

## DOSSIER : LE TROUBLE OBSESSIONNEL COMPULSIF

# Approches thérapeutiques dans le trouble obsessionnel compulsif

B. Millet <sup>b,\*</sup>, N. Jaafari <sup>a</sup>

<sup>a</sup> Service hospitalo-universitaire de psychiatrie adulte, université de Rennes-I, France

<sup>b</sup> Centre hospitalier Guillaume-Régner, 108, avenue du Général-Leclerc, BP 226, 35011 Rennes cedex, France

Disponible sur internet le 05 juin 2004

L'estimation de la prévalence vie entière du trouble obsessionnel compulsif (TOC) varie entre 2,5 et 4 % [51]. Il s'agit donc d'un trouble psychiatrique fréquent, souvent invalidant. Les patients attendent plusieurs années (en moyenne sept ans) avant de consulter un psychiatre. Ce retard s'explique, entre autres, par le sentiment de honte éprouvé par des patients conscients de leur maladie, soumis à des pensées incoercibles et des comportements qu'ils ne peuvent pas contenir. La peur d'être considéré comme un « fou », l'absurdité perçue par les autres comme par eux-mêmes constituent des caractéristiques du trouble. Le début de cette pathologie est souvent progressif, des symptômes obsessionnels compulsifs (SOC) précédant l'établissement définitif du diagnostic. Chez les sujets à âge de début tardif, le TOC se déclenche souvent de façon brutale à la suite d'un traumatisme, d'un événement important, d'une dépression [40]. L'évolution est chronique dans 80 % des cas.

Le traitement médicamenteux, les approches psychothérapeutiques seront successivement abordées. Les stratégies de stimulation seront ensuite présentées en tant que perspectives d'avenir dans le traitement des formes résistantes de TOC.

## I. TRAITEMENTS PHARMACOLOGIQUES DU TOC

### I.1. Les inhibiteurs du recaptage de la sérotonine

L'hypothèse sérotoninergique dans le TOC s'appuie sur l'efficacité démontrée sur la symptomatologie obsessionnelle des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine

### Tableau I

Effets indésirables de la clomipramine

**Activité anticholinergique périphérique** : hyposialorrhée responsable d'une sécheresse de la bouche, rétention urinaire, constipation, troubles de l'accommodation, glaucome, tachycardie.

**L'action adrénolytique alpha périphérique** : hypotension artérielle pouvant entraîner une sédation, des lipothymies, vertiges, chutes et les troubles sexuels.

**L'action adrénomimétique** : palpitation, sueurs, bouffées de chaleur, syndrome tremblement-dysarthrie secondaire.

**L'action histaminique** : sédation, prise du poids.

**Toxicité cardiaque** : troubles du rythme, troubles de conduction (allongement de l'espace PR, aplatissement de l'espace PR, ralentissement de l'onde T, sous-décalage de l'onde T)

**Toxicité neurologique** : crise convulsive généralisée pour des doses > 300 mg, exceptionnellement polynévrites et névrite optique.

**Autres** : glaucome aigu, occlusion intestinale aiguë paralytique

IRS, comparés aux inhibiteurs mixtes [41]. Ces antidépresseurs doivent être utilisés en monothérapie en première intention dans cette pathologie [16]. La clomipramine a été le premier antidépresseur à montrer une efficacité dans cette pathologie. Son efficacité a été démontrée par rapport au placebo [5] et aux autres antidépresseurs non sérotoninergiques dans le TOC. Certaines méta-analyses suggèrent même une efficacité supérieure de la clomipramine sur les inhibiteurs spécifiques de la recapture de la sérotonine (ISRS) [16,60]. La clomipramine a une activité sérotoninergique, par le blocage du transporteur présynaptique de la sérotonine, une activité noradrénergique, en inhibant la recapture de la norépinéphrine, et une activité antagoniste sur les récepteurs histaminiques, muscariniques, adrénérgiques alpha I et sérotoninergiques 5-HT<sub>2</sub>. Ces dernières propriétés sont responsables des effets indésirables de cette molécule (Tableau I) qui justifient de prescrire la clomipramine en seconde intention derrière les ISRS (la fluoxétine, la fluvoxamine, la paroxétine, la sertraline et le citalopram). Certains auteurs proposent l'utilisa-

\* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : b.millet@ch-guillaumeregner.fr (B. Millet).

