenge in primary obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 11, 237-41.
60. Karabanow, O. (1977) Double-blind controlled study in phobias and obsessions. *J Int Med Res* 5 Suppl 5, 42-8.
61. Katz, R. J., DeVeaugh-Geiss, J. and Landau, P. (1990) Clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 28, 401-14.
62. Keuler, D. J., Altemus, M., Michelson, D., Greenberg, B. and Murphy, D. L. (1996) Behavioral effects of naloxone infusion in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 40, 154-6.
63. Koran, L. M., McElroy, S. L., Davidson, J. R., Rasmussen, S. A., Hollander, E. and Jenike, M. A. (1996) Fluvoxamine versus clomipramine for obsessive-compulsive disorder: a double-blind comparison. *J Clin Psychopharmacol* 16, 121-9.
64. Koran, L. M., Sallee, F. R. and Pallanti, S. (1997) Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 154, 396-401.
65. Koran, L. M., Pallanti, S., Paiva, R. S. and Quercioli, L. (1998) Pulse loading versus

- gradual dosing of intravenous clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 8, 121-6.
66. Koran, L. M., Ringold, A. L. and Elliott, M. A. (2000) Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 61, 514-7.
 67. Koran, L. M., Quirk, T., Lorberbaum, J. P. and Elliott, M. (2001) Mirtazapine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 21, 537-9.
 68. Koran, L. M., Hackett, E., Rubin, A., Wolkow, R. and Robinson, D. (2002) Efficacy of sertraline in the long-term treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 159, 88-95.
 69. Koran, L. M., Gamel, N. N., Choung, H. W., Smith, E. H. and Aboujaoude, E. N. (2005a) Mirtazapine for obsessive-compulsive disorder: an open trial followed by double-blind discontinuation. *J Clin Psychiatry* 66, 515-20.
 70. Koran, L. M., Aboujaoude, E., Bullock, K. D., Franz, B., Gamel, N. and Elliott, M. (2005b) Double-blind treatment with oral morphine in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 66, 353-9.
 71. Kordon, A., Kahl, K. G., Brooks, A., Voderholzer, U., Rasche-Rauchle, H. and Hohagen, F. (2005c) Clinical outcome in patients with obsessive-compulsive disorder after discontinuation of SRI treatment: results from a two-year follow-up. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 255, 48-50.
 72. Kronig, M. H., Apter, J., Asnis, G., Bystritsky, A., Curtis, G., Ferguson, J., Landbloom, R., Munjack, D., Riesenber, R., Robinson, D., Roy-Byrne, P., Phillips, K. and Du Pont, I. J. (1999) Placebo-controlled, multicenter study of sertraline treatment for obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 19, 172-6.
 73. Leonard, H. L., Swedo, S. E., Lenane, M. C., Rettew, D. C., Cheslow, D. L.,

- Hamburger, S. D. and Rapoport, J. L. (1991) A double-blind desipramine substitution during long-term clomipramine treatment in children and adolescents with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 48, 922-7.
74. Li, X., May, R. S., Tolbert, L. C., Jackson, W. T., Flournoy, J. M. and Baxter, L. R. (2005) Risperidone and haloperidol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in refractory obsessive-compulsive disorder: a crossover study. *J Clin Psychiatry* 66, 736-43.
75. Lima, L. (1991) Region-selective reduction of brain serotonin turnover rate and serotonin agonist-induced behavior in mice treated with clonazepam. *Pharmacol Biochem Behav* 39, 671-6.
76. Lima, L., Trejo, E. and Urbina, M. (1995) Serotonin turnover rate, [3H]paroxetine binding sites, and 5-HT_{1A} receptors in the hippocampus of rats subchronically treated with clonazepam. *Neuropharmacology* 34, 1327-33.
77. Lopez-Ibor, J. J., Jr., Saiz, J., Cottraux, J., Note, I., Vinas, R., Bourgeois, M., Hernandez, M. and Gomez-Perez, J. C. (1996) Double-blind comparison of fluoxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol* 6, 111-8.
78. Maina, G., Albert, U. and Bogetto, F. (2001) Relapses after discontinuation of drug associated with increased resistance to treatment in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 16, 33-8.
79. Marazziti, D., Pfanner, C., Dell'Oso, B., Ciapparelli, A., Presta, S., Corretti, G., Di Nasso, E., Mungai, F. and Dell'Oso, L. (2005) Augmentation strategy with olanzapine in resistant obsessive compulsive disorder: an Italian long-term open-label study. *J Psychopharmacol* 19, 392-4.

80. Markovitz, P. J., Stagno, S. J. and Calabrese, J. R. (1990) Buspirone augmentation of fluoxetine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 147, 798-800.
81. Mattes, J. A. (1986) A pilot study of combined trazodone and tryptophan in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1, 170-3.
82. Mavissakalian, M., Turner, S. M., Michelson, L. and Jacob, R. (1985) Tricyclic antidepressants in obsessive-compulsive disorder: antiobsessional or antidepressant agents? II. *Am J Psychiatry* 142, 572-6.
83. McDougle, C. J., Goodman, W. K., Price, L. H., Delgado, P. L., Krystal, J. H., Charney, D. S. and Heninger, G. R. (1990) Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 147, 652-4.
84. McDougle, C. J., Price, L. H., Goodman, W. K., Charney, D. S. and Heninger, G. R. (1991) A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 11, 175-84.
85. McDougle, C. J., Goodman, W. K., Leckman, J. F., Holzer, J. C., Barr, L. C., McCance-Katz, E., Heninger, G. R. and Price, L. H. (1993) Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 150, 647-9.
86. McDougle, C. J., Goodman, W. K., Leckman, J. F., Lee, N. C., Heninger, G. R. and Price, L. H. (1994) Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. A double-blind, placebo-controlled study in patients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 51, 302-8.
87. McDougle, C. J., Barr, L. C., Goodman, W. K., Pelton, G. H., Aronson, S. C., Anand, A. and Price, L. H. (1995a) Lack of efficacy of clozapine monotherapy in refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 152, 1812-4.

88. McDougle, C. J., Fleischmann, R. L., Epperson, C. N., Wasyluk, S., Leckman, J. F. and Price, L. H. (1995b) Risperidone addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: three cases. *J Clin Psychiatry* 56, 526-8.
89. McDougle, C. J., Epperson, C. N., Pelton, G. H., Wasyluk, S. and Price, L. H. (2000) A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 57, 794-801.
90. Metin, O., Yazici, K., Tot, S. and Yazici, A. E. (2003) Amisulpiride augmentation in treatment resistant obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Hum Psychopharmacol* 18, 463-7.
91. Montgomery, S. A., Montgomery, D. B. and Fineberg, N. (1990) Early response with clomipramine in obsessive compulsive disorder--a placebo controlled study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 14, 719-27.
92. Montgomery, S. A., McIntyre, A., Osterheider, M., Sarteschi, P., Zitterl, W., Zohar, J., Birkett, M. and Wood, A. J. (1993) A double-blind, placebo-controlled study of fluoxetine in patients with DSM-III-R obsessive-compulsive disorder. The Lilly European OCD Study Group. *Eur Neuropsychopharmacol* 3, 143-52.
93. Montgomery, S. A., Kasper, S., Stein, D. J., Bang Hedegaard, K. and Lemming, O. M. (2001) Citalopram 20 mg, 40 mg and 60 mg are all effective and well tolerated compared with placebo in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 16, 75-86.
94. Muller, W. E., Rolli, M., Schafer, C. and Hafner, U. (1997) Effects of hypericum extract (LI 160) in biochemical models of antidepressant activity. *Pharmacopsychiatry* 30 Suppl 2, 102-7.
95. Mundo, E., Guglielmo, E. and Bellodi, L. (1998) Effect of adjuvant pindolol on the

- antiobsessional response to fluvoxamine: a double-blind, placebo-controlled study. *Int Clin Psychopharmacol* 13, 219-24.
96. Mundo, E., Maina, G. and Uslenghi, C. (2000) Multicentre, double-blind, comparison of fluvoxamine and clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 15, 69-76.
 97. Ninan, P. T., Koran, L. M., Kiev, A., Davidson, J. R., Rasmussen, S. A., Zajecka, J. M., Robinson, D. G., Crits-Christoph, P., Mandel, F. S. and Austin, C. (2006) High-dose sertraline strategy for nonresponders to acute treatment for obsessive-compulsive disorder: a multicenter double-blind trial. *J Clin Psychiatry* 67, 15-22.
 98. Pallanti, S., Quercioli, L., Paiva, R. S. and Koran, L. M. (1999) Citalopram for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 14, 101-6.
 99. Pallanti, S., Quercioli, L. and Bruscoli, M. (2004) Response acceleration with mirtazapine augmentation of citalopram in obsessive-compulsive disorder patients without comorbid depression: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 65, 1394-9.
 100. Pato, M. T., Pigott, T. A., Hill, J. L., Grover, G. N., Bernstein, S. and Murphy, D. L. (1991) Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 148, 127-9.
 101. Perez, V., Gilaberte, I., Faries, D., Alvarez, E. and Artigas, F. (1997) Randomised, double-blind, placebo-controlled trial of pindolol in combination with fluoxetine antidepressant treatment. *Lancet* 349, 1594-7.
 102. Perse, T. L., Greist, J. H., Jefferson, J. W., Rosenfeld, R. and Dar, R. (1987) Fluvoxamine treatment of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 144, 1543-8.
 103. Piccinelli, M., Pini, S., Bellantuono, C. and Wilkinson, G. (1995) Efficacy of drug

- treatment in obsessive-compulsive disorder. A meta-analytic review. *Br J Psychiatry* 166, 424-43.
104. Pigott, T. A., Pato, M. T., Bernstein, S. E., Grover, G. N., Hill, J. L., Tolliver, T. J. and Murphy, D. L. (1990) Controlled comparisons of clomipramine and fluoxetine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. Behavioral and biological results. *Arch Gen Psychiatry* 47, 926-32.
 105. Pigott, T. A., Pato, M. T., L'Heureux, F., Hill, J. L., Grover, G. N., Bernstein, S. E. and Murphy, D. L. (1991) A controlled comparison of adjuvant lithium carbonate or thyroid hormone in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 11, 242-8.
 106. Pigott, T. A., L'Heureux, F., Hill, J. L., Bihari, K., Bernstein, S. E. and Murphy, D. L. (1992a) A double-blind study of adjuvant buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 12, 11-8.
 107. Pigott, T. A., L'Heureux, F., Rubenstein, C. S., Bernstein, S. E., Hill, J. L. and Murphy, D. L. (1992b) A double-blind, placebo controlled study of trazodone in patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 12, 156-62.
 108. Poyurovsky, M., Dorfman-Etrog, P., Hermesh, H., Munitz, H., Tollefson, G. D. and Weizman, A. (2000) Beneficial effect of olanzapine in schizophrenic patients with obsessive-compulsive symptoms. *Int Clin Psychopharmacol* 15, 169-73.
 109. Rasmussen, S. A. (1984) Lithium and tryptophan augmentation in clomipramine-resistant obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 141, 1283-5.
 110. Ravizza, L., Barzega, G., Bellino, S., Bogetto, F. and Maina, G. (1996a) Drug treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD): long-term trial with clomipramine

- and selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). *Psychopharmacol Bull* 32, 167-73.
111. Ravizza, L., Barzega, G., Bellino, S., Bogetto, F. and Maina, G. (1996b) Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull* 32, 677-82.
 112. Reddy, Y. C., D'Souza, S. M., Shetti, C., Kandavel, T., Deshpande, S., Badamath, S. and Singiseti, S. (2005) An 11- to 13-year follow-up of 75 subjects with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 66, 744-9.
 113. Romano, S., Goodman, W., Tamura, R. and Gonzales, J. (2001) Long-term treatment of obsessive-compulsive disorder after an acute response: a comparison of fluoxetine versus placebo. *J Clin Psychopharmacol* 21, 46-52.
 114. Saxena, S., Wang, D., Bystritsky, A. and Baxter, L. R., Jr. (1996) Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 57, 303-6.
 115. Seedat, S. and Stein, D. J. (1999) Inositol augmentation of serotonin reuptake inhibitors in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: an open trial. *Int Clin Psychopharmacol* 14, 353-6.
 116. Sevincok, L. and Topuz, A. (2003) Lack of efficacy of low doses of quetiapine addition in refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 23, 448-50.
 117. Shapira, N. A., Keck, P. E., Jr., Goldsmith, T. D., McConville, B. J., Eis, M. and McElroy, S. L. (1997) Open-label pilot study of tramadol hydrochloride in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 6, 170-3.
 118. Shapira, N. A., Ward, H. E., Mandoki, M., Murphy, T. K., Yang, M. C., Blier, P. and

- Goodman, W. K. (2004) A double-blind, placebo-controlled trial of olanzapine addition in fluoxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 55, 553-5.
- 119.Stein, D. J., Spadaccini, E. and Hollander, E. (1995) Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 10, 11-8.
- 120.Stern, R. S., Marks, I. M., Wright, J. and Luscombe, D. K. (1980) Clomipramine: plasma levels, side effects and outcome in obsessive-compulsive neurosis. *Postgrad Med J* 56 Suppl 1, 134-9.
- 121.Szegedi, A., Wetzel, H., Leal, M., Hartter, S. and Hiemke, C. (1996) Combination treatment with clomipramine and fluvoxamine: drug monitoring, safety, and tolerability data. *J Clin Psychiatry* 57, 257-64.
- 122.Taylor, L. H. and Kobak, K. A. (2000) An open-label trial of St. John's Wort (*Hypericum perforatum*) in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 61, 575-8.
- 123.The Clomipramine Collaborative Study Group (1991) Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. The Clomipramine Collaborative Study Group. *Arch Gen Psychiatry* 48, 730-8.
- 124.Thoren, P., Asberg, M., Cronholm, B., Jornestedt, L. and Traskman, L. (1980) Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. I. A controlled clinical trial. *Arch Gen Psychiatry* 37, 1281-5.
- 125.Tollefson, G. D., Rampey, A. H., Jr., Potvin, J. H., Jenike, M. A., Rush, A. J., Kominguez, R. A., Koran, L. M., Shear, M. K., Goodman, W. and Genduso, L. A. (1994a) A multicenter investigation of fixed-dose fluoxetine in the treatment of

obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 51, 559-67.

