

Supplément à Neurone 2009; Vol 14 (N° 9)

Existe-t-il une association entre la psychose schizophrénique et les symptômes obsessionnels-compulsifs?

M De Hert, D Lecompte, E De Bleeker, J Hulselmans, F Janssen,
C Mertens, F Vandendriessche, J Peuskens, M Wampers

Table des matières

1.	Epidémiologie	5
2.	Hypothèses au sujet de la relation entre la psychose schizophrénique et les symptômes OC	6
2.1.	Symptômes OC induits par des médicaments	6
2.2.	Les symptômes OC en tant que tentative de réduction des symptômes psychotiques	6
2.3.	La combinaison de symptômes OC et de schizophrénie en tant qu'entité distincte	6
2.3.1.	Aspects neurobiologiques	7
2.3.2.	Neuro-anatomie et circuits	7
2.3.3.	Etude par neuro-imagerie	7
2.3.4.	Tests neuropsychologiques	7
3.	Traitement	8
3.1.	Traitement des TOC	8
3.2.	Traitement de la psychose schizophrénique avec symptômes OC	9
4.	Conclusion	9

1. Épidémiologie

Le lien entre la schizophrénie et les symptômes obsessionnels-compulsifs (symptômes OC) est connu depuis le dix-neuvième siècle (Westphal, 1878). Une étude datant de la première moitié du 20^e siècle a conclu que les symptômes obsessionnels-compulsifs sont plutôt rares dans le cadre de la psychose schizophrénique (1%-3%) (Harrowes, 1931; Rosen, 1957). En outre, ces chercheurs ont affirmé que les patients schizophrènes présentant des symptômes obsessionnels-compulsifs auraient un meilleur pronostic. Les obsessions protégeraient de la psychose et empêcheraient la progression de la psychose schizophrénique.

L'association entre la psychose schizophrénique et les symptômes/troubles obsessionnels-compulsifs a récemment connu un regain d'intérêt. Par rapport aux études plus anciennes, les études récentes arrivent à d'autres conclusions en ce qui concerne la comorbidité des deux affections. Tant les symptômes obsessionnels-compulsifs (symptômes OC) qu'un trouble obsessionnel-compulsif (TOC) seraient fréquents dans le cadre de la psychose schizophrénique. Fenton et McGlashan (1986) furent les premiers à rapporter récemment la présence de symptômes OC chez un pourcentage considérable (12,9%) de patients schizophrènes hospitalisés. Depuis lors, plusieurs études ont constaté des fréquences élevées de symptômes OC et de TOC dans le cadre de la psychose schizophrénique. 7,8% à 30% des patients schizophrènes souffrent également d'un TOC (Krüger e.a., 2000; Nechman e.a., 2003; Poyurovsky e.a., 1999, 2001, 2006; Byerly e.a., 2005). Il semble donc qu'un TOC soit clairement plus fréquent, en association à la psychose schizophrénique, qu'on ne s'y attendrait sur la base de la prévalence à vie de 1,2%-2,4% dans

la population générale (Foa e.a., 1995; Kessler e.a., 2005). La prévalence de symptômes OC au sein de la population schizophrène est également élevée; en effet, jusqu'à 45% des patients schizophrènes présentent des symptômes OC (Berman e.a., 1998; Bermanzohn, 1999).

Les TOC et les symptômes obsessionnels-compulsifs sont plus souvent associés à la psychose schizophrénique qu'on ne s'y attendait.

Les prévalences des phénomènes obsessionnels-compulsifs rapportées dans le cadre de la psychose schizophrénique diffèrent souvent fortement d'une étude à l'autre. Ces différences au niveau de la prévalence rapportée résultent vraisemblablement tant de différences au niveau de la méthode d'étude utilisée que de l'échantillon étudié. Les études ayant utilisé de brefs questionnaires de dépistage rapportent le plus souvent une prévalence moindre de phénomènes obsessionnels-compulsifs (7,8%-25%) (p.ex. Eisen e.a., 1997; Poyurovsky e.a., 1999) que les études ayant utilisé des outils de dépistage plus détaillés (25%-45%) (Berman e.a., 1995; Lysaker e.a., 2000; Tibbo e.a., 2000). Les interviews directes avec les patients ou leurs thérapeutes entraîneraient également des prévalences plus élevées, tandis que les études de dossiers donnent des prévalences moindres (Tibbo & Warneke, 2000). Les caractéristiques des patients (p.ex. patients ambulants ou hospitalisés), la phase de la maladie (premier épisode ou chronique), les critères diagnostiques utilisés et la définition des symptômes OC et d'un TOC jouent également un rôle

au niveau des grandes différences de prévalence rapportées (Poyurovsky & Koran, 2004).

Le diagnostic de symptômes OC chez les patients schizophrènes n'est pas toujours facile. Il peut être difficile de distinguer les obsessions des idées délirantes et des troubles de la pensée, tandis que l'établissement d'une distinction entre des comportements obsessionnels et des manières ou des comportements stéréotypés peut également être problématique. Le fait de se rendre compte de l'inutilité des obsessions – la conscience – est considéré comme une caractéristique fondamentale d'un TOC, tandis qu'un manque de conscience est caractéristique des idées délirantes. La conscience que les patients schizophrènes ont de leur maladie peut fortement varier, mais un manque de conscience de la maladie en général, et de la symptomatologie en particulier, est très fréquent au sein de la population schizophrène (Amador e.a., 1993). On peut donc se demander dans quelle mesure la prise de conscience des pensées et comportements obsessionnels est une condition pour pouvoir les diagnostiquer, d'autant plus que les patients souffrant d'un TOC 'pur' peuvent également présenter de grandes différences au niveau du degré de conscience et que 5% à 25% des patients n'auraient pas ou peu de conscience de l'inutilité de leurs pensées et comportements obsessionnels (Lelliot e.a., 1988; Foa & Kozak, 1995). En outre, chez une partie de

Encadré 2: Suggestions pour l'identification des symptômes obsessionnels-compulsifs dans le cadre d'une psychose.

