

**UNIVERSITE DE POITIERS**  
**FACULTE DE MEDECINE ET PHARMACIE**

Année 2014

Thèse n°

**THÈSE**  
**POUR LE DIPLOME D'ETAT**  
**DE DOCTEUR EN MEDECINE**

(décret du 16 janvier 2004)

Présentée et soutenue publiquement

le 16 Octobre 2014

par **Anne-Laure BERTHOMÉ**

Née le 26/01/86 à Poitiers

**Hoarding disorder :**  
**aspects cliniques, neuropsychologiques et bases neurales**

**Composition du Jury :**

**Président :** Monsieur le Professeur Nematollah JAAFARI

**Membres :** Monsieur le Professeur Jean-Louis SENON

Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN

Monsieur le Professeur Wissam EL HAGE

Madame le Docteur Ghina HARIKA-GERMANEAU

**Directeur de thèse :** Monsieur le Professeur Nematollah JAAFARI

## **REMERCIEMENTS**

### **A Monsieur le Professeur Nematollah JAAFARI**

*Professeur des Universités en Psychiatrie*

Vous m'avez fait l'honneur de m'engager dans ce travail et de diriger cette thèse : merci pour votre confiance témoignée.

Vous me faites également l'honneur de présider cette thèse.

Soyez assuré de ma profonde considération pour votre enseignement, ainsi que mon entière reconnaissance pour l'aide sans faille que vous avez pu m'apporter au cours de ces dernières années de DES.

### **A Monsieur le Professeur Jean-Louis SENON,**

*Professeur des Universités en Psychiatrie*

Pour la qualité de votre enseignement tout au long de mon parcours universitaire.

C'est dans votre service il y a six ans que j'ai décidé d'être psychiatre.

Soyez assuré de ma profonde considération.

### **A Monsieur le Professeur Rémy GUILLEVIN**

*Professeur des Universités en Radiologie*

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter d'être membre du jury.

Avec la collaboration de votre discipline ; l'imagerie cérébrale nous permet de mieux comprendre les corrélats neurobiologiques et les fondements neuroscientifiques de la psychiatrie.

Cela aura probablement un impact thérapeutique dans notre spécialité dans les années à venir.

Merci de nous permettre de réaliser cela.

Soyez assuré de mon profond respect.

### **A Monsieur le Professeur Wissam EL HAGE**

*Professeur des Universités en Psychiatrie*

Vous m'avez fait l'honneur d'être membre du jury.

Merci d'avoir bien voulu prêter votre compétence pour juger ce modeste travail.

Et pour votre enseignement en inter-région,

Soyez assuré de ma profonde considération.

**A Madame le Docteur Ghina HARIKA-GERMANEAU**

*Docteur en médecine, Psychiatrie*

Merci pour ton soutien et ta bienveillance au cours de ces années,  
Ainsi que pour tes conseils et ta bonne humeur, toujours appréciée.

**A Madame Carole Guillevin**

*Ingénieur de recherche, service de radiologie*

Pour ta rigueur scientifique, ton tutorat bienveillant et ton enseignement.  
Cette thèse n'aurait pas été possible sans toi.  
Je te remercie sincèrement et souhaite te témoigner ma profonde reconnaissance.

**A TOUTE L'ÉQUIPE DE L'UNITÉ DE RECHERCHE CLINIQUE (URC) :**

Et en particulier :

**A Monsieur Nicolas LANGBOUR,**

*Docteur en neurosciences, chercheur*

Pour son apport fondamental sur la partie imagerie fonctionnelle avec son enseignement et son extraordinaire patience.

**A Madame Bérangère THIRIOUX,**

*Docteur en neurosciences, chercheur*

Pour la contribution de ses idées et de son expérience sur l'avancement de ma thèse.

**A Madame Wala HAMMI,**

*Statisticienne*

Pour sa précieuse aide sur l'interprétation des résultats.

**Et à tout le reste de l'équipe**, sans oublier Madame Stéphanie LE TARNEC et Madame Christine POTET pour leur gentillesse et leur disponibilité.

**Il m'a été particulièrement agréable de travailler à l'URC où l'accueil à toujours été excellent.**

**Il y règne un esprit d'équipe et une émulation stimulante, et je remercie tous ses membres pour leur contribution.**

**Aux Docteurs** Jean-Albert MEYNARD, Patrick BENDIMERAD, Claude GUIONNET, Joël UZE, Patrick-Bernard FASSEUR, Olivier DUBOIS, Claude GUYONNET, Diane LEVY-CHAVAGNAT, ainsi que tous ceux qui m'ont tant apporté pendant ces années.

**A tous les infirmiers et infirmières, aide-soignants, ASH...** Tous ceux qui prennent soin et continuent à s'occuper de nos patients avec dévouement.

**A mes co-internes :** meilleurs vœux de réussite à tous.

**A ma famille :**

A ma mère Véronique,

A mon père Patrick,

Et mon frère Alexandre.

Sans oublier Marie-Laure, Karine, Luc, Marcel, Lucienne, et tous les autres.

A mon mari Thibaut : pour son amour et son soutien depuis 13 ans déjà.

**Enfin et surtout, à tous les patients que j'ai pu rencontrer depuis 2005.**

**Nous sommes ici par eux et pour eux.**

## RESUME

**Introduction :** Le hoarding disorder (ou trouble des accumulateurs compulsifs) est caractérisé par la difficulté persistante à se séparer d'objets possédés, nouvellement identifié comme trouble distinct dans le DSM5. On retrouve des différences importantes sur les plans cliniques et neuropsychologiques entre ces patients hoarders et les autres TOC (Troubles Obsessionnels Compulsifs) mais nous manquons de données sur l'étude des bases neurales spécifiquement impliquées dans ce trouble, d'où la réalisation de ce travail.

**Objectif :** L'objectif principal de cette étude était de démontrer l'existence de bases neurales différentes chez les patients hoarding, comparativement aux patients souffrant de TOC et aux sujets sains. Secondairement, nous avons comparé les caractéristiques cliniques entre ces deux groupes de patients.

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude ancillaire expérimentale observationnelle descriptive monocentrique. Elle a été réalisée suite à l'analyse des données d'IRMf et de tests neuropsychologiques recueillis dans le cadre d'une étude plus vaste et multicentrique rTMS-TOC. 13 patients hoarding ont été comparés à 13 TOC non hoarding et 13 sujets contrôles. Les patients avaient entre 18 et 65 ans et répondaient aux critères diagnostiques de TOC avec une catégorisation de hoarding dès lors que la dimension apparaissait à la YBOCS. L'acquisition des images s'est faite en tâche de repos conscient avec des séquences anatomiques puis fonctionnelles. Les aires cérébrales activées ont été identifiées grâce à l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), et l'analyse des données ALFF (Amplitude of Low frequency Fluctuations) et fALFF (Fractional ALFF) a été possible grâce au logiciel SPM8.

**Résultats :** Nous retrouvons une activation des zones cérébrales spécifiques dans le hoarding : le COF (BA8 : Aire de Brodmann 8), la face antérieure du cortex préfrontal (BA10), le CPFDL (cortex pré-frontal dorso-latéral) (BA9) avec le gyrus frontal médio-inférieur (BA46, BA47) en ALFF ; ainsi que le cortex associatif somato-sensoriel (BA7) en fALFF. Ces observations ont été confirmées par notre étude de connectivité fonctionnelle retrouvant des liens plus importants entre les aires BA9 gauche (CPFDL) et BA 10 droit (cortex pré-frontal) chez les hoarding que chez les TOC non hoarding, ainsi qu'entre BA3 (cortex primaire somato-sensoriel) gauche et BA9 droit chez les hoarding que chez les contrôles.

De plus, des liens de connectivité fonctionnelle plus importants chez les hoarding que chez les autres TOC ont été retrouvés entre BA5 droit (associatif somato-sensoriel) et surtout BA46 gauche ; ainsi qu'entre BA9 gauche et BA18 gauche (associatif somato-sensoriel) : renforçant l'hypothèse d'un rôle important du CPFDL dans le hoarding dans le sens d'une hyperactivation.

Notons que nous retrouvons également des liens de connectivité fonctionnelle plus forts dans le hoarding que dans le TOC entre BA18 (cortex visuel secondaire) droit et BA30 (cortex cingulaire) gauche, mais aussi entre BA18 droit et BA35 (sillon rhinal du gyrus para-hippocampique) gauche, ainsi qu'une activation plus importante pour les hoarding que les contrôles entre BA13 (cortex insulaire) gauche et BA42 (cortex primaire auditif) gauche ; et l'activation spécifique pour le groupe hoarding de certaines zones de la JTP (Jonction Temporo-Pariétale) : le gyrus supramarginal (BA40), l'aire de Wernicke au niveau du gyrus temporal supérieur (BA22), et le gyrus angulaire (BA39).

**Conclusion :** L'ensemble de nos données cliniques et d'imageries cérébrales va dans le sens de la considération du hoarding disorder comme une pathologie à part entière, et non plus comme une sous-dimension du TOC. Nos données rejoignent celles de la littérature, ayant conduit l'individualisation du hoarding disorder en tant que pathologie distincte dans le DSM5. Cette distinction devrait permettre dans les années à venir la réalisation d'études permettant de mieux décrire cette pathologie et de proposer une personnalisation thérapeutique basée sur les études physiopathologiques.

**Mots clés :** hoarding disorder, trouble des accumulateurs compulsifs

*Le Doyen,*

Année universitaire 2014 - 2015

**LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE**
**Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers**

- |   |  |
|---|--|
| <ol style="list-style-type: none"> <li>1. AGIUS Gérard, bactériologie-virologie</li> <li>2. ALLAL Joseph, thérapeutique</li> <li>3. BATAILLE Benoît, neurochirurgie</li> <li>4. BENSADOUN René-Jean, oncologie – radiothérapie (en disponibilité 1 an à compter de janvier 2014)</li> <li>5. BRIDOUX Frank, néphrologie</li> <li>6. BURUCOA Christophe, bactériologie - virologie</li> <li>7. CARRETIER Michel, chirurgie générale</li> <li>8. CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire</li> <li>9. CHRISTIAENS Luc, cardiologie</li> <li>10. CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire</li> <li>11. DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation</li> <li>12. DEBIAIS Françoise, rhumatologie</li> <li>13. DROUOT Xavier, physiologie</li> <li>14. DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie</li> <li>15. EUGENE Michel, physiologie (surnombre jusqu'en 08/2016)</li> <li>16. FAURE Jean-Pierre, anatomie</li> <li>17. FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique</li> <li>18. GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique</li> <li>19. GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie</li> <li>20. GILBERT Brigitte, génétique</li> <li>21. GOMBERT Jean-Marc, immunologie</li> <li>22. GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques</li> <li>23. GUILHOT-GAUDEFROY François, hématologie et transfusion</li> <li>24. GUILLET Gérard, dermatologie</li> <li>25. GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale</li> <li>26. HADJADJ Samy, endocrinologie et maladies métaboliques</li> <li>27. HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire</li> <li>28. HERPIN Daniel, cardiologie</li> <li>29. HOUETO Jean-Luc, neurologie</li> <li>30. INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale</li> <li>31. IRANI Jacques, urologie</li> <li>32. JABER Mohamed, cytologie et histologie</li> <li>33. JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes</li> <li>34. JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire</li> <li>35. KARAYAN-TAPON Lucie, oncologie</li> <li>36. KEMOUN Gilles, médecine physique et réadaptation (en détachement 2 ans à compter de janvier 2014)</li> <li>37. KITZIS Alain, biologie cellulaire</li> <li>38. KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale</li> <li>39. LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire</li> <li>40. LEVARD Guillaume, chirurgie infantile</li> <li>41. LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie</li> <li>42. LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques</li> <li>43. MACCHI Laurent, hématologie</li> <li>44. MARECHAUD Richard, médecine interne</li> <li>45. MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire</li> <li>46. MEURICE Jean-Claude, pneumologie</li> <li>47. MIGEOT Virginie, santé publique</li> <li>48. MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique</li> <li>49. MIMOZ Olivier, anesthésiologie - réanimation</li> <li>50. MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépto-gastro-entérologie</li> <li>51. NEAU Jean-Philippe, neurologie</li> <li>52. ORIOT Denis, pédiatrie</li> <li>53. PACCALIN Marc, gériatrie</li> <li>54. PAQUEREAU Joël, physiologie</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>55. PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique</li> <li>56. PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire</li> <li>57. PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique</li> <li>58. POURRAT Olivier, médecine interne</li> <li>59. PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique</li> <li>60. RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire</li> <li>61. RICHER Jean-Pierre, anatomie</li> <li>62. RIGOARD Philippe, neurochirurgie</li> <li>63. ROBERT René, réanimation</li> <li>64. ROBLLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales</li> <li>65. ROBLLOT Pascal, médecine interne</li> <li>66. RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie</li> <li>67. SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes (surnombre jusqu'en 08/2017)</li> <li>68. SILVAIN Christine, hépto-gastro-entérologie</li> <li>69. SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie</li> <li>70. TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale</li> <li>71. TOUCHARD Guy, néphrologie</li> <li>72. TOURANI Jean-Marc, oncologie</li> <li>73. WAGER Michel, neurochirurgie</li> </ol> |
|---|--|

**Maitres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers**

1. ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
2. ARIES Jacques, anesthésiologie - réanimation
3. BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie - virologie
4. BEN-BRIK Eric, médecine du travail
5. BILAN Frédéric, génétique
6. BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
7. CASTEL Olivier, bactériologie - virologie - hygiène
8. CATEAU Estelle, parasitologie et mycologie
9. CREMNITER Julie, bactériologie - virologie
10. DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie - réanimation
11. DIAZ Véronique, physiologie
12. FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
13. FRASCA Denis, anesthésiologie - réanimation
14. HURET Jean-Loup, génétique
15. LAFAY Claire, pharmacologie clinique
16. SAPANET Michel, médecine légale
17. SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
18. THILLE Arnaud, réanimation
19. TOUGERON David, hépato-gastro-entérologie

**Professeur des universités de médecine générale**

GOMES DA CUNHA José

**Professeurs associés de médecine générale**

BINDER Philippe  
VALETTE Thierry

**Maitres de Conférences associés de médecine générale**

BIRAULT François  
BOUSSAGEON Rémy  
FRECHE Bernard  
GIRARDEAU Stéphane  
GRANDCOLIN Stéphanie  
PARTHENAY Pascal  
VICTOR-CHAPLET Valérie

**Enseignants d'Anglais**

DEBAIL Didier, professeur certifié  
PERKINS Marguerite, maître de langue étrangère

**Professeurs émérites**

1. DORE Bertrand, urologie (08/2016)
2. FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie – virologie (08/2015)
3. GIL Roger, neurologie (08/2017)
4. MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (08/2016)
5. MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
6. MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)

**Professeurs et Maitres de Conférences honoraires**

1. ALCALAY Michel, rhumatologie
2. BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
3. BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
4. BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
5. BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
6. BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
7. BEGON François, biophysique, Médecine nucléaire
8. BOINOT Catherine, hématologie - transfusion
9. BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
10. BURIN Pierre, histologie
11. CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
12. CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
13. CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
14. CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
15. DABAN Alain, oncologie radiothérapie (ex-émérite)
16. DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
17. DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
18. DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
19. FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
20. GOMBERT Jacques, biochimie
21. GRIGNON Bernadette, bactériologie
22. GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
23. JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
24. KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
25. KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
26. LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
27. LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
28. MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
29. MARILLAUD Albert, physiologie
30. MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
31. POINTREAU Philippe, biochimie
32. REISS Daniel, biochimie
33. RIDEAU Yves, anatomie
34. SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
35. TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
36. TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
37. VANDERMARCO Guy, radiologie et imagerie médicale

## Table des matières

<b>INTRODUCTION :</b> .....	<b>11</b>
<b>I. LE HOARDING DISORDER :</b> .....	<b>12</b>
<b>I.1. INTRODUCTION :</b> .....	<b>12</b>
I.1.1. <i>HISTORIQUE :</i> .....	<i>12</i>
I.1.2. <i>DÉFINITIONS :</i> .....	<i>15</i>
<b>I.2. ASPECTS CLINIQUES :</b> .....	<b>20</b>
I.2.1. <i>DU SYMPTÔME HOARDING DANS LE TOC, VERS UN ASPECT DIMENSIONNEL AVEC L'IDENTIFICATION D'UN TROUBLE SPÉCIFIQUE :</i> .....	<i>20</i>
I.2.2. <i>ÉPIDÉMIOLOGIE :</i> .....	<i>21</i>
I.2.3. <i>FACTEURS FAVORISANTS :</i> .....	<i>23</i>
I.2.4. <i>COMORBIDITÉS :</i> .....	<i>24</i>
I.2.5. <i>DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :</i> .....	<i>27</i>
I.2.6. <i>ÉVOLUTION :</i> .....	<i>28</i>
I.2.7. <i>PARTICULARITÉS PRONOSTIQUES :</i> .....	<i>28</i>
I.2.8. <i>TRAITEMENTS :</i> .....	<i>30</i>
<b>I.3. ASPECTS NEUROPSYCHOLOGIQUES :</b> .....	<b>34</b>
I.3.1. <i>FONCTIONNEMENT NEUROCOGNITIF GLOBAL:</i> .....	<i>34</i>
I.3.2. <i>LES DÉFICITS DES FONCTIONS EXÉCUTIVES :</i> .....	<i>34</i>
I.3.3. <i>CONCERNANT LE FACTEUR STRESS :</i> .....	<i>34</i>
I.3.4. <i>CONCERNANT LES ÉVÉNEMENTS TRAUMATIQUES :</i> .....	<i>35</i>
I.3.5. <i>CONCERNANT LE SYSTÈME DE DÉTECTION DES ERREURS ET LES PRISES DE DÉCISIONS :</i> .....	<i>35</i>
I.3.6. <i>SUR LA QUESTION DE L'IMPULSIVITÉ :</i> .....	<i>36</i>
I.3.7. <i>CONCERNANT LES OUTILS D'ÉVALUATION :</i> .....	<i>36</i>
<b>I.4. BASES NEURALES :</b> .....	<b>39</b>
I.4.1. <i>APPROCHE ANATOMO-FONCTIONNELLE DU TOC :</i> .....	<i>39</i>
I.4.2. <i>DEUX MODELES DE DYSFONCTIONNEMENT DE LA BOUCLE CORTICO- STRIATO-THALAMO-CORTICALE :</i> .....	<i>46</i>
I.4.3. <i>IMAGERIE GÉNÉRALE DU HOARDING DISORDER :</i> .....	<i>47</i>
I.4.4. <i>IRM FONCTIONNELLE DU HOARDING DISORDER :</i> .....	<i>47</i>
<b>II. ETUDE :</b> .....	<b>51</b>
<b>II.1. OBJECTIFS DE L'ÉTUDE :</b> .....	<b>51</b>
II.1.1. <i>OBJECTIF PRINCIPAL :</i> .....	<i>51</i>
II.1.2. <i>OBJECTIFS SECONDAIRES :</i> .....	<i>51</i>
II.1.3. <i>CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL :</i> .....	<i>52</i>
II.1.4. <i>CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES :</i> .....	<i>52</i>
<b>II.2. PATIENTS ET METHODES :</b> .....	<b>52</b>
II.2.1. <i>TYPE D'ÉTUDE :</i> .....	<i>52</i>
II.2.2. <i>POPULATION DE L'ÉTUDE :</i> .....	<i>53</i>
II.2.3. <i>CRITÈRES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION :</i> .....	<i>54</i>
<b>II.3. INSTRUMENTS D'ÉVALUATION CLINIQUES :</b> .....	<b>56</b>
II.3.1. <i>ÉVALUATION DE LA SYMPTOMATOLOGIE OBSESSIONNELLE :</i> .....	<i>56</i>
II.3.2. <i>OUTILS PSYCHOMÉTRIQUES :</i> .....	<i>57</i>
<b>II.4. ANALYSE STATISTIQUE :</b> .....	<b>58</b>
II.4.1. <i>DESCRIPTION DE LA POPULATION :</i> .....	<i>58</i>
II.4.2. <i>PRÉ-PROCESSING DE L'IRMF AU REPOS :</i> .....	<i>58</i>
II.4.3. <i>ANALYSE DE L'IRMF AU REPOS :</i> .....	<i>59</i>
II.4.4. <i>ANALYSE DES DIMENSIONS DU TOC :</i> .....	<i>62</i>
II.4.5. <i>ANALYSE DE CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE :</i> .....	<i>62</i>
<b>II.5. RÉSULTATS :</b> .....	<b>64</b>

II.5.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION :	64
II.5.2. RÉSULTATS DE L'IRMF AU REPOS :	66
II.5.3. ANALYSE COMPARATIVE DE L'IRMF AU REPOS :	70
II.5.4. RÉSULTATS DE L'ANALYSE DIMENSIONNELLE DU TOC :	70
II.5.5. RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE :	71
<b>III. DISCUSSION :</b>	<b>80</b>
III.1. ANALYSE DE LA POPULATION :	80
III.2. IRMF :	81
III.2.1. HOARDING :	81
III.2.2. TOC NON HOARDING :	82
III.2.3. CONTRÔLES :	83
<b>IV. CONCLUSION :</b>	<b>86</b>
<b>V. BIBLIOGRAPHIE :</b>	<b>88</b>
<b>VI. ANNEXES :</b>	<b>111</b>
V.1. ABREVIATIONS	111
V.2. AIRES DE BRODMANN :	114
V.3. TABLEAUX DE RESULTATS D'IMAGERIE	115
V.3.1. ALFF GROUPE HOARDING (ONE SAMPLE T-TEST) N=13	115
V.3.2. FALFF GROUPE HOARDING (ONE SAMPLE T-TEST) N=13	116
V.3.3. ALFF GROUPE TOC NON HOARDING (ONE SAMPLE T-TEST) N=13	117
V.3.4. FALFF GROUPE TOC NON HOARDING (ONE SAMPLE T-TEST) N=13	118
V.3.5. ALFF GROUPE CONTRÔLE (ONE SAMPLE T-TEST) N=13	119
V.3.6. FALFF GROUPE CONTRÔLE (ONE SAMPLE T-TEST) N=13	120
SERMENT D'HIPPOCRATE	121

## **INTRODUCTION :**

Le hoarding disorder est un terme anglais qui pourrait se traduire par plusieurs termes : le trouble d'accumulation, la thésaurisation pathologique et la syllogomanie. La caractéristique essentielle de ce trouble est la difficulté persistante à jeter ou à se séparer de certains objets, indépendamment de leur valeur réelle. Cette pathologie décrite initialement chez les sujets âgés sous le vocable de syndrome de Diogène a été rapidement incluse dans le Trouble Obsessionnel Compulsif (TOC). Le point culminant de cette volonté d'intégrer le hoarding dans le TOC est apparu dans la classification internationale DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 4) avec la considération de hoarding comme une sous-catégorie du TOC. La difficulté de prise en charge thérapeutique des patients souffrant de hoarding ont conduit plusieurs chercheurs francophones et anglophones à décrire les caractéristiques cliniques et neuropsychologiques de ce trouble, permettant de se rendre compte de l'existence des différences importantes entre cette pathologie et le TOC. Dans le cadre de ce travail de thèse, nous allons apporter dans un premier chapitre les éléments cliniques et neuropsychologiques permettant de délimiter le hoarding disorder du TOC. L'objectif de notre travail est de démontrer qu'il existe des différences neurobiologiques en termes d'imagerie cérébrale chez les patients souffrant d'un hoarding par rapport aux patients TOC. Nous allons tenter au décours de ce travail d'apporter des éléments de compréhension physiopathologiques permettant de personnaliser la prise en charge de ces patients, avec la question de l'utilité de l'individualisation de ce trouble proposée dans le DSM 5.

# I. LE HOARDING DISORDER :

## I.1. INTRODUCTION :

### I.1.1. HISTORIQUE :

Nous retrouvons dans la littérature deux grandes descriptions cliniques pouvant s'apparenter à ce trouble : le syndrome de Diogène et la syllogomanie.

#### I.1.1.1. Le syndrome de Diogène :

Ce syndrome est de description relativement récente :

- Deux psychiatres : Mac Millan et Shaw : (Macmillan et al., 1966) : avaient publié en 1966 une étude sur 72 personnes âgées vivant dans des conditions d'hygiène personnelle et domestique inquiétantes, et nomment alors ce tableau « syndrome de décompensation sénile ».
- Puis deux gériatres : Clark et Mankikar : (Clark et al., 1975) décrivaient à leur tour en 1975 des troubles du comportement conduisant à des conditions de vie négligées, voire insalubres. Sur le plan psychopathologique, il s'agirait soit d'un mode de défense du sujet âgé en réaction à un stress, soit d'une évolution naturelle liée au vieillissement.
- Hanon et al. (Hanon et al., reprennent une description complète du syndrome (Hanon et al., 2004) :

Selon eux, le syndrome de Diogène est un comportement acquis du sujet âgé marqué par plusieurs symptômes co-occurents :

- une extrême négligence de l'hygiène corporelle et de l'habitat,
- un repli sur soi avec refus de l'aide extérieure,
- et une tendance à l'accumulation d'objets hétéroclites au domicile.

Les patients atteints vivent le plus souvent dans des conditions de vie aberrantes, en marge de la société et en dehors du temps, n'ayant le plus souvent aucune critique de ce mode de vie et ne formulant que rarement une demande d'aide.

Les professionnels sont alors souvent alertés soit au décours d'une pathologie somatique (intervention du médecin généraliste), soit suite à une intervention sociale secondaire à leur comportement (intervention des services de mairie pour logement insalubre le plus souvent).

Leur prise en charge est difficile et soulève parfois des questions éthiques. Si son nom semble s'inspirer initialement de Diogène de Sinope, philosophe cynique prônant le retour à la vie naturelle ; la plupart des auteurs s'accordent tout de même pour dire que ce comportement ne peut être considéré comme le reflet de l'expression du libre arbitre ou d'un choix, mais plutôt comme l'expression d'une souffrance.

De plus, l'évolution semble grevée d'une mortalité extrêmement importante, estimée à 46 % dans les 5 ans selon Hanon et al. (Hanon et al., 2004).

L'ensemble des professionnels s'accordent globalement pour dire qu'en dehors des situations mettant en jeu le pronostic vital, l'hospitalisation doit être évitée autant que possible au profit de mesures ambulatoires et sociales.

La prescription de traitements psychotropes peut être nécessaire et dépend du tableau clinique et de la pathologie psychiatrique éventuellement retrouvée.

Selon ces mêmes auteurs (Hanon et al., 2004) ; bien que plusieurs hypothèses cliniques aient été émises, la question d'un substrat étiopathogénique à ce trouble reste ouverte.

Les critères diagnostiques développés initialement définissent le syndrome en excluant pratiquement tout symptôme psychiatrique associé.

Cependant, dans la pratique clinique, diverses pathologies psychiatriques et neurologiques sont souvent retrouvées associées au syndrome de Diogène.

Dans leur revue de la littérature, Hanon et al. (Hanon et al., 2004) avaient surtout retrouvé des cas de psychoses paranoïdes ou paranoïaques, des troubles de l'humeur et obsessionnels compulsifs, alors que l'addiction à l'alcool semblait davantage un facteur aggravant qu'un facteur précipitant.

Au final, le rôle de ces pathologies dans la genèse ou la pérennisation de ce trouble semble très flou et indéterminé : s'agit-il de facteurs déclenchants, comorbides ou étiologiques ?

De même, devrions-nous parler de ce syndrome en tant que « maladie » ou en tant que « symptôme » ?

Cependant, en raison des troubles présentés, la présence d'un syndrome de Diogène devrait surtout nous amener à éliminer une pathologie démentielle, et notamment une démence fronto-temporale, afin d'éliminer une quelconque organicité avant de poser le diagnostic.

Hanon et al. (Hanon et al., 2004) ont défini le syndrome de Diogène comme trouble du comportement permettant de différencier :

- Les patients « actifs » entassant chez eux ce qu'ils récoltent dehors et remplissant leur intérieur comme pour combler le vide d'une existence qui se dégrade et qui perd son attrait narcissique.
  - Les patients « passifs » se faisant envahir passivement par leurs déchets et se laissant déborder par les accumulations qui s'entassent.
- La théorie psychanalytique du *Moi-peau* (Anzieu., 1995) amène à une démarche de compréhension psychopathologique de ce comportement.

Le *Moi-peau* peut être représenté comme une structuration de l'appareil psychique fondée sur le principe que « toute fonction psychique se développe par appui sur une fonction corporelle dont elle transpose le fonctionnement sur le plan mental ».

Dans cette théorie, la peau recouvre alors trois fonctions : celle d'enveloppe contenant, celle de barrière protectrice du psychisme et celle de lieu d'échanges.

Le *Moi-peau* est donc organisé en « double paroi » : à la fois barrière (mécanismes de défense psychiques) et filtre (entre le psychisme et le monde extérieur), et préserve ainsi la relation et la cohésion « contenant-contenu ».

Lorsqu'une blessure narcissique intervient, le *Moi-peau* s'altère et perd sa fonction de contenant.

Selon (Hanon et al., 2004) dans le syndrome de Diogène : les objets accumulés viennent « suturer » ce *Moi-peau*, et le logement prend la fonction de barrière « étanche » et par la même occasion, s'oppose à toute intervention extérieure.

Ce comportement revêtirait donc une fonction de suture psychique, de colmatage mais aussi une fonction vitale, comme un « aménagement pour la survie ».

### I.1.1.2. La Syllogomanie :

Sa définition est relativement proche du syndrome de Diogène.

La syllogomanie est décrite comme un trouble caractérisé par les symptômes suivants (Frost et al., 1996) :

- accumulation volontaire ou incapacité à jeter un grand nombre de possessions qui semblent à toute autre personne inutiles ou d'un intérêt très limité ;
- avec un lieu de vie encombré au point de limiter les mouvements ;
- ainsi qu'un inconfort et une souffrance causés par l'amoncellement des objets.

Tout comme le syndrome de Diogène, plusieurs études ont montré une corrélation entre la syllogomanie et les TOC (Sansone et al., 2010).

### I.1.2. DÉFINITIONS :

#### I.1.2.1. Le hoarding disorder :

Il est caractérisé par le DSM5 selon les critères suivants (traduction française) :

A. Difficulté persistante à jeter ou à se séparer de certains objets, indépendamment de leur valeur réelle.

B. La difficulté est due à un besoin ressenti de conserver les objets et à la souffrance associée au fait de les jeter.

C. La difficulté à jeter des objets aboutit à une accumulation de choses qui envahissent et encombrent les lieux d'habitation compromettant de manière importante leur fonction première. Si ces espaces sont dégagés c'est uniquement grâce aux interventions de tiers (p. ex., des membres de la famille, des agents d'entretien ou des représentants de l'autorité publique).

D. L'accumulation entraîne une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants (y compris le maintien d'un environnement sans danger pour soi-même et pour les autres).

E. L'accumulation n'est pas imputable à une autre affection médicale (p.ex. une lésion cérébrale, une affection cérébrovasculaire, un syndrome de Prader-Willi).

F. L'accumulation n'est pas mieux expliquée par les symptômes d'un autre trouble mental (p. ex, des obsessions dans un trouble obsessionnel-compulsif, une diminution d'énergie dans un trouble dépressif caractérisé, des idées délirantes dans la schizophrénie ou dans un autre trouble psychotique, des déficits cognitifs dans un trouble neurocognitif majeur, des intérêts

---

restreints dans un trouble du spectre autistique.

---

Mataix-Cols a bien étudié ce trouble sur le plan clinique et physiopathologique, avec l'appui surtout de plusieurs études réalisées à l'IRM f (IRM fonctionnelle). Il a récemment publié un article le décrivant précisément (Mataix-Cols et al., 2014). Selon lui, ce trouble est caractérisé par la difficulté persistante à se séparer d'objets possédés, indépendamment de la valeur que d'autres personnes pourraient attribuer à ces biens (Nordsletten et al., 2013).

En d'autres termes, il est important de noter que l'attachement émotionnel à l'objet ne semble pas être un facteur de risque spécifique de hoarding (Frost et al., 2009).

Certains auteurs ont apporté quelques précisions supplémentaires (Gordon et al., 2013) et selon leurs observations ; les groupes de hoarding sans TOC comorbides ne rapporteraient finalement pas de croyances plus fortes associées à la privation matérielle, ni de perturbations de l'attachement. En revanche, les hoarding avec TOC comorbides rapporteraient plus d'évitement des dangers en lien avec des croyances sur la possession.

Avec le DSM IV-TR, les personnes ayant des comportements d'accumulations pathologiques pouvaient recevoir un diagnostic de TOC, de trouble de la personnalité obsessionnelle-compulsive, de trouble anxieux non spécifié ou pas de diagnostic du tout, puisque de nombreux cas sévères d'accumulation ne sont pas accompagnés par des comportements obsessionnels ou compulsifs.

L'individualisation du hoarding disorder des autres TOC dans le DSM 5 est intéressante.

En effet, bien que ce trouble ait des caractéristiques communes telles qu'une préoccupation obsessionnelle et des comportements répétitifs, il semble important de le différencier.

D'ailleurs, si l'on reprend l'aspect historique du trouble avec les descriptions du syndrome de Diogène ou de la syllogomanie, on remarque que cette catégorie de patients accumulateurs a des caractéristiques cliniques différentes des autres patients TOC, et qu'il semblerait logique d'adapter sa prise en charge de façon spécifique au vu de la médiocrité des résultats obtenus lorsqu'une prise en charge non spécialisée est envisagée.

La création d'un diagnostic unique dans le DSM 5 pourrait en outre permettre d'augmenter la sensibilisation du public et des professionnels de santé, d'améliorer l'identification des cas, et de stimuler la recherche et le développement de traitements spécifiques. Ce point semble particulièrement important car les études montrent que la prévalence du hoarding disorder est

élevée (deux à cinq pour cent de la population selon Mataix-Cols et al., 2014) ; et que ces comportements peuvent souvent être très sévères et même menaçants pour la vie du patient.