126. Tollefson, G. D., Birkett, M., Koran, L. and Genduso, L. (1994b) Continuation treatment of OCD: double-blind and open-label experience with fluoxetine. *J Clin Psychiatry* 55 Suppl, 69-76; discussion 77-8.
127. Tome, M. B., Isaac, M. T., Harte, R. and Holland, C. (1997) Paroxetine and pindolol: a randomized trial of serotonergic autoreceptor blockade in the reduction of antidepressant latency. *Int Clin Psychopharmacol* 12, 81-9.
128. Van Ameringen, M., Mancini, C., Patterson, B. and Bennett, M. (2006) Topiramate augmentation in treatment-resistant obsessive-compulsive disorder: a retrospective, open-label case series. *Depress Anxiety* 23, 1-5.
129. Vulink, N. C., Denys, D. and Westenberg, H. G. (2005) Bupropion for patients with obsessive-compulsive disorder: an open-label, fixed-dose study. *J Clin Psychiatry* 66, 228-30.
130. Wagner, H. R., Reches, A., Yablonskaya, E. and Fahn, S. (1986) Clonazepam-induced up-regulation of serotonin₁ and serotonin₂ binding sites in rat frontal cortex. *Adv Neurol* 43, 645-51.
131. Warneke, L. (1997) A possible new treatment approach to obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 42, 667-8.
132. Weiss, E. L., Potenza, M. N., McDougle, C. J. and Epperson, C. N. (1999) Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. *J Clin Psychiatry* 60, 524-7.
133. Yaryura-Tobias, J. A. and Neziroglu, F. A. (1996) Venlafaxine in obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 53, 653-4.

134. Zanardi, R., Artigas, F., Franchini, L., Sforzini, L., Gasperini, M., Smeraldi, E. and Perez, J. (1997) How long should pindolol be associated with paroxetine to improve the antidepressant response? *J Clin Psychopharmacol* 17, 446-50.
135. Zohar, J. and Judge, R. (1996) Paroxetine versus clomipramine in the treatment of obsessive-compulsive disorder. OCD Paroxetine Study Investigators. *Br J Psychiatry* 169, 468-74.

Figure 1. Evolution des publications sur la pharmacothérapie du TOC.

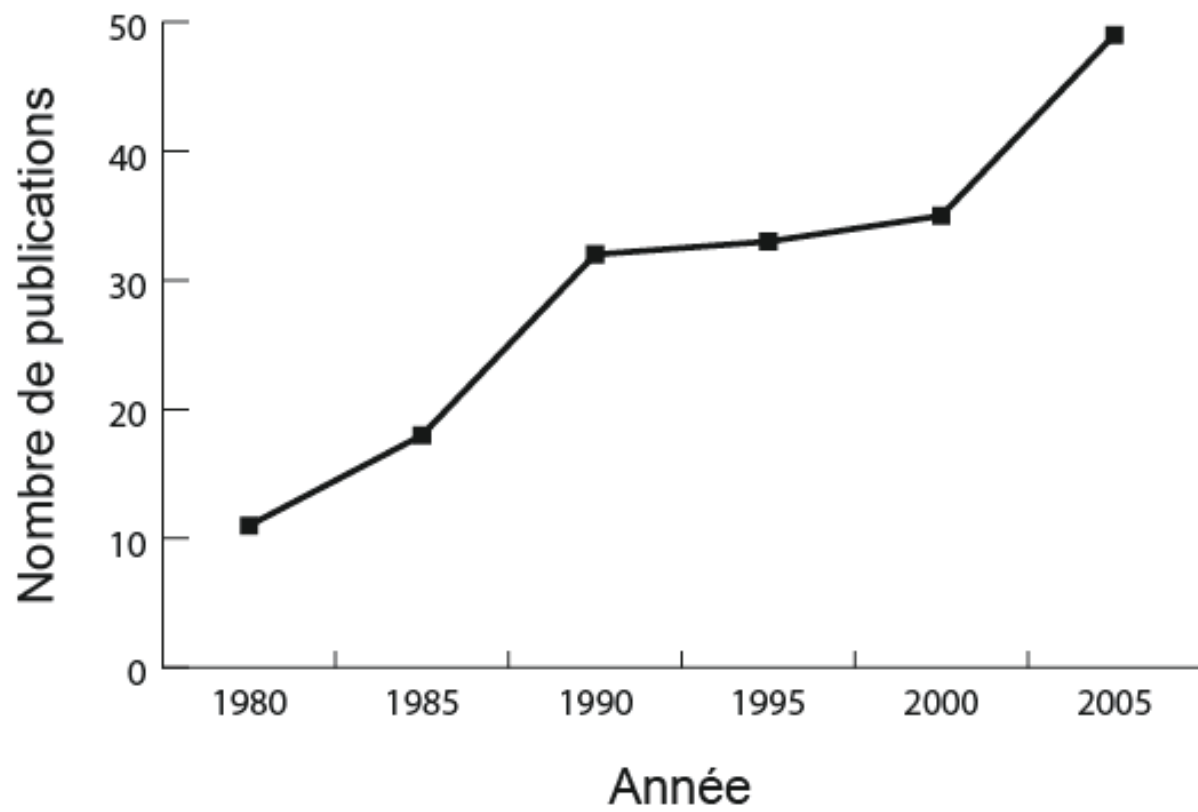


Tableau 1. Définition des critères d'efficacité communément utilisés dans le TOC.

Critères d'efficacité	Description
Guérison	$Y-BOCS \leq 8$
Rémission	$Y-BOCS \leq 16$
Réponse	Réduction du score initial de la Y-BOCS $\geq 35\%$
Réponse partielle	Réduction du score initial de la Y-BOCS $\geq 25\%$
Absence de réponse	Réduction du score initial de la Y-BOCS $< 25\%$

Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale.

Tableau 2. Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la clomipramine dans le TOC.

Auteurs	Nature de l'étude	Nombre de patients	Dose moyenne (en mg/j)	Molécules de comparaison	Durée du suivi	Critère d'efficacité utilisé	Principaux résultats et commentaires
Clomipramine orale							
Jenike <i>et al.</i> (1989) [54]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	27	200-300 mg	Placebo	10 semaines	NP	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 28,6% sous clomipramine et de 8,4% sous placebo.
Greist <i>et al.</i> (1990) [38]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	32	255	Placebo	10 semaines	NP	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 34,8% sous clomipramine et de 6,8% sous placebo.
The CCSG (1991) [123]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	239	234,5	Placebo	10 semaines	Réponse : réduction ≥ 35% de la Y-BOCS	51% des patients sous clomipramine et 7,5% sous placebo sont répondeurs.
The CCSG (1991) [123]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	281	218,8	Placebo	10 semaines	Réponse : réduction ≥ 35% de la Y-BOCS	60% des patients sous clomipramine et 7% sous placebo sont répondeurs.
Clomipramine intra-veineuse							
Koran <i>et al.</i> (1997) [64]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	15	Dose maximale tolérée (250 mg). Relais per os 4,5 jours après la 2 ^{ème} injection.	Clomipramine orale (NP)	8 semaines	Réponse partielle : réduction ≥ 25% de la Y-BOCS	Réponse obtenue plus rapidement dans le groupe IV que dans le groupe oral (85 versus 12% cinq jours après la 2 ^{ème} injection). A huit semaines 57% des patients IV et 50% des patients oral sont partiellement répondeurs (différence NS).
Fallon <i>et al.</i> (1998) [23]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	54	Dose maximale tolérée (250 mg)	Placebo	3 semaines (14 injections)	Réponse partielle : réduction ≥ 25% de la Y-BOCS	Les 54 patients sont intolérants ou résistants à la clomipramine orale. 21,4% des patients sous clomipramine IV et 0% sous placebo sont partiellement répondeurs après 14 injections.

CCSG : The Clomipramine Collaborative Study Group ; Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale ; NP : Non précisé ; NS : Non significatif ; IV : Intra-veineux.

Tableau 3. Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la fluoxétine dans le TOC.

Auteurs	Nature de l'étude	Nombre de patients	Dose moyenne en mg/j	Molécules de comparaison (dose en mg/j)	Durée du suivi	Critère d'efficacité utilisé	Principaux résultats et commentaires
Montgomery <i>et al.</i> (1993) [92]	Etude contrôlée, en randomisée, en double insu	217	Doses fixées : 20, 40 et 60 mg	Placebo	8 semaines	Réponse partielle : réduction $\geq 25\%$ de la Y-BOCS	36% des patients sous 20 mg de fluoxétine, 48% sous 40 mg de fluoxétine, 47% sous 60 mg de fluoxétine et 26% sous placebo sont partiellement répondeurs (différence NS entre le groupe 20 mg et le groupe placebo).
Tollefson <i>et al.</i> ¹ (1994a) [125] Tollefson <i>et al.</i> ¹ (1994b) [126]	Etude contrôlée, en randomisée, en double insu	355	Doses fixées : 20, 40 et 60 mg	Placebo	13 semaines	Réponse : réduction $\geq 35\%$ de la Y-BOCS	32,1% des patients sous 20 mg de fluoxétine, 32,4% sous 40 mg de fluoxétine, 35,1% sous 60 mg de fluoxétine et 8,5% sous placebo sont répondeurs. Maintien et poursuite de l'amélioration symptomatique chez les sujets répondeurs sous dose efficace de fluoxétine durant les 24 semaines suivantes.
Jenike <i>et al.</i> (1997) [57]	Etude contrôlée, en randomisée, en double insu	64	77,9	Placebo Phénelzine (60)	10 semaines	NP	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 14,7% sous fluoxétine, de 9,4% sous phénelzine et de 1% sous placebo (différence significative comparativement à la phénelzine et au placebo).
Romano <i>et al.</i> (2001) [113]	Etude contrôlée, en randomisée, en double insu	71 répondeurs	Doses fixées : 20, 40 et 60 mg	Placebo	52 semaines	Rechute : Perte $\geq 50\%$ de l'amélioration observée et Y-BOCS ≥ 19	17,5% des patients sous 60 mg de fluoxétine et 38% sous placebo ont rechuté (différence NS pour des doses inférieures à 60 mg).

¹ : Données issues de la même étude ; Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale ; NP : Non précisé ; NS : Non significatif.

Tableau 4. Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la paroxétine dans le TOC.

Auteurs	Nature de l'étude	Nombre de patients	Dose moyenne en mg/j	Molécules de comparaison	Durée du suivi	Critère d'efficacité utilisé	Principaux résultats et commentaires
Hollander <i>et al.</i> (2003a) [45] ¹	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	348	Doses fixées : 20, 40 et 60 mg	Placebo	12 semaines	NP	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 16% sous 20 mg, de 25% sous 40 mg, de 29% sous 60 mg de paroxétine et de 13% sous placebo (différence NS entre 20 mg et le placebo).
Hollander <i>et al.</i> (2003a) [45] ¹	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	105 répondeurs	Doses fixées : 20, 40 et 60 mg	Placebo	6 mois	Rechute : Retour au score initial de la Y-BOCS	9,4% des patients sous paroxétine et 21,6% sous placebo ont rechuté.

¹ : Données issues de la même étude ; Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale ; NP : Non précisé ; NS : Non significatif.

Tableau 5. Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la sertraline dans le TOC.

Auteurs	Nature de l'étude	Nombre de patients	Dose moyenne en mg/j	Molécules de comparaison	Durée du suivi	Critère d'efficacité utilisé	Principaux résultats et commentaires
Jenike <i>et al.</i> (1990) [55]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	19	200	Placebo	10 semaines	NP	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 9,6% sous sertraline et de 2,1% sous placebo (différence NS).
Chouinard <i>et al.</i> (1990) [12]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	87	180	Placebo	8 semaines	NP	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 16,1% sous sertraline et de 6,5% sous placebo.
Greist <i>et al.</i> ¹ (1995a) [39]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	324	Doses fixées : 50, 100 et 200 mg	Placebo	12 semaines	NP	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 23,4% sous sertraline et de 14,6% sous placebo (différence NS pour le groupe 100 mg).
Greist <i>et al.</i> ¹ (1995b) [40]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	118 répondeurs	Doses fixées : 50, 100 et 200 mg	Placebo	1 an	NP	Poursuite de l'amélioration symptomatique sous sertraline. Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 28,4% sous 50 mg, de 17,8% sous 100 mg, de 26,3% sous 200 mg de sertraline et de 11,9% sous placebo (différence NS pour le groupe 100 mg).
Kronig <i>et al.</i> (1999) [72]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	167	165	Placebo	12 semaines	NP	Amélioration moyenne de la Y-BOCS significativement plus importante sous sertraline que sous place (chiffres NP).
Koran <i>et al.</i> (2002) [68]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	227	187	Placebo	52 semaines sous sertraline ; puis 28 semaines sous sertraline ou placebo	Rechute : Augmentation de 5 points du score de la Y-BOCS et Y-BOCS ≥ 20	9% des patients sous sertraline et 24% sous placebo ont arrêté leur participation pour rechute ou réponse insuffisante. Aggravation des scores de Y-BOCS sous placebo, maintien du bénéfice thérapeutique sous sertraline.