**Tableau 2**

Les différents IRS ayant prouvé leur efficacité dans les TOC

Type de produit	Clomipramine Anafranil	Citalopram Seropram	Fluoxétine Prozac	Fluvoxamine Floxyfral	Paroxetine Deroxat	Sertraline Zoloft
Posologie						
Début TTT (mg)	25	20	20	50	20	50
Maximale (mg)	75–250	40–60	40–60	200–300	40–60	150–225
Études démontrant l'efficacité	Collaborative Group 1991	Study Bejerot 1991	Tolléfson 1994	Goodman 1989	Zohar 1996	Chouinard 1990

tion de la clomipramine en l'absence d'efficacité de deux ou trois IRS.

Les TOC ont une évolution chronique. Ils nécessitent donc l'utilisation de traitements avec peu d'effets secondaires [50].

L'action de la clomipramine en administration intraveineuse chez les patients non répondeurs ou intolérants à la forme orale a été étudiée. Il semble que l'action de cette molécule sous forme intraveineuse soit plus rapide, plus efficace et mieux tolérée que la forme orale [8,29].

L'efficacité anti-obsessionnelle des IRS existe, indépendamment de leur effet antidépresseur. Ces molécules agissent en effet sur des patients souffrant de TOC, non déprimés, avec un délai d'action sur les symptômes obsessionnels plus long (8–12 semaines) que celui habituellement requis pour agir sur les symptômes dépressifs (3–6 semaines).

La durée initiale du traitement est de 12 à 24 mois. Au long cours, il est souvent possible de réduire la posologie initiale de 30 à 50 %. Cette réduction de la posologie doit se faire de 10 à 20 % tous les deux mois, ceci afin de trouver une posologie minimale efficace. Il ne faut pas hésiter à augmenter les doses ou à changer de molécule en cas d'aggravation de la symptomatologie. La récurrence des troubles dans le TOC après un arrêt brutal de la clomipramine est de 90 % [46], d'où la nécessité d'un traitement à long terme avec un arrêt progressif. Une amélioration clinique est constatée chez 50 à 60 % des patients traités par un IRS. Le pourcentage d'efficacité à un second IRS semble moindre lorsqu'une première molécule s'est avérée inefficace [59].

Certains facteurs sont considérés comme prédictifs d'une mauvaise réponse aux IRS [20,52] :

- l'âge de début précoce, les antécédents familiaux de TOC et le délai plus long entre le début des troubles et l'utilisation d'un traitement adéquat ;
- l'absence d'emploi ;
- la sévérité et la complexité syndromique du TOC ;
- la présence du syndrome de lenteur obsessionnel (primaire ou secondaire) [63] ;
- la prédominance des rituels de lavage, la présence des compulsions et des traits d'une personnalité schizotypique.

Certains profils biologiques auraient un taux de réponse plus élevé aux antidépresseurs [14]. Ces profils montrent la présence d'un taux élevé de 5HIAA [61] et une élévation du

taux de 5HT plaquettaire qui seraient prédictives d'une bonne réponse à la clomipramine [9].

## 1.2. Les anxiolytiques

L'étude de Hewlett *et al.* [21], menée en double insu sur six semaines, a rapporté l'efficacité du clonazépam, comparé à la clonidine et à la clomipramine chez 28 patients. Cette efficacité ne semble pas se maintenir sur dix semaines [22].

Pato *et al.* [45] ont souligné l'efficacité de la buspirone en association avec un IRS dans un essai réalisé en double insu. Ce résultat n'a pas été répliqué dans d'autres études [37,49]. Il apparaît ainsi que les anxiolytiques ne doivent pas être utilisés seuls en monothérapie. Toutefois, l'utilisation des benzodiazépines (notamment le clonazépam) sur une durée clairement limitée peut apporter des bénéfices nets chez certains patients.

## 1.3. Les thymorégulateurs

Le lithium, qui favorise la libération de sérotonine au niveau synaptique, représente un traitement potentiellement intéressant dans le TOC. McDougale *et al.*, dans une étude randomisée en double insu chez 30 patients comparant l'adjonction du lithium à la fluvoxamine vs fluvoxamine + placebo, ne retrouvent pas d'efficacité supérieure dans le groupe lithium [39].