En effet, au-delà de l'impact mental du trouble, l'accumulation peut créer un réel problème de santé publique par le risque de chutes ou d'incendie par exemple (Mataix-Cols et al., 2014) .

La plupart des spécialistes soutiennent donc maintenant la création de cette nouvelle entité (Wu et al., 2005; Rachman et al., 2009; Pertusa et al., 2010; Marchand et al., 2012).

L'étude (Mataix-Cols et al., 2011) réalisée par 211 experts dont 48 de l'APA (American Psychiatric Association) montre que les critères permettant de poser le diagnostic de hoarding disorder dans le DSM 5 semblent très sensibles (80 %) et spécifiques (90 %). Cet aspect a par la suite été confirmé par l'étude (Frost et al., 2012).

Les nouveaux critères diagnostiques du DSM 5 pour le hoarding disorder seraient en plus d'être valides et fiables, souvent perçus comme acceptables et utiles par les patients. Ils semblent également surtout être stables et peu susceptibles de surdiagnostiquer des comportements normaux (Mataix-Cols et al., 2013), ce qui est primordial pour notre pratique clinique.

Au total, les bénéfices de l'inclusion du hoarding disorder dans le DSM 5 en tant que nouveau trouble mental pourraient être importants (Mataix-Cols et al., 2012) et permettrait une meilleure identification des cas et donc de leur prises en charge.

Enfin, cela pourrait permettre également d'améliorer la connaissance publique, de stimuler à la fois la recherche et le développement de traitements spécifiques (Mataix-Cols et al., 2010).

### I.1.2.2. Le TOC (Trouble Obsessionnel Compulsif) :

Le TOC est une pathologie psychiatrique fréquente et invalidante, ayant notamment un fort retentissement sur le plan socio-professionnel.

Il est défini par le DSM-IV TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 4 texte révisé) en tant que pathologie homogène, par des obsessions et des compulsions :

- Existence soit d'obsessions soit des compulsions :

- Obsession définie par 1, 2, 3, et 4 :

1. Pensées, impulsions ou représentations récurrentes et persistantes qui, à un certain moment 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 de pensées imposées ».

- Compulsions définies par 1 et 2 :

1. Comportements répétitifs ou actes mentaux 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 redoutée. Cependant ces comportements ou ces actes mentaux sont soit sans relation réaliste avec ce qu'ils se proposent de neutraliser ou de prévenir, soit manifestement excessifs.

- A un moment durant l'évolution du trouble, le sujet a reconnu que les obsessions étaient excessives ou irraisonnées.

- Les obsessions ou compulsions sont à l'origine de sentiments marqués de détresse, d'une perte de temps considérable et « prennent plus d'une heure par jour » ou interfèrent de façon significative avec les activités habituelles du sujet, son fonctionnement professionnel, scolaire, ses activités ou ses relations sociales habituelles.
- Si un autre trouble de l'axe I est aussi présent, le thème des obsessions ou des compulsions n'est pas limité à ce dernier.
- La perturbation ne résulte pas des effets physiologiques directs d'une substance, ni d'une affection médicale générale.
- Spécifier : avec peu de prise de conscience, si la plupart du temps durant l'épisode actuel, le sujet ne reconnaît pas que les obsessions et les compulsions sont excessives ou irraisonnées.

L'approche dimensionnelle du TOC proposée par (Bloch et al., 2008) permet de classer cette maladie en quatre dimensions différentes selon les spécificités cliniques retrouvées : dimension d'accumulation, dimension de symétrie, dimension de pensées interdites et dimension de lavage.

Le DSM 5 (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 5) va plus loin et s'oriente vers une différenciation du trouble.

Un nouveau chapitre a donc vu le jour dans cette nouvelle version et s'intitule : « Obsessive-compulsive and related disorders ».

Celui-ci distingue les TOC des autres troubles anxieux.

Dans cette nouvelle classification, le hoarding disorder ou « trouble des accumulateurs compulsifs », est considéré comme une entité à part des autres TOC, tout comme les autres troubles de ce chapitre : le Body Dysmorphic Disorder, la trichotillomanie, ou le trouble de l'excoriation cutané (skin picking).

Cette considération ne semble pas si éloignée de l'approche phénoménologique, selon laquelle il semble que le hoarding disorder pourrait être considéré comme un trouble distinct. Ce trouble pourrait alors être la comorbidité d'une pathologie psychiatrique ou alors les autres pathologies psychiatriques pourraient être des pathologies comorbides à ce trouble (Maier et al., 2004).

## **I.2. ASPECTS CLINIQUES :**

### **I.2.1. DU SYMPTÔME HOARDING DANS LE TOC, VERS UN ASPECT DIMENSIONNEL AVEC L'IDENTIFICATION D'UN TROUBLE SPÉCIFIQUE :**

Certains auteurs estiment que ce trouble, à tort, à souvent été considéré comme un symptôme de TOC (Pertusa et al., 2008; Pertusa et al., 2010). Cette idée a été soutenue par Bloch et al. (Bloch et al., 2008). Dans ce travail de méta-analyse, ces auteurs ont proposé une définition multidimensionnelle du TOC permettant de distinguer le hoarding des trois autres dimensions : symétrie (symmetry), pensées interdites (forbidden thoughts) et lavage (cleaning). Une des critiques apportée à ce travail est la stabilité de ces quatre dimensions dans le temps. La réponse à cette critique a été apportée par une série de travaux démontrant que les symptômes dans le TOC pouvaient changer de forme au décours du temps mais les dimensions restaient stables tout au long de l'évolution de la pathologie (Mataix-Cols et al., 2002 ; Delorme et al., 2006, Rufer et al., 2005). D'autres auteurs vont plus loin dans l'idée de la distinction entre le hoarding et le TOC en considérant la présence du hoarding comme un marqueur de non réponse aux traitements usuels du TOC (Abramowitz et al., 2008; Tolin et al., 2011; Stasik et al., 2012). Certains (Meyer et al., 2013) considèrent pour le hoarding que la co-occurrence des trois symptômes : l'acquisition excessive de biens, l'encombrement, et la difficulté de se séparer des possessions produites, semble assez forte pour considérer que le trouble soit à considérer indépendamment, et nécessitant un traitement spécifique.

D'autres auteurs ajoutent même (Timpano et al., 2013) une conception dimensionnelle à envisager dans le concept-même de hoarding, qui pourrait alors être présent à des degrés variables chez les individus.

Quelques auteurs (Chakraborty et al., 2012) nuancent ces propos et selon eux, le hoarding serait mieux conceptualisé comme un trouble distinct, mais pourrait coexister avec un TOC. Lors d'un tel cas, le TOC semblerait plus sévère avec plus de comorbidités, plus de tentatives de suicide, et un moins bon niveau de fonctionnement global.

Enfin (Lokesh et al., 2013) recommandent donc maintenant l'utilisation d'un nouvel outil : la D-YBOCS (Dimensional YBOCS = Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale) permettant de mieux évaluer l'aspect dimensionnel du TOC, et donc du hoarding disorder, notamment dans les études cliniques.

## I.2.2. ÉPIDÉMIOLOGIE :

### I.2.2.1. Prévalence :

On retrouverait environ 1,5 % de patients atteints de hoarding disorder dans la population générale (Nordsletten et al., 2013).

Ces patients seraient plus souvent âgés, avec une forte proportion de célibataires, et plus de pathologies mentales (58 %) ou somatiques associées (52,6 %).

Mais d'autres études plus récentes retrouvent une prévalence plus importante (Mataix-Cols et al., 2014) avec une estimation d'environ 2 à 6 % d'adultes atteints et jusqu'à 2 % des adolescents.

### I.2.2.2. Age d'apparition :

Pour certains auteurs (Kichuk et al., 2013) : l'âge d'apparition de la maladie ne serait pas lié à l'aspect dimensionnel du TOC, donc du hoarding disorder.

Mais d'autres études (Ivanov et al., 2013) confirment la présence fréquente du symptôme chez l'adolescent, en particulier la jeune fille.

On retrouve des particularités cliniques chez les enfants hoarders.

Selon (Storch et al., 2007) : les enfants avec symptômes de hoarding présenteraient plus fréquemment un insight moins élevé, auraient plus de pensées magiques et de compulsions d'ordre, ainsi que des niveaux d'anxiété et d'agressivité plus élevés.

Les plaintes somatiques semblent plus importantes et globalement, on retrouverait chez eux plus de symptômes internalisés et externalisés, ainsi que plus de troubles panique.

D'autres (Testa et al., 2011) ont retrouvé plus spécifiquement des troubles des apprentissages plus fréquents chez les enfants souffrant de hoarding.

L'attitude parentale semble être un facteur important à considérer dans la genèse des troubles.

Pour certains (Alonso et al., 2004) : le hoarding semblerait être le seul symptôme du TOC que l'on pourrait partiellement prédire par des traits parentaux, notamment lorsqu'ils sont peu chaleureux affectivement.

Certaines particularités ont tout de même été retrouvées chez le patient âgé.

De façon générale (Reid et al., 2011) : la sévérité des comportements de type hoarding semble plus importante dans cette population. Pour (Ayers et al., 2013) : les patients âgés atteints de hoarding disorder présenteraient le plus souvent des dysfonctions exécutives dans plusieurs domaines incluant surtout le contrôle mental, la mémoire de travail ou l'inhibition. Ces dysfonctions seraient alors fortement liées à la sévérité du hoarding.

Et plus spécifiquement dans la dépression de fin de vie, certains (Mackin et al., 2011) retrouvent chez les patients présentant un trouble du comportement sévère de type hoarding des aspects plus spécifiques de l'ordre de dysfonctions exécutives caractérisé par des déficits de catégorisation et dans une moindre mesure, des déficits dans la vitesse procédurale et la mémoire verbale.

Certaines caractéristiques communes chez les patients hoarding peuvent être résumées (Torres et al., 2012).

Ils seraient effectivement plus âgés et vivraient le plus souvent seuls, avec un âge d'apparition des symptômes plus précoce, un commencement des obsessions insidieux, de plus hauts niveaux d'anxiété, un insight plus pauvre et une plus haute fréquence des symptômes dans la dimension symétrie-ordre.

Les comorbidités associées semblent toujours les mêmes : l'épisode dépressif majeur, le PTSD (Post-Traumatic Syndrom ou Etat de Stress Post-Traumatique), les troubles hyperactifs avec déficit de l'attention, les achats compulsifs et les tics.

### I.2.2.3. Différences selon le sexe :

Des prévalences différentes selon le sexe ont initialement été évoquées (Labad et al., 2008). Dans cette étude, on retrouvait un peu plus d'hommes atteints de hoarding disorder que de femmes chez les patients TOC. Cependant, ces résultats n'étaient pas significatifs avec 24.6 % d'hommes versus 20.8 % de femmes ( $p = 0,557$ ).

Selon des études plus récentes (Timpano et al., 2011) : la prévalence du hoarding serait en réalité la même chez l'homme et la femme. On retrouverait pour les deux sexes des traits de personnalité communs : le perfectionnisme, l'indécision et la procrastination ( $p < 0,001$ ).

Mais pour (Samuels et al., 2008) : les corrélats cliniques du hoarding dans le TOC semblent réellement différer selon le sexe :

- Chez les hommes : le hoarding serait souvent associé aux obsessions d'agression, sexuelles, religieuses ainsi qu'aux compulsions de vérification. De même, on retrouverait plus souvent chez eux un TAG (Trouble Anxieux Généralisé) ou un tic associé.
- Chez les femmes hoarding en revanche ; on retrouverait plus souvent une phobie sociale, un PTSD, un Body Dysmorphic Disorder ou d'autres troubles comme le « nail biting » (ongles rongés) ou le « skin picking » (excoriation cutanée). Il y aurait également chez elles une co-occurrence importante de troubles de la personnalité schyzotypique et dépendante, avec un faible niveau de conscience du trouble.

Pour (Tolin et al., 2008) : les femmes atteintes de hoarding disorder comptabiliseraient plus de journées d'absentéisme au travail que les autres troubles anxieux, de l'humeur, ou liés à la consommation de substance, surtout si le trouble est sévère.

Elles seraient plus souvent atteintes de pathologies sévères et chroniques, et solliciteraient cinq fois plus les services publics de santé.

### I.2.3. FACTEURS FAVORISANTS :

Certains facteurs de risques ont été identifiés :

#### I.2.3.1. Génétique :

Pour (Iervolino et al., 2011) : le TOC ne se prêterait pas à une étiologie unique et aurait des facteurs de risque génétiques et environnementaux différents selon la dimension, en particulier pour le hoarding qui semble partager le moins de liens génétiques avec les autres.

Certains auteurs (Mathews et al., 2007 ; Iervolino et al., 2009) estiment que le hoarding devrait être l'une des caractéristiques héréditaires les plus retrouvées dans le TOC.

Certaines régions chromosomiques ont été identifiées :

- avec un lien probable entre une région du chromosome 14 (D14S588) et le comportement de hoarding dans les familles de patients TOC (Samuels et al., 2007),
- et en particulier au niveau du transporteur glutamate SLC1A1 du chromosome 14q (Liang et al., 2008).
- Tandis que Perroud et al ont quant à eux retrouvé deux loci génomiques des chromosomes 5 (5q11.2) et 6 (6q14.1) qui semblent être particulièrement associés au trait hoarding (Perroud et al., 2011).

Le récepteur à la tyrosine NTRK3 semblerait quant à lui avoir un rôle dans la vulnérabilité génétique au hoarding et serait une cible génomique intéressante dans l'étude de ce trouble (Alonso et al., 2008).

Enfin, Les études sur le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) montrent un lien probable entre le hoarding et un IMC (Indice de Masse Corporelle) élevé au niveau du génotype Val-Val (Timpano et al., 2011).

#### I.2.3.2. L'âge d'apparition du TOC :

Il semblerait être un critère important à considérer.

En effet, l'âge d'apparition précoce du TOC pourrait être prédictif d'un comportement de type hoarding : 19.61 +/- 9.32 versus 22.21 +/- 9.36 (moyenne d'âge +/- écart-type), OR = 0,95 ; p = 0.009 (Narayanaswamy et al., 2012).

Si le trouble n'est pas pris en charge à temps pendant l'enfance ou l'adolescence, il semble que la sévérité des symptômes augmenterait avec l'âge (Ayers et al., 2010).

#### I.2.4. COMORBIDITÉS :

Certaines comorbidités semblent être particulièrement retrouvées :

##### I.2.4.1. Concernant le THADA (Trouble Hyperactif Avec Déficit de l'Attention) :

Selon de nombreux auteurs (Anholt et al., 2010; Frost et al., 2011), il existerait une association fréquente du hoarding et du THADA avec OR = 9,54 et  $p < 0,0001$  pour (Sheppard et al., 2010).

Il semble même que le symptôme inattention du THADA serait souvent significativement prédicteur de la sévérité du trouble (Tolin et al., 2011).

Enfin, l'étude (Fullana et al., 2013) montre que le déficit de l'attention pendant l'enfance serait prédictif d'un risque de hoarding sur la vie entière, avec plus d'enfants hoarders ayant un THADA comorbide que sans THADA (8.9 % versus 2.7 %,  $p = 0.02$ ).

#### I.2.4.2. Particularités chez les femmes :

On retrouverait différentes comorbidités selon le sexe (Wheaton et al., 2008).

Les femmes hoarders seraient donc plus sujettes à souffrir de trouble bipolaire de type 1, d'abus de substance, de trouble panique, de « binge eating » ou crises de boulimie, avec un TOC plus sévère, alors que les hommes hoarders auraient quant à eux une prévalence plus importante de phobie sociale.

L'étude récente de Torresan et al (Torresan et al., 2013) soulignait à nouveau cet aspect. Selon ces auteurs, les femmes souffrant de TOC présenteraient justement plus fréquemment des dimensions de hoarding avec certaines comorbidités comme les phobies spécifiques, la boulimie, l'anorexie, la trichotillomanie, le skin picking et les achats compulsifs.

Et dans le cas d'une co-occurrence avec un Body Dysmorphic Disorder, il semble que les symptômes de type hoarding associés seraient plus sévères (Stewart et al., 2008).

#### I.2.4.3. Concernant la dimension compulsive :

Plusieurs études ont souligné son importance (Torres et al., 2012).

Les hoarders présenteraient un moins bon contrôle des compulsions avec des caractéristiques impulsives importantes (Kashyap et al., 2012).

Les patients hoarding rapporteraient surtout une plus grande proportion à l'achat compulsif (Mueller et al., 2009).

Parmi les hoarding : 61 % se déclarent eux-même acheteurs compulsifs et 85 % rapportent des acquisitions excessives alors qu'ils seraient même en réalité plutôt 95 % si l'on interroge

l'entourage familial. Ces derniers auraient un trouble de hoarding plus sévère, seraient en moyenne plus jeunes, avec plus de TOC ou de troubles anxio-dépressifs comorbides (Frost et al., 2009).

On retrouverait également cette particularité dans la maladie de Parkinson (O'Sullivan et al., 2010), qui serait fréquemment associée à des comportements de hoarding dans le cadre de troubles du comportement du spectre impulsif-compulsif et des achats impulsifs qui lui sont liés.

A l'inverse dans une autre étude (Mueller et al., 2007) : il est montré que les acheteurs compulsifs présenteraient fréquemment eux-même des comportements de hoarding. Ceux-ci auraient des symptômes plus sévères avec des TOC associés, ainsi que plus de comorbidités avec les troubles anxieux, affectifs et alimentaires. Ils nécessiteraient en ce sens une prise en charge thérapeutique spécifique.

#### I.2.4.4. Concernant les troubles de personnalité :

Pour certains auteurs (Mataix-Cols et al., 2000) : la prévalence des troubles de personnalité comorbide est assez élevée pour le hoarding (37,3 %), surtout en ce qui concerne le cluster C avec les personnalités obsessionnelles compulsives, évitantes et dépendantes (Coles et al., 2008; Gordon et al., 2013).

Mais nous retrouverions également une fréquente co-occurrence également :

- de phobie sociale et de TAG (Samuels et al., 2007)
- de troubles de personnalité schizotypique et dépressifs (Grisham et al., 2008) associés fréquemment à plus de difficultés interpersonnelles.

Le comportement de hoarding pourrait même être sous-diagnostiqué dans les populations anxieuses, en particulier chez les patients atteints de TAG (Tolin et al., 2011).

#### I.2.4.5. Sur un plan plus général :

Une étude de grande ampleur a été réalisée par le NIH (National Institutes of Health) (Samuels et al., 2008).

La prévalence du hoarding est estimée à 4 %, et serait plus élevée chez les patients âgés, les hommes, et serait plus souvent inversement proportionnelle aux revenus du ménage.

Le hoarding était le plus souvent associé à la dépendance à l'alcool, aux troubles de personnalité et au passé traumatique pendant l'enfance.

Selon certains auteurs (La Salle-Ricci., 2006) : le hoarding dans le TOC serait une variable dimensionnelle positivement associée à la dysphorie, au nombre total de troubles de l'axe I, au trouble bipolaire de type 1, au PTSD (Torres et al., 2012) et au Body Dysmorphic Disorder. Certains facteurs seraient même prédictifs de la sévérité du hoarding : la dysphorie, le trouble bipolaire de type 2, la conscience de soi, l'âge et la tendance à l'extraversion.

Les symptômes dépressifs semblent au total être très souvent observés dans le hoarding (Frost et al., 2011; Hall et al., 2013).

En revanche : on ne retrouverait pas plus de traits autistiques chez les hoarders que chez les autres patients (Pertusa et al., 2012).

#### I.2.5. DIAGNOSTIC DIFFÉRENTIEL :

Certains individus peuvent manifester ces symptômes d'accumulation compulsive sans souffrir par ailleurs de réel TOC (Henzen et al., 2012).

Certains traits nous permettraient de différencier les patients atteints de hoarding disorder des simples collectionneurs (Nordsletten et al., 2012; Nordsletten et al., 2013). Ils seraient plus souvent de sexe masculin et auraient comme les hoarders : une fréquente acquisition, un attachement important et une difficulté toute particulière à se séparer des objets. Cependant l'encombrement et les dégradations semblent minimales dans ce groupe, et finalement insuffisants pour établir un diagnostic de hoarding disorder. De plus, les collectionneurs semblent être plus portés particulièrement sur leurs acquisitions, plus sélectifs, plus à même d'organiser leurs possessions et accumulent globalement de façon moins excessive.

Chez les hoarders, c'est donc la quantité des éléments collectés qui les distingue des personnes ayant des comportements de collectionneurs normaux. En effet, ils accumulent un grand nombre de biens qui remplissent souvent leur environnement avec un tel encombrement, que leur usage propre n'est plus possible (Gordon et al., 2013).

En tout état de cause, l'accumulation de saletés domestiques ne constituerait pas un symptôme essentiel du hoarding disorder, mais plutôt une résultante des conditions ou de l'état associé, et ne serait donc pas un critère diagnostique essentiel (Snowdon et al., 2012).

## I.2.6. ÉVOLUTION :

Selon Mataix-Cols et al (Mataix-Cols et al., 2014) : les difficultés de hoarding commenceraient généralement tôt dans la vie (souvent dans les premières années d'adolescence) et auraient tendance à devenir plus sévères lorsque la personne vieillit.

Les symptômes commenceraient souvent à interférer avec le fonctionnement quotidien de la personne à partir de vingt ans, et provoqueraient une altération cliniquement significative au milieu de la trentaine.

Pour Rodriguez et al (Rodriguez et al., 2012) : le risque d'expulsion du domicile est très important dans cette population. Le taux de hoarding disorder dans une population d'expulsés de la ville de New-York est de 22 %, et ces personnes sont donc 5 à 10 fois plus représentées qu'en population générale. Chez ces sujets hoarders : 32 % sont en train de subir une procédure légale d'expulsion, 44 % ont un antécédent de procédure d'expulsion et 20 % ont déjà été expulsés au moins une fois de chez eux.

Au total, près d'un quart des individus expulsés à la recherche d'aide dans la prévention d'une expulsion seraient des hoarders.

## I.2.7. PARTICULARITÉS PRONOSTIQUES :

### I.2.7.1. Individuelles :

Les patients âgés hoarding présenteraient plus de troubles fonctionnels comparativement au sujet sains du même âge, et auraient plus de difficultés dans la réalisation des actes de la vie quotidienne (Ayers et al., 2013).

Certains auteurs ont étudié plus spécifiquement les patients hoarding en fin de vie (Diefenbach et al., 2013; Ayers et al., 2014). Ils seraient caractérisés par des déficiences plus importantes sur les plans psychiatrique, fonctionnel, cognitif et médical.

De plus, les patients hoarding se sentiraient plus fréquemment en insécurité, seraient plus souvent victimes de violences, auraient de moins bonnes relations de voisinages, et seraient également moins satisfaits de leur condition de vie (Saxena et al., 2011).

Des particularités ont également été retrouvées sur le plan thérapeutique.

Ainsi, les dimensions de hoarding comme de symétrie sont associées à une plus forte résistance au traitement (Matsunaga et al., 2008; Knopp et al., 2013).

Ce que confirme d'autres auteurs (Matsunaga et al., 2010) : avec en plus pour ces deux catégories : une sévérité du TOC plus importante mesurée à la YBOCS (Goodman et al., 1989), confirmé par l'étude (Saxena et al., 2002) retrouvant également une diminution de la sévérité du trouble après traitement moins importante à la YBOCS que pour les autres TOC.

Et il se peut également qu'en plus de cela : le sexe masculin, les traits de perfectionnisme et d'anxiété sociale, seraient associés à de moins bons résultats après une prise en charge TCC (Thérapie Cognitivo-Comportementale) (Muroff et al., 2013).

#### I.2.7.2. Concernant l'entourage:

La difficulté pour les aidants serait de composer à la fois avec les impacts environnementaux et interpersonnels du hoarding (Wilbram et al., 2008).

Lorsque l'on recoupe les récits de leurs expériences, on retrouve certains thèmes communs comme : le manque de vie de famille, le besoin de comprendre la maladie de leur proche, l'incapacité à faire face à la situation, et l'impact néfaste que le hoarding a sur les relations sociales et la marginalisation de la personne atteinte.

Certains auteurs ont plus particulièrement étudié la souffrance de l'entourage (Tolin et al., 2008).

En effet, il semble que les membres de famille du patient hoarder présenteraient souvent des attitudes de rejet, de frustration et d'hostilité. Les attitudes de rejets étaient essentiellement liées à la sévérité du trouble, au manque d'insight de l'individu face à son comportement, et le fait d'avoir personnellement souffert du comportement de hoarding de son parent pendant leur enfance.

De même, les études réalisées sur des familles de patients hoarding retrouvent des signes d'épuisement important, mais qui peuvent s'améliorer lorsque des aides sont mises en places (Büscher et al., 2013) .

## I.2.8. TRAITEMENTS :

### I.2.8.1. Psychothérapies :

#### I.2.8.1.1. Thérapies cognitivo-comportementales :

Actuellement, la prise en charge psychologique de référence semble plutôt basée sur un modèle cognitivo-comportemental.

Le traitement est basé sur l'éducation du hoarding disorder avec l'établissement d'objectifs précis (Mataix-Cols et al., 2014), :

- mise en place de techniques de motivation et de renforcement positif,
- organisation et formation au choix de prise de décision,
- pratique dans le tri des objets et dans la résistance à l'acquisition,
- apprentissage de techniques cognitives visant à modifier les croyances dysfonctionnelles sur l'importance des biens.

Mais nos ambitions ne devraient pas être trop importantes car, selon ce même auteur et spécialiste du sujet (Mataix-Cols et al., 2011) ; la thérapie comportementale semblerait moins efficace chez les patients hoarding que les autres TOC, surtout lié au fait que ces patients abandonneraient plus rapidement leur prise en charge.

Mais la prise en charge en TCC semble être tout de même intéressante dans le hoarding notamment par le travail sur la motivation, l'organisation, l'acquisition et l'élimination des objets encombrants, avec une amélioration de 40 % à mi-traitement et 50 % en post-traitement au CGI (Clinical's Global Impression) (Tolin et al., 2007).

L'effet bénéfique de la TCC sur ce trouble semble donc tout de même démontré (Muroff et al., 2013) et certains auteurs pensent même à une nette supériorité de cette thérapie à la prescription d'ISRS (Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine) (Sketekee., 2003).

Après 12 semaines de traitement de 26 sessions, la TCC montrerait des effets bénéfiques sur les symptômes, la sévérité du hoarding, et l'humeur associée (Steketee et al., 2010).

A la session 26 : 71 % des patients ont été considérés comme globalement cliniquement améliorés par les thérapeutes et 81 % selon l'évaluation propre des patients.

Un protocole de TCC spécialisé dans le hoarding a été établi (Ayers et al., 2012). Ces patients auraient en commun de bien respecter leurs sessions, une bonne valeur des tâches réalisées à la maison, et des déficits communs des fonctions exécutives comme la mémoire prospective, la planification, la résolution de problèmes et la flexibilité cognitive.

Les patients auraient signalé que les exercices d'exposition et la relation thérapeutique étaient les aspects les plus utiles de leur traitement, tandis que les stratégies cognitives ont eu un succès limité. Leur prise en charge pourrait être améliorée en mettant l'accent sur certains éléments comme la thérapie d'exposition, l'amélioration des fonctions exécutives en fournissant des tâches plus simplifiées, avec moins d'importance accordée à la restructuration cognitive.

Selon une étude récente (Pollock et al., 2014) : avec la prise en charge en TCC, on retrouverait une augmentation de la fréquence et du volume des objets jetés avec une diminution significative du comportement de hoarding. L'efficacité de cette prise en charge serait meilleure que la multiplication de visites à domicile pour améliorer la capacité à jeter.

Au total, la prise en charge groupale en TCC pour les hoarding serait intéressante car peu coûteuse et permettrait de résoudre une partie des problèmes liés à cette pathologie comme l'isolement social et la stigmatisation des patients (Muroff et al., 2009).

#### I.2.8.1.2. En ce qui concerne les patients âgés :

La prise en charge TCC aurait montré une moins bonne efficacité chez les patients hoarding de plus de 65 ans (Ayers et al., 2011). Il y aurait effectivement une diminution de la sévérité du trouble et des dépressions associées, mais des résultats non significatifs sur la réponse globale au traitement, l'anxiété ou les situations d'invalidité associées.

Cependant, la TCC des patients âgés hoarders conserverait tout de même une certaine légitimité, notamment en s'orientant plus spécifiquement vers la réhabilitation neurocognitive et les thérapies d'exposition (Ayers et al., 2014).

Enfin le placement en structure adaptée semble être la réponse la plus souvent adoptée pour les cas de hoarding chez les patients âgés lorsque le logement devient insalubre (Wick et al., 2011).

### I.2.8.2. Alternatives :

D'autres études évoquent des alternatives à la TCC.

En effet, les effets positifs les plus probants sembleraient être obtenus bien plus grâce à l'aide des interventions extérieures visant notamment à l'amélioration des conditions de vie (Wustman et al., 2005).

D'autres auteurs (Muroff et al., 2009; Frost et al., 2011) ; insistent eux sur l'utilité d'ajouter la « bibliotherapy » ou la psycho-éducation par la lecture, aux visites à domicile.

Des groupes d'entraide et de soutien pourraient s'avérer être aussi efficaces que la prise en charge TCC individuelle ou groupale chez les patients hoarding, et aurait l'avantage également d'être moins coûteuse (Frost et al., 2012) .

Il semble enfin que la réhabilitation psychosociale se focalisant sur les problèmes comme la victimisation, la sécurité, l'emploi, et les aspects financiers, semblerait pouvoir être bénéfique dans la prise en charge de ce trouble (Saxena., 2011).

### I.2.8.3. Psychotropes/ISRS :

De façon globale dans la pratique clinique : les ISRS seraient moins utilisés dans le hoarding disorder que chez les autres TOC (Brakoulias et al., 2013).

Plusieurs auteurs s'accordent à dire que l'on retrouve fréquemment une mauvaise réponse, voir même ce que l'on pourrait qualifier de résistance aux traitements par ISRS (Mataix-Cols et al., 1999; Stein et al., 2007; Stein et al., 2008 ; Nakamae et al., 2011).

Dans le hoarding disorder, on pourrait donc penser l'hypothèse de l'implication de zones cérébrales distinctes du TOC, ou bien même d'autres neurotransmetteurs non sérotoninergiques, comme ceux impliqués dans la régulation dopaminergique.

Cependant, certains auteurs retrouvent tout de même une certaine efficacité de ces traitements:

- L'étude (Saxena et al., 2007) retrouve une efficacité similaire de la paroxétine chez les patients hoarding que chez les TOC non hoarding à l'échelle YBOCS.
- Et selon l'étude réalisée ultérieurement (Saxena et al., 2011) : le traitement par ISRS ne semble pas moins efficace sur les patients hoarding comparé aux autres patients et serait au moins aussi efficace que la TCC. De plus, le bénéfice de la combinaison ISRS + TCC semblerait plus important que la prise en charge thérapeutique isolée par l'un ou l'autre des traitements.
- Pour les enfants : il semble que la mauvaise réponse au traitement par ISRS semble encore moins évidente (Grados et al., 2008).

En fait, selon (Santana et al., 2013) : la mauvaise adhésion au traitement médicamenteux semble surtout liée à la sévérité du TOC, ainsi qu'à un insight faible, ce qui semble être une caractéristique majeure du hoarding.

#### I.2.8.4. Traitement neurochirurgical :

Le traitement neurochirurgical reste une alternative en cas de TOC sévère et résistant. Les procédés les plus fréquemment utilisés sont la capsulotomie antérieure, la leucotomie bilimbique et la tractotomie subcaudée (Aouizerate., 2004), recommandés par la HAS.

Mais actuellement aucune étude ne semble avoir spécifiquement retrouvé les effets précis d'une telle thérapeutique dans le hoarding disorder.

#### I.2.8.5. r-TMS (Stimulation Magnétique Transcrânienne Répétitive) :

La r-TMS (Jaafari et al., 2012) n'a également et pour le moment, pas été spécifiquement étudiée dans le traitement des patients hoarders.

Cependant nous pourrions imaginer que l'identification de zones cérébrales spécifiques chez ces patients pourrait faire l'objet d'un ciblage particulier pour une prise en charge spécialisée et individualisée.

### **I.3. ASPECTS NEUROPSYCHOLOGIQUES :**

#### **I.3.1. FONCTIONNEMENT NEUROCOGNITIF GLOBAL:**

Certains auteurs (Hartl et al., 2004; Tolin et al., 2011) retrouvent dans le hoarding disorder des dysfonctionnements neurocognitifs plus importants avec une diminution plus importante des capacités attentionnelles, ainsi qu'un emploi moins bon des stratégies de mémoire adaptative.

Les difficultés attentionnelles apparaissent comme des facteurs de sévérité véritables dans le hoarding (Mc Millan et al. 1966) et seraient particulièrement présentes dans cette pathologie (Timpano et al., 2013).

#### **I.3.2. LES DÉFICITS DES FONCTIONS EXÉCUTIVES :**

L'étude (McMillan et al., 2013) réalisée avec le WCST (Wisconsin Card Sorting Test) montre que les patients hoarding présenteraient plus de troubles des fonctions exécutives, ce qui aurait un impact sur leur capacité à traiter les informations. Ces déficits engendreraient des difficultés à former des stratégies efficaces et des réponses feedback adéquates, ainsi que des problèmes dans la formulation des concepts et dans la gestion de l'impulsivité.

Les patients hoarding rapporteraient en plus de leurs déficits cognitifs et leurs problèmes attentionnels, plus de difficultés de prise de décision que les sujets contrôles ; avec notamment une diminution des performances dans les capacités de planification. De façon plus générale, ils semblaient également plus anxieux et plus lents dans les tâches de catégorisation (Grisham et al., 2010).