¹ : Données issues de la même étude ; Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale ; NP : Non précisé ; NS : Non significatif.

Tableau 6. Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la fluvoxamine dans le TOC.

Auteurs	Nature de l'étude	Nombre de patients	Dose moyenne en mg/j	Molécules de comparaison	Durée du suivi	Critère d'efficacité utilisé	Principaux résultats et commentaires
Perse <i>et al.</i> (1987) [102]	Etude croisée, en randomisée, en double insu	16	≤ 150	Placebo	20 semaines	NP	Amélioration moyenne de la SCL-90 OCS de 38% sous fluvoxamine et aggravation moyenne de 5% sous placebo.
Goodman <i>et al.</i> (1989a) [32]	Etude contrôlée, en randomisée, en double insu	42	255	Placebo	6-8 semaines	NP	42,8% des patients sous fluvoxamine et 0% sous placebo sont « fortement » ou « très fortement » améliorés à la CGIS.
Hollander <i>et al.</i> (2003b) [46]	Etude contrôlée, en randomisée, en double insu	253	271	Placebo	12 semaines	Réponse : réduction ≥ 35% de la Y-BOCS	45% des patients sous fluvoxamine et 30% sous placebo sont répondeurs.

SCL-90 OCS : SCL-90 Obsessive Compulsive Scale ; CGIS : Clinician Global Improvement Scale ; Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale ; NP : Non précisé.

Tableau 7. Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité du citalopram dans le TOC.

Auteurs	Nature de l'étude	Nombre de patients	Dose moyenne en mg/j	Molécules de comparaison	Durée du suivi	Critère d'efficacité utilisé	Principaux résultats et commentaires
Montgomery <i>et al.</i> (2001) [93]	Etude contrôlée, en randomisée, en double insu	401	Dose fixée : 20, 40 ou 60 mg	Placebo	12 semaines	Réponse partielle : réduction $\geq 25\%$ de la Y-BOCS	57,4% des patients sous 20 mg, 52% sous 40 mg, 65% sous 60 mg de citalopram et 36,6% sous placebo sont partiellement répondeurs.

Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale.

Tableau 8. Récapitulatif des essais contrôlés comparant l'efficacité des ISRS et de la clomipramine dans le TOC.

Auteurs	Nature de l'étude	Nombre de patients	ISRS en mg/j	Clomipramine en mg/j	Durée du suivi	Critère d'efficacité utilisé	Principaux résultats et commentaires
Fluoxétine versus clomipramine							
Pigott <i>et al.</i> (1990) [104]	Etude croisée, randomisée, en double insu	11	75	209	10 semaines	NP	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 41,7% sous clomipramine et de 30,2% sous fluoxétine (différence NS).
Lopez-Ibor <i>et al.</i> (1996) [77]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	55	40	150	8 semaines	Réponse : réduction $\geq 35\%$ de la Y-BOCS	55% des patients sous clomipramine et 32% sous fluoxétine sont répondeurs (différence NS).
Paroxétine versus clomipramine							
Zohar <i>et al.</i> (1996) [135]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	292	37,5	113,1	12 semaines	Réponse partielle : réduction $\geq 25\%$ de la Y-BOCS	55% des patients sont partiellement répondeurs dans les deux groupes.
Fluvoxamine versus clomipramine							
Freeman <i>et al.</i> (1994) [28]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	66	200	200	10 semaines	NP	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 31% sous clomipramine et de 33% sous fluvoxamine (différence NS).
Koran <i>et al.</i> (1996) [63]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	79	255	201	10 semaines	Réponse partielle : réduction $\geq 25\%$ de la Y-BOCS	54% des patients sous clomipramine et 56% sous fluvoxamine sont partiellement répondeurs (différence NS).
Mundo <i>et al.</i> (2000) [96]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	128	212	206	10 semaines	Réponse : réduction $\geq 35\%$ de la Y-BOCS	67% des patients sous clomipramine et 60% sous fluvoxamine sont répondeurs (différence NS).

Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale ; NP : Non précisé ; NS : Non significatif.

Tableau 9. Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité de la venlafaxine dans le TOC.

Auteurs	Nature de l'étude	Nombre de patients	Dose moyenne en mg/j	Molécules de comparaison (dose en mg/j)	Durée du suivi	Critère d'efficacité utilisé	Principaux résultats et commentaires
Albert <i>et al.</i> (2002) [2]	Etude contrôlée, en randomisée, en simple insu	73	265	Clomipramine (168)	12 semaines	Réponse : réduction $\geq 35\%$ de la Y-BOCS	34,6% des patients sous venlafaxine et 42,6% sous clomipramine sont répondeurs (différence NS).
Denys <i>et al.</i> ¹ (2003) [20]	Etude contrôlée, en randomisée, en double insu	150	300	Paroxétine (60)	12 semaines	Réponse : réduction $\geq 35\%$ de la Y-BOCS	37% des patients sous venlafaxine et 44% sous paroxétine sont répondeurs (différence NS).
Denys <i>et al.</i> ¹ (2004) [21]	Etude contrôlée, en randomisée, en double insu	43 non-répondeurs	300	Paroxétine (60)	12 semaines	Réponse partielle : réduction $\geq 25\%$ de la Y-BOCS	19% des patients sous venlafaxine et 56% sous paroxétine sont partiellement répondeurs. Pas de diminution significative du score de la Y-BOCS dans le groupe venlafaxine.

¹ : Données issues de la même étude ; Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale ; NS : Non significatif.

Tableau 10. Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité des stratégies d'association antipsychotiques-IRS chez les sujets non-répondeurs à la monothérapie.

Auteurs	Nature de l'étude	Nombre de patients	Dose moyenne (en mg/j)	Molécules de comparaison	Durée du suivi	Critère d'efficacité utilisé	Principaux résultats et commentaires
Haloperidol-IRS							
McDougle <i>et al.</i> (1994) [86]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	34	6,2	Placebo-IRS	4 semaines	Réponse : réduction $\geq 35\%$ de la Y-BOCS	64,7% des patients sous haloperidol-IRS et 0% sous placebo-IRS sont répondeurs. 100% des patients avec une maladie de Gilles de la Tourette (n=8) ont répondu au traitement.
Olanzapine-IRS							
Bytritsky <i>et al.</i> (2004) [10]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	26	11,2	Placebo-IRS	6 semaines	Réponse partielle : réduction $\geq 25\%$ de la Y-BOCS	46% des patients sous olanzapine-IRS et 0% sous placebo-IRS sont partiellement répondeurs.
Shapira <i>et al.</i> (2004) [118]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	44	6,1	Placebo-IRS	6 semaines	Réponse : réduction $\geq 35\%$ de la Y-BOCS	23% des patients sous olanzapine-IRS et 18% sous placebo-IRS sont répondeurs (différence NS). Adjonction de l'olanzapine après 8 semaines de traitement IRS, poursuite de l'effet IRS dans le groupe placebo.
Risperidone-IRS							
McDougle <i>et al.</i> (2000) [89]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	36	2,2	Placebo-IRS	6 semaines	Réponse : réduction $\geq 35\%$ de la Y-BOCS	50% des patients sous risperidone-IRS et 0% sous placebo-IRS sont répondeurs.
Hollander <i>et al.</i> (2003d) [48]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	16	2,25	Placebo-IRS	8 semaines	Réponse partielle : réduction $\geq 25\%$ de la Y-BOCS	40% des patients sous risperidone-IRS et 0% sous placebo-IRS sont partiellement répondeurs.
Li <i>et al.</i> (2005) [74]	Etude croisée, randomisée, en double insu	16	1	2 mg haloperidol-IRS Placebo-IRS	3 X 2 semaines	NP	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 37,9% sous risperidone-IRS, de 44,7% sous haloperidol-IRS et de 26,6% sous placebo-IRS. Amélioration significative du score de Y-BOCS sous placebo. Différence significative entre haloperidol et placebo, différence NS entre risperidone et placebo.

Quetiapine-IRS

Atmaca <i>et al.</i> (2002) [6]	Etude contrôlée, randomisée, en simple insu	27	91	Placebo-IRS	8 semaines	Réduction $\geq 60\%$ de la Y-BOCS	64,3% des patients sous quetiapine-IRS et 0% sous placebo-IRS remplissent le critère d'efficacité.
Carey <i>et al.</i> (2005) [11]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	42	168,7	Placebo-IRS	6 semaines	Réponse partielle : réduction $\geq 25\%$ de la Y-BOCS	40% des patients sous quetiapine-IRS et 47,6% sous placebo-IRS sont partiellement répondeurs. Taux de réponse inhabituellement élevé dans le groupe placebo malgré un traitement IRS d'au moins 12 semaines.

IRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale ; NP : Non précisé ; NS : Non significatif.

Tableau 11. Récapitulatif des essais contrôlés évaluant l'efficacité des stratégies d'association médicamenteuse avec les IRS chez les sujets non-répondeurs à la monothérapie*.

Auteurs	Nature de l'étude	Nombre de patients	Dose moyenne (en mg/j)	Molécules de comparaison	Durée du suivi	Critère d'efficacité utilisé	Principaux résultats et commentaires
Lithium-IRS							
McDougle <i>et al.</i> (1991) [84]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	20	954,5	Placebo-IRS	2 semaines	Réponse : réduction $\geq 35\%$ de la Y-BOCS	Un patient sous lithium-IRS et aucun sous placebo-IRS est répondeur.
McDougle <i>et al.</i> (1991) [84]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	10	NP Lithémie moyenne : 0,79 mmol/l	Placebo-IRS	4 semaines	Réponse : réduction $\geq 35\%$ de la Y-BOCS	Aucun patient des deux groupes n'est répondeur.
Pigott <i>et al.</i> (1991) [105]	Etude croisée, randomisée, en double insu	16	1034	25 µg T3-IRS	4 semaines	Réponse partielle : réduction $\geq 25\%$ de la Y-BOCS	12,5% des patients sous lithium-IRS et 6,2% sous T3-IRS sont partiellement répondeurs. Amélioration de la symptomatologie dépressive sous lithium, mais pas sous T3.
Buspirone-IRS							
Pigott <i>et al.</i> (1992a) [106]	Etude croisée, non randomisée, en double insu	14	57	Placebo-IRS	10 semaines	Réponse partielle : réduction $\geq 25\%$ de la Y-BOCS	28,5% (n=4) des patients sous buspirone-IRS et 0% sous placebo-IRS sont partiellement répondeurs.
McDougle <i>et al.</i> (1993) [85]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	33	59,2	Placebo-IRS	6 semaines	Réponse : réduction $\geq 35\%$ de la Y-BOCS	10,5% des patients sous buspirone-IRS et 14,2% sous placebo-IRS sont répondeurs.
Grady <i>et al.</i> (1993) [37]	Etude croisée, randomisée, en double insu	13	60	Placebo-IRS	4 semaines	Réponse partielle : réduction $\geq 25\%$ de la Y-BOCS	Un patient sous buspirone-IRS et aucun sous placebo-IRS est partiellement répondeur.
Pindolol-IRS							
Dannon <i>et al.</i> (2000) [17]	Etude contrôlée, randomisée, en double insu	14	7,5	Placebo-IRS	6 semaines	NP	Amélioration moyenne de la Y-BOCS de 25,7% sous pindolol-IRS et de 7,7% sous placebo.

* : Dans ce tableaux, ne figurent pas les études concernant le clonazepam car cette benzodiazépine n'a pas été étudiée en association avec un IRS ; IRS : Inhibiteur de la recapture de la sérotonine ; Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale ; T3 : Triiodothyronine ; NP : Non précisé.

Tableau 12. Posologies efficaces des IRS
dans le TOC.

IRS	Posologies (mg/j)
Clomipramine	150-250
Fluoxetine	40-80
Paroxetine	40-60
Sertraline	150-200
Fluvoxamine	200-300
Citalopram	20-60

IRS : inhibiteur de la recapture de la sérotonine.

Annexe C : Matériels supplémentaires de l'article « Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder »

Meta-analysis of brain volume changes in obsessive-compulsive disorder

JY Rotge, D Guehl, B Dilharreguy, J Tignol, B Bioulac, M Allard, P Burbaud, B Aouizerate.

Supplementary Materials**Supplementary results**

Meta-analyses are presented in detail for each brain volume, as follows: whole brain volume (Figure S1), intra-cranial volume (Figure S2), gray matter volume (Figure S3), prefrontal cortex volume (Figure S4), left and right ACC volumes (Figures S5 A, B), left and right OFC volumes (Figures S6 A, B), left and right thalamus volumes (Figures S7 A, B), left and right putamen volumes (Figures S8 A, B), total, left and right caudate nucleus volumes (Figures S9 A, B, C).

Funnel plots were generated for the whole brain volume, intracranial volume, left and right OFC volumes, left and right thalamus volumes, and the left and right caudate nucleus volumes (Figures S10-18). No asymmetry was detected in funnel plots.