## 1.4. Les antipsychotiques

Peu d'études témoins se sont intéressées à l'usage des antipsychotiques dans les TOC. Toutefois, chez les patients présentant des tics chroniques ou, comme dans la maladie de Gilles de la Tourette, des tics vocaux et des tics moteurs complexes, il est classique d'ajouter des petites doses d'antagonistes dopaminergiques tels la pimozide (Orap<sup>®</sup>) et l'halopéridol qui se sont avérées efficaces sur les symptômes obsessionnels compulsifs à proprement parler [36,38]. Plus récemment, différentes études rapportent l'efficacité de molécules dites « atypiques » en association avec un IRS (Tableau 2).

Pour la rispéridone, on trouve dans la littérature deux rapports de cas [27,35], cinq études en ouvert [24,48,53,57,58] et une étude contrôlée en double insu qui

**Tableau 3**

Comorbidités vie entière selon l'axe I du DSM des TOC primaires (d'après Rasmussen, 1992)

Troubles associés au TOC	% vie entière
État dépressif majeur	67
Phobie spécifique	22
Phobie sociale	18
Trouble panique	12
Syndrome de Gilles de la Tourette	7
Schizophrénie	10

ont montré l'efficacité de la rispéridone (dose moyenne de 2,2 mg/jour) en association avec un IRS chez les patients ayant un TOC résistant [34].

Pour l'olanzapine, on trouve dans la littérature deux rapports de cas [32,33] et cinq études en ouvert [2,6,10,28,64] qui rapportent l'efficacité de cette molécule en association avec un IRS dans les TOC résistants. Dans ce dernier cas, la posologie utilisée est de 5 mg en moyenne et une amélioration de plus de 50 % a été rapportée. Cependant, il s'agit d'études en ouvert avec peu de patients.

### 1.5. Traitement des troubles associés

La coexistence avec le TOC d'autres troubles psychiatriques est fréquente : c'est le cas particulièrement des autres troubles anxieux (phobies et attaques de panique), mais l'on retrouve également une comorbidité des troubles addictifs et des troubles schizophréniques (Tableau 3). Mais une attention toute particulière doit être attachée à la coexistence de troubles affectifs : ainsi Perugi *et al.* [47] trouvent une comorbidité entre le TOC et le trouble bipolaire de 15,7 %, et avec le trouble dépressif unipolaire de 34,8 % sur une cohorte de 345 patients suivie pendant dix ans, tandis que Hantouche *et al.*, dans une enquête réalisée sur 345 patients souffrant d'un TOC, montrent que 78 % ont présenté une dépression majeure, 11 % un trouble BP-II, 30 % un épisode hypomaniaque et 50 % une cyclothymie [19]. Dans cette dernière étude, 33,4 % des patients ont signalé la survenue d'un virage thymique avec les traitements à visée anti-TOC. Cela conduit les auteurs à conseiller, dans le cas d'un diagnostic de TOC-Bipolaire, d'éviter un traitement antidépresseur seul, pouvant être à l'origine d'un virage maniaque et favoriser le passage en cycle rapide ultérieurement [62].

## 2. THÉRAPIES COGNITIVO-COMPORTEMENTALES

La méthode psychothérapeutique comportementale de choix à utiliser dans le TOC est la technique dite d'Exposition avec Prévention de la Réponse (EPR). Cette technique consiste à exposer le patient au stimulus ou bien à la

situation qu'il redoute, tout en l'encourageant à différer voire à supprimer la réponse ritualisée. Elle est efficace dans 50 à 70 % des cas chez les patients qui suivent cette thérapie. Elle semble complémentaire du traitement médicamenteux puisque la recrudescence des symptômes est moins fréquente après l'interruption du médicament chez les patients entraînés à la technique de l'EPR [54]. La durée du traitement est de 6 à 12 mois, à raison de deux séances par semaine. Un des obstacles de la thérapie réside dans l'effort que doivent fournir les patients pour s'exposer. Il s'agit probablement d'un traitement moins efficace sur les TOC avec obsessions pures ou bien chez les patients TOC présentant des rituels mentaux. Enfin en France, et malgré les progrès effectués dans ce domaine, les thérapeutes comportementalistes aguerris manquent encore dans de nombreuses régions [42]. En terme de résultats, l'EPR a clairement montré son efficacité par rapport au placebo ou à la relaxation. Cottraux propose de résumer les limites de la TCC dans le TOC de la façon suivante : arrêt de la thérapie ou refus (25 %), absence ou peu d'effet (25 %), et rechute entre trois mois et trois ans (20 %) [4].