- D'un point de vue phénoménologique, les obsessions et les compulsions sont comparables en cas de psychose et de TOC, comme le décrit également le DSM-IV.
- Un comportement répétitif ne doit être considéré comme une compulsion que s'il survient en réaction à une obsession et non s'il survient en réaction à une idée délirante psychotique.
- Une pensée égodystionique récidivante, intrusive, ne doit pas être considérée comme une obsession si elle se rapporte exclusivement aux idées délirantes actuelles.
- Il peut être difficile d'identifier des symptômes obsessionnels-compulsifs en présence d'un trouble de la pensée. Il peut dès lors être nécessaire de réévaluer la présence – ou non – de symptômes obsessionnels-compulsifs lorsque le trouble formel de la pensée a disparu.
- Une lenteur obsessionnelle primaire peut être considérée à tort comme un prodrome de schizophrénie ou un trouble de la pensée. Il se peut que ces patients ne puissent pas formuler d'obsessions et qu'ils ne présentent pas de compulsions.
- Parfois, il ne sera pas possible de déterminer si des symptômes OC manifestes associés à une psychose sont de réels symptômes OC. Dans ces cas, un traitement par antipsychotiques et inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (le traitement standard pour les troubles obsessionnels-compulsifs) sera nécessaire.

Encadré 1: Définitions des obsessions et compulsions selon le DSM-IV et *Fish's psychopathology*.

Définition du DSM-IV	
Obsessions	Les obsessions sont des idées, des pensées, des impulsions ou des représentations persistantes qui sont vécues comme intrusives et inappropriées et qui entraînent une anxiété et une souffrance importantes. Les pensées intrusives et inappropriées sont qualifiées d'égodystoniques, mais le sujet est capable de reconnaître que les pensées sont le produit de son esprit et qu'elles ne sont pas imposées de l'extérieur.
Compulsions	Ce sont des comportements répétitifs qui ont pour but de réduire l'anxiété. Dans la plupart des cas, le sujet se sent poussé à accomplir une compulsion pour réduire la tension associée à une obsession et pour prévenir un événement ou une situation horrible.
Définition provenant de l'ouvrage <i>Fish's psychopathology</i> (1974)	
Obsessions	Les obsessions sont des pensées, des impulsions ou des représentations persistantes, non désirées, qui sont vécues comme intrusives et inadaptées, inquiétantes et anxiogènes. Le patient reconnaît le plus souvent que les obsessions sont un produit de son esprit et essaie de les nier, de les réprimer ou de les neutraliser en les remplaçant par d'autres pensées ou comportements (compulsions).
Compulsions	Les compulsions sont des comportements répétés ou des actes mentaux qu'une personne effectue pour neutraliser les obsessions. Elles ont pour but de réduire l'anxiété ou de prévenir un événement redouté et ne sont pas arbitraires. Les compulsions sont des pensées ou des comportements irréalistes ou excessifs.

ces patients, les pensées obsessionnelles seraient finalement transformées en idées délirantes (Insel & Akiskal, 1986). Il existe dès lors un chevauchement considérable entre les idées délirantes et les phénomènes obsessionnels, ce qui peut compliquer le diagnostic des symptômes obsessionnels-compulsifs dans le cadre de la psychose schizophrénique. Bottas e.a. (2005) ont émis quelques suggestions pour l'identification des symptômes obsessionnels-compulsifs en présence d'une psychose (**Encadré 2**).

En dépit de ces difficultés, des éléments indiquent clairement que les phénomènes obsessionnels-compulsifs sont plus fréquents dans le cadre de la psychose schizophrénique qu'on ne s'y attendrait sur la base de la prévalence observée dans la population générale. Ceci suggère l'existence potentielle d'un lien physiopathologique entre les deux affections. Cette observation est en contradiction avec les constatations des études du début du siècle passé.

Le chevauchement entre les idées délirantes et les obsessions ne simplifie pas l'identification des symptômes obsessionnels-compulsifs en cas de psychose.

Le fait que des symptômes obsessionnels-compulsifs persistants en cas de psychose schizophrénique soient associés à une évolution moins favorable et à une issue plus péjorative est également en contradiction avec les résultats des études antérieures (Fenton & McGlashan, 1986).

La présence de symptômes obsessionnels-compulsifs (symptômes OC) chez les patients schizophrènes a été associée à des tendances dépressives accrues (Poyurovsky e.a., 2001), à des symptômes négatifs plus sévères (Nechmad e.a., 2003) et à davantage d'hospitalisations (Samuel e.a., 2003). En outre, les patients schizophrènes souffrant de symptômes OC sont caractérisés par un degré de chômage plus élevé, des limitations sociales plus marquées et un niveau moindre de fonctionnement (Fenton & McGlashan, 1986; Berman e.a., 1995; Lysaker e.a., 2000; Hwang e.a., 2000; Kruger e.a., 2000). Le fonctionnement neurocognitif semble plus fortement perturbé chez les patients schizophrènes présentant des symptômes OC: ces patients obtiennent de moins bons résultats aux tests des fonctions exécutives que les patients schizophrènes indemnes de symptômes OC (Berman e.a., 1998; Hwang e.a., 2000; Lysaker e.a., 2000).

Les données actuellement disponibles indiquent que la relation entre la psychose schizophrénique et les symptômes OC est tout sauf fortuite. La base de cette relation n'est pas encore élucidée.

La présence de symptômes OC chez les patients schizophrènes est associée à des tendances dépressives accrues, à des symptômes négatifs plus sévères, à un moins bon fonctionnement neurocognitif et à davantage d'hospitalisations.

2. Hypothèses au sujet de la relation entre la psychose schizophrénique et les symptômes OC

2.1. Symptômes OC induits par des médicaments

Le regain d'intérêt au niveau de la relation entre la schizophrénie et les symptômes OC résulte notamment de l'imprécision existant au sujet de la relation potentielle entre l'utilisation d'antipsychotiques atypiques et l'apparition ou l'aggravation des symptômes OC.