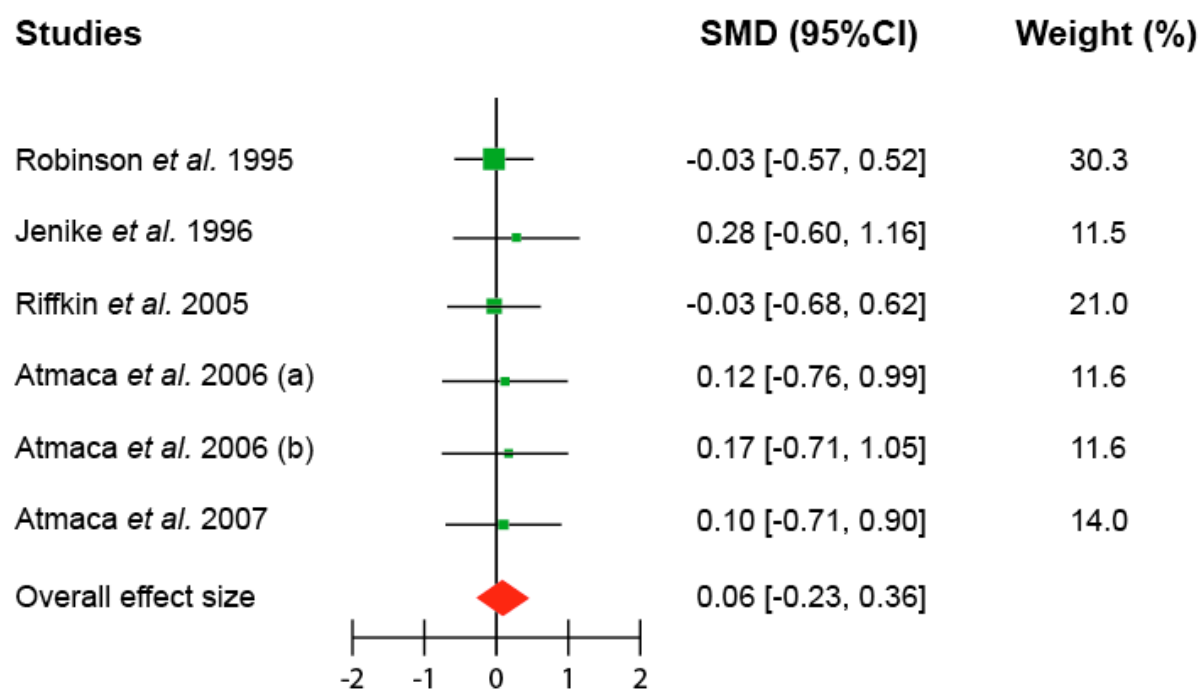


Figure S1. Standardized Mean Difference (SMD) of whole brain volume in OCD patients relative to healthy control subjects. Error bars indicate 95% confidence interval (95% CI). (a) corresponds to the treatment-refractory patients' group and (b) to the treatment-responding patients' group.

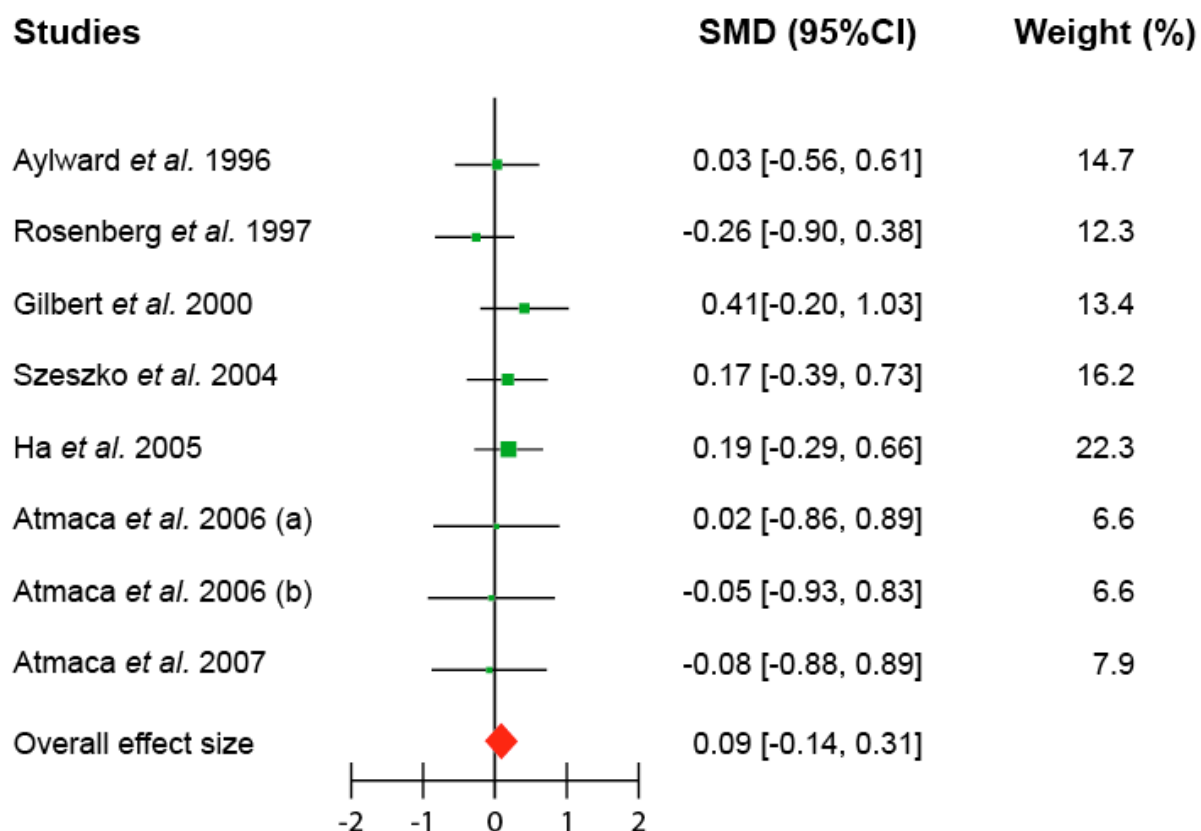


Figure S2. Standardized Mean Difference (SMD) of intra-cranial volume in OCD patients relative to healthy control subjects. Error bars indicate 95% confidence interval (95% CI). (a) corresponds to the treatment-refractory patients' group and (b) to the treatment-responding patients' group.

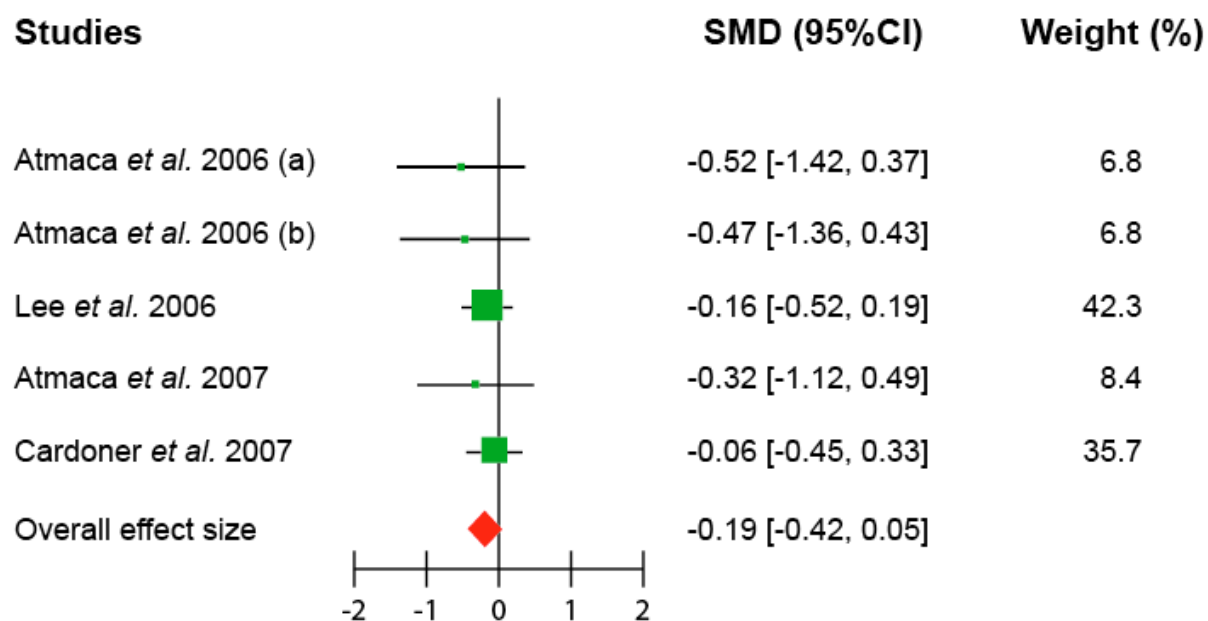


Figure S3. Standardized Mean Difference (SMD) of gray matter volume in OCD patients relative to healthy control subjects. Error bars indicate 95% confidence interval (95% CI). (a) corresponds to the treatment-refractory patients' group and (b) to the treatment-responding patients' group.