Les thérapies cognitives introduites dans le TOC par Salkovskis sont destinées à agir sur les distorsions cognitives telles que les pensées intrusives et automatiques, et les croyances irrationnelles. Les techniques de la thérapie cognitive aident le patient à repérer dans son monologue intérieur les pensées intrusives et les rituels cognitifs neutralisants, puis tentent de modifier sa stratégie de pensée [55,56]. Certains résultats semblent montrer une efficacité de la thérapie cognitive dans le TOC comparable à l'EPR et supérieure à des groupes « placebo » témoins (par exemple : un groupe de patients mis sur une liste d'attente). Des études témoins supplémentaires sont encore nécessaires [4].

## 3. LES TECHNIQUES DE STIMULATION

### 3.1. Électroconvulsivothérapie (ECT)

La sismothérapie ne semble pas être efficace dans le TOC [17,18]. Cependant, certains auteurs ont rapporté l'efficacité de l'ECT chez un petit nombre de patients résistant [23] à la clomipramine après 12 semaines de traitement. Son utilisation peut être utile chez des patients ayant un TOC associé à une dépression sévère. Dubois [7] a rapporté chez 43 patients ayant un TOC souffrant également d'un état dépressif, traités par ECT et un antidépresseur (clomipramine, amitriptyline), une rémission clinique dans 75 % des cas.

En somme, la sismothérapie ne devrait pas être utilisée chez les patients souffrant d'un TOC isolé. Cependant, elle reste une indication intéressante pour les patients souffrant d'un TOC résistant associé à une dépression sévère.

### 3.2. Stimulation magnétique transcranienne (rTMS)

Il s'agit d'une technique nouvelle, qui consiste en une application non invasive d'un champ magnétique pulsé, répétitif, localisé à la surface de la tête pour induire la dépolariation des neurones corticaux. Dans le traitement du TOC, deux études contradictoires existent dans la littérature. L'une, réalisée par Greenberg *et al.* [15], rapporte une diminution des compulsions huit heures après une courte série de stimulations à haute fréquence (20 HZ) en préfrontale droite. L'autre, réalisée par Alonso *et al.* [1], est une étude double insu, comparant des patients recevant des stimulations à basse fréquence (1 HZ) en préfrontal droit à un groupe témoin. Ils concluent à l'inefficacité de la rTMS à basse fréquence chez les patients souffrant d'un TOC. Cependant, on sait que la constitution d'un groupe de témoins dans la rTMS est un problème réel, car le patient participe de façon active au cours de la séance, et quelle que soit la position de la bobine, le patient reçoit une quantité plus ou moins grande de charge [30]. On ne peut donc pas parler d'un groupe de témoins ne recevant pas de traitement.

## 4. LES TECHNIQUES CHIRURGICALES

### 4.1. Psychochirurgie lésionnelle

Certains patients ne répondent pas aux thérapeutiques classiques utilisées seules ou en association. Dans ce cas, on est face à des TOC graves nommés « TOC malins » par Mindus, qui a été un des premiers au Karolinska Hospital à développer cette approche thérapeutique dans le TOC. Les indications de neurochirurgie sont rappelés dans le **Tableau 4**. Les contre-indications de la neurochirurgie comprennent un syndrome organique, un trouble délirant, l'abus d'alcool ou de drogue, une personnalité pathologique du groupe A selon le DSM-IV, notamment une personnalité de type paranoïaque [40].

**Tableau 4**

Indications de psychochirurgie dans le TOC

- Critères diagnostiques du TOC existant depuis au moins cinq ans. Souffrance suffisante attestée par scores cliniques et scores de fonctionnement social (Y-BOCS > 25 ; EGF < 50) ;
- Les traitements utilisés habituellement seuls ou en association pendant au moins cinq ans sont restés sans effet ou bien ont été arrêtés en raison de leurs effets indésirables intolérables ;
- Dans le cas d'un trouble comorbide associé, ce trouble doit avoir été traité de façon appropriée ;
- Le pronostic de l'évolution du trouble doit être considéré comme pauvre ;
- Consentement du patient obtenu ;
- Accord et information du patient reçus pour l'évaluation pré-opératoire et la réhabilitation postopératoire.