D'une part, on dispose d'un certain nombre d'études de cas et d'études rétrospectives non contrôlées ayant rapporté que les antipsychotiques atypiques pourraient induire ou aggraver les symptômes OC (Poyurovsky e.a., 2004). Un certain nombre d'études de cas et de revues de dossiers ont rapporté l'apparition de symptômes OC *de novo* ou l'aggravation de symptômes OC existants après un traitement par clozapine, rispéridone, clotiapine, aripiprazole ou quétiapine (Alevizos e.a., 2002; Lykouras e.a., 2003; Desarkar e.a., 2007; Khullar e.a., 2001; Toren e.a., 1995; Biondi e.a., 1999; Baker e.a., 1992; Patil, 1992; Ghaemi e.a., 1995; Levkovitc e.a., 1995; Alzaid & Jones, 1997; Dodt e.a., 1997). Le nombre de cas rapportés est très restreint, de sorte que ce mécanisme ne peut être la principale cause de la prévalence élevée des symptômes OC chez les patients schizophrènes. En outre, l'apparition de symptômes OC dans le cadre de la psychose schizophrénique avait déjà été mentionnée avant l'introduction des antipsychotiques atypiques, et les symptômes OC surviennent également chez des patients schizophrènes ne prenant pas de médicaments.

D'autre part, les antipsychotiques atypiques sont utilisés en tant que médicaments complémentaires en cas de TOC résistants au traitement. Dans une méta-analyse d'études contrôlées randomisées portant sur les TOC résistants au traitement, on a constaté que l'halopéridol et la rispéridone amélioreraient significativement la réponse, ce qui n'était pas le cas avec l'olanzapine et la quétiapine (Bloch e.a., 2006).

Les effets antagonistes des antipsychotiques atypiques seraient liés à l'action simultanée de ces pro-

duits sur la dopamine et la sérotonine. L'apparition ou l'aggravation des symptômes OC serait liée à leur effet antagoniste sur les récepteurs 5-HT_{2A}, tandis que les effets bénéfiques des antipsychotiques atypiques dans le cadre des TOC seraient liés au blocage des récepteurs D₂ (Kamasubbu e.a., 2000; Khullar e.a., 2001). Un antagonisme 5-HT₂/D₂ plus élevé pourrait jouer un rôle dans l'apparition des symptômes OC. La confirmation de cette hypothèse réside dans le fait qu'on n'a pas trouvé d'éléments prouvant que l'halopéridol – ayant un rapport 5-HT₂/D₂ inférieur à celui de la rispéridone, de l'olanzapine, de la clozapine et de la quétiapine – induit ou aggrave les symptômes OC (Desarkar e.a., 2007).

2.2. Les symptômes OC en tant que tentative de réduction des symptômes psychotiques

Une hypothèse alternative affirme que les patients schizophrènes développent des symptômes OC dans le cadre d'une tentative de réduction des symptômes psychotiques. Cela signifierait que les patients schizophrènes présentant des symptômes OC auraient un meilleur pronostic. Les études n'ont toutefois pas pu confirmer cette hypothèse (Poyurovsky e.a., 1999).

2.3. La combinaison de symptômes OC et de schizophrénie en tant qu'entité distincte

On s'est demandé si le lien entre la psychose schizophrénique et les symptômes OC pourrait être un lien factice dû à un 'biais de Berkson', une sorte de biais de sélection qui résulte du fait que des personnes présentant deux affections sont plus enclines à rechercher un traitement. On peut également voir apparaître une 'fausse' comorbidité si le traitement d'une des deux affections induit l'autre affection, s'il existe un chevauchement descriptif entre les deux catégories diagnostiques ou si les deux affections sont des phénotypes différents d'une même affection sous-jacente.

Il est peu probable que les symptômes OC puissent induire la psychose schizophrénique, ou inversement, étant donné l'absence de preuves en faveur d'une relation temporelle claire entre les deux affections, et il est tout aussi peu prouvé qu'une forme plus sévère d'une des deux affections soit plus souvent associée à l'autre affection. En outre, comme les deux affections réagissent à un traitement différent, il est également peu vraisemblable qu'il s'agisse des phénotypes différents d'un même trouble sous-jacent.

Une autre hypothèse qui a été formulée est que les patients souffrant à la fois de symptômes OC et de psychose schizophrénique, récemment désignés par le terme 'schizo-obsessionnels' (Hwang e.a., 1993; Zohar, 1997), constituent un sous-groupe distinct au sein de la population schizophrène. On pourrait confirmer, au moins partiellement, l'existence d'une telle catégorie

diagnostique distincte si l'on pouvait démontrer que les patients manifestant des symptômes OC dans le cadre d'une psychose schizophrénique présentent des caractéristiques neurobiologiques et neuropsychologiques spécifiques.

Diverses études suggèrent l'existence d'anomalies neuro-anatomiques spécifiques chez les patients souffrant à la fois de psychose schizophrénique et de symptômes OC.

2.3.1. Aspects neurobiologiques

On ne dispose pas encore d'études portant sur des neurotransmetteurs qui seraient spécifiques du groupe 'schizophrénie-symptômes OC'. La sérotonine et la dopamine sont toutefois incontestablement les principaux neurotransmetteurs pour les deux affections considérées séparément. Dans le cadre des symptômes OC en cas de psychose schizophrénique, ce sont surtout les interactions potentielles entre la dopamine et la sérotonine qui sont intéressantes. Une étude a montré que la sérotonine peut faire augmenter les 'firing rates' (décharges) et qu'elle peut réduire le taux de dopamine dans le striatum et le cortex, via les récepteurs post-synaptiques sur les neurones dopaminergiques (Olpe & Koella, 1977). Cela signifie que les produits entraînant une élévation des taux de sérotonine (p.ex. les ISRS) peuvent réduire l'inhibition du système dopaminergique dans certaines régions cérébrales. Inversement, les agonistes (5HT)1A et les antagonistes 5-HT2A

peuvent désinhiber le système dopaminergique en réduisant les taux de sérotonine et le 'firing'.

