

Université de Montréal

**Effets électrophysiologiques d'une thérapie cognitivo-
comportementale pour traiter le syndrome de Gilles de
la Tourette et le trouble de tics chroniques**

par

Simon Morand-Beaulieu

Département de psychiatrie

Faculté de médecine

Mémoire présenté à la Faculté de médecine

en vue de l'obtention du grade de M.Sc.

en Sciences biomédicales

option Sciences psychiatriques

Août 2014

© Simon Morand-Beaulieu, 2014

Université de Montréal
Faculté des études supérieures et postdoctorales

Ce mémoire intitulé :
Effets électrophysiologiques d'une thérapie cognitivo-comportementale pour traiter le
syndrome de Gilles de la Tourette et le trouble de tics chroniques

présenté par :
Simon Morand-Beaulieu

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

Jean Séguin
président-rapporteur

Marc Lavoie
directeur de recherche

Françoise Maheu
membre du jury

Résumé

Les troubles des tics, comme le syndrome de Gilles de la Tourette et le trouble de tics chroniques, sont des conditions neuropsychiatriques impliquant des tics moteurs et/ou phoniques. En plus de nombreuses comorbidités, les patients qui en sont atteints ont aussi des difficultés neuropsychologiques, notamment au niveau de l'inhibition et des fonctions motrices. La thérapie cognitivo-comportementale permet d'améliorer les tics et la condition générale de ces patients. Nous avons donc enregistré, durant une tâche de compatibilité stimulus-réponse, les potentiels évoqués cognitifs et les potentiels de latéralisation motrice (lateralized readiness potential; LRP) chez 20 patients atteints de trouble des tic avant et après une thérapie cognitivo-comportementale, et chez 20 participants contrôles. Chez les patients atteints de trouble des tics, nos résultats ont révélé une apparition plus tardive de l'amorce du LRP moyenné par rapport au stimulus, une amplitude plus élevée du LRP moyenné par rapport à la réponse, et une suractivation frontale liée aux processus d'inhibition. Suite à la thérapie, le retard au niveau de la latence de l'amorce du LRP moyenné par rapport à la réponse est comblé et l'amplitude du LRP moyenné par rapport à la réponse est normalisée, mais pas la suractivation frontale liée à l'inhibition. Cela suggère donc que la thérapie induit une modification des processus prémoteurs de sélection et de préparation de la réponse, ainsi que des processus d'exécution motrice, mais n'altère pas la suractivation frontale reliée aux fonctions inhibitrices. Étant donnés ces résultats, nous suggérons que la thérapie cognitivo-comportementale induit une modification du fonctionnement des aires motrices du cerveau.

Mots-clés : Syndrome de Gilles de la Tourette, tics, potentiels évoqués cognitifs, potentiels de latéralisation motrice, électrophysiologie, thérapie cognitivo-comportementale

Abstract

Gilles de la Tourette syndrome and chronic tic disorder are two neuropsychiatric conditions involving motor and/or phonic tics. In the DSM, these two conditions are characterized as “tic disorders”. Patients with such diagnoses face numerous comorbidities, and also show multiple neuropsychological impairments, especially concerning inhibition and motor processing. Tic symptoms, as well as general condition, can be improved with a cognitive-behavioural therapy (CBT). To this end, we recorded, during a stimulus-response compatibility task, event-related potentials and lateralized readiness potentials in 20 patients with tic disorder and 20 healthy controls. Patients and controls were paired on age, sex and hand dominance. Our result revealed a delay in stimulus-locked lateralized readiness potential (LRP) onset latency, higher response-locked LRP peak amplitude and a frontal overactivation related to stimulus inhibition in GTS and CTD patients. Following CBT, stimulus-locked LRP onset latency and response-locked LRP peak amplitude were normalized, but the frontal overactivation related to inhibition processing remained unchanged. These results suggest that CBT induces a modification of pre-motor processes such as response selection and preparation, as well as motor processes like response execution, but does not affect cortical activation related to stimulus inhibition. Since we found a reduction in tic symptoms, as well as a normalization of stimulus-locked LRP onset latency and response-locked LRP peak amplitude, and because LRPs are partly generated by the supplementary motor area, we suggest that CBT leads to a modification of this structure’s functioning.

Keywords: Tourette syndrome, tics, event-related potentials, lateralized readiness potentials, electrophysiology, cognitive-behavioural therapy

Table des matières

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
Liste des tableaux.....	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations.....	ix
Remerciements.....	x
Chapitre 1 – Introduction.....	1
1. Description du trouble.....	1
1.1. Historique.....	1
1.2. Signes et symptômes.....	2
1.3. Comorbidité et évolution neurodéveloppementale.....	4
1.4. Prévalence.....	6
2. Étiologie.....	6
2.1. Héritéité et génétique.....	6
2.2. Neurobiologie et implication des réseaux cérébraux moteurs.....	7
2.3. Neurotransmetteurs.....	11
3. Neuropsychologie du trouble des tics.....	12
3.1. Attention, impulsivité et hyperactivité.....	12
3.2. Fonctions exécutives.....	13
3.3. Mémoire.....	17
3.4. Motricité : dextérité fine et coordination.....	18
4. Existe-t-il une stratégie de traitement efficace des troubles des tics?.....	20
4.1. Traitement pharmacologique.....	20
4.2. Thérapies cognitives et comportementales.....	21
5. Électrophysiologie du trouble des tics.....	28
5.1. La composante P200.....	29
5.2. Attention et mise à jour de la mémoire de travail dans le SGT : la composante P300.....	30
5.3. L'inhibition motrice est-elle associée au trouble des tics? La composante LPC frontale.....	33
5.4. Le rôle des aires motrices dans le trouble des tics : Les potentiels de latéralisation motrice (LRP).....	34
6. Objectifs.....	36
7. Hypothèses.....	37
7.1. Performance à la tâche.....	37
7.2. Amélioration des symptômes.....	37
7.3. Composantes électrophysiologiques.....	38

Chapitre 2 – Cognitive-behavioural therapy induces specific electrocortical changes in persistent chronic tic and Tourette’s disorder.....	40
1. Abstract.....	40
2. Introduction.....	42
3. Method.....	48
3.1. Participants.....	48
3.2. Clinical Assessment.....	50
3.3. Procedures.....	51
3.4. Electrophysiological recordings.....	53
3.5. EEG signal extraction.....	54
3.6. Statistical analyses.....	55
4. Results.....	57
4.1. Clinical comparison before and after CBT.....	57
4.2. Behavioural results.....	58
4.3. Event-Related Potentials.....	59
5. Discussion.....	68
5.1. The P300 component and the reaction times are sensitive to stimulus-response compatibility but not to tic symptoms.....	68
5.2. Overactivity of the frontal LPC and impulsivity in TD patients are not affected by treatment.....	69
5.3. The treatment has normalizing effects on motor processes in TD patients.....	70
6. Conclusion.....	73
7. Acknowledgements.....	74
8. Financial support.....	74
Chapitre 3 – Discussion.....	75
1. Synthèse des résultats.....	75
2. Performance à la tâche de compatibilité stimulus-réponse.....	76
3. Profil électrophysiologique des patients.....	77
3.1. La composante P300 et les processus attentionnels.....	77
3.2. Activité cérébrale liée à l’inhibition.....	78
3.3. Activité cérébrale liée aux fonctions motrices.....	80
4. La thérapie cognitivo-comportementale, le fonctionnement cérébral et le syndrome de Gilles de la Tourette.....	83
5. Discussion générale.....	85
6. Perspectives futures.....	88
Bibliographie.....	i
Annexe 1 – Enregistrement des potentiels évoqués.....	xix
Annexe 2 – Analyses statistiques supplémentaires.....	xx
Annexe 3 – Sélection des participants.....	xxvi

Liste des tableaux

Dans l'article « **Cognitive-behavioural therapy induces specific electrocortical changes in persistent chronic tic and Tourette's disorder** »

Table 1 - Socio-demographic and clinical characteristics 50

Table 2 - Pre-post comparison of clinical scales 58

Liste des figures

Directement dans le mémoire

Figure a – Composantes des LRP à l'étude 35

Dans l'article « Cognitive-behavioural therapy induces specific electrocortical changes in persistent chronic tic and Tourette's disorder »

Figure 1 – Design of the stimulus-response compatibility task 53

Figure 2 – ERP waveforms 62

Figure 3 – Gratton dip scalp topography of the incorrect negative activation 63

Figure 4 – sLRP scalp topography of the correct positive activation 64

Figure 5 – sLRP waveforms at electrode C3' 65

Figure 6 – rLRP scalp topography of the correct positive activation 66

Figure 7 – rLRP waveforms at electrode C3' 67

En annexe

Figure b – Composition de l'échantillon de patients atteints de trouble des tics xxvi

Figure c – Composition du groupe contrôle xxvii

Liste des abréviations

ADHD	<i>Attention deficit hyperactivity disorder</i>
BAI	<i>Beck Anxiety Inventory</i>
BDI	<i>Beck Depression Inventory</i>
BIS	<i>Barratt Impulsiveness Scale</i>
CBIT	<i>Comprehensive Behavioural Intervention for Tics</i>
CBT	<i>Cognitive-behavioural therapy</i>
CoPs	<i>Cognitive-psychophysiological therapy</i>
CPT	<i>Continuous performance task</i>
CSTC	<i>Cortico-striato-thalamo-cortical</i>
DRD2	<i>Dopamine receptor D2</i>
DSM	<i>Diagnostic and statistical manual of mental disorder</i>
EEG	<i>Electroencephalogram</i>
ERP	<i>Event-related potentials</i>
fMRI	<i>Functional magnetic resonance imaging</i>
GABA	<i>Acide γ-aminobutyrique</i>
GTS	<i>Gilles de la Tourette syndrome</i>
HRT	<i>Habit reversal therapy</i>
LED	<i>Light-emitting diode</i>
LPC	<i>Late positive component</i>
LRP	<i>Lateralized readiness potential</i>
OCD	<i>Obsessive-compulsive disorder</i>
rLRP	<i>Response-locked lateralized readiness potential</i>
rTMS	<i>Repetitive transcranial magnetic stimulation</i>
SGT	<i>Syndrome de Gilles de la Tourette</i>
sLRP	<i>Stimulus-locked lateralized readiness potential</i>
SMA	<i>Supplementary motor area</i>
SRC	<i>Stimulus-response compatibility</i>
TD	<i>Tic disorders</i>
TDA/H	<i>Trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité</i>
TOC	<i>Trouble obsessionnel compulsif</i>
TSGS	<i>Tourette Syndrome Global Scale</i>
TTC	<i>Trouble de tics chroniques</i>
VOCI	<i>Vancouver Obsessional Compulsive Inventory</i>
WCST	<i>Wisconsin card sorting test</i>
YGTSS	<i>Yale Global Tic Severity Scale</i>

Remerciements

J'aimerais d'abord remercier mon directeur de recherche, Marc, pour tout l'encadrement reçu au cours des deux dernières années, ainsi que pour la confiance qu'il m'a accordée en m'acceptant dans son équipe. Merci d'avoir cru en moi.

Merci également à mes collègues du Centre de recherche. Merci à Geneviève pour son aide constante et pour son ardeur au travail. Elle m'a ainsi forcé me dépasser constamment, et j'en suis très reconnaissant. Merci à Martine pour toutes les connaissances qu'elle m'a transmises, et qui ont grandement facilité mes études. Merci à Kieron d'avoir mis en place tout ce qui a permis la présente étude. Merci également à tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin durant ces deux années, et plus spécialement David, Karine, Nadia, Stéphanie, Bastien et Inès.

Je veux bien sûr remercier mes parents pour leur soutien constant, leur support émotionnel et financier, mais surtout pour leurs talents culinaires! Je ne serais jamais rendu où j'en suis sans vous. Merci également à mon frère, notamment pour cette habileté qu'il a de me faire sentir coupable lorsque je ne travaille pas.

Merci à mes amis qui ont parfois su s'intéresser à mes travaux, me forçant ainsi à maximiser mes capacités de vulgarisation. Merci aussi de me permettre de me changer les idées lorsque je suis submergé par le travail.

En terminant, je voudrais remercier tous les participants à notre étude. Sans eux, rien de ce qui suit n'aurait pu être fait. Merci pour votre temps et votre intérêt.

Chapitre 1 – Introduction

1. Description du trouble

1.1. Historique

Le nom du syndrome provient du médecin qui l'a décrit, le neurologue Georges Albert Édouard Brutus Gilles de la Tourette. Ce dernier a commencé ses travaux sur le sujet alors qu'il étudiait avec Jean-Martin Charcot, à l'hôpital de la Salpêtrière (Gilles de la Tourette, 1885). Le cas le plus célèbre qu'il ait exposé est celui de la marquise de Dampierre, qui avait été vue 60 ans plus tôt, par Jean Marc Gaspard Itard (Itard, 1825). Ce dernier a décrit les symptômes de cette patiente, qui incluaient des contractions convulsives dans les muscles des mains et des bras, des contorsions et des grimaces impliquant les muscles des épaules, du cou et de la face, et par l'expression de cris bizarres ou de mots grossiers et obscènes. Lors de la publication d'Itard, la marquise de Dampierre avait 26 ans. Gilles de la Tourette ne l'a pas connue directement, mais il rapporte que le Jean-Martin Charcot l'a vue à plusieurs reprises. Et même peu avant son décès, en 1884, les symptômes décrits par Itard étaient toujours présents chez la marquise.

Dans la première moitié du 20^e siècle, les principales théories expliquant les origines du SGT sont venues des psychanalystes. Pour expliquer les tics, Meige & Feindel (1902) avancent un manque de volonté et une instabilité mentale, et accordent beaucoup d'importance au processus d'imitation. Ils considèrent également les patients comme ayant un esprit infantile et narcissique. Ils vont même jusqu'à blâmer les parents qui laissent leurs enfants

tiquer, les qualifiant de faibles et insouciants. Toutefois, Meige & Feindel (1902) ont mis en évidence certains éléments qui sont en accord avec la conception actuelle du SGT, soit le caractère irrésistible de l'idée du tic, ce qui est en lien avec l'idée de sensation prémonitoire, et la présence d'obsessions et de compulsions qui sont présentes chez bien des patients. Ferenczi (1921) se montra en accord avec la conception infantile et narcissique de l'esprit des tiqueurs. Cependant, pour lui, les tics représentent un procédé auto-érotique, qui exprimerait des pulsions sexuelles refoulées.

Durant la seconde moitié du 20^e siècle, une avancée majeure concernant le SGT se produisit. La recherche se fit davantage empirique, en opposition avec ce qui a été mentionné dans le précédent paragraphe. Cette découverte consiste en l'utilisation de l'halopéridol pour traiter les tics. De nombreux articles furent publiés à ce sujet, d'abord par Jean-Noël Seignot (1961), et ensuite par Arthur et Elaine Shapiro (1968). Cela marqua un changement de mentalité au niveau du syndrome de Gilles de la Tourette, qui était auparavant vu comme un trouble uniquement psychologique, et traité par thérapie psychanalytique. Ainsi, on reconnaissait des bases neurobiologiques claires à ce syndrome, qui autrefois était vu comme un trouble fondamentalement psychiatrique. Cela introduisait également la notion de dysfonctionnement du système dopaminergique, notion qui est toujours d'actualité aujourd'hui.

1.2. Signes et symptômes

1.2.1. Signes cliniques et diagnostiques

Évidemment, les tics sont la composante la plus facilement observable du SGT. Un tic est une contraction musculaire rapide et répétitive qui se solde en un mouvement ou une

vocalisation involontaires (Sadock & Sadock, 2003). Les tics peuvent être soit moteurs ou phoniques. Ils sont ensuite catégorisés selon leur complexité; en tics moteurs simples, tics phoniques simples, tics moteurs complexes et tics phoniques complexes (The Tourette Syndrome Classification Study Group, 1993). Pour obtenir un diagnostic de syndrome de Gilles de la Tourette, une personne doit avoir plusieurs tics moteurs, et au moins un tic phonique. Il s'agit du principal diagnostic de la catégorie « troubles des tics » au sein du Manuel statistique et diagnostic des troubles mentaux (Diagnostic and statistic manual of mental disorders; DSM) (American Psychiatric Association, 2013). Les autres diagnostics de cette catégorie sont le trouble persistant de tics moteurs ou vocaux (avec désignation « tics moteurs uniquement » ou « tics vocaux uniquement »), trouble de tics provisoire, trouble de tics autrement spécifié, et trouble de tics non spécifié. Puisque la distinction entre le syndrome de Gilles de la Tourette et le trouble de tics chroniques ne repose que sur un critère nosologique, et non sur des fondements neurophysiologiques, ces deux conditions seront étudiées ensemble et regroupées sous l'appellation « trouble des tics » dans la présente étude.

Les tics ont tendance à atteindre un sommet de sévérité à l'âge de 10 ans, pour ensuite décroître durant l'adolescence (Leckman et al., 1998). Habituellement, les tics moteurs apparaissent avant les tics phoniques (Cohen, Leckman, & Bloch, 2013). De plus, à l'âge adulte, la grande majorité des patients ne présente que très peu de symptômes. Certains patients rapportent même ne plus avoir de tics (Leckman et al., 1998). Cependant, même s'ils ne pensent plus en avoir, une évaluation objective permet de détecter des tics chez ces patients (Pappert, Goetz, Louis, Blasucci, & Leurgans, 2003). Cela indique que les tics persistent à l'âge adulte, même si certains patients croient ne plus en avoir ou réussissent à les inhiber. L'évolution des symptômes du trouble des tics pourrait être liée à la maturation du cerveau. En

effet, Peterson, Staib, et al. (2001), qui ont observé un plus grand volume préfrontal chez les patients atteints du SGT, suggèrent qu'il pourrait s'agir d'un mécanisme de compensation pour mieux contrôler les tics. La présence des tics au cours de la vie pourrait donc causer une forme de plasticité cérébrale, entraînant une modification du volume des structures préfrontales, ce qui permettrait d'atténuer les symptômes.

1.2.2. Symptômes et sensations prémonitoires

Certains patients rapportent un sentiment d'inconfort, similaire à une certaine tension musculaire, qui survient avant un tic (Bliss, Cohen, & Freedman, 1980). Ce phénomène est appelé « sensation prémonitoire ». Les sensations prémonitoires sont souvent décrites comme une tension ou une sensation intrusive, focalisée ou généralisée, qui entraînent un individu à diminuer cette tension par la génération d'un tic (Rajagopal, Seri, & Cavanna, 2013). C'est aussi pourquoi on dit parfois que les tics sont semi-volontaires chez les patients atteints de trouble des tics. Les patients les sentent venir, ils peuvent les réprimer ou les contrôler pour un certain temps, mais la tension provenant des sensations prémonitoires finit par être désagréable, ou même douloureuse, et le patient doit produire son tic pour faire diminuer la tension.

1.3. Comorbidité et évolution neurodéveloppementale

La plupart du temps, les gens atteints du SGT ou du TTC sont aussi aux prises avec d'autres troubles concomitants. En effet, 90% des patients du SGT ont au moins un autre diagnostic psychiatrique (Freeman et al., 2000; Robertson, 2012). De plus, 36% des patients ont trois autres diagnostics, en plus du SGT (Robertson, 2012). Les troubles comorbides qui se retrouvent le plus souvent associés au SGT sont le trouble obsessionnel compulsif (TOC), le

trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H), les comportements d'automutilation, la dépression, l'anxiété et les troubles de la personnalité. On retrouve des symptômes liés au TDA/H chez la plupart des patients atteints du SGT, même si ces symptômes ne sont pas assez importants pour générer un diagnostic de TDA/H (Robertson, 2000). Souvent, les symptômes de TDA/H se développent avant l'apparition des symptômes de trouble des tics (Freeman et al., 2000). Plus encore, la sévérité du TDA/H à l'enfance est un facteur qui prédit la sévérité des tics à l'adolescence est des symptômes obsessionnels compulsifs au début de l'âge adulte (Peterson, Pine, Cohen, & Brook, 2001). Cela indique un patron développemental du SGT, avec les symptômes hyperactifs qui apparaissent d'abord, ensuite viennent les tics, puis les symptômes obsessionnels compulsifs se développent plus tard.

Ainsi, on rapporte qu'il y aurait jusqu'à 90% des patients atteints du SGT qui auraient des symptômes sous-cliniques du TOC, comme le besoin de symétrie ou de toucher à certains objets (Jummani & Coffey, 2009). Ainsi, certains auteurs voient les troubles obsessionnels compulsifs comme une partie intégrante du SGT (Robertson, 1989). Les obsessions et compulsions retrouvées au sein du SGT diffèrent toutefois de ceux qu'on peut observer chez des patients atteints uniquement d'un TOC. Chez les patients atteints du SGT, on retrouve beaucoup de compulsions concernant la vérification, le comptage, la répétition, la symétrie, le toucher, le besoin de se sentir bien (le *just right feeling*¹). Les patients atteints uniquement d'un TOC, quant à eux, rapportent davantage d'obsessions et de compulsions par rapport à la

¹ Le « *just right feeling* » représente le besoin que certains patients ont d'effectuer un tic ou une compulsion jusqu'à ce qu'ils se sentent bien. Il s'agit davantage d'un état mental que d'une sensation physique. On pourrait établir un continuum entre les sensations prémonitoires et le « *just right feeling* » : ce sentiment pourrait représenter l'état mental après avoir effectué le tic ou la compulsion, réduisant ainsi la tension créée par l'apparition de la sensation prémonitoire (Leckman, Walker, Goodman, Pauls, & Cohen, 1994).

propreté, la peur des germes et des bactéries, les peurs irrationnelles par rapport à la maladie. Ainsi, bien qu'il y ait probablement un lien génétique entre le SGT et le TOC, l'expression des symptômes obsessionnels compulsifs diffère entre les patients atteints du SGT et ceux atteints du TOC (Robertson, 2000).

1.4. Prévalence

Autrefois perçu comme un phénomène rare, le SGT est aujourd'hui reconnu comme étant assez fréquent. Une étude suédoise menée chez plus de 4000 enfants a trouvé que 0.6% des enfants en étaient atteints (Khalifa & von Knorring, 2003). De plus, 0.8% étaient atteints de tics moteurs chroniques, 0.5% de tics moteurs vocaux, et 4.8% de tics transitoires. Dans une recension des écrits comprenant plus de 400 000 individus, il est rapporté que la prévalence chez les enfants se situe autour de 1% (Robertson, 2008). Cette recension indique aussi que la prévalence varie selon la localisation géographique. Ceci est notamment vrai en Afrique, où la prévalence est bien moins élevée. Une récente méta-analyse indique que la prévalence chez les enfants serait de 0,77% (Knight et al., 2012). De plus, cette méta-analyse révèle une prévalence de 1,61% pour les personnes atteintes de TTC, et de 2,99% pour celles atteintes de tics transitoires. Ainsi, comme le suggère Robertson (2008), situer la prévalence à environ 1% semble bien représentatif de la réalité du syndrome de Gilles de la Tourette.

2. Étiologie

2.1. Hérité et génétique

On sait depuis longtemps qu'il y a une composante génétique dans les troubles des tics (Trousseau, 1873). En effet, quelques années avant la description du SGT par Georges Gilles

de la Tourette, Armand Trousseau avait fait la description de divers types de chorée, qui constituaient les tics qu'on retrouve dans le SGT. Il avait aussi remarqué que cette condition était transmise au sein d'une même famille. Une récente étude a trouvé que parmi les enfants atteints du SGT, 80% ont un proche parent qui est atteint de troubles psychiatriques, les plus communs étant les troubles des tics, la dépression et le TDA/H (Khalifa & von Knorring, 2005).

Plusieurs études ont tenté de trouver un gène lié à la transmission du SGT, mais, comme le rapporte O'Rourke, Scharf, Yu, & Pauls (2009), aucune étude n'a réussi à identifier clairement un gène qui serait en cause dans la transmission du SGT. Une étude a identifié le gène SLITRK1 comme candidat pour la transmission génétique du SGT (Abelson et al., 2005). Cependant, aucune étude n'a réussi à répliquer ce résultat avec un large échantillon. Certaines études ont également découvert une implication du gène du récepteur dopaminergique D2 (DRD2) (Comings et al., 1991; Herzberg et al., 2010; Lee et al., 2005). Ces résultats sont compatibles avec l'hypothèse dopaminergique du SGT. Les particularités du gène DRD2 au sein du SGT pourraient aussi être à la base des problèmes moteurs qu'on retrouve chez les patients.

2.2. Neurobiologie et implication des réseaux cérébraux moteurs

Le cortex et les structures sous-corticales sont reliés par une série de faisceaux parallèles, qu'on appelle boucles cortico-striato-thalamo-corticales (CSTC). Les troubles moteurs sont généralement expliqués par une atteinte de ces boucles. Les ganglions de la base influencent l'activité corticale, soit par la voie directe (du striatum vers le globus pallidus interne), ou la voie indirecte (du striatum, au globus pallidus externe, au noyau sous-

thalamique, au globus pallidus interne). Ainsi, les troubles hyperkinétiques résultent d'une suractivation corticale, soit par réduction de l'effet excitateur de la voie directe, soit par augmentation de l'effet inhibiteur de la voie indirecte (Felling & Singer, 2011). Chez les patients atteints du SGT, on retrouve une désorganisation globale du fonctionnement des circuits CSTC. Cela pourrait indiquer un déficit au niveau de la maturation du cerveau des patients atteints du SGT, alors qu'on retrouve des connexions plus fortes et plus nombreuses entre le cortex et les ganglions de la base chez les sujets sains (Worbe et al., 2012). Sowell et al. (2008) ont trouvé un amincissement cortical au niveau des portions sensorimotrices des circuits CSTC. L'amincissement du cortex sensorimoteur dorsal est d'ailleurs associé à une plus grande sévérité des tics. La portion dorsale du cortex sensorimoteur est responsable du contrôle du tronc et des extrémités, alors que la portion ventrale contrôle les muscles du visage, de la bouche et du larynx. Ainsi, un amincissement de la portion ventrale est lié à davantage de tics faciaux. Cette étude permet donc d'établir l'implication des portions motrices et sensorielles des circuits CSTC, dans la pathogenèse du SGT. En utilisant l'imagerie par résonance magnétique de diffusion, Cheng et al. (2013) ont montré plusieurs déficits au niveau de la connectivité entre différentes régions du cerveau chez les patients atteints du SGT. Ils ont notamment trouvé une quantité de connexion diminuée entre l'aire motrice supplémentaire et les ganglions de la base. Ces résultats pourraient indiquer un manque de maturation des faisceaux de matière blanche chez les patients atteints du SGT, ainsi qu'une atteinte des circuits CSTC. Il y a également un amincissement cortical au niveau des régions des représentations motrices et somatosensorielles, des régions qui sont liées à la génération des tics. Cet amincissement est aussi corrélé avec la sévérité des tics (Fahim et al., 2010).