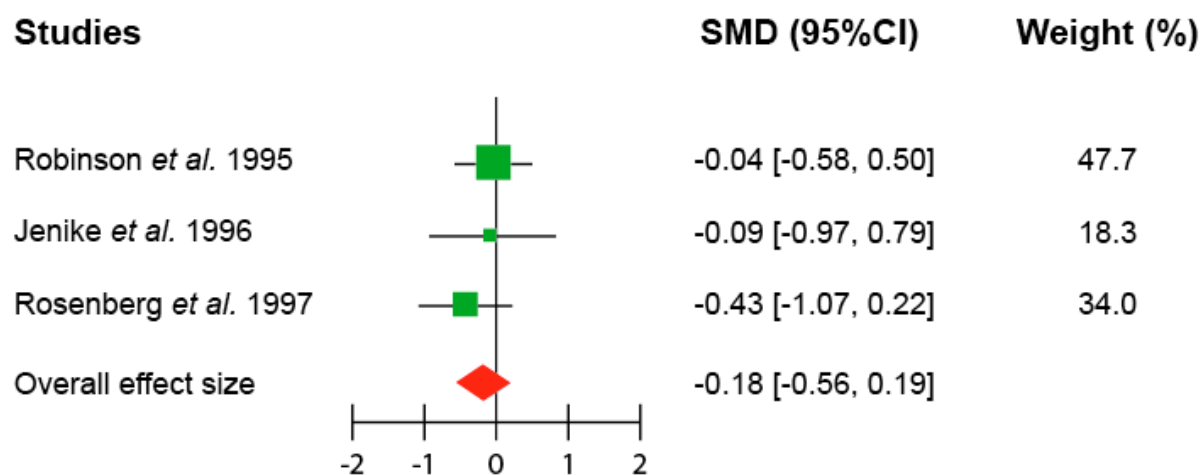
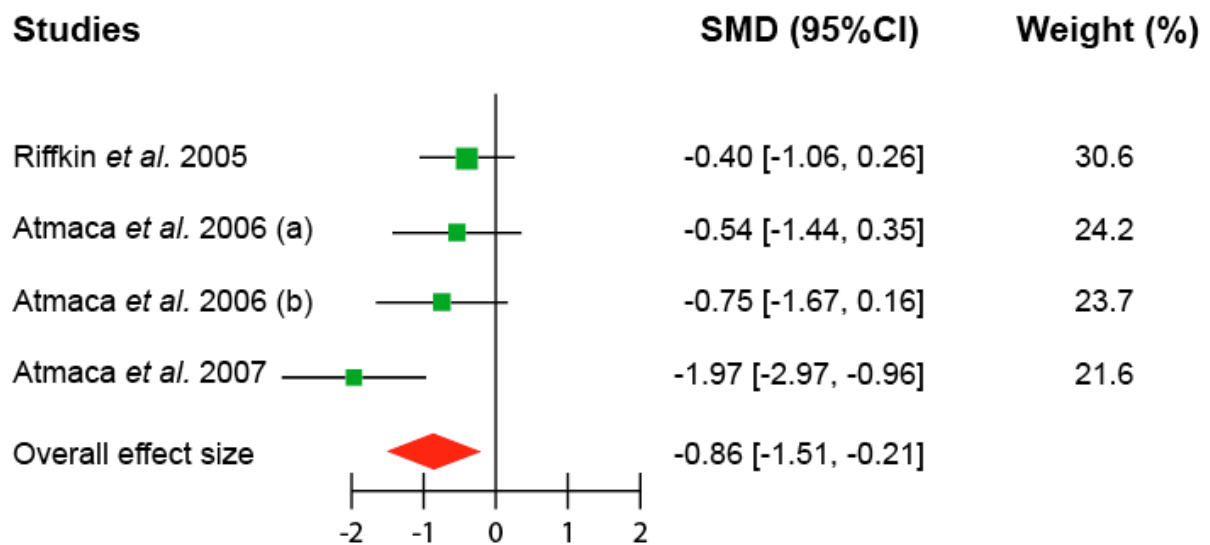
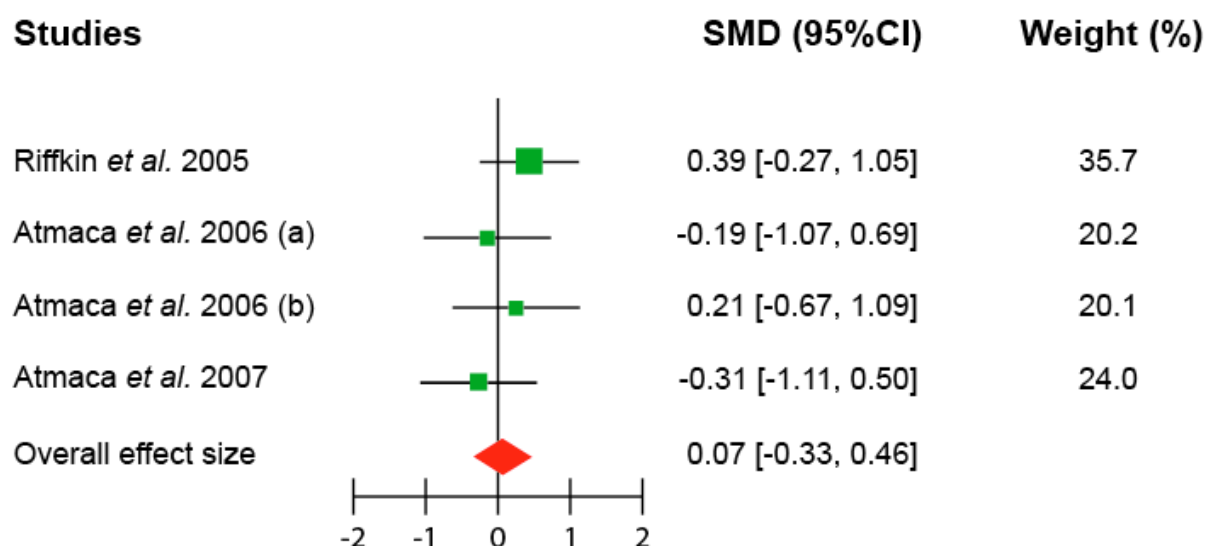
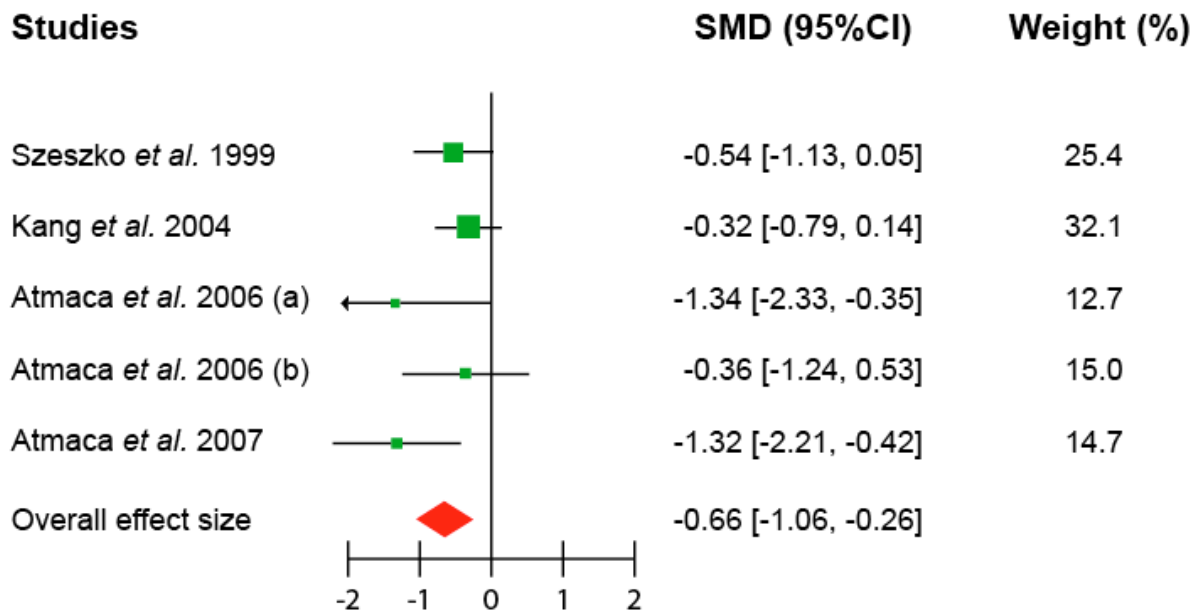
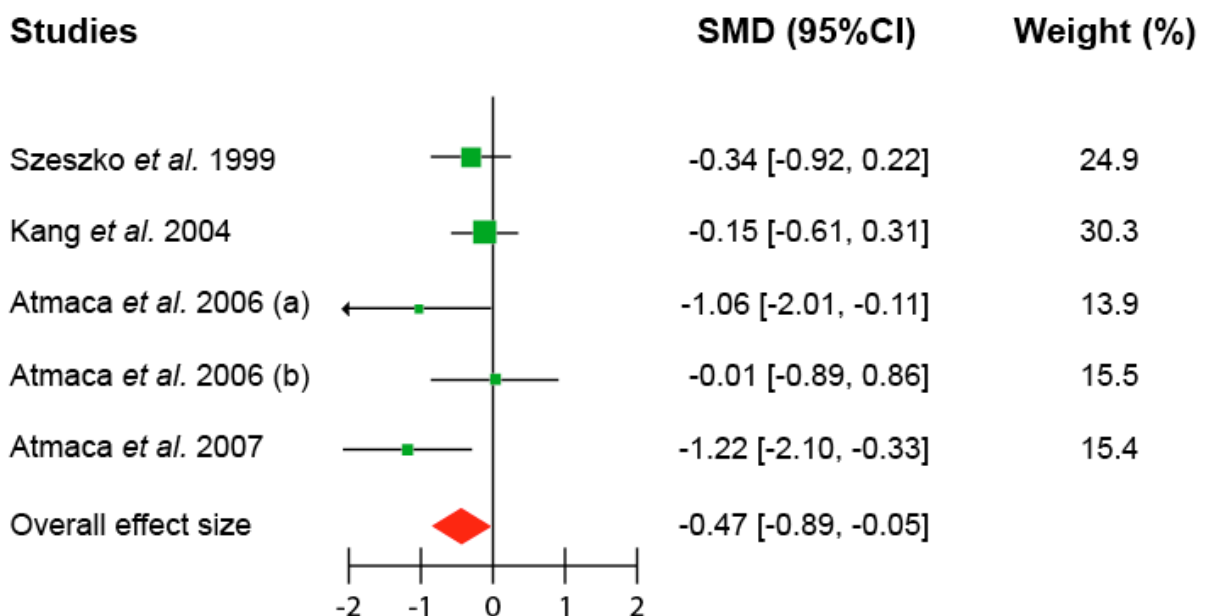


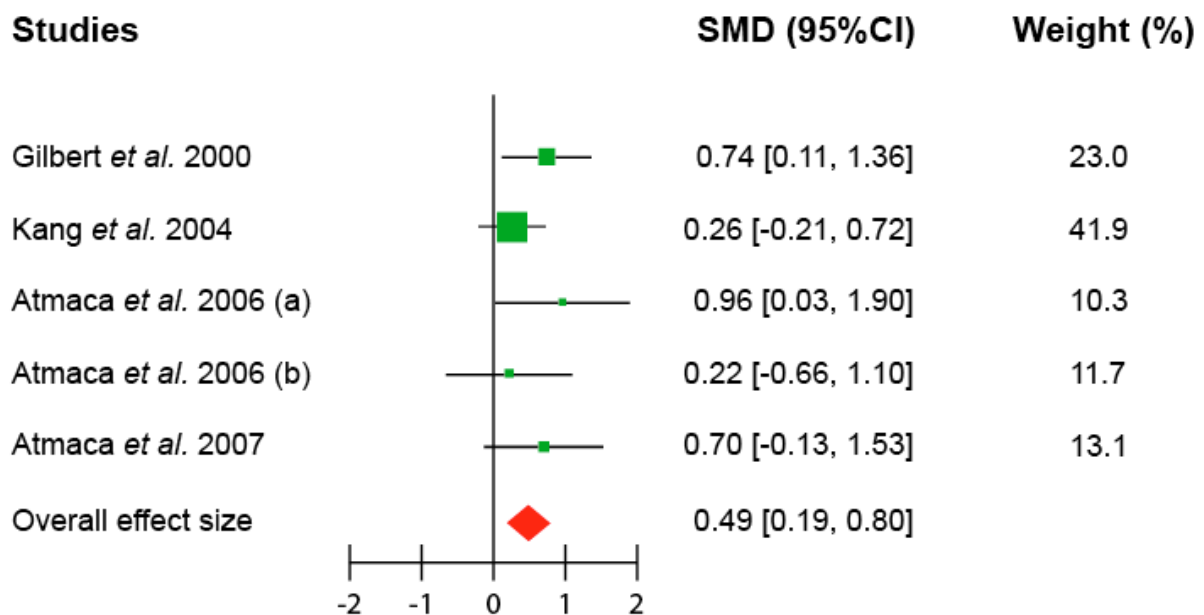
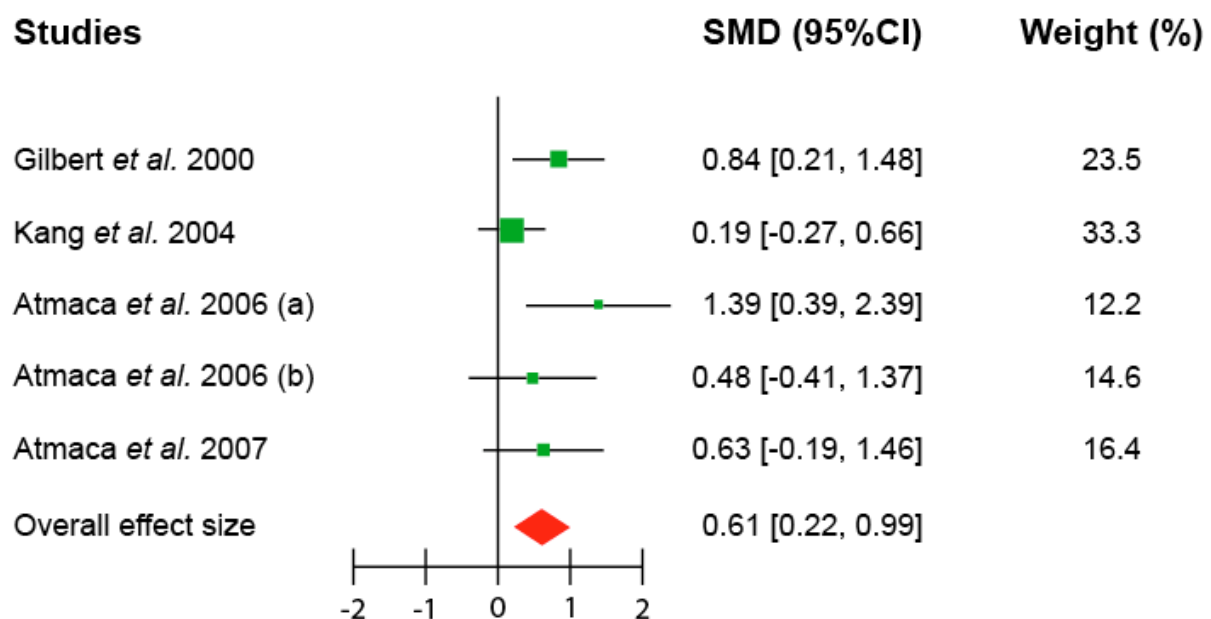
Figure S4. Standardized Mean Difference (SMD) of prefrontal cortex volume in OCD patients relative to healthy control subjects. Error bars indicate 95% confidence interval (95% CI).

A**B**

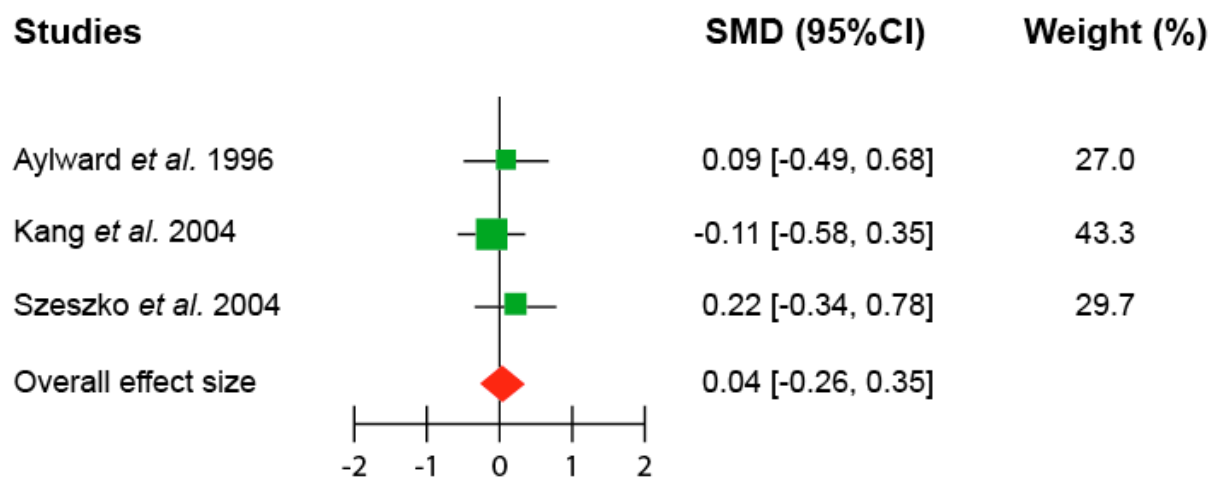
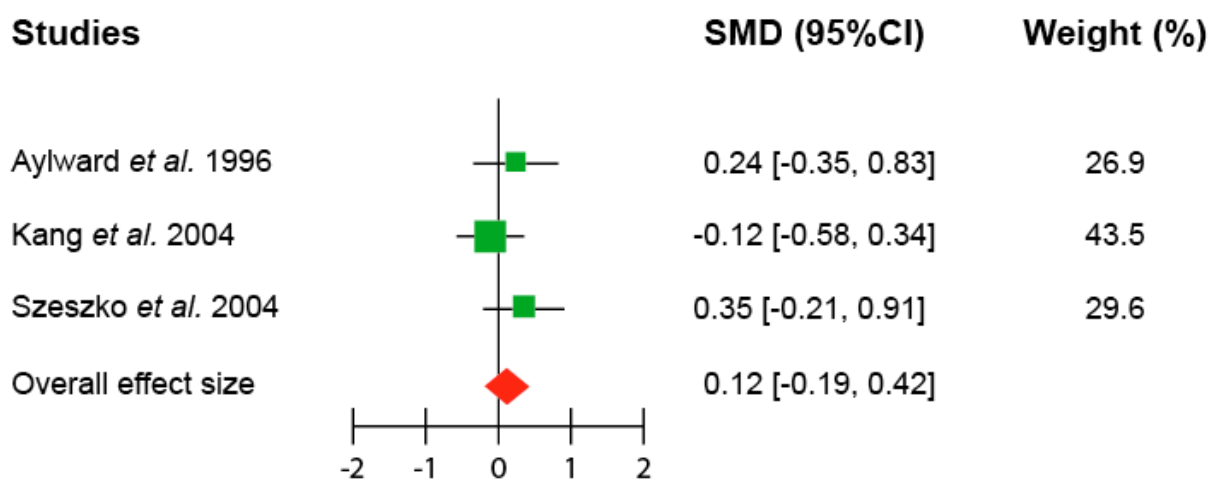
Figures S5. Standardized Mean Difference (SMD) of left (**A**) and right (**B**) anterior cingulate cortex volumes in OCD patients relative to healthy control subjects. Error bars indicate 95% confidence interval (95% CI). (a) corresponds to the treatment-refractory patients' group and (b) to the treatment-responding patients' group.