EGF, Échelle de fonctionnement général ; YBOCS, *Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*)

Les deux techniques chirurgicales les plus utilisées sont la capsulotomie et la cingulotomie. La capsulotomie aurait montré des résultats probants dans 46 à 61 % des cas avec un effet organique postopératoire transitoire. La cingulotomie, où le cortex cingulaire est thermolésé, apporte des résultats moins satisfaisants avec 23 à 56 % de résultats positifs mais des effets post-opératoires qui seraient moins marqués [25]. En France, le Comité national d'éthique a donné un avis défavorable à toute reprise de psychochirurgie lésionnelle, y compris chez les sujets souffrant de TOC sévères.

### 4.2. Neurochirurgie fonctionnelle

Les techniques de stimulation cérébrale profonde (SCP) développées depuis environ dix ans dans la maladie de Parkinson sont depuis quelques années explorées dans d'autres pathologies entraînant des mouvements anormaux. Depuis deux ans, certaines équipes s'intéressent à cette approche dans le domaine des TOC sévères ou résistants. Des données préliminaires ont été présentées : des résultats favorables ont été rapportés par Gabriels *et al.* [11] qui ont stimulé à haute fréquence de façon bilatérale le bras antérieur de la capsule interne. Sur trois patients opérés, deux rapportaient un bénéfice, avec chez une patiente la sensation d'être délivrée des obsessions et de l'anxiété au moment de la mise en route de la stimulation. Cette amélioration persistait dans le temps avec un recul de plus de 32 mois pour les trois cas. Sturm *et al.* (données non publiées) ont rapporté l'effet bénéfique de la stimulation électrique à haute fréquence du noyau accumbens à droite chez quatre patients TOC. Enfin, deux patients opérés par stimulation bilatérale du noyau sous-thalamique pour une maladie de Parkinson ont noté une amélioration notable d'un TOC qui préexistait à la maladie de Parkinson [31].

En France, la SCP dans le TOC fait l'objet d'une approche méthodologique très minutieuse, regroupant plusieurs équipes françaises (consortium STOC) cherchant à trouver la meilleure cible, les meilleures techniques opératoires, ainsi que les patients les plus susceptibles de bénéficier de cette technique. Aucun résultat n'a jusqu'à maintenant été publié.

## 5. ÉVALUATION DU TOC, DE SA SÉVÉRITÉ ET DE L'EFFICACITÉ THÉRAPEUTIQUE

Les progrès récents réalisés dans le domaine de la compréhension du TOC, sur le plan clinique thérapeutique et même physiopathologique, conduisent les cliniciens à affiner leur évaluation clinique par des outils appropriés, permettant de quantifier l'intensité du TOC mais aussi son retentissement sur le plan social, scolaire, professionnel ou familial.

L'échelle la plus utilisée est l'échelle d'obsession compulsive de la YBOCS (*Yale Brown Obsessive Compulsive Scale*)

[13,14]. Cette échelle a été traduite et adaptée en français par Mollard et al. [43] et revalidée par Bouvard et al. [3]. Elle permet d'évaluer les différents caractères de la symptomatologie obsessionnelle et compulsive. Cette échelle étudie la durée des obsessions, l'effort que fournit le patient pour lutter contre ses idées obsédantes, le contrôle qu'il a sur elles, la gêne sociale et l'anxiété qu'il éprouve en présence de ses idées obsédantes ou de ses compulsions. On considère qu'une réduction de 30 % à la YBOCS est un critère d'efficacité suffisant pour parler d'effet thérapeutique dans le TOC.

Comme pour la dépression, ces dernières années ont vu s'affiner les notions de réponses thérapeutiques, de rechute, de rémission ou de TOC résistant. Cette question dans le TOC est d'autant plus importante que le retour à un état clinique de base normale comme avant le TOC reste un événement rare. Pallanti et al. ont proposé récemment certaines définitions afin de distinguer différents stades de la maladie s'étendant de la guérison jusqu'au TOC résistant [44] (Tableaux 5a et 5b).