On retrouve une hypertrophie des structures du système limbique chez les patients atteints du SGT. En effet, chez les patients, l'amygdale est 3,1% plus grosse et l'hippocampe est 5,8% plus gros que celui des contrôles. Aussi, on note que l'hypertrophie de certaines régions, dont la bordure médiane et de la section CA3 de l'hippocampe, ainsi que les sections médiane droite et latérale gauche de l'amygdale, est inversement corrélée à la sévérité des tics (Peterson et al., 2007). Les auteurs suggèrent que l'hypertrophie de ces régions soit en fait un mécanisme compensatoire, qui aiderait à diminuer la sévérité des tics et des symptômes liés au TOC et au TDA/H. Toutefois, il est important de noter qu'une autre étude a trouvé un résultat opposé, soit un plus petit volume de l'amygdale chez les patients atteints du SGT (Ludolph et al., 2008). Cependant, cette étude avait un plus petit échantillon de patients atteints du SGT (n = 17, en comparaison avec n = 154 dans l'étude de Peterson et al. (2007)), et les différences pourraient être dues au TDA/H comorbide qu'on retrouve chez les patients qui composent l'échantillon. Une récente recension des écrits rapporte que les patients atteints du SGT présentent un volume réduit du noyau caudé (Plessen, Bansal, & Peterson, 2009). De plus, une étude longitudinale a révélé que le volume du noyau caudé des enfants atteints du SGT est un prédicteur de la sévérité des tics et des symptômes obsessionnels compulsifs à l'âge adulte (Bloch, Leckman, Zhu, & Peterson, 2005). En effet, un noyau caudé plus petit durant l'enfance est associé à davantage de symptômes à l'âge adulte.

Comme dans plusieurs troubles hyperkinétiques, on retrouve au sein du SGT une augmentation de l'activité des régions motrices du cortex, dont le cortex prémoteur latéral et l'aire motrice supplémentaire (Eidelberg et al., 1997). Avant la génération d'un tic, il y a une activation de l'aire motrice supplémentaire, de l'operculum pariétal et d'un réseau d'aires paralimbiques, comprenant le cortex cingulaire et l'insula (Bohlhalter et al., 2006). Pour tenter

d'identifier les régions impliquées dans la génération des tics, une autre étude a observé la portion du cortex moteur qui s'active en synchronie avec un tic donné. Ils ont ensuite regardé quelles régions étaient co-activées avec celle-ci, pour identifier les générateurs des tics. Un groupe contrôle reproduisait des mouvements semblables à des tics, pour comparer leur activation cérébrale avec celle des patients atteints du SGT. Chez ces derniers, l'activité de l'aire motrice supplémentaire est davantage corrélée à l'activité du cortex moteur, en comparaison avec les participants contrôles. Ces résultats indiquent que l'aire motrice supplémentaire se retrouve suractivée chez les patients atteints du SGT avant et durant la production d'un tic. Les auteurs suggèrent que l'aire motrice supplémentaire pourrait être impliquée dans les sensations prémonitoires précédant les tics (Hampson, Tokoglu, King, Constable, & Leckman, 2009). De plus, chez des patients sains, il a été démontré qu'une stimulation de l'aire motrice supplémentaire avait pour effet d'induire un besoin de faire un mouvement (Fried et al., 1991). Ainsi, le rôle de cette région semble prépondérant au niveau de la génération des mouvements involontaires. Par ailleurs, plusieurs études rapportent qu'une application de la rTMS à basse fréquence (1 Hz) à l'aire motrice supplémentaire permet une diminution des tics (Kwon et al., 2011; Le, Liu, Sun, Hu, & Xiao, 2013; Mantovani et al., 2007; Mantovani et al., 2006). En utilisant la rTMS sur l'aire motrice supplémentaire à une fréquence plus élevée (5 Hz), Finis et al. (2013) ont réussi à induire des comportements d'échopraxie chez des participants sains. Ainsi, le rôle de cette région dans la génération des tics semble de plus en plus prépondérant et constitue un des nombreux marqueurs cible pour l'évaluation et le traitement du SGT.

2.3. Neurotransmetteurs

La dopamine est souvent mise en cause dans l'étiologie des troubles des tics. Au départ, si on a tenté d'expliquer ces conditions par une dysfonction du système dopaminergique, c'est surtout à cause de l'efficacité des médicaments antagonistes de la dopamine pour traiter les tics (Buse, Schoenefeld, Munchau, & Roessner, 2013). Cependant, plusieurs études récentes ont porté une attention directe au dysfonctionnement de ce système au sein du SGT. Chez ces patients, on retrouve davantage de récepteurs DRD2, ainsi que plus de transporteurs de la dopamine, dans les régions frontales, motrices, et prémotrices (BA 4, 6, 9, 10, 11) (Yoon, Gause, Leckman, & Singer, 2007). Aussi, Buse et al. (2013) mentionnent que la dopamine joue un rôle très important au niveau de la neurotransmission dans les régions impliquées dans la pathophysiologie du SGT, comme les circuits CSTC que nous avons précédemment décrits.

Les tics moteurs et vocaux sont aussi en lien avec ce dysfonctionnement dopaminergique. L'exacerbation de symptômes lors de périodes de stress pourrait notamment être expliquée par la relation entre l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien et les neurones dopaminergiques (Buse et al., 2013). De plus, la sévérité des tics est corrélée avec l'activation de certains noyaux dopaminergiques, comme la substance noire et l'aire tegmentale ventrale (Baym, Corbett, Wright, & Bunge, 2008). Les problèmes sensorimoteurs auxquels font face les patients atteints du SGT (sensations prémonitoires, hypersensibilité sensorielle, etc.) pourraient également être causés par un dérèglement de la neurotransmission dopaminergique (Buse et al., 2013).

L'adrénaline et la noradrénaline constituent d'autres neurotransmetteurs d'intérêt au sein de l'étiologie du SGT. En effet, la guanfacine et la clonidine, deux médicaments qui sont des agonistes des récepteurs adrénergiques α_2 , ont pour effet de diminuer la libération d'adrénaline et de noradrénaline. Leur efficacité pour traiter le SGT indique une implication des systèmes noradrénergiques dans l'étiologie de ce trouble (Lichter & Jackson, 1996).

D'autres neurotransmetteurs semblent jouer un rôle au sein du SGT. Parmi ceux-ci, on retrouve entre autres l'histamine (Karagiannidis et al., 2013), la sérotonine (Jijun et al., 2010), le GABA et l'acétylcholine (Tian et al., 2011), mais ces hypothèses restent à être validées.

3. Neuropsychologie du trouble des tics

3.1. Attention, impulsivité et hyperactivité

Les capacités attentionnelles sont souvent affectées chez les patients atteints d'un trouble des tics. Par contre, la forte comorbidité entre ces conditions et le TDA/H représente un obstacle quant aux conclusions qu'on peut tirer au niveau de l'attention. Une étude sur des patients atteints du SGT et du TDA/H a démontré des déficits au Continuous Performance Task (CPT), ce qui indique des difficultés au niveau de l'attention soutenue (Sukhodolsky, Landeros-Weisenberger, Scahill, Leckman, & Schultz, 2010). Toutefois, en comparant lors d'une tâche CPT, des patients atteints uniquement du SGT avec des patients atteints seulement du TDA/H, des patients comorbides (SGT+TDA/H) et des participants contrôles, Sherman, Shepard, Joschko, & Freeman (1998) ont trouvé que les patients atteints uniquement du SGT présentaient moins de problèmes d'attention soutenue et d'impulsivité que les patients atteints du TDA/H et les patients comorbides.

3.2. Fonctions exécutives

Les fonctions exécutives représentent un ensemble de processus cognitifs et d'habiletés comportementales, incluant le raisonnement, la planification, la résolution de problème, la flexibilité cognitive et l'inhibition, entre autres (Chan, Shum, Toulopoulou, & Chen, 2008). Plusieurs études rapportent des problèmes au niveau des fonctions exécutives chez les patients atteints du SGT (Channon, Pratt, & Robertson, 2003; Rasmussen, Soleimani, Carroll, & Hodlevskyy, 2009). Cependant, d'autres études ne rapportent pas de différences entre les patients et les participants contrôles quant à ces fonctions (Lavoie, Thibault, Stip, & O'Connor, 2007). Les différences peuvent être dues à plusieurs facteurs, dont la prise en compte des comorbidités, les tests utilisés et les fonctions à l'étude.

3.2.1. Inhibition

L'inhibition verbale semble être affectée chez les patients atteints du SGT. On retrouve des déficits au Hayling Sentence Completion Task chez des patients qui ne présentent pas de comorbidités (Channon, Crawford, Vakili, & Robertson, 2003; Channon, Gunning, Frankl, & Robertson, 2006; Channon, Pratt, et al., 2003; Crawford, Channon, & Robertson, 2005). Comme mentionné par Eddy, Rizzo, & Cavanna (2009), ces déficits pourraient indiquer qu'il existe dans le SGT une altération des fonctions d'inhibition qui est indépendante de la comorbidité avec le TDA/H.

Par ailleurs, dans certaines études comprenant des patients atteints du SGT qui ne présentent pas de comorbidité, on a trouvé un déficit à la tâche de Stroop (Eddy, Rickards, & Cavanna, 2012, 2013; Goudriaan, Oosterlaan, de Beurs, & van den Brink, 2006). De plus, l'étude d'Eddy et al. (2013) rapporte des déficits au niveau d'une tâche de Stroop

émotionnelle chez les patients atteints du SGT, lors de laquelle des mots neutres et négatifs sont écrits avec différentes couleurs, et où le participant doit nommer la couleur et non le mot. Une autre étude a également mis en lumière un déficit lors d'une tâche de Stroop, qui demeurait significatif, même en utilisant le TDA/H en covariance (Chang, McCracken, & Piacentini, 2007). Toutefois, d'autres études rapportent une performance normale à la tâche de Stroop chez des patients atteints du SGT sans comorbidité (Channon et al., 2009; Ozonoff & Jensen, 1999; Thibault, O'Connor, Stip, & Lavoie, 2009). L'étude de Channon, Pratt, et al. (2003) rapporte une performance intacte à la tâche de Stroop pour les patients atteints du SGT uniquement, mais mentionne également que les patients atteints du SGT et du TDA/H ont fait davantage d'erreurs que les participants contrôles. En contraste, l'étude de Sukhodolsky et al. (2010) a trouvé des déficits à la tâche de Stroop pour les enfants atteints du TDA/H, mais pas pour ceux atteints du SGT uniquement et ceux atteints à la fois du SGT et du TDA/H. Ainsi, pour le SGT, il est très difficile de tirer des conclusions quant aux fonctions d'inhibition telles que mesurées par la tâche de Stroop. Plusieurs facteurs pourraient expliquer les différences qu'on trouve entre les études, que ce soit la sévérité des symptômes des participants, la prise de médication ou le statut socio-économique.

Les tâches de type flanker peuvent être utiles pour étudier les capacités d'inhibition. Ce genre de tâche consiste en la présentation de 5 stimuli, et le participant doit inhiber les stimuli des côtés et ne prendre en compte que le stimulus du centre. Les stimuli des côtés peuvent être identiques au stimulus du centre (condition compatible), ou être différents, mais de la même modalité (condition incompatible) (Botvinick, Nystrom, Fissell, Carter, & Cohen, 1999). Les stimuli des côtés peuvent également être d'une modalité différente de celle du stimulus central (condition neutre) (Lamers & Roelofs, 2011). Certaines études ne rapportent aucune

différence entre les patients atteints du SGT et les participants contrôles aux tâches de type flanker (Channon et al., 2009; Channon et al., 2006). Crawford et al. (2005), quant à eux, ont démontré que les patients atteints du SGT performaient moins bien que les participants contrôles dans la condition incompatible de la tâche de type *flanker*. Bien qu'ils n'aient pas trouvé de déficits à la tâche de Stroop et à la tâche de type *flanker*, Channon et al. (2009) ont démontré que les adultes atteints uniquement du SGT performaient moins bien que les contrôles dans une tâche combinée Stroop-*flanker*.

Les études sur les troubles des tics comportant des tâches Go/NoGo sont aussi susceptibles de donner des résultats intéressants, à l'égard des capacités d'inhibition motrice. Toutefois, en testant des patients atteints du SGT qui ne prenaient pas de médication et qui ne présentaient pas de comorbidité, plusieurs études n'ont pas trouvé de différence entre les patients et les participants contrôles lors d'une tâche Go/NoGo (Ozonoff, Strayer, McMahon, & Filloux, 1994; Roessner, Albrecht, Dechent, Baudewig, & Rothenberger, 2008). Même dans certaines études où la comorbidité n'est pas contrôlée, la performance à la tâche Go/NoGo est aussi bonne chez les patients atteints du SGT que chez les participants contrôles (Draper, Jude, Jackson, & Jackson, 2013; Hershey, Black, Hartlein, Braver, et al., 2004; Serrien, Orth, Evans, Lees, & Brown, 2005; Watkins et al., 2005). Dans l'étude d'Eichele et al. (2010), les patients atteints du SGT ont la même précision à une tâche Go/NoGo que les participants contrôles, mais ils ont des temps de réaction plus lents. Les auteurs de cette étude croient qu'il pourrait s'agir d'un mécanisme d'adaptation qu'utilisent les patients atteints du SGT pour maintenir une bonne performance. D'un autre côté, certaines études font état d'une performance réduite des patients atteints du SGT, lors de tâches Go/NoGo. Une étude comprenant des patients atteints du SGT et de TOC a trouvé des déficits d'inhibition lors d'une tâche Go/NoGo

(Muller et al., 2003). Une autre étude, portant sur des patients sans comorbidité et sans médication (au moins 3 semaines avant l'étude), a révélé que les patients étaient plus lents et faisaient plus d'erreurs d'omissions lors des stimuli Go que les participants contrôles (Thomalla et al., 2014). Il est donc difficile de dresser un portrait sans équivoque quant à la performance des patients atteints du SGT lors de ce type de tâche. Si l'inhibition verbale semble clairement affectée au sein du SGT, il est moins évident d'établir le même constat dans le cas de l'inhibition motrice.

3.2.2. Planification

La planification est une habileté cognitive qui consiste en la capacité d'organiser l'activité mentale pour réaliser chacune des étapes nécessaires à l'atteinte d'un but précis (Owen, 1997). Au sein du SGT, on retrouve souvent une performance normale aux tests qui mesurent la capacité de planification, comme la Tour de Londres (Bailey, Carroll, Geffen, & Comerford, 2000; Goudriaan et al., 2006; Lavoie et al., 2007; Verte, Geurts, Roeyers, Oosterlaan, & Sergeant, 2005; Watkins et al., 2005) et la Tour d'Hanoï (Ozonoff & Jensen, 1999). Ainsi, les capacités de planification semblent intactes chez les patients atteints du SGT.

3.2.3. Flexibilité cognitive

La flexibilité cognitive fait référence à la capacité de modifier son schème cognitif en fonction des stimuli environnementaux (Scott, 1962). On peut aussi comprendre cette notion comme l'habileté à adapter ses stratégies cognitives pour faire face à des situations nouvelles ou inattendues (Moore & Malinowski, 2009). La flexibilité cognitive est souvent étudiée à l'aide du *Wisconsin Card Sorting Test* (WCST) (Berg, 1948). La plupart des études trouvent, chez les patients atteints du SGT, une performance au WCST comparable à celle des

participants contrôles (Bailey et al., 2000; Cirino, Chapieski, & Massman, 2000; Goudriaan et al., 2006; Lavoie et al., 2007; Ozonoff & Jensen, 1999; Verte et al., 2005). Par ailleurs, il semble que la présence d'un TDA/H comorbide n'influence pas la flexibilité cognitive (Brand et al., 2002; Cirino et al., 2000). Cependant, la performance au WCST est affectée chez les patients atteints du SGT qui ont des symptômes obsessionnels relatifs à la sexualité ou la religion et des compulsions de vérification (Matsuda et al., 2012). Toutefois, des déficits de flexibilité mentale ont également été démontrés en utilisant d'autres tâches (Watkins et al., 2005).

3.3. Mémoire

L'étude de Lavoie et al. (2007) a révélé des déficits au niveau de la mémoire non verbale chez les patients atteints de troubles des tics. En effet, ces derniers ont fait état d'un moins bon rappel au test de la figure de Rey pour les patients atteints du SGT ou du TTC, alors qu'ils n'avaient aucune difficulté à copier celle-ci. Certaines études démontrent également des problèmes au niveau de l'encodage et du rappel en mémoire à long terme et au niveau du rappel de listes de mots (Stebbins et al., 1995). De façon consistante, Channon, Crawford, et al. (2003) soulignent que les patients atteints du SGT performant moins bien que les participants contrôles lors d'une tâche de rappel d'histoire. Également, l'étude de Watkins et al. (2005) fait mention de problèmes au niveau de la mémoire spatiale chez les patients atteints du SGT.

En ce qui concerne la mémoire de travail, les résultats divergent. Dans une étude pilote comprenant 8 patients atteints du SGT et 10 participants contrôles, Hershey, Black, Hartlein, Barch, et al. (2004) n'ont pas trouvé de différence entre les 2 groupes quant à la vitesse ou la

précision lors d'une tâche de mémoire de travail. De plus, les auteurs indiquent que l'activité des régions frontales médianes, du thalamus gauche et des régions pariétales gauche était supérieure chez les patients atteints du SGT au cours de la tâche de mémoire de travail, et que ces activations devenaient comparables à celles de participants contrôles suite à une injection de levodopa. Aussi, l'injection de levodopa améliore la performance à la tâche de mémoire de travail, autant chez les patients atteints du SGT que chez les participants contrôles. Plusieurs études ne rapportent aucune différence entre les patients atteints du SGT et les participants contrôles par rapport à la vitesse et la précision des réponses lors d'une tâche de N-back, qui permet d'évaluer la mémoire de travail (Channon et al., 2006; Crawford et al., 2005). Cependant, d'autres études font mention de problèmes au niveau de la mémoire de travail (Stebbins et al., 1995). Fait important à noter, dans l'étude de Stebbins et al. (1995), le score à la tâche de mémoire de travail est inversement corrélé aux symptômes obsessionnels compulsifs. Il semble aussi que l'âge soit inversement corrélé à la performance lors d'une tâche de mémoire de travail (Rasmussen et al., 2009). Ceci implique que l'âge et les symptômes obsessionnels compulsifs sont des facteurs qui peuvent moduler la performance aux tâches de mémoire de travail. Ces facteurs devraient donc être pris en compte dans de futures études, pour dresser un portrait plus exact de cette fonction chez les patients atteints du SGT.

3.4. Motricité : dextérité fine et coordination

On retrouve des déficits moteurs au sein des troubles des tics. Cela n'est pas étonnant, étant donné les tics moteurs avec lesquels les patients doivent composer. Généralement, on ne retrouve pas de différence entre les contrôles et les patients atteints du SGT au niveau de la

vitesse motrice lors de tâches simples, comme le *Finger Tapping Test* (Buse et al., 2012; Eddy et al., 2009). Par contre, une étude, comprenant 14 patients atteints du SGT et de TOC, a trouvé que ceux-ci avaient une meilleure performance au *Finger Tapping Test*, pour la main dominante, que les contrôles auxquels ils étaient appariés (Muller et al., 2003).

Pour évaluer la dextérité fine et la coordination motrice au sein des troubles des tics, le test du *Purdue Pegboard* est souvent utilisé. Ainsi, plusieurs études rapportent de façon robuste, une performance plus faible à ce test pour les patients atteints de cette condition (Bloch, Sukhodolsky, Leckman, & Schultz, 2006; Margolis, Donkervoort, Kinsbourne, & Peterson, 2006; O'Connor, Lavoie, Stip, Borgeat, & Laverdure, 2008). Quant à eux, Sukhodolsky et al. (2010) ont trouvé un déficit au test du *Purdue Pegboard* uniquement pour les garçons, et seulement pour la main dominante. Toutefois, d'autres études ont fait état de performance intacte au test du *Purdue Pegboard* (Buse et al., 2012; Lavoie et al., 2007). Ces différences peuvent être expliquées par plusieurs facteurs. Selon l'étude de Bloch et al. (2006), une moins bonne performance au test du *Purdue Pegboard* est associée à une plus grande sévérité des tics à l'âge adulte. Aussi, dans l'étude de Buse et al. (2012), les scores au test du *Purdue Pegboard* sont inversement corrélés avec les scores des échelles mesurant les symptômes de TOC et de TDA/H. Ainsi, la sévérité des symptômes ainsi que les comorbidités des patients peuvent influencer les résultats et les conclusions de ces études. Donc, comme le mentionne Eddy et al. (2009), plus d'études futures seront nécessaires pour déterminer si ces déficits sont inhérents au SGT, ou s'ils sont dus aux effets d'une comorbidité avec le TDA/H.

Les fonctions visuomotrices, qui concernent la coordination des mouvements en fonction de l'information visuelle disponible, sont souvent évaluées à l'aide du *Beery Visual-Motor Integration Test* (VMI). Comme pour le *Purdue Pegboard*, on retrouve des études qui

rapportent un déficit chez les patients atteints du SGT (Bloch et al., 2006; Brookshire, Butler, Ewing-Cobbs, & Fletcher, 1994; Schultz et al., 1998), alors que d'autres ont trouvé une performance intacte chez ces patients (Chang et al., 2007; Sukhodolsky et al., 2010). L'étude de Bloch et al. (2006) mentionne qu'une mauvaise performance au VMI est associée à un moins bon fonctionnement psychosocial à l'âge adulte. Ainsi, différents facteurs psychosociaux pourraient être à l'origine des différences constatées entre les études.

4. Existe-t-il une stratégie de traitement efficace des troubles des tics?

4.1. Traitement pharmacologique

Tel que mentionné auparavant, le premier traitement pharmacologique utilisé pour traiter le SGT fut l'halopéridol. Encore aujourd'hui, ce médicament est utilisé, ainsi que plusieurs autres neuroleptiques. Une récente méta-analyse rapporte que l'halopéridol, le pimozide, la rispéridone et la ziprasidone sont tous efficaces pour traiter les tics, et qu'ils ne diffèrent pas significativement entre eux quant à leur efficacité (Weisman, Qureshi, Leckman, Scahill, & Bloch, 2013). De plus, cette méta-analyse a aussi démontré que les médicaments agonistes des récepteurs adrénergiques α_2 , comme la clonidine et la guanfacine, ont également un effet significatif dans le traitement des tics. Par surcroît, les résultats ont révélé que les médicaments agonistes des récepteurs adrénergiques α_2 sont plus efficaces pour traiter les tics lorsque les patients sont aussi atteints du TDA/H. Cependant, les neuroleptiques ont un effet plus marqué sur les tics. La différence moyenne standardisée est de 0.58 pour les neuroleptiques, et de 0.31 pour les agonistes des récepteurs adrénergiques α_2 . Il est toutefois

important de mentionner que les effets secondaires liés au traitement avec la clonidine sont moins importants que ceux causés par la prise de neuroleptiques (Leckman et al., 1991).

De plus, étant donné la comorbidité fréquente avec le TDA/H, il est possible qu'une médication soit nécessaire pour traiter ce dernier trouble. Les psychostimulants étant souvent le premier choix pour traiter le TDA/H, il y a lieu de se demander si cette médication pourrait avoir comme effet d'empirer les tics. Toutefois, comme le rapporte Erenberg (2005), en analysant des données de groupe, on ne perçoit pas d'augmentation significative des tics suite à la prise de psychostimulants pour traiter le TDA/H. Cependant, les tics pourraient empirer chez certains patients, pour lesquels les psychostimulants ne constitueraient pas un traitement efficace du trouble des tics.

Les traitements pharmacologiques ne sont pas la seule avenue pour traiter les troubles des tics. Bien qu'ils soient efficaces pour traiter les tics, ils sont aussi à la base de nombreux effets secondaires indésirables (Wile & Pringsheim, 2013). Pour contourner ce problème, des thérapies cognitives et comportementales ont été développées spécifiquement pour le traitement des tics, et elles offrent une alternative de traitement prometteuse aux patients atteints de trouble des tics.

4.2. Thérapies cognitives et comportementales

Les thérapies comportementales sont utilisées depuis plusieurs années pour traiter le trouble des tics, soit en remplacement d'un traitement pharmacologique ou en combinaison avec celui-ci. En plus de ne pas présenter les effets secondaires négatifs liés aux traitements pharmacologiques, les thérapies comportementales permettent de diminuer les tics de manière

comparable aux médicaments (McGuire et al., 2014). Les principaux types de thérapie sont le renversement d'habitudes (habit reversal), l'exposition avec prévention de la réponse et l'intervention comportementale exhaustive pour traiter les tics (comprehensive behavioral intervention for tics; CBIT). Un autre type de traitement sera décrit ici : la thérapie cognitivo-physiologique (CoPs).

4.2.1 Renversement d'habitude

La thérapie par renversement d'habitude, établie par Azrin & Nunn (1973), considère que les tics sont une habitude qui persiste par une forme de conditionnement et à cause d'une attention limitée portée aux tics. Pour contrôler les tics, ce modèle suggère l'apprentissage d'une réponse musculaire opposée au tic et une attention accrue envers les différentes étapes de la génération d'un tic. Selon ce modèle, on considère que la sensation prémonitoire qui précède le tic est un stimulus déplaisant qui crée une tension, et que la production du tic permet au patient de faire diminuer cette tension. Ce processus aboutit en un cycle de renforcement négatif (Hwang, Tillberg, & Scahill, 2012).

Pour commencer le traitement, on cible un tic qui présente une sensation prémonitoire claire et pour lequel une réponse concurrente peut facilement être établie. On peut ensuite appliquer la même méthode pour des tics plus complexes et plus dérangeants (Hwang et al., 2012). Une composante du renversement d'habitude consiste en un entraînement qui vise à porter une meilleure attention aux tics. On demande aux patients de porter une attention particulière à tout ce qui entoure le tic, soit la sensation prémonitoire en relation avec celui-ci, et les muscles impliqués dans sa production (van de Griendt, Verdellen, van Dijk, & Verbraak, 2013). L'identification de la sensation prémonitoire est une composante fondamentale du

renversement d'habitude, puisqu'elle permet au patient de se préparer à effectuer la réponse concurrente au lieu du tic (Hwang et al., 2012).