2.3.2. Neuro-anatomie et circuits

Selon certains chercheurs, les similitudes sur le plan des circuits neurologiques et des structures neuro-anatomiques seraient à la base de l'apparition simultanée de symptômes OC et de symptômes psychotiques (Tibbo & Warneke, 1999; Adler, 2003; Gross-Isseroff e.a., 2003).

On admet de manière générale que le circuit fonctionnel qui joue un rôle dans la physiopathologie du TOC consiste en un circuit 'cortico-strié-thalamo-cortical' (Stein, 2002). Ce circuit englobe notamment les ganglions de la base, le cortex orbito-frontal et le cortex cingulaire antérieur.

En cas de psychose schizophrénique, le circuit du cortex préfrontal dorso-latéral englobe des structures similaires (Tibbo & Warneke, 1999) (**Figure 1**).

Il existe donc un chevauchement considérable entre les structures impliquées dans la physiopathologie de la psychose schizophrénique et des TOC. Alors que la physiopathologie des deux affections individuelles a été étudiée en détail, on a beaucoup moins prêté attention au sous-groupe de patients schizophrènes souffrant de symptômes OC. Cependant, un certain nombre d'études de neuro-imagerie et d'études neuropsychologiques se sont spécifiquement ciblées sur ce sous-groupe.

2.3.3. Etude par neuro-imagerie

Aoyama e.a. (2000) ont pratiqué une IRM chez

des patients ayant développé une psychose schizophrénique à un âge jeune, présentant ou non des symptômes OC. Ils ont constaté que l'hippocampe était significativement plus petit dans le groupe de patients schizophrènes souffrant de symptômes OC par rapport au groupe de patients schizophrènes indemnes de symptômes OC et aux sujets témoins. En outre, dans le groupe de patients schizophrènes souffrant de symptômes OC, ces investigateurs ont trouvé une corrélation inverse entre la durée de la maladie et le volume du lobe frontal. Cette corrélation n'existait pas dans le groupe de patients indemnes de symptômes OC.

Dans une étude basée sur l'IRM, impliquant une population de patients comparable, Iida e.a. (1998) ont constaté que les patients schizophrènes souffrant de symptômes OC avaient une hypertrophie significative de la corne antérieure du ventricule latéral et du troisième ventricule, par rapport aux patients schizophrènes indemnes de symptômes OC.

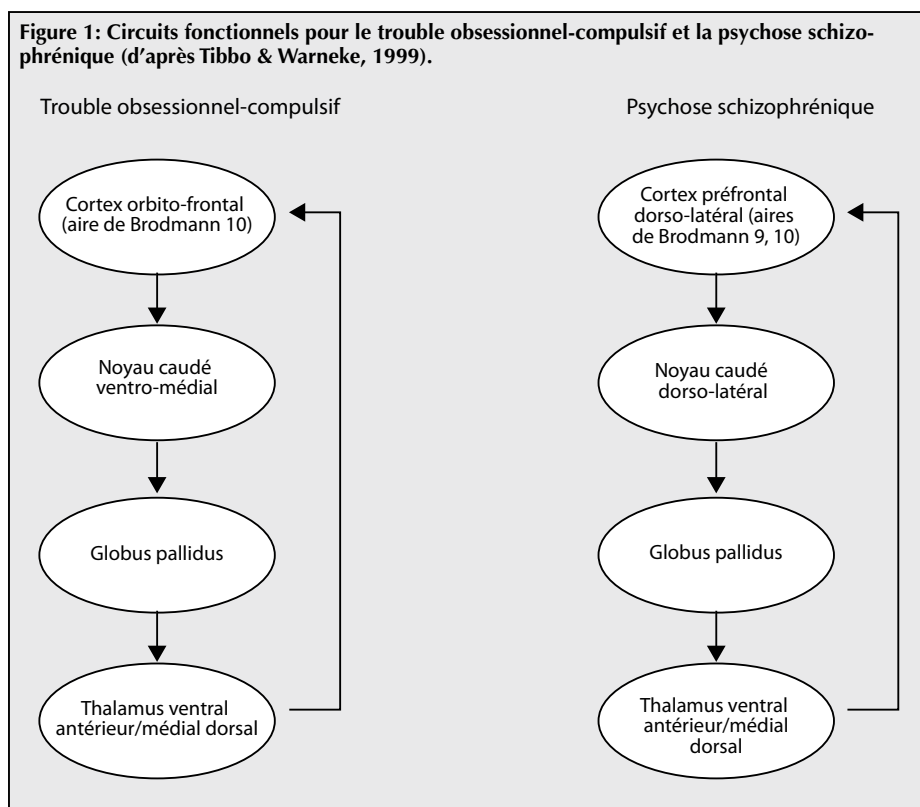
Au sein d'un groupe de patients schizophrènes présentant différents degrés de symptômes OC, on a identifié, sur la base d'une étude basée sur l'IRM fonctionnelle (Levine e.a., 1998), un sous-groupe de patients présentant une corrélation négative entre la sévérité des symptômes OC et l'activité au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral.

Les résultats de ces études suggèrent l'existence d'anomalies neuro-anatomiques spécifiques chez les patients souffrant à la fois de psychose schizophrénique et de symptômes OC.

2.3.4. Tests neuropsychologiques

Plusieurs études ont comparé les déficits neurocognitifs des patients schizophrènes souffrant ou non de symptômes OC. Dans la majorité de ces études, on observait de moins bonnes performances chez les patients schizophrènes souffrant également de symptômes OC. Ainsi, Berman e.a. (1998) ont rapporté que les patients schizophrènes atteints de symptômes OC présentaient un 'delayed nonverbal memory and cognitive shifting' et qu'ils obtenaient de moins bons résultats aux tâches visuo-spatiales que les patients souffrant uniquement d'une psychose schizophrénique. Plusieurs investigateurs ont observé un moins bon fonctionnement exécutif (mesuré au moyen du *Wisconsin Card Sorting Test*) chez les patients souffrant de schizophrénie et de symptômes OC par rapport aux patients ne souffrant que de schizophrénie (Lysaker e.a., 2000; Hwang e.a., 2000; Lysaker e.a., 2002). Whitney e.a. (2004) ont constaté que les patients souffrant de schizophrénie et de symptômes OC ne présentent pas un type unique de déficits cognitifs, mais qu'ils ont des limitations plus sévères que les patients souffrant uniquement de schizophrénie ou de symptômes OC.