A**B**

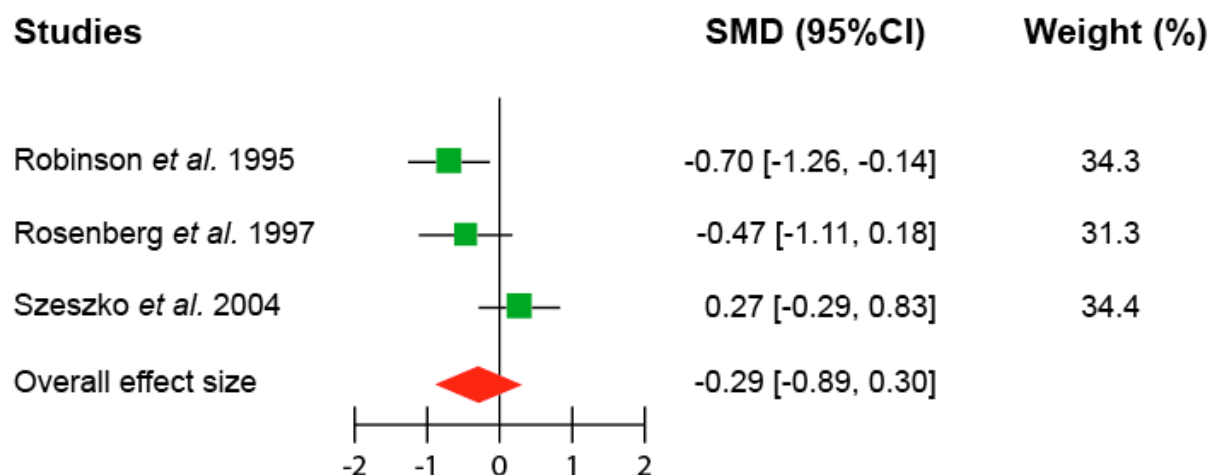
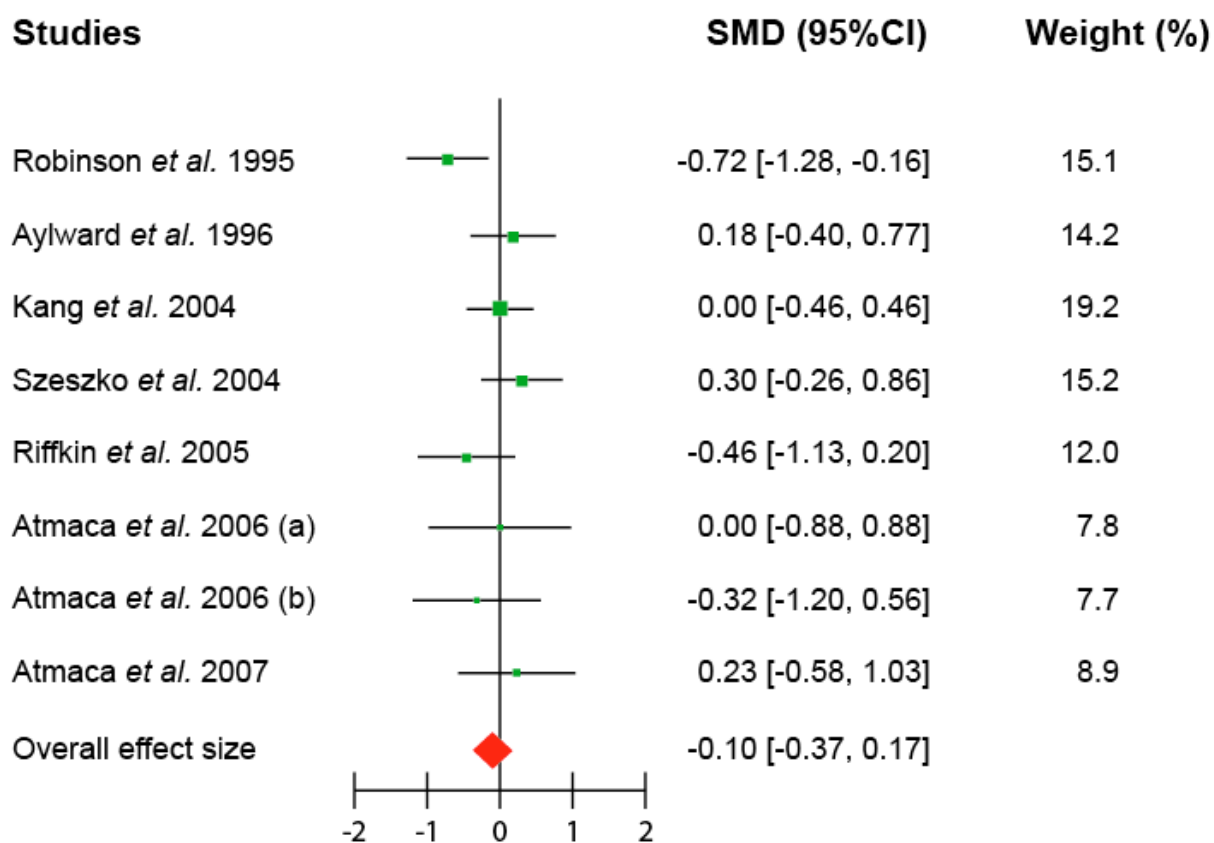
Figures S6. Standardized Mean Difference (SMD) of left (**A**) and right (**B**) orbitofrontal cortex volumes in OCD patients relative to healthy control subjects. Error bars indicate 95% confidence interval (95% CI). (a) corresponds to the treatment-refractory patients' group and (b) to the treatment-responding patients' group.

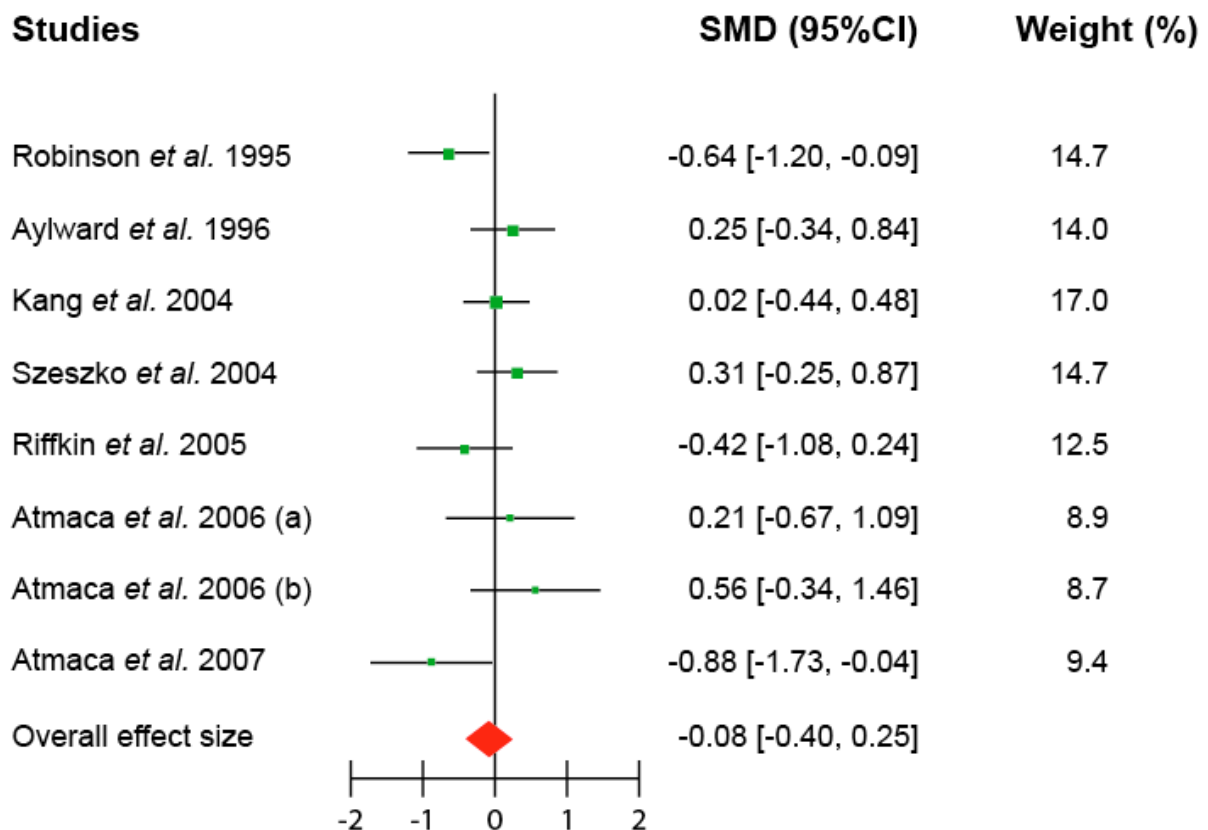
A**B**

Figures S7. Standardized Mean Difference (SMD) of left (**A**) and right (**B**) thalamus volumes in OCD patients relative to healthy control subjects. Error bars indicate 95% confidence interval (95% CI). (a) corresponds to the treatment-refractory patients' group and (b) to the treatment-responding patients' group.

A**B**

Figures S8. Standardized Mean Difference (SMD) of left (**A**) and right (**B**) putamen volume in OCD patients relative to healthy control subjects. Error bars indicate 95% confidence interval (95% CI).

A**B**

C

Figures S9. Standardized Mean Difference (SMD) of total (A), left (B) and right (C) caudate nucleus volumes in OCD patients relative to healthy control subjects. Error bars indicate 95% confidence interval (95% CI).

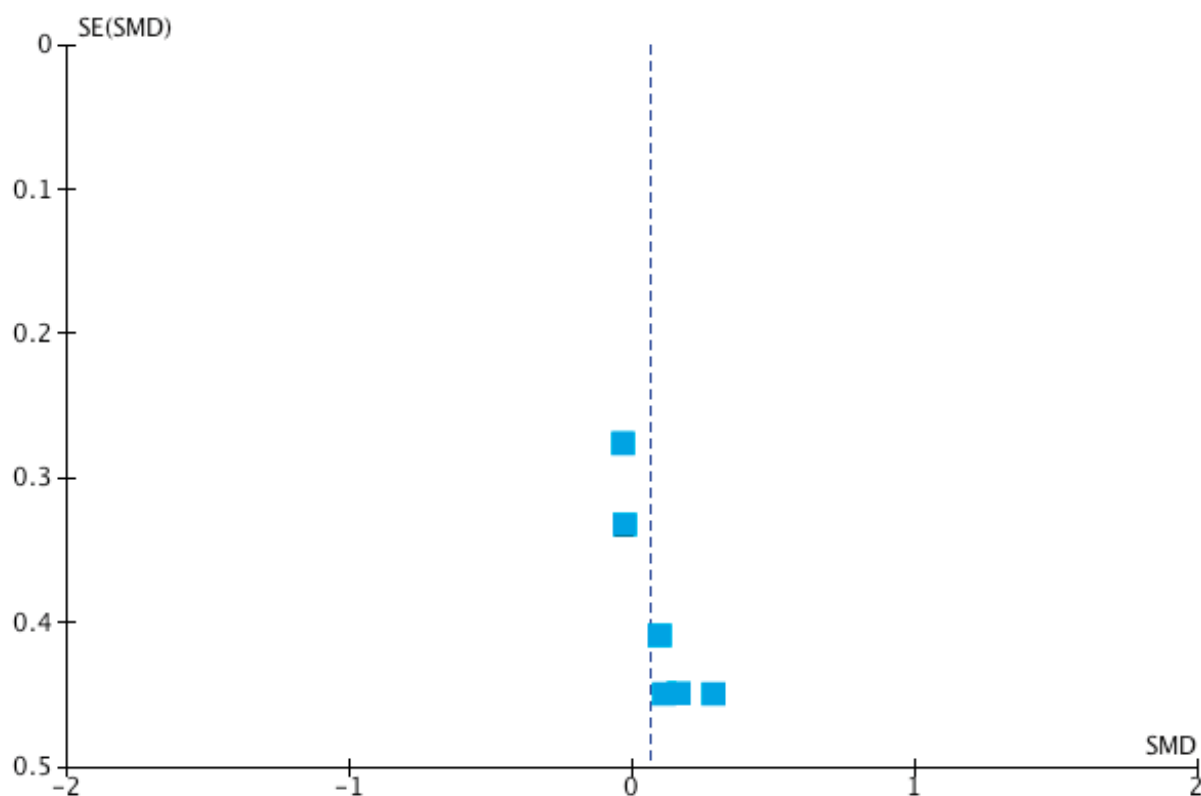


Figure S10. Funnel plot graph for the meta-analysis corresponding to the whole brain volume, which plots the standard error (SE) of each standardized mean difference (SMD) against the SMD calculated for each individual study.

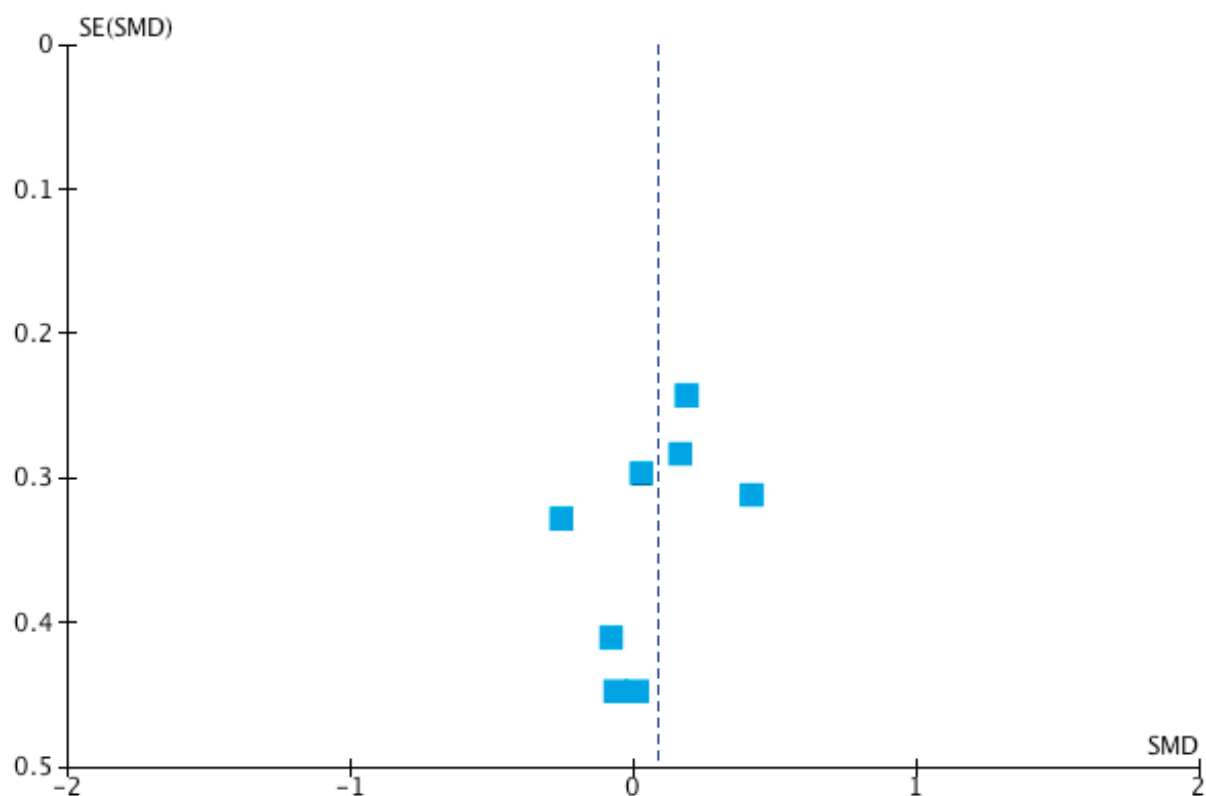


Figure S11. Funnel plot graph for the meta-analysis corresponding to the intracranial volume. The standard error (SE) of each standardized mean difference (SMD) was plotted against the SMD calculated for each individual study.

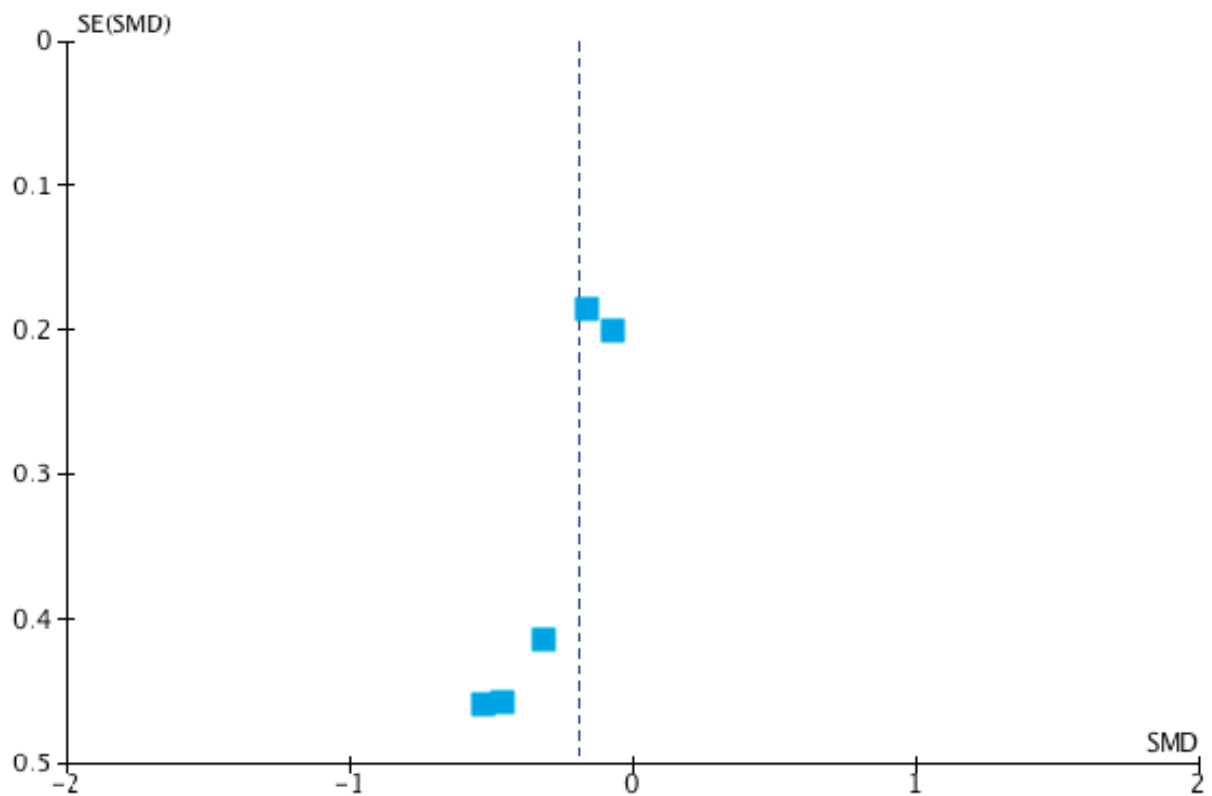


Figure S12. Funnel plot graph for the meta-analysis corresponding to the gray matter volume. The standard error (SE) of each standardized mean difference (SMD) was plotted against the SMD calculated for each individual study.

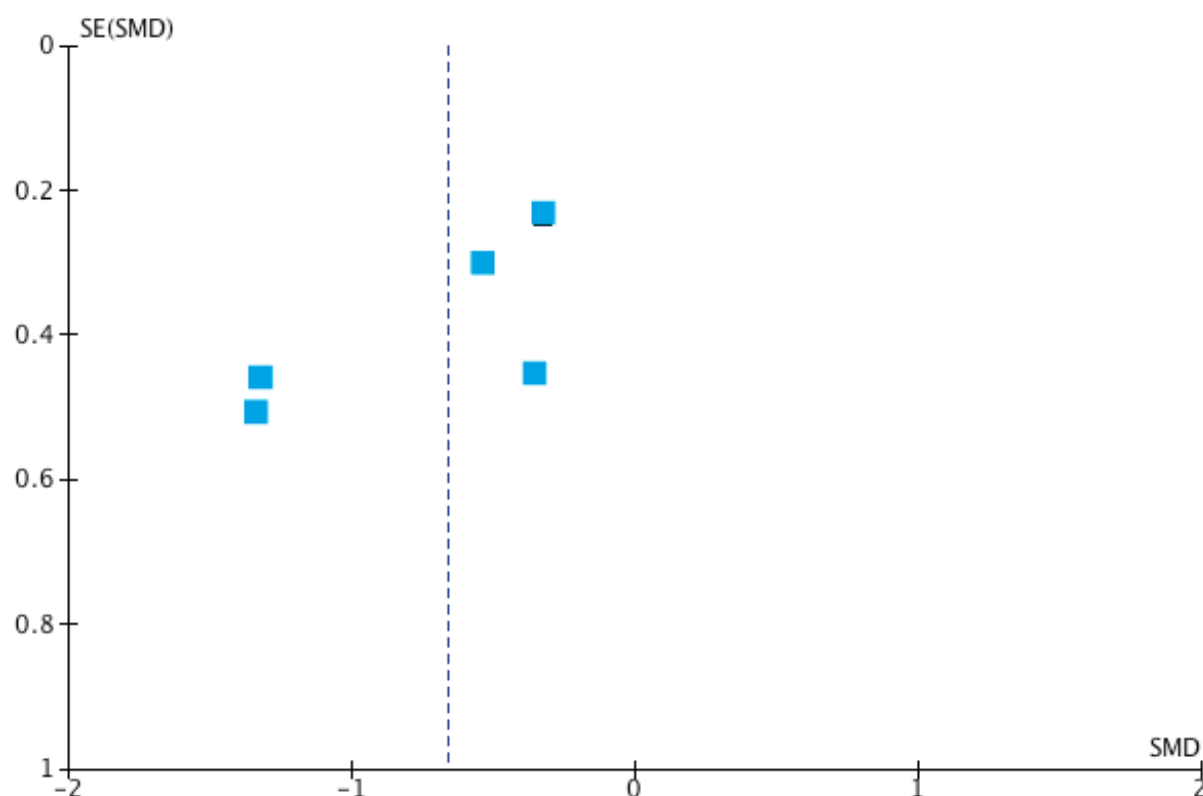


Figure S13. Funnel plot graph for the meta-analysis corresponding to the left orbitofrontal cortex. The standard error (SE) of each standardized mean difference (SMD) was plotted against the SMD calculated for each individual study.

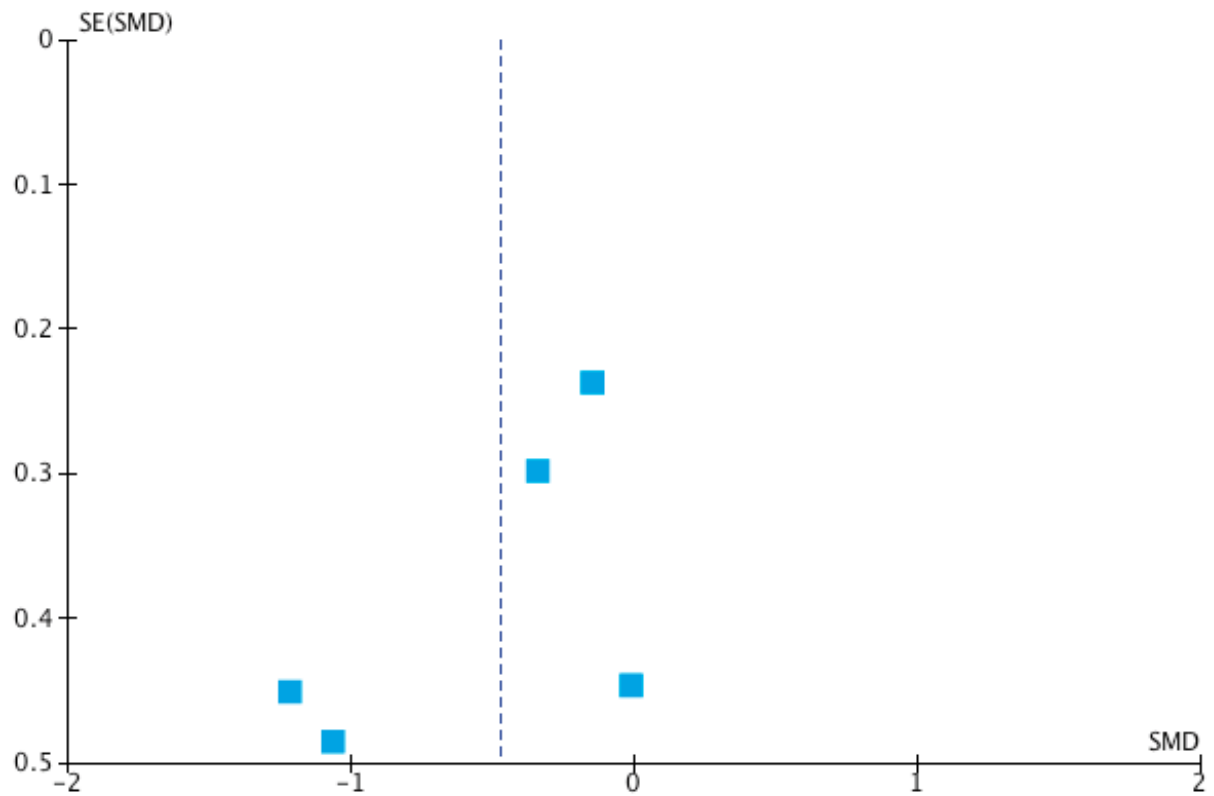


Figure S14. Funnel plot graph for the meta-analysis corresponding to the right orbitofrontal cortex. The standard error (SE) of each standardized mean difference (SMD) was plotted against the SMD calculated for each individual study.