L'objectif de la réponse concurrente est d'effectuer un mouvement qui va pouvoir réduire la tension provenant de la sensation prémonitoire, tout en étant moins dérangeant et moins visible que le tic. Elle doit être choisie en fonction de ce qui aide le patient le plus possible. Ainsi, le but du renversement d'habitude est d'utiliser la réponse concurrente à chaque fois que le patient ressent une sensation prémonitoire, et avant que tic soit exécuté (Hwang et al., 2012).

La thérapie par renversement d'habitude constitue une avenue de traitement efficace pour les troubles des tics. Dans une récente revue de littérature, on rapporte que ce type de traitement entraîne une diminution des tics, comme indiqué par des améliorations au score global du YGTSS allant de 18% à 38% (Dutta & Cavanna, 2013). De plus, le renversement d'habitude s'est révélé plus efficace pour réduire les tics que la psychothérapie de soutien (Wilhelm et al., 2003).

4.2.2. Exposition avec prévention de la réponse

L'exposition avec prévention de la réponse est basée sur un principe de conditionnement semblable au renversement d'habitude, soit l'association entre la sensation prémonitoire et la baisse de tension lors de la production du tic. Le but de cette technique est donc de briser cette association (van de Griendt et al., 2013). L'habituation aux sensations prémonitoires est un des mécanismes qui sous-tend l'efficacité de ce type de traitement (Verdellen et al., 2008). Une étude a révélé que l'exposition avec prévention de la réponse était aussi efficace que le renversement d'habitude pour traiter les tics (Verdellen, Keijsers,

Cath, & Hoogduin, 2004). De plus, cette étude suggère que l'exposition avec prévention de la réponse soit utilisée comme une extension de la thérapie par renversement d'habitude. Par ailleurs, il est possible que les deux thérapies impliquent des mécanismes semblables. Dans chaque traitement, le patient doit tenter de résister aux sensations prémonitoires, ce qui peut entraîner une habitude à cette sensation (van de Griendt et al., 2013).

L'exposition avec prévention de la réponse a d'abord été utilisée pour traiter certains troubles anxieux, dont les phobies et les troubles obsessionnels compulsifs. Bullen & Hemsley (1983) appliquèrent les mêmes principes, mais pour traiter les tics. Près de 15 ans plus tard, Hoogduin, Verdellen, & Cath (1997) rapportaient les cas de 4 patients pour lesquels cette thérapie avait été efficace. Il y a eu une réduction de 68 à 83% des tics à la fin du traitement, et cette réduction était de 50 à 100% deux mois après le traitement. De plus, après le traitement, l'amélioration subjective de la condition de chaque patient était de 45 à 60%. Cependant, deux mois après le traitement, cette perception d'une condition améliorée avait diminué chez 3 patients. L'exposition avec prévention de la réponse semble aussi efficace pour traiter les comportements répétitifs au sein du SGT, qu'on pourrait aussi qualifier de tics complexes (Wetterneck & Woods, 2006; Woods, Hook, Spellman, & Friman, 2000).

4.2.3. Intervention comportementale exhaustive pour traiter les tics (CBIT)

Le CBIT, plus récent, est basé sur les principes du renversement d'habitudes. Le but de cette intervention est d'enseigner au des techniques pour gérer ses tics de manière efficace (Woods et al., 2008). Le CBIT inclut les principales composantes du renversement d'habitudes, soit l'entraînement qui vise l'attention portée aux tics et l'établissement d'une réponse concurrente. En plus des composantes du renversement d'habitude, le CBIT

comprend des techniques de relaxation et une intervention fonctionnelle qui aborde les situations qui influencent les tics. Cette intervention a pour but d'identifier les situations qui augmentent la sévérité des tics, en vue de développer des stratégies comportementales individualisées pour réduire l'influence de ces situations (Piacentini et al., 2010). Le CBIT inclut aussi une composante psychoéducative, où le thérapeute informe le patient à propos de certains aspects du SGT, dont l'évolution des symptômes, et l'origine génétique et neurobiologique du trouble (Wilhelm et al., 2012). L'efficacité de cette thérapie a été démontrée à plusieurs reprises (Piacentini et al., 2010; Rowe, Yuen, & Dure, 2013; Wilhelm et al., 2012) et fait maintenant partie intégrante des traitements recommandés par la *Tourette Syndrome Association* (TSA).

4.2.4. Thérapie cognitivo-psychophysiologique (CoPs)

La thérapie CoPs relève du modèle cognitivo-comportemental et psychophysiologique des tics d'O'Connor (2002), mis à jour par Lavoie, Leclerc, & O'Connor (2013). Selon ce modèle, les tics sont le résultat de facteurs cognitifs et psychophysiologiques. Parmi les facteurs cognitifs, on retrouve un style de planification surpréparé et perfectionniste, des sentiments de frustration et d'insatisfaction par rapport à soi, de l'hypovigilance face à son propre état sensoriel, ainsi que le désir de tout faire en même temps et de diviser son attention sur plusieurs tâches en même temps. Le style de planification des actions, particulier au SGT, est composé de croyances perfectionnistes. Cela mène les patients à tenter d'entreprendre trop de tâches en même temps, à avoir une pensée rigide et à ne pas se reposer. Il peut être très difficile pour eux de rester en place sans bouger. Ainsi, cette volonté d'accomplir plusieurs tâches en même temps est une conséquence directe du style de planification perfectionniste. Et puisque le patient s'impose beaucoup de pression pour parvenir à achever ses buts irréalistes,

il ressent de la frustration lorsqu'il échoue. Les situations de frustration sont intimement liées à la génération des tics. En effet, le modèle de O'Connor soutient que la frustration et l'insatisfaction peuvent mener à des situations où le risque de présenter des tics est plus grand. Par ailleurs, l'hypersensibilité sensorielle fait partie des caractéristiques du SGT (Belluscio, Jin, Watters, Lee, & Hallett, 2011). Selon O'Connor, cette hypersensibilité pourrait avoir des conséquences cognitives chez les patients. En effet, cela crée un sentiment de conscience de soi anormalement élevé, et mène à une hypervigilance par rapport à l'état sensoriel et l'image projetée. Le patient est très concerné par son image de soi, notamment lorsqu'il a des tics, et a peur du jugement des autres.

Les facteurs psychophysiologiques qui caractérisent le SGT sont une suractivation sensorimotrice, une tension musculaire chroniquement élevée, une difficulté à moduler le niveau d'activation, ainsi qu'une tendance à se fier aux rétroactions somato-sensorielles plutôt qu'à l'information proprioceptive visuomotrice pour moduler leur performance (O'Connor, 2002). D'abord, la suractivation sensorimotrice, qui est aussi liée à l'hypersensibilité sensorielle, cause une incapacité à rester calme. Chez les patients, cela entraîne la sensation de devoir toujours être en mouvement de façon similaire aux personnes atteintes du TDA/H. Les patients atteints du SGT font également face à une tension musculaire chroniquement élevée, et non seulement lors d'un tic. Cette tension pourrait être en partie expliquée par la surpréparation qu'on retrouve chez ces patients, ainsi que par leur difficulté à moduler la préparation des actions (O'Connor, 2002). O'Connor mentionne les patients atteints du SGT sont aux prises avec un cycle continu de tension, dans lequel les patients font un tic pour faire diminuer la tension créée par la sensation prémonitoire, mais maintiennent une tension musculaire élevée par le fait même. Aussi, la difficulté à moduler l'activation pourrait

entraîner des déficits dans certaines tâches complexes, qui requièrent une allocation contrôlée des ressources. Cette mauvaise régulation de l'activation pourrait être une conséquence du style de planification perfectionniste. Chez les patients atteints du SGT, on retrouve également un déficit quant à la capacité d'intégrer l'information visuomotrice dans la planification des mouvements. Cela entraîne les patients à utiliser davantage d'information somato-sensorielle et des sensations proprioceptives dans la planification et l'exécution de leurs mouvements (voir O'Connor (2002) pour une description détaillée du modèle).

Ainsi, la thérapie cognitivo-psycho-physiologique vise spécifiquement ces composantes pour parvenir à traiter le SGT (O'Connor, 2002, 2005). Au sein de cette thérapie, on retrouve d'abord les éléments traditionnels du renversement d'habitude, comme l'établissement d'une réponse concurrente et l'entraînement à porter une meilleure attention aux tics (O'Connor et al., 2001). Le programme de traitement inclut également une phase d'information à propos du trouble, de la relaxation musculaire et des exercices de discrimination musculaire, et de la restructuration cognitive et physiologique. Dans la phase d'information, le patient est informé des fondements de la thérapie, des causes et conséquences du SGT, et des traitements inappropriés pour traiter cette condition. Lors de l'entraînement visant à porter une meilleure attention aux tics, le patient est amené à s'auto-observer, à faire des exercices de contrôle et à identifier les situations où le risque d'avoir des tics est élevé. La phase de relaxation et de discrimination musculaire permet de prendre conscience de l'effet du traitement comportemental sur la suractivation motrice, de connaître les différents niveaux de tension musculaire de son propre corps, et d'apprendre des techniques de relaxation. Dans la phase finale, dite de restructuration, on applique le procédé du renversement d'habitude, soit de développer une réponse concurrente à un tic donné. Des modifications sont aussi apportées au

niveau du style de planification des actions et des croyances par rapport aux situations où le risque d'avoir des tics est élevé (O'Connor, 2005). Le modèle d'O'Connor suggère également une analyse de la topographie des tics, pour évaluer la disposition de ceux-ci, et l'utilisation de l'EMG pour quantifier objectivement la tension musculaire (O'Connor, 2002). La suractivation motrice décrite précédemment pourrait être liée à l'activité accrue du cortex moteur et de l'aire motrice supplémentaire qu'on retrouve chez les patients atteints du SGT. Cette activité accrue est influencée par un dérèglement des circuits CSTC chez ces patients (Felling & Singer, 2011). La thérapie CoPs cible donc spécifiquement des aspects comportementaux qui sont des causes directes de l'étiologie particulière du SGT.

Cette thérapie permet une réduction significative des tics. L'étude d'O'Connor et al. (2009) rapporte une amélioration d'environ 50% au score global du TSGS. De plus, la thérapie CoPs a aussi pour effet de compenser certains déficits moteurs, tel que démontré par une amélioration significative de la performance au *Purdue Pegboard* (O'Connor et al., 2008). Il a aussi été démontré que la thérapie CoPs pouvait normaliser l'activité électrocorticale lié à l'inhibition chez des patients atteints du SGT (Lavoie, Imbriglio, Stip, & O'Connor, 2011). Ainsi, il est non seulement pertinent d'étudier des mesures électrophysiologiques chez ces patients, mais aussi d'observer de quelle manière la thérapie agit sur ces mesures.

5. Électrophysiologie du trouble des tics

Les potentiels évoqués cognitifs (*event-related potentials*; ERP) agissent en tant que marqueurs de l'activité cérébrale. Ce type de signal est obtenu à partir d'un enregistrement électroencéphalographique continu, en moyennant un nombre suffisant d'essais pour faire diminuer le rapport signal/bruit. Les potentiels évoqués des patients atteints du SGT

présenteraient plusieurs anomalies, en comparaison avec ceux de participants sains. Aussi, de nombreuses études à propos des potentiels évoqués cognitifs chez les patients atteints du SGT ont fait mention de problèmes d'attention divisée ou d'attention accrue envers les stimuli distracteurs (Johannes, Wieringa, Nager, et al., 2001; van Woerkom, Roos, & van Dijk, 1994). Dans une tâche *oddball*², les patients atteints du SGT avaient une plus grande amplitude de l'onde N200 en réaction aux stimuli cibles, ce qui indique que les patients atteints du SGT ont besoin de faire un plus grand « effort attentionnel » pour parvenir à détecter les stimuli cibles (Johannes et al., 1997). Malgré les différences électrophysiologiques qu'on retrouve chez les patients atteints du SGT, leur performance aux tâches et leur temps de réaction est souvent comparable aux participants contrôles, que ce soit pour les tâches de type *oddball* (Johannes et al., 1997; Johannes et al., 2002) ou de compatibilité stimulus-réponse (Thibault et al., 2009), ce qui pourrait démontrer qu'il y a un mécanisme de compensation permettant de performer au même niveau que les participants contrôles, tout en ayant un patron d'activité électrocorticale différent d'eux.

5.1. La composante P200

Lors de tâches *oddball* ou de toute autre tâche comprenant des stimuli cibles et distracteurs, l'amplitude de la P200 est généralement plus élevée lors de l'apparition d'un stimulus cible (Luck & Hillyard, 1994). Également, une P200 de plus grande amplitude serait

² Dans une tâche *oddball* classique, on présente séquentiellement des stimuli. L'une de ces lettres est présentée plus fréquemment que l'autre, d'où le terme *oddball*. Les stimuli peuvent être visuels (figures abstraites, géométriques, dessins) ou auditifs. Pour créer l'effet *oddball*, il faut invariablement présenter de manière aléatoire les deux types de stimuli, avec une condition rare et une condition fréquente. Le participant doit appuyer sur un bouton lorsque la lettre fréquente est présentée, et appuyer sur un autre bouton lorsque la lettre rare est présentée (*motor oddball*). D'autres instructions demandent de compter les stimuli rares (*counting oddball*). Le stimulus rare induit une composante P300 plus importante que celle induite par la présentation du stimulus fréquent. En fait, plus le stimulus est rare, plus il induit une amplitude élevée et une latence tardive. Il est à noter que la modalité auditive ou visuelle n'affecte que peu l'effet de condition fréquent-rare. Cette tâche s'apparente aussi au paradigme du Continuous Performance Task (Luck, 2005).

le signe d'un traitement plus efficace d'un stimulus, dû à l'inhibition de l'information non pertinente (Smith, Johnstone, & Barry, 2004). Dans une tâche *oddball* auditive, une étude a trouvé une amplitude de la composante P200 auditive beaucoup plus élevée chez des patients atteints SGT ou du TDA/H, en comparaison avec un groupe contrôle (Oades, Dittmann-Balcar, Schepker, Eggers, & Zerbin, 1996). De plus, la distribution des pics d'amplitude de la P200 était plus antérieure chez ces deux groupes cliniques que chez les participants contrôles. Cependant, Thibault et al. (2008) n'ont pas trouvé de différence quant à la latence ou l'amplitude de la P200 dans une tâche *oddball* visuelle, en comparant des groupes SGT, SGT+TOC, TOC et contrôles.

Tel que mentionné précédemment, une des comorbidités principales des troubles des tics est le TDA/H. Chez ce groupe clinique, on a observé une amplitude moindre de la P200 durant une tâche Go/NoGo (Johnstone, Barry, Markovska, Dimoska, & Clarke, 2009; Smith et al., 2004). Ainsi, les symptômes d'hyperactivité et de déficit d'attention sont à prendre en compte dans les études de potentiels évoqués des troubles de tics, étant donné leur influence sur les données électrophysiologiques.

5.2. Attention et mise à jour de la mémoire de travail dans le SGT : la composante P300

La P300 est une composante électrophysiologique de polarité positive, qui apparaît approximativement entre 250 et 500 ms après la présentation d'un stimulus. La latence de la P300 représente généralement le temps nécessaire pour évaluer et catégoriser le stimulus (Kutas, McCarthy, & Donchin, 1977), alors que l'amplitude de cette composante est influencée par la probabilité d'apparition d'un stimulus et la mise à jour de la mémoire de

travail. Elle sert aussi de marqueur pour l'allocation des ressources attentionnelles (Luck, 2005). Une étude a d'ailleurs montré que les patients atteints du SGT présentaient un délai au niveau de la latence de la P300, lors du traitement de stimuli incompatibles, durant une tâche de compatibilité stimulus-réponse³ (Thibault et al., 2009). Par ailleurs, lorsque la tâche à réaliser implique à la fois les modalités auditives et visuelles, les patients atteints du SGT démontrent une amplitude P300 réduite face aux stimuli auditifs, ce qui indiquerait une allocation des ressources attentionnelles altérée au sein du SGT ainsi qu'un déficit au niveau de l'attention divisée (Johannes, Wieringa, Nager, et al., 2001). Dans l'étude de Johannes et al. (1997), lorsque le stimulus cible est facilement identifiable parmi les distracteurs, on ne retrouve pas de différence entre les patients atteints du SGT et les participants contrôles au niveau de la performance et de la P300. Cependant, lorsque le stimulus cible est entouré de plusieurs items distrayants, et qu'on doit scanner chaque item, un à un, les patients atteints du SGT démontrent une performance réduite, accompagnée d'un délai de la P300. Dans une tâche de rappel de mots à caractère émotionnel, les participants contrôles présentaient une amplitude P300 plus élevée en comparaison avec les patients atteints de TOC ou de SGT, pour les mots déjà visionnés (Johannes, 1999). Cela indique que ces patients utilisent un mécanisme différent pour se rappeler les mots à connotation émotive.

Toutefois, certaines études n'ont pas détecté de différence entre les potentiels évoqués des patients atteints du SGT et les participants contrôles. Dans l'étude de Johannes et al. (2002), qui utilise une tâche de *oddball* motrice, il n'y a pas de différence entre ces deux

³ La tâche de compatibilité stimulus-réponse est une tâche cognitive où, par exemple, les stimuli présentés sont des flèches de couleur. Pour une flèche bleue, on appuie sur la touche correspondant à la direction de la flèche (condition compatible), alors que pour une flèche noire, on appuie sur la touche opposée à la direction de la flèche. Cette tâche peut aussi contenir une composante d'inhibition : on ne donne pas de réponse lorsque la flèche est rouge.

groupes par rapport à la composante P300. Cette inconstance des résultats dans la recension pourrait être due aux effets de la comorbidité, qui n'est que peu contrôlée dans beaucoup d'études sur le SGT. En utilisant une tâche *oddball* visuelle sans réponse motrice, l'étude de Thibault et al. (2008) a démontré que les patients atteints du SGT présentaient un effet *oddball* en P300 plus grand, et une amplitude plus élevée face aux stimuli cibles que les participants contrôles. Aussi, les symptômes obsessionnels compulsifs avaient pour effet de diminuer l'effet *oddball*. De plus, la présence de TDA/H peut moduler les potentiels évoqués. Dans une tâche *oddball* auditive, un groupe constitué de patients atteints de SGT et de TDA/H présentait une latence de la P300 réduite, en comparaison avec un groupe contrôle, alors qu'il n'y avait pas de différence au niveau de la latence entre le groupe atteint uniquement du SGT et le groupe contrôle (Zhu et al., 2006). De plus, le groupe de patients atteints du SGT sans TDA/H avait une amplitude réduite par rapport au groupe contrôle, aux électrodes frontales, centrales et pariétales (Fz, Cz, C3, C4, Pz), alors que le groupe de patients atteints du SGT avec TDA/H n'avait qu'une amplitude inférieure au groupe contrôle uniquement pour l'électrode du vertex (Cz). Cependant, une autre étude utilisant une tâche *oddball* auditive n'a pas trouvé de différence d'amplitude de la P300 entre des patients sains et des patients atteints à la fois du SGT et du TDA/H (Rothenberger et al., 2000). Cette étude n'étudiait toutefois que la P300 à deux électrodes pariétales (P3 et P4), ce qui peut en partie expliquer les disparités obtenues. Les tailles d'effet relatives aux différences entre les groupes étaient faibles pour ces deux électrodes (P3 : $d=.065$, P4 : $d=.147$). Peut-être qu'une différence aurait pu être trouvée à des sites plus antérieurs. Une autre étude, utilisant une tâche semblable, a aussi trouvé une P300 intacte chez les patients atteints du SGT (van de Wetering, Martens, Fortgens, Slaets, & van Woerkom, 1985). Cette étude présentait toutefois des tailles d'effet plus grandes, allant de

$d=.523$ à $d=.641$. Ici, les différences peuvent être dues à un manque de puissance; cette étude ne comportant que 6 patients et 16 participants contrôles. Un échantillon plus grand pourrait donc permettre d'observer une possible différence entre les deux groupes. Par ailleurs, il faut aussi mentionner que les protocoles *oddballs* P300 sont peu spécifiques aux troubles psychiatriques et nous retrouvons souvent une baisse généralisée d'amplitude, quel que soit la modalité (auditive ou visuelle) ou le groupe clinique. On retrouve cette baisse d'amplitude dans la schizophrénie (Ford, White, Lim, & Pfefferbaum, 1994), la dépression (Gangadhar, Ancy, Janakiraniah, & Umapathy, 1993; Roschke & Wagner, 2003) ou le TDA/H (Szuromi, Czobor, Komlosi, & Bitter, 2011). Nous suggérons donc une tâche expérimentale plus écologiquement reliée au cœur de la problématique des patients atteints du trouble des tics, soit une tâche de compatibilité stimulus-réponse, en vue de mesurer l'inhibition motrice et le fonctionnement électrocortical associé à la motricité.

5.3. L'inhibition motrice est-elle associée au trouble des tics? La composante LPC frontale

L'inhibition motrice est bien entendu un sujet au cœur de la recherche sur le SGT. Cela est normal, étant donné que la principale caractéristique des patients est de ne pas être en mesure d'inhiber des mouvements involontaires. Si, tel que mentionné précédemment, plusieurs études rapportent une performance normale de la part des patients atteints de trouble des tics lors de tâches d'inhibition, l'activité cérébrale liée à cette fonction diffère de celle des participants sains. De manière générale, on considère que le cortex préfrontal est impliqué dans les processus d'inhibition, et cela a notamment été prouvé lors de l'inhibition de stimuli NoGo (Chikazoe, 2010; Tsujimoto et al., 1997). Il a été démontré que les patients atteints de troubles de tics présentaient une *NoGo Anteriorization (NGA)* plus antérieure que les

participants contrôles, ce qui indique que ces patients doivent recruter davantage de ressources au niveau du cortex frontal pour correctement inhiber certains stimuli (Johannes, Wieringa, Mantey, et al., 2001; Thibault et al., 2009). De plus, Serrien et al. (2005) ont identifié un réseau frontomédian suractivé chez les patients atteints du SGT, à la fois lors de la suppression volontaire des tics et lors de l'inhibition d'un mouvement volontaire dans le cadre d'une tâche Go/NoGo. Ils en concluent que la suractivation de ce réseau est adaptative chez les patients atteints du SGT, et qu'elle permet aux patients un meilleur contrôle des tics et une performance normale lors des tâches d'inhibition.

5.4. Le rôle des aires motrices dans le trouble des tics : Les potentiels de latéralisation motrice (LRP)

Les LRP constituent une mesure de l'activité électrocorticale reliée à la préparation et l'exécution d'un mouvement volontaire (Coles, 1989). Les LRP sont générés, au moins en partie, par le cortex moteur primaire (Coles, 1989; Miller & Hackley, 1992; Praamstra, Schmitz, Freund, & Schnitzler, 1999; Requin & Riehle, 1995), ainsi que par le cortex cingulaire et l'aire motrice supplémentaire (supplementary motor area; SMA) (Rektor, 2002). Plusieurs éléments provenant des LRP permettent d'analyser différentes composantes du traitement moteur.

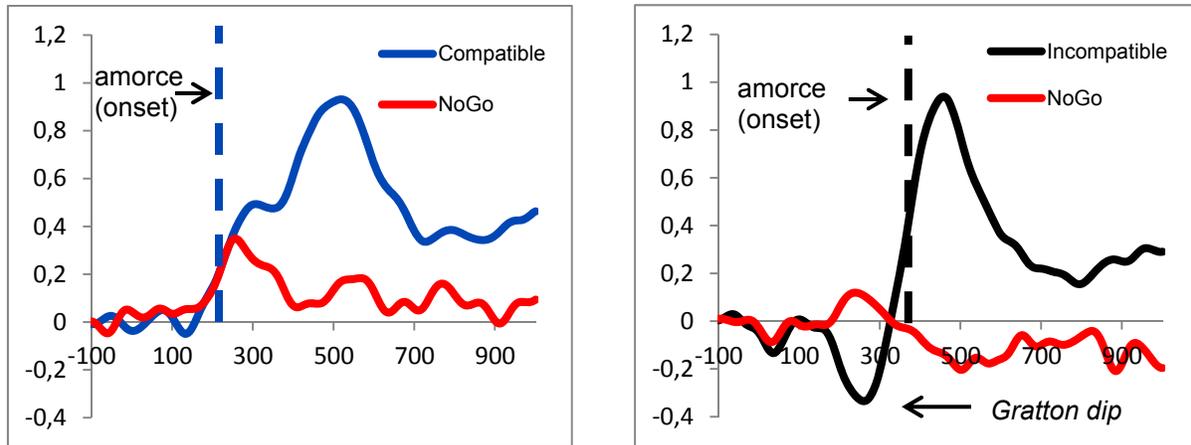


Figure a : Composantes des LRP à l'étude. Démonstration graphique de l'activation incompatible (*Gratton dip*) et de l'amorce des LRP.

L'amorce du LRP, qu'on appelle « *onset* », suit la sélection de la réponse et débute lors de l'initiation de la programmation motrice (Masaki, Wild-Wall, Sangals, & Sommer, 2004). L'amorce est donc une mesure de préparation motrice. L'activation incorrecte (*Gratton dip*) est une déflexion négative qui survient lors de stimuli incompatibles, et représente l'activation initiale de la réponse incorrecte (Gratton, Coles, Sirevaag, Eriksen, & Donchin, 1988). Cette activation incorrecte est ensuite corrigée et le LRP apparaît ensuite, mais avec un délai. Cela explique donc que l'amorce du LRP soit retardée lors de stimuli incompatibles (Masaki, Takasawa, & Yamazaki, 2000).

Peu d'études ont utilisé les LRP pour étudier les troubles des tics. L'étude de Johannes, Wieringa, Mantey, et al. (2001), qui s'attardait aux LRP dans une tâche de type Go/NoGo, n'a pas détecté de différence entre le groupe SGT et le groupe contrôle au niveau de la latence de l'amorce du LRP. Cependant, dans leur étude, les stimuli Go n'étaient pas séparés en deux conditions (compatible et incompatible), ce qui est peut-être la cause de l'absence de différence entre les deux groupes. Quant à eux, Thibault et al. (2009) ont obtenu un résultat différent en utilisant une tâche de compatibilité stimulus-réponse avec une dimension

Go/NoGo. Leurs résultats indiquent qu'il n'y a pas de différence entre les participants contrôles et les patients SGT au niveau de l'amorce du LRP pour les stimuli compatibles, mais que les patients SGT ont une amorce du LRP plus rapide que les participants contrôles pour les stimuli incompatibles. En fait, ils ont trouvé que l'incompatibilité du stimulus n'influencait pas la latence de l'amorce du LRP chez les patients atteints du SGT.

6. Objectifs

Les objectifs de la présente recherche sont de caractériser les composantes psychophysologiques du syndrome de Gilles de la Tourette et du trouble de tics chroniques. Tel que mentionné précédemment, plusieurs études neuropsychologiques rapportent des déficits chez les patients atteints de trouble des tics durant certaines tâches concernant l'inhibition et de la motricité. Nous souhaitons donc observer de quelle manière cela se répercute sur l'activité corticale de ces patients. Pour ce faire, l'étude des potentiels évoqués cognitifs et des LRP devraient nous donner un éclairage intéressant, des particularités électrocorticales de ces patients.

Cette recherche vise également à étudier les effets psychophysologiques de la thérapie CoPs. L'effet de la thérapie sur l'activité cérébrale des régions motrices sera d'un intérêt particulier, étant donné leur implication dans le trouble des tics, notamment au niveau de la génération des tics et des sensations prémonitoires.

7. Hypothèses

7.1. Performance à la tâche

Les patients atteints de trouble des tics⁴ devraient performer aussi bien que les participants contrôles lors de la tâche de compatibilité stimulus-réponse. L'étude de Thibault et al. (2009), dans laquelle la même tâche était utilisée, n'a pas révélé de différence à ce niveau entre les deux groupes. Par ailleurs, bien qu'ils n'aient pas trouvé de différences significatives entre les groupes quant aux temps de réaction, les auteurs mentionnent que les patients atteints du SGT tendaient à être plus rapides que les participants contrôles. On peut donc s'attendre à ce que les patients atteints de trouble des tics soient au moins aussi rapides que les participants contrôles, mais ils ne devraient assurément pas être plus lents.

7.2. Amélioration des symptômes

La thérapie CoPs ayant déjà fait ses preuves (O'Connor et al., 2009), on s'attend donc logiquement à ce que les tics des patients soient significativement améliorés, notamment au niveau de la sévérité, de la fréquence et de l'intensité de ceux-ci. On peut également entrevoir une réduction des niveaux d'anxiété et de dépression suite à la thérapie, démontrant une amélioration de la condition globale des patients, de façon compatible avec les études passées. Cependant, le score aux échelles mesurant l'impulsivité et les symptômes obsessionnels compulsifs ne devraient pas être significativement changés après la thérapie, étant donné que la thérapie CoPs ne vise pas directement la modification de ces composantes du trouble des tics.

⁴ Voir l'annexe 3 pour une description détaillée de la sélection des patients atteints de trouble des tics et des participants contrôles.

7.3. Composantes électrophysiologiques

7.3.1. P300

Au niveau de la P300, on pourrait prévoir un délai de la latence de la P300 chez les patients atteints de troubles des tics, tel qu'obtenu par Thibault et al. (2009) en utilisant la même tâche de compatibilité stimulus-réponse. Également, si les patients SGT présentent un tel délai d'apparition de la P300, nous posons l'hypothèse que ce délai sera réduit après la thérapie. Concrètement, cela dénotera une chronométrie différente dans les processus liés à l'évaluation et à la catégorisation des stimuli chez le groupe clinique, avec une normalisation de ces processus suite à la thérapie. En parallèle, l'amplitude de la P300 reflète l'allocation des ressources attentionnelles et la mise à jour de la mémoire de travail (Luck, 2005). Conformément aux résultats de Thibault et al. (2009), qui utilisaient la même tâche que celle utilisée dans le présent travail, on ne s'attend pas à observer de différences entre les groupes quant à l'amplitude de la P300. Cela indiquerait donc que les patients avec le trouble des tics n'ont pas de difficulté au niveau de la mémoire de travail et de l'allocation des ressources attentionnelles.

7.3.2. Late positive component (LPC)

De manière générale, les études qui utilisent des tâches mesurant l'attention et l'inhibition (compatibilité stimulus-réponse, Go/NoGo, *flanker*, etc.) ne s'attardent pas aux potentiels évoqués tardifs. La plupart des études, utilisant ce type de tâches, ciblent les composantes qui apparaissent plus tôt, comme la N200 et la P200. Ces études citent même souvent la P300 comme une composante tardive. Cependant, nos travaux avec une population clinique nous permettent de suggérer que les composantes plus tardives génèrent également

une information pertinente, à tout le moins, chez cette population. Bien que cette donnée ne soit pas analysée dans l'étude de Thibault et al. (2009), les graphiques de potentiels évoqués démontraient bien une activité supérieure chez les patients atteints du SGT après l'apparition de la P300. Notre hypothèse concernant cette composante est donc qu'il y aura une activité plus élevée chez les patients atteints de trouble des tics que chez les contrôles au niveau de la LPC, notamment lors de la condition NoGo. Nous posons également l'hypothèse que cette suractivation ne sera pas modifiée par la thérapie, puisque celle-ci correspondrait à un mécanisme de compensation chez les patients atteints de trouble des tics. Si ce fonctionnement altéré de l'activité cérébrale permet à ces patients d'avoir une bonne performance aux tâches d'inhibition, il est raisonnable de proposer qu'il ne soit pas sensible à la thérapie.

7.3.3. Les Potentiels de latéralisation motrice (ou *Lateralized Readiness Potentials LRP*)

Au niveau des LRP, nous prédisons que les patients atteints de trouble des tics démontreront un patron d'activation reflétant une entrave à la modulation de leur réponse motrice. Conformément aux résultats de Thibault et al. (2009), il est attendu que les patients ne présenteront pas l'effet de compatibilité du stimulus au niveau de la latence de l'amorce du LRP.

Nous posons également l'hypothèse que l'amplitude du LRP sera plus élevée chez les patients, ce qui serait conforme aux nombreuses études de neuroimagerie qui ont révélé une suractivation des régions motrices chez des patients SGT. La thérapie devrait permettre de normaliser les tics ainsi que l'activité de ces régions corticales associées, entre autres, à l'aire motrice supplémentaire, une région candidate pour la génération des tics.

Chapitre 2 – Cognitive-behavioural therapy induces specific electrocortical changes in persistent chronic tic and Tourette’s disorder

1. Abstract

Background. Tic disorders, such as Gilles de la Tourette syndrome and persistent tic disorder, are neuropsychiatric conditions involving impaired motor control. Hence, patients show repetitive unwanted muscular contractions in one or more parts of the body. A cognitive-behavioural therapy, with a particular emphasis on the psychophysiology of tic expression and motor activation, can improve these tic symptoms.

Methods. To study therapy effects on cortical activation, we recorded event-related potentials (ERP) and lateralized readiness (LRP) potentials before and after cognitive-behavioural therapy, in 20 patients with tic disorders, matched to 20 healthy control participants, during a stimulus-response compatibility inhibition task. The cognitive-behavioural therapy included information, awareness training, relaxation, muscle discrimination, cognitive restructuring and relapse prevention strategies.

Results. Our results revealed that tic disorders patients had delayed stimulus-locked LRP onset latency, larger response-locked LRP peak amplitude, and an overactivity of frontal regions during stimulus inhibition processing. Both stimulus-locked LRP onset latency and response-locked LRP peak amplitude normalized after cognitive behavioural therapy. However, the frontal overactivation related to inhibition remained unchanged after cognitive-behavioural therapy.

Conclusions. These results imply specific modifications of motor processes following cognitive-behavioural therapy, while the inhibition processes remained unchanged. The increased synaptic load in primary, lateral and supplementary motor areas might alter tic disorders patients' ability to regulate voluntary movements. Since LRPs are partly generated by the supplementary motor area, and combined with a reduction in tic frequency and improvements of specific lateralized readiness potential components, we propose that cognitive-behavioural therapy induced a physiological modification in supplementary motor area's functioning.

Keywords: Gilles de la Tourette syndrome, tics, cognitive-behavioural therapy, event-related potentials, lateralized readiness potentials

Abbreviations: CBT: cognitive-behavioural therapy; CTSC: cortico-striato-thalamo-cortical; ERP: event-related potentials; GTS: Gilles de la Tourette syndrome; SMA: supplementary motor area; SRC: stimulus-response compatibility; TD: tics disorders; CoPs: cognitive-physiological therapy

2. Introduction

Individuals with the Gilles de la Tourette syndrome (GTS) are affected by multiple motor tics and at least one phonic tic, which must be present for at least one year. In parallel, persistent tic disorder involves motor or phonic tics, but not both. Tics can be either simple or complex. Simple tics are defined as repetitive non-voluntary muscular contractions in one or more parts of the body. They include blinking, cheek twitches, head or knee jerks, shoulder shrugs, etc. Complex tics may take the form of self-inflicted repetitive actions such as nail biting, hair pulling, head slapping, face scratching, teeth grinding, tense-release hand gripping cycles, or finger twiddling (American Psychiatric Association, 2013).

Cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) circuitry malfunctions are often mentioned in the etiology of tic disorders (TD) (Albin & Mink, 2006; Singer & Minzer, 2003). A recent fMRI study revealed that GTS patients showed greater activity in motor pathways of CSTC circuitry, including sensorimotor cortex, putamen, pallidum, and substantia nigra, combined with weaker activity in portions of CSTC circuits that exert top-down control over motor pathways (Wang et al., 2011). Functional neuroimaging also identified the supplementary motor area (SMA) as a key cortical region in tic generation (Bohlhalter et al., 2006; Hampson et al., 2009; Wu et al., 2014). Current findings also showed that the SMA might be involved in sensory urges preceding tics. For instance, in healthy patients, stimulation of the SMA leads to an urge to perform a movement (Fried et al., 1991), while GTS patients showed a greater activation in the SMA prior to tic onset (Hampson et al., 2009). Therefore, the role of the SMA in tic generation might be to initiate the urge to perform a tic and could give an essential clue in a multimodal treatment strategy.

In order to follow rapid processing of motor-related brain response, and to assess cognitive, behavioural and physiological processes, we propose the use of event-related potentials (ERPs). ERPs are thought to index responses associated with sensory, cognitive or motor events in real time (Luck, 2005). ERPs are extracted from EEG recordings with an averaging procedure, in relation to a stimulus (stimulus-locked) or a motor event (response-locked). The high temporal resolution of ERPs allows to track various levels of the information processing stream and can serve as cognitive and physiological markers (Coles, 1989), which might be useful to assess the particular case of TD.

ERP studies focusing on TD have found a larger amplitude of the P300 in an *oddball* task (Thibault et al., 2008) and delay of that component in a stimulus-response compatibility (SRC) inhibition task (Thibault et al., 2009), which show respectively an overactivity of specialized cortical areas in relation to attentional processes and a delay in stimulus evaluation and categorization. In an ERP experiment recorded during a Go/NoGo task, TD patients showed an increased frontal electrocortical activity in response to a NoGo stimuli (Johannes, Wieringa, Mantey, et al., 2001; Serrien et al., 2005). Some investigators proposed that this frontal overactivation, in response to motor inhibition demand, could be the result of an adaptive mechanism, compensating for diminished motor inhibitory control (Serrien et al., 2005).

Also, lateralized readiness potentials (LRP), which are a subtype of motor ERP derived from the readiness potential, can yield significant information on preparation and executions of movements (Coles, 1989). Several experiments showed that LRPs have generators located in the primary motor cortex (Coles, 1989; Miller & Hackley, 1992; Praamstra et al., 1999; Requin & Riehle, 1995) and the SMA (Rektor, 2002). This constitutes a good candidate

marker for TD, since patients often face motor impairments thought to be related, at least partially, to SMA and the CSTC loops (Eddy et al., 2009). However, very few studies have used LRPs in TD patients. For instance, in a Go/NoGo task, Johannes, Wieringa, Mantey, et al. (2001) failed to find any significant group difference on LRP activation, while with a different protocol, Thibault et al. (2009) found a faster stimulus-locked LRP (sLRP) onset and reaction times, specifically in the incompatible condition, negatively correlated with tic frequency. More specifically, TD patients showed faster LRP and RT onset latency than control participants in the context of incongruent stimulus-response mapping. In other words, TD patients did not demonstrate a compatibility effect at the pre-motor level, as reflected by the sLRP. One of the conclusions about LRP functional significance suggests that the switch, from compatible to the incompatible cortical activation, is faster in TD patients. This switch requires either fast abortion of the automatic incorrect motor response, a faster retrieval of the required motor encoding, or both (Kornblum, Hasbroucq, & Osman, 1990). The proposed hypothesis of a faster retrieval of motor programs is congruent with the motor cortical overactivation often observed in TD (Biswal et al., 1998; Eidelberg et al., 1997). In the context of a stimulus-response incompatibility, overactivation of motor cortical regions, like the SMA and premotor cortex could create higher baseline activation in these structures (Eidelberg et al., 1997), which might lower the threshold for retrieval of the motor program and lead to a more rapid and ample activation of the required response (Thibault et al., 2009). The perspective that the SMA underlies LRP generation and that it constitutes a key cortical region responsible for tic and sensory urges, preceding tics, suggest that it could be an efficient target for treatment intervention.

Efficient treatments of tic disorders first involved neuroleptics, which act mainly on dopaminergic motor networks (Scahill et al., 2006). However, the knowledge about the exact networks affected is not sufficiently developed and numerous side effects are associated with medication, especially with typical neuroleptics (Leckman, 2002). To complement treatment strategies, various types of treatments emerged since the last decade, such as cognitive-behavioural therapies (CBT) that have been tailored to deal with specific problems associated with tic disorders, with encouraging results (McGuire et al., 2014). Comprehensive Behavioural Intervention for Tics (CBIT), which involves elements of the Habit Reversal Therapy (HRT), is efficient to treat tics in both children (Piacentini et al., 2010) and adults (Wilhelm et al., 2012). Two meta-analyses have shown that behavioural therapies are effective in treating tics and have medium to large effect, at least comparable to pharmacological treatments (McGuire et al., 2014; Wile & Pringsheim, 2013). Our current therapy program, the cognitive-psychophysiological therapy (CoPs), is also inspired by habit reversal and the CBIT. While traditional habit reversal targets solely the tic implicated muscle in a competing response, our CoPs program intend to modify excessive overall motor activation, by targeting cognitive-behavioural and psychophysiological sources creating tension (Lavoie et al., 2013). An initial study using this CoPs program demonstrated its efficacy on a group of 47 patients with TD. The treatment approach combined awareness training, relaxation (including modification of a tension-producing overactive style of action), and cognitive-behavioural restructuration, with more general cognitive restructuring of anticipations linked to ticcing. Sixty-five percent of patients who completed the therapy reported between 75 and 100% control over the tic. A 2-years follow-up was conducted with 56 patients; half of them still reported to have between 75-100% control over their tics. There were also significant changes

post-treatment in measures of self-esteem, anxiety, depression and style of planning action (O'Connor et al., 2001).

As already summarized, earlier studies have reported consistent findings of specific motor processing impairments in TD. We also mentioned that tic symptoms can be significantly reduced after a CBT, with a particular emphasis on the psychophysiology of tic expression, as well as on motor activation and inhibition. However, only few studies focused on the neurocognitive impact of therapy in TD. For instance, CBT improves fine motor dexterity of adults with TD, as shown by improved scores on the Purdue Pegboard (O'Connor et al., 2008). This finding was replicated, and associated with an altered pattern of cerebral activation showing a normalization of the response-locked cerebral activity, during a countermanding motor task, and the degree of normalization was correlated with tic frequency symptoms (Lavoie et al., 2011). These results encouraged further investigations to focus on whether TD patients are able to modulate their response effectively in relation to motor task demand. The understanding of this neural mechanism could be a key to influence sensorimotor cortex and SMA activation in TD patients by more specific pharmaceutical and psychological intervention or even by individually adapted EEG and/or fMRI neurofeedback (Neuner, Schneider, & Shah, 2013). O'Connor (2002) suggested that tics are mainly caused by a heightened sensorimotor activation. Consequently, we could expect a cortical overactivation of motor regions and therefore, target these elements during treatment.

The current study aimed to further characterize the electrocortical activity related to motor processing and inhibitory functions in TD. Traditionally, the interval between stimulus and LRP onset is thought to reflect the pre-motor stages, such as perception and response selection, while the interval between LRP onset and the motor response reflects the duration of

the motor execution process (Masaki et al., 2004). Therefore, stimulus and response-locked LRPs were both used to assess motor preparation and execution processes, respectively. At a different level, neural mechanisms related to context updating, resource allocation and stimulus categorization are included within the P300 component temporal window (Luck, 2005). Usually, ERP studies with a SRC paradigm limit their scope to early ERP components. But recent results with TD patients suggest that they show a strong late activation after the P300 temporal range. For that reason, the so-called late-positive component (LPC) was also considered, in part to focus on the frontal activation during response inhibition. So, the current investigation addressed several important questions about the sensitivity of the P300 component to stimulus-response compatibility and tic symptoms. Moreover, we addressed whether the presence of frontal activity of the LPC and impulsivity are affected by CBT in patients with TD. And finally, we focused on whether our CBT (the CoPs therapy) have an effect on the activation of the motor cortex in TD patients. Our hypotheses were that TD patients would have an impaired cortical activation in relation to motor processing and inhibitory functions, and that they would not be able to modulate efficiently their cortical response to incompatible conditions like control participants. The other major aim of our study was to evaluate the effect of a CBT on electrocortical activity. We hypothesized that there would be no difference between TD patients and controls in task performance and reaction times. We also figured that tics would diminish significantly, as well as depression and anxiety measures. Another hypothesis was that there would be a delay of the P300 latency in TD patients, but no difference on P300 amplitude. We expected a frontal overactivation relative to the inhibition of NoGo stimuli in TD patients. This would be demonstrated by higher amplitude of the LPC in frontal regions. We also hypothesized a delay on cortical activity

related to the activation of the motor areas during SRC mapping and a stronger activation in TD patients, as shown by a delayed LRP onset and higher amplitude of the LRP peak, respectively. These impairments in brain regions involved in movement control will normalize in TD patients after CBT.

3. Method

3.1. Participants

Thirty-six adults with GTS or persistent tic disorder have been selected to participate to our CBT program. Criteria for inclusion were to present multiple motor tics occurring daily for at least one year and to be aged between 18 and 65 years. Tic onset also had to be before 18 years old. All participants were screened by telephone for suitability in terms of geographical accessibility and absence of medical history. All patients were referred by clinician experts in evaluation and treatment from the OCD and tic study center (see <http://www.iusmm.ca/obsessive-compulsive-disorder-tic-studies-centre.html>) and recruited from announcements in the media. Following the telephone screening, an appointment was made with a neurologist (PJB) for medical screening of other medical conditions, such as neurological problems. Assessments were also made by a clinical psychologist (supervised by KPO) and a neuropsychologist (supervised by MEL). Criteria for exclusion were the presence of any of these diagnoses: schizophrenia, bipolar disorder, somatoform disorders, dissociative disorders and substance related disorders. The presence of personality disorders was screened with the personality diagnostic questionnaire-4th Ed (Hyler, 1994; Rodgers, Callahan, & Chabrol, 2004; Wilberg, Dammen, & Friis, 2000).

Eleven participants did not complete the CBT program. Also, two patients were not included in the present study because of comorbid habit disorder (n=1) and narcolepsy (n=1). From the 23 participants remaining in our study, three did not show any measurable LRP, and were not included in the present study. Therefore, our final sample includes a total of 20 patients (aged between 19 and 61 years old) who meet DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000) criteria for GTS or persistent (chronic) tic disorder. Some of the patients included in our sample had a comorbid diagnostic, such as major depressive disorder (n=1), ADHD (n=1), social anxiety disorder (n=5) and panic disorder (n=1). Also, six of our 20 patients were taking medication, such as antidepressant (n=4), benzodiazepine (n=2), atypical neuroleptic (n=1) and clonidine (n=1). Their medication uptake remained the same throughout the therapy. Our sample size compares to past ERP research published in the field, which used comparable TD patients samples at n=6 (van de Wetering et al., 1985), n=10 (Johannes, Wieringa, Mantey, et al., 2001; Johannes, Wieringa, Nager, et al., 2001; Johannes et al., 2003), n=12 (Johannes et al., 1997), n=15 (Thibault et al., 2009) and n=24 (van Woerkom et al., 1994).

Our clinical group was matched to 20 healthy control participants (aged between 20 and 60 years old), on sex, age and intelligence (Raven, 1938). Handedness was assessed (Oldfield, 1971), and while the majority of participants were right handed, two patients from the TD group were left handed, one control participant was left handed, and one was ambidextrous. Because the task was visual and coloured, all participants needed normal visual acuity (Snellen) and color perception (Ishihara). Socio-demographic characteristics are presented in **Table 1**.

Table 1: Socio-demographic and clinical characteristics

	Controls (n=20)		TD (n=20)		<i>t</i>	p
	Mean	SD	Mean	SD		
Age	38	12.2	38	12.9	0.04	ns
Sex (M:W)	11:9	-	13:7	-	-	-
Intelligence (percentiles)	85	17.7	87	14.8	0.31	ns
Laterality (R:L:A)	18:1:1	-	18:2:0	-	-	-
Depression (BDI)	3	4.2	10	9.5	2.81**	.009
Anxiety (BAI)	4	4.3	7	4.4	1.64	ns

Note: SD: Standard deviation. Sex: M: Men, W: Women, Laterality: R: right handed, L: left handed, A: Ambidextrous. Intelligence: Raven matrice percentiles. ns: not statistically significant.

The study was approved by the local ethics committee of the Centre de recherche de l'Institut Universitaire en Santé Mentale de Montréal (a mental health university institute). All participants gave an informed written consent before their participation in the study. TD patients were tested before and after the therapy, but the control group was only tested once.

3.2. Clinical Assessment

All participants completed tests of self-reported questionnaires. The Beck Anxiety Inventory (BAI; Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988) and Beck Depression Inventory (BDI; Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) were used to assess anxiety and depression symptoms, respectively.

The clinical group undertook two clinician-reported tests to assess tic severity: the Tourette Syndrome Global Scale (TSGS; Harcherik, Leckman, Detlor, & Cohen, 1984) and the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS; Leckman et al., 1989). The Vancouver Obsessional Compulsive Inventory (VOCI; Thordarson et al., 2004) was used to assess the

presence of obsessions/compulsion symptoms in our clinical group. Finally, the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-11; Patton, Stanford, & Barratt, 1995) was used to assess impulsiveness.

3.3. Procedures

3.3.1. Cognitive-behavioural therapy

Twenty patients underwent a CBT for tics, based on the cognitive-psycho-physiological (CoPs) treatment model presented by O'Connor (2005). This treatment includes some components of the habit reversal therapy, as well as cognitive and behavioural restructuring when facing high-risk tic situations (O'Connor et al., 2009). The individualised treatment was supervised by KPO and carried out by two licensed psychologists with 10 years experiences of CBT specialized in tic disorder. The CBT program had major steps: information, awareness training, constructing a situational profile, relaxation and muscle discrimination exercises, modifying background style of action, development of alternative goal driven responses using cognitive and behavioural strategies and preventing relapse. The strategies were cumulative: each week, the person built on the exercises of the previous week. The entire treatment package was administered during 14 weekly sessions, with a further one month home practice (total: 18 weeks), after what full post-treatment evaluation was made.

Description of the model is based on earlier work by O'Connor et al. (2001). The information stage consists of the presentation of the rationale of the program and information on tic disorders. Patients are informed about basic mechanics of tics and inappropriate strategies of dealing with them (e.g. suppression). The awareness stage includes self-observation, awareness training and monitoring exercises. Patients must also complete a

situational functional profile, analyze high and low risk situations for ticcing, and identify the perceptual-cognitive factors associated with situations at high risk for ticcing The relaxation and muscle discrimination stage involves a biofeedback section to demonstrate how behavioural strategies produce a change in motor and autonomic arousal, psychophysiological exercises to increase knowledge of different muscle tension levels, and the learning relaxation techniques. The overactive style and perfectionist concerns with personal organisation are addressed by the relaxation strategies. The cognitive aspect of action restructuration and planning aims to introduce flexibility into anticipations and judgements. To achieve this, patients are asked to go through current thoughts to find embedded judgements on which actions are acceptable or not and the associated irrational expectations about the outcome of these situations. Relapse prevention and generalisation strategies consist of taking account of stressful states and excitable events that are likely to occur in the future; adopting a rational approach to relapse and identifying why the relapse happened.

3.3.2. Stimulus-response compatibility task

Stimuli in the SRC task were blue, black, and red arrows (subtending a visual angle of $2^\circ \times 2^\circ$), presented for 350 ms on a white background at the center of the monitor screen. The arrows pointed to the left or to the right with an inter-stimulus interval randomly ranging between 2200 and 2800 ms. Stimulus sequence was quasi-random with less than four identical trials in a row. The SRC design required a response with the hand corresponding to the direction of the arrow to one color, with the hand opposite to the direction of the arrow to the other color, and to inhibit the response when the arrow is red (pointing left or right). Instructions were counterbalanced for hand across subjects. Two identical blocks of 150

arrows were presented (25 left-blue, right-blue, left-black, right-black, left-red arrows and right-red arrows). The task design is shown in **Figure 1**.

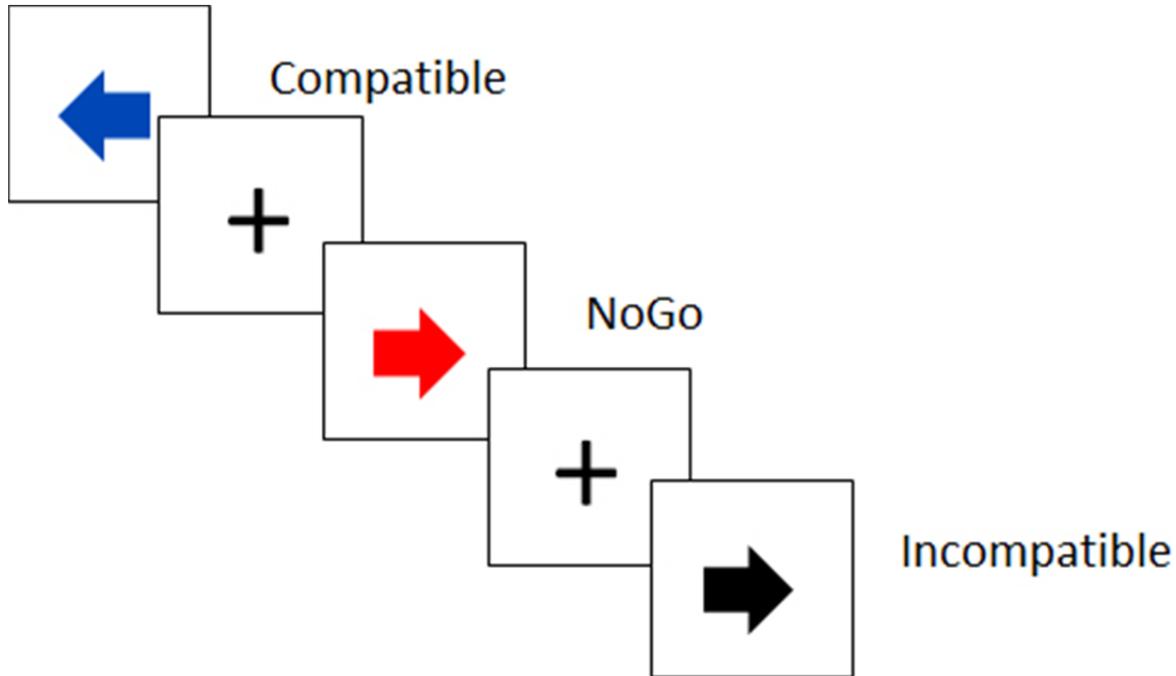


Figure 1: Design of the stimulus-response compatibility task. Coloured arrows are presented on a computer screen, with an inter-stimulus interval ranging between 2200 and 2800 ms.