Figure 1: Circuits fonctionnels pour le trouble obsessionnel-compulsif et la psychose schizophrénique (d'après Tibbo & Warneke, 1999).



Les résultats de Borkowska e.a. (2003) ne cadrent toutefois pas dans ce schéma. Ces chercheurs ont comparé des patients appariés, souffrant de schizophrénie associée ou non à des symptômes OC, avec des patients présentant uniquement des symptômes OC, sur le plan de différents tests faisant intervenir le lobe frontal (*Trail making, Stroop test, Verbal fluency*) et ils ont constaté que les prestations du groupe de patients souffrant à la fois de psychose schizophrénique et de symptômes OC occupaient une position médiane entre celles des deux groupes de patients ne souffrant que d'une seule affection. Borkowska e.a. (2003) ont essayé d'expliquer cette discordance en avançant que l'effet des symptômes OC dans le cadre de la psychose schizophrénique peut varier en fonction de la phase de la maladie. Les symptômes OC auraient alors un effet protecteur au cours de la première phase de la schizophrénie, tandis qu'ils entraîneraient de plus grandes limitations chez les patients plus chroniques. Cette hypothèse semble être confirmée par les constatations de Poyurovsky e.a. (2000), qui indiquent que les patients souffrant d'un premier épisode de schizophrénie avec symptômes OC avaient des symptômes psychotiques moins sévères dans différents domaines. Dans une étude ultérieure des mêmes chercheurs (Poyurovsky e.a., 2003), on n'a cependant pas trouvé de lien entre la sévérité des symptômes et la phase de la maladie chez les patients atteints de schizophrénie et de symptômes OC.

Plusieurs investigateurs ont également examiné la corrélation entre les symptômes négatifs et la présence de symptômes OC dans le cadre de la psychose schizophrénique, mais les résultats étaient très inconstants.

3. Traitement

3.1. Traitement des TOC

Actuellement, le traitement des TOC consiste en premier lieu en une combinaison d'un traitement pharmacologique à base d'inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et d'une thérapie cognitivo-comportementale.

Les études cliniques contrôlées par placebo ont révélé que tous les ISRS actuellement disponibles sont efficaces pour le traitement des TOC. La dose recommandée au début de l'utilisation d'ISRS est identique à la dose recommandée pour le traitement de la dépression. Cette dose initiale n'entraîne normalement pas d'aggravation de l'anxiété chez les patients souffrant de TOC (Blier e.a., 2006). Toutefois, pour obtenir un effet optimal contre les TOC, les doses d'ISRS doivent en moyenne être plus élevées que les doses nécessaires en cas de dépression (Tollefson e.a., 1994). Ceci implique donc que, lors du traitement, on ne peut parler de résistance au traitement qu'après l'utilisation de la dose maximale recommandée (Ninan e.a., 2006). Les résultats

d'une méta-analyse conduite par Bloch e.a. (2009) ont indiqué que des doses plus élevées d'ISRS sont associées à une meilleure efficacité. Toutefois, ces doses plus élevées étaient également associées à un nombre significativement plus élevé d'abandons suite à des effets indésirables. La réponse aux ISRS est également plus lente en cas de TOC que de dépression.

Le produit utilisé depuis le plus longtemps pour le traitement des TOC est la clomipramine. Préalablement à l'introduction de la clomipramine et des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine (IRS), au milieu des années 1980, les TOC étaient considérés comme une affection difficile à traiter, qui évoluait dès lors généralement de manière chronique. Bien que la clomipramine ait beaucoup d'effets indésirables, nombreux sont ceux qui la considèrent comme la 'référence' pour le traitement des TOC.

Dans les méta-analyses lors desquelles on a comparé les études contrôlées par placebo portant sur la clomipramine et les ISRS, on a constaté que la clomipramine était plus efficace (Greist e.a., 1995; Stein e.a., 1995). Dans un certain nombre d'études en 'head-to-head' au cours desquelles différents ISRS ont été comparés à la clomipramine, on n'a toutefois pas trouvé de différence entre la clomipramine et les ISRS (Freeman e.a., 1994; Koran e.a., 1996; Lopez-Ibor e.a., 1996; Zohar e.a., 1996; Bisserbe e.a., 1997; Mundo e.a., 2001). Le fait que la plupart des études contrôlées par placebo portant sur la clomipramine aient été réalisées avant l'arrivée des ISRS peut avoir eu comme conséquence que les études sur la clomipramine comprenaient moins de patients résistants au traitement et que les patients étaient également plus enclins à supporter davantage d'effets indésirables, étant donné l'absence de traitement alternatif. Cette donnée contribue peut-être au manque de concordance des conclusions (Blier e.a., 2006).

Les études contrôlées randomisées ont démontré l'efficacité de la clomipramine et des ISRS. Il n'est toutefois pas prouvé de manière univoque que la clomipramine soit meilleure que les ISRS.

Toutefois, il s'avère qu'un traitement par I(S)RS n'entraîne pas de réponse adéquate chez 40% à 60% des patients atteints de TOC et qu'un groupe encore plus important de patients n'obtient pas de rémission complète (Erzegovies e.a., 2001; Ravissa e.a., 1995; Goodman e.a., 1993). Dans une étude de Skoog e.a. (1999), on a constaté, par exemple, que seuls 20% des patients atteints de TOC, traités par IRS, obtenaient une guérison complète et qu'environ la moitié des patients continuaient à présenter des symptômes OC cliniquement significatifs.