#### **I.3.3. CONCERNANT LE FACTEUR STRESS :**

Dans l'étude (Neziroglu et al., 2012) : trois groupes de patients ont été étudiés : les hoarding sans TOC comorbide, les hoarding avec TOC comorbide et les TOC non hoarding. Les hoarding avec TOC comorbides rapportaient plus de symptômes anxieux que les deux autres groupes avec plus d'obsessions, de compulsions et d'état dépressif associé.

Initialement, l'étude (Grisham et al., 2005) montrait que comparativement aux autres patients TOC, le groupe de patients hoarding rapporterait moins d'anxiété, de préoccupation, de stress et d'affects négatifs dans les mesures auto-rapportées.

Mais les études suivantes ont nuancé cet aspect (Medley et al., 2013) : avec une mise en évidence d'un haut niveau global de sensibilité à l'anxiété (« anxiety sensitivity ») associé aux comportements de hoarding. Globalement, la plupart des études montrent maintenant que les patient hoarding présenteraient une moins bonne tolérance à l'anxiété et une plus grande sensibilité au stress (Timpano et al., 2009).

Selon d'autres auteurs (Oglesby et al., 2013) ce serait surtout l'intolérance à l'incertitude qui serait un facteur prédictif unique et robuste des comportements de type hoarding.

Les hoarders rapporteraient un niveau d'attachement anxieux et des conduites d'évitement significativement plus élevés, ainsi que des niveaux de support social moins bons (Medard et al., 2013).

#### I.3.4. CONCERNANT LES ÉVÈNEMENTS TRAUMATIQUES :

Il semble qu'en plus du facteur stress, les évènements traumatiques auraient un rôle prépondérant, avec une co-occurrence fréquente chez les patients hoarders. (Hartl et al., 2005; Cromer et al., 2007 ; Tolin et al., 2010).

On retrouverait chez les hoarders : plus d'expositions aux évènements de vie traumatiques et stressants, avec surtout une corrélation entre le nombre d'évènement de vie traumatiques et la sévérité du hoarding (Iervolino et al., 2011).

#### I.3.5. CONCERNANT LE SYSTÈME DE DÉTECTION DES ERREURS ET LES PRISES DE DÉCISIONS :

Les patients TOC hoarding auraient plus de difficultés au niveau du système de détection des erreurs et les prises de décisions (Mathews et al., 2012).

Cet aspect est confirmé par d'autres études :

- Les hoarding auraient des troubles dans les processus de catégorisation des informations avec des difficultés en ce qui concerne la prise de décisions, notamment pour ce qui est possédé (Wincze et al., 2006).

- L'indécision semble être une caractéristique clinique commune des hoarders cliniques et non cliniques (sains) (Luchian et al., 2007; Samuels et al., 2007) .
- Les patients TOC sans hoarding associé seraient plus lents dans les tâches de prise de décision que les patients hoarding (Blom et al., 2011).
- Et lorsque le TOC est associé à un hoarding disorder, il se traduirait plus souvent par l'évitement d'expériences nouvelles et des difficultés dans la régulation des émotions (Landau et al., 2011).

Mais d'autres auteurs suggèrent le contraire et pour certains (Tolin et al., 2011) : il semble qu'il n'y aurait pas plus de déficit spécifique dans la prise de décision chez les patients hoarding (résultats fournis à l'IGT = Iowa Gambling Task).

### I.3.6. SUR LA QUESTION DE L'IMPULSIVITÉ :

L'analyse de régressions multiples réalisées par (Grisham et al., 2007) montrait une fréquente augmentation de l'impulsivité chez les sujets hoarding.

Cet aspect a été confirmé par la suite (Timpano et al., 2013) : l'impulsivité motrice avec surtout des comportements impulsifs en réponse à un affect négatif dans l'urgence, et le manque de persévérance seraient très fréquents chez les patients hoarders.

Mais une étude contredit cet aspect (Fullana et al., 2004). Selon ces auteurs, les patients TOC avec hoarding comorbide apparaissent moins impulsifs et à la recherche de nouveauté (avec des scores bas à l'échelle « Eysenck's Psychoticism scale »), alors qu'ils semblent présenter une plus haute sensibilité à la punition.

Ce que confirment d'autres auteurs (Timpano et al., 2013) pour lesquels l'impulsivité semblerait être plutôt un facteur de vulnérabilité au hoarding.

### I.3.7. CONCERNANT LES OUTILS D'ÉVALUATION :

#### I.3.7.1. Sur la question de l'Insight :

Rappelons que l'Insight est un phénomène complexe impliquant la conscience de souffrir d'une maladie mentale, de la nécessité d'un traitement, mais aussi l'attribution d'une cause aux différents symptômes et événements de vie (Jaafari et al., 2012).

Il semble donc intéressant d'étudier l'insight chez les sujets hoarders.

L'étude (Fontenelle et al., 2013) a été réalisée en utilisant le BABS (Brown Assessment of Beliefs Scale) chez 60 patients TOC, classés selon la D-YBOCS pour l'évaluation dimensionnelle. Il semble que l'âge d'apparition tardive du symptôme hoarding dans le TOC soit lié à un faible insight ( $p = 0.03$ ).

Cet aspect avait déjà été révélé par l'étude de grande ampleur (Jakubovski et al., 2011) réalisée sur 824 adultes TOC. Elle retrouvait un insight souvent faible chez les patients souffrants d'un TOC sévère, en particulier ceux qui souffrent de symptômes importants de hoarding (évalués par la D-YBOCS). Notons que dans cette étude, l'évaluation avait également été faite grâce à l'échelle de BABS, et les résultats étaient également significatifs ( $p = 0.21$ ).

La plupart des études ultérieures ont donc le plus souvent unanimement rapporté un faible Insight chez les patients hoarding (Matsunaga et al., 2010; Torres et al., 2012 ; Kashyap et al., 2012).

Cette particularité serait également bien présente chez les enfants avec symptômes de hoarding (Storch et al., 2007).

Certains auteurs (Di Mauro et al., 2013) ont essayé de comparer la propre évaluation des patients hoarding sur leur trouble et sa sévérité, à celles que rapportaient leur entourage. Alors que ces derniers semblent surestimer les symptômes de leur proche, il semble que les patients hoarders sous-évaluent eux-mêmes fréquemment leurs symptômes alors qu'ils semblent sur-déclarer leur impression globale de sévérité. Cependant, notons que les résultats ne sont pas significatifs ( $p > 5\%$ ) et donc plutôt simplement à envisager comme une tendance qui reste à confirmer.

#### I.3.7.2. Concernant l'empathie :

Le niveau d'empathie des patients hoarders a été spécifiquement étudié (Fontenelle et al., 2009). Il s'avère que les patients hoarding présenteraient un plus faible niveau d'empathie (coefficient de corrélation de Pearson à 0.39,  $p < 0.001$ ) à l'échelle d'évaluation IRI (Interpersonal Reactivity Index). Il se pourrait que cela soit surtout dû à certains aspects de leur personnalité comme leur fréquente timidité, leur tendance à l'isolement et leurs difficultés sociales.

### I.3.7.3. D'autres outils paraissent particulièrement utiles :

- L'outil psychométrique ADL-H (Activities of Daily Living Scale in hoarding disorder) qui, pour Frost et al (Frost et al., 2013) : semble intéressant pour évaluer ce trouble sur le plan clinique et de la recherche.
- Une échelle de mesure de 15 items : le HEI (Home Environment Index) serait assez fiable et valide pour évaluer la saleté et l'insalubrité du logement de la personne souffrant de hoarding (Rasmussen et al., 2013).
- Selon (Fernandez de la Cruz., 2013) : des photos peuvent être utilisées pour aider les cliniciens à déterminer la présence du niveau significatif d'encombrement dans le cas où la visite à domicile n'est pas possible.
- D'autres auteurs (Tolin et al., 2010) valorisent quant à eux un outil clinique : le HRS-I (Hoarding Rating Scale Interview), afin de différencier clairement les hoarding des autres patients, en déterminant la présence et la sévérité de ce comportement.
- Et dans l'étude (Frost et al., 2004) : le SI-R (Saving Inventory Revised) semblerait être un outil approprié pour l'évaluation des symptômes de compulsion de hoarding.

## **I.4. BASES NEURALES :**

### **I.4.1. APPROCHE ANATOMO-FONCTIONNELLE DU TOC :**

Les études retrouvées dans la littérature concernent le plus souvent le TOC en général, et détaillent peu le hoarding disorder. C'est pourquoi nous allons tout d'abord rappeler les bases neurales du TOC, nous permettant par la suite de mieux décrire les structures impliquées dans le hoarding disorder.

L'étude pionnière de Baxter sur le TOC avait initialement permis de montrer une augmentation de l'activité cérébrale au niveau du COF (Cortex Orbito Frontal), des noyaux caudés, des régions limbiques (hippocampe, hypothalamus, amygdale, CCA et fornix), ainsi que thalamiques chez les patients (Baxter et al., 1992 ; Baxter et al., 1999).

Celles réalisées par la suite en neuro-imagerie fonctionnelle montrent le plus souvent et globalement : une hyperactivité des fonctions exécutives impliquant des structures cérébrales spécifiques comme le COF et les ganglions de la base (striatum = noyau caudé, putamen et pallidum) (Guelfi et Rouillon., 2007).

Des études de provocation de symptômes ont été également mises en place.

Elles utilisaient soit des stimuli réels, soit une exposition en imagination, et montraient également une hyperactivité du COF ainsi que des ganglions de la base.

Ces résultats observés en TEP (Tomographie par Emission de Positons) ont aussi été observés en IRM f : avec l'activation significative du COF à la présentation du stimulus, corrélée positivement à l'intensité des TOC.

L'hypothèse d'un dysfonctionnement des circuits fronto-striato-pallido-thalamo-corticaux est donc globalement admise dans le TOC, en particulier avec une hyperactivité au niveau de la cible corticale du circuit.

L'étude (Aouizerate et al., 2004) détaillent plus particulièrement certaines des différentes fonctions cérébrales spécifiquement impliquées dans le TOC : COF, CCA, CPFDL, striatum, amygdale et thalamus :

#### I.4.1.1. Le Cortex Orbito-Frontal (COF):

C'est une zone cérébrale recevant des entrées multimodales : du cortex associatif temporal, de l'amygdale, de l'hypothalamus, ainsi que des composants limbiques des noyaux gris centraux.

Il semble qu'on puisse le considérer comme le plus grand centre d'intégration de l'information émotionnelle.

- Il aurait plusieurs grandes fonctions :

- Avec la région ventromédiale du lobe frontal, le COF jouerait un rôle important dans des situations comportant une rémunération incitative et lorsque le sujet doit faire des changements rapides dans ses comportements en tenant compte de changements environnementaux. Il pourrait donc jouer un rôle dans les expériences émotionnelles dans la prise de décisions fondées sur la valeur de la récompense. En fait, son rôle prédominant serait surtout lié à l'aspect motivationnel de la prise de décision.

L'exemple concret sur lequel s'appuie l'équipe d'Aouizerate (Aouizerate et al., 2004), est l'observation des patients atteints de lésions orbitofrontales.

Ils ont très souvent de grandes difficultés dans la prise de décisions, en particulier parce qu'ils sont incapables d'anticiper les conséquences négatives possibles de mesures immédiates, bien que leur connaissance de la stratégie appropriée semble intacte (Krawczyk et al., 2002) . Ils auraient aussi tendance à prendre des risques, indépendamment de savoir si leur stratégie est rentable ou non (Miller et al., 1985). De même, les lésions expérimentales du COF chez le primate ont montré des dysfonctionnements dans les tâches liées à la récompense et à l'apprentissage, indépendamment de la nature du contexte sensoriel (Passingham et al., 1993).

- De plus, le COF semble également avoir un rôle important dans l'évaluation cognitive pour ce qui est de la détermination de l'importance des stimuli, et de l'intégration d'expériences antérieures.

- Enfin, le COF serait impliqué dans la capacité de détection de l'expression faciale (Krawczyk et al., 2002), jouant un rôle important dans les aptitudes sociales.

Dans le TOC, cette région semble hyperactive.

L'évaluation naturelle des conséquences des actions immédiates pourraient être augmentée, conduisant à des pensées et des comportements incontrôlés.

Un tel phénomène pourrait générer des signaux cognitifs inappropriés de détection des erreurs, associé à un sentiment constamment préoccupant que « quelque chose ne va pas ».

Les conséquences du trouble sur les interactions sociales s'expliqueraient donc en partie par le comportement en lui-même, mais également par un dysfonctionnement intrinsèque des aptitudes sociales.

#### I.4.1.2. Le Cortex Cingulaire Antérieur (CCA) :

##### - Il aurait un rôle important dans :

- Une variété de processus cognitifs tels que l'attention, la motivation, la récompense, la détection d'erreurs, la mémoire de travail, la résolution de problèmes et la planification des actions, et serait surtout particulièrement actif dans les situations où il y a des options contradictoires et une forte probabilité de faire une erreur.
- La gestion des conflits et l'évaluation émotionnelle des conséquences de l'action.
- La gestion globale de l'information cognitive et émotionnelle (étude d'IRM f de Bush et al., 2000).

##### - Il semblerait alors qu'il existe deux grandes régions au sein du CCA : une région dorsale, connue comme la région cognitive, et une région ventrale : affective.

- La région cognitive ferait partie d'un réseau attentionnel et semblerait étroitement liée aux cortex : CPFDL, pré-frontal, dorso-latéral, prémoteur et pariétal (Bush et al., 2000).
- La région affective semblerait quant à elle liée à l'amygdale, au noyau accumbens, l'hypothalamus, l'insula antérieure, l'hippocampe et le COF, et

enverrait des projections vers les systèmes neuro-végétatifs, viscéro-moteurs et endocriniens (Bush et al., 2000). Elle aurait un rôle important dans le traitement émotionnel de l'information.

Son hyperactivation a été rapportée chez des patients présentant des troubles psychiatriques tels que les phobies, les TOC et les troubles de l'humeur (Baxter et al., 1999).

Un dysfonctionnement du CCA pourrait donc soutenir plusieurs traits phénoménologiques du TOC. Tout d'abord : le processus d'identification des erreurs et le suivi des conflits pourrait être modifié. Deuxièmement : la gestion des conséquences émotionnelles de l'action pourrait également être compromise, comme suggéré par des études de neuro-imagerie (Bush et al., 2000). Il se pourrait donc que certains des symptômes émotionnels observés dans les TOC comme l'anxiété non spécifique impliquent surtout le CCA. Cette région pourrait maintenir l'attention sur l'état émotionnel interne et le sentiment de malaise (Carter et al., 1998) de façon particulièrement importante chez ces patients.

#### I.4.1.3. Le Cortex Pré-Frontal Dorso-Latéral (CPF DL) :

Cette région serait le siège de fonctions cognitives hautes. Ses lésions perturbent la capacité du sujet à traiter l'information temporelle, et nuit à la bonne exécution des comportements orientés vers un but.

- Il serait particulièrement impliqué dans :

- La mémoire de travail (Cohen et al., 1997 ; Belger et al., 1998).
- L'analyse, le traitement séquentiel ou l'auto-élaboration de plans (Dubois et al., 1994).
- L'adaptation aux changements de l'environnement et le contrôle des réponses comportementales (Dubois et al., 1994).
- L'augmentation de l'attention sur des stimuli spécifiques (Miller et al., 1999).
- L'intégration des informations nécessaires pour la prise de décision (in Prabhakaran et al., 2000).
- Les processus exécutifs avec l'acquisition et la représentation mentale de règles.

Chez les patients TOC : les études réalisées à l'IRM f ont retrouvé une diminution de l'activité du CPF DL (Baxter et al., 1999), ce qui pourrait surtout expliquer la difficulté à "arrêter" les

comportements compulsifs étant donné l'absence d'intégration cognitive de la conséquence de l'action.

#### I.4.1.4. Le striatum :

Il permettrait de recevoir des informations à partir des structures limbiques telles que l'amygdale, le COF et le CCA (Eblen et al., 1995). À leur tour, elles enverraient des projections sur les neurones dopaminergiques de la substance noire (Gerfen et al., 1992).

Le striatum pourrait donc jouer un rôle important dans la modulation émotionnelle de l'information corticale traitée dans les boucles cortico-striatales.

- Mais il pourrait avoir d'autres fonctions :

- Il recevrait des informations des parties latérales du cortex pré-moteur pré-frontal impliquées dans l'anticipation et la planification de l'action (Schwartz et al., 1999). Lorsque sa fonction est altérée, on retrouverait un dysfonctionnement dans la modulation émotionnelle de l'information et de la représentation des conséquences attendues de l'action.
- Quant à la partie limbique du striatum (striatum ventral), sous le contrôle des afférences dopaminergiques, elle pourrait être impliquée dans les processus d'apprentissage basés sur la récompense (Robbins et al., 1996) avec notamment un rôle dans l'association entre un stimulus et la prédiction de récompense. En effet, chaque fois que les caractéristiques attendues de la récompense sont modifiées, on retrouve une modification de l'activation neuronale du striatum (Hassani et al., 2001) avec une adaptation des différentes étapes réactionnelles comportementales menant à récompense ; comme l'initiation, la préparation, et l'exécution.
- En ce qui concerne le striatum dorsal, avec le noyau caudé et le putamen ; il semble quant à lui être particulièrement impliqué dans les procédures d'apprentissage de routines comportementales exécutées presque sans effort conscient (Jog et al., 1999).
- Et dans le contexte de l'apprentissage procédural en particulier, la perturbation des fonctions striatales pourrait soutenir certains aspects du TOC. En effet, si

les informations concernant la fin d'une routine ne sont pas intégrées au niveau du striatum, certaines routines pourraient fonctionner dans des boucles automatiques (rituels) (Baxter et al., 1999).

Le rôle précis du noyau caudé dans la physiopathologie du TOC pourrait quant à lui être multifactoriel.

Une fonction clé aurait tout de même été attribuée à cette région dans la sélection et la production de nouveaux modèles d'activité (routines) en réponse à des informations significatives (Jog et al., 1999 ; Schwartz et al., 1999).

#### I.4.1.5. L'amygdale :

Schématiquement, l'amygdale est composée de plusieurs noyaux : latéral, basolatéral et central (Davis et al., 1999).

Elle reçoit des informations sensorielles hautement transformées à partir de stimuli environnementaux à travers les noyaux latéraux et basolatéraux. L'information est alors dirigée vers le noyau central de l'amygdale, et s'étend à de nombreuses structures cibles du cerveau.

##### - Elle aurait un rôle dans :

- Les aspects cliniques spécifiques de la peur et de l'anxiété (Davis et al., 1999).
- La récompense et la motivation grâce à des connexions avec le noyau accumbens et le COF (Baxter et al., 2002).
- L'expression de l'émotion et de la motivation, probablement grâce à ses relations avec le COF, le CCA et le striatum ventral.

Un dysfonctionnement de cette structure pourrait permettre d'expliquer l'anxiété non spécifique qu'ils ressentent par rapport à des pensées obsessionnelles, mais aussi quelques-uns des signes neurovégétatifs associés à l'anxiété.

#### I.4.1.6. Le thalamus :

La position diencephalique du thalamus lui permet de recevoir une grande partie des afférences corticales, et constitue le relais de la plupart des structures sous-corticales.

La presque totalité du cortex cérébral reçoit des projections thalamiques. Le cortex, en retour, envoie des fibres descendantes vers le thalamus. Ces fibres cortico-thalamiques constituent un système de renvoi qui exerce sur chaque centre, spécifique ou non, une action de contrôle et de régulation.

- Selon Brodmann, il y aurait deux systèmes : un système thalamique dit "spécifique" (STS) et un système thalamique dit "non spécifique" (STNS) :

- Le STS aurait un rôle :
  - dans l'expression des émotions avec ses projections envoyées au CCA (Mega et al., 1997).
  - Dans le traitement émotionnel et cognitif, grâce à leurs connexions anatomiques préférentielles avec le COF et le CPFDL (McFarland et al., 2002).
  
- Le STNS aurait un rôle différent :

Les connexions corticales des noyaux du STNS (noyaux intra-laminaires) seraient diffuses et mal systématisées, touchant l'ensemble du cortex, recevant essentiellement leurs afférences de la formation réticulée du tronc cérébral. En entrant dans ces mécanismes d'activation corticale diffuse (neurones Glu / Asp), ils auraient donc une fonction importante dans la vigilance.

Le thalamus possède également un noyau réticulaire. Celui-ci semble exclusivement en rapport avec les autres noyaux du thalamus en particulier avec les noyaux intra-laminaires. Il est essentiellement composé de neurones GABAergiques doués d'activités autonomes rythmiques (neurones "pace maker") et entrerait dans les mécanismes de maintien du sommeil lent (synchronisation corticale).

Au total, on peut résumer le rôle du thalamus dans la sensibilité, la motricité, l'excitation corticale (vigilance) comme dans les circuits d'intégration de l'affectivité, de l'humeur et de la mémoire.

## I.4.2. DEUX MODELES DE DYSFONCTIONNEMENT DE LA BOUCLE CORTICO-STRIATO-THALAMO-CORTICALE :

Deux modèles peuvent être envisagés dans le TOC (Aouizerate et al., 2004) :

### I.4.2.1. Le modèle de Baxter (Baxter, 1999) :

Les manifestations cliniques du TOC pourraient être dues :

- d'une part : à un déséquilibre entre les boucles orbito-frontale et cingulaire, dans le sens d'une hyperactivation de la boucle ;
- et d'autre part : à un dysfonctionnement de la boucle préfrontale dorso-latérale.

Le circuit orbitofrontal pourrait être actif en permanence, ce qui conduirait à l'émergence de pensées obsédantes intrusives sur les phénomènes incontrôlés d'inquiétude, de doute et de culpabilité excessive, avec l'émergence de compulsions et rituels.

L'hyper-fonctionnement cingulaire pourrait alors quant à lui être plutôt associé à la génération des préoccupations anxieuses non spécifiques.

### I.4.2.2. Le modèle de Schwartz (1999) :

Dans ce modèle, le striatum et la tête du noyau caudé jouent un rôle majeur.

De plus, les projections du striatum ventral se dirigent principalement vers le pallidum ventral avec un relais thalamique avant le retour au COF et au CCA.

Or, ces deux régions corticales jouent un rôle important dans la détection des erreurs. Si elles ne fonctionnent pas correctement, le système de détection d'erreur pourrait s'avérer inefficace. Si cela se produit, les réponses à ce type d'information seront répétitives et moins efficaces, conduisant à la persévération du comportement.

D'autre part : les obsessions et les compulsions peuvent être considérées comme un fonctionnement intempestif du système de détection d'erreur, qui est activé à plusieurs reprises et de façon inappropriée en réponse à des situations spécifiques.

La manifestation clinique de cette hyperactivité peut-être à l'origine du sentiment que « quelque chose ne fonctionne pas », une impression de base rapportée par les patients TOC.

Cela aboutirait à l'émergence de pensées intrusives et pathologiques conduisant à des comportements compulsifs récurrents.

#### I.4.3. IMAGERIE GÉNÉRALE DU HOARDING DISORDER :

Bien que de nombreuses études aient été réalisées sur le TOC, peu d'études ont été réalisées spécifiquement sur ce trouble.

Cependant la plupart d'entre elles semblent argumenter l'identification d'un trouble spécifique de hoarding disorder, pouvant être distingué des autres TOC par des corrélats neurobiologiques distincts.

Les patients TOC avec hoarding associé auraient un modèle de métabolisme du glucose cérébral différent des patients TOC non hoarding et des sujets contrôles (Saxena et al., 2004). Selon ces auteurs, ils constitueraient un groupe neurobiologique distinct, caractérisé par une mauvaise réponse thérapeutique et une diminution plus importante de l'activité du cortex cingulaire avec un moins bon métabolisme du glucose constaté au 18 Fluorodeoxyglucose en PET Scan.

L'analyse par VOXEL (Volumetric Pixel) sur TDM (Tomodensitométrie) montre que la dimension de hoarding serait corrélée (Alvarenga et al., 2012) :

- positivement au volume de matière grise cérébrale du cortex orbito-frontal supérieur latéral gauche,
- et négativement au niveau du gyrus para-hippocampique droit, ce qui le différencierait des autres dimensions de TOC.

#### I.4.4. IRM FONCTIONNELLE DU HOARDING DISORDER :

Une étude poitevine réalisée en 2013 dans le cadre de l'URC (Unité de Recherche Clinique) a permis de démontrer l'activation de certaines zones cérébrales selon les dimensions chez les patients souffrant d'un TOC. Ce travail a été réalisé dans le cadre de mon Master 1 MSBM, et a été publié sous forme de poster au Congrès de l'Encéphale en 2013 (Berthomé et al., 2013). Dans cette étude, 73 sujets avaient été inclus (49 patients TOC et 24 sujets contrôles sains). Nous avons utilisé le modèle de Bloch et al (Bloch et al., 2008) pour distinguer les 4 dimensions de TOC. Après avoir réalisé les séquences T2 anatomiques (IRM 1,5 T), les images d'IRM f de repos ont été acquises par l'utilisation de l'EPI (Echo-Planar Imaging) et la sensibilisation à l'effet BOLD, avec l'utilisation en post traitement du logiciel FSL par

l'outil MELODIC. Les données psychopathologiques ont été évaluées par le MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview) et la sévérité de la pathologie par YBOCS.

Il s'agissait d'une étude fonctionnelle de repos, donc les sujets ont eut pour consignes de fermer les yeux et ne penser à rien.

Nous retrouvions :

- Dans le groupe TOC d'accumulation, correspondant à nos patients hoarding : une forte activation au niveau du COF et de l'insula.
- Pour le TOC de symétrie : une forte activation du COF, de l'insula, du thalamus et du noyau caudé gauche.
- Pour le groupe TOC de lavage : le cortex insulaire droit
- Et pour le groupe TOC de pensées interdites : une forte activation au niveau du COF, de l'insula, du thalamus et du cortex cingulaire antérieur.

Puis, en nous penchant sur les données de la littérature, nous retrouvions également certaines spécificités des circuits neuronaux impliqués dans le hoarding disorder.

En effet, il semble que l'on puisse effectivement envisager des corrélats neurobiologiques distincts en fonction de l'aspect dimensionnel du TOC (étude réalisée sur VOXEL à l'IRM f de Van den Heuvel et al., 2009). Certains auteurs (Gilbert et al., 2008) ont eux retrouvé dans leur étude morphométrique par VOXEL sur IRM f : une forte association entre des symptômes sévères de hoarding et une diminution de matière grise dans l'aire de Brodmann 6.

L'étude des circuits cortico-striataux lors d'une tâche de repos conscient en IRM f (Harrison et al., 2013) est également intéressante.

Elle a permis de comparer les liens de connectivité fonctionnelle entre 74 patients TOC répartis selon leurs dimensions à la D-YBOCS, et 74 sujets contrôles sains.

Elle retrouvait :

- Chez les patients TOC :
  - Une altération dans la connectivité fonctionnelle du striatum ventral et en particulier le COF antéro-latéral, majorée par la sévérité du trouble. Les auteurs estiment donc que l'hyperactivité du COF serait un biomarqueur intéressant dans la sévérité du trouble.
  - Une augmentation de la connectivité fonctionnelle entre la face ventrale du noyau caudé et les régions corticales frontales.

- Une diminution des liens de connectivité fonctionnelle entre la face ventrale du noyau caudé et les autres cibles corticales, notamment l'insula, la face dorsale du noyau caudé, le CPFDL et le cortex pariétal.
- Une spécificité du hoarding avec : une augmentation des liens de connectivités fonctionnelles entre les faces ventrales et dorsales du noyau caudé, ainsi qu'une augmentation des liens de connectivité fonctionnelle chez les hoarding sévères entre la face dorsale du noyau caudé et le cortex frontal médial et ventral, avec la face ventrale du noyau caudé et une région s'étendant du cortex cingulaire au COF postéro-médial.

Lorsque des paradigmes de provocation de symptômes sont utilisés, nous retrouvons également des résultats intéressants avec :

- L'étude (Mataix-Cols et al., 2004) retrouvant une activation de zones spécifiques à l'IRM f dans le hoarding ; au niveau du gyrus pré-central gauche et du COF droit.
- Selon d'autres auteurs (Tolin et al., 2012) : les patients hoarding présenteraient à l'IRM f des anomalies de fonctionnement du CCA et de l'insula avec une baisse anormale de l'activité lorsque la prise de décision ne leur appartient pas, et une augmentation anormale de celle-ci lorsque la décision leur appartient, comparativement aux groupes sains et TOC. Cela renforce l'idée que ses patients auraient des troubles spécifiques sur l'identification des émotions liées à un stimulus, avec de moins bonnes possibilités de générer une réponse émotionnelle appropriée. Ils auraient donc un véritable trouble de la régulation de leur état affectif pendant la prise de décision.
- Enfin on retrouve une plus forte activation de la face ventrale du cortex préfrontal et de l'amygdale gauche dans l'anxiété associée au hoarding (Mataix-Cols et al., 2003).
- Ce que confirme (An et al., 2009) pour les patients TOC avec symptômes de hoarding importants, avec une plus grande activation des faces antérieures bilatérales du cortex préfrontal ventro-médial que chez les TOC simples et les sujets contrôles.
- Mais ces résultats sont contredits par l'étude (Tolin et al., 2010) qui suggère quant à elle une hypoactivité du cortex frontal des patients hoarding comparativement aux autres TOC. Les auteurs montrent grâce aux épreuves Go/No Go, une plus

forte activation du gyrus pré-central droit chez les hoarding lors de réponses d'inhibition réussies. Et lors des échecs de réponses d'inhibition, on ne retrouverait pas chez eux l'activation excessive du gyrus orbito-frontal droit et gauche retrouvée chez les autres TOC.

## **II. ETUDE :**

Nous avons réalisé une étude comparative des bases neurales de patients hoarding, TOC et témoins sains à l'IRM f.

Nous faisons l'hypothèse que des corrélats neurobiologiques distincts pourraient être identifiés chez les patients souffrant de hoarding, soutenant ainsi la différenciation de ce trouble du TOC souligné par le DSM5.

### **II.1.OBJECTIFS DE L'ÉTUDE :**

#### **II.1.1. OBJECTIF PRINCIPAL :**

L'objectif principal est l'étude des bases neurales de 13 patients hoarding, comparativement à 13 TOC non hoarding et 13 témoins sains, à partir de données d'IRMf obtenues lors d'une tâche de repos conscient.

#### **II.1.2. OBJECTIFS SECONDAIRES :**

Les objectifs secondaires sont de :

- Comparer les scores aux différentes échelles (YBOCS, OCIR, BAS, MADRS eBABS)
- Mettre en évidence les régions cérébrales actives au repos dans chaque population.
- Corréler l'activité cérébrale au repos avec de la dimension hoarding et d'observer les différences en lien avec les autres dimensions du TOC
- Mettre en évidence des modifications de réseaux fonctionnels dans la population hoarding.

### II.1.3. CRITÈRE D'ÉVALUATION PRINCIPAL :

Identification des zones d'activation cérébrales significativement différentes en l'IRMf de repos par des mesures ALFF et fALFF.

### II.1.4. CRITÈRES D'ÉVALUATION SECONDAIRES :

- Analyse des différents scores des échelles dans chaque groupe.
- Identification des régions cérébrales actives lors de la tâche de repos à l'aide des mesures ALFF et fALFF.
- Corrélation des mesures ALFF et fALFF avec les différentes dimensions du TOC.
- Mise en évidence des réseaux fonctionnels dans chaque population à l'aide d'une analyse de connectivité fonctionnelle par région d'intérêt.

## II.2. PATIENTS ET METHODES :

### II.2.1. TYPE D'ÉTUDE :

Il s'agit d'une étude ancillaire expérimentale observationnelle descriptive monocentrique. Elle a été réalisée suite à l'analyse des données d'IRM f et de tests neuropsychologiques recueillis dans le cadre d'une étude plus vaste et multicentrique rTMS-TOC.

Cette étude s'est déroulée à l'URC du Centre Hospitalier Henri Laborit pour les visites d'inclusion et les évaluations psychométriques ; ainsi que dans le service de radiologie du CHU de Poitiers pour les passations d'IRM.

Les données utilisées dans ce travail ont donc été acquises durant la phase d'inclusion et pendant l'examen IRM.

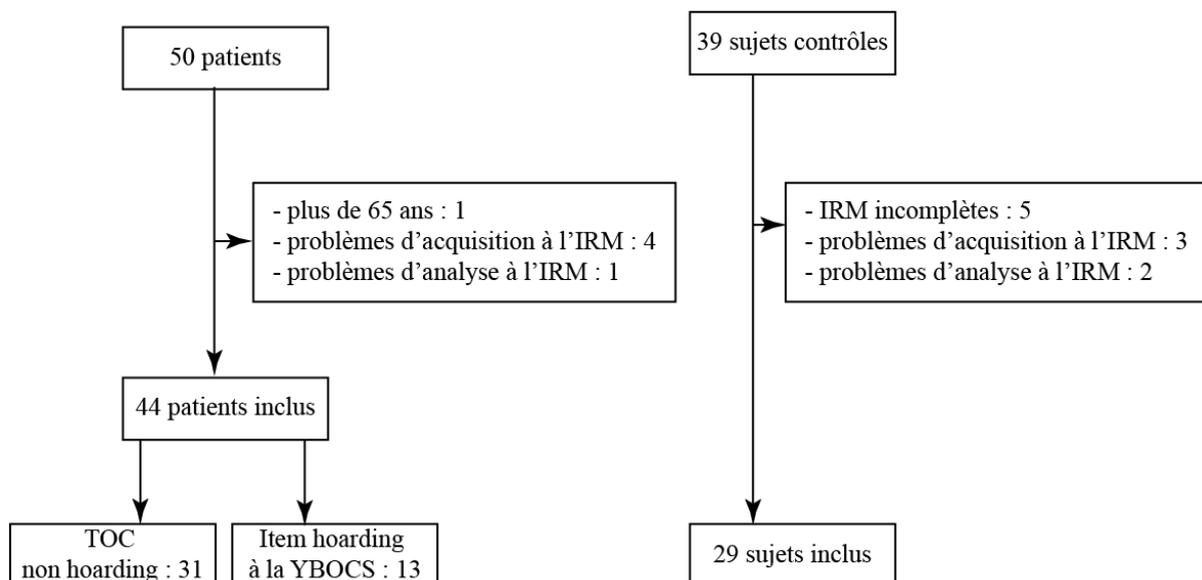
Avant l'IRM, la visite d'inclusion comprenait une évaluation clinique ainsi que des évaluations psychométriques dont :

- l'échelle YBOCS, OCI-R, BABS
- les échelles de dépression MADRS et d'anxiété de BAS.