## 6. CONCLUSION

Même si les stratégies thérapeutiques dans le TOC ont beaucoup progressé, de nombreux patients ne s'avèrent que partiellement répondeurs. Pour des auteurs comme Insel, un TOC résistant est retrouvé dans 30 à 40 % des cas [26]. Avant de porter ce diagnostic de « résistance », quelques éléments méritent d'être recherchés comme une pathologie somatique sous-jacente, une mauvaise observance thérapeutique (que l'on recherchera à l'aide de dosages plasmatiques), des posologies ou des durées de traitements prescrits insuffisantes, l'absence d'adhésion à la thérapie comportementale, une comorbidité associée (dépression, trouble de la personnalité, phobie sociale, tics, etc.) [12] et devront

**Tableau 5a**

Les différents stades du TOC selon le degré de réponse évalué à l'aide de la YBOCS et de la CGI (d'après Pallanti et al.) [44]

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

**Tableau 5b**

Les différents stades de TOC selon le degré de non-réponse aux traitements (d'après Pallanti et al.) [44]

Le niveau de non-réponse	Description
I	IRSS ou la thérapie cognitivocomportementale
II	IRSS et la thérapie cognitivocomportementale
III	Deux IRSS et la thérapie cognitivocomportementale
IV	Trois IRSS et la thérapie cognitivocomportementale
V	Trois IRSS (incluant la clomipramine) et la thérapie cognitivocomportementale
VI	Trois IRSS (incluant une augmentation de la clomipramine) et la thérapie cognitivocomportementale
VII	Trois IRSS (incluant la clomipramine) et la thérapie cognitivocomportementale, psychoéducation et autres médicaments (benzodiazépine, thymorégulateur, neuroleptique, psychostimulant)
VIII	Trois IRSS (incluant la clomipramine IV) et la thérapie cognitivocomportementale et la psychoéducation
IX	Trois IRSS (incluant la clomipramine) et la thérapie cognitivocomportementale et la psychoéducation et d'autres classes d'antidépresseurs (IMAO, NSRI)
X	Neurochirurgie

être pris en compte. Ce n'est qu'alors que des stratégies thérapeutiques appropriées aux formes sévères doivent être utilisées, en informant de façon claire le patient et en obtenant son accord pour la prise en charge envisagée.

## RÉFÉRENCES

- [1] Alonso P, Pujol J, Cardoner N, Benlloch L, Deus J, Menchon JM, et al. Right prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry* 2001;158:1143–5.
- [2] Bogetto F, Bellino S, Vaschetto P, Ziero S. Olanzapine augmentation of fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder (OCD): a 12-week open trial. *Psychiatry Res* 2000;96:91–8.
- [3] Bouvard M, Mollard E, Cottraux J. Étude de validation et analyse factorielle de l'échelle de Yale-Brown. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive* 1992;2:18–22.
- [4] Cottraux J. Non pharmacological treatments for anxiety disorders. *Dialogues in Clinical Neurosciences*; vol. 4: 305–17.
- [5] Clomipramine in the treatment of patients with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:730–8 The Clomipramine Collaborative Study Group.
- [6] D'Amico G, Cedro C, Muscatello MR, Pandolfo G, et al. Olanzapine augmentation of paroxetine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2003;27:619–23.
- [7] Dubois JC. Obsessions et humeur : à propos de 43 cas de névrose obsessionnelle traités par antidépresseur et électrochocs. *Ann Med Psychol* 1984;142:141–51.
- [8] Fallon BA, Liebowitz MR, Campeas R, Schneier FR, Marshall R, Davies S, et al. Intravenous clomipramine for obsessive-compulsive disorder refractory to oral clomipramine: a placebo-controlled study. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:918–24.