Environ un tiers des patients qui ne répondent pas adéquatement à la monothérapie initiale par

IRS présentent cependant une réponse lorsqu'on passe à un autre IRS (*Expert Consensus Panel for Obsessive Compulsive disorder*, 1997). Un certain nombre de stratégies ont été développées pour aider les patients ne répondant pas aux IRS.

Une stratégie qui a été testée porte sur l'ajout d'une dose faible d'un antagoniste dopaminergique au traitement par IRS. L'ajout d'un antipsychotique au traitement par IRS est indiqué chez les patients résistants au traitement, qui ont été traités pendant au moins trois mois avec la dose maximale d'un IRS. Toutefois, seul un tiers de ces patients présente une réponse significative à l'ajout d'un antipsychotique au traitement par IRS. La littérature révèle de nombreuses preuves en faveur de l'efficacité de l'halopéridol et de la rispéridone. Les constatations relatives à la quétiapine et à l'olanzapine ne sont pas univoques (Bloch e.a., 2006). Une étude récente de Nagata e.a. (2009) ne fournit cependant pas de preuves au sujet de l'efficacité à long terme de l'ajout d'un antagoniste dopaminergique.

Les patients atteints de schizophrénie et de symptômes OC ont besoin d'un traitement spécifique, mais les études contrôlées portant sur ce point sont encore insuffisantes.

Outre le développement d'un traitement médicamenteux pour les TOC, on a également développé des modèles cognitifs et comportementaux pour cette affection, qui ont constitué le point de départ pour le traitement de l'affection au moyen de la thérapie cognitivo-comportementale. Une récente revue *Cochrane* (Gava e.a., 2009) évalue le traitement psychologique des TOC. Les patients traités par thérapie cognitive, thérapie comportementale ou thérapie cognitivo-comportementale présentaient, après le traitement, significativement moins de symptômes que les patients recevant le traitement 'habituel'. Dans une étude d'une durée de 12 semaines, Foa e.a. (2005) ont comparé l'efficacité de l'exposition et de la prévention des rituels, de la clomipramine, d'une association des deux et d'un placebo chez les patients atteints de TOC. Au sein du groupe de patients ayant terminé l'étude – environ 70% dans chacune des conditions thérapeutiques –, la proportion de répondants était comparable chez les patients traités uniquement par exposition et prévention des rituels par rapport aux patients ayant combiné ce traitement avec l'utilisation de clomipramine. Les deux groupes obtenaient de meilleurs résultats que les patients traités uniquement par clomipramine. Tous les traitements donnaient un meilleur résultat que le placebo.

Une intervention neuro-chirurgicale qui fait actuellement l'objet d'études dans le cadre d'un traitement potentiel pour les patients atteints de TOC sévèrement réfractaires au traitement est la stimulation cérébrale profonde (Denys, 2008). Ce traitement est encore en phase expérimentale, mais les premiers résultats sont prometteurs (Burdick e.a., 2009; Nuttin e.a., 2003; Abelson e.a., 2005; Greenberg e.a., 2006). De plus amples études s'avèrent nécessaires à ce sujet.

3.2. Traitement de la psychose schizophrénique avec symptômes OC

Les informations relatives au traitement pharmacologique correct des patients schizophrènes présentant des symptômes OC ou un TOC sont limitées et essentiellement basées sur des études de cas et de petites études cliniques non contrôlées. On s'accorde à dire que les patients souffrant de schizophrénie et de symptômes OC nécessitent un traitement spécifique et que ces patients sont plus difficiles à traiter que les patients schizophrènes indemnes de symptômes OC. Les antipsychotiques classiques ne sont de manière générale pas efficaces, vraisemblablement en raison de leurs propriétés sérotoninergiques limitées. Dans une série d'études de cas de Berman e.a. (1995), on a ajouté de la clomipramine ou un placebo au traitement par neuroleptiques chez 6 patients, dans une étude de type croisé. Tant les symptômes obsessionnels-compulsifs que les symptômes psychotiques s'amélioraient significativement plus, par rapport au placebo, lorsque les patients recevaient également de la clomipramine, en plus des neuroleptiques. De plus amples études sont toutefois nécessaires pour confirmer ces résultats. Dans une série de 5 études de cas, Zohar e.a. (1993) sont arrivés à la même conclusion. L'ajout de médicaments anti-TOC semble donc efficace pour le contrôle des symptômes OC chez une partie de la population schizophrène. Le fait que tous les patients schizophrènes présentant des symptômes OC ne réagissent pas à l'ajout d'un ISRS suggère qu'au sein de cette population, les symptômes OC peuvent être la conséquence de différents processus physiopathologiques.

Le rôle des antipsychotiques atypiques dans le traitement des patients schizophrènes atteints de symptômes OC reste quelque peu controversé, étant donné que certaines études ont rapporté l'apparition de symptômes OC *de novo* ou l'aggravation de symptômes OC existants après l'instauration d'un traitement par de nouveaux antipsychotiques (Poyurovsky e.a., 1996; Lykouras e.a., 2000; Alevizos e.a., 2002). D'autre part, des éléments indiquent que la clozapine et l'olanzapine, soit seules, soit associées aux ISRS, peuvent tant soulager les symptômes psychotiques que les symptômes OC chez certains patients atteints de schizophrénie accompagnée de symptômes OC (Poyurovsky e.a., 2004). Dans une petite étude

portant sur 15 patients schizophrènes souffrant de symptômes OC, Glick e.a. (2008) ont récemment constaté qu'une monothérapie par aripiprazole entraînait une amélioration des symptômes, tant psychotiques qu'obsessionnels-compulsifs, chez certains patients.

Toutefois, on dispose encore de trop peu de bonnes études contrôlées à grande échelle au sujet du traitement le plus adapté pour les patients schizophrènes atteints de TOC.

4. Conclusion

Les TOC et les symptômes OC sont fréquents dans le cadre de la psychose schizophrénique et ils sont associés à un moins bon pronostic. Le diagnostic des phénomènes obsessionnels-compulsifs peut poser des problèmes. En effet, les obsessions sont parfois difficiles à distinguer des idées délirantes et des troubles de la pensée, tandis que les compulsions peuvent être difficiles à distinguer des manières ou des stéréotypies.

La cause exacte du chevauchement entre la psychose schizophrénique et les symptômes OC reste incertaine, mais des études suggèrent l'existence d'anomalies neuro-anatomiques spécifiques chez les patients présentant à la fois une psychose schizophrénique et un TOC/des symptômes OC.

On s'accorde à dire que les patients schizophrènes souffrant de symptômes OC constituent un groupe difficile à traiter, qui nécessite un traitement spécifique. Toutefois, on ne sait pas encore précisément en quoi doit consister ce traitement. Il y a encore trop peu de bonnes études contrôlées, à grande échelle, portant sur le traitement de cette population spécifique.

Références

Abelson J, Curtis G, Sagher O, Albuher R, Harrigan M, Taylor S, et al. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Biological psychiatry* 2005;57:510-6.

Adler C, Strakowski S. Boundaries of schizophrenia. *Psychiatry Clinics of North America* 2003;26:1-23.

Alevizos B, Lykouras L, Zervas J, Christodoulou G. Risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms: a series of six cases. *Journal of clinical psychopharmacology* 2002;22:461-7.

Alzaid K, Jones B. A casereport of risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms (letter). *Journal of clinical psychopharmacology* 1997;17:58-9.

Amador X, Strauss D, Yale S, Flaum M, Endicott J, Gorman J. Assessment of insight in psychosis. *American Journal of Psychiatry* 1993;150:873-9.

Aoyama F, Iida J, Inoue M, Iwasaka H, Sakiyama S, Hata K, Kishimoto T. Brain imaging in childhood- and adolescence-onset schizophrenia associated with obsessive-compulsive symptoms. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2000;102:32-7.

Baker R, Chengappa K, Baird J, Steingard S, Christ M, Schooler N. Emergence of obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine. *Journal of clinical psychiatry* 1992;53:439-42.

Berman I, Kalinowski A, Berman S, Lengua J, Green A. Obsessive

and compulsive symptoms in chronic schizophrenia. *Comprehensive psychiatry* 1995;36:6-10.

Berman I, Merson A, Viegner B, et al. Obsessions and compulsions as a distinct cluster of symptoms in schizophrenia: a neuropsychological study. *Journal of Nervous and Mental disease* 1998;186:150-6.

Berman I, Sapers B, Chang H, Lusocny N, Schmidler J. Treatment of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients with clomipramine. *Journal of Clinical Psychopharmacology* 1995;15:206-10.

Bermanzohn P. Prevalence and prognosis of obsessive-compulsive phenomena in schizophrenia: A critical view. *Psychiatr Ann* 1999;29:508-12.

Biondi M, Fedele T, Arcangeli T, Panchen P. Development of obsessive-compulsive symptoms during clozapine treatment in schizophrenia and its positive response to clomipramine. *Psychotherapy and psychosomatics* 1999;68:111-2.

Bloch M, Landeros-Weisenberger A, Kelmendi B, Coric V, Bracken M, Leckman J. A systematic review: antipsychotic augmentation with treatment refractory obsessive-compulsive disorder. *Molecular Psychiatry* 2006;11:622-32.

Borkowska A, Pilaczyńska E, Rybakowski J. The frontal lobe neuropsychological tests in patients with schizophrenia and/or obsessive-compulsive disorder. *Journal of neuropsychiatry and clinical neuroscience* 2003;15:359-62.

Burdick A, Goodman W, Foote K. Deep brain stimulation for refractory obsessive-compulsive disorder. *Frontal Bioscience* 2009;14:1880-90.

Byerly M, Goodman W, Acholonu W, Bugno R, Rusch A. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia: frequency and clinical features. *Schizophrenia Research* 2005;76:309-16.

Denys D. Diepe hersenstimulatie bij psychiatrische stoornissen. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde* 2008;152:2330-5.

Desarkar P, Das A, Nizamie S. Aripiprazole-induced obsessive-compulsive disorder. A report of 2 cases. *Journal of clinical psychopharmacology* 2007;27:305-6.

Dotz J, Byerly M, Guandros C, Christensen R. Treatment of risperidone-induced obsessive-compulsive symptoms with sertraline. *American Journal of Psychiatry* 1997;154:582.

Eisen J, Beer D, Pato M, Venditto T, Rasmussen S. Obsessive-compulsive disorder in patients with schizophrenia or schizo-affective disorder. *American Journal of Psychiatry* 1997;154:271-3.

Fenton W, McGlashan T. The prognostic significance of obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1986;143:437-41.

Foa E, Kozak M, Goodman W, Hollander E, Jenike M, Rasmussen S. DSM-IV field trial: obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 1995;152:90-6.

Ghaemie S, Zarate C, Popli A, Pillay S, Cole J. Is there a relationship between clozapine and obsessive-compulsive disorder? A retrospective chart review. *Psychiatry* 1995;36:267-70.

Glick I, Poyurovsky M, Ivanova O, Koran L. Aripiprazole in schizophrenia patients with comorbid obsessive-compulsive symptoms: an open-label study of 15 patients. *Journal of clinical psychiatry* 2008;69:1856-9.

Greenberg B, Malone D, Friehs G, Rezal A, Kubu C, Malloy P, et al. Three-year outcome in deep brain stimulation for highly refractory obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 2006;31:384-92.

Gross-Isseroff R, Hermesh H, Zohar J, Weizman A. Neuroimaging communality between schizophrenia and obsessive-compulsive disorders: a putative basis for the schizo-obsessive disorder. *World Journal of Biological Psychiatry* 2003;4:29-34.

Harrows WM. The significance of the neurotic reaction as a pre-

- cursor of schizophrenia. *Journal of mental science* 1931;77:375-407.
- Hwang M, Hollander E. Schizo-obsessive disorders. *Psychiatr Ann* 1993;23:396-401.
- Hwang M, Morgan J, Losconcy M. Ical and neuropsychological profiles of obsessive-compulsive schizophrenia: a pilot study. *Journal of neuropsychiatry and clinical neuroscience* 2000;12:91-104.
- Iida J, Matumura K, Aoyama F. Cerebral MRI findings in childhood-onset schizophrenia, somparison of patients with prodromal obsessive-compulsive symptoms and those without symptoms. *Rec Prog Child Adolesc Psychiatry* 1998;2:75-83.
- Insel T, Akiskal H. OCD with psychotic features: phenomenological analysis. *American Journal of Psychiatry* 1986;143:1527-33.
- Kessler R, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distribution of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry* 2005;62:593-602.
- Khullar A, Chue P, Tibbo P. Quetiapine and obsessive-compulsive symptoms (OC-SYMPOTOMEN): case report and review of atypical antipsychotic-induced OC-SYMPOTOMEN. *Journal of Psychiatry and neuroscience* 2001.
- Krüger S, Bräunig P, Höffler J, et al. Prevalence of obsessive-compulsive disorder in schizophrenia and significance of motor symptoms. *Journal of neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:16-24.
- Lelliot P, Noshirvani H, Basoglu M, Marks I, Monteiro W. Obsessive-compulsive beliefs and treatment outcome. *Psychological Medicine* 1988;18:697-702.
- Levine J, Gruber S, Baird A, Yurgelun-Todd D. Obsessive-compulsive disorder among schizophrenic patients: an exploratory study usinf functional resonance imaging data. *Comprehensive psychiatry* 1998;39:308-11.
- Levkovic Y, Kronneberg Y, Gaoni B. Can clozapine trigger OCD? *Journal of the American Academy of child and adolescent psychiatry* 1995;34:263.
- Lykouras L, Alevizos B, Michalopoulou P, Rabavilas A. Obsessive-compulsive symptoms induced by atypical antipsychotics. A review of the reported cases. *Progress in neuro-psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2003;27:333-46.
- Lykouras L, Zervas I, Gournellis R, Malliori M, Rabavilas A. Olanzapine and obsessive-compulsive symptoms. *European neuropsychopharmacology* 2000;10:385-97.
- Lysaker P, Marks K, Picone J, Rollins A, Fasteneau P, Bond G. Obsessive and compulsive symptoms in schizophrenia: clinical and neurocognitive correlates. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2000;188:78-83.
- Lysaker P, Bryson G, Marks K, Greig T, Bell M. Association of obsessions and compulsions in schizophrenia with neurocognition and negative symptoms. *Journal of neuropsychiatry and clinical neuroscience* 2002;14:449-53.
- Nechman A, Ratzoni G, Poyurovsky M, et al. Obsessive-compulsive disorder in adolescent schizophrenia patients. *American Journal of Psychiatry* 2003;160:1002-4.
- Nuttin B, Gabriëls L, Cosyns P, eyerson B, Sunaert S, et al. Long-term electrical capsular stimulation in patients with obsessive-compulsive disorder. *Neurosurgery* 2003;52:1263-72.
- Olpe H, Koella W. The response of striatal cells upon stimulation of the dorsal and median raphe nuclei. *Brain Research* 1977;122:357-60.
- Patil V. Development of transient obsessive-compulsive symptoms during treatment with clozapine (letter). *American Journal of Psychiatry* 1992;149:272.
- Poyurovsky M, Hermesh H, Weizman A. Fluvoxamine treatment in clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms in schizophrenic patients. *Clinical neuropsychopharmacology* 1996;19:305-13.
- Poyurovsky M, Fuchs C, Weizman A. Obsessive compulsive disorder in first-episode patients with schizophrenia. *American Journal of Psychiatry* 1999;156:1998-2000.
- Poyurovsky M, Hramenkov S, Isakov V, et al. Obsessive-compulsive disorder in hospitalised patients with chronic schizophrenia. *Psychiatry Research* 2001;102:49-57.
- Poyurovsky M, Bergman J, Weizman A. Obsessive-compulsive disorder in elderly schizophrenia patients. *Psychiatry Research* 2006;40:189-91.
- Poyurovsky M, Koran L. Obsessive compulsive disorder (OCD) with schizotypy vs. schizophrenia with OCD: diagnostic dilemmas and therapeutic implications. *Journal of Psychiatric Research* 2005;39:399-408.
- Poyurovsky M, Weizman A, Weizman R. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: clinical characteristics and treatment. *CNS Drugs* 2004;18:989-1010.
- Rosen J. The clinical significance of obsessions in schizophrenia. *Journal of mental science* 1957;103:77-385.
- Samuel J, Nesdadt G, Wolyniec P, Adler L, Liang K, Pulver A. Obsessive-compulsive symptoms in schizophrenia. *Schizophrenia Research* 1993;9:139.
- Stein D. Obsessive-compulsive disorder. *Lancet* 2002;360:397-405.
- Tibbo P, Kroetsch M, Chue P, Warneke L. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia. *Journal of Psychiatric Research* 2000;34:139-46.
- Tibbo P, Warneke L. Obsessive-compulsive disorder in schizophrenia: epidemiologic and biologic overlap. *J Psychiatry Neurosci* 1999;24:15-24.
- Toren P, Samuel E, Weizman R, Colomb A, Eldar S, Laor N. Emergence of transient compulsive symptoms during treatment with clothiapine. *Journal of Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995;34:1469-72.
- Westphal K. Ueber Zwangsvorstellungen. *Arch Psychiatr Nervenkr* 1978;8:734-50.
- Zohar J. Is there room for a new diagnostic subtype: the schizo-obsessive subtype? *CNS Spectrum* 1997;2:49-50.
- Zohar J, Kaplan Z, Benjamin J. Clomipramine treatment of obsessive compulsive symptomatology in schizophrenic patients. *Journal of clinical psychiatry* 1993;54:385-8.

The work of the Belgian Discussion Board on AntiPsychotic Treatment is performed in scientific collaboration with the Janssen-Cilag Academy.