L'acquisition des images anatomiques et d'IRMf s'est faite en tâche de repos conscient : c'est-à-dire que les sujets ont eut pour consigne de rester allongés dans une pièce à demi éclairée et d'essayer de « ne penser à rien en particulier ». La durée totale d'acquisition (volumes anatomiques et images fonctionnelles) ne dépassait pas 20 minutes sur un imageur à haut champ (Philips, 1.5T). A la fin de l'acquisition, l'investigateur de l'étude s'est assuré que les consignes aient bien été respectées. Pour chaque participant, un total de 150 volumes d'images fonctionnelles écho-planaires (EPI) ont été recueillies (TR/TE=2992/50 ms, angle de bascule=90°, matrice=64<sup>2</sup>, champ de vue=256<sup>2</sup> mm<sup>2</sup>, 27 coupes axiales contigües). Une série d'images T1 anatomiques a été acquise à partir d'une séquence T 3D (matrice =2562, angle de bascule=35°, TR/TE=22/8 ms, -FFE champ de vue=250<sup>2</sup> mm<sup>2</sup>, 170 coupes. Toutes les images ont été enregistrées au format Dicom.

## II.2.2. POPULATION DE L'ÉTUDE :

La population de l'étude principale comportait 50 patients TOC et 39 volontaires sains. 5 patients TOC n'ont pas pu être inclus a cause de problèmes liés à l'IRM, et 1 patient n'a pas été inclus car trop agé. Concernant les volontaires sains, 10 n'ont pas été inclus pour des problèmes liés à l'imagerie.



A partir de cette population de 44 patients inclus et 29 volontaires sains, nous avons sélectionné trois sous-groupes d'individus :

- Le groupe hoarding : composé de 13 patients, a été sélectionné à partir des items de la checklist de la YBOCS. Un patient a été considéré comme appartenant au groupe

hoarding si au moins un des items de la partie : « Obsessions de collection, d'accumulation » ou « compulsion de collection » a été coché.

- Le groupe de patient TOC non hoarding a été sélectionné parmi les 31 patients TOC. Parmi eux, un groupe de 13 individus appariés en âge et sexe a été constitué.
- Un groupe de volontaires sains de 13 individus a été sélectionné par appariement sur l'âge et sexe.

## II.2.3. CRITÈRES D'INCLUSION ET DE NON INCLUSION :

### II.2.3.1. Critères d'inclusion :

- Pour les patients :
  - Age compris entre 18 et 65 ans ;
  - TOC défini par les critères diagnostiques du DSM IV-TR ;
  - Score total à l'échelle d'appréciation de la sévérité du TOC à la Y-BOCS (Goodman et al., 1989 ) de 16 ou plus, correspondant à la valeur seuil d'inclusion dans les essais thérapeutiques, définissant l'existence de symptômes obsessionnels-compulsifs cliniquement significatifs et interférant avec la vie du patient ;
  - Etude réalisée avant tout traitement par R-TMS ;
  - Compréhension de l'étude et acceptation de ces contraintes ;
  - Consentement donné de façon écrite.
  
- Pour les témoins sains :
  - Age compris entre 18 et 65 ans ;
  - Compréhension de l'étude et acceptation de ces contraintes ;
  - Consentement donné de façon écrite.

### II.2.3.2. Critères de non inclusion :

- Pour les patients :
  - Affection organique majeure comorbide, et notamment neurologique ;
  - Répondre aux critères diagnostiques correspondant à un trouble principal de l'axe I du DSM IV-TR autre que le TOC ;
  - Répondre aux critères diagnostiques correspondant à un épisode dépressif majeur actuel d'intensité sévère selon le DSM IV-TR avec un score à l'échelle de dépression de Hamilton (MADRS) > 15 ;
  - Présenter un risque suicidaire moyen ou élevé évalué à l'aide de la section correspondante de l'entretien psychiatrique structuré MINI 5.0.0 (Sheehan et al., 1998)
  - Répondre aux critères diagnostiques correspondant à un trouble de la personnalité de l'axe II du DSM IV-TR du groupe A ou B, recherché au moyen de l'entretien psychiatrique structuré SCID-II 2.0 (Structural Clinical Interview for DSM) (Maffei et al., 1997)
  - Avoir initié un traitement par tDCS ou r-TMS,
  - Présenter une contre-indication, même « relative » à l'examen d'IRM ;
  - Etre enceinte ;
  - Etre hospitalisé sous contrainte selon les modalités de l'hospitalisation en SDT (Soins à la Demande de Tiers) ou en SDRE (Soins à la Demande du Représentant de l'Etat) ;
  - Etre un majeur sous mesure de protection des biens (curatelle, tutelle) ;
  - Ne bénéficier d'aucune couverture par un régime de la sécurité sociale.
  
- Pour les témoins sains :
  - Présenter une affection organique majeure comorbide, et notamment neurologique ;
  - Ou des troubles psychiques durables (dépendance ou abus de substances psychoactives ou à l'alcool, troubles de l'humeur...) nécessitant la prescription d'un traitement psychotrope au long cours ;

- Etre exposé à un quelconque traitement agissant sur le système nerveux central dans les 15 jours qui précèdent le début de l'étude ;
- Présenter une contre-indication, même « relative », à l'examen d'IRM ;
- Etre enceinte ;
- Ne bénéficier d'aucune couverture par un régime de la sécurité sociale.

## **II.3.INSTRUMENTS D'ÉVALUATION CLINIQUES :**

### **II.3.1.ÉVALUATION DE LA SYMPTOMATOLOGIE OBSESSIONNELLE :**

#### **II.3.1.1. La Yale Brown Obsessive Compulsive Scale (Y-BOCS) :**

La YBOCS est une échelle d'auto-évaluation d'évaluation de la symptomatologie obsessionnelle fréquemment utilisée dans les études cliniques et d'imagerie sur le TOC. Elle se déroule de la façon suivante : le clinicien donne d'abord la définition des obsessions et des compulsions au patient. Puis, il l'interroge à l'aide d'une liste d'obsessions et de rituels passés ou actuels. L'évaluateur définit ensuite les trois principales obsessions, les trois principaux rituels et les trois principales situations actuellement évitées par le patient. L'échelle comprend 10 items qui mesurent 5 dimensions pour les obsessions et les compulsions.

Ces dimensions sont : la durée, la gêne apportée dans la vie quotidienne, l'angoisse, la résistance et le degré de contrôle exercé par le sujet sur ses obsessions ou compulsions. Chaque item est coté de 0 (pas de symptôme) à 4 (symptômes sévères). Le score total va de 0 à 40, et se subdivise en scores d'obsessions (items 1 à 5) et de compulsions (items 6 à 10). Les explorations des qualités psychométriques de la YBOCS, en anglais et en français (Cottraux et al. 2001) montrent une bonne concordance inter-juge, une consistance interne satisfaisante, et une bonne sensibilité au changement. Sa cotation nécessite cependant une connaissance précise de la sémiologie des TOC. Le score obtenu par cette échelle permet de distinguer différents stade de sévérité de TOC : TOC infraclinique = 0 à 7, TOC léger = 8 à 15, TOC modéré = 16 à 23, TOC sévère = 24 à 31, TOC invalidant = 32 à 40. Un score de 16 ou plus a été retenu pour sélectionner des sujets obsessionnels compulsifs dans le cadre des études contrôlées (Bouvard et Cottraux 1998). Dans l'étude princeps RTMS-TOC, cette échelle a permis d'évaluer l'impact du traitement à différents moments du protocole.

### II.3.1.2. L'Obsessive-Compulsive Inventory-Revised (OCI-R) :

L'OCI-R est une échelle d'auto-évaluation des symptômes TOC (Zermatten et al., 2006). Elle permet l'identification de six dimensions : lavage, vérification, ordre, accumulation, neutralisation et obsessions. Cette échelle est constituée de 18 items et chaque dimension est évaluée à partir de 3 items. Chaque item est coté de 0 à 4 et donc chaque dimension est évaluée de 0 à 12.

## II.3.2. OUTILS PSYCHOMÉTRIQUES :

### II.3.2.1. Le Brown Assesment of Beliefs Scale (BABS) :

Le BABS est une échelle d'hétéro-évaluation de croyances ou d'insight développée par Eisen et al en 1989. L'évaluateur doit repérer et évaluer la solidité de la croyance principale du sujet sur la semaine passée. L'insight est évalué par 7 items avec un score allant de 0 à 24. Un score supérieur à 12 est considéré comme faible insight et dans le cas inverse, un score faible révèle un bon insight. L'évaluation du niveau de prise de conscience du trouble (insight) ou du niveau de résistance aux idées obsédantes permet de distinguer : idées obsédantes, idées surévaluées et croyances délirantes (Eisen et al., 1998 ; Catapano et al., 2001). Cette échelle a donc permis d'évaluer le niveau de conscience de la maladie à différents moments du protocole.

### II.3.2.2. Le Brief Anxiety Scale (BAS) :

Le BAS est une échelle d'hétéro-évaluation brève d'anxiété représentant une mesure dimensionnelle de l'anxiété généralisée. (Tyrer et al., 1984).

### II.3.2.3. La Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) :

La MADRS (Montgomery et Asberg 1979) est une échelle d'hétéro-évaluation. Elle permet une mesure dimensionnelle de la symptomatologie dépressive. Elle est utile pour l'évaluation de l'anxiété et de la dépression associée à la cotation des TOC en raison de la coexistence des symptômes anxiodépressifs et obsessionnels. De plus, cette échelle est courte et simple d'utilisation, et les indices fournis sont sensibles aux changements permettant d'apprécier l'impact sur l'humeur et l'anxiété à différents temps du protocole.

## II.4.ANALYSE STATISTIQUE :

L'objectif principal est l'étude des bases neurales du hoarding en imagerie lors d'une tâche de repos. L'analyse des données d'imagerie s'est effectuée à l'aide de différentes techniques détaillées ci-après, permettant d'observer les modifications d'activations cérébrales, leur lien avec les dimensions du TOC, et enfin les relations entre ces différentes régions.

### II.4.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION :

Les caractéristiques démographiques et cliniques recueillies lors des différentes étapes de l'étude, ont été résumées pour l'ensemble des patients TOC. Les variables continues ont été résumées par la moyenne, l'écart-type et la médiane. Comme le groupe de volontaires sains n'a passé aucune échelle, il n'a pas été inclus dans la table des patients. Afin de comparer les scores des échelles cliniques entre le groupe de patients hoarding et le groupe de patients TOC, nous avons utilisé des tests non paramétriques de Mann Whitney avec comme seuil de significativité  $p < 0.05$ .

### II.4.2. PRÉ-PROCESSING DE L'IRMf AU REPOS :

L'ensemble des analyses d'imagerie a été effectuée à l'aide du logiciel SPM8 (Statistical Parametric Map, Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, United Kingdom) fonctionnant sous Matlab. Avant de réaliser une analyse statistique sur les données d'IRM f, un certain nombre d'étapes sont nécessaires. Afin de faciliter ces étapes de traitement, nous avons utilisé la toolbox DPARSF v2.3 (Yan et al., 2010) (Data Processing Assistant for resting state fMRI) avec la toolbox REST v1.8 (Song et al., 2011) (RESting-state fMRI data analysis toolkit).

Les étapes du pré-processing à l'aide de l'outil DPARSF sont les suivantes :

- Transformation des images anatomiques et fonctionnelles Dicom (dcm) to NIFTI (nii). Le format Nifti est celui utilisé par SPM8.
- Retrait des 10 premiers volumes fonctionnels pour permettre au signal de s'équilibrer et également au participant de s'habituer aux bruits générés par l'IRM.
- Correction du décalage temporel lors de l'acquisition. L'acquisition d'un volume fonctionnel n'est pas instantanée et se fait par coupes successives. Lorsque le temps d'acquisition total du volume est élevé, il est nécessaire de corriger ce décalage.

- Réalignement des volumes fonctionnels permettant de corriger les mouvements de la tête du sujet. Cette étape est essentielle, elle permet de s'assurer que la position du cerveau est identique entre les différents volumes. Elle permet également d'évaluer l'amplitude des mouvements dans les 3 plans et les 3 axes de rotation de la tête. Si le sujet a plus de 3 mm ou 3° de variation : il sera exclu de l'analyse. En effet, les mouvements excessifs génèrent des artefacts dans les données d'imagerie que l'on ne peut éliminer.
- Segmentation. La segmentation est une étape qui permet à partir d'une IRM anatomique de séparer la substance grise, la substance blanche et le liquide céphalo rachidien. Cette étape crée également deux matrices de conversion, permettant de passer du référentiel du patient (son IRM anatomique) vers l'atlas MNI (utilisé) par SPM8. L'étape de normalisation des images IRM est nécessaire pour permettre des comparaisons de groupe.
- Normalisation de toutes les images (anatomique, résultats de la segmentation, volume d'IRM f) à l'aide des matrices de transformation calculées lors de l'étape de segmentation.
- Retrait des facteurs de nuisance des IRMf :
  - Retrait des variations linéaires qui sont majoritairement dues aux instruments de mesures et aux variations physiologiques très lentes.
  - Mouvements de la tête calculés par la fonction réalignement lors des étapes de préprocessing.
  - Retrait des signaux mesurés dans la substance blanche et dans le LCR.

Ces étapes de transformation sont communes à toutes les analyses effectuées sur les données d'imagerie.

#### II.4.3. ANALYSE DE L'IRMf AU REPOS :

L'IRM fonctionnelle (IRMf) par effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependant) (Kim et al., 2012) utilise les particularités magnétiques de l'hémoglobine pour mesurer l'activité cérébrale de manière indirecte à travers les changements dans le volume, le flux ou l'oxygénation sanguine

L'effet BOLD est mesurable grâce aux caractéristiques de l'hémoglobine qui est présente sous deux formes (Ogawa et al., 1990 ; Amaro et al., 2006) :

- L'oxyhémoglobine : molécule diamagnétique et qui n'a aucun effet en RMN (Résonance Magnétique Nucléaire).
- La désoxyhémoglobine : molécule paramagnétique qui influence le signal RMN.

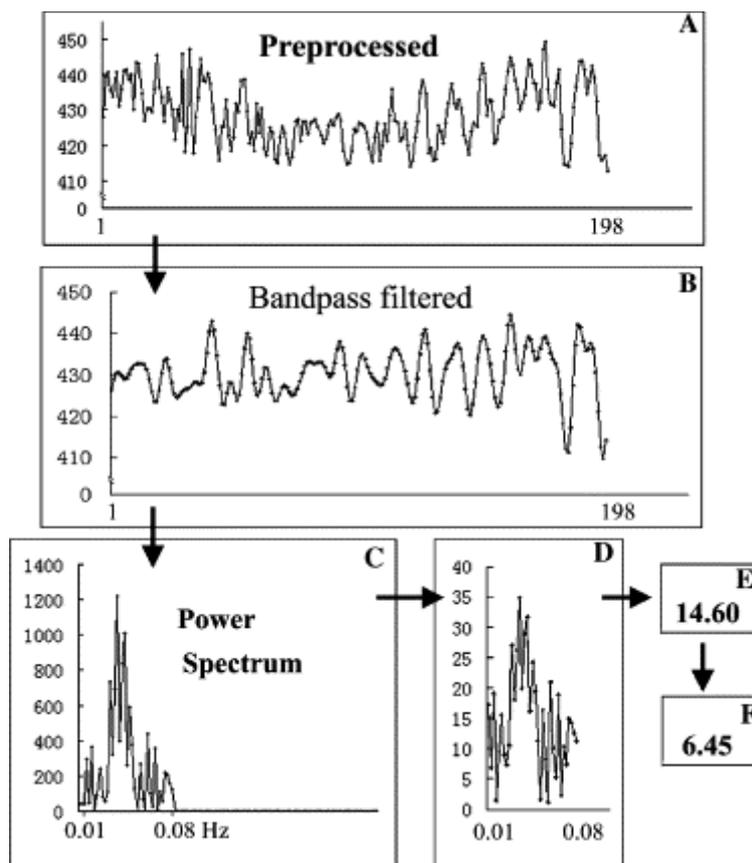
L'origine du signal BOLD vient du découplage entre le flux sanguin cérébral (FSC) et l'augmentation de la consommation en oxygène  $CMRO_2$  (Cerebral Metabolic Rate of Oxygen). La variation entre la situation de repos et d'activité est de 20% pour CBF et seulement 5% pour  $CMRO_2$ . L'augmentation du flux sanguin CBF (Cerebral Blood Flow) suite à une augmentation de l'activité neuronale est largement supérieure à l'augmentation de la consommation d'oxygène ( $CMRO_2$ ) (Buxton et al., 2004) ce qui engendre une diminution de la quantité totale de désoxyhémoglobine. Le sang proche des régions cérébrales actives est donc plus oxygéné et les distorsions magnétiques induites par la présence de la désoxyhémoglobine (paramagnétique) sont donc plus faibles, ce qui a pour conséquence d'augmenter légèrement le signal magnétique local.

La manière classique d'analyser les variations BOLD est de modéliser les variations hémodynamiques en fonction de marqueurs connus a priori. Cependant, dans les tâches de repos, il n'existe aucun marqueur permettant la modélisation hémodynamique. Afin de capturer les modulations d'activité BOLD ; il est nécessaire d'extraire l'ensemble des variations du signal BOLD au cours du temps et d'analyser la puissance dans la bande de fréquence [0.01 à 0.08] Hz (Yang et al., 2007 ; Zou QH et al., 2008). D'après ces auteurs, l'analyse basée sur les fluctuations lentes est essentielle pour déterminer l'activité des différentes régions cérébrales du réseau de repos. L'importance relative de ces fluctuations peut différer entre les régions du cerveau et entre les sujets, et elles peuvent donc constituer des marqueurs de différences individuelles ou de dysfonctionnement.

L'amplitude des fluctuations de basse fréquence ALFF (Yang et al., 2007) et l'amplitude fractionnée des fluctuations de basse fréquence fALFF (Zou et al., 2008) sont donc des mesures qui permettent de quantifier l'amplitude de ces oscillations à basse fréquence :

- L'ALFF est définie comme étant la puissance totale à l'intérieur de la gamme de fréquences comprises entre 0,01 et 0,8 Hz. Elle est donc un indice de la force ou de l'intensité des oscillations de basse fréquence.
- La fALFF est définie comme la puissance au sein de la gamme basse fréquence (0,01 à 0,08 Hz) divisée par la puissance totale de l'ensemble de la gamme de fréquences détectables (0,01 à 0,25 Hz). Elle représente la

contribution relative spécifique des oscillations de basses fréquences sur l'ensemble de la gamme des fréquences (Hoptman et al., 2008).



**Figure 1: Illustration schématique du traitement ALFF (Zang YF et al., 2007). L'intensité du signal est en unité arbitraire. (A) Variation du signal IRM après préprocessing au niveau d'un voxel. (B) Filtrage du signal dans la bande (0.01-0.08 Hz). (C) Calcul du spectre de puissance avec une transformée de Fourier Rapide. (D) Elévation au carré de la puissance. (E) Valeur moyenne ALFF sur la bande (0.01-0.08Hz), le signal ALFF moyen de tout le cerveau est ici de 2.26. (F) la valeur ALFF standardisée (par rapport à la moyenne cerveau entier).**

Afin de réaliser les mesures ALFF et fALFF, les données issues du pré-processing ont été analysées à l'aide des étapes suivantes :

- Lissage des IRMf avec l'utilisation d'un filtre gaussien (FWHM= Full Width at Half Maximum) 6x6x6 mm
- Calcul des mesures ALFF et fALFF pour chaque sujet.

A la suite de cette analyse, chaque sujet possède 2 cartes (ALFF et fALFF) qui seront utilisées comme données sources des analyses statistiques suivantes :

- Chaque groupe est analysé à l'aide d'un One-sample T-test, afin de mettre en évidence les régions actives lors de la tâche de repos. Le seuil statistique définissant une activation est  $p < 0.05$  corrigé en FWE (Family Wise Error) au niveau du cluster.

- Les différences entre les 3 groupes seront mises en évidence à l'aide d'un modèle full factorial avec le groupe comme seul facteur. Le seuil statistique définissant une activation est  $p < 0.05$  corrigé en FWE au niveau du cluster.

Les résultats seront présentés sous la forme de graphique pour en faciliter la lecture, avec les statistiques sous forme de table, ajoutés en annexe.

Afin de localiser les régions cérébrales de manière précise, les coordonnées (en MNI = Montreal Neurological Institute) de chaque région sera transformé en coordonnées dans l'atlas de Talairach. Puis, le logiciel Talairach fournira une description détaillée de la localisation ainsi que les aires de Brodmann associées (Brodmann et al., 2006)

#### II.4.4. ANALYSE DES DIMENSIONS DU TOC :

L'analyse des dimensions du TOC s'est effectuée sur l'ensemble de la population (44 patients TOC). La construction des dimensions du TOC s'est faite à partir de la liste des symptômes à l'échelle de la YBOCS. La sélection des dimensions a été effectuée sur la base des travaux de Mataix-cols et al en 1999, qui a défini 5 dimensions : Symétrie/Ordre ; Hoarding ; Contamination/Nettoyage ; Agressif/Vérification ; Obsession religieuse/sexuelle. Une ou plusieurs parties de la liste des symptômes est associée à chacune des dimensions. Afin de créer une échelle continue de sévérité de chaque dimension allant de 0 (pour absence de la dimension) à 5 (pour présence majeure de la dimension), nous avons comptabilisé les symptômes présents dans chaque dimension. Etant donné que les dimensions n'ont pas le même nombre de symptômes, nous avons rapporté chaque score sur une échelle de 0 à 5.

L'analyse réalisée est une régression multiple avec les données fALFF et ALFF de chaque patient TOC en fonction du score dans chaque dimension. Les dimensions ont été comparées à la dimension hoarding. Le seuil statistique définissant une différence est de  $p < 0.05$  corrigé en FWE au niveau du cluster.

#### II.4.5. ANALYSE DE CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE :

L'analyse de la connectivité fonctionnelle permet d'observer les liens de corrélation entre deux régions. Dans cette étude, nous avons fait le choix de ne privilégier aucune hypothèse a priori, et nous avons analysé les liens fonctionnels entre toutes les régions définies dans l'atlas de Brodmann.

Les principales étapes du traitement des données d'imagerie après le pré-processing sont :

- Le filtrage des signaux IRM sur la bande de fréquence (0.01-0.08 Hz)

- La définition des régions d'intérêt (ROI = Region Of Interest) sources (dans notre cas toutes les régions ont été explorées)
- Une analyse statistique individuelle des liens de corrélation pour chaque sujet.

Les données de l'analyse individuelle sont alors utilisées dans des analyses de groupes afin d'évaluer les modifications du réseau neuronal intra et inter groupe.

La première analyse descriptive sera la création d'une représentation intra-groupe des liens fonctionnels significativement présents lors de la tâche de repos. Ne seront affichés que les liens significatifs avec un  $p < 0.05$  corrigé en FDR (False Discovery Rate). Les régions seront regroupées par similitudes fonctionnelles en prenant comme référence le groupe TOC.

L'analyse inter-groupe s'attachera à mettre en évidence les différences entre les différents groupes avec comme seuil statistique  $p < 0.005$  non corrigé et corrigé en FDR.

Les résultats seront présentés sous la forme d'un connectome circulaire avec un tableau statistique pour les analyses de différences.

## II.5.RÉSULTATS :

### II.5.1. DESCRIPTION DE LA POPULATION :

**Tableau 1 : Caractéristiques cliniques de la population TOC.**

Variable	TOC (n=44) Moyenne (écart type), min-max	hoarding (n=13) Moyenne (écart type), min-max	TOC non hoarding (n=13) Moyenne (écart type), min- max	Statistiques hoarding /TOC (n=13) U,p-valeur
Age	38.5 (12.6), 19-72	36.8 (10.3), 22-55	33.5 (9.9), 19-52	-
Sexe, H/F	21/23	6/7	6/7	
MADRS	12 (9), 3-37	12.5 (9.9), 3-37	12 (7.6), 6-30	52.5, 0.860
BABS	5.1 (2.4), 2-11	4.2 (2.6), 2-10	4.6 (1.8), 2-8	41.5, 0.332
YBOCS	29.1 (4.6), 18-39	29.4 (3.5), 23-34	29.5 (4.9), 22-39	44.5, 0.456
YBOCS obsess	14.6 (2.7), 9-20	14.5 (1.9), 11-17	14.9 (2.8), 11-20	52.0, 0.831
YBOCS compl	14.5 (2.5), 9-19	14.8 (2.3), 10-18	14.5 (2.4), 11-19	38.5, 0.239
<i>Dimensions YBOCS</i>				
Symmetry/ordering	1.7 (1.3), 0-4.3	2.1 (1.3), 0.7-4.3	1.7 (1.1), 0-3.6	53.0, 0.885
Hoarding	0.6 (1.0), 0-3.8	1.7 (1.0), 0-3.8	0 (0), 0-0	8.5, <0.001
Contamination/Cleaning	1.4 (1.6), 0-5	1.0 (1.0) 0-3	1.8 (1.8), 0-4.7	43.0, 0.388
Agressive/checking	1.6 (1.3), 0-4.4	1.2 (1.3), 0-4.1	1.9 (1.0), 0.3-4.1	30.5, 0.083
Sexual/Religious	0.4 (0.8), 0-3.1	0.5 (0.9), 0-3.1	0.2 (0.5), 0-1.9	44.0, 0.329
BAS	13 (7.4), 3-32	12.8 (8.4), 3-28	13.9 (5.8), 5-24	49.0, 0.672
<i>OCI-R</i>				
Checking	5.7 (4.1), 0-12	6.1 (4.8), 0-12	7.6 (4.1), 0-12	43.0, 0.394
Hoarding	3.8 (3.5), 0-11	3.8 (3.2), 0-11	4.4 (4.4), 0-10	54.0, 0.943
Neutralising	4.8 (4.1), 0-12	3.3 (3.3), 0-11	5.2 (4.1), 0-12	41.5, 0.339
Obsessing	5.5 (4), 0-12	3.8 (3.3), 0-10	5.7 (3.2), 0-10	40.0, 0.287
Ordering	5.0 (4.2), 0-12	5.3 (4.4), 0-11	6.2 (4.7), 0-11	41.5, 0.337
Washing	4 (3.8), 0-12	3.8 (3.4), 0-10	4.7 (3.9), 0-10	47.5, 0.594

Par rapport à la population globale des patients TOC (n = 44) ; les deux sous-groupes (TOC non hoarding et hoarding) ont des scores identiques aux différentes échelles. Le groupe de patients non hoarding présente une dimension Agressive/Checking élevée mais non significativement différente par rapport au groupe hoarding. Les scores de sévérité à la YBOCS sont comparables pour les TOC non hoarding et hoarding (sévéres à très sévéres avec score total supérieur à 18).

L'âge moyen des 3 populations n'est pas différent (Contrôle  $36.7 \pm 11$  ; hoarding  $36.8 \pm 10.3$  ; TOC non hoarding  $38.5 \pm 12.6$  ; Anova :  $F(2)=416$ ,  $p= 0.663$ ). En revanche l'âge moyen de la population TOC globale est plus élevé ( $38.5 \pm 12.6$ ) que la population contrôle globale ( $33.31 \pm 9.8$ ), U de Mann Withney = 312.5,  $p = 0.043$ .

**Tableau 2 : Description détaillée des autres dimensions présente dans la population Hoarding**  
**Dimension du TOC**

			Symmetry/ ordering	Hoarding	Contamination/ Cleaning	Agressive/ checking	Sexual / Religious
<b>S1</b>	<b>F</b>	<b>53</b>	<b>2,86</b>	<b>3,75</b>	<b>1,00</b>	<b>0,94</b>	<b>0,63</b>
<b>S2</b>	<b>F</b>	<b>23</b>	<b>2,14</b>	<b>2,50</b>	<b>0,00</b>	<b>1,25</b>	<b>0,00</b>
<b>S3</b>	<b>F</b>	26	3,57	2,50	0,33	0,63	3,13
<b>S4</b>	<b>H</b>	<b>40</b>	<b>0,71</b>	<b>2,50</b>	<b>0,67</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
<b>S5</b>	<b>F</b>	<b>44</b>	<b>0,71</b>	<b>2,50</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>	<b>0,00</b>
<b>S6</b>	<b>H</b>	41	0,71	1,25	1,00	4,06	1,25
<b>S7</b>	<b>H</b>	28	2,14	1,25	0,67	0,94	1,25
<b>S8</b>	<b>F</b>	55	1,43	1,25	0,00	3,75	0,00
<b>S9</b>	<b>H</b>	22	2,86	1,25	2,67	0,63	0,00
<b>S10</b>	<b>H</b>	37	3,57	1,25	3,00	0,63	0,00
<b>S11</b>	<b>H</b>	38	1,43	1,25	0,00	1,56	0,63
<b>S12</b>	<b>F</b>	34	4,29	1,25	1,00	0,63	0,00
<b>S13</b>	<b>F</b>	38	0,71	1,25	2,33	0,63	0,00

La population hoarding se compose de 4 patients présentant comme dimension principale de hoarding, et de 9 patients présentant plutôt des traits de hoarding.

Pour les 4 patients en question, la co-occurrence de la compulsion d'ordre et de symétrie semble la plus fréquemment associée.

## II.5.2. RÉSULTATS DE L'IRMF AU REPOS :

### ALFF Hoarding

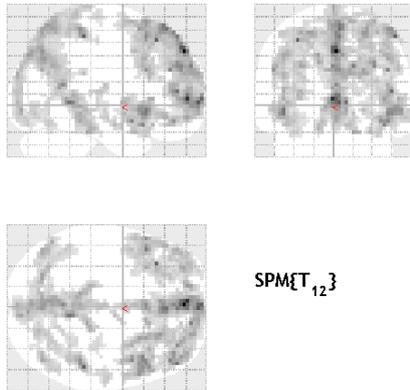


Figure 2 : Cerveau transparent avec projection des activations en nuance de gris.

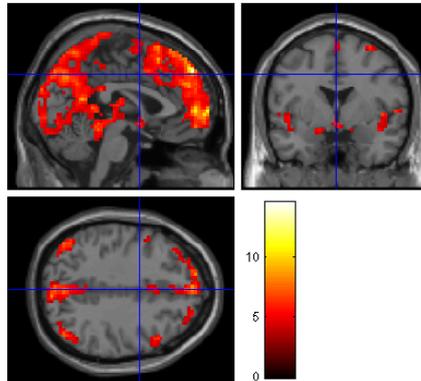


Figure 3 : Carte d'activation au repos. L'intensité de l'activation au repos est proportionnelle à l'échelle des couleurs (Zscore; rouge= faible, jaune = élevée). La carte présente les activations avec un seuil statistique à  $p < 0.05$  corrigé en FWE cluster.

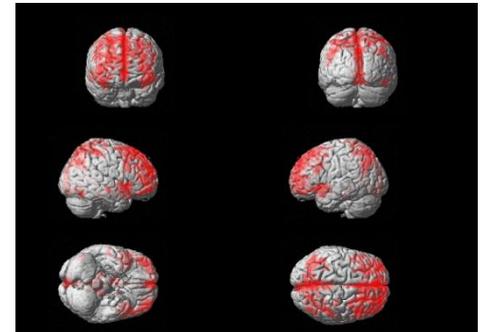


Figure 4 / Render : les activations sont projetées sur un cerveau moyen. Le niveau d'activation est proportionnel à l'intensité de la couleur.

On retrouve une activation statistiquement significative des zones cérébrales suivantes au repos :

- COF (BA8)
- CPFDL (BA9)
- Face antérieure du cortex pré-frontal (BA10)
- Gyrus frontal médio-inférieur (BA46, BA47)

Le détail de la table d'activation est disponible en annexe.

## fALFF Hoarding

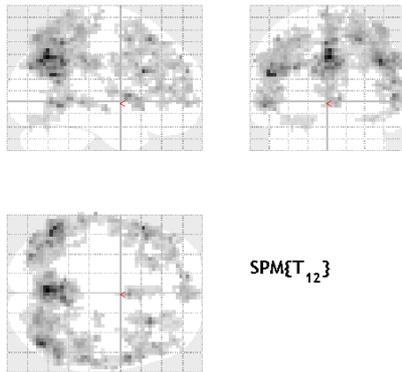


Figure 5 : Cerveau transparent avec projection des activations

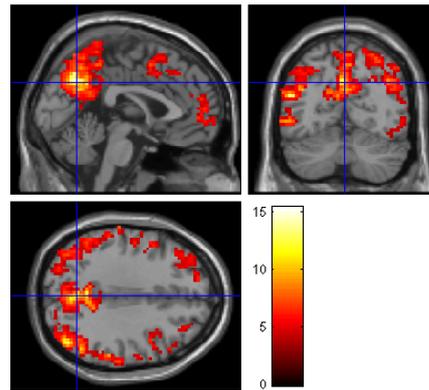


Figure 6 : Carte des activations

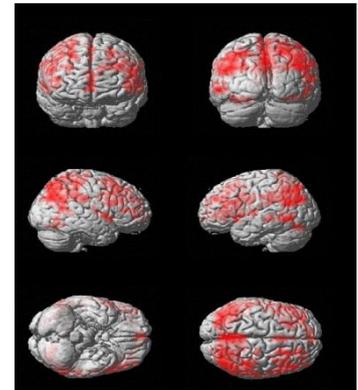


Figure 7 : Render des activations

On retrouve une activation statistiquement significative des zones cérébrales suivantes au repos :

- Cortex associatif somato-sensoriel (BA7)
- Gyrus supramarginal (BA40)
- Aire de Wernicke au niveau du gyrus temporal supérieur (BA22)
- Gyrus angulaire (BA39)

Le détail de la table d'activation est disponible en annexe.

## ALFF TOC

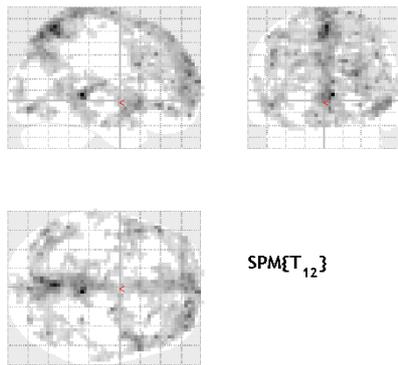


Figure 8 : Cerveau transparent avec projection des activations

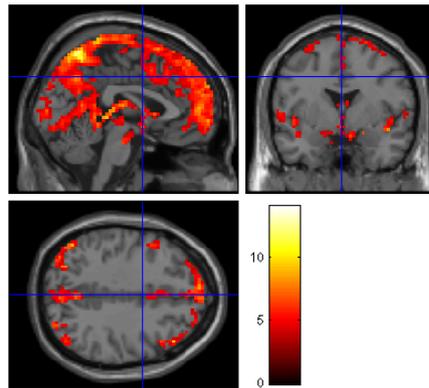


Figure 9 : Carte des activations

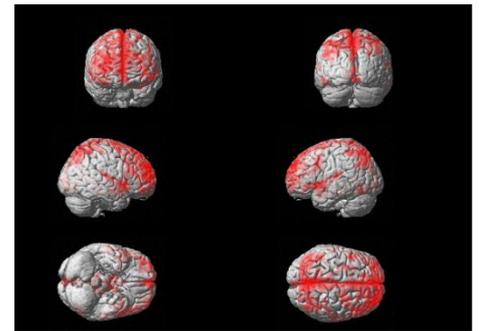


Figure 10 : Render des activations

On retrouve une activation statistiquement significative des zones cérébrales suivantes au repos :

- Au niveau du lobe pariétal : le précunéus avec le cortex somato-sensoriel associatif gauche (BA5 et 7)
- Au niveau du lobe frontal :
  - Le CPFDL (BA9)
  - le cortex pré-frontal antérieur (BA10)

Le détail de la table d'activation est disponible en annexe.

## fALFF TOC

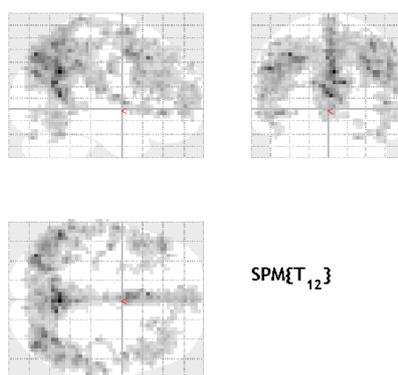


Figure 11 : Cerveau transparent avec projection des activations

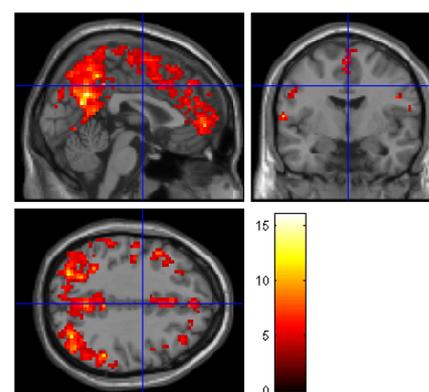


Figure 12 : Carte des activations

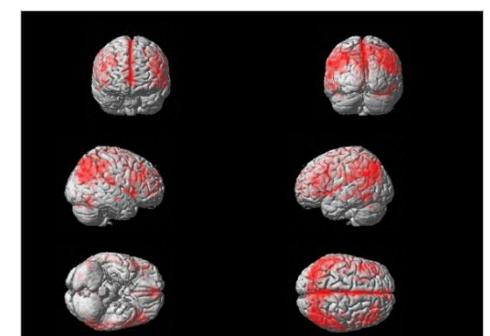


Figure 13 : Render des activations

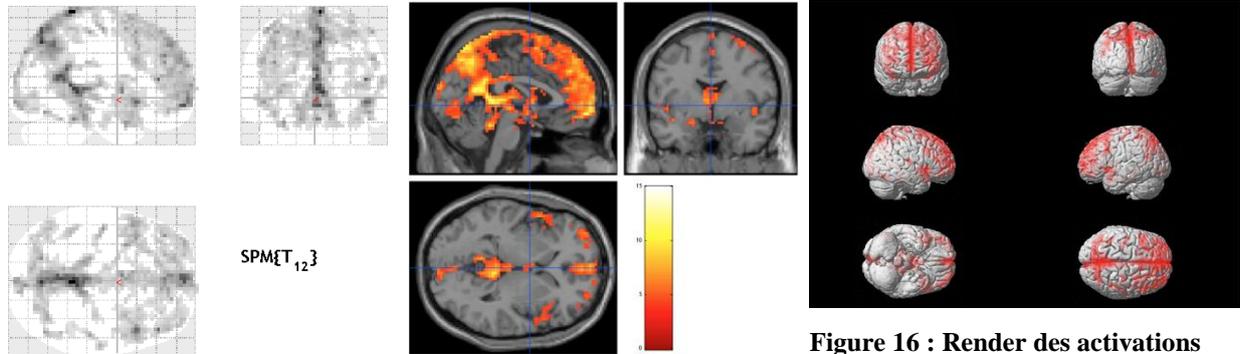
On retrouve une activation statistiquement significative des zones cérébrales suivantes au repos :

- Précunéus pour le cortex somato-sensoriel associatif (BA7),
- Cortex cingulaire dorsal postérieur droit (BA31)

- Gyrus supra-marginal droit (BA40)

Le détail de la table d'activation est disponible en annexe.

## ALFF Contrôles



**Figure 14 : Cerveau transparent avec projection des activations** **Figure 15 : Carte des activations avec projection des activations**

On retrouve une activation statistiquement significative des zones cérébrales suivantes au repos :

- Précunéus avec : le cortex somato-sensoriel (BA7)
- Cortex cingulaire postérieur (BA30/BA23 Gauche)
- Gyrus précentral (BA4)
- Thalamus

Le détail de la table d'activation est disponible en annexe.

## fALFF Contrôles

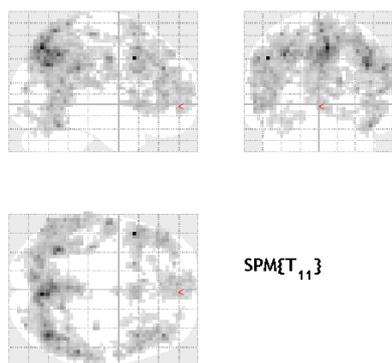


Figure 17 : Cerveau transparent avec projection des activations

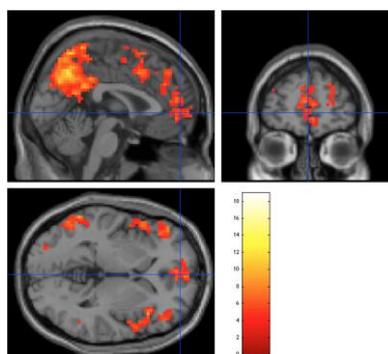


Figure 18 : Carte des activations

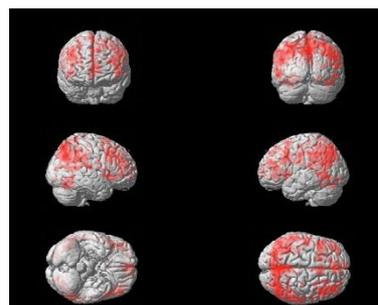


Figure 19 : Render des activations

On retrouve une activation statistiquement significative des zones cérébrales suivantes au repos :

- Précunéus avec : le cortex somato-sensoriel (BA7)
- Gyrus supra-marginal droit (BA40)
- Gyrus angulaire de Wernicke (BA39)

Le détail de la table d'activation est disponible en annexe.

### II.5.3. ANALYSE COMPARATIVE DE L'IRMF AU REPOS :

L'analyse comparative des 3 groupes de 13 individus n'a pas permis de montrer de différences de niveau d'activation cérébrale au repos pour les paramètres ALFF et f ALFF.

### II.5.4. RÉSULTATS DE L'ANALYSE DIMENSIONNELLE DU TOC :

L'analyse dimensionnelle du TOC à l'aide d'un modèle de régression multiple n'a mis en évidence aucune différence statistiquement significative entre les différentes dimensions du TOC.

## II.5.5. RÉSULTATS DE L'ANALYSE DE CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE :

### II.5.5.1. Réseaux fonctionnels des patients hoarding (13 sujets) :

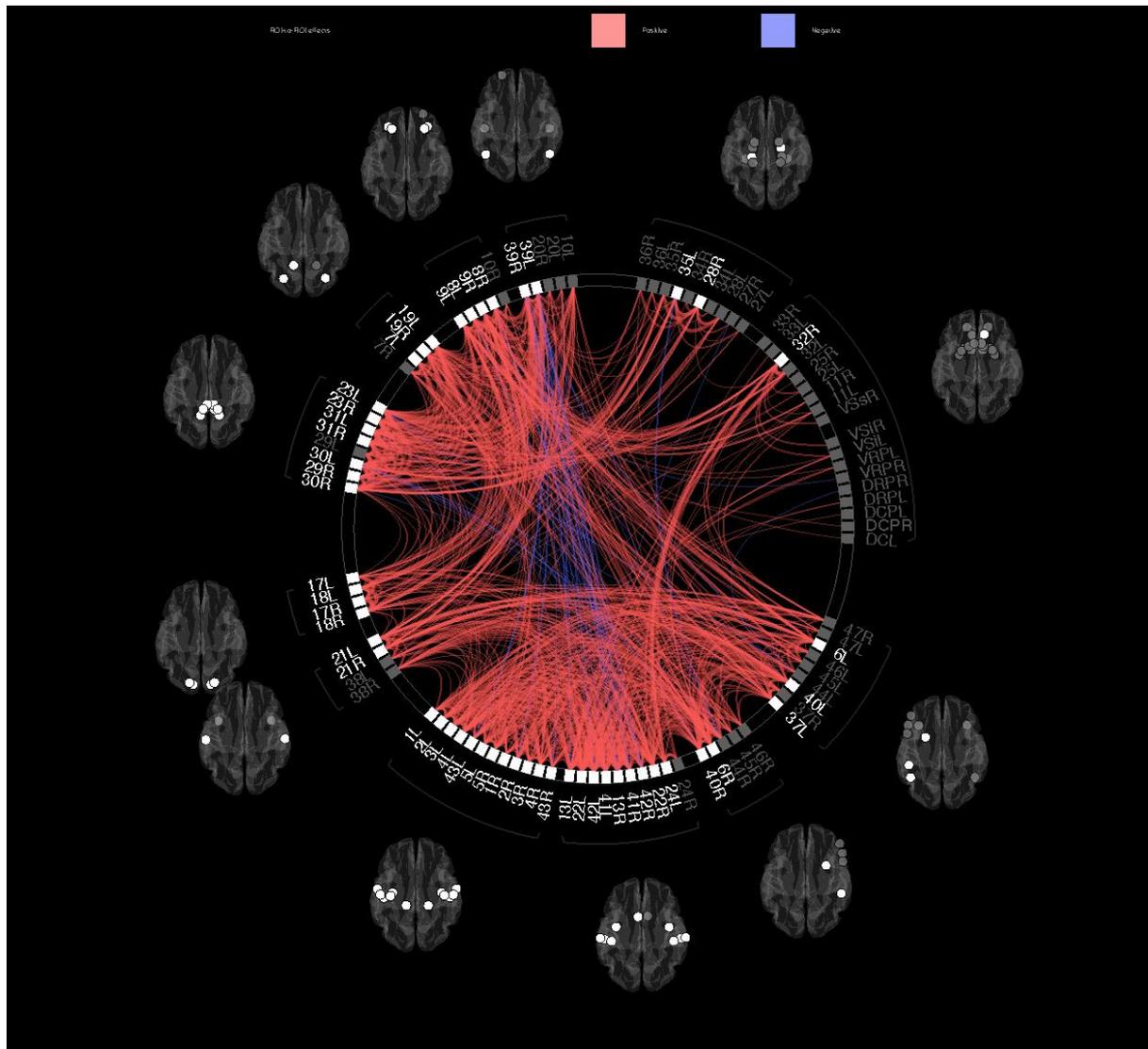
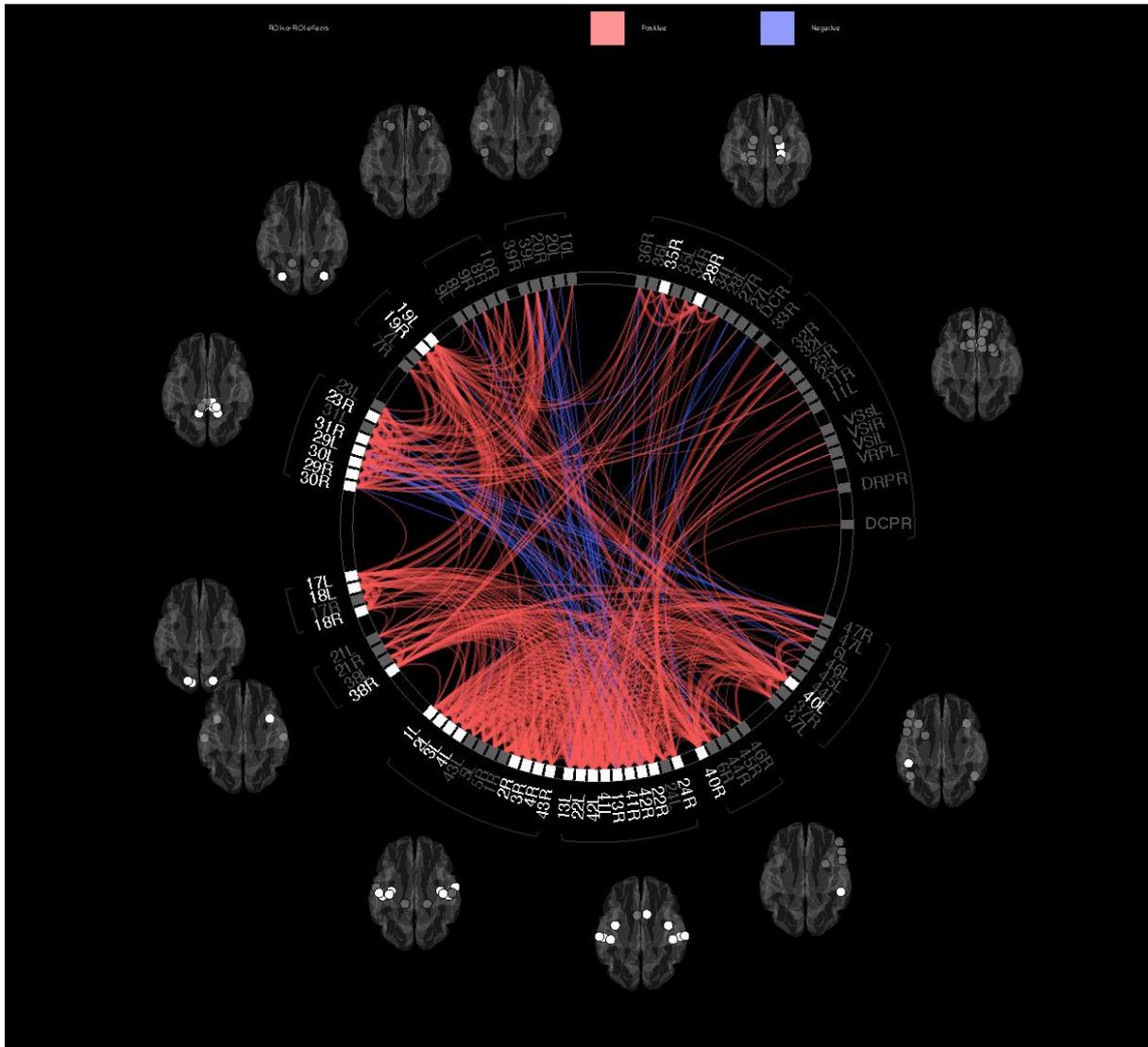
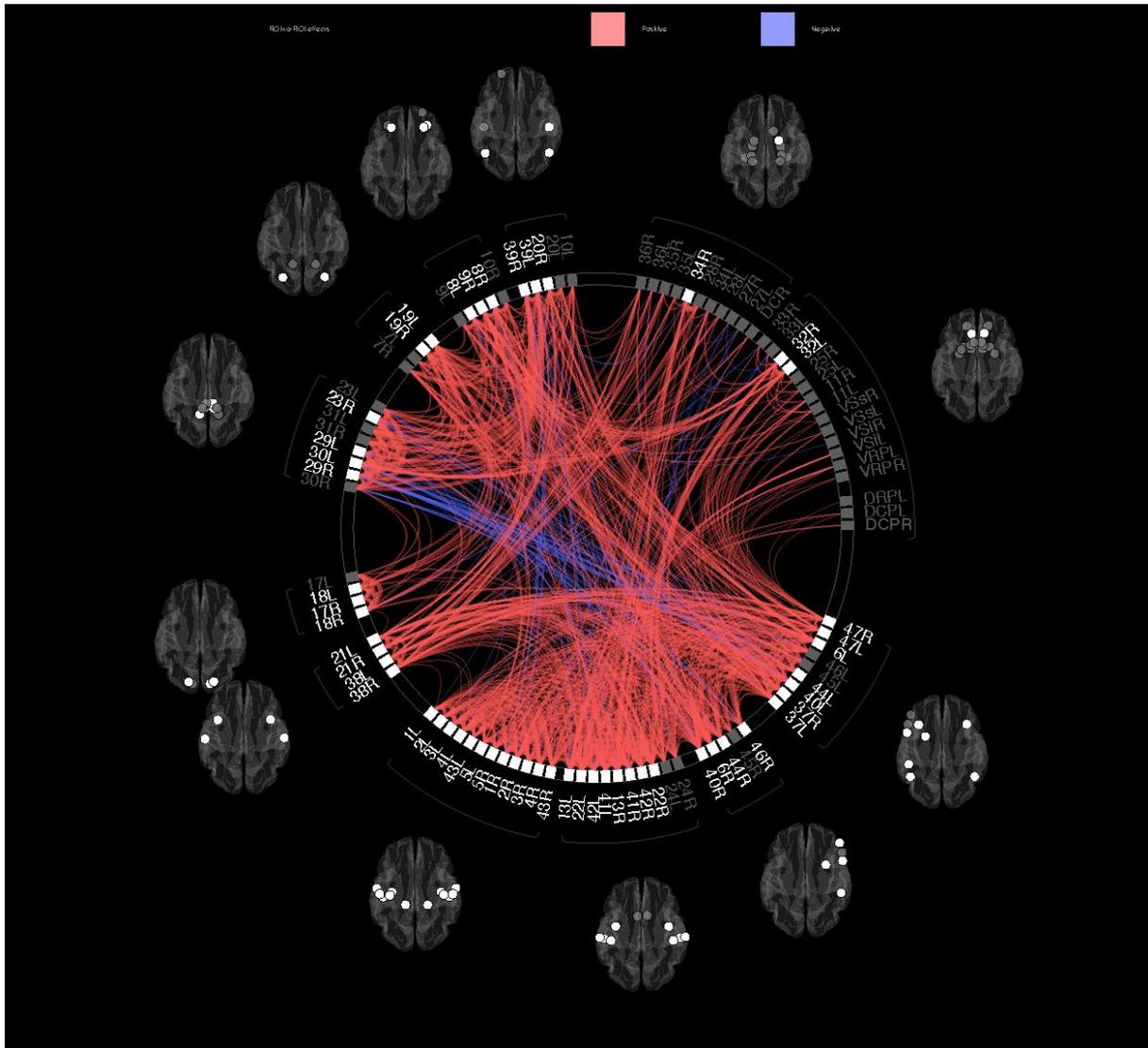


Figure 20 : Réseau de connectivité au repos du groupe hoarding. Les régions d'intérêt ont été sélectionnées à partir des aires de Brodmann. Les liens de corrélation positifs (rouge) et négatifs (bleus) sont affichés seulement s'ils sont significatifs. L'intensité de la couleur est proportionnelle au seuil statistique.

## II.5.5.2. Réseaux fonctionnels des patients TOC (13 sujets) :



### II.5.5.3. Réseaux fonctionnels des sujets contrôles (13 sujets) :



#### II.5.5.4. Différence de réseaux TOC > Hoarding :

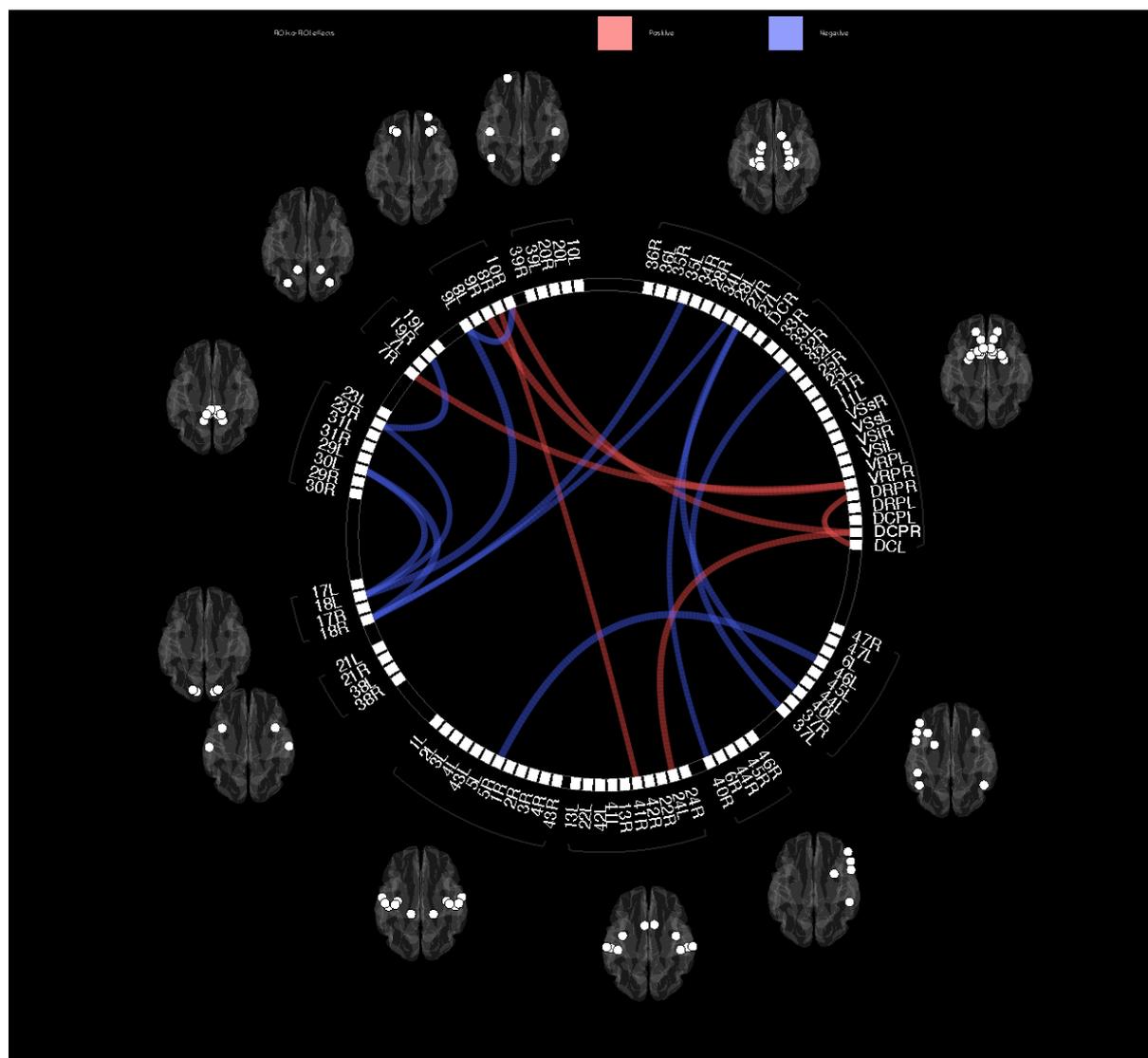


Figure 23 : Différences de connectivité fonctionnelle entre les patients hoarding et le groupe de patients TOC. En rouge : lorsque le lien fonctionnel entre deux régions est plus élevé dans le groupe TOC par rapport au groupe hoarding. En bleu : les liens de connectivité plus élevés dans le groupe hoarding par rapport au groupe TOC. Seuls les liens dont la significativité est inférieure à  $p < 0.005$  non corrigé sont affichés.

**Tableau 3 : Résultats statistiques de la différence de connectivité fonctionnelle entre le groupe de patients TOC et le groupe de patients hoarding**

Liens de connectivité	T-valeur	p-unc	p-FDR
<i>TOC &gt; Hoarding (liens rouges)</i>			
<b>R Ventral Rostral putamen / R BA.9 Dorsolateral Prefrontal Cx</b>	<b>4,09</b>	<b>0,0004</b>	<b>0,0395</b>
<b>R Ventral Rostral putamen / R BA.7 Somatosensory Association Cx</b>	<b>3,81</b>	<b>0,0009</b>	<b>0,0409</b>
<b>R Dorsal Caudal putamen / L BA.24 Ventral Anterior Cingulate Cx</b>	<b>3,66</b>	<b>0,0012</b>	<b>0,0675</b>
<b>R Dorsal Caudal putamen / R BA.10 Anterior Prefrontal Cx</b>	<b>3,6</b>	<b>0,0014</b>	<b>0,0675</b>
<i>Hoarding &gt; TOC (liens bleus)</i>			
<i>R BA.18 Secondary Visual Cx / L BA.30 Cingulate Cx</i>	<i>-4,04</i>	<i>0,0005</i>	<i>0,0413</i>
<i>R BA.18 Secondary Visual Cx / L BA.35 Perirhinal Cx</i>	<i>-3,8</i>	<i>0,0009</i>	<i>0,0413</i>
<i>R BA.18 Secondary Visual Cx / L BA.28 Posterior Entorhinal Cx</i>	<i>-3,13</i>	<i>0,0045</i>	<i>0,143</i>
<i>L BA.9 Dorsolateral Prefrontal Cx / L BA.18 Secondary Visual Cx</i>	<i>-4,03</i>	<i>0,0005</i>	<i>0,0461</i>
<b>L BA.9 Dorsolateral Prefrontal Cx / R BA.10 Anterior Prefrontal Cx</b>	<b>-3,73</b>	<b>0,0011</b>	<b>0,0499</b>
<i>L BA.18 Secondary Visual Cx / L BA.30 Cingulate Cx</i>	<i>-3,51</i>	<i>0,0018</i>	<i>0,0847</i>
<i>L BA.18 Secondary Visual Cx / R BA.23 Ventral Posterior Cingulate Cx</i>	<i>-3,12</i>	<i>0,0046</i>	<i>0,1469</i>
<i>R BA.23 Ventral Posterior Cingulate Cx / R BA.19 Associative Visual Cx</i>	<i>-3,45</i>	<i>0,0021</i>	<i>0,1957</i>
<i>R BA.19 Associative Visual Cx / L BA.18 Secondary Visual Cx</i>	<i>-3,12</i>	<i>0,0046</i>	<i>0,2204</i>
<b>L BA.46 Dorsolateral Prefrontal Cx / R BA.5 Somatosensory Association Cx</b>	<b>-3,96</b>	<b>0,0006</b>	<b>0,0556</b>
<i>R BA.32 Dorsal Anterior Cingulate Cx / L BA.37 Fusiform gyrus</i>	<i>-3,7</i>	<i>0,001</i>	<i>0,1069</i>
<i>R BA.40 Supramarginal Gyrus / R BA.27 Piriform Cx</i>	<i>-3,12</i>	<i>0,0046</i>	<i>0,2682</i>
<i>L BA.40 Supramarginal Gyrus / R BA.27 Piriform Cx</i>	<i>-3,61</i>	<i>0,0014</i>	<i>0,1332</i>

## II.5.5.5. Différence de réseaux Contrôles >TOC :

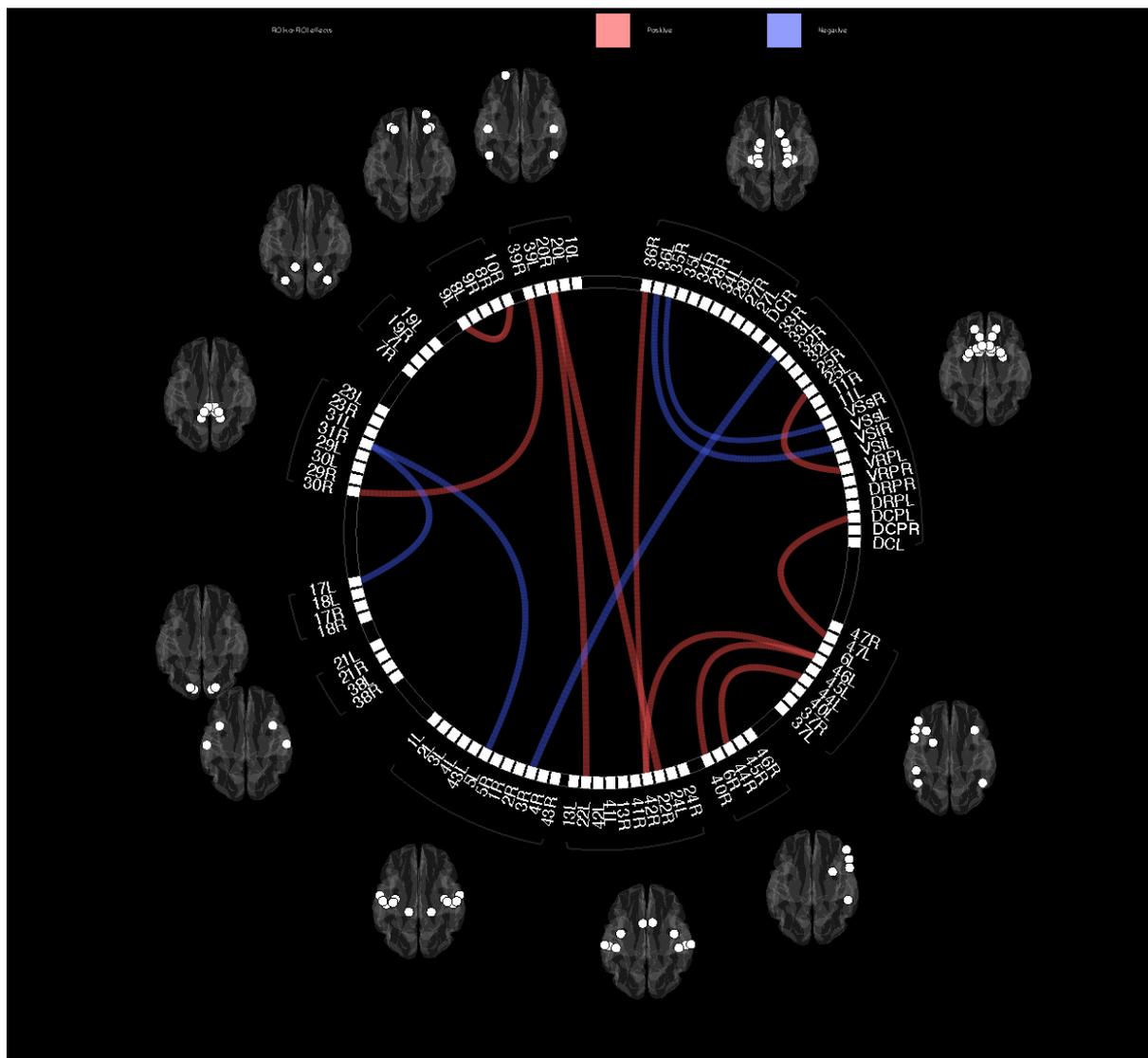


Figure 24 : Différence de connectivité fonctionnelle entre le groupe contrôle et le groupe de patients TOC. En rouge : lorsque le lien fonctionnel entre deux régions est plus élevé dans le groupe contrôle par rapport au groupe TOC. En bleu : lorsque les liens de connectivité sont plus élevés dans le groupe TOC par rapport au groupe contrôle. Seuls les liens dont la significativité est inférieure à  $p < 0.005$  non corrigé sont affichés.

**Tableau 4 : Résultats statistiques de la différence de connectivité fonctionnelle entre le groupe contrôle et le groupe de patients TOC**

<b>Liens de connectivité</b>	<b>T-valeur</b>	<b>p-unc</b>	<b>p-FDR</b>
<b>Contrôle &gt; TOC (liens rouges)</b>			
<i>R BA.40 Supramarginal Gyrus / L BA.46 Dorsolateral Prefrontal Cx</i>	3,17	0,0041	0,3888
<i>L BA.46 Dorsolateral Prefrontal Cx / R BA.42 Primary Auditory Cx</i>	3,2	0,0038	0,1944
<i>R BA.30 Cingulate Cx / R BA.39 Angular gyrus</i>	3,16	0,0042	0,3979
<i>R BA.44 IFC pars opercularis / L BA.44 IFC pars opercularis</i>	3,14	0,0044	0,2412
<i>L BA.47 Inferior prefrontal gyrus / L Dorsal Caudal putamen</i>	3,19	0,004	0,2525
<i>L BA.9 Dorsolateral Prefrontal Cx / R BA.10 Anterior Prefrontal Cx</i>	3,25	0,0034	0,3237
<i>R BA.20 Inferior Temporal Cx / R BA.22 Superior Temporal Cx</i>	3,64	0,0013	0,1251
<i>R BA.20 Inferior Temporal Cx / L BA.22 Superior Temporal Cx</i>	3,21	0,0038	0,1792
<i>L BA.25 Subgenual Cx / L Ventral Rostral putamen</i>	3,31	0,0029	0,2766
<i>R BA.36 Parahippocampal Cx / R BA.42 Primary Auditory Cx</i>	3,11	0,0048	0,3762
<b>TOC &gt; Contrôle (liens bleus)</b>			
<i>R BA.3 Primary Somatosensory Cx -L BA.33 Anterior Cingulate Cx</i>	-3,84	0,0008	0,0757
<i>L BA.5 Somatosensory Association Cx / R BA.31 Dorsal Posterior Cingulate Cx</i>	-3,49	0,0019	0,1804
<i>R inferior ventral striatum / L BA.36 Parahippocampal Cx</i>	-3,51	0,0018	0,1687
<i>L BA.17 Primary Visual Cx / R BA.31 Dorsal Posterior Cingulate Cx</i>	-3,25	0,0034	0,2644
<i>R superior ventral striatum / R BA.35 Perirhinal Cx</i>	-3,1	0,0048	0,4604

### II.5.5.6. Différence de réseaux Contrôle>Hoarding – Résultats corrigé $p < 0.005$ non corrigé :

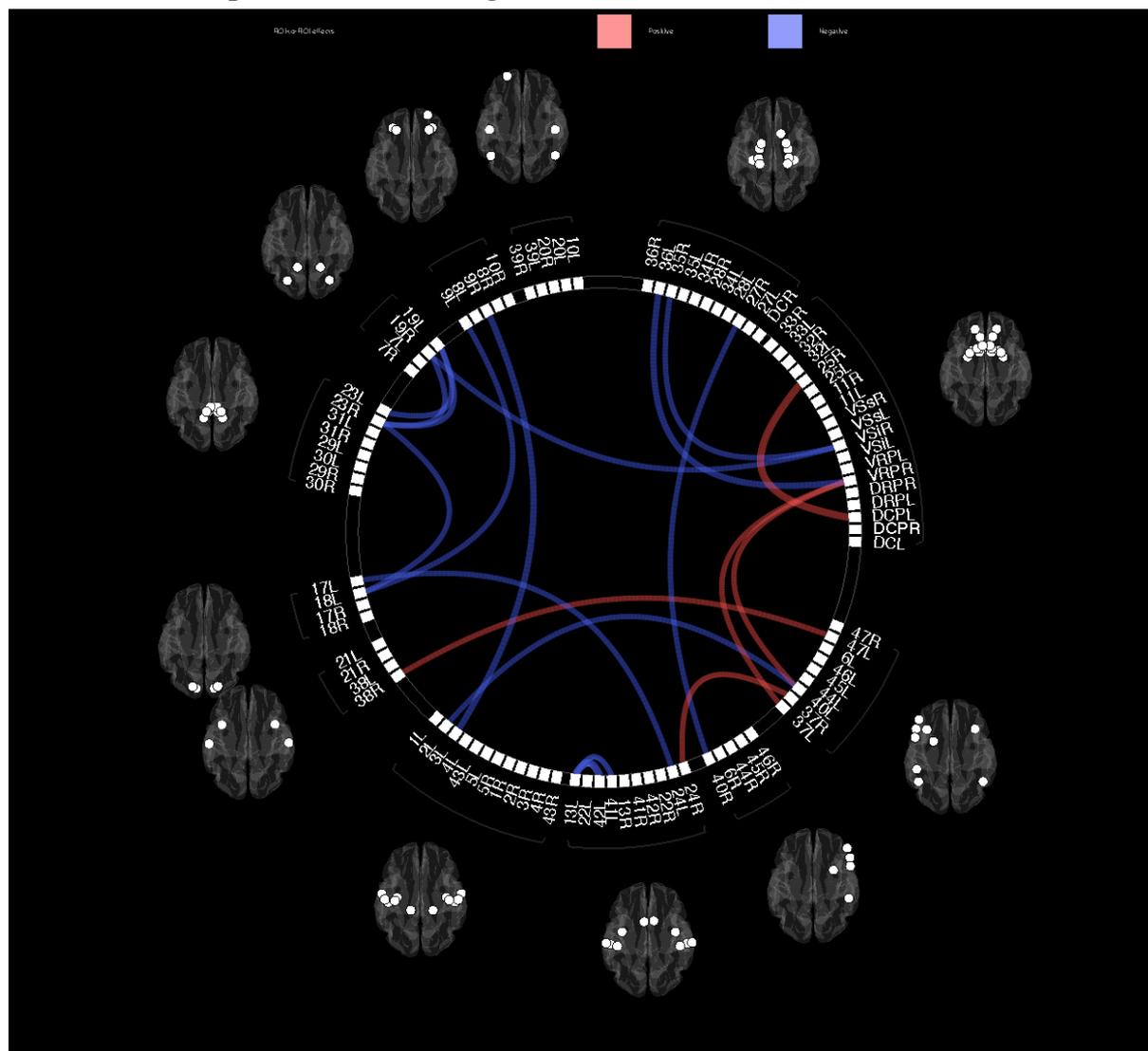


Figure 25 : Différence de connectivité fonctionnelle entre le groupe contrôle et le groupe de patients hoarding. En rouge : lorsque le lien fonctionnel entre deux régions est plus élevé dans le groupe contrôle par rapport au groupe de patients hoarding. En bleu : lorsque les liens de connectivité fonctionnelle sont plus élevés dans le groupe de patients hoarding par rapport au groupe contrôle. Seuls les liens dont la significativité est inférieure à  $p < 0.005$  non corrigé sont affichés.

**Tableau 5 : Résultats statistiques de la différence de connectivité fonctionnelle entre le groupe contrôle et le groupe de patients hoarding**

<b>Liens de connectivité</b>	<b>T-valeur</b>	<b>p-unc</b>	<b>p-FDR</b>
<b>Contrôle &gt; Hoarding (liens rouges)</b>			
<i>L BA.40 Supramarginal Gyrus / R Ventral Rostral putamen</i>	3,18	0,004	0,1904
<i>R BA.38 Temporopolar Area / L BA.47 Inferior prefrontal gyrus</i>	3,11	0,0048	0,2766
<i>R BA.24 Ventral Anterior Cingulate Cx / R BA.37 Fusiform gyrus</i>	3,26	0,0033	0,3166
<i>R BA.25 Subgenual Cx / L Dorsal Caudal putamen</i>	4,37	0,0002	0,0198
<i>L BA.37 Fusiform gyrus / R Ventral Rostral putamen</i>	3,19	0,0039	0,3744
<b>Hoarding &gt; Contrôle (liens bleus)</b>			
<i>L BA.40 Supramarginal Gyrus / L BA.2 Primary Somatosensory Cx</i>	-3,21	0,0038	0,1904
<i>L BA.36 Parahippocampal Cx / R Ventral Rostral putamen</i>	-3,57	0,0015	0,1461
<i>R BA.23 Ventral Posterior Cingulate Cx / L BA.19 Associative Visual Cx</i>	-3,26	0,0033	0,1569
<i>R BA.23 Ventral Posterior Cingulate Cx / L BA.18 Secondary Visual Cx</i>	-3,24	0,0035	0,1569
<i>R BA.23 Ventral Posterior Cingulate Cx / R BA.19 Associative Visual Cx</i>	-3,09	0,005	0,1569
<i>R BA.40 Supramarginal Gyrus / R BA.27 Piriform Cx</i>	-3,31	0,0029	0,2797
<i>L BA.9 Dorsolateral Prefrontal Cx / L BA.18 Secondary Visual Cx</i>	-3,17	0,0042	0,2775
<b>L BA.3 Primary Somatosensory Cx / R BA.9 Dorsolateral Prefrontal Cx</b>	<b>-4,04</b>	<b>0,0005</b>	<b>0,0453</b>
<i>L BA.23 Ventral Posterior Cingulate Cx / L BA.19 Associative Visual Cx</i>	-3,38	0,0025	0,2377
<i>L BA.13 Insular Cx / L BA.42 Primary Auditory Cx</i>	-4,33	0,0002	0,0218
<i>L BA.13 Insular Cx / L BA.41 Primary Auditory Cx</i>	-3,48	0,0019	0,092
<i>L BA.24 Ventral Anterior Cingulate Cx / L BA.17 Primary Visual Cx</i>	-3,49	0,0019	0,1795
<i>R inferior ventral striatum / R BA.35 Perirhinal Cx</i>	-3,38	0,0025	0,1981
<i>R inferior ventral striatum / R BA.19 Associative Visual Cx</i>	-3,17	0,0042	0,1981

### **III. DISCUSSION :**

#### **III.1. ANALYSE DE LA POPULATION :**

Dans cette étude, nous avons choisi de constituer des groupes afin de comparer les 13 patients hoarding à 13 TOC non hoarding et 13 témoins sains en faisant un appariement sur l'âge et le sexe afin d'éviter les biais de confusion.

La population source semble comparable à la population cible en terme d'âge (22 à 65 ans), de catégorie socio-professionnelle (BEP à Bac plus 3) et de comorbidités retenues (troubles anxio-dépressifs) pour les patients TOC et hoarding. Le sex ratio est proche de 1 pour les trois groupes : 0,86 pour les groupes hoarding et TOC non hoarding, et 0.93 pour les 29 témoins, nos données coïncident avec celles présentées dans la littérature concernant le sex-ratio du hoarding proche de 1 rapporté par (Timpano et al., 2011).

Cependant, remarquons plusieurs particularités de notre étude. Tout d'abord, nous notons tout de même des différences concernant le niveau d'étude global semblant globalement plus élevé chez nos témoins.

Enfin, pour la population TOC globale, nous retrouvons un âge moyen plus élevé (38.5) que la population contrôle (33.31), ce qui pourrait constituer également un biais de confusion.

Ceci pourrait en partie s'expliquer par le fait que le recrutement des patients TOC ait été réalisé sur une population de patients particulière, avec un degré de sévérité du trouble important pour un score total à la YBOCS supérieur à 16 dans nos critères d'inclusions. En effet : la sévérité du trouble s'aggravant avec l'âge (Matsunaga et al., 2010), notre recrutement de patients TOC sévères s'est donc révélé par une augmentation de la moyenne d'âge de cette population (sévéres à très sévéres avec score total supérieur à 18, comparables dans nos deux groupes : TOC et hoarding).

Dans leur étude (Harrison et al., 2013) retrouvaient un âge moyen de 33.1 pour les patients TOC, et 32.7 ans pour les sujets contrôles. Cette moyenne d'âge semblerait plus adaptée et lors d'une prochaine étude, nous pourrions inclure des patients peut-être moins sévères mais au moins plus jeunes. Si cela n'est pas possible, une alternative serait alors de sélectionner des sujets contrôles plus âgés afin d'obtenir des résultats plus facilement comparables.

Par rapport à la population globale des patients TOC (n = 44) ; les deux sous-groupes (TOC non hoarding et hoarding) ont des scores identiques aux différentes échelles. Le groupe de patients non hoarding présente une dimension Agressive/Checking élevée à la YBOCS, mais non significativement différente par rapport au groupe hoarding.

La population hoarding se compose de 4 patients présentant comme dimension principale de hoarding, et de 9 patients présentant plutôt des traits de hoarding. Lors d'une prochaine étude, nous pourrions utiliser la D-YBOCS qui semble plus sensible et plus spécifique pour différencier le hoarding des autres TOC (Lokesh et al., 2013).

Pour les 4 patients hoarding en question, la co-occurrence de la compulsion d'ordre et de symétrie semble la plus fréquemment associée, ce qui irait dans le sens d'un rapprochement de ces deux dimensions sur le plan conceptuel, comme le soulignait déjà (Bloch et al., 2008 ; Torres et al., 2012).

Afin d'augmenter la significativité des résultats, nous pourrions donc lors d'une prochaine étude augmenter le nombre de sujets et de témoins, comme dans l'étude de Harrison et al (Harrison et al., 2013) ou 74 patients TOC avaient été comparés à 74 témoins par exemple, et de niveau socio-culturel comparable si possible.

De plus, nous pourrions également faire passer aux témoins les échelles YBOCS, OCIR, BABS, BAS et MADRS afin de pouvoir confronter les résultats des 3 groupes.

Enfin, nous pourrions également demander de façon systématique la main dominante dans les trois groupes afin de pouvoir mieux interpréter les résultats d'IRM pour les régions cérébrales activées.

## **III.2. IRM F :**

### **III.2.1. HOARDING :**

Nous retrouvons dans notre étude, une activation des zones cérébrales suivantes pour le hoarding : COF (BA8) comme démontré dans (Mataix-Cols et al., 2004) pour le COF droit à l'IRM f dans le hoarding ; ainsi que la face antérieure du cortex pré-frontal (BA10) rejoignant l'étude (Mataix-Cols et al., 2003) avec la mise en évidence d'une activation de la face ventrale du cortex préfrontal dans l'anxiété associée au hoarding ; ainsi que l'étude (An et al., 2009) avec une plus grande activation des faces antérieures bilatérales du cortex préfrontal ventro-médial chez les hoarding.

Nous retrouvons également dans notre étude une activation du CPFDL (BA9) avec le gyrus frontal médio-inférieur (BA46, BA47) en ALFF ; ainsi que le cortex associatif somato-sensoriel (BA7) en fALFF.

L'étude de connectivité fonctionnelle retrouve des liens plus importants entre les aires BA9 gauche (CPFDL) et BA 10 droit (cortex pré-frontal) chez les hoarding que chez les TOC non

hoarding, ainsi qu'entre BA3 (cortex primaire somato-sensoriel) gauche et BA9 droit chez les hoarding que chez les contrôles, ce qui rejoint nos observations précédemment citées et renforce l'idée d'une implication spécifique de ces zones dans le hoarding.

De plus, nous retrouvons également des liens de connectivité fonctionnelle plus importants chez les hoarding que chez les autres TOC entre BA5 droit (associatif somato-sensoriel) et surtout BA46 gauche ; ainsi qu'entre BA9 gauche et BA18 gauche (associatif somato-sensoriel) : renforçant l'hypothèse d'un rôle important du CPFDL dans le hoarding dans le sens d'une hyperactivation, ce qui est pourtant en contradiction avec les observations précédentes (Baxter et al., 1999) objectivant une hypoactivation à l'IRM f du CPFDL dans le TOC, mais renforçant donc tout de même l'idée d'une implication spécifique de cette zone dans le hoarding.

Notons que nous retrouvons également des liens de connectivité fonctionnelle plus forts dans le hoarding que dans le TOC entre BA18 (cortex visuel secondaire) droit et BA30 (cortex cingulaire) gauche, mais aussi entre BA18 droit et BA35 (sillon rhinal du gyrus parahippocampique) gauche, ainsi qu'une activation plus importante pour les hoarding que les contrôles entre BA13 (cortex insulaire) gauche et BA42 (cortex primaire auditif) gauche.

Enfin, notons l'activation pour le groupe hoarding de certaines zones de la JTP (Jonction Temporo-Pariétale) : le gyrus supramarginal (BA40), l'aire de Wernicke au niveau du gyrus temporal supérieur (BA22), et le gyrus angulaire (BA39) sans que nous puissions retrouver de résultats comparables dans la littérature. Cette zone cérébrale est plus particulièrement impliquée dans la perspective égocentré et la perception de son propre schéma corporel et est active seulement dans ce groupe hoarding.

### III.2.2. TOC NON HOARDING :

Dans notre étude, on retrouve une activation statistiquement significative des zones cérébrales suivantes particulièrement impliquée dans le TOC : le CPFDL (BA9) et le cortex pré-frontal antérieur (BA10) (Guelfi et Rouillon., 2007 ; Aouizerate et al., 2004), ainsi que le précunéus avec le cortex somato-sensoriel associatif gauche (BA5 et 7) au niveau du lobe pariétal, en analyse ALFF ; ainsi que le précunéus pour le cortex somato-sensoriel associatif (BA7), le cortex cingulaire dorsal postérieur droit (BA31) et le gyrus supra-marginal droit (BA40) en analyse fALFF.

L'étude de connectivité fonctionnelle retrouve plus de liens fonctionnels entre la face ventrale du putamen droit et le BA7 (cortex associatif somato-sensoriel) droit ainsi qu'entre la face ventrale du putamen droit et le BA9 (CPFDL) droit chez les patients TOC que chez les patients hoarding. Cette observation rejoint celles de l'étude (Aouizerate et al., 2004) impliquant particulièrement le CPFDL, ainsi que le striatum ventral dans le TOC (Schwartz et al., 1999; Harrison et al., 2013).

De plus, nous retrouvons plus de liens de connectivité fonctionnelle entre la face dorsale du putamen droit et le BA 10 droit (face antérieure du cortex préfrontal), soulignant les forces de connectivité fonctionnelles entre les régions striatales et pré-frontales dans le TOC (Aouizerate et al., 2004 ; Stern et al., 2012).

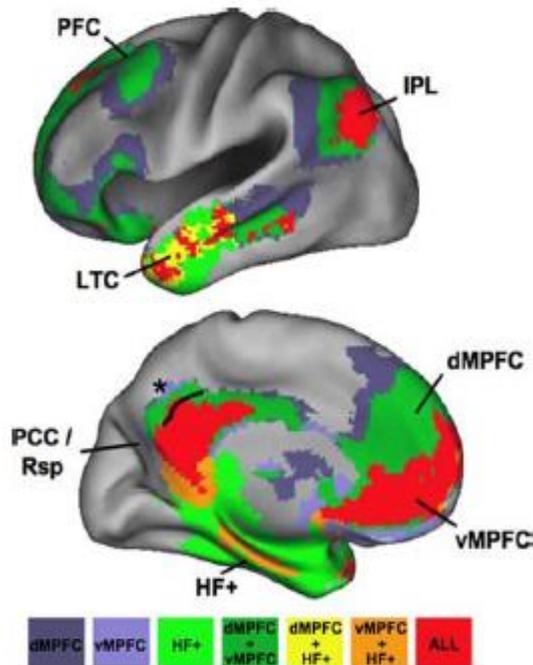
On retrouve également une tendance intéressante ( $p\text{-FDR} = 0.0675$ ) d'une plus grande implication des liens de connectivité fonctionnels des TOC par rapport au hoarding entre la face dorsale du putamen droit et BA24 gauche (face antéro-ventrale du cortex cingulaire), rejoignant les observations (Baxter et al., 1999 ; Schwartz., 1999) sur le rôle important du cortex cingulaire dans le TOC.

### III.2.3. CONTRÔLES :

Dans notre étude, nous ne retrouvons pas autant de zones cérébrales activées que dans les autres groupes TOC et hoarding. Ceci s'explique probablement par un niveau d'activation cérébral du DMN moins important chez les sujets sains que chez les patients TOC (Buckner et al., 2008). On retrouve une activation statistiquement significative des zones cérébrales suivantes au repos en ALFF : le précunéus avec le cortex somato-sensoriel (BA7), le cortex cingulaire postérieur (BA30/BA23 Gauche), le gyrus précentral (BA4) et le thalamus.

En fALFF, on retrouve une activation statistiquement significative des zones cérébrales suivantes au repos : le précunéus avec : le cortex somato-sensoriel (BA7), le gyrus supra-marginal droit (BA40) et le gyrus angulaire de Wernicke (BA39).

L'étude de connectivité fonctionnelle retrouve plus de liens entre BA25 (cortex subgénéral du cortex cingulaire) droit et putamen dorsal gauche chez les contrôles que chez les hoarding. Il se peut qu'en incluant plus de sujets contrôles, nous puissions retrouver dans cette catégorie l'activation des zones cérébrales impliquées dans le DMN de toute personne au repos : lobule pariétal inférieur, cortex pré-frontal, cortex temporal latéral, CCP, hippocampe, cortex pré-frontal dorso-médial, et cortex pré-frontal ventro-médial (Buckner et al., 2008).



IPL : Inferior Parietal Lobule

PFC : Pre-Frontal Cortex

LTC : Lateral Temporal Cortex

PCC : Posterior Cingulate Cortex

HF : Hippocampal Formation

dMPFC : dorso-Medial Pre-Frontal Cortex

vMPFC : ventro-Medial Pré-frontal Cortex

Enfin, notons que l'analyse comparative des 3 groupes de 13 individus n'a pas permis de mettre en évidence des différences de niveau d'activation cérébrale au repos pour les paramètres ALFF et fALFF.

De même, l'analyse dimensionnelle du TOC à l'aide d'un modèle de régression multiple n'a mis en évidence aucune différence statistiquement significative entre les différentes dimensions du TOC.

Ceci est probablement imputable en partie au nombre insuffisant d'individus inclus dans chaque groupe et une étude de plus grande ampleur, incluant un nombre plus important de patients et témoins pourrait permettre de palier à ce problème en augmentant la significativité des tests et la puissance de l'étude pour la comparaison des sujets hoarding, TOC et contrôles (N= 30 dans chaque groupe par exemple).

Une autre piste serait de cibler plus précisément les régions cérébrales d'intérêt des patients hoarding sur les aires cérébrales identifiées afin de mieux comprendre leur rôle précis dans la genèse du trouble.

L'étude pourrait se faire en IRM f de repos avec l'apport de la connectivité fonctionnelle dans une meilleure résolution (3Tesla).

Enfin, nous pourrions aussi mettre en place des paradigmes de provocation de symptômes comme précédemment utilisé dans d'autres études (Mataix-Cols et al., 2003; Mataix-Cols et al., 2004; An et al., 2009; Tolin et al., 2010; Tolin et al., 2012).

Nous utiliserions ici des tâches spécifiques pour évaluer la dimension collection-accumulation avec par exemple la visualisation par images ou photos d'espaces vides ou au contraire pleins, ou bien de certains objets dont l'attachement émotionnel propre de certains sujets semble particulièrement impliqué.

## IV. CONCLUSION :

Il semble aujourd'hui légitime d'envisager le hoarding disorder comme trouble distinct, comme nouvellement classé dans le DSM5.

En effet, les données cliniques et neuropsychologiques le suggéraient déjà avec des différences notables entre hoarding et le TOC sur certains points. Ainsi, le hoarding disorder surviendrait chez des sujets plus âgés, vivant le plus souvent seuls, avec un âge d'apparition des symptômes plus précoce, un commencement des obsessions insidieux, de plus hauts niveaux d'anxiété, et une plus haute fréquence des symptômes dans la dimension symétrie-ordre, avec des comorbidités associées plus particulièrement orientées vers : l'épisode dépressif majeur, le PTSD, les troubles hyperactifs avec déficit de l'attention, les achats compulsifs et les tics (Torres et al., 2012). Ces patients hoarders présenteraient également un Insight moins élevé (Matsunaga et al., 2010; Torres et al., 2012 ; Kashyap et al., 2012) ainsi que de moins bonnes capacités d'empathie (Fontenelle et al., 2009). Certaines régions chromosomiques ont été spécifiquement identifiées dans le hoarding avec l'implication du chromosome 14 (D14S588) (Samuels et al., 2007, et en particulier du transporteur glutamate SLC1A1 du chromosome 14q (Liang et al., 2008), mais aussi de deux loci génomiques des chromosomes 5 (5q11.2) et 6 (6q14.1) (Perroud et al., 2011), ainsi que le récepteur à la tyrosine NTRK3 (Alonso et al., 2008), et le lien entre IMC élevé et hoarding au niveau du génotype Val-Val (Timpano et al., 2011). Le pronostic serait globalement moins bon chez ces patients hoarders avec une forte résistance au traitement (Matsunaga et al., 2008; Knopp et al., 2013) se traduisant par une moins bonne efficacité de la TCC (Ayers et al., 2011) ainsi que des ISRS (Nakamae et al., 2011). Les patients hoarders présenteraient en outre des dysfonctionnements neurocognitifs plus importants avec une diminution plus importante des capacités attentionnelles (Hartl et al., 2004; Tolin et al., 2011) et des troubles plus importants des fonctions exécutives (McMillan et al., 2013).

Notre étude des bases neurales semble également abonder dans ce sens d'une différenciation du trouble. En effet, nous retrouvons une activation des zones cérébrales spécifiques dans le hoarding : le COF (BA8) comme démontré dans (Mataix-Cols et al., 2004); ainsi que la face antérieure du cortex préfrontal (BA10) rejoignant les études (Mataix-Cols et al., 2003; An et al., 2009); en plus d'une activation du CPFDL (BA9) avec le gyrus frontal médio-inférieur (BA46, BA47) en ALFF ; ainsi que le cortex associatif somato-sensoriel (BA7) en fALFF.

Ces observations ont été confirmées par notre étude de connectivité fonctionnelle retrouvant des liens plus importants entre les aires BA9 gauche (CPFDL) et BA 10 droit (cortex préfrontal) chez les hoarding que chez les TOC non hoarding, ainsi qu'entre BA3 (cortex primaire somato-sensoriel) gauche et BA9 droit chez les hoarding que chez les contrôles.

De plus, des liens de connectivité fonctionnelle plus importants chez les hoarding que chez les autres TOC ont été retrouvés entre BA5 droit (associatif somato-sensoriel) et surtout BA46 gauche ; ainsi qu'entre BA9 gauche et BA18 gauche (associatif somato-sensoriel) : renforçant l'hypothèse d'un rôle important du CPFDL dans le hoarding dans le sens d'une hyperactivation.

Notons que nous retrouvons également des liens de connectivité fonctionnelle plus forts dans le hoarding que dans le TOC entre BA18 (cortex visuel secondaire) droit et BA30 (cortex cingulaire) gauche, mais aussi entre BA18 droit et BA35 (sillon rhinal du gyrus parahippocampique) gauche, ainsi qu'une activation plus importante pour les hoarding que les contrôles entre BA13 (cortex insulaire) gauche et BA42 (cortex primaire auditif) gauche.

Enfin, notons l'activation spécifique pour le groupe hoarding de certaines zones de la JTP (Jonction Temporo-Pariétale) : le gyrus supramarginal (BA40), l'aire de Wernicke au niveau du gyrus temporal supérieur (BA22), et le gyrus angulaire (BA39).

Tout comme le syndrome de Diogène était initialement conceptualisé dans une catégorie à part, il semble donc aujourd'hui légitime de différencier le hoarding disorder des autres TOC au vu des observations cliniques, neuropsychologiques et anatomo-fonctionnelles que nous pouvons en faire. Il est particulièrement utile de savoir bien différencier ce trouble pour une meilleure identification des cas, ainsi qu'une meilleure prise en charge du trouble, actuellement plutôt réfractaire aux thérapeutiques usuelles : ISRS et TCC. Un ciblage plus spécifique des zones cérébrales impliquées pourrait permettre une meilleure compréhension du trouble avec l'élaboration d'alternatives thérapeutiques spécifiques et ciblées, individualisées. Il pourrait s'agir de techniques cognitivo-comportementales plus spécifiques ou de ciblage moléculaire particulier et sélectif, voire un ciblage spécifique en r-TMS.

## V. BIBLIOGRAPHIE :

1. Abramowitz JS, Wheaton MG, Storch EA. The status of hoarding as a symptom of obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther.* 2008 Sep;46(9):1026-33.
2. Alonso P, Gratacòs M, Menchón JM, Segalàs C, González JR, Labad J, Bayés M, Real E, de Cid R, Pertusa A, Escaramís G, Vallejo J, Estivill X. Genetic susceptibility to obsessive-compulsive hoarding: the contribution of neurotrophic tyrosine kinase receptor type 3 gene. *Genes Brain Behav.* 2008 Oct;7(7):778-85.
3. Alonso P, Menchón JM, Mataix-Cols D, Pifarré J, Urretavizcaya M, Crespo JM, Jiménez S, Vallejo G, Vallejo J. Perceived parental rearing style in obsessive-compulsive disorder: relation to symptom dimensions. *Psychiatry Res.* 2004 Jul 15;127(3):267-78.
4. Alvarenga PG, do Rosário MC, Batistuzzo MC, Diniz JB, Shavitt RG, Duran FL, Dougherty DD, Bressan RA, Miguel EC, Hoexter MQ. Obsessive-compulsive symptom dimensions correlate to specific gray matter volumes in treatment-naïve patients. *J Psychiatr Res.* 2012 Dec;46(12):1635-42.
5. Amaro E, Barker GJ. Study design in fMRI: basic principles. *Brain Cogn.* 2006 Apr;60(3):220–32.
6. American Psychiatric Publishing, Julien-Daniel Guelfi. DSM IV-TR. Manuel Diagnostique et Statistique des Troubles Mentaux, texte révisé. Masson, 2e édition, 2003.
7. Anholt GE, Cath DC, van Oppen P, Eikelenboom M, Smit JH, van Megen H, van Balkom AJ. Autism and ADHD symptoms in patients with OCD: are they associated with specific OC symptom dimensions or OC symptom severity? *J Autism Dev Disord.* 2010 May;40(5):580-9.
8. An SK, Mataix-Cols D, Lawrence NS, Wooderson S, Giampietro V, Speckens A, Brammer MJ, Phillips ML. To discard or not to discard: the neural basis of hoarding symptoms in obsessive-compulsive disorder. *Mol Psychiatry.* 2009 Mar;14(3):318-31.
9. Anzieu Didier. *Le Moi-peau.* Dunod, 2e édition, 1995.

10. Aouizerate B, Guehl D, Cuny E, Rougier A, Bioulac B, Tignol J, Burbaud P. Pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: a necessary link between phenomenology, neuropsychology, imagery and physiology. *Prog Neurobiol*. 2004 Feb;72(3):195-221.
11. Ayers CR, Bratiotis C, Saxena S, Wetherell JL. Therapist and patient perspectives on cognitive-behavioral therapy for older adults with hoarding disorder: a collective case study. *Aging Ment Health*. 2012;16(7):915-21.
12. Ayers CR, Iqbal Y, Strickland K. Medical conditions in geriatric hoarding disorder patients. *Aging Ment Health*. 2014 Mar;18(2):148-51.
13. Ayers CR, Ly P, Howard I, Mayes T, Porter B, Iqbal Y. Hoarding severity predicts functional disability in late-life hoarding disorder patients. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 Dec 16.
14. Ayers CR, Saxena S, Espejo E, Twamley EW, Granholm E, Wetherell JL. Novel treatment for geriatric hoarding disorder: an open trial of cognitive rehabilitation paired with behavior therapy. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2014 Mar;22(3):248-52.
15. Ayers CR, Saxena S, Golshan S, Wetherell JL. Age at onset and clinical features of late life compulsive hoarding. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2010 Feb;25(2):142-9.
16. Ayers CR, Wetherell JL, Golshan S, Saxena S. Cognitive-behavioral therapy for geriatric compulsive hoarding. *Behav Res Ther*. 2011 Oct;49(10):689-94.
17. Ayers CR, Wetherell JL, Schiehser D, Almklov E, Golshan S, Saxena S. Executive functioning in older adults with hoarding disorder. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2013 Nov;28(11):1175-81.
18. Baxter, L.R., 1999. Functional imaging of brain systems mediating obsessive-compulsive disorder: clinical studies. In: Charney, D.S., Nestler, E.J., Bunney, B.S. (Eds.), *Neurobiology of Mental Illness*. Oxford University Press, New York, pp. 534-47.
19. Baxter LR, Schwartz JM, Bergman KS et al. Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behaviour therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 49,681-9,1992.

20. Baxter, M.G., Murray, E.A., 2002. The amygdala and reward. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 563–573.
21. Belger, A., Puce, A., Krystal, J.H., Gore, J.C., Goldman-Rakic, P., McCarthy, G., 1998. Dissociation of mnemonic and perceptual processes during spatial and nonspatial working memory using fMRI. *Hum. Brain Mapp.* 6, 14–32.
22. Berthomé AL, Guillevin C, Guillevin R, Jaafari N. Etude des bases neurales des différentes dimensions cliniques du Trouble Obsessionnel Compulsif lors d'une tâche de repos conscient en Imagerie par Résonance Magnétique Fonctionnelle
23. 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 Dec;165(12):1532-42.
24. Blom RM, Samuels JF, Grados MA, Chen Y, Bienvenu OJ, Riddle MA, Liang KY, Brandt J, Nestadt G. Cognitive functioning in compulsive hoarding. *J Anxiety Disord.* 2011 Dec;25(8):1139-44.
25. Bouvard M, Cottraux J, Talbot F, Mollard E, Duhem S, Yao SN, Arthus M, Note I, Cungi C. Validation of the French translation of the agoraphobic cognitions questionnaire. *Psychother Psychosom.* 1998 Jul-Oct;67(4-5):249-53.
26. Brakoulias V, Starcevic V, Berle D, Milicevic D, Moses K, Hannan A, Sammut P, Martin A. The use of psychotropic agents for the symptoms of obsessive-compulsive disorder. *Australas Psychiatry.* 2013 Apr;21(2):117-21.
27. Brodmann K. Brodmann's localisation in the Cerebral Cortex. *The Principles of Comparative localisation in the Cerebral Cortex based on Cytoarchitectonics.* 2006 Springer Science+Business Media.
28. Buckner RL. The brain's default network: origins and implications for the study of psychosis. *Dialogues Clin Neurosci.* 2013 Sep;15(3):351-8.
29. Büscher TP, Dyson J, Cowdell F. The effects of hoarding disorder on families : an integrative review. *J Psychiatr Ment Health Nurs.* 2013 Jul 21.