- [9] Flament MF, Rapoport JL, Murphy DL, Lake CR, Berg CJ. Biochemical changes during clomipramine treatment of childhood obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:219–25.
- [10] Francobandiera G. Olanzapine augmentation of serotonin uptake inhibitors in obsessive-compulsive disorder: an open study. *Can J Psychiatry* 2001;46:356–8.
- [11] Gabriels L, Cosyns P, Nuttin B, Demeulemeester H, Gybels J. Deep brain stimulation for treatment-refractory obsessive-compulsive disorder: psychopathological and neuropsychological outcome in three cases. *Acta Psychiatr Scand* 2003;107:275–82.
- [12] Gonzalez A, Philpot MP. Late-onset startle syndrome and obsessive compulsive disorder. *Behav Neurol* 1998;11:113–6.
- [13] Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1006–11.
- [14] Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:1012–6.
- [15] Greenberg BD, George MS, Martin JD, Benjamin J, Schlaepfer TE, Altemus M, et al. Effect of prefrontal repetitive transcranial magnetic stimulation in obsessive-compulsive disorder: a preliminary study. *Am J Psychiatry* 1997;154:867–9.
- [16] Greist JH, Jefferson JW, Kobak KA, Katzelnick DJ. Efficacy and tolerability of serotonin transport inhibitors in obsessive-compulsive disorder: A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:53–60.
- [17] Grimshaw L. The outcome of obsessional disorder. A follow-up study of 100 cases. *Br J Psychiatry* 1965;111:1051–6.
- [18] Gruber RP. ECT for obsessive-compulsive symptoms. (Possible mechanisms of action). *Dis Nerv Syst* 1971;32:180–2.
- [19] Hantouche EG, Kochman F, Demonfaucon C, Barrot I, Millet B, Lancrenon S, Akiskal HS. Bipolarité cachée dans le trouble obsessionnel compulsif : enquête collaborative avec l'Association française des personnes souffrant de TOC (AFTOC). *Ann Méd Psychol* 2002;160:34–41.
- [20] Hantouche EG. Troubles obsessionnels compulsifs. EMC, psychiatrie 1995;14 37-370-A-10.
- [21] Hewlett WA, Vinogradov S, Agras WS. Clomipramine, clonazepam, and clonidine treatment of obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:420–30.
- [22] Hollander E, Kaplan A, Stahi SM. A double-blind, placebo-controlled trial of clonazepam in obsessive-compulsive disorder. *World J Biol Psychiatry* 2003;4:30–4.
- [23] Husain MM, Lewis SF, Thoruton WL. Maintenance ECT for refractory obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:1899–900.
- [24] Jacobsen FM. Risperidone in the treatment of affective illness and obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56:423–9.
- [25] Jenike MA, Baer L, Ballantine D. Cingulotomy for refractory obsessive-compulsive disorder. A long-term follow-up of 33 patients. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:548–55.
- [26] Jenike MA. Augmentation strategies for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *Harv Rev Psychiatry* 1993;1:17–26.
- [27] Kawahara T, Ueda Y, Mitsuyama A. A case report of refractory obsessive-compulsive disorder improved by risperidone augmentation of clomipramine treatment. *Psychiatry Clin Neurosci* 2000;54:599–601.
- [28] Koran LM, Ringold AL, Elliott MA. Olanzapine augmentation for treatment-resistant obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 2000;61:514–7.
- [29] Koran LM, Sallee FR, Pallanti S. Rapid benefit of intravenous pulse loading of clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1997;154:396–401.
- [30] Lisanby SH, Lubner B, Perera T, Sackeim HA. Sham TMS: intracerebral measurement of the induced electrical field and the induction of motor-evoked potentials. *Biol Psychiatry* 2001;49:460–3.
- [31] Mallet L, Mesnage V, Houeto IL, Pelissolo A, Yelnik J, Behar C, et al. Compulsions, Parkinson's disease, and stimulation. *Lancet* 2002;360:1302–4.
- [32] Marazziti D, Pallanti S. Effectiveness of olanzapine treatment for severe obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1999;156:1834–5.
- [33] Marusic A, Farmer A. Antidepressant augmentation with low-dose olanzapine in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 2000;177:567.
- [34] McDougle CJ, Epperson CN, Pelton GH, Wasylink S, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone addition in serotonin reuptake inhibitor-refractory obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000;57:794–801.
- [35] McDougle CJ, Fleischmann RL, Epperson CN, Wasylink S, Leckman JF, Price LH. Risperidone addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: three cases. *J Clin Psychiatry* 1995;56:526–8.
- [36] McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Lee NC, Heninger GR, Price LH. Haloperidol addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: A double-blind, placebo-controlled study inpatients with and without tics. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:302–8.
- [37] McDougle CJ, Goodman WK, Leckman JF, Holzer JC, Barr LC, McCance-Katz E, et al. Limited therapeutic effect of addition of buspirone in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1993;150:647–9.
- [38] McDougle CJ, Goodman WK, Price LH, Delgado PL, Krystal SF, Charney DS, Heninger GR. Neuroleptic addition in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1990;147:652–4.
- [39] McDougle CJ, Price LH, Goodman WK, Charney DS, Heninger GR. A controlled trial of lithium augmentation in fluvoxamine-refractory obsessive-compulsive disorder: lack of efficacy. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:175–84.
- [40] Millet B, Kochman F, Gallarda T, Guillon D, Demontfaucon D, Barrot I, et al. Phenomenological and Comorbid Features Associated with Obsessive Compulsive Disorder: Influence of Age Onset. *Journal of Affective Disorder* 2003.
- [41] Millet B. Aspects neurobiologiques dans le trouble obsessionnel compulsif et incidence thérapeutique. *Séminaire de Psychiatrie Biologique* 1998;30:124–49.
- [42] Millet B. Les troubles obsessionnels compulsifs. Chapitre 4 in C. André (coord.), « Phobies et Obsessions ». Paris: Doin; 1998.
- [43] Mollard E, Cottraux J, Bouvard M. French version of the Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. *L'Encéphale* 1989;15:335–41.
- [44] Pallanti S, Hollander E, Bienstock, et al. Treatment non-response in OCD: methodological issues and operational definitions. *Int J Neuropsychopharmacol* 2002;5:181–91.
- [45] Pato MT, Pigott TA, Hill JL, Grover GN, Bernstein S, Murphy DL. Controlled comparison of buspirone and clomipramine in obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1991;148:127–9.
- [46] Pato MT. Return of symptoms after discontinuation of clomipramine in patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1988;145:1521–5.
- [47] Perugi G, Akiskal HS, Pfanner C, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, et al. The clinical impact of bipolar and unipolar affective comorbidity on obsessive-compulsive disorder. *J Affect Disord* 1997;46:15–23.
- [48] Pfanner C, Marazziti D, Dell'Osso L, Presta S, Gemignani A, Milanfranchi A, Cassano GB. Risperidone augmentation in refractory obsessive-compulsive disorder: an open-label study.
- [49] Pigott TA, et al. A double-blind study of adjuvant buspirone hydrochloride in clomipramine-treated patients with obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychopharmacol* 1992;12:11–8.
- [50] 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.
- [51] Rasmussen SA, Eisen JL. The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder. *Psychiatr Clin North Am* 1992;15:743–58.