3.4. Electrophysiological recordings

The EEG was recorded by a digital amplifier ([Sensorium Inc, Charlotte, VT](http://www.sensorium.com)) during the SRC task. The signal was recorded from 60 Ag/AgCl electrodes mounted in a lycra cap (Electrode Arrays, El Paso, TX | <http://www.electrodearrays.com>) and placed according to the standard EEG guideline (American EEG Society, 1994). EEG was recorded with high- and low-pass filter settings of 0.01 and 100 Hz respectively, sampled continuously at 500 Hz with impedance below 5 K Ω with an electrolyte gel (JNetDirect Biosciences, Herndon, VA). Bipolar electro-oculogram (EOG) was recorded to clear EEG from eye artifacts. EOGs were placed at the outer canthus of each eye (horizontal EOG) and infra-supra-orbital to the left eye

(vertical EOG). All electrodes were referenced to the nose. The stimuli were monitored by *Presentation* (Neurobehavioral Systems, Albany, CA | <http://www.neurobs.com/>), while signal acquisition was controlled by *IWave* (InstEP Systems, Montréal, QC) running on two PCs.

3.5. EEG signal extraction

Ocular artefacts were corrected offline with the Gratton algorithm (Gratton, Coles, & Donchin, 1983). Raw signals were averaged offline, time-locked to the stimuli onset, in a time window of 100 ms prior to stimulus onset until 1500 ms after stimulus onset within three separate conditions: compatible, incompatible, and NoGo. For LRP analyses purpose, EEG is also average time-locked to response onset, in a time window ranging from 500 ms before response onset to 500 ms after. ERP and LRP data were filtered with a 0.30 Hz high-pass filter and a 30 Hz low-pass filter, also including a 60 Hz notch filter. Clippings due to amplifiers saturation and remaining epochs exceeding 100 μ V and were removed during the averaging procedure. Epochs containing less than 20 trials for each category were excluded.

The amplitude and latency of the P300 component were calculated in a 250-450 ms interval, while the amplitude and latency of the LPC were calculated in a 450-950 ms interval. Thirty electrodes were used to analyze the P300 and LPC: AF1, AF2, AF3, AF4, F1, F2, F3, F4, F5, F6 (frontal region), FC1, FC2, FC3, FC4, C1, C2, C3, C4, C5, C6 (central region), CP1, CP2, CP5, CP6, P1, P2, P3, P4, P5, P6 (parietal region). From an anatomical viewpoint, both frontal and central regions are located within the frontal cortex. Our frontal region would approximately correspond to the prefrontal cortex, while our central regions have its electrodes located in fronto-central areas, posterior to the prefrontal cortex.

The LRP were computed by subtracting the ERP at the right hemisphere electrodes from the left hemisphere electrodes for each hand and condition separately. Next, the corresponding right hand response was subtracted from the left-hand response for each condition, as proposed by Coles (1989) with this formula:

$$LRP = \frac{\sum(C4 - C3)^{left\ hand} (C3 - C4)^{right\ hand}}{2}$$

The same standard was applied for all sites (F1', FC1', FC3', C1', C3', CP1' & P1'), with the subtraction of the corresponding electrode on the opposite hemisphere. This LRP topography design was based on earlier work by Lavoie & Stauder (2013). LRP onsets were calculated for each participant with the proportional method (Osman & Moore, 1993). The proportional onset criterion was determined as 20% of the maximum peak. The proportional onset was determined from 500 ms before the response for response-locked LRP, and between 150-900 ms post-stimulus for stimulus-locked LRP (Smulders, Kenemans, & Kok, 1996). The Gratton dip, which shows an activation of the incorrect response (Gratton et al., 1988), was assessed as the most negative peak in a 150-350 ms interval after incompatible stimulus presentation. rLRP peak and onset latency were analyzed in an interval going from 500 ms prior to response onset to the moment of response onset.

3.6. Statistical analyses

Since the control group was only tested once, we performed two separate sets of analyses. The first set of analyses compared the TD and control groups at baseline, while a second set of analyses compared the TD group at baseline and after CBT. Therefore, we performed each MANOVA twice, first with the between-group factor Group (TD/controls), and then with the within-group factor Therapy (pre/post). Independent samples *t*-tests were

performed to compare the two groups on age, intelligence, depression and anxiety scores. Paired samples *t*-tests were also performed to compare TSGS, YGTSS, BDI and BAI scores before and after the therapy.

The standard deviation and median of reaction times was analyzed with repeated-measures MANOVA, with the between-group factor Group (TD/controls), and two within-group factors: Condition (compatible/incompatible) and Hand (dominant/non-dominant). To assess the therapy effects, the between-group factor Group was replaced by the within group factor Therapy (pre/post).

To compare TD and controls on P300 and LPC peak amplitude and latency, repeated-measures MANOVAs were performed with the between-group factor Group (TD/controls), and four within-group factors: Condition (compatible/incompatible), Hand (dominant/non-dominant), Region (frontal/central/parietal), and Hemisphere (left/right). Here again, to assess the therapy effects, the between-group factor Group was replaced by the within group factor Therapy (pre/post). Since the NoGo effect only appears later in the stimulus processing stream, this condition was not included in the P300 analyses, and the NoGo level was added to the Condition factor in LPC analyses.

To compare the two groups before the therapy, sLRP and rLRP peaks, as well as incorrect negative activation (Gratton dip), were analyzed with repeated-measures MANOVAs with the between-group factor Group (TD/controls) and two within-group factors, Condition (compatible/incompatible) and Topography (F1'/FC1'/FC3'/C1'/C3'/CP1'/P1'). Further analyses were performed at electrode site C3', where LRP onset and peak were analyzed with repeated-measures MANOVAs, with the between-group factor Group (TD/controls) and the

within-group factor Condition (compatible/incompatible). To assess the therapy effects on LRPs, the between-group factor Group was replaced with the within-group factor Therapy (pre/post) in all MANOVAs described above.

Significant interactions in all components were further analysed with paired and independent samples t-tests. Huynh-Feldt corrections for repeated-measures analyses were performed when required.

4. Results

4.1. Clinical comparison before and after CBT

Tics significantly improved after CBT, as shown by reduced global scores on the YGTSS and the TSGS. Furthermore, there were significant improvements in several YGTSS subscales, such as tic impairment, motor and phonic tics severity. Additionally, there was a trend toward reduced anxiety and depression measures. Clinical data are shown in **Table 2**.

Table 2: Pre-post comparison of clinical scales

		TD group				<i>t</i>	p	d
		Pre		Post				
		Mean	SD	Mean	SD			
Depression (BDI)		10	9.5	7	7.1	2.05	.055	.340
Anxiety (BAI)		7	4.4	5	5.3	1.85	.081	.422
Tic severity	TSGS total score	19	10.9	10	9.2	4.40**	.000	.89
	YGTSS							
	Total	42	15.1	28	10.9	7.10**	.000	1.06
	Tics impairment	21	9.8	11	5.0	6.02**	.000	1.29
	Motor tics severity	13	4.8	11	4.2	3.03*	.007	.44
	Phonic tics severity	8	5.8	6	4.8	3.36*	.003	.38
Obsessive-compulsive symptoms (VOCI)		28	16.9	30	17.5	-0.77	ns	.12
Impulsiveness (Barratt)		61	8.6	60	8.2	1.01	ns	.12

Note: SD: Standard deviation, BDI: Beck Depression Inventory, BAI: Beck Anxiety Inventory, TSGS: Tourette's Syndrome Global Scale, YGTSS: Yale Global Tic Severity Scale, *: $p < .01$, **: $p < .001$, d: Cohen's d.

4.2. Behavioural results

Before CBT, there was a significant condition main effect on median reaction times [$F(1,38)=7.36$, $p < .05$, partial $\eta^2=.162$], which showed that all participants were faster to respond to compatible than to incompatible stimuli. There was also more within-subject variance in response to the compatible condition than to incompatible stimuli [$F(1,38)=5.32$, $p < .05$, partial $\eta^2=.120$]. There was a hand by condition interaction [$F(1,38)=17.32$, $p < .001$, partial $\eta^2=.313$], which showed that faster responses were given with the dominant hand, to compatible trials. There was no significant difference in median reaction times or within-subject variances in reaction times between controls and patients with tic disorders.

4.3. Event-Related Potentials

4.3.1. P300 component

Before CBT, there was a significant compatibility effect on the P300 amplitude [$F(1,38)=4.30$, $p<.05$, partial $\eta^2=.102$], which shows slightly larger amplitude to compatible (6.3 μV) than to incompatible (6.0 μV) condition, with no difference across groups. The P300 mean peak latency was at 350 ms, with a significant condition effect on the P300 latency [$F(1,38)=9.10$, $p<.01$, partial $\eta^2=.193$] revealing earlier latency to incompatible (346 ms) than to compatible condition (353 ms), without difference across groups.

4.3.2. Late positive component (LPC) and NoGo anteriorization

The mean LPC peak amplitude was 6.2 μV and analyses revealed that before CBT, there were main effects of group [$F(1,38)=4.58$, $p<.05$, partial $\eta^2=.108$], condition [$F(2,37)=14.75$, $p<.001$, partial $\eta^2=.444$], region [$F(2,37)=17.38$, $p<.001$, partial $\eta^2=.484$] as well as a condition by region [$F(4,35)=4.54$, $p<.005$, partial $\eta^2=.342$] interaction, and a three-way group by condition by region [$F(4,35)=4.34$, $p<.01$, partial $\eta^2=.331$] interaction. Further analyses were performed for each condition separately, and revealed that there was a group by region interaction only in response to the NoGo condition [$F(2,37)=9.05$, $p<.001$, partial $\eta^2=.329$], showing that the LPC was stronger in the frontal region for TD patients. This interaction remained significant after covariation with eye movements [$F(2,36)=6.06$, $p<.01$, partial $\eta^2=.252$]. This indicated that the anterior NoGo effect was significantly enhanced in the TD group, and that it was not due to an ocular artefact. There was a correlation between frontal LPC in the NoGo condition and depression measures (BDI) [$r=.49$, $p<.01$], but the group by region interaction remained significant after covariation with BDI [$F(2,36)=5.81$,

$p < .05$, partial $\eta^2 = .224$]. Finally, there was no significant change in the LPC amplitude following CBT.

The mean LPC latency peaked at 611 ms, and the analyses showed that before CBT, there were main effects of condition [$F(2,37) = 5.06$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .215$] and region [$F(2,37) = 3.88$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .173$] on the LPC latency, revealing earlier LPC latencies in response to the NoGo condition over the frontal area. There was also a significant group by region interaction [$F(2,37) = 3.48$, $p < .05$, partial $\eta^2 = .158$], which showed a delayed frontal LPC latencies for TD patients at baseline, but there is no significant effect in the LPC latency following CBT (**Figure 2**).

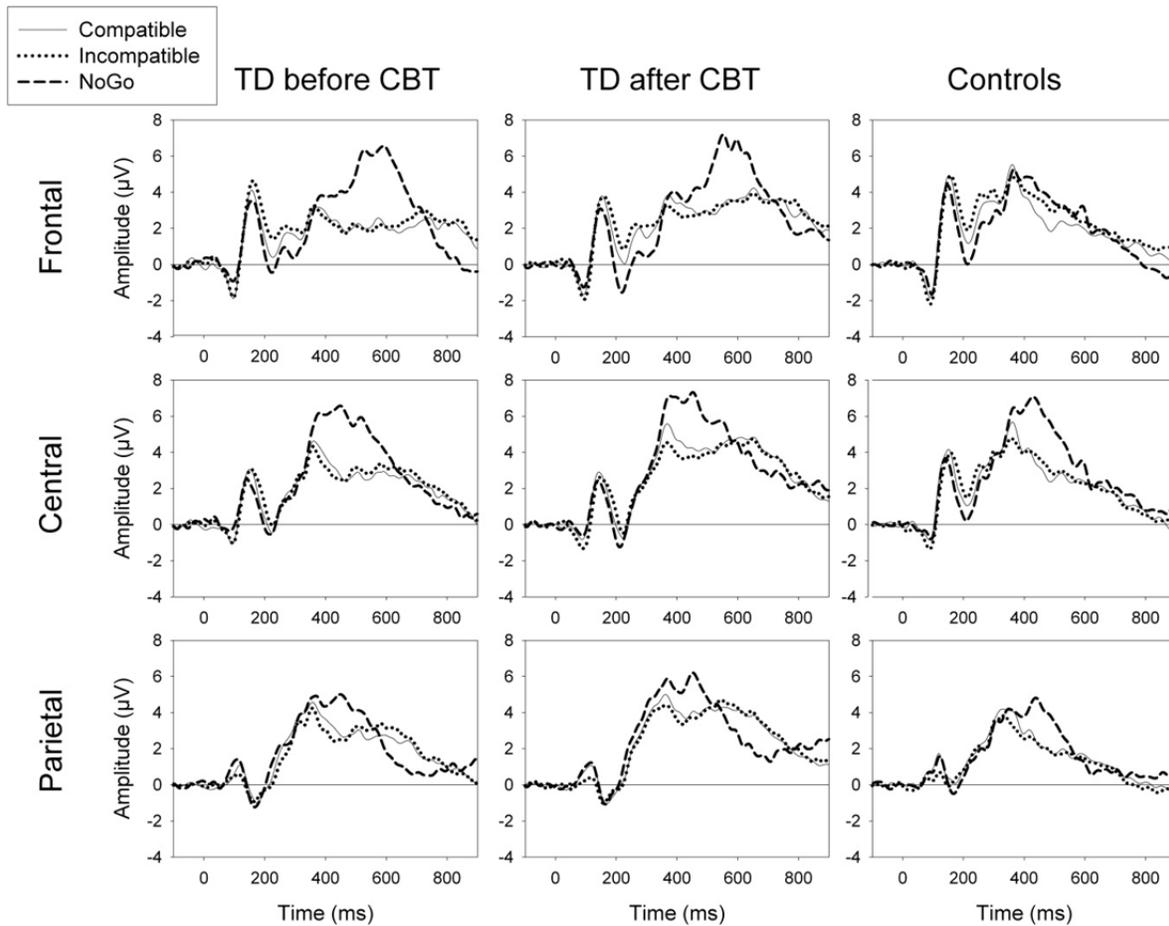


Figure 2: ERP waveforms. Stimulus-locked ERP waveforms representing the topography of the amplitude in function of times in milliseconds. This figure shows that the LPC (400-800 ms) was more frontal and enhanced in TD patients during NoGo trials. That frontal activation persisted after the therapy.

4.3.3. Lateralized readiness potentials (LRP)

Incorrect activation of the stimulus-locked LRP (Gratton dip; 150 to 350 ms from stimulus)

Analysis on the mean peak negative amplitude of the sLRP revealed that before CBT, there were significant main effects of group [$F(1,38)=4.56$, $p<.05$, partial $\eta^2=.107$] and topography [$F(6,33)=7.75$, $p<.001$, partial $\eta^2=.585$], as well as a group by topography interaction [$F(6,33)=2.59$, $p<.05$, partial $\eta^2=.320$] on the incorrect sLRP activation (Gratton dip). A regional analysis revealed that there was a larger group effect at the C3' site, where the

TD group showed a larger incorrect activation in comparison with the control group ($t(38)=2.521$, $p<.05$, $d=.797$). After CBT, the topography effect remained significant [$F(6,14)=6.03$, $p<.005$, partial $\eta^2=.721$], and there was a topography by therapy interaction [$F(6,14)=3.21$, $p<.05$, partial $\eta^2=.579$]. Further analyses revealed that the CBT had a reducing effect on the incorrect activation and this CBT effect was significant over the C1' region [$t(19)=2.88$, $p<.05$, $d=.850$] (**Figure 3**).

Gratton dip topography

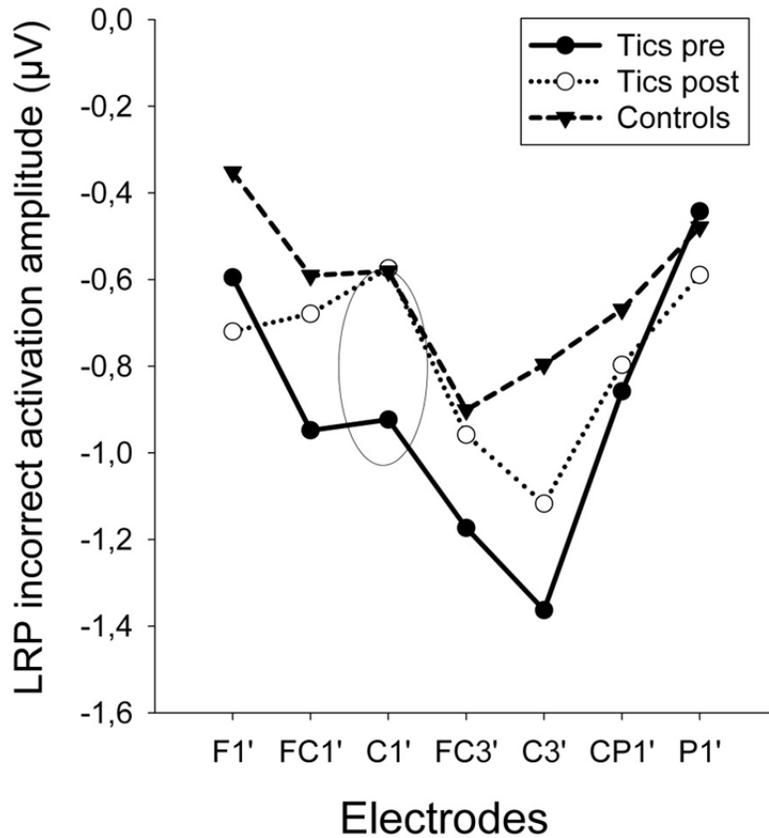


Figure 3: Gratton dip scalp topography of the incorrect negative activation. The incorrect negative activation (Gratton dip) was larger over fronto-central areas. TD patients had a larger negative dip than control participants at most sites. The circle indicates where the reduction in amplitude was the most significant, and also where the normalisation took place after therapy mainly over the C1' site.

Correct activation of the stimulus-locked LRP (150 to 900 ms from stimulus)

Analysis on the mean peak positive amplitude of the sLRP revealed that before CBT, there was a topography main effect [$F(4.43, 168.46)=40.80, p<.001, \text{partial } \eta^2=.518$], along

with a group by topography by compatibility interaction [$F(4.50,171.16)=2.62$, $p<.05$, partial $\eta^2=.064$]. Regional analyses revealed that the amplitude was more prominent over C3' and at that location, there was a group main effect [$F(1,38)=4.58$, $p<.05$, partial $\eta^2=.107$], revealing that TD patients displayed a larger sLRP positive amplitude. However, this larger sLRP amplitude was not affected by CBT (**Figure 4**).

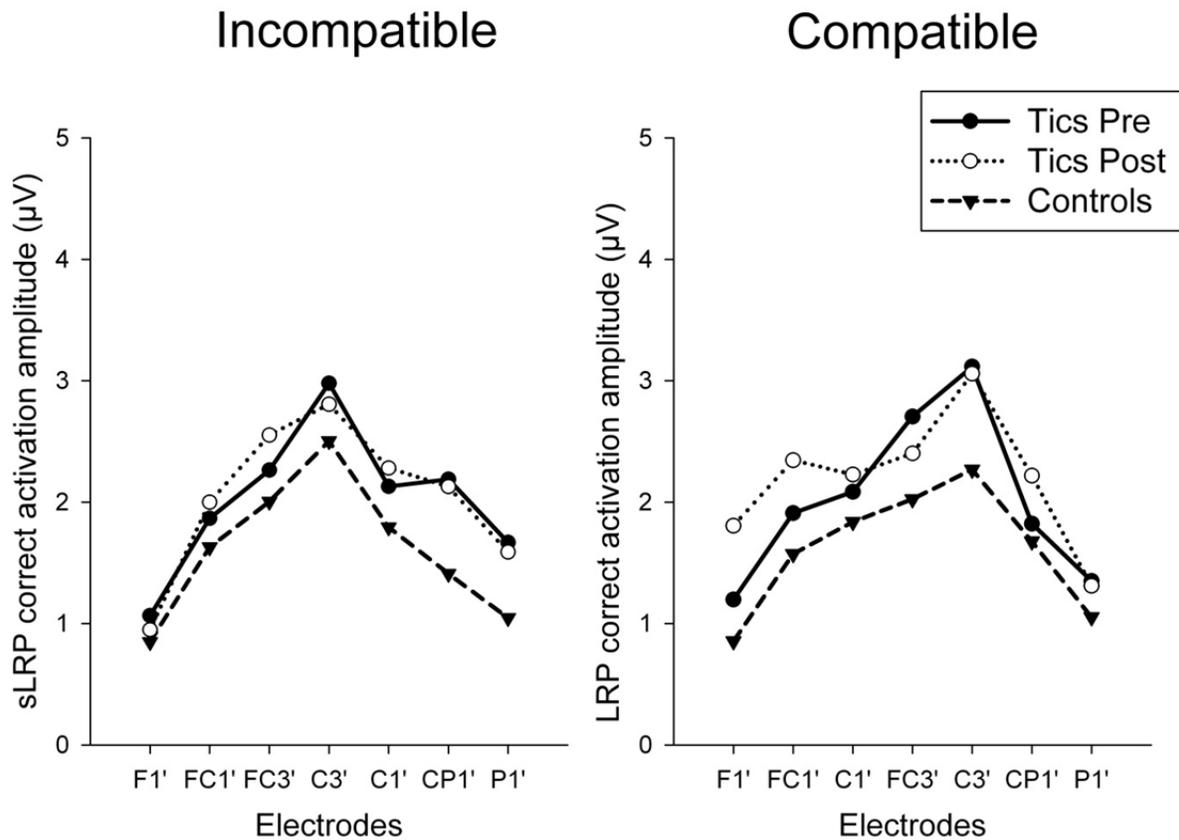


Figure 4: sLRP scalp topography of the correct positive activation. The sLRP topography was more prominent at C3' site for all participants. There was also a group difference at this site, where the TD patients displayed a larger sLRP amplitude than controls. However, the topography remained practically unchanged following therapy.

The sLRP mean onset at electrode C3' was at 312 ms, and the analyses revealed that there was a compatibility effect [$F(1,38)=19.46$, $p<.005$, partial $\eta^2=.339$], showing faster onset latency for compatible (276 ms) than incompatible (349 ms) stimuli. Despite that the sLRP onset latency was generally delayed in the TD group, compared to the control group [$F(1,38)=4.24$, $p<.05$, partial $\eta^2=.100$], the compatibility effect was present for both patients [$F(1,19)=10.16$, $p<.01$, partial $\eta^2=.348$] and control [$F(1,19)=9.38$, $p<.01$, partial $\eta^2=.330$] groups. The CBT had a significant effect on the sLRP onset latency where the TD group showed a significantly earlier onset of the sLRP following CBT [$F(1,19)=7.78$, $p<.05$, partial $\eta^2=.291$], and this post CBT onset was similar to the control group values. The sLRP waveforms at electrode C3' are shown in **Figure 5**.

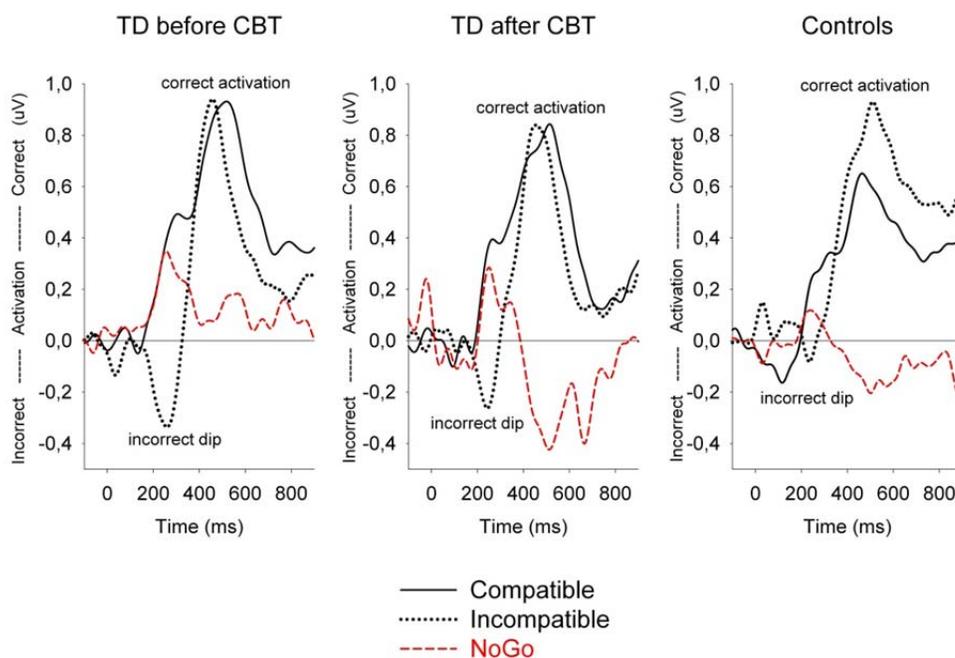


Figure 5: sLRP waveforms at electrode C3'. Stimulus-locked LRP waveforms representing the pre-motor activation over C3' (uV) in function of times (milliseconds). The negative polarity activation represents the incorrect activation and the positive activation represents the correct activation of the response. At electrode C3', TD patients had larger peak amplitude and a larger negative dip (Gratton dip) than controls.

Correct activation of the response-locked LRP (-500 to 500 ms from response)

The rLRP onset latency was at 245 ms before the response, but there was no significant effect on the rLRP onset latency. Before CBT, rLRP peak amplitude was significantly larger in the compatible (2.5 μ V) than the incompatible (2.3 μ V) condition, as revealed by a main effect of condition [$F(1,38)=4.27, p<.05, \text{partial } \eta^2=.101$]. The amplitude of the rLRP was maximum over C3' (lateral central) revealing a main effect of topography [$F(4.58,174.11)=69.58, p<.001, \text{partial } \eta^2=.647$] (**Figure 6**).

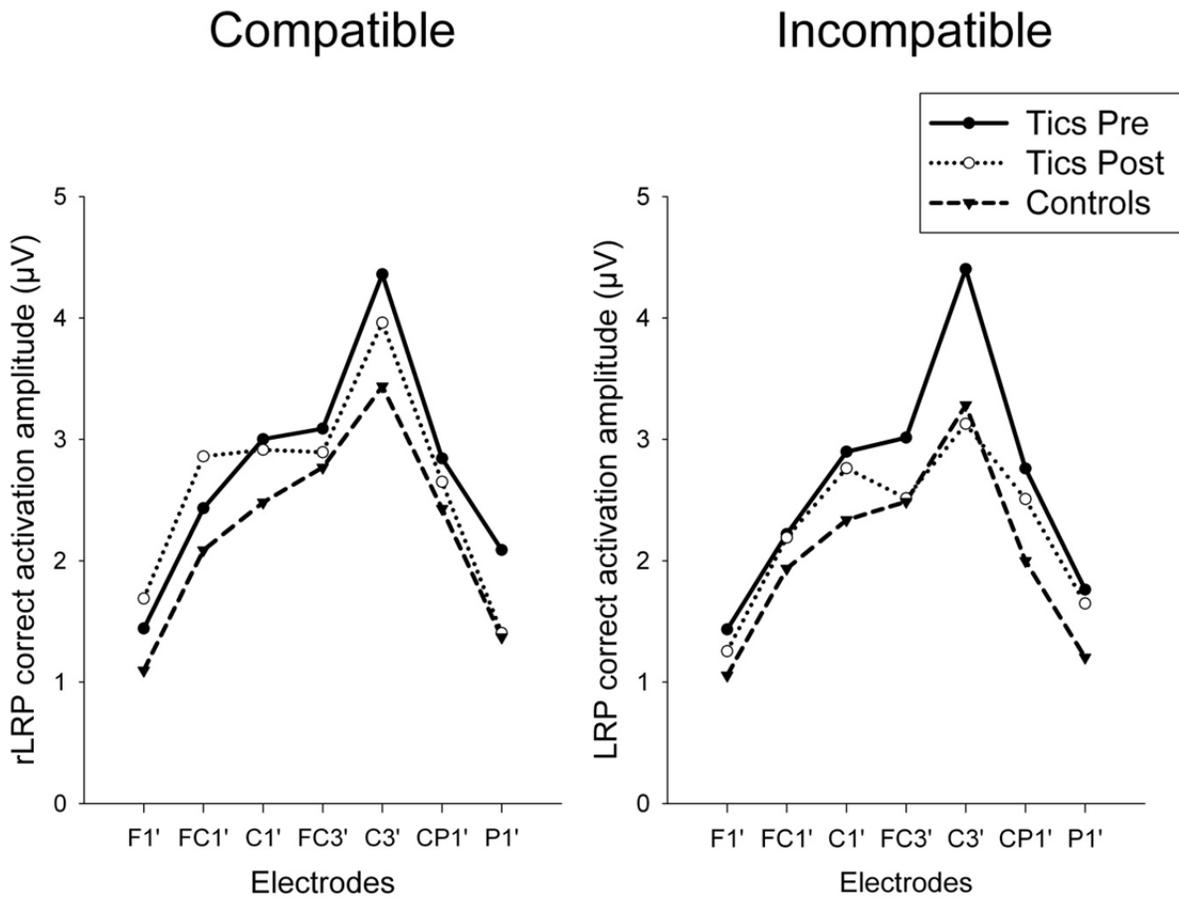


Figure 6: rLRP scalp topography peak amplitude of the correct motor activation. The rLRP was more prominent at C3' site. TD patients had larger rLRP amplitude than control participants at that site, but this overactivation was normalized following CBT, in response to incompatible stimuli.

This topography effect was present in both TD and control groups, but TD patients showed a significantly larger rLRP amplitude in both conditions, as revealed by a group main effect [$F(1,38)=4.81$, $p<.05$, partial $\eta^2=.112$]. After CBT, there was a therapy by topography interaction [$F(4.32,82.02)=3.03$, $p<.05$, partial $\eta^2=.138$], which revealed that the amplitude reduction was only significant at C3' site [$F(1,19)=11.61$, $p<.005$, partial $\eta^2=.379$]. There was also a therapy by condition interaction at C3' site [$F(1,19)=5.62$, $p<.05$, partial $\eta^2=.228$]. Supplementary analyses revealed that the amplitude reduction following CBT was only significant in the incompatible condition [$t(19)=-3.55$, $p<.005$, $d=.883$], and not in the compatible condition ($p=.119$, $d=.248$). The rLRP waveforms at electrode C3' are shown in **Figure 7**.

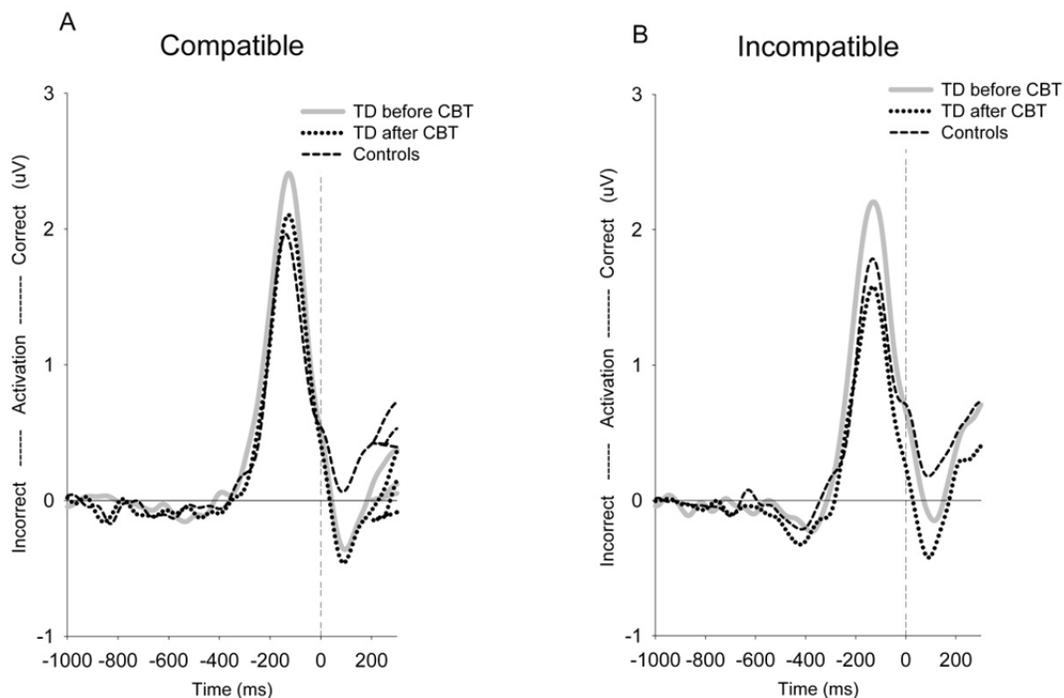


Figure 7: rLRP waveforms at electrode C3'. Response-locked LRP waveforms representing the motor activation over C3' (uV) in function of times (milliseconds) for the compatible (Panel A) and incompatible (Panel B) conditions. At electrode C3', TD patients had larger rLRP peak amplitude than controls. This overactivation normalized after CBT, in response to the compatible but especially to the incompatible condition.

5. Discussion

Our main goal was to study the electrocortical activity related to motor activation and inhibition in TD patients, during a SRC task. Our second goal was to look at the effect of a CBT on motor-related and event-related electrocortical responses in TD patients. Our hypotheses were that TD patients would show cortical differences related to the activation of the motor cortex during SRC mapping, as well as impairments in brain regions involved in inhibition. We also predicted that specific motor processing would normalize following CBT. Specific sensitivity to tics symptoms and treatment outcome were highlighted in the current work.

5.1. The P300 component and the reaction times are sensitive to stimulus-response compatibility but not to tic symptoms

First, our results showed that the P300 and the reaction times are both sensitive to stimulus-response incompatibility with larger amplitude and delayed latency to incompatible stimulus, compared to compatible ones. Despite initial findings showing insensitivity of the P300 to compatibility effect (Magliero, Bashore, Coles, & Donchin, 1984; McCarthy & Donchin, 1981), later studies reported a delayed P300 latency to incompatible stimuli (Fournier, Scheffers, Coles, Adamson, & Abad, 1997; Leuthold & Sommer, 1998; Masaki et al., 2000). The latter is in line with our results. Also, as Ragot & Renault (1985) argued, S-R incompatibility is less influenced by semantic than by spatial information, which might explain some of the differences in the literature. Nonetheless, at that level in the stimulus processing stream, there is no difference across groups. This differs from the finding of Thibault et al. (2009), which found a delayed P300 latency for TD patients. However, the

P300 interval used in their study was larger than ours, and might have included later components that we classified under a different component (i.e. the LPC). This result suggests that, at this level of processing (300 ms after stimulus onset), TD patients are unimpaired in SRC processing.

5.2. Overactivity of the frontal LPC and impulsivity in TD patients are not affected by treatment

Later in the stimulus processing stream, the TD group showed a delayed and overactivated frontal LPC related to the NoGo condition. This suggests that TD patients had to mobilize more resources to correctly inhibit their motor response during NoGo trials. This frontal overactivation in the TD group is in line with the current literature, especially with results from (Johannes, Wieringa, Mantey, et al., 2001) and Thibault et al. (2009), who found that TD patients showed a stronger neural activity in the frontal region to process response inhibition. This frontal activity might also represent a compensation mechanism that would be enhanced in TD patients by years of effort to control their tics. Serrien et al. (2005) found an overactive frontomesial network during suppression of tics and voluntary movements, which is consistent with our findings. They proposed that this overactivity is adaptive in patients with TD, as it acts to compensate for diminished inhibitory control. In our TD group, this anterior component didn't normalize following CBT and it remained overactivated. This result is consistent with the unchanged score at the Barratt scale. The therapy does not directly address inhibitory processes; therefore it is not surprising that neural mechanisms subtending inhibitory functions remain untouched after CBT. Also, if this frontal overactivation acts as a long term inhibition compensation mechanism for TD patients as suggested by Serrien et al. (2005), a reduction of this frontal activation would not be beneficial for them. In fact, this

frontal pattern might reflect the amount of resources that TD patients must gather to perform at the same level as control participants. Serrien et al. (2005) also mention that this heightened frontal network might be engaged in the voluntary suppression of tics. And since the therapy does not completely remove symptoms, TD patients still have tics to inhibit, and still need that inhibition mechanism.

5.3. The treatment has normalizing effects on motor processes in TD patients

Concerning the LRPs, at the preliminary level of the incorrect motor activation of the sLRP (the Gratton dip), the TD group showed a larger activation than the controls. This result may indicate that TD patients have to set up more resources to process incompatible stimuli (Gratton et al., 1988). From a cognitive perspective, the delayed positive activation that follows the Gratton dip confirms that the switch, from compatible to incompatible cortical activation, is impaired in TD patients. The CBT had a localized effect on the Gratton dip at electrode site C1'. Later in the stimulus processing stream, with the sLRP onset latency, the correct activation was generally delayed in the TD group. The therapy had a normalizing effect on the sLRP onset, where the clinical group showed a significantly earlier onset of the sLRP after CBT. Moreover, TD patients displayed larger sLRP positive amplitude (correct activation) in comparison with the controls, but that activation was not affected by the therapy. The rLRP peak was also larger in TD patients, and it normalized after CBT.

Several investigations with healthy controls offer certain clues to follow and interpret these LRP effects. A first indication of automatic response activation by means of LRP has been demonstrated in noise-compatibility paradigms (Coles, Gratton, Bashore, Eriksen, & Donchin,

1985; Gratton et al., 1988). In these paradigms, when the compatible condition was presented, the sLRP showed only the activation of the correct response (positive activation). However, in case of the incompatible condition, the LRP revealed an initial activation of the incorrect response (negative activation), followed by a delayed activation of the correct response (positive activation). Concerning the compatibility between stimulus and response, the Kornblum model (Kornblum et al., 1990) postulates that when the stimulus and response show *dimensional overlap*, the presentation of a stimulus element automatically activates its corresponding response element. Whether or not the stimulus and response sets show dimensional overlap, the *response identification* process is triggered. This process identifies the correct response according to the task. Thus, in the context of our SRC task, both the automatic activation and the response identification processes are triggered and the response identified as correct must be compared before the correct response can be executed. If the two are the same (compatible instruction), the response is immediately executed. If the two responses mapping are different (incompatible instruction) then the automatically activated response together with its program are laterly aborted, triggering a negative sLRP response, which corresponds to the cerebral activation of the incorrect motor response. Later, the program for the correct response is retrieved and consequently executed, giving rise to a positive sLRP response, corresponding to the correct activation. The generators of these activations were studied with single-unit recordings in the dorsal pre-motor cortex and motor cortex of monkeys performing compatible or incompatible reaching movements, relative to the colour of a LED (Crammond & Kalaska, 1994). This mechanism is considered to be the basis of the SRC effect, and could help explain possible elements of impairment in clinical groups.

Usually, sLRP reflects pre-motor processes, such as response selection and preparation, while rLRPs are thought to be related to motor execution processes (Masaki et al., 2004). So, our results show modifications at these neural mechanisms, which could pinpoint deficits in the selection of motor program and motor execution. As the TD group showed larger amplitude of both the initial negative (incorrect activation) and the later positive (correct activation) sLRP, this could reveal an overactivation of the pre-motor and motor cortex in TD patients, which is consistent with our hypotheses and also to previous findings using ERPs and brain imaging. A consistent overactivation of motor areas was often reported in brain imaging of GTS (Biswal et al., 1998; Braun et al., 1993; Eidelberg et al., 1997). Braun et al. (1993) also found that the increased synaptic load in primary, lateral and supplementary motor areas might alter GTS patients' ability to regulate voluntary movements. In healthy participants, it was found that a stimulation of the SMA could induce the urge to perform a movement (Fried et al., 1991). In TD patients, the SMA has been linked to tic generation and premonitory urges (Bohlhalter et al., 2006; Hampson et al., 2009). Additionally, multiple studies showed that repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) applied to the SMA was effective to reduce tic symptoms (Kwon et al., 2011; Le et al., 2013; Mantovani et al., 2007; Mantovani et al., 2006). LRPs are also generated partly by the SMA (Rektor, 2002), and since we found a reduction in tics frequency, as well as improvements of sLRP onset latency and rLRP peak amplitude, it is reasonable to propose that our CBT induced a physiological modification in the functioning of the SMA and probably on the top down neural mechanisms involved in the control of tics.

To our knowledge, this is one of the first studies to evaluate modifications in TD patients' brain functioning following a CBT. Lavoie et al. (2011), while using a different task,

also found a normalization of the cortical activity related to the inhibition of automatic motor responses. Also, O'Connor et al. (2008) showed an improvement in fine motor skills after CBT, as measured with the Purdue Pegboard. Therefore, CBT clearly seems to have an impact on motor functioning in TD, and more research will be needed to completely understand its mechanism and refine effective state-of-the-art treatment for tic disorders.

Our study contains some limitations. Some of our participants were under medication, or had other comorbid diagnoses. However, the medication remained stable over time and the diagnosis of tic disorders constituted the main one. Our two samples have a wide age range, and there are certainly differences in brain maturation between our participants. The developmental asymptote of the P300 amplitude and latency is widely documented in children and adolescent (Johnson, 1989), but the P300 tend to level off between 20 and 60 years old. For the LRP, the developmental curve is less well known. To partly circumvent the problem, we carefully matched each patient to a control participant of the same age.

6. Conclusion

In conclusion, we found that TD patients had an impaired electrocortical activity in relation to inhibitory and motor functions. A CBT allowed TD patients to selectively normalize some of these motor impairments. These modifications suggest an alteration of the SMA's functioning, and are in line with previous studies that points out this region as responsible for tic generation.

7. Acknowledgements

We wish to express our gratitude to Karine Bergeron and Natalia Koszegi for clinical coordination, to Martine Germain for electrophysiological recordings, and to Victoire Bélanger-Richard, Guillaume-Alexandre Beaufile and Nadia Hamel for neuropsychological testing. A special thanks to our international summer medical research interns who helped in data analysis such as Meng Ni Chuang from China Medical University – Taiwan; Ines Fernandes from the University of Lisboa – Portugal; Romain Said from Bichat Lariboisiere/Paris VII University - France and Imene Bouaziz from Sfax University, Tunisia. At last but not the least, we thank all participants for their participation in this study.

8. Financial support

This work was supported by a Canadian Institutes of Health Research (CIHR) operating grant (#93556) and a team grant from the *Fonds pour la Recherche en Santé du Québec*, (#20573) to MEL, KPO and PJB. SMB and GS were both supported by grants from the Université de Montréal. GS also received a M.Sc. award from the IUSMM Foundation.

Chapitre 3 – Discussion

1. Synthèse des résultats

Avant la thérapie, les patients atteints de trouble des tics avaient un score moyen de 42 au YGTSS et de 19 au TSGS. De plus, les patients s'évaluaient comme étant significativement plus déprimés que les participants contrôles, mais il n'y avait pas de différence au niveau de la mesure d'anxiété. La thérapie a eu un effet significatif sur les symptômes des patients, puisqu'on observe une réduction de 34% au score global du YGTSS (score moyen : 28), et de 45% au score global du TSGS (score moyen : 11). Il y a également une tendance vers des scores réduits pour l'anxiété (BAI) et la dépression (BDI).

Les patients et les participants contrôles ont performé de manière semblable à la tâche de compatibilité stimulus-réponse ce qui pourrait supposer un effet plafond. En effet, avant la thérapie, les patients avaient une efficacité de 95% pour les stimuli compatibles et de 96% pour les stimuli incompatibles, alors que les participants contrôles présentaient aussi une efficacité de 96% pour les stimuli compatibles et de 94% pour les stimuli incompatibles. Les temps de réaction ne différaient pas non plus entre les patients atteints de trouble des tics et les participants contrôles. Par contre, nous avons trouvé des différences au niveau du profil électrocortical de ces deux groupes. D'abord, durant l'intervalle de 450 à 900 ms après la présentation du stimulus (composante LPC), nous avons observé une plus grande amplitude frontale chez les patients lors de l'inhibition des réponses motrices (stimuli NoGo). Les résultats de l'étude indiquent également des différences entre les patients et les participants contrôles au niveau de l'activité des LRP reflétant les régions motrices du cerveau. Nous

avons observé une amorce du sLRP (activation correcte) plus tardive et une plus grande amplitude de l'activation incorrecte (*Gratton dip*). De plus, nous avons noté une plus grande activation des sLRP et rLRP au niveau de régions fronto-centrales motrices.

La thérapie a permis d'observer un changement significatif de certaines composantes des LRP, reliées à la préparation et à l'exécution des mouvements. La thérapie a donc permis une accélération de l'amorce du sLRP, une diminution de l'amplitude du rLRP à l'électrode C3' et une réduction de l'amplitude de l'activation incorrecte (*Gratton dip*) à l'électrode C1'. Cependant, la thérapie n'a pas eu d'effet sur la suractivation frontale observée au niveau de la LPC durant le processus d'inhibition.

2. Performance à la tâche de compatibilité stimulus-réponse

Conformément aux hypothèses, les patients atteints de trouble des tics performé à la tâche de manière comparable aux participants contrôles. Ces résultats sont compatibles avec ceux obtenus par Thibault et al. (2009), qui utilisaient la même tâche que notre étude. Par ailleurs, plusieurs autres études, utilisant des tâches similaires, ont observé une performance similaire aux contrôles, de la part de patients atteints du SGT, notamment avec une tâche de type Go/NoGo (Ozonoff et al., 1994; Roessner et al., 2008) ou de type flanker (Channon et al., 2009; Channon et al., 2006).

Les temps de réaction, autant au sein du groupe contrôle que du groupe de patients atteints de trouble des tics, ont été plus rapides pour les stimuli compatibles que pour les stimuli incompatibles. Cet effet de compatibilité est généralement retrouvé lors d'une tâche de compatibilité stimulus-réponse (Iacoboni, Woods, & Mazziotta, 1996; Masaki et al., 2000). De plus, les réponses les plus rapides étaient données par la main dominante, lors des stimuli

compatibles. Cependant, aucune différence n'a été trouvée entre les groupes quant à la vitesse des temps de réaction et nous retrouvions cette interaction main par condition dans les deux groupes. Ces résultats sont également compatibles avec ceux de Thibault et al. (2009), et appuient notre hypothèse initiale.

3. Profil électrophysiologique des patients

3.1. La composante P300 et les processus attentionnels

Au niveau de la P300, nous avons observé que la latence de cette composante était influencée par la compatibilité des stimuli, avec un retard d'apparition et une amplitude plus élevée lors des stimuli incompatibles. Les études concernant la sensibilité de la P300 à l'effet de compatibilité stimulus-réponse ne font pas de consensus. Initialement, plusieurs études ont rapporté que la latence de la P300 n'était pas influencée par cet effet (Magliero et al., 1984; McCarthy & Donchin, 1981). Cependant, des études subséquentes ont trouvé l'opposé, soit que la P300 était sensible à la compatibilité des stimuli (Fournier et al., 1997; Leuthold & Sommer, 1998; Masaki et al., 2000). Selon Ragot & Renault (1985), l'effet de compatibilité stimulus-réponse sur la latence de la P300 est davantage retrouvé avec de l'information spatiale, plutôt que de l'information sémantique. Cela pourrait expliquer certaines discordances qu'on retrouve au sein de la recension, et pourquoi nos résultats correspondent davantage aux études ayant utilisé des stimuli spatiaux.

Si nos deux groupes démontrent le même effet de compatibilité au niveau de la P300, il n'y a cependant aucune différence entre eux quant à la latence ou à l'amplitude de la P300. Ce résultat est partiellement en contradiction avec l'étude de Thibault et al. (2009). Cette

différence peut s'expliquer par les fenêtres utilisées pour mesurer la P300. La fenêtre utilisée dans l'étude de Thibault et al. (2009) se prolongeait plus tardivement (550 ms) que celle que nous avons utilisée (450 ms). Ainsi, il est possible que certains des processus ayant influencé leur P300 se retrouvent plutôt dans notre composante LPC. Ainsi, le traitement des stimuli entre 450 et 550 ms pourrait être la cause des divergences entre nos deux études. Si nous avons utilisé deux fenêtres, c'est que nous ciblions deux processus différents. La P300 se rapporte aux processus d'évaluation, de catégorisation et d'allocation de ressources, alors que la LPC est davantage liée à l'exécution de la réponse motrice, ou à l'inhibition de cette même réponse. Il est donc essentiel de bien discriminer ces deux composantes.

Nos résultats sont donc plus en lien avec ceux de Johannes et al. (2002), qui, en utilisant un paradigme *oddball*, avait trouvé une P300 intacte chez des patients atteints du SGT. Ces auteurs ont interprété cela comme un signe que les patients atteints du SGT n'avaient pas de problème d'allocation des ressources attentionnelles, et que cet effet pouvait être dû au fait que la tâche n'était pas de nature complexe. Ceci est donc en accord avec nos hypothèses et nos résultats, puisque nous ne nous attendions pas à observer de différence à ce niveau. De plus, même si notre tâche est plus complexe qu'une tâche *oddball* (plus de conditions), cela n'affecte pas la capacité d'octroyer le bon niveau de ressources attentionnelles au bon moment.

3.2. Activité cérébrale liée à l'inhibition

Tel que mentionné dans l'introduction, les études utilisant des tâches évaluant les fonctions inhibitrices donnent des résultats qui divergent. Plusieurs études montrent une performance normale lors de tâches de compatibilité stimulus-réponse (Thibault et al., 2009),

Go/NoGo (Draper et al., 2013; Hershey, Black, Hartlein, Braver, et al., 2004; Roessner et al., 2008; Serrien et al., 2005; Watkins et al., 2005) ou de Stroop (Channon et al., 2009; Ozonoff & Jensen, 1999). D'autres études ont trouvé une performance réduite pour les patients atteints du SGT lors de ce type de tâche (Eddy et al., 2012, 2013; Goudriaan et al., 2006; Muller et al., 2003; Thomalla et al., 2014). Cependant, il semble y avoir un patron d'activation cérébrale particulier chez les patients atteints du SGT, en ce qui concerne les fonctions d'inhibition. En effet, Thibault et al. (2009) et Johannes, Wieringa, Mantey, et al. (2001) ont observé une activité frontale lorsque les patients atteints du SGT doivent inhiber une réponse, lors d'un stimulus NoGo. Aussi, Serrien et al. (2005) ont trouvé un réseau frontomédian suractivé chez les patients atteints du SGT lors de la suppression de mouvements volontaires dans une tâche Go/NoGo. Étant donné la performance normale des patients lors de cette tâche, les auteurs interprètent cette suractivation comme un mécanisme adaptatif. Les résultats que nous avons trouvés sont cohérents avec cette hypothèse. Nos patients présentent également une suractivation des régions frontales lors des stimuli NoGo. Ainsi, il semble que ceux-ci doivent utiliser davantage de ressources pour pouvoir inhiber leurs réponses au même niveau que les participants contrôles. Comme le mentionnent Roessner et al. (2008), ce mécanisme adaptatif peut mener à des anomalies neurophysiologiques chez les patients atteints du SGT, alors que ceux-ci présentent des capacités d'inhibitions normales lors de tests neuropsychologiques.

De plus, la suractivation frontale causée par la demande d'inhibition n'est pas affectée par la thérapie. Étant donné que cet aspect du trouble des tics n'est pas directement visé par la thérapie CoPs, on ne s'attendait pas à voir un changement à ce niveau. Cela pourrait donc indiquer que les mécanismes neuronaux responsables des fonctions d'inhibition ne sont pas modifiés suite à la thérapie. Si, comme Serrien et al. (2005) suggèrent, cette suractivation est

adaptative et permet aux patients de performer de manière normale aux tâches d'inhibition, il est tout à fait envisageable qu'elle ne soit pas modifiée après la thérapie. Ce résultat va également dans le même sens que le score à l'échelle de Barratt Impulsiveness Scale, qui demeure sensiblement au même niveau après la thérapie CoPs.

3.3. Activité cérébrale liée aux fonctions motrices

Tous les participants ont présenté une amorce du sLRP plus rapide pour les stimuli compatibles que les stimuli incompatibles, ce qui représente un effet électrophysiologique traditionnel des tâches de compatibilité stimulus-réponse (Masaki et al., 2000). Cependant, les résultats que nous avons trouvés concernant les LRP ne sont pas entièrement conformes à nos hypothèses. Nous nous attendions à ce que les patients atteints du SGT ait une amorce du LRP plus rapide que celui des participants contrôles, comme observé dans l'étude de Thibault (2008), ce qui était dû à l'absence de l'effet de compatibilité sur l'amorce du sLRP chez ces patients. En effet, chez les patients atteints du SGT, l'amorce du LRP était aussi rapide dans les conditions compatibles et incompatibles, démontrant ainsi une absence de l'effet de compatibilité sur les processus prémoteurs. En comparaison, nos résultats indiquent que les patients présentent le même effet de compatibilité que les participants contrôles, mais que l'amorce du LRP est retardée. Une des raisons qui expliquent cette différence se situe au niveau de la sélection du groupe contrôle utilisé. En effet, nos patients ont une amorce du sLRP comparable à ceux de l'article de Thibault et al. (2009), mais leur groupe contrôle est beaucoup plus lent que nos deux groupes. Une autre explication pourrait résider au sein de notre groupe de patients qui ont un score légèrement moins élevé au TSGS que ceux de

Thibault et al. (2009). Cette différence quant à la sévérité des symptômes pourrait être liée à certaines des différences observées entre nos deux études.

Par contre, ce délai au niveau de l'amorce du sLRP est compatible avec un autre de nos résultats, celui concernant l'activation incorrecte, aussi appelée *Gratton dip*, dont l'amplitude est plus grande au sein du groupe de patients. Cette composante, qui représente l'activation de la réponse incorrecte, implique nécessairement un effet de compatibilité. Cela indique également que les patients atteints de trouble des tics doivent utiliser davantage de ressources pour être en mesure de traiter les stimuli incompatibles (Gratton et al., 1988). Ainsi, cette suractivation incompatible a pour effet de retarder l'amorce du sLRP chez les patients, lors de la présentation d'un stimulus incompatible. Le délai de l'activation positive qui fait suite à l'activation incorrecte (*Gratton dip*) démontre donc que ces patients ont probablement une difficulté marquée à faire la transition entre les stimuli compatibles et incompatibles.

L'amplitude du sLRP et du rLRP est également plus élevée au sein du groupe de patients avec les désordres de tics. Les sLRP sont traditionnellement associés aux processus de sélection et de préparation de la réponse motrice, alors que les rLRP sont davantage reliés à l'exécution d'un mouvement (Masaki et al., 2004). Ainsi, nos résultats démontrent que les patients atteints de trouble des tics doivent suractiver ces deux processus afin de performer de façon comparable aux contrôles, ce qui est conforme à l'hypothèse du mécanisme d'adaptation. De façon plus précise, ces résultats, conjugués avec une amplitude plus importante de l'activation incorrecte (*Gratton dip*), suggèrent une suractivation du cortex moteur primaire, du cortex prémoteur et de l'aire motrice supplémentaire. Plusieurs études en imagerie cérébrale ont rapporté une telle suractivation des régions motrices chez les patients atteints du SGT (Biswal et al., 1998; Braun et al., 1993; Eidelberg et al., 1997). Par ailleurs,

Braun et al. (1993) ont également trouvé que l'activité synaptique accrue qu'on retrouve au sein de ces régions pouvait altérer la capacité de ces patients à correctement réguler leurs mouvements. De plus, certaines études plus récentes ont identifié l'aire motrice supplémentaire en tant que responsable de la génération des tics et des sensations prémonitoires (Bohlhalter et al., 2006; Hampson et al., 2009). Chez des participants sains, la stimulation de cette même région provoque un besoin de produire un mouvement (Fried et al., 1991). Aussi, des études ont démontré qu'en appliquant la stimulation magnétique transcrânienne à basse fréquence à l'aire motrice supplémentaire de patients atteints du SGT, il était possible de diminuer les tics (Kwon et al., 2011; Le et al., 2013; Mantovani et al., 2007; Mantovani et al., 2006). Des études antérieures ont permis de démontrer que la stimulation magnétique transcrânienne à basse fréquence permet de diminuer l'hyperactivité des régions motrices (Speer et al., 2000). Ainsi, la suractivation des régions motrices observée dans notre échantillon, et surtout celle de l'aire motrice supplémentaire, pourrait bien être responsable des tics retrouvés chez nos patients. Ces résultats concernant la psychophysiologie des régions motrices du cerveau des patients atteints du SGT sont compatibles avec certaines études neuropsychologiques des fonctions motrices chez ces patients. En effet, on a retrouvé des difficultés dans diverses tâches motrices, comme le *Purdue Pegboard* (Bloch et al., 2006; Margolis et al., 2006; O'Connor et al., 2008), le *Finger Tapping Test* (Muller et al., 2003) ou le *Beery Visuo-Motor Integration Test* (Bloch et al., 2006; Brookshire et al., 1994; Schultz et al., 1998). Ces déficits neuropsychologiques pourraient donc être sous-tendus par un mauvais fonctionnement des régions motrices du cerveau.

Toutefois, la thérapie permet d'améliorer certaines des anomalies électrocorticales qu'on retrouve chez les patients atteints de trouble des tics. En effet, après celle-ci, on observe

une accélération de l'amorce du sLRP. Cela indique que les patients atteints de trouble des tics deviennent plus efficaces au niveau de la sélection et de la préparation de leurs réponses motrices. On observe aussi une baisse de l'amplitude de l'activation incorrecte (*Gratton dip*) à l'électrode C1' et une baisse de l'amplitude du rLRP à l'électrode C3'. Lorsqu'on regroupe ces résultats avec l'accélération de l'amorce du sLRP et la diminution des tics, et qu'on prend en considération que les LRP sont générés en partie par l'aire motrice supplémentaire, on peut suggérer que la thérapie CoPs induit une modification significative du fonctionnement de cette structure.

4. La thérapie cognitivo-comportementale, le fonctionnement cérébral et le syndrome de Gilles de la Tourette

Dans notre échantillon de patients, la thérapie a évidemment eu un effet sur les symptômes des patients. Les changements cliniques sont bien illustrés par le tableau 2 de l'article. L'amélioration des symptômes est comparable à ce qui a été démontré auparavant avec des thérapies cognitivo-comportementales pour traiter le SGT (Piacentini et al., 2010; Wilhelm et al., 2012). Les patients atteints de trouble des tics étaient significativement plus déprimés que les participants contrôles avant la thérapie. Après celle-ci, le score au BDI du groupe de patients atteints de trouble des tics est similaire à celui du groupe contrôle. En effet, on observe une tendance vers une réduction du score au BDI. Par ailleurs, on voit également une tendance vers une amélioration du score au BAI. La diminution des tics peut certainement être un effet qui entraîne une réduction de l'anxiété et des symptômes dépressifs. Cependant, l'impulsivité n'est pas affectée par la thérapie, tout comme les symptômes obsessionnels compulsifs.

Beaucoup de troubles psychiatriques sont traités par psychothérapie, et ce, depuis longtemps. Cependant, on ne fait que commencer à étudier les changements cérébraux induits par la thérapie (Linden, 2006). Plusieurs études ont notamment fait état de changements du fonctionnement cérébral suite à une thérapie cognitivo-comportementale pour traiter les patients atteints de trouble obsessionnel compulsif. Chez ces derniers, on a trouvé une suractivation du cortex cingulaire antérieur et du cortex orbitofrontal durant une tâche composée de stimuli pouvant induire des obsessions. Suite à une thérapie, une réduction de l'activité du cortex cingulaire antérieur et du cortex orbitofrontal gauche a été observée, réduction qui était liée à la réduction des symptômes (Morgieue et al., 2014). D'autres études ont également rapporté une réduction de l'activité métabolique du glucose (Baxter et al., 1992; Schwartz, Stoessel, Baxter, Martin, & Phelps, 1996) et une diminution du flux sanguin (Nakatani et al., 2003) au niveau du noyau caudé droit après une thérapie. Une autre étude a aussi trouvé une activité plus élevée au sein du noyau caudé, mais également au niveau du globus pallidus; deux régions qui sont directement impliquées dans l'acquisition des règles comportementales et des stéréotypies qui caractérisent le trouble obsessionnel compulsif (Freyer et al., 2011). Par ailleurs, une autre étude a démontré que, chez des patients atteints de trouble obsessionnel compulsif, le succès de la thérapie pouvait être prédit par une activité accrue du système limbique, durant une tâche où les patients font face à des stimuli qui peuvent provoquer des obsessions (Olatunji et al., 2013). Cette même étude rapporte aussi qu'une activité élevée du cortex préfrontal dorsolatéral durant cette tâche est corrélée à une moins bonne réponse au traitement.

On retrouve également des modifications du fonctionnement cérébral suite à une thérapie cognitivo-comportemental au sein d'autres troubles psychiatriques, comme la

dépression, les troubles anxieux et les phobies. Suite à une thérapie, l'activité du système limbique et des régions paralimbiques est réduite chez des patients souffrant de phobies (Linden, 2006), tandis que l'activité du cortex préfrontal médian et du cortex cingulaire antérieur ventral reliée au traitement des stimuli négatifs est normalisée chez des patients dépressifs (Yoshimura et al., 2014).

Cependant, très peu d'études se sont penchées sur les effets psychophysiologiques d'une thérapie cognitivo-comportementale chez les patients atteints de trouble des tics. L'étude de Lavoie et al. (2011) est la seule qui ait porté sur le sujet. En se servant d'une tâche d'inhibition conditionnelle, différente de celle utilisée dans notre étude, (tâche des feux de circulation), ils ont trouvé une normalisation de l'activité électrocorticale reliée à l'inhibition des réponses automatiques. Auparavant, l'étude d'O'Connor et al. (2008) avait abordé les effets neuropsychologiques de la même thérapie pour traiter les tics. En utilisant un devis test-retest avec un groupe contrôle (*wait-list control*) en liste d'attente, ils ont démontré que les patients présentant des tics avaient une moins bonne performance à la tâche du Purdue Pegboard et que leur performance était significativement améliorée suite la thérapie. Ainsi, nos résultats, qui indiquent une normalisation de l'activité cérébrale reliée à la préparation et l'exécution des mouvements qui sont donc compatibles avec les recherches antérieures qui suggèrent une amélioration de la dextérité motrice (O'Connor et al., 2008) et une amélioration de l'activité cérébrale durant l'inhibition de réponses automatiques (Lavoie et al., 2011).

5. Discussion générale

Avant toute chose, ces travaux ont permis d'élargir la recension scientifique à propos du syndrome de Gilles de la Tourette. Bien peu de recherche est effectuée à ce sujet, si on le

compare avec d'autres troubles psychiatriques, comme la schizophrénie ou l'autisme (State, 2011). Ces résultats constituent également un pas en avant pour les thérapies cognitivo-comportementales visant à traiter ce syndrome. Ces thérapies sont une alternative valide et efficace pour traiter le syndrome de Gilles de la Tourette, mais sont encore peu connues et peu utilisées en clinique. Nous pourrions envisager une étape additionnelle où les mesures électrophysiologiques seraient utilisées directement en clinique avec le neurofeedback, par exemple. Nos travaux, qui en plus de démontrer encore une fois la viabilité de ce type de traitement, exposent un aspect que plusieurs semblent négliger : la modification du fonctionnement cérébral.

En conclusion, nous avons donc démontré que les patients atteints de trouble des tics présentaient un fonctionnement cérébral altéré associé à l'inhibition de mouvements volontaires et à la planification et l'exécution motrice. La suractivation frontale associée aux fonctions d'inhibition n'a pas été touchée par la thérapie. Comme nous l'avons souligné, cela pourrait représenter un mécanisme de compensation, mis en place durant plusieurs années où les patients atteints de trouble des tics ont fait un effort constant pour contrôler leurs tics. Ainsi, si cette suractivation frontale est bénéfique pour ces patients, il est tout à fait normal qu'elle ne soit pas modifiée après la thérapie. Le traitement moteur, quant à lui, est directement visé par les composantes de la thérapie. Comme attendu, il est donc modifié suite à la thérapie. Il y a une accélération de l'amorce du sLRP, qui était plus lent que celui des participants contrôles avant la thérapie. Cela se traduit donc par une meilleure préparation de la réponse motrice chez les patients atteints de trouble des tics. Nous avons également observé une suractivation du rLRP, qui se normalisait également après la thérapie. Ces deux résultats suggèrent une modification de l'activité de l'aire motrice supplémentaire.

Notre étude présente toutefois quelques limites. D'abord, tester le groupe contrôle deux fois, avec un intervalle de 14 semaines (comme celui de la thérapie), nous permettrait de valider que les effets de la thérapie ne sont pas dus au passage du temps. Cependant, O'Connor, Lavoie, Robert, Stip, & Borgeat (2005) ont démontré que l'activité électrocorticale n'était pas affectée par l'effet test-retest, ce qui suppose les données électrocorticales de nos participants contrôles n'aurait pas montré de changement significatif si on avait procédé à une seconde mesure 14 semaines après la première.

Aussi, la petite taille de nos groupes constitue un obstacle à la signification de nos résultats. Certains de nos résultats qui ne sont pas significatifs pourraient le devenir avec plus de participants. Par exemple, en gardant un seuil de signification de 0.05 et une puissance de 0.80, on pourrait diminution significative au BAI et au BDI en ajoutant 7 et 23 participants, respectivement. Toutefois, tel que mentionné précédemment, notre échantillon comprend davantage de patients atteints de trouble des tics que la plupart des études électrophysiologiques portant sur cette condition.

Une autre limite constitue l'importante étendue d'âge de nos patients et participants contrôles. Pour vérifier si l'âge pourrait avoir un effet sur nos résultats, nous avons corrélié cette variable avec les mesures électrocorticales utilisées dans notre étude. Après vérification, il n'y a que la latence de l'amorce incompatible du sLRP qui est corrélée, de manière positive, avec l'âge des participants. Ces corrélations ainsi que les graphiques de régression se retrouvent dans l'annexe 2. Cette corrélation avec la latence de l'amorce incompatible du sLRP peut donc limiter l'interprétation de nos données. On retrouve également au sein de l'annexe 2 des analyses sur l'amorce du sLRP où l'âge a été utilisé en tant que covariable. Ces analyses n'ont pas été incluses dans le texte principal, car le fait d'introduire l'âge comme

covariable a fait chuter drastiquement la puissance de nos analyses. Bien que l'étendue d'âge constitue une limite de notre étude, le fait d'apparier chaque patient atteint de trouble des tics avec un participant contrôle du même âge nous permet de contrôler une partie de ce problème. De plus, la corrélation entre la latence de l'amorce incompatible du sLRP se retrouve autant au sein du groupe de patients atteints de trouble des tics que dans le groupe contrôle. La latence de l'amorce du sLRP augmente donc avec l'âge, et ce, peu importe qu'on soit atteint de trouble des tics ou non. Donc, bien que la large étendue d'âge constitue une limite, le fait que les patients et les participants contrôles soient appariés selon l'âge et que la latence de l'amorce du sLRP incompatible soit corrélée avec l'âge au sein des deux groupes donne une certaine validité à nos résultats concernant cette mesure.

De plus, nous avons inclus des individus sous médication, à condition que leur médication demeure la même tout au long de la thérapie. Puisque plusieurs patients prennent une médication pour leur condition, nous avons préféré la validité écologique au détriment du contrôle extrême de ces variables. Comme pour le facteur âge, nous avons effectué des analyses supplémentaires en incluant la médication comme covariable. Cependant, nous perdions de la puissance dans certaines analyses. Elles n'apparaissent donc pas dans le texte principal, mais dans l'annexe 2.

6. Perspectives futures

Les travaux concernant les modifications psychophysiologiques suivant la thérapie ne sont qu'à leur début. Plusieurs autres études seront nécessaires, d'abord pour répliquer les résultats obtenus, et ensuite pour comprendre davantage les réseaux neuronaux qui soutiennent le changement clinique au sein des troubles des tics. De plus, la présente étude, ainsi

que celle de Lavoie et al. (2011), ne comportaient que des participants adultes. Il sera intéressant, dans le futur, de voir comment le cerveau d'un enfant atteint de trouble des tics réagit à une thérapie cognitivo-comportementale. Sachant que le cerveau d'un enfant montre davantage de plasticité, on ne peut s'attendre qu'à des changements au moins aussi grands. Également, puisque le pic de sévérité des troubles des tics survient vers l'âge de 10 ans (Leckman et al., 1998), il serait très pertinent d'étudier les effets de la thérapie chez les enfants. Ceux-ci pourraient grandement bénéficier des résultats de ces futures recherches.

Bibliographie

- Abelson, J. F., Kwan, K. Y., O'Roak, B. J., Baek, D. Y., Stillman, A. A., Morgan, T. M., . . . State, M. W. (2005). Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science*, *310*(5746), 317-320.
- Albin, R. L., & Mink, J. W. (2006). Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends Neurosci*, *29*(3), 175-182.
- American EEG Society. (1994). Guideline thirteen: guidelines for standard electrode position nomenclature. *J.Clin.Neurophysiol.*, *11*, 111-113.
- American Psychiatric Association (2000). *Diagnostic and statistic manual of mental disorders*. (4th^e éd.). Washington, DC: Author.
- American Psychiatric Association (2013). *Diagnostic and statistic manual of mental disorders*. (5th^e éd.). Arlington, VA: American Psychiatric Publishing.
- Azrin, N. H., & Nunn, R. G. (1973). Habit-reversal: A method of eliminating nervous habits and tics. *Behaviour Research and Therapy*, *11*(4), 619-628.
- Bailey, M., Carroll, A., Geffen, G. M., & Comerford, V. (2000). Executive functioning in children with Tourette syndrome. Abstracts of the 23rd Annual Brain Impairment Conference 12–14 May 2000, Melbourne. *Brain Impairment*, *1*(1), 104.
- Baxter, L. R., Jr., Schwartz, J. M., Bergman, K. S., Szuba, M. P., Guze, B. H., Mazziotta, J. C., . . . et al. (1992). Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, *49*(9), 681-689.
- Baym, C. L., Corbett, B. A., Wright, S. B., & Bunge, S. A. (2008). Neural correlates of tic severity and cognitive control in children with Tourette syndrome. *Brain*, *131*(Pt 1), 165-179.
- Beck, A. T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R. A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*, *56*(6), 893-897.
- Beck, A. T., Ward, C. H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*, *4*, 561-571.
- Belluscio, B. A., Jin, L., Watters, V., Lee, T. H., & Hallett, M. (2011). Sensory sensitivity to external stimuli in Tourette syndrome patients. *Mov Disord*, *26*(14), 2538-2543.

- Berg, E. A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol*, 39, 15-22.
- Biswal, B., Ulmer, J. L., Krippendorf, R. L., Harsch, H. H., Daniels, D. L., Hyde, J. S., & Haughton, V. M. (1998). Abnormal cerebral activation associated with a motor task in Tourette syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*, 19(8), 1509-1512.
- Bliss, J., Cohen, D. J., & Freedman, D. X. (1980). Sensory experiences of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 37(12), 1343-1347.
- Bloch, M. H., Leckman, J. F., Zhu, H., & Peterson, B. S. (2005). Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. *Neurology*, 65(8), 1253-1258.
- Bloch, M. H., Sukhodolsky, D. G., Leckman, J. F., & Schultz, R. T. (2006). Fine-motor skill deficits in childhood predict adulthood tic severity and global psychosocial functioning in Tourette's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*, 47(6), 551-559.
- Bohlhalter, S., Goldfine, A., Matteson, S., Garraux, G., Hanakawa, T., Kansaku, K., . . . Hallett, M. (2006). Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. *Brain*, 129(Pt 8), 2029-2037.
- Botvinick, M., Nystrom, L. E., Fissell, K., Carter, C. S., & Cohen, J. D. (1999). Conflict monitoring versus selection-for-action in anterior cingulate cortex. *Nature*, 402(6758), 179-181.
- Brand, N., Geenen, R., Oudenhoven, M., Lindenborn, B., van der Ree, A., Cohen-Kettenis, P., & Buitelaar, J. K. (2002). Brief report: cognitive functioning in children with Tourette's syndrome with and without comorbid ADHD. *J Pediatr Psychol*, 27(2), 203-208.
- Braun, A. R., Stoetter, B., Randolph, C., Hsiao, J. K., Vldar, K., Gernert, J., . . . Chase, T. N. (1993). The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG-PET study. I. Regional changes in cerebral glucose metabolism differentiating patients and controls. *Neuropsychopharmacology*, 9(4), 277-291.
- Brookshire, B. L., Butler, I. J., Ewing-Cobbs, L., & Fletcher, J. M. (1994). Neuropsychological characteristics of children with Tourette syndrome: evidence for a nonverbal learning disability? *J Clin Exp Neuropsychol*, 16(2), 289-302.
- Bullen, J. G., & Hemsley, D. R. (1983). Sensory experience as a trigger in Gilles de la Tourette's syndrome. *J Behav Ther Exp Psychiatry*, 14(3), 197-201.

- Buse, J., August, J., Bock, N., Dorfel, D., Rothenberger, A., & Roessner, V. (2012). Fine motor skills and interhemispheric transfer in treatment-naive male children with Tourette syndrome. *Dev Med Child Neurol*, 54(7), 629-635.
- Buse, J., Schoenefeld, K., Munchau, A., & Roessner, V. (2013). Neuromodulation in Tourette syndrome: dopamine and beyond. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(6), 1069-1084.
- Chan, R. C. K., Shum, D., Touloupoulou, T., & Chen, E. Y. H. (2008). Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 23(2), 201-216.
- Chang, S. W., McCracken, J. T., & Piacentini, J. C. (2007). Neurocognitive correlates of child obsessive compulsive disorder and Tourette syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*, 29(7), 724-733.
- Channon, S., Crawford, S., Vakili, K., & Robertson, M. M. (2003). Real-life-type problem solving in Tourette syndrome. *Cogn Behav Neurol*, 16(1), 3-15.
- Channon, S., Drury, H., Martinos, M., Robertson, M. M., Orth, M., & Crawford, S. (2009). Tourette's syndrome (TS): inhibitory performance in adults with uncomplicated TS. *Neuropsychology*, 23(3), 359-366.
- Channon, S., Gunning, A., Frankl, J., & Robertson, M. M. (2006). Tourette's syndrome (TS): cognitive performance in adults with uncomplicated TS. *Neuropsychology*, 20(1), 58-65.
- Channon, S., Pratt, P., & Robertson, M. M. (2003). Executive function, memory, and learning in Tourette's syndrome. *Neuropsychology*, 17(2), 247-254.
- Cheng, B., Braass, H., Ganos, C., Treszl, A., Biermann-Ruben, K., Hummel, F. C., . . . Thomalla, G. (2013). Altered intrahemispheric structural connectivity in Gilles de la Tourette syndrome. *Neuroimage Clin*, 4, 174-181.
- Chikazoe, J. (2010). Localizing performance of go/no-go tasks to prefrontal cortical subregions. *Curr Opin Psychiatry*, 23(3), 267-272.
- Cirino, P. T., Chapieski, L. M., & Massman, P. J. (2000). Card sorting performance and ADHD symptomatology in children and adolescents with tourette syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*, 22(2), 245-256.
- Cohen, S. C., Leckman, J. F., & Bloch, M. H. (2013). Clinical assessment of Tourette syndrome and tic disorders. *Neurosci Biobehav Rev*, 37(6), 997-1007.
- Coles, M. G. (1989). Modern mind-brain reading: psychophysiology, physiology, and cognition. *Psychophysiology*, 26(3), 251-269.

- Coles, M. G., Gratton, G., Bashore, T. R., Eriksen, C. W., & Donchin, E. (1985). A psychophysiological investigation of the continuous flow model of human information processing. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, *11*(5), 529-553.
- Comings, D. E., Comings, B. G., Muhleman, D., Dietz, G., Shahbahrani, B., Tast, D., . . . et al. (1991). The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA*, *266*(13), 1793-1800.
- Crammond, D. J., & Kalaska, J. F. (1994). Modulation of preparatory neuronal activity in dorsal premotor cortex due to stimulus-response compatibility. *J Neurophysiol*, *71*(3), 1281-1284.
- Crawford, S., Channon, S., & Robertson, M. M. (2005). Tourette's syndrome: performance on tests of behavioural inhibition, working memory and gambling. *J Child Psychol Psychiatry*, *46*(12), 1327-1336.
- Draper, A., Jude, L., Jackson, G. M., & Jackson, S. R. (2013). Motor excitability during movement preparation in Tourette syndrome. *J Neuropsychol*.
- Dutta, N., & Cavanna, A. E. (2013). The effectiveness of habit reversal therapy in the treatment of Tourette syndrome and other chronic tic disorders: a systematic review. *Funct Neurol*, *28*(1), 7-12.
- Eddy, C. M., Rickards, H. E., & Cavanna, A. E. (2012). Executive functions in uncomplicated Tourette syndrome. *Psychiatry Res*, *200*(1), 46-48.
- Eddy, C. M., Rickards, H. E., & Cavanna, A. E. (2013). Physiological Awareness Is Negatively Related to Inhibitory Functioning in Tourette Syndrome. *Behav Modif*.
- Eddy, C. M., Rizzo, R., & Cavanna, A. E. (2009). Neuropsychological aspects of Tourette syndrome: a review. *J Psychosom Res*, *67*(6), 503-513.
- Eichele, H., Eichele, T., Hammar, A., Freyberger, H. J., Hugdahl, K., & Plessen, K. J. (2010). Go/NoGo performance in boys with Tourette syndrome. *Child Neuropsychol*, *16*(2), 162-168.
- Eidelberg, D., Moeller, J. R., Antonini, A., Kazumata, K., Dhawan, V., Budman, C., & Feigin, A. (1997). The metabolic anatomy of Tourette's syndrome. *Neurology*, *48*(4), 927-934.
- Erenberg, G. (2005). The relationship between tourette syndrome, attention deficit hyperactivity disorder, and stimulant medication: a critical review. *Semin Pediatr Neurol*, *12*(4), 217-221.

- Fahim, C., Yoon, U., Das, S., Lyttelton, O., Chen, J., Arnaoutelis, R., . . . Evans, A. C. (2010). Somatosensory–motor bodily representation cortical thinning in Tourette: Effects of tic severity, age and gender. *Cortex*, *46*(6), 750-760.
- Felling, R. J., & Singer, H. S. (2011). Neurobiology of tourette syndrome: current status and need for further investigation. *J Neurosci*, *31*(35), 12387-12395.
- Ferenczi, S. (1921). Psycho-analytical observations on tic. *International Journal of Psycho-Analysis*, *2*, 1-30.
- Finis, J., Enticott, P. G., Pollok, B., Munchau, A., Schnitzler, A., & Fitzgerald, P. B. (2013). Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area induces echophenomena. *Cortex*, *49*(7), 1978-1982.
- Ford, J. M., White, P., Lim, K. O., & Pfefferbaum, A. (1994). Schizophrenics have fewer and smaller P300s: a single-trial analysis. *Biol Psychiatry*, *35*(2), 96-103.
- Fournier, L. R., Scheffers, M. K., Coles, M. G., Adamson, A., & Abad, E. V. (1997). The dimensionality of the flanker compatibility effect: a psychophysiological analysis. *Psychol Res*, *60*(3), 144-155.
- Freeman, R. D., Fast, D. K., Burd, L., Kerbeshian, J., Robertson, M. M., & Sandor, P. (2000). An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol*, *42*(7), 436-447.
- Freyer, T., Kloppel, S., Tuscher, O., Kordon, A., Zurowski, B., Kuelz, A. K., . . . Voderholzer, U. (2011). Frontostriatal activation in patients with obsessive-compulsive disorder before and after cognitive behavioral therapy. *Psychol Med*, *41*(1), 207-216.
- Fried, I., Katz, A., McCarthy, G., Sass, K. J., Williamson, P., Spencer, S. S., & Spencer, D. D. (1991). Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J Neurosci*, *11*(11), 3656-3666.
- Gangadhar, B. N., Ancy, J., Janakiranaiah, N., & Umapathy, C. (1993). P300 amplitude in non-bipolar, melancholic depression. *Journal of Affective Disorders*, *28*(1), 57-60.
- Gilles de la Tourette, G. (1885). Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie (Jumping, Latah, Myriachit). *Archives de neurologie*, *9*, 19-42, 158-200.
- Goudriaan, A. E., Oosterlaan, J., de Beurs, E., & van den Brink, W. (2006). Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction*, *101*(4), 534-547.

- Gratton, G., Coles, M. G., & Donchin, E. (1983). A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 55(4), 468-484.
- Gratton, G., Coles, M. G., Sirevaag, E. J., Eriksen, C. W., & Donchin, E. (1988). Pre- and poststimulus activation of response channels: a psychophysiological analysis. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 14(3), 331-344.
- Hampson, M., Tokoglu, F., King, R. A., Constable, R. T., & Leckman, J. F. (2009). Brain areas coactivating with motor cortex during chronic motor tics and intentional movements. *Biol Psychiatry*, 65(7), 594-599.
- Harcherik, D. F., Leckman, J. F., Detlor, J., & Cohen, D. J. (1984). A new instrument for clinical studies of Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Psychiatry*, 23(2), 153-160.
- Hershey, T., Black, K. J., Hartlein, J., Braver, T. S., Barch, D. M., Carl, J. L., & Perlmutter, J. S. (2004). Dopaminergic modulation of response inhibition: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res*, 20(3), 438-448.
- Hershey, T., Black, K. J., Hartlein, J. M., Barch, D. M., Braver, T. S., Carl, J. L., & Perlmutter, J. S. (2004). Cognitive-pharmacologic functional magnetic resonance imaging in tourette syndrome: a pilot study. *Biol Psychiatry*, 55(9), 916-925.
- Herzberg, I., Valencia-Duarte, A. V., Kay, V. A., White, D. J., Muller, H., Rivas, I. C., . . . Kremeyer, B. (2010). Association of DRD2 variants and Gilles de la Tourette syndrome in a family-based sample from a South American population isolate. *Psychiatr Genet*, 20(4), 179-183.
- Hoogduin, K., Verdellen, C., & Cath, D. (1997). Exposure and Response Prevention in the Treatment of Gilles de la Tourette's Syndrome: Four Case Studies. *Clinical Psychology & Psychotherapy*, 4(2), 125-135.
- Hwang, G. C., Tillberg, C. S., & Scahill, L. (2012). Habit reversal training for children with tourette syndrome: update and review. *J Child Adolesc Psychiatr Nurs*, 25(4), 178-183.
- Hyer, S. E. (1994). *Personality Questionnaire PDQ-41*. New York: New York State Psychiatric Institute.
- Iacoboni, M., Woods, R. P., & Mazziotta, J. C. (1996). Brain-behavior relationships: evidence from practice effects in spatial stimulus-response compatibility. *J Neurophysiol*, 76(1), 321-331.
- Itard, J. M. G. (1825). Mémoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion, de la préhension et de la voix. *Archives générales de médecine*, 8, 385-407.

- Jijun, L., Zaiwang, L., Anyuan, L., Shuzhen, W., Fanghua, Q., Lin, Z., & Hong, L. (2010). Abnormal expression of dopamine and serotonin transporters associated with the pathophysiologic mechanism of Tourette syndrome. *Neurol India*, 58(4), 523-529.
- Johannes, S. (1999). Evidence for changed recognition of emotionally charged words in patients with Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder. *Cogn Neuropsychiatry*, 4(1), 37-53.
- Johannes, S., Weber, A., Muller-Vahl, K. R., Kolbe, H., Dengler, R., & Munte, T. F. (1997). Event-related brain potentials show changed attentional mechanisms in Gilles de la Tourette Syndrome. *Eur J Neurol*, 4(2), 152-161.
- Johannes, S., Wieringa, B. M., Mantey, M., Nager, W., Rada, D., Muller-Vahl, K. R., . . . Dietrich, D. (2001). Altered inhibition of motor responses in Tourette Syndrome and Obsessive-Compulsive Disorder. *Acta Neurol Scand*, 104(1), 36-43.
- Johannes, S., Wieringa, B. M., Nager, W., Muller-Vahl, K. R., Dengler, R., & Munte, T. F. (2001). Electrophysiological measures and dual-task performance in Tourette syndrome indicate deficient divided attention mechanisms. *Eur J Neurol*, 8(3), 253-260.
- Johannes, S., Wieringa, B. M., Nager, W., Muller-Vahl, K. R., Dengler, R., & Munte, T. F. (2002). Excessive action monitoring in Tourette syndrome. *J Neurol*, 249(8), 961-966.
- Johannes, S., Wieringa, B. M., Nager, W., Rada, D., Muller-Vahl, K. R., Emrich, H. M., . . . Dietrich, D. (2003). Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder: event-related brain potentials show similar mechanisms [correction of mechanisms] of frontal inhibition but dissimilar target evaluation processes. *Behav Neurol*, 14(1-2), 9-17.
- Johnson, R., Jr. (1989). Developmental evidence for modality-dependent P300 generators: a normative study. *Psychophysiology*, 26(6), 651-667.
- Johnstone, S. J., Barry, R. J., Markovska, V., Dimoska, A., & Clarke, A. R. (2009). Response inhibition and interference control in children with AD/HD: A visual ERP investigation. *International Journal of Psychophysiology*, 72(2), 145-153.
- Jummani, R., & Coffey, B. J. (2009). Tics Disorders. Dans L. W. Wilkins (dir.), *Kaplan & Sadock's Comprehensive Textbook of Psychiatry* (10th^e éd.). Philadelphia.
- Karagiannidis, I., Dehning, S., Sandor, P., Tarnok, Z., Rizzo, R., Wolanczyk, T., . . . Paschou, P. (2013). Support of the histaminergic hypothesis in Tourette syndrome: association of the histamine decarboxylase gene in a large sample of families. *J Med Genet*, 50(11), 760-764.

- Khalifa, N., & von Knorring, A. L. (2003). Prevalence of tic disorders and Tourette syndrome in a Swedish school population. *Dev Med Child Neurol*, 45(5), 315-319.
- Khalifa, N., & von Knorring, A. L. (2005). Tourette syndrome and other tic disorders in a total population of children: clinical assessment and background. *Acta Paediatr*, 94(11), 1608-1614.
- Knight, T., Steeves, T., Day, L., Lowerison, M., Jette, N., & Pringsheim, T. (2012). Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol*, 47(2), 77-90.
- Kornblum, S., Hasbroucq, T., & Osman, A. (1990). Dimensional overlap: cognitive basis for stimulus-response compatibility--a model and taxonomy. *Psychol Rev*, 97(2), 253-270.
- Kutas, M., McCarthy, G., & Donchin, E. (1977). Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, 197(4305), 792-795.
- Kwon, H. J., Lim, W. S., Lim, M. H., Lee, S. J., Hyun, J. K., Chae, J. H., & Paik, K. C. (2011). 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome. *Neurosci Lett*, 492(1), 1-4.
- Lamers, M. J., & Roelofs, A. (2011). Attentional control adjustments in Eriksen and Stroop task performance can be independent of response conflict. *Q J Exp Psychol (Hove)*, 64(6), 1056-1081.
- Lavoie, M. E., Imbriglio, T. V., Stip, E., & O'Connor, K. P. (2011). Neurocognitive Changes Following Cognitive-Behavioral Treatment in Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorder. *International Journal of Cognitive Therapy*, 4(1), 34-50.
- Lavoie, M. E., Leclerc, J., & O'Connor, K. P. (2013). Bridging neuroscience and clinical psychology: cognitive behavioral and psychophysiological models in the evaluation and treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Neuropsychiatry (London)*, 3(1), 75-87.
- Lavoie, M. E., & Stauder, J. E. (2013). How the Brain Process Stimulus-Response Conflict? New Insights from Lateralized Readiness Potentials Scalp Topography and Reaction Times. *J Behav Brain Sci*, 3(1), 150-155.
- Lavoie, M. E., Thibault, G., Stip, E., & O'Connor, K. P. (2007). Memory and executive functions in adults with Gilles de la Tourette syndrome and chronic tic disorder. *Cogn Neuropsychiatry*, 12(2), 165-181.
- Le, K., Liu, L., Sun, M., Hu, L., & Xiao, N. (2013). Transcranial magnetic stimulation at 1 Hertz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months. *J Clin Neurosci*, 20(2), 257-262.

- Leckman, J. F. (2002). Tourette's syndrome. *Lancet*, 360(9345), 1577-1586.
- Leckman, J. F., Hardin, M. T., Riddle, M. A., Stevenson, J., Ort, S. I., & Cohen, D. J. (1991). Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 48(4), 324-328.
- Leckman, J. F., Riddle, M. A., Hardin, M. T., Ort, S. I., Swartz, K. L., Stevenson, J., & Cohen, D. J. (1989). The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 28(4), 566-573.
- Leckman, J. F., Walker, D. E., Goodman, W. K., Pauls, D. L., & Cohen, D. J. (1994). "Just right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, 151(5), 675-680.
- Leckman, J. F., Zhang, H., Vitale, A., Lahnin, F., Lynch, K., Bondi, C., . . . Peterson, B. S. (1998). Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics*, 102(1 Pt 1), 14-19.
- Lee, C.-C., Chou, I. C., Tsai, C.-H., Wang, T.-R., Li, T.-C., & Tsai, F.-J. (2005). Dopamine Receptor D2 Gene Polymorphisms Are Associated in Taiwanese Children With Tourette Syndrome. *Pediatric Neurology*, 33(4), 272-276.
- Leuthold, H., & Sommer, W. (1998). Postperceptual effects and P300 latency. *Psychophysiology*, 35(1), 34-46.
- Lichter, D. G., & Jackson, L. A. (1996). Predictors of clonidine response in Tourette syndrome: implications and inferences. *J Child Neurol*, 11(2), 93-97.
- Linden, D. E. (2006). How psychotherapy changes the brain--the contribution of functional neuroimaging. *Mol Psychiatry*, 11(6), 528-538.
- Luck, S. J. (2005). *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. Cambridge: MIT Press.
- Luck, S. J., & Hillyard, S. A. (1994). Electrophysiological correlates of feature analysis during visual search. *Psychophysiology*, 31(3), 291-308.
- Ludolph, A. G., Pinkhardt, E. H., Tebartz van Elst, L., Libal, G., Ludolph, A. C., Fegert, J. M., & Kassubek, J. (2008). Are amygdalar volume alterations in children with Tourette syndrome due to ADHD comorbidity? *Dev Med Child Neurol*, 50(7), 524-529.
- Magliero, A., Bashore, T. R., Coles, M. G., & Donchin, E. (1984). On the dependence of P300 latency on stimulus evaluation processes. *Psychophysiology*, 21(2), 171-186.

- Mantovani, A., Leckman, J. F., Grantz, H., King, R. A., Sporn, A. L., & Lisanby, S. H. (2007). Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Supplementary Motor Area in the treatment of Tourette Syndrome: report of two cases. *Clin Neurophysiol*, *118*(10), 2314-2315.
- Mantovani, A., Lisanby, S. H., Pieraccini, F., Ulivelli, M., Castrogiovanni, P., & Rossi, S. (2006). Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol*, *9*(1), 95-100.
- Margolis, A., Donkervoort, M., Kinsbourne, M., & Peterson, B. S. (2006). Interhemispheric connectivity and executive functioning in adults with Tourette syndrome. *Neuropsychology*, *20*(1), 66-76.
- Masaki, H., Takasawa, N., & Yamazaki, K. (2000). An electrophysiological study of the locus of the interference effect in a stimulus-response compatibility paradigm. *Psychophysiology*, *37*(4), 464-472.
- Masaki, H., Wild-Wall, N., Sangals, J., & Sommer, W. (2004). The functional locus of the lateralized readiness potential. *Psychophysiology*, *41*(2), 220-230.
- Matsuda, N., Kono, T., Nonaka, M., Shishikura, K., Konno, C., Kuwabara, H., . . . Kano, Y. (2012). Impact of obsessive-compulsive symptoms in Tourette's syndrome on neuropsychological performance. *Psychiatry Clin Neurosci*, *66*(3), 195-202.
- McCarthy, G., & Donchin, E. (1981). A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, *211*(4477), 77-80.
- McGuire, J. F., Piacentini, J., Brennan, E. A., Lewin, A. B., Murphy, T. K., Small, B. J., & Storch, E. A. (2014). A meta-analysis of behavior therapy for Tourette Syndrome. *J Psychiatr Res*, *50*, 106-112.
- Meige, H., & Feindel, E. C. L. (1902). *Les tics et leur traitement*. Paris: Masson et Cie.
- Miller, J., & Hackley, S. A. (1992). Electrophysiological evidence for temporal overlap among contingent mental processes. *J Exp Psychol Gen*, *121*(2), 195-209.
- Moore, A., & Malinowski, P. (2009). Meditation, mindfulness and cognitive flexibility. *Conscious Cogn*, *18*(1), 176-186.
- Morgieue, M., N'Diaye, K., Haynes, W. I., Granger, B., Clair, A. H., Pelissolo, A., & Mallet, L. (2014). Dynamics of psychotherapy-related cerebral haemodynamic changes in obsessive compulsive disorder using a personalized exposure task in functional magnetic resonance imaging. *Psychol Med*, *44*(7), 1461-1473.

- Muller, S. V., Johannes, S., Wieringa, B., Weber, A., Muller-Vahl, K., Matzke, M., . . . Munte, T. F. (2003). Disturbed monitoring and response inhibition in patients with Gilles de la Tourette syndrome and co-morbid obsessive compulsive disorder. *Behav Neurol*, *14*(1-2), 29-37.
- Nakatani, E., Nakgawa, A., Ohara, Y., Goto, S., Uozumi, N., Iwakiri, M., . . . Yamagami, T. (2003). Effects of behavior therapy on regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, *124*(2), 113-120.
- Neuner, I., Schneider, F., & Shah, N. J. (2013). Functional neuroanatomy of tics. *Int Rev Neurobiol*, *112*, 35-71.
- O'Connor, K. P. (2002). A cognitive-behavioral/psychophysiological model of tic disorders. *Behav Res Ther*, *40*(10), 1113-1142.
- O'Connor, K. P. (2005). *Cognitive behavioral management of tic disorders*. (1^e éd.). Chichester: John Wiley & Sons.
- O'Connor, K. P., Brault, M., Robillard, S., Loisel, J., Borgeat, F., & Stip, E. (2001). Evaluation of a cognitive-behavioural program for the management of chronic tic and habit disorders. *Behav Res Ther*, *39*(6), 667-681.
- O'Connor, K. P., Laverdure, A., Taillon, A., Stip, E., Borgeat, F., & Lavoie, M. (2009). Cognitive behavioral management of Tourette's syndrome and chronic tic disorder in medicated and unmedicated samples. *Behav Res Ther*, *47*(12), 1090-1095.
- O'Connor, K. P., Lavoie, M. E., Robert, M., Stip, E., & Borgeat, F. (2005). Brain-behavior relations during motor processing in chronic tic and habit disorder. *Cogn Behav Neurol*, *18*(2), 79-88.
- O'Connor, K. P., Lavoie, M. E., Stip, E., Borgeat, F., & Laverdure, A. (2008). Cognitive-behaviour therapy and skilled motor performance in adults with chronic tic disorder. *Neuropsychol Rehabil*, *18*(1), 45-64.
- O'Rourke, J. A., Scharf, J. M., Yu, D., & Pauls, D. L. (2009). The genetics of Tourette syndrome: a review. *J Psychosom Res*, *67*(6), 533-545.
- Oades, R. D., Dittmann-Balcar, A., Schepker, R., Eggers, C., & Zerbin, D. (1996). Auditory event-related potentials (ERPs) and mismatch negativity (MMN) in healthy children and those with attention-deficit or tourette/tic symptoms. *Biol Psychol*, *43*(2), 163-185.
- Olatunji, B. O., Ferreira-Garcia, R., Caseras, X., Fullana, M. A., Wooderson, S., Speckens, A., . . . Mataix-Cols, D. (2013). Predicting response to cognitive behavioral therapy in contamination-based obsessive-compulsive disorder from functional magnetic resonance imaging. *Psychol Med*, 1-13.

- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Osman, A., & Moore, C. M. (1993). The locus of dual-task interference: psychological refractory effects on movement-related brain potentials. *J Exp Psychol Hum Percept Perform*, 19(6), 1292-1312.
- Owen, A. M. (1997). Cognitive planning in humans: neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspectives. *Prog Neurobiol*, 53(4), 431-450.
- Ozonoff, S., & Jensen, J. (1999). Brief report: specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *J Autism Dev Disord*, 29(2), 171-177.
- Ozonoff, S., Strayer, D. L., McMahon, W. M., & Filloux, F. (1994). Executive function abilities in autism and Tourette syndrome: an information processing approach. *J Child Psychol Psychiatry*, 35(6), 1015-1032.
- Pappert, E. J., Goetz, C. G., Louis, E. D., Blasucci, L., & Leurgans, S. (2003). Objective assessments of longitudinal outcome in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology*, 61(7), 936-940.
- Patton, J. H., Stanford, M. S., & Barratt, E. S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*, 51(6), 768-774.
- Peterson, B. S., Choi, H. A., Hao, X., Amat, J. A., Zhu, H., Whiteman, R., . . . Bansal, R. (2007). Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 64(11), 1281-1291.
- Peterson, B. S., Pine, D. S., Cohen, P., & Brook, J. S. (2001). Prospective, longitudinal study of tic, obsessive-compulsive, and attention-deficit/hyperactivity disorders in an epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, 40(6), 685-695.
- Peterson, B. S., Staib, L., Scahill, L., Zhang, H., Anderson, C., Leckman, J. F., . . . Webster, R. (2001). Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, 58(5), 427-440.
- Piacentini, J., Woods, D. W., Scahill, L., Wilhelm, S., Peterson, A. L., Chang, S., . . . Walkup, J. T. (2010). Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA*, 303(19), 1929-1937.
- Plessen, K. J., Bansal, R., & Peterson, B. S. (2009). Imaging evidence for anatomical disturbances and neuroplastic compensation in persons with Tourette syndrome. *J Psychosom Res*, 67(6), 559-573.

- Praamstra, P., Schmitz, F., Freund, H. J., & Schnitzler, A. (1999). Magneto-encephalographic correlates of the lateralized readiness potential. *Brain Res Cogn Brain Res*, 8(2), 77-85.
- Ragot, R., & Renault, B. (1985). P300 and S-R compatibility: a reply to Magliero et al. *Psychophysiology*, 22(3), 349-352.
- Rajagopal, S., Seri, & Cavanna, A. E. (2013). Premonitory urges and sensorimotor processing in Tourette syndrome. *Behav Neurol*, 27(1), 65-73.
- Rasmussen, C., Soleimani, M., Carroll, A., & Hodlevskyy, O. (2009). Neuropsychological functioning in children with Tourette syndrome (TS). *J Can Acad Child Adolesc Psychiatry*, 18(4), 307-315.
- Raven, J. C. (1938). *Progressive matrices: A perceptual test of intelligence*. London: H. K. Lewis & Co.
- Rektor, I. (2002). Scalp-recorded Bereitschaftspotential is the result of the activity of cortical and subcortical generators--a hypothesis. *Clin Neurophysiol*, 113(12), 1998-2005.
- Requin, J., & Riehle, A. (1995). Neural correlates of partial transmission of sensorimotor information in the cerebral cortex. *Acta Psychol (Amst)*, 90(1-3), 81-95.
- Robertson, M. M. (1989). The Gilles de la Tourette syndrome: the current status. *Br J Psychiatry*, 154, 147-169.
- Robertson, M. M. (2000). Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain*, 123 Pt 3, 425-462.
- Robertson, M. M. (2008). The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res*, 65(5), 461-472.
- Robertson, M. M. (2012). The Gilles de la Tourette syndrome: the current status. *Arch Dis Child Educ Pract Ed*, 97(5), 166-175.
- Rodgers, R., Callahan, S., & Chabrol, H. (2004). [Revision of the translation of certain items in the French version of PDQ-4 (Personality Diagnostic Questionnaire, Hyler, 1994)]. *Encephale*, 30(4), 408-409.
- Roessner, V., Albrecht, B., Dechent, P., Baudewig, J., & Rothenberger, A. (2008). Normal response inhibition in boys with Tourette syndrome. *Behav Brain Funct*, 4, 29.
- Roschke, J., & Wagner, P. (2003). A confirmatory study on the mechanisms behind reduced P300 waves in depression. *Neuropsychopharmacology*, 28 Suppl 1, S9-12.

- Rothenberger, A., Banaschewski, T., Heinrich, H., Moll, G. H., Schmidt, M. H., & van't Klooster, B. (2000). Comorbidity in ADHD-children: effects of coexisting conduct disorder or tic disorder on event-related brain potentials in an auditory selective-attention task. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*, 250(2), 101-110.
- Rowe, J., Yuen, H. K., & Dure, L. S. (2013). Comprehensive behavioral intervention to improve occupational performance in children with Tourette disorder. *Am J Occup Ther*, 67(2), 194-200.
- Sadock, B. J., & Sadock, V. A. (2003). *Kaplan & Sadock's Synopsis of Psychiatry*. (9th^e éd.). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Scahill, L., Erenberg, G., Berlin, C. M., Jr., Budman, C., Coffey, B. J., Jankovic, J., . . . Tourette Syndrome Association Medical Advisory Board: Practice, C. (2006). Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx*, 3(2), 192-206.
- Schultz, R. T., Carter, A. S., Gladstone, M., Scahill, L., Leckman, J. F., Peterson, B. S., . . . Pauls, D. (1998). Visual-motor integration functioning in children with Tourette syndrome. *Neuropsychology*, 12(1), 134-145.
- Schwartz, J. M., Stoessel, P. W., Baxter, L. R., Jr., Martin, K. M., & Phelps, M. E. (1996). Systematic changes in cerebral glucose metabolic rate after successful behavior modification treatment of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 53(2), 109-113.
- Scott, W. A. (1962). Cognitive Complexity and Cognitive Flexibility. *Sociometry*, 25(4), 405-414.
- Seignot, J. N. (1961). [A case of tic of Gilles de la Tourette cured by R 1625]. *Ann Med Psychol (Paris)*, 119(1), 578-579.
- Serrien, D. J., Orth, M., Evans, A. H., Lees, A. J., & Brown, P. (2005). Motor inhibition in patients with Gilles de la Tourette syndrome: functional activation patterns as revealed by EEG coherence. *Brain*, 128(Pt 1), 116-125.
- Shapiro, A. K., & Shapiro, E. (1968). Treatment of Gilles de la Tourette's Syndrome with haloperidol. *Br J Psychiatry*, 114(508), 345-350.
- Sherman, E. M., Shepard, L., Joschko, M., & Freeman, R. D. (1998). Sustained attention and impulsivity in children with Tourette syndrome: comorbidity and confounds. *J Clin Exp Neuropsychol*, 20(5), 644-657.

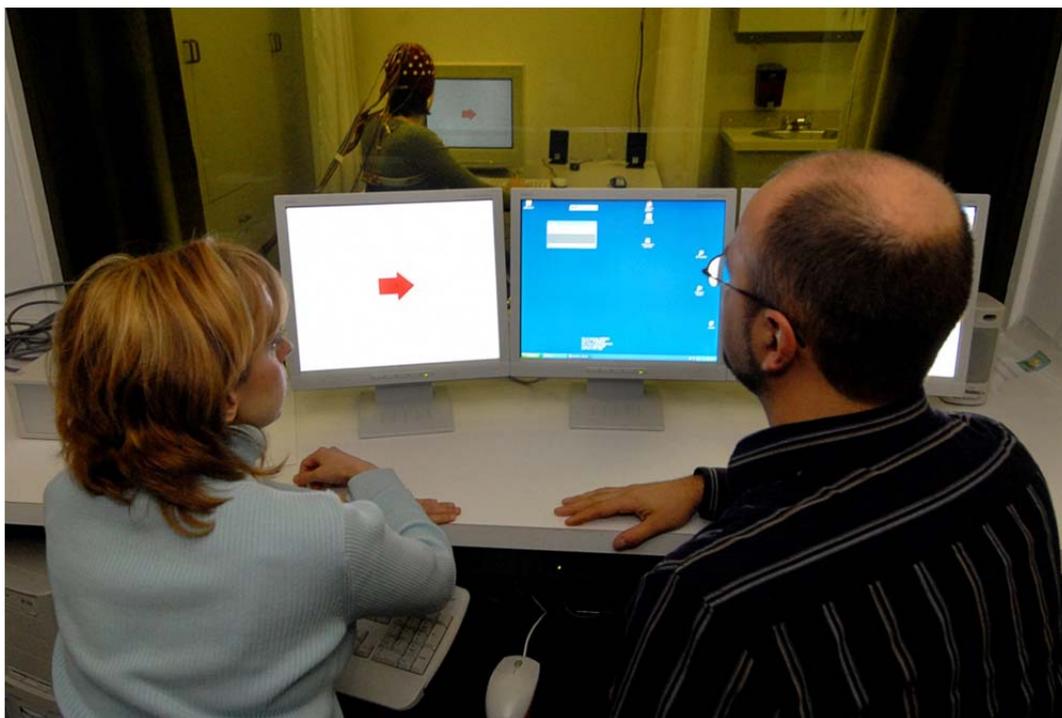