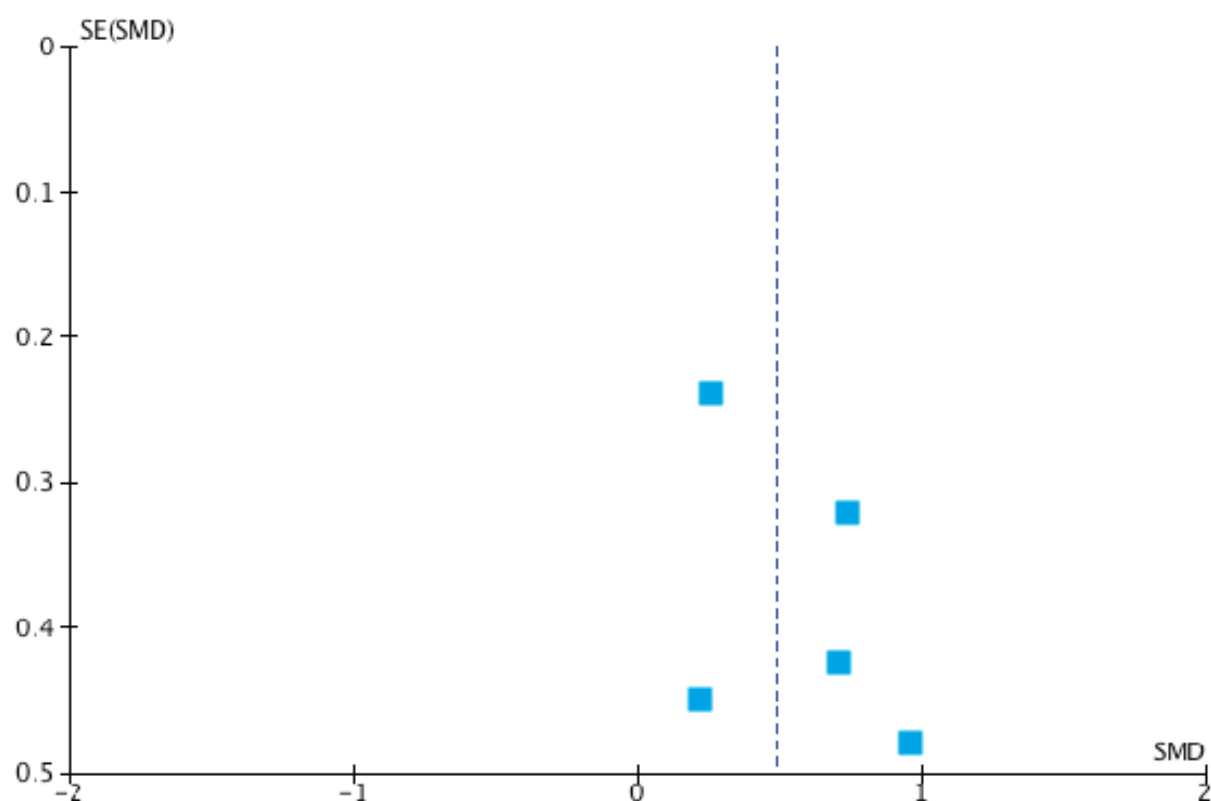


Figure S15. Funnel plot graph for the meta-analysis corresponding to the left thalamus. The standard error (SE) of each standardized mean difference (SMD) was plotted against the SMD calculated for each individual study.

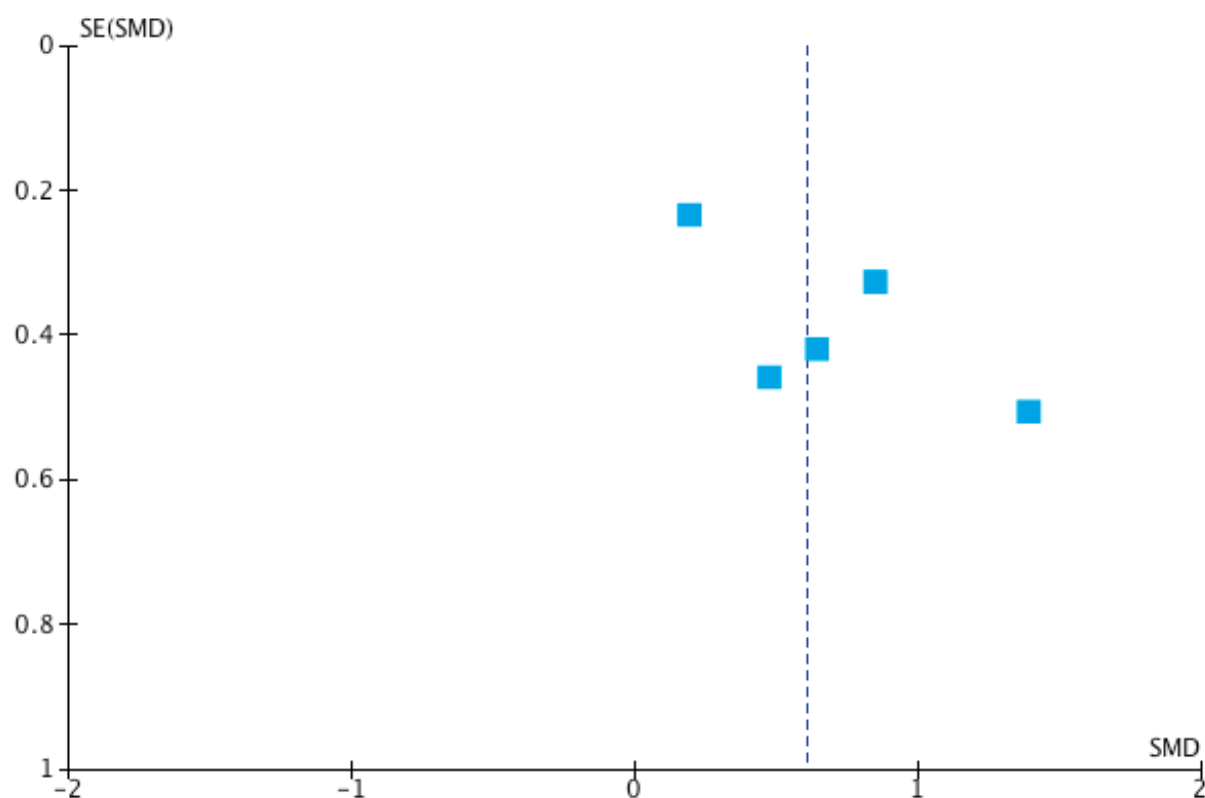


Figure S16. Funnel plot graph for the meta-analysis corresponding to the right thalamus. The standard error (SE) of each standardized mean difference (SMD) was plotted against the SMD calculated for each individual study.

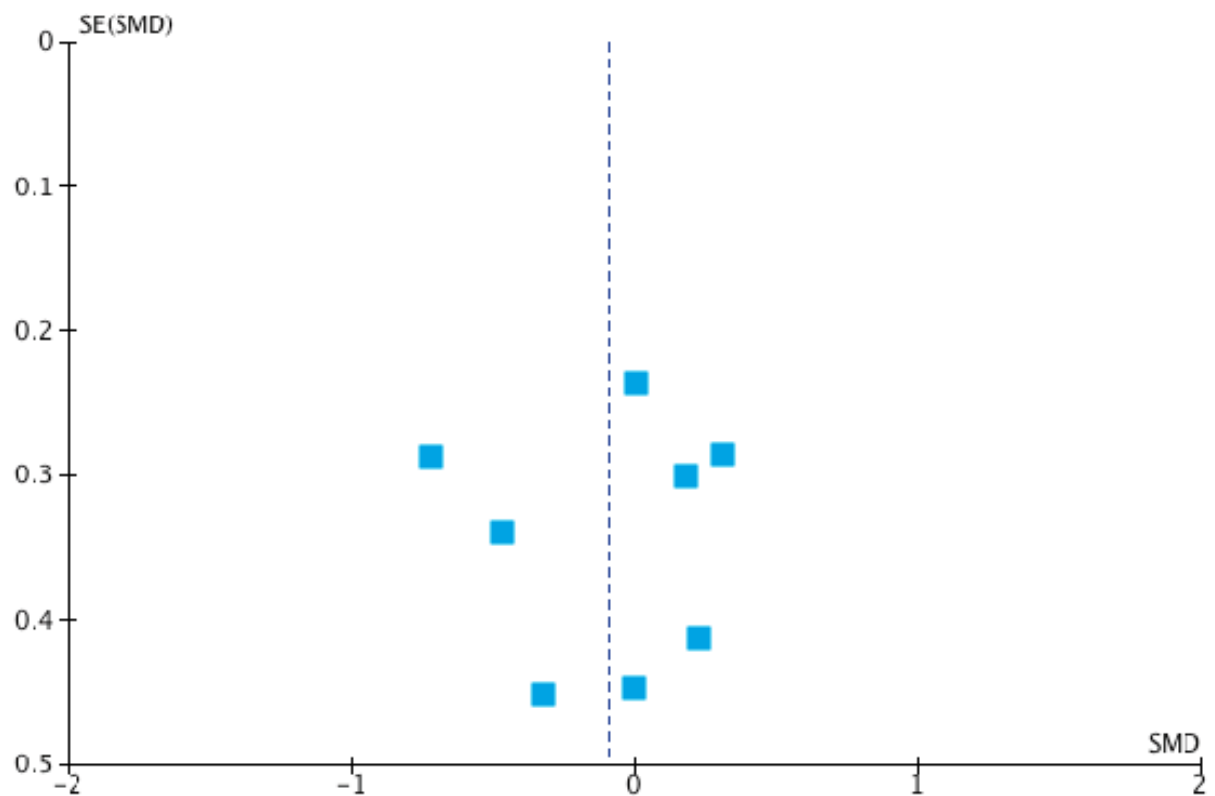


Figure S17. Funnel plot graph for the meta-analysis corresponding to the left caudate nucleus. The standard error (SE) of each standardized mean difference (SMD) was plotted against the SMD calculated for each individual study.

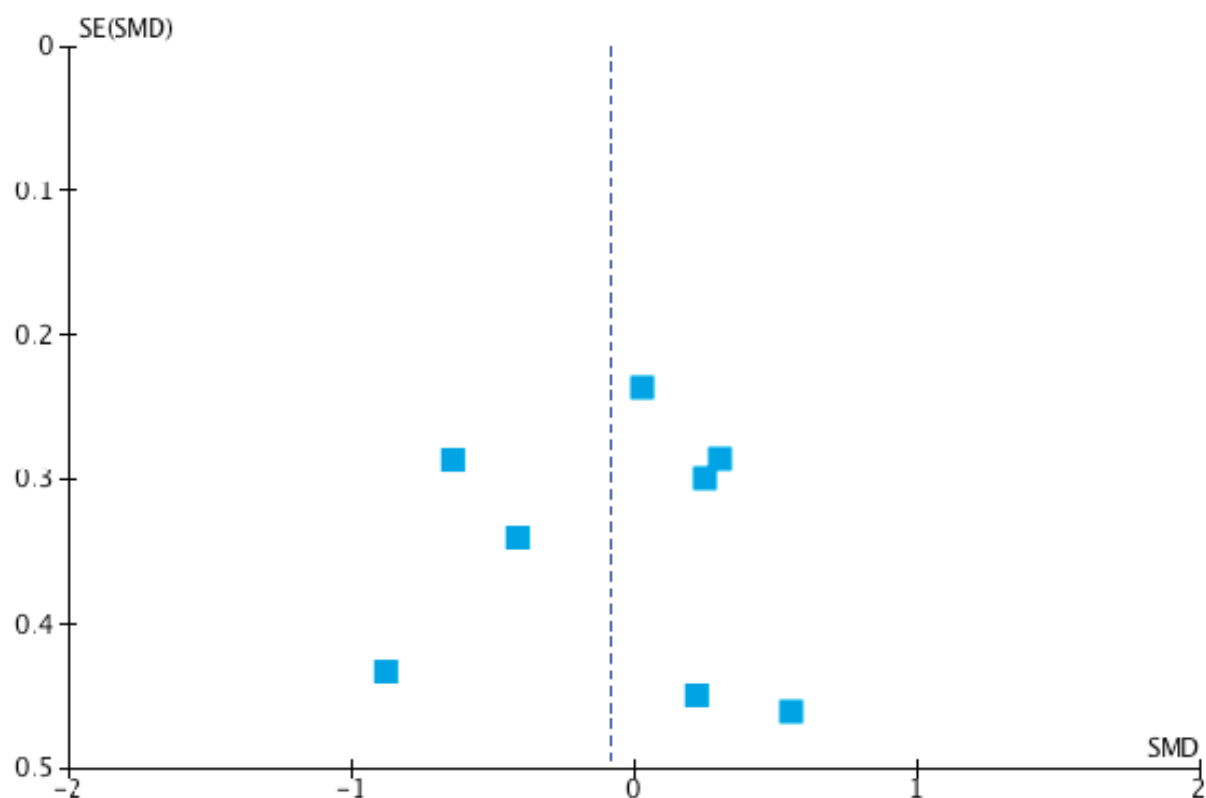


Figure S18. Funnel plot graph for the meta-analysis corresponding to the right caudate nucleus. The standard error (SE) of each standardized mean difference (SMD) was plotted against the SMD calculated for each individual study.