30. Bush, G., Luu, P., Posner, M.I., 2000. Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends Cogn. Sci.* 4, 215–222.
31. Buxton RB, Uludağ K, Dubowitz DJ, Liu TT. Modeling the hemodynamic response to brain activation. *NeuroImage.* 2004;23 Suppl 1:S220–233.
32. Carter, R., 1998. *Mapping the Mind.* The Orion Publishing Group Limited
33. Catapano F, Sperandeo R, Perris F, Lanzaro M, Maj M. Insight and resistance in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychopathology.* 2001 Mar-Apr;34(2):62-8.
34. Chakraborty V, Cherian AV, Math SB, Venkatasubramanian G, Thennarasu K, Mataix-Cols D, Reddy YC. Clinically significant hoarding in obsessive-compulsive disorder: results from an Indian study. *Compr Psychiatry.* 2012 Nov;53(8):1153-60.
35. Clark AN, Mankikar GD, Gray I. Diogenes syndrome. A clinical study of gross neglect in old age. *Lancet.* 1975 Feb 15;1(7903):366-8.
36. Cohen, J.D., Perlstein, W.M., Braver, T.S., Nystrom, L.E., Noll, D.C., Jonides, J., Smith, E.E., 1997. Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 386, 604–608.
37. Coles ME, Pinto A, Mancebo MC, Rasmussen SA, Eisen JL. OCD with comorbid OCPD : a subtype of OCD? *J Psychiatr Res.* 2008 Mar;42(4):289-96.
38. Cottraux J, Note I, Yao SN, Lafont S, Note B, Mollard E, Bouvard M, Sauteraud A, Bourgeois M, Dartigues JF. A randomized controlled trial of cognitive therapy versus intensive behavior therapy in obsessive compulsive disorder. *Psychother Psychosom.* 2001 Nov-Dec;70(6):288-97.
39. Cromer KR, Schmidt NB, Murphy DL. Do traumatic events influence the clinical expression of compulsive hoarding? *Behav Res Ther.* 2007 Nov;45(11):2581-92.

40. Davis, M., 1999. Functional neuroanatomy of anxiety and fear : a focus on the amygdala. In: Charney, D.S., Nestler, E.J., Bunney, B.S. (Eds.), *Neurobiology of Mental Illness*. Oxford University Press, New York, pp. 463–474.
41. Delorme R, Golmard JL, Chabane N, Millet B, Krebs MO, Mouren-Simeoni MC, Leboyer M. Admixture analysis of age at onset in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*. 2005 Feb;35(2):237-43
42. Diefenbach GJ, DiMauro J, Frost R, Steketee G, Tolin DF. Characteristics of hoarding in older adults. *Am J Geriatr Psychiatry*. 2013 Oct;21(10):1043-7.
43. Dimauro J, Tolin DF, Frost RO, Steketee G. Do People with Hoarding Disorder Under-Report Their Symptoms? *J Obsessive Compuls Relat Disord*. 2013 Apr 1;2(2):130-136.
44. DSM IV-TR : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux : Texte Révisé. Masson, 2003.
45. Dubois, B., Verin, M, Teixeira-Ferreira, C., Sirigu, A., Pillon, B., 1994. How to study frontal lobe functions in humans. In: Thierry, A.-M., Glowinski, J., Goldman-Rakic, P.S., Christen, Y. (Eds.), *Motor and Cognitive Functions of the Prefrontal Cortex*. Springer-Verlag, Berlin, pp. 1-1
46. Eblen, F., Graybiel, A.M., 1995. Highly restricted origin of prefrontal cortical inputs to striosomes in the macaque monkey. *J. Neurosci*. 15, 5999–6013.
47. Eisen JL, Phillips KA, Baer L, Beer DA, Atala KD, Rasmussen SA. The Brown Assessment of Beliefs Scale: reliability and validity. *Am J Psychiatry*. 1998 Jan;155(1):102-8.
48. Fernández de la Cruz L, Landau D, Iervolino AC, Santo S, Pertusa A, Singh S, Mataix-Cols D. Experiential avoidance and emotion regulation difficulties in hoarding disorder. *J Anxiety Disord*. 2013 Mar;27(2):204-9.
49. Fernández de la Cruz L, Nordsletten AE, Billotti D, Mataix-Cols D. Photograph-aided assessment of clutter in hoarding disorder: is a picture worth a thousand words? *Depress Anxiety*. 2013 Jan;30(1):61-6.

50. Fontenelle JM, Harrison BJ, Santana L, Conceição do Rosário M, Versiani M, Fontenelle LF. Correlates of insight into different symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Ann Clin Psychiatry*. 2013 Feb;25(1):11-6.
51. Fontenelle LF, Soares ID, Miele F, Borges MC, Prazeres AM, Rangé BP, Moll J. Empathy and symptoms dimensions of patients with obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Res*. 2009 Jan;43(4):455-63.
52. Frost RO, Hartl TL. A cognitive-behavioral model of compulsive hoarding. *Behav Res Ther*. 1996 Apr;34(4):341-50.
53. Frost RO, Hristova V, Steketee G, Tolin DF. Activities of Daily Living Scale in Hoarding Disorder. *J Obsessive Compuls Relat Disord*. 2013 Apr 1;2(2):85-90.
54. Frost RO, Pekareva-Kochergina A, Maxner S. The effectiveness of a biblio-based support group for hoarding disorder. *Behav Res Ther*. 2011 Oct;49(10):628-34.
55. Frost RO, Ruby D, Shuer LJ. The Buried in Treasures Workshop: waitlist control trial of facilitated support groups for hoarding. *Behav Res Ther*. 2012 Nov;50(11):661-7.
56. Frost RO, Steketee G, Grisham J. Measurement of compulsive hoarding: saving inventory-revised. *Behav Res Ther*. 2004 Oct;42(10):1163-82.
57. Frost RO, Steketee G, Tolin DF. Comorbidity in hoarding disorder. *Depress Anxiety*. 2011 Oct 3;28(10):876-84.
58. Frost RO, Steketee G, Tolin DF. Diagnosis and assessment of hoarding disorder. *Annu Rev Clin Psychol*. 2012;8:219-42.
59. Frost RO, Tolin DF, Steketee G, Fitch KE, Selbo-Bruns A. Excessive acquisition in hoarding. *J Anxiety Disord*. 2009 Jun;23(5):632-9.
60. Fullana MA, Mataix-Cols D, Caseras X, Alonso P, Manuel Menchón J, Vallejo J, Torrubia R. High sensitivity to punishment and low impulsivity in obsessive-compulsive patients with hoarding symptoms. *Psychiatry Res*. 2004 Nov 30;129(1):21-7.

61. Fullana MA, Vilagut G, Mataix-Cols D, Adroher ND, Bruffaerts R, Bunting B, de Almeida JM, Florescu S, de Girolamo G, de Graaf R, Haro JM, Kovess V, Alonso J. Is ADHD in childhood associated with lifetime hoarding symptoms? An epidemiological study. *Depress Anxiety*. 2013 Aug;30(8):741-8.
62. Gerfen, C.R., 1992. The neostriatal mosaic: multiple levels of compartmental organization in the basal ganglia. *Annu. Rev. Neurosci.* 15, 285–320.
63. Gilbert AR, Mataix-Cols D, Almeida JR, Lawrence N, Nutche J, Diwadkar V, Keshavan MS, Phillips ML. Brain structure and symptom dimension relationships in obsessive-compulsive disorder: a voxel-based morphometry study. *J Affect Disord*. 2008 Jul;109(1-2):117-26.
64. Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Delgado P, Heninger GR, et al. The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46(11):1012-6.
65. Gordon OM, Salkovskis PM, Oldfield VB. Beliefs and experiences in hoarding. *J Anxiety Disord*. 2013 Apr;27(3):328-39.
66. Gordon OM, Salkovskis PM, Oldfield VB, Carter N. The association between obsessive compulsive disorder and obsessive compulsive personality disorder : prevalence and clinical presentation. *Br J Clin Psychol*. 2013 Sep;52(3):300-15.
67. Grados M, Riddle MA. Do all obsessive-compulsive disorder subtypes respond to medication? *Int Rev Psychiatry*. 2008 Apr;20(2):189-93.
68. Grisham JR, Brown TA, Liverant GI, Campbell-Sills L. The distinctiveness of compulsive hoarding from obsessive-compulsive disorder. *J Anxiety Disord*. 2005;19(7):767-79.
69. Grisham JR, Brown TA, Savage CR, Steketee G, Barlow DH. Neuropsychological impairment associated with compulsive hoarding. *Behav Res Ther*. 2007 Jul;45(7):1471-83.
70. Grisham JR, Norberg MM, Williams AD, Certoma SP, Kadib R. Categorization and cognitive deficits in compulsive hoarding. *Behav Res Ther*. 2010 Sep;48(9):866-72.

71. Grisham JR, Steketee G, Frost RO. Interpersonal problems and emotional intelligence in compulsive hoarding. *Depress Anxiety*. 2008;25(9):E63-71.
72. Guelfi JD; Rouillon F. Manuel de psychiatrie. Elsevier Masson, 2007.
73. Hall BJ, Tolin DF, Frost RO, Steketee G. An exploration of comorbid symptoms and clinical correlates of clinically significant hoarding symptoms. *Depress Anxiety*. 2013 Jan;30(1):67-76.
74. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1960 Feb;23:56-62.
75. Hanon C et al. Le Syndrome de Diogène, une approche transnosographique. ENC-9-2004-30-4 0013-7006-101019-ART2.
76. Harrison BJ, Pujol J, Cardoner N, Deus J, Alonso P, López-Solà M, Contreras-Rodríguez O, Real E, Segalàs C, Blanco-Hinojo L, Menchon JM, Soriano-Mas C. Brain corticostriatal systems and the major clinical symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*. 2013 Feb 15;73(4):321-8.
77. Hartl TL, Duffany SR, Allen GJ, Steketee G, Frost RO. Relationships among compulsive hoarding, trauma, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Behav Res Ther*. 2005 Feb;43(2):269-76.
78. Hartl TL, Frost RO, Allen GJ, Deckersbach T, Steketee G, Duffany SR, Savage CR. Actual and perceived memory deficits in individuals with compulsive hoarding. *Depress Anxiety*. 2004;20(2):59-69.
79. Hassani, O.K., Cromwell, H.C., Schultz, W., 2001. Influence of expectation of different rewards on behavior-related neuronal activity in the striatum. *J. Neurophysiol.* 85, 2477–2489.
80. HAS. Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) résistants : prise en charge et place de la neurochirurgie fonctionnelle. Mai 2005.
81. Henzen A, Zermatten A, Sentissi O. [Hoarding disorder, symptom or separate disorder? Case report]. *Rev Med Suisse*. 2012 May 2;8(339):951-5.

82. Hoptman MJ, Zuo XN, Butler PD, Javitt DC, D'Angelo D, Mauro CJ, Milham MP. Amplitude of low-frequency oscillations in schizophrenia: a resting state fMRI study. *Schizophr Res.* 2010 Mar;117(1):13-20.
83. Iervolino AC, Perroud N, Fullana MA, Guipponi M, Cherkas L, Collier DA, Mataix-Cols D. Prevalence and heritability of compulsive hoarding: a twin study. *Am J Psychiatry.* 2009 Oct;166(10):1156-61.
84. Iervolino AC, Rijdsdijk FV, Cherkas L, Fullana MA, Mataix-Cols D. A multivariate twin study of obsessive-compulsive symptom dimensions. *Arch Gen Psychiatry.* 2011 Jun;68(6):637-44.
85. Ivanov VZ, Mataix-Cols D, Serlachius E, Lichtenstein P, Anckarsäter H, Chang Z, Gumpert CH, Lundström S, Långström N, Rück C. Prevalence, comorbidity and heritability of hoarding symptoms in adolescence: a population based twin study in 15-year olds. *PLoS One.* 2013 Jul 10;8(7):e69140.
86. Jaafari N, Rachid F, Rotge JY, Polosan M, El-Hage W, Belin D, Vibert N, Pelissolo A. Safety and efficacy of repetitive transcranial magnetic stimulation in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a review. *World J Biol Psychiatry.* 2012 Mar;13(3):164-77.
87. Jakubovski E, Pittenger C, Torres AR, Fontenelle LF, do Rosario MC, Ferrão YA, de Mathis MA, Miguel EC, Bloch MH. Dimensional correlates of poor insight in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2011 Aug 15;35(7):1677-81.
88. Jog, M.S., Kubota, Y., Connolly, C.I., Hillegaart, V., Graybiel, A.M., 1999. Building neural representations of habits. *Science* 286, 1745–1749.
89. Kashyap H, Fontenelle LF, Miguel EC, Ferrão YA, Torres AR, Shavitt RG, Ferreira-Garcia R, do Rosário MC, Yücel M. 'Impulsive compulsivity' in obsessive-compulsive disorder: a phenotypic marker of patients with poor clinical outcome. *J Psychiatr Res.* 2012 Sep;46(9):1146-52.
90. Katharine A. Phillips, Ashley S. Hart, William Menard, Jane L. Eisen. Psychometric Evaluation of the Brown Assessment of Beliefs Scale In Body Dysmorphic Disorder. *J Nerv Ment Dis.* Author manuscript; available in PMC

2014 July 1. Published in final edited form as: *J Nerv Ment Dis.* 2013 July; 201(7): 640–643.

91. Kichuk SA, Torres AR, Fontenelle LF, Rosário MC, Shavitt RG, Miguel EC, Pittenger C, Bloch MH. Symptom dimensions are associated with age of onset and clinical course of obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2013 Jul 1;44:233-9.
92. Kim SG, Ogawa S. Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fMRI signals. *J Cereb Blood Flow Metab.* 2012 Jul;32(7):1188-206.
93. Knopp J, Knowles S, Bee P, Lovell K, Bower P. A systematic review of predictors and moderators of response to psychological therapies in OCD: do we have enough empirical evidence to target treatment? *Clin Psychol Rev.* 2013 Dec;33(8):1067-81.
94. Krawczyk, D.C., 2002. Contributions of the prefrontal cortex to the neural basis of human decision making. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 26, 631– 664.
95. Labad J, Menchon JM, Alonso P, Segalas C, Jimenez S, Jaurrieta N, Leckman JF, Vallejo J. Gender differences in obsessive-compulsive symptom dimensions. *Depress Anxiety.* 2008;25(10):832-8.
96. Landau D, Iervolino AC, Pertusa A, Santo S, Singh S, Mataix-Cols D. Stressful life events and material deprivation in hoarding disorder. *J Anxiety Disord.* 2011 Mar;25(2):192-202.
97. LaSalle-Ricci VH, Arnkoff DB, Glass CR, Crawley SA, Ronquillo JG, Murphy DL. The hoarding dimension of OCD: psychological comorbidity and the five-factor personality model. *Behav Res Ther.* 2006 Oct;44(10):1503-12.
98. Liang KY, Wang Y, Shugart YY, Grados M, Fyer AJ, Rauch S, Murphy D, McCracken J, Rasmussen S, Cullen B, Hoehn-Saric R, Greenberg B, Pinto A, Knowles J, Piacentini J, Pauls D, Bienvenu O, Riddle M, Samuels J, Nestadt G. Evidence for potential relationship between SLC1A1 and a putative genetic linkage region on chromosome 14q to obsessive-compulsive disorder with

- compulsive hoarding. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2008 Sep 5;147B(6):1000-2.
99. Lokesh Prabhu, Anish V. Cherian, Biju Viswanath, Thennarasu Kandavel, Suresh Bada Math, Y.C. Janardhan Reddy, Symptom dimensions in OCD and their association with clinical characteristics and comorbid disorders, *Journal of Obsessive-Compulsive and Related Disorders*, Volume 2, Issue 1, January 2013, Pages 14-21, ISSN 2211-364.
100. Luchian SA, McNally RJ, Hooley JM. Cognitive aspects of nonclinical obsessive-compulsive hoarding. *Behav Res Ther.* 2007 Jul;45(7):1657-62.
101. Mackin RS, Areán PA, Delucchi KL, Mathews CA. Cognitive functioning in individuals with severe compulsive hoarding behaviors and late life depression. *Int J Geriatr Psychiatry.* 2011 Mar;26(3):314-21.
102. Macmillan D, Shaw P. « Senile breakdown in standards of personal and environmental cleanliness » *Br Med J.* 1966 Oct 29;2(5521):1032-7
103. Maffei C, Fossati A, Agostoni I, Barraco A, Bagnato M, Deborah D, Namia C, Novella L, Petrachi M. 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.* 1997 Fall;11(3):279-84.
104. Maier T. On phenomenology and classification of hoarding: a review. *Acta Psychiatr Scand.* 2004 Nov;110(5):323-37.
105. Marchand S, Phillips McEnany G. Hoarding's place in the DSM-5: another symptom, or a newly listed disorder? *Issues Ment Health Nurs.* 2012 Sep;33(9):591-7.
106. Mataix-Cols D, Baer L, Rauch SL, Jenike MA. Relation of factor-analyzed symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder to personality disorders. *Acta Psychiatr Scand.* 2000 Sep;102(3):199-202.
107. Mataix-Cols D, Billotti D, Fernández de la Cruz L, Nordsletten AE. The London field trial for hoarding disorder. *Psychol Med.* 2013 Apr;43(4):837-47.

108. Mataix-Cols D. Clinical practice. Hoarding disorder. *N Engl J Med*. 2014 May 22;370(21):2023-30.
109. Mataix-Cols D, Cullen S, Lange K, Zelaya F, Andrew C, Amaro E, Brammer MJ, Williams SC, Speckens A, Phillips ML. Neural correlates of anxiety associated with obsessive-compulsive symptom dimensions in normal volunteers. *Biol Psychiatry*. 2003 Mar 15;53(6):482-93.
110. Mataix-Cols D, Fernández de la Cruz L, Nakao T, Pertusa A; DSM-5 Obsessive-Compulsive Spectrum Sub-Work Group of the Anxiety, Obsessive-Compulsive Spectrum, Posttraumatic, and Dissociative Disorders Work Group. Testing the validity and acceptability of the diagnostic criteria for Hoarding Disorder: a DSM-5 survey. *Psychol Med*. 2011 Dec;41(12):2475-84.
111. Mataix-Cols D, Frost RO, Pertusa A, Clark LA, Saxena S, Leckman JF, Stein DJ, Matsunaga H, Wilhelm S. Hoarding disorder: a new diagnosis for DSM-V? *Depress Anxiety*. 2010 Jun;27(6):556-72.
112. Mataix-Cols D, Marks IM, Greist JH, Kobak KA, Baer L. Obsessive-compulsive symptom dimensions as predictors of compliance with and response to behaviour therapy: results from a controlled trial. *Psychother Psychosom*. 2002 Sep-Oct;71(5):255-62.
113. Mataix-Cols D, Pertusa A. Annual research review: hoarding disorder: potential benefits and pitfalls of a new mental disorder. *J Child Psychol Psychiatry*. 2012 May;53(5):608-18.
114. Mataix-Cols D, Rauch SL, Baer L, Eisen JL, Shera DM, Goodman WK, Rasmussen SA, Jenike MA. Symptom stability in adult obsessive-compulsive disorder: data from a naturalistic two-year follow-up study. *Am J Psychiatry*. 2002 Feb;159(2):263-8.
115. 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 Sep;156(9):1409-16.

116. Mataix-Cols D, Rosario-Campos MC, Leckman JF. A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2005 Feb;162(2):228-387.
117. 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 Jun;61(6):564-76.
118. Mathews CA, Nievergelt CM, Azzam A, Garrido H, Chavira DA, Wessel J, Bagnarello M, Reus VI, Schork NJ. Heritability and clinical features of multigenerational families with obsessive-compulsive disorder and hoarding. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2007 Mar 5;144B(2):174-82.
119. Mathews CA, Perez VB, Delucchi KL, Mathalon DH. Error-related negativity in individuals with obsessive-compulsive symptoms: toward an understanding of hoarding behaviors. *Biol Psychol*. 2012 Feb;89(2):487-94.
120. Matsunaga H, Hayashida K, Kiriike N, Maebayashi K, Stein DJ. The clinical utility of symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*. 2010 Nov 30;180(1):25-9.
121. Matsunaga H, Hayashida K, Kiriike N, Nagata T, Stein DJ. Clinical features and treatment characteristics of compulsive hoarding in Japanese patients with obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr*. 2010 Apr;15(4):258-65.
122. Matsunaga H, Maebayashi K, Hayashida K, Okino K, Matsui T, Iketani T, Kiriike N, Stein DJ. Symptom structure in Japanese patients with obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*. 2008 Feb;165(2):251-3. Epub 2007 Nov 15. Erratum in: *Am J Psychiatry*. 2008 Feb;165(2):266.
123. McFarland, N.R., Haber, S.N., 2002. Thalamic relay nuclei of the basal ganglia form both reciprocal and nonreciprocal cortical connections, linking multiple frontal cortical areas. *J. Neurosci*. 22, 8117–8132
124. McMillan SG, Rees CS, Pestell C. An investigation of executive functioning, attention and working memory in compulsive hoarding. *Behav Cogn Psychother*. 2013 Oct;41(5):610-25.

125. Medard E, Kellett S. The Role of Adult Attachment and Social Support in Hoarding Disorder. *Behav Cogn Psychother*. 2013 Oct 8:1-5.
126. Medley AN, Capron DW, Korte KJ, Schmidt NB. Anxiety sensitivity: a potential vulnerability factor for compulsive hoarding. *Cogn Behav Ther*. 2013;42(1):45-55.
127. Mega, M.S., Cummings, J.L., Salloway, S., Malloy, P., 1997. The limbic system : an anatomic, phylogenetic, and clinical perspective. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci*. 9, 315–330.
128. Meyer JF, Frost RO, Brown TA, Steketee G, Tolin DF. A Multitrait-Multimethod Matrix Investigation of Hoarding. *J Obsessive Compuls Relat Disord*. 2013 Jul 1;2(3):273-280.
129. Miller, E.K., 1999. The prefrontal cortex: complex neural properties for complex behavior. *Neuron* 22, 15–17
130. Miller, L., 1985. Cognitive risk-taking after frontal or temporal lobectomy. I. The synthesis of fragmented visual information. *Neuropsychologia* 23, 359–369.
131. Montgomery SA, Asberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry*. 1979 Apr;134:382-9.
132. Mueller A, Mitchell JE, Crosby RD, Glaesmer H, de Zwaan M. The prevalence of compulsive hoarding and its association with compulsive buying in a German population-based sample. *Behav Res Ther*. 2009 Aug;47(8):705-9.
133. Mueller A, Mueller U, Albert P, Mertens C, Silbermann A, Mitchell JE, de Zwaan M. Hoarding in a compulsive buying sample. *Behav Res Ther*. 2007 Nov;45(11):2754-63.
134. Muroff J, Steketee G, Bratiotis C, Ross A. Group cognitive and behavioural therapy and bibliotherapy for hoarding: a pilot trial. *Depress Anxiety*. 2012 Jul;29(7):597-604.
135. Muroff J, Steketee G, Frost RO, Tolin DF. Cognitive behaviour therapy for hoarding disorder : follow-up findings and predictors of outcome. *Depress Anxiety*. 2013 Nov 26.

136. Muroff J, Steketee G, Rasmussen J, Gibson A, Bratiotis C, Sorrentino C. Group cognitive and behavioral treatment for compulsive hoarding: a preliminary trial. *Depress Anxiety*. 2009;26(7):634-40.
137. Nakamae T. [Diversity of obsessive-compulsive disorder and pharmacotherapy associated with obsessive-compulsive spectrum disorders]. *Seishin Shinkeigaku Zasshi*. 2011;113(10):1016-25.
138. Narayanaswamy JC, Viswanath B, Veshnal Cherian A, Bada Math S, Kandavel T, Janardhan Reddy YC. Impact of age of onset of illness on clinical phenotype in OCD. *Psychiatry Res*. 2012 Dec 30;200(2-3):554-9.
139. Neziroglu F, Weissman S, Allen J, McKay D. Compulsive hoarders: how do they differ from individuals with obsessive compulsive disorder? *Psychiatry Res*. 2012 Nov 30;200(1):35-40.
140. Nordsletten AE, Fernández de la Cruz L, Billotti D, Mataix-Cols D. Finders keepers: the features differentiating hoarding disorder from normative collecting. *Compr Psychiatry*. 2013 Apr;54(3):229-37.
141. Nordsletten AE, Mataix-Cols D. Hoarding versus collecting: where does pathology diverge from play? *Clin Psychol Rev*. 2012 Apr;32(3):165-76.
142. Nordsletten AE, Monzani B, Fernández de la Cruz L, Iervolino AC, Fullana MA, Harris J, Rijdsdijk F, Mataix-Cols D. Overlap and specificity of genetic and environmental influences on excessive acquisition and difficulties discarding possessions: Implications for hoarding disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2013 Jun;162B(4):380-7.
143. Nordsletten AE, Reichenberg A, Hatch SL, de la Cruz LF, Pertusa A, Hotopf M, Mataix-Cols D. Epidemiology of hoarding disorder. *Br J Psychiatry*. 2013 Dec;203(6):445-52.
144. 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 Dec;87(24):9868-72.

145. Oglesby ME, Medley AN, Norr AM, Capron DW, Korte KJ, Schmidt NB. Intolerance of uncertainty as a vulnerability factor for hoarding behaviors. *J Affect Disord.* 2013 Feb 20;145(2):227-31.
146. O'Sullivan SS, Djamshidian A, Evans AH, Loane CM, Lees AJ, Lawrence AD. Excessive hoarding in Parkinson's disease. *Mov Disord.* 2010 Jun 15;25(8):1026-33.
147. Passingham, R.E., 1993. *The Frontal Lobes and Voluntary Action.* Oxford University Press, Oxford.
148. Perroud N, Guipponi M, Pertusa A, Fullana MA, Iervolino AC, Cherkas L, Spector T, Collier D, Mataix-Cols D. Genome-wide association study of hoarding traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2011 Mar;156(2):240-2.
149. Pertusa A, Bejerot S, Eriksson J, Fernández de la Cruz L, Bonde S, Russell A, Mataix-Cols D. Do patients with hoarding disorder have autistic traits? *Depress Anxiety.* 2012 Mar;29(3):210-8.
150. Pertusa A, Frost RO, Fullana MA, Samuels J, Steketee G, Tolin D, Saxena S, Leckman JF, Mataix-Cols D. Refining the diagnostic boundaries of compulsive hoarding: a critical review. *Clin Psychol Rev.* 2010 Jun;30(4):371-86.
151. Pertusa A, Frost RO, Mataix-Cols D. When hoarding is a symptom of OCD: a case series and implications for DSM-V. *Behav Res Ther.* 2010 Oct;48(10):1012-20.
152. Pertusa A, Fullana MA, Singh S, Alonso P, Menchón JM, Mataix-Cols D. Compulsive hoarding: OCD symptom, distinct clinical syndrome, or both? *Am J Psychiatry.* 2008 Oct;165(10):1289-98.
153. Pollock L, Kellett S, Totterdell P. An intensive time-series evaluation of the effectiveness of cognitive behaviour therapy for hoarding disorder: A 2-year prospective study. *Psychother Res.* 2014 Jul;24(4):485-95.
154. Prabhakaran V, Narayanan K, Zhao Z, Gabrieli JD. Integration of diverse information in working memory within the frontal lobe. *Nat Neurosci.* 2000 Jan;3(1):85-90.

155. Rachman S, Elliott CM, Shafran R, Radomsky AS. Separating hoarding from OCD. *Behav Res Ther.* 2009 Jun;47(6):520-2.
156. Rasmussen JL, Steketee G, Frost RO, Tolin DF, Brown TA. Assessing Squalor in Hoarding: The Home Environment Index. *Community Ment Health J.* 2013 Dec 1.
157. Reid JM, Arnold E, Rosen S, Mason G, Larson MJ, Murphy TK, Storch EA. Hoarding behaviors among nonclinical elderly adults: correlations with hoarding cognitions, obsessive-compulsive symptoms, and measures of general psychopathology. *J Anxiety Disord.* 2011 Dec;25(8):1116-22.
158. Robbins, T.W., Everitt, B.J., 1996. Neurobehavioural mechanisms of reward and motivation. *Curr. Opin. Neurobiol.* 6, 228–236.
159. Rodriguez CI, Herman D, Alcon J, Chen S, Tannen A, Essock S, Simpson HB. Prevalence of hoarding disorder in individuals at potential risk of eviction in New York City: a pilot study. *J Nerv Ment Dis.* 2012 Jan;200(1):91-4.
160. Rufer M, Fricke S, Moritz S, Kloss M, Hand I. Symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder: prediction of cognitive-behavior therapy outcome. *Acta Psychiatr Scand.* 2006 May;113(5):440-6.
161. Samuels JF, Bienvenu OJ, Grados MA, Cullen B, Riddle MA, Liang KY, Eaton WW, Nestadt G. Prevalence and correlates of hoarding behavior in a community-based sample. *Behav Res Ther.* 2008 Jul;46(7):836-44.
162. Samuels JF, Bienvenu OJ 3rd, Pinto A, Fyer AJ, McCracken JT, Rauch SL, Murphy DL, Grados MA, Greenberg BD, Knowles JA, Piacentini J, Cannistraro PA, Cullen B, Riddle MA, Rasmussen SA, Pauls DL, Willour VL, Shugart YY, Liang KY, Hoehn-Saric R, Nestadt G. Hoarding in obsessive-compulsive disorder: results from the OCD Collaborative Genetics Study. *Behav Res Ther.* 2007 Apr;45(4):673-86.
163. Samuels JF, Bienvenu OJ, Pinto A, Murphy DL, Piacentini J, Rauch SL, Fyer AJ, Grados MA, Greenberg BD, Knowles JA, McCracken JT, Cullen B, Riddle MA, Rasmussen SA, Pauls DL, Liang KY, Hoehn-Saric R, Pulver AE, Nestadt G.

- Sex-specific clinical correlates of hoarding in obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther.* 2008 Sep;46(9):1040-6.
164. Samuels J, Shugart YY, Grados MA, Willour VL, Bienvenu OJ, Greenberg BD, Knowles JA, McCracken JT, Rauch SL, Murphy DL, Wang Y, Pinto A, Fyer AJ, Piacentini J, Pauls DL, Cullen B, Rasmussen SA, Hoehn-Saric R, Valle D, Liang KY, Riddle MA, Nestadt G. Significant linkage to compulsive hoarding on chromosome 14 in families with obsessive-compulsive disorder: results from the OCD Collaborative Genetics Study. *Am J Psychiatry.* 2007 Mar;164(3):493-9.
165. Sansone RA, Sansone LA. Hoarding: obsessive symptom or syndrome? *Psychiatry (Edgmont).* 2010 Feb;7(2):24-7.
166. Santana L, Fontenelle JM, Yücel M, Fontenelle LF. Rates and correlates of nonadherence to treatment in obsessive-compulsive disorder. *J Psychiatr Pract.* 2013 Jan;19(1):42-53.
167. Saxena S, Ayers CR, Maidment KM, Vapnik T, Wetherell JL, Bystritsky A. Quality of life and functional impairment in compulsive hoarding. *J Psychiatr Res.* 2011 Apr;45(4):475-80.
168. Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Baxter LR Jr. Paroxetine treatment of compulsive hoarding. *J Psychiatr Res.* 2007 Sep;41(6):481-7. Epub 2006 Jun 21.
169. Saxena S, Brody AL, Maidment KM, Smith EC, Zohrabi N, Katz E, Baker SK, Baxter LR Jr. Cerebral glucose metabolism in obsessive-compulsive hoarding. *Am J Psychiatry.* 2004 Jun;161(6):1038-48.
170. Saxena S, Maidment KM, Vapnik T, Golden G, Rishwain T, Rosen RM, Tarlow G, Bystritsky A. Obsessive-compulsive hoarding: symptom severity and response to multimodal treatment. *J Clin Psychiatry.* 2002 Jan;63(1):21-7.
171. Saxena S. Pharmacotherapy of compulsive hoarding. *J Clin Psychol.* 2011 May;67(5):477-84.
172. Schwartz, J.M., 1999. A role of volition and attention in the generation of new brain circuitry. Toward a neurobiology of mental force. *J. Consciousness Stud.* 6, 115–142.

173. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, Hergueta T, Baker R, Dunbar GC. 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 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
174. Sheppard B, Chavira D, Azzam A, Grados MA, Umaña P, Garrido H, Mathews CA. ADHD prevalence and association with hoarding behaviors in childhood-onset OCD. *Depress Anxiety*. 2010 Jul;27(7):667-74.
175. Snowdon J, Pertusa A, Mataix-Cols D. On hoarding and squalor: a few considerations for DSM-5. *Depress Anxiety*. 2012 May;29(5):417-24.
176. Song XW, Dong ZY, Long XY, Li SF, Zuo XN, Zhu CZ, He Y, Yan CG, Zang YF. REST: a toolkit for resting-state functional magnetic resonance imaging data processing. *PLoS One*. 2011;6(9):e25031.
177. Stasik SM, Naragon-Gainey K, Chmielewski M, Watson D. Core OCD symptoms: exploration of specificity and relations with psychopathology. *J Anxiety Disord*. 2012 Dec;26(8):859-70.
178. Stein DJ, Andersen EW, Overo KF. Response of symptom dimensions in obsessive-compulsive disorder to treatment with citalopram or placebo. *Rev Bras Psiquiatr*. 2007 Dec;29(4):303-7.
179. Stein DJ, Carey PD, Lochner C, Seedat S, Fineberg N, Andersen EW. Escitalopram in obsessive-compulsive disorder: response of symptom dimensions to pharmacotherapy. *CNS Spectr*. 2008 Jun;13(6):492-8.
180. Steketee G, Frost R. Compulsive hoarding: current status of the research. *Clin Psychol Rev*. 2003 Dec;23(7):905-27.
181. Steketee G, Frost RO, Tolin DF, Rasmussen J, Brown TA. Waitlist-controlled trial of cognitive behavior therapy for hoarding disorder. *Depress Anxiety*. 2010 May;27(5):476-84.

182. Stern ER, Fitzgerald KD, Welsh RC, Abelson JL, Taylor SF. Resting-state functional connectivity between fronto-parietal and default mode networks in obsessive-compulsive disorder. *PLoS One*. 2012;7(5):e36356.
183. Stewart SE, Stack DE, Wilhelm S. Severe obsessive-compulsive disorder with and without body dysmorphic disorder: clinical correlates and implications. *Ann Clin Psychiatry*. 2008 Jan-Mar;20(1):33-8.
184. Storch EA, Lack CW, Merlo LJ, Geffken GR, Jacob ML, Murphy TK, Goodman WK. Clinical features of children and adolescents with obsessive-compulsive disorder and hoarding symptoms. *Compr Psychiatry*. 2007 Jul-Aug;48(4):313-8.
185. Storch EA, Rasmussen SA, Price LH, Larson MJ, Murphy TK, Goodman WK. Development and psychometric evaluation of the Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale--Second Edition. *Psychol Assess*. 2010 Jun;22(2):223-32.
186. Testa R, Pantelis C, Fontenelle LF. Hoarding behaviors in children with learning disabilities. *J Child Neurol*. 2011 May;26(5):574-9.
187. Timpano KR, Broman-Fulks JJ, Glaesmer H, Exner C, Rief W, Olatunji BO, Keough ME, Riccardi CJ, Brähler E, Wilhelm S, Schmidt NB. A taxometric exploration of the latent structure of hoarding. *Psychol Assess*. 2013 Mar;25(1):194-203.
188. Timpano KR, Buckner JD, Richey JA, Murphy DL, Schmidt NB. Exploration of anxiety sensitivity and distress tolerance as vulnerability factors for hoarding behaviors. *Depress Anxiety*. 2009;26(4):343-53.
189. Timpano KR, Exner C, Glaesmer H, Rief W, Keshaviah A, Brähler E, Wilhelm S. The epidemiology of the proposed DSM-5 hoarding disorder: exploration of the acquisition specifier, associated features, and distress. *J Clin Psychiatry*. 2011 Jun;72(6):780-6; quiz 878-9.
190. Timpano KR, Rasmussen J, Exner C, Rief W, Schmidt NB, Wilhelm S. Hoarding and the multi-faceted construct of impulsivity: a cross-cultural investigation. *J Psychiatr Res*. 2013 Mar;47(3):363-70.

191. Timpano KR, Schmidt NB, Wheaton MG, Wendland JR, Murphy DL. Consideration of the BDNF gene in relation to two phenotypes: hoarding and obesity. *J Abnorm Psychol.* 2011 Aug;120(3):700-7.
192. Tolin DF, Frost RO, Steketee G. A brief interview for assessing compulsive hoarding: the Hoarding Rating Scale-Interview. *Psychiatry Res.* 2010 Jun 30;178(1):147-52.
193. Tolin DF, Frost RO, Steketee G. An open trial of cognitive-behavioral therapy for compulsive hoarding. *Behav Res Ther.* 2007 Jul;45(7):1461-70.
194. Tolin DF, Frost RO, Steketee G, Fitch KE. Family burden of compulsive hoarding: results of an internet survey. *Behav Res Ther.* 2008 Mar;46(3):334-44.
195. Tolin DF, Frost RO, Steketee G, Gray KD, Fitch KE. The economic and social burden of compulsive hoarding. *Psychiatry Res.* 2008 Aug 15;160(2):200-11.
196. Tolin DF, Meunier SA, Frost RO, Steketee G. Course of compulsive hoarding and its relationship to life events. *Depress Anxiety.* 2010 Sep;27(9):829-38.
197. Tolin DF, Meunier SA, Frost RO, Steketee G. Hoarding among patients seeking treatment for anxiety disorders. *J Anxiety Disord.* 2011 Jan;25(1):43-8.
198. Tolin DF, Stevens MC, Villavicencio AL, Norberg MM, Calhoun VD, Frost RO, Steketee G, Rauch SL, Pearlson GD. Neural mechanisms of decision making in hoarding disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2012 Aug;69(8):832-41.
199. Tolin DF, Villavicencio A. An exploration of economic reasoning in hoarding disorder patients. *Behav Res Ther.* 2011 Dec;49(12):914-9.
200. Tolin DF, Villavicencio A. Inattention, but not OCD, predicts the core features of hoarding disorder. *Behav Res Ther.* 2011 Feb;49(2):120-5.
201. Tolin DF, Villavicencio A, Umbach A, Kurtz MM. Neuropsychological functioning in hoarding disorder. *Psychiatry Res.* 2011 Oct 30;189(3):413-8.
202. Tolin DF, Witt ST, Stevens MC. Hoarding disorder and obsessive-compulsive disorder show different patterns of neural activity during response inhibition. *Psychiatry Res.* 2014 Feb 28;221(2):142-8.

203. Torresan RC, Ramos-Cerqueira AT, Shavitt RG, do Rosário MC, de Mathis MA, Miguel EC, Torres AR. Symptom dimensions, clinical course and comorbidity in men and women with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res.* 2013 Sep 30;209(2):186-95.
204. Torres AR, Fontenelle LF, Ferrão YA, do Rosário MC, Torresan RC, Miguel EC, Shavitt RG. Clinical features of obsessive-compulsive disorder with hoarding symptoms: a multicenter study. *J Psychiatr Res.* 2012 Jun;46(6):724-32.
205. Trojak B, Meille V, Jonval L, Schuffenecker N, Haffen E, Schwan R, Bonin B, Chauvet-Gelinier JC. Interest of targeting either cortical area Brodmann 9 or 46 in rTMS treatment for depression: A preliminary randomized study. *Clin Neurophysiol.* 2014 Apr 13. pii: S1388-2457(14)00185-0.
206. Tyrer P, Owen RT, Cicchetti DV. The brief scale for anxiety: a subdivision of the comprehensive psychopathological rating scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1984 Sep;47(9):970-5.
207. Van den Heuvel OA, Remijnse PL, Mataix-Cols D, Vrenken H, Groenewegen HJ, Uylings HB, van Balkom AJ, Veltman DJ. The major symptom dimensions of obsessive-compulsive disorder are mediated by partially distinct neural systems. *Brain.* 2009 Apr;132(Pt 4):853-68.
208. Wheaton M, Timpano KR, Lasalle-Ricci VH, Murphy D. Characterizing the hoarding phenotype in individuals with OCD: associations with comorbidity, severity and gender. *J Anxiety Disord.* 2008;22(2):243-52.
209. Wick JY, Zanni GR. Helping those with hoarding behaviors. *Consult Pharm.* 2011 Jul;26(7):458-67.
210. Wilbram M, Kellett S, Beail N. Compulsive hoarding: a qualitative investigation of partner and carer perspectives. *Br J Clin Psychol.* 2008 Mar;47(Pt 1):59-73.
211. Wincze JP, Steketee G, Frost RO. Categorization in compulsive hoarding. *Behav Res Ther.* 2007 Jan;45(1):63-72.

212. Wu KD, Watson D. Hoarding and its relation to obsessive-compulsive disorder. *Behav Res Ther.* 2005 Jul;43(7):897-921.
213. Wustmann T, Brieger P. [A study of persons living in neglect, filth and squalor or who have a tendency to hoard]. *Gesundheitswesen.* 2005 May;67(5):361-8.German.
214. [www.dsm5.org](http://www.dsm5.org)
215. [www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/](http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/)
216. Yan CG, Zang YF. DPARSF : a MATLAB toolbox for “pipeline” data analysis of resting-state fMRI. *Front Syst Neurosci*, 13 May 2010.
217. Yang H, Long XY, Yang Y, Yan H, Zhu CZ, Zhou XP, Zang YF, Gong QY. Amplitude of low frequency fluctuation within visual areas revealed by resting-state functional MRI. *Neuroimage.* 2007 May 15;36(1):144-52.
218. Zang Y-F, He Y, Zhu C-Z, Cao Q-J, Sui M-Q, Liang M, et al. Altered baseline brain activity in children with ADHD revealed by resting-state functional MRI. *Brain Dev.* 2007 Mar;29(2):83–91.
219. Zermatten A, Van der Linden M, Larøi F, Ceschi G. Reality monitoring and motor memory in checking-prone individuals. *J Anxiety Disord.* 2006;20(5):580-96.
220. Zou QH, Zhu CZ, Yang Y, Zuo XN, Long XY, Cao QJ, Wang YF, Zang YF. An improved approach to detection of amplitude of low-frequency fluctuation (ALFF) for resting-state fMRI: fractional ALFF. *J Neurosci Methods.* 2008 Jul 15;172(1):137-41.

## **VI. ANNEXES :**

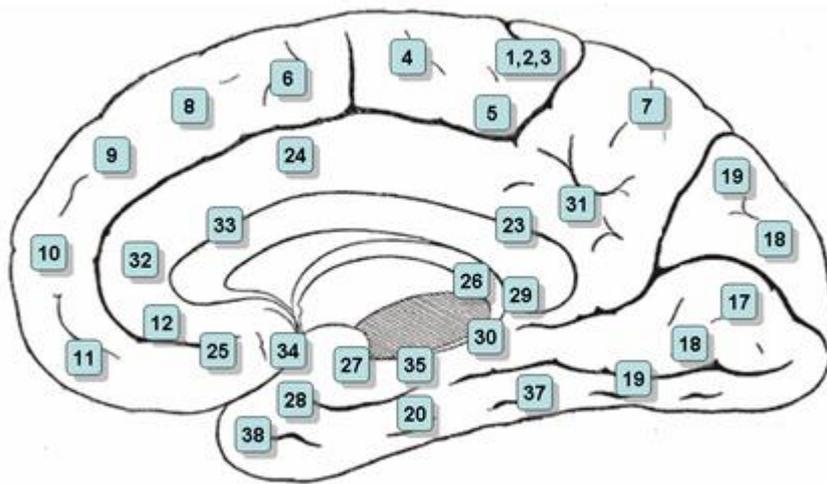
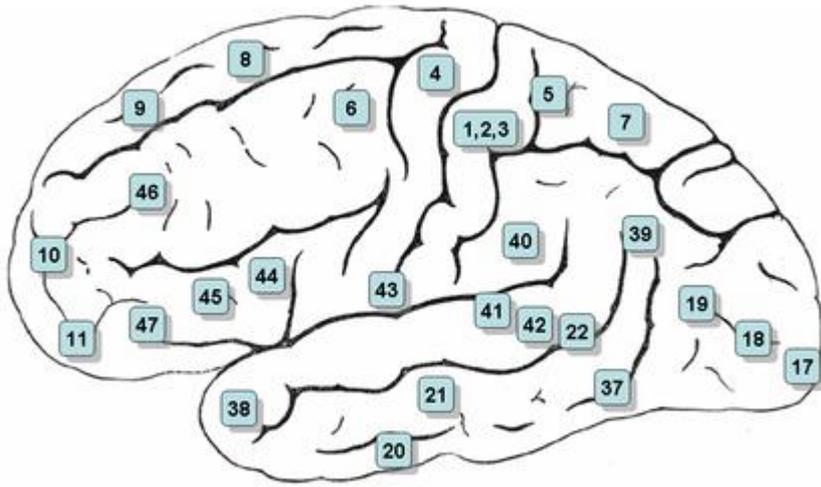
### **V.1.ABREVIATIONS**

ADL-H :	Activities of Daily Living Scale in Hoarding Disorder
ALFF :	Amplitude of Low frequency Fluctuations
APA :	American Psychiatric Association
BA :	Brodmann Area
BABS :	Brown Assessment Beliefs Scale
BAS :	Behavioral Activation System
BDNF :	Brain Derived Neurotrophic Factor
BOLD :	Blood Oxygen Level Dependent
CBF :	Cerebral Blood Flow
CCA :	Cortex Cingulaire Antérieur
CCP :	Cortex Cingulaire Postérieur
CMRO2 :	Cerebral Metabolic Rate Of Oxygen
CPDL :	Cortex Pré-frontal Dorso-Latéral
CGI :	Clinical's Global Impression
COF :	Cortex Orbito-Frontal
DC :	Dorsal Caudate
DCP :	Dorsal Caudal Putamen
DRP :	Dorsal Rostral Putamen
DMN :	Défault Mode Network (= RMD : Réseau du Mode par Défaut)
DPARSF :	Data Processing Assistant for Resting-State fMRI
DSM IV TR :	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 4 texte révisé
DSM 5 :	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders version 5
D-YBOCS :	Dimensional YBOCS
EPI :	Echo-Planar Imaging
F ALFF :	Fractionnal ALFF
FDR :	False Discovery Rate
FWE :	Family Wise Error

FWHM :	Full Width at Half Maximum
HEI :	Home Environment Index
HRS-I :	Hoarding Rating Scale Interview
IGT :	Iowa Gambling Task
IMC :	Indice de Masse Corporelle
IRI :	Interpersonnal Reactivity Index
ISRS :	Inhibiteurs Sélectifs de la Recapture de la Sérotonine
IRM :	Imagerie par Résonance Magnétique
IRM f :	IRM Fonctionnelle
JTP :	Jonction Temporo-Pariétale
L :	Left
LCR :	Liquide Céphalo-Rachidien
MADRS :	Montgomery and Asberg Depression Rating Scale
MINI :	Mini International Neuropsychiatric Interview
NIH :	National Insitutes of Health
OCI-R :	Obsessive Compulsive Inventory-Revised
PTSD :	Post-Traumatic Syndrom ou Etat de Stress Post-Traumatique
R :	Right
REST :	Resting-State fMRI Data analysis Toolkit
RMN :	Résonance Magnétique Nucléaire
ROI :	Region Of Interest
R-TMS :	Stimulation Magnétique Transcranienne Répétitive
SCID :	Structural Clinical Interview for DSM
SDRE :	Soins à la Demande du Représentant de l'Etat
SDT :	Soins à la Demande de Tiers
SI-R :	Saving Inventory Revised
STNS :	Système Thalamique Non Spécifique
STS :	Système Thalamique Spécifique
SOC :	Stockings of Cambridge
TAG :	Trouble Anxieux Généralisé
TDM :	Tomodensitométrie
TEP :	Tomographie par Emission de Positons
THADA :	Trouble Hyperactif avec Déficit de l'Attention

TCC :	Thérapie Cognitivo-Comportementale
TOC :	Troubles Obsessionnels Compulsifs
URC :	Unité de Recherche Clinique
VOXEL :	Volmetric Pixel
VRP :	Ventral Rostral Putamen
VSI :	Ventral Striatum Inferior
VSS :	Ventral Striatum Superior
WCST :	Wisconsin Card Sorting Test
YBOCS :	Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

**V.2.AIRES DE BRODMANN :**



### V.3. TABLEAUX DE RESULTATS D'IMAGERIE

#### V.3.1. ALFF GROUPE HOARDING (ONE SAMPLE T-TEST) N=13

Side	Region	BA	cluster p(FWE- corr)	cluster equivk	peak equivZ	Coordonnees x y z		
L	Medial Frontal Gyrus	BA 9	0,00E+00	2652	5,84	0	51	42
L	Medial Frontal Gyrus	BA 10			5,55	-3	54	3
R	Medial Frontal Gyrus	BA 10			5,28	3	63	0
L	Middle Frontal Gyrus	BA 8			5,19	-33	27	51
R	Superior Frontal Gyrus	BA 8			5,09	3	36	60
R	Middle Frontal Gyrus	BA 46			5,07	48	45	9
L	Inferior Frontal Gyrus	BA 47			5,00	-45	18	-6
R	Superior Frontal Gyrus	BA 9			4,92	15	57	30
R	Middle Frontal Gyrus	BA 11			4,69	39	42	-15
L	Medial Frontal Gyrus	BA 9	0,00E+00	2652	5,84	0	51	42
L	Medial Frontal Gyrus	BA 10			5,55	-3	54	3
R	Medial Frontal Gyrus	BA 10			5,28	3	63	0
R	Postcentral Gyrus	BA 40	0,00E+00	1901	5,19	51	-36	54
R	Culmen	*			5,04	9	-48	0
L	Posterior Cingulate	BA 30			4,81	0	-54	15
R	Superior Temporal Gyrus	BA 38	4,07E-13	273	4,85	45	6	-15
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 47			4,82	45	15	-9
L	Inferior Frontal Gyrus	BA 9	1,54E-05	84	4,70	-54	18	27
L	Middle Frontal Gyrus	BA 46			4,24	-45	21	24
L	Middle Frontal Gyrus	BA 9			3,81	-48	24	36
R	Precuneus	BA 39	2,77E-05	79	4,45	45	-72	36
R	Supramarginal Gyrus	BA 40			3,66	51	-57	30
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40			3,32	48	-57	51

V.3.2.FALFF GROUPE HOARDING (ONE SAMPLE T-TEST)  
N=13

Side	Region	BA	cluster p(FWE- corr)	cluster equivk	peak equivZ	Coordonnées x y z		
L	Precuneus	BA 7	0,00E+00	2207	5,93	0	-66	36
R	Precuneus	BA 39			5,66	45	-72	33
L	Precuneus	BA 31			5,50	-3	-54	33
L	Superior Temporal Gyrus	BA 39	0,00E+00	891	5,68	-54	-60	21
L	Superior Occipital Gyrus	BA 19			5,15	-30	-81	27
L	Superior Frontal Gyrus	BA 9	0,00E+00	713	5,58	-54	18	24
R	Middle Frontal Gyrus	BA 8	0,00E+00	392	5,17	27	24	51
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 9			4,62	57	18	24
R	Precentral Gyrus	BA 6			4,58	57	3	39
R	Superior Temporal Gyrus	BA 22	4,62E-07	79	5,14	57	6	3
L	Inferior Temporal Gyrus	BA 37	1,10E-10	138	5,13	-57	-57	-6
L	Middle Temporal Gyrus	BA 21			3,81	-63	-51	6
L	Middle Temporal Gyrus	BA 39			3,60	-51	-60	9
R	Cingulate Gyrus	BA 32	5,50E-08	93	4,16	3	12	42
R	Superior Frontal Gyrus	BA 8			3,96	3	15	57
L	Middle Temporal Gyrus	BA 21	1,51E-04	45	4,67	-60	-36	-3
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 45	1,94E-06	70	4,51	48	30	9
R	Middle Frontal Gyrus	BA 46			4,15	42	45	12
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 10			3,57	48	48	-3
L	Superior Temporal Gyrus	BA 22	3,08E-03	30	4,27	-60	-6	6
L	Precentral Gyrus	BA 6	1,22E-05	59	4,25	-60	-3	30
R	Precentral Gyrus	BA 6	1,48E-02	23	4,02	21	-24	69
R	Fusiform Gyrus	BA 19	1,94E-06	70	4,00	36	-69	-18
R	Middle Temporal Gyrus	BA 37			3,69	54	-54	-12
L	Inferior Occipital Gyrus	BA 19	1,16E-07	88	3,61	-36	-78	-15
R	Superior Frontal Gyrus	BA 10	2,68E-04	42	3,81	27	45	30
R	Medial Frontal Gyrus	BA 8	3,03E-02	20	3,65	3	27	42

V.3.3. ALFF GROUPE TOC NON HOARDING (ONE SAMPLE T-TEST) N=13

Side	Region	BA	cluster p(FWE- corr)	cluster equivk	peak equivZ	Coordonnées x y z		
R	Thalamus	Pulvinar	0,00E+00	4675	5,76	6	-36	3
L	Precuneus	BA 7			5,59	0	-60	63
R	Superior Frontal Gyrus	BA 10			5,18	27	60	21
R	Lingual Gyrus	BA 18			4,99	3	-84	-9
R	Superior Frontal Gyrus	BA 9			4,94	18	57	33
L	Thalamus	Pulvinar			4,94	-3	-36	3
R	Superior Temporal Gyrus	BA 22			4,92	54	15	-3
L	Middle Frontal Gyrus	BA 9			4,92	-48	15	30
L	Paracentral Lobule	BA 4			4,89	0	-42	72
L	Superior Frontal Gyrus	BA 10			4,84	-3	63	30
R	Superior Temporal Gyrus	BA 22			4,83	48	12	-6
R	Thalamus	Pulvinar	0,00E+00	4675	5,76	6	-36	3
L	Precuneus	BA 7			5,59	0	-60	63
L	Inferior Frontal Gyrus	BA 47	1,21E-12	265	4,93	-48	33	-6
L	Superior Temporal Gyrus	BA 22			4,45	-48	6	-6
L	Caudate	Caudate Head	2,56E-08	148	4,27	0	12	3
L	Anterior Cingulate	BA 25			4,25	0	0	-9
L	Cuneus	BA 17	4,40E-04	58	4,29	0	-90	6
L	Cuneus	BA 18			3,44	0	-93	18
L	Sub-Gyral	BA 21	5,17E-03	40	4,25	-42	-3	-15
L	Superior Temporal Gyrus	BA 38			4,05	-36	9	-24
L	Uncus	BA 28			3,27	-24	6	-27
L	Middle Temporal Gyrus	BA 37	1,48E-02	33	4,15	-54	-60	-12
L	Fusiform Gyrus	BA 19			3,91	-45	-72	-15

V.3.4.FALFF GROUPE TOC NON HOARDING (ONE SAMPLE T-TEST) N=13

Side	Region	BA	cluster p(FWE- corr)	cluster equivk	peak equivZ	Coordonnées x y z		
R	Precuneus	BA 31	0,00E+00	4422	6,02	3	-57	30
R	Precuneus	BA 23			5,77	3	-63	21
L	Superior Parietal Lobule	BA 7			5,74	-27	-72	42
R	Posterior Cingulate	BA 31			5,49	9	-60	21
L	Posterior Cingulate	BA 23			5,45	-6	-63	18
L	Supramarginal Gyrus	BA 40			5,44	-60	-48	33
R	Middle Temporal Gyrus	BA 39			5,44	42	-75	27
L	Cingulate Gyrus	BA 32			5,43	0	9	45
L	Superior Parietal Lobule	BA 7			5,42	-24	-66	42
L	Cingulate Gyrus	BA 32			5,40	-3	21	42
R	Precuneus	BA 39			5,39	33	-69	33
R	Precuneus	BA 19			5,39	33	-72	39
R	Precuneus	BA 7			5,38	3	-48	48
L	Supramarginal Gyrus	BA 40			5,37	-54	-57	33
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40			5,32	51	-42	39
L	Precuneus	BA 31			5,26	-15	-63	21
R	Precuneus	BA 31	0,00E+00	4422	6,02	3	-57	30
R	Precuneus	BA 23			5,77	3	-63	21
L	Superior Parietal Lobule	BA 7			5,74	-27	-72	42
L	Superior Temporal Gyrus	BA 22	0,00E+00	582	5,30	-60	-6	9
L	Middle Frontal Gyrus	BA 47			4,89	-45	36	-6
L	Inferior Frontal Gyrus	BA 45			4,84	-51	30	6
R	Superior Temporal Gyrus	BA 22	2,66E-03	31	4,99	48	0	3
L	Precentral Gyrus	BA 6	2,28E-05	56	4,93	-45	-12	36
L	Precentral Gyrus	BA 4			4,09	-45	-12	48
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 44	2,22E-16	255	4,85	48	12	21
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 47			4,69	48	15	-3
R	Middle Frontal Gyrus	BA 46			4,68	45	30	21
L	Middle Occipital Gyrus	BA 19	4,14E-08	96	4,62	-51	-60	-9
L	Inferior Temporal Gyrus	BA 20			4,29	-51	-51	-15
L	Inferior Temporal Gyrus	BA 37			3,70	-45	-69	-6
R	Middle Frontal Gyrus	BA 8	2,32E-08	100	4,43	27	30	45
R	Middle Frontal Gyrus	BA 9			4,22	27	36	33
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 46	3,17E-02	20	4,28	42	36	9
R	Declive	*	2,58E-06	69	4,27	42	-60	-24
R	Fusiform Gyrus	BA 37			4,19	48	-60	-15
R	Middle Temporal Gyrus	BA 37			3,43	57	-51	-12
R	Culmen	*	3,17E-02	20	4,16	3	-69	-3
L	Lingual Gyrus	BA 18			4,07	-3	-78	-3
L	Middle Frontal Gyrus	BA 8	5,22E-04	39	3,93	-27	15	51
L	Middle Frontal Gyrus	BA 6			3,91	-27	0	51
L	Middle Temporal Gyrus	BA 21	5,06E-03	28	3,93	-57	-24	-12
R	Middle Frontal Gyrus	BA 8	3,17E-02	20	3,77	45	9	45

### V.3.5. ALFF GROUPE CONTRÔLE (ONE SAMPLE T-TEST) N=13

Side	Region	BA	cluster p(FWE- corr)	cluster equivk	peak equivZ	Coordonnées X Y Z		
R	Paracentral Lobule	BA 4	0,00E+00	4437	5,88	3	-42	75
R	Precuneus	BA 7			5,57	3	-72	48
R	Parahippocampal Gyrus	BA 30			5,50	6	-39	3
L	Posterior Cingulate	BA 30			5,42	0	-54	18
R	Medial Frontal Gyrus	BA 11			5,37	3	60	-9
L	Posterior Cingulate	BA 23			5,29	0	-48	24
L	Precuneus	BA 7			5,22	0	-60	45
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 46			5,20	45	36	15
L	Thalamus	*			5,17	0	-30	6
L	Medial Frontal Gyrus	BA 10			5,07	0	63	-3
L	Medial Frontal Gyrus	BA 9			4,97	0	42	36
L	Medial Frontal Gyrus	BA 8			4,90	-3	48	45
R	Paracentral Lobule	BA 4	0,00E+00	4437	5,88	3	-42	75
R	Precuneus	BA 7			5,57	3	-72	48
R	Inferior Frontal Gyrus	BA 47	2,81E-11	227	5,20	45	15	-6
R	Superior Temporal Gyrus	BA 22			4,21	51	6	-3
R	Superior Temporal Gyrus	BA 38			4,11	39	12	-21
L	Caudate	Caudate Head	3,80E-06	99	4,90	-3	3	6
L	*	Hypothalamus			4,04	0	-3	-9
L	Thalamus	*			3,81	0	-6	0
L	Precentral Gyrus	BA 4	1,12E-02	35	4,68	-45	-15	60
L	Precentral Gyrus	BA 6			3,52	-30	-21	72
L	Uncus	BA 28	4,79E-12	249	4,68	-30	6	-24
L	Superior Temporal Gyrus	BA 22			4,62	-48	12	-6
L	Inferior Frontal Gyrus	BA 13			4,27	-39	12	-18
R	Middle Frontal Gyrus	BA 9	6,37E-05	74	4,55	51	15	33
R	Middle Frontal Gyrus	BA 8			3,75	45	15	48
R	Postcentral Gyrus	BA 1	8,81E-04	53	4,53	51	-27	57
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40			3,62	42	-42	51
R	Transverse Temporal Gyrus	BA 42	2,85E-02	29	4,29	60	-18	12
L	Inferior Parietal Lobule	BA 40	1,52E-02	33	4,25	-42	-45	60

V.3.6.FALFF GROUPE CONTRÔLE (ONE SAMPLE T-TEST)  
N=13

Side	Region	BA	cluster p(FWE- corr)	cluster equivk	peak equivZ	Coordonnées				
						X	Y	Z		
L	Middle Frontal Gyrus	BA 9	0,00	1332	6,25	-48	12	39		
L	Middle Frontal Gyrus	BA 46			4,94	-51	21	30		
L	Superior Frontal Gyrus	BA 6			4,94	-21	12	60		
R	Precuneus	BA 7	0,00	4311	6,18	6	-72	48		
L	Inferior Parietal Lobule	BA 40			5,77	-33	-57	42		
L	Precuneus	BA 7			5,65	0	-63	42		
R	Angular Gyrus	BA 39			5,51	39	-63	39		
R	Superior Parietal Lobule	BA 7			5,50	33	-69	45		
L	Superior Parietal Lobule	BA 7			5,49	-30	-60	45		
R	Inferior Parietal Lobule	BA 40			5,44	45	-57	45		
R	Superior Parietal Lobule	BA 7			5,37	15	-72	57		
L	Precentral Gyrus	BA 6			5,24	-57	-9	39		
R	Precuneus	BA 7			6,18	6	-72	48		
L	Inferior Parietal Lobule	BA 40			5,77	-33	-57	42		
R	Precuneus	BA 39			5,75	42	-69	33		
R	Middle Frontal Gyrus	BA 8			0,00	785	5,37	42	15	48
R	Middle Frontal Gyrus	BA 10					5,16	42	39	30
R	Middle Frontal Gyrus	BA 9					4,91	48	21	36
R	Inferior Temporal Gyrus	BA 37	0,00	160	5,28	45	-57	-21		
R	Medial Frontal Gyrus	BA 6	0,00	178	4,65	6	-3	57		
R	Cingulate Gyrus	BA 32			4,60	3	15	45		
R	Lingual Gyrus	BA 18	0,00	39	4,19	21	-84	-12		
R	Precentral Gyrus	BA 4	0,03	20	4,16	51	-9	48		
L	Fusiform Gyrus	BA 37	0,01	25	4,08	-45	-57	-18		
L	Fusiform Gyrus	BA 19	0,00	78	4,06	-36	-75	-15		
R	Postcentral Gyrus	BA 5	0,02	21	3,66	27	-45	69		
R	Postcentral Gyrus	BA 7			3,45	21	-51	66		
R	Superior Parietal Lobule	BA 7			3,36	33	-51	63		

## SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette école, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ! Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque !



## RESUME

**Introduction :** Le hoarding disorder (ou trouble des accumulateurs compulsifs) est caractérisé par la difficulté persistante à se séparer d'objets possédés, nouvellement identifié comme trouble distinct dans le DSM5. On retrouve des différences importantes sur les plans cliniques et neuropsychologiques entre ces patients hoarders et les autres TOC (Troubles Obsessionnels Compulsifs) mais nous manquons de données sur l'étude des bases neurales spécifiquement impliquées dans ce trouble, d'où la réalisation de ce travail.

**Objectif :** L'objectif principal de cette étude était de démontrer l'existence de bases neurales différentes chez les patients hoarding, comparativement aux patients souffrant de TOC et aux sujets sains. Secondairement, nous avons comparé les caractéristiques cliniques entre ces deux groupes de patients.

**Patients et méthodes :** Il s'agit d'une étude ancillaire expérimentale observationnelle descriptive monocentrique. Elle a été réalisée suite à l'analyse des données d'IRMf et de tests neuropsychologiques recueillis dans le cadre d'une étude plus vaste et multicentrique rTMS-TOC. 13 patients hoarding ont été comparés à 13 TOC non hoarding et 13 sujets contrôles. Les patients avaient entre 18 et 65 ans et répondaient aux critères diagnostiques de TOC avec une catégorisation de hoarding dès lors que la dimension apparaissait à la YBOCS. L'acquisition des images s'est faite en tâche de repos conscient avec des séquences anatomiques puis fonctionnelles. Les aires cérébrales activées ont été identifiées grâce à l'effet BOLD (Blood Oxygen Level Dependent), et l'analyse des données ALFF (Amplitude of Low frequency Fluctuations) et fALFF (Fractional ALFF) a été possible grâce au logiciel SPM8.

**Résultats :** Nous retrouvons une activation des zones cérébrales spécifiques dans le hoarding : le COF (BA8 : Aire de Brodmann 8), la face antérieure du cortex préfrontal (BA10), le CPFDL (cortex pré-frontal dorso-latéral) (BA9) avec le gyrus frontal médio-inférieur (BA46, BA47) en ALFF ; ainsi que le cortex associatif somato-sensoriel (BA7) en fALFF. Ces observations ont été confirmées par notre étude de connectivité fonctionnelle retrouvant des liens plus importants entre les aires BA9 gauche (CPFDL) et BA 10 droit (cortex pré-frontal) chez les hoarding que chez les TOC non hoarding, ainsi qu'entre BA3 (cortex primaire somato-sensoriel) gauche et BA9 droit chez les hoarding que chez les contrôles.

De plus, des liens de connectivité fonctionnelle plus importants chez les hoarding que chez les autres TOC ont été retrouvés entre BA5 droit (associatif somato-sensoriel) et surtout BA46 gauche ; ainsi qu'entre BA9 gauche et BA18 gauche (associatif somato-sensoriel) : renforçant l'hypothèse d'un rôle important du CPFDL dans le hoarding dans le sens d'une hyperactivation.

Notons que nous retrouvons également des liens de connectivité fonctionnelle plus forts dans le hoarding que dans le TOC entre BA18 (cortex visuel secondaire) droit et BA30 (cortex cingulaire) gauche, mais aussi entre BA18 droit et BA35 (sillon rhinal du gyrus para-hippocampique) gauche, ainsi qu'une activation plus importante pour les hoarding que les contrôles entre BA13 (cortex insulaire) gauche et BA42 (cortex primaire auditif) gauche ; et l'activation spécifique pour le groupe hoarding de certaines zones de la JTP (Jonction Temporo-Pariétale) : le gyrus supramarginal (BA40), l'aire de Wernicke au niveau du gyrus temporal supérieur (BA22), et le gyrus angulaire (BA39).

**Conclusion :** L'ensemble de nos données cliniques et d'imageries cérébrales va dans le sens de la considération du hoarding disorder comme une pathologie à part entière, et non plus comme une sous-dimension du TOC. Nos données rejoignent celles de la littérature, ayant conduit l'individualisation du hoarding disorder en tant que pathologie distincte dans le DSM5. Cette distinction devrait permettre dans les années à venir la réalisation d'études permettant de mieux décrire cette pathologie et de proposer une personnalisation thérapeutique basée sur les études physiopathologiques.

**Mots clés :** hoarding disorder, trouble des accumulateurs compulsifs

