Résumé

Le trouble obsessionnel compulsif (TOC) est une pathologie handicapante, pour laquelle les patients peuvent être considérés comme traités alors même que persistent des symptômes résiduels importants. Au fil de l'évolution de la pathologie, environ la moitié des patients recevant des traitements tels que la thérapie cognitive et comportementale et/ou les antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine développent une résistance. Cette résistance au traitement est complexe et souvent confondue avec la sévérité du TOC, car ses causes sous-jacentes ne sont pas entièrement comprises et restent mal connues. Ces causes sont par ailleurs peu explorées, car la littérature actuelle ne permet pas de dégager un consensus sur la description et la définition des variations inter- et intra-individuelles de la symptomatologie, ni sur les paradigmes utilisés pour les étudier, ni sur les modèles théoriques qui pourraient les expliquer. Ce manque de compréhension nuit de manière significative au traitement et au fonctionnement global des patients. Les études présentées dans cette thèse mettent en évidence des marqueurs prédictifs de la résistance aux traitements dans le TOC, dont notamment l'altération d'une fonction exécutive spécifique, l'inhibition des réponses automatiques prépotentes évaluée par le test de Stroop. Plus généralement, nous pouvons considérer l'âge des patients et la durée de la pathologie comme les meilleurs marqueurs prédictifs actuels de la résistance aux traitements, qui est par ailleurs aussi en lien avec la sévérité des symptômes. L'état d'activation et la connectivité de régions cérébrales spécifiques avant les traitements peuvent également prédire l'issue des traitements, même si aucun consensus précis ne se dégage de la littérature sur les marqueurs les plus pertinents. Bien que les signes neurologiques mineurs et l'insight des patients n'interviennent pas directement dans la résistance au traitement, ils peuvent influencer les réponses thérapeutiques des patients qui sont les moins résistants. L'intégration des résultats de cette étude à la littérature sur les bases neurobiologiques du TOC suggère des méthodes et des solutions qui pourraient nous permettre de mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent la résistance aux traitements dans cette pathologie. Ce travail donne un aperçu de la manière dont nous pourrions traiter chaque patient de manière plus adaptée à l'avenir en fonction du niveau de résistance attendu et des caractéristiques cliniques de la maladie, et ainsi l'orienter directement vers les traitements les plus appropriés, en évitant les interventions qui pourraient exacerber les symptômes ou la prescription de traitements inefficaces.

Mots-clefs : trouble obsessionnel compulsif ; résistance aux traitements ; signes neurologiques mineurs ; IRM fonctionnelle, fonctions exécutives, Stroop, neurostimulation

Summary

Obsessive-compulsive disorder (OCD) is a debilitating condition where patients can be deemed treated despite ongoing significant residual symptoms. Over time, about half of the patients receiving treatments such as cognitive and behavioral therapy and antidepressants such as selective serotonin receptor inhibitors develop resistance. This treatment-resistance is complex and often confused with OCD severity, as its underlying causes are not fully understood and remain primarily undeciphered. They are hardly explored as current literature shows no consensus on the description and definition of the inter- and intra-individual variations in the symptomatology, neither the paradigms used to study them nor the theoretical models that could explain them. This lack of understanding can significantly impair treatment efficiency and a patient's global functioning. This study highlights predictive markers of treatment resistance in OCD, including an alteration of a specific executive function, i.e., the inhibition of automatic prepotent responses gaged by the Stroop Test. More generally, we can consider the patient's age and the duration of the pathology as the best current predictive markers of resistance, which also depends on the severity of the symptoms. Specific brain regions can also predict the treatment outcome based on their activation and/or connectivity states before treatment, although there is no clear consensus in the literature on the most relevant markers. Although neurological soft signs and insight do not directly intervene in treatment resistance, they may influence the therapeutic responses in patients with lower treatment resistance. Integrating findings from this study with the existing literature on the neurobiology of OCD leaves us with suggestions that could partly allow us to understand better the mechanisms that sustain treatment resistance in OCD. This work provides some insights into how we could treat each patient more precisely in the future based on the expected level of resistance and the clinical aspects of the disease, and thus direct them directly toward the most appropriate treatments by avoiding interventions that could exacerbate symptoms or the prescription of ineffective treatments.

Keywords: obsessive-compulsive disorder; treatment resistance; neurological soft signs; functional MRI, executive functions, Stroop, neurostimulation