- [52] Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Predictors of drug treatment response in obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1995;56:368–73.
- [53] Ravizza L, Barzega G, Bellino S, Bogetto F, Maina G. Therapeutic effect and safety of adjunctive risperidone in refractory obsessive-compulsive disorder (OCD). *Psychopharmacol Bull* 1996;32:677–82.
- [54] Riggs DS, Foa EB. 2<sup>e</sup> ed. In: Barlow DH, editor. *Obsessive compulsive disorder in Clinical handbook of psychological disorders: a step by step treatment manuel*. 1993. p. 189–239.
- [55] Salkovskis PM, Westbrook D. Behaviour therapy and obsessional ruminations: can failure be turned into success ? *Behav Res Ther* 1989;27:149–60.
- [56] Salkovskis PM. Cognitive-behavioural factors and the persistence of intrusive thoughts in obsessional problems. *Behav Res Ther* 1989;27: 677–82 discussion 683-4.
- [57] Saxena S, Wang D, Bystritsky A, Baxter Jr LR. Risperidone augmentation of SRI treatment for refractory obsessive-compulsive disorder. *J Clin Psychiatry* 1996;57:303–6.
- [58] Stein DJ, Bouwer C, Hawkrigde S, Emsley RA. Risperidone augmentation of serotonin reuptake inhibitors in obsessive-compulsive and related disorders. *J Clin Psychiatry* 1997;58:119–22.
- [59] Stein DJ, Montgomery SA, Kasper S, Tanghoj P. Predictors of response to pharmacotherapy with citalopram in obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 2001;16:357–61.
- [60] Stein DJ, Spadaccini E, Hollander E. Meta-analysis of pharmacotherapy trials for obsessive-compulsive disorder. *Int Clin Psychopharmacol* 1995;10:11–8.
- [61] Thoren P, Asberg M, Cronholm B, Jornestedt L, Traskman L. Clomipramine treatment of obsessive-compulsive disorder. II. Biochemical aspects. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:1289–94.
- [62] Tondo LLP, Serra G, et al. Rapid cyclers and antidepressants. *Int Pharmacopsychiatry* 1981;16:119–23.
- [63] Veale D. Classification and treatment of obsessional slowness. *Br J Psychiatry* 1993;162:198–203.
- [64] Weiss EL, Potenza MN, McDougle CJ, Epperson CN. Olanzapine addition in obsessive-compulsive disorder refractory to selective serotonin reuptake inhibitors: an open-label case series. *J Clin Psychiatry* 1999;60:524–7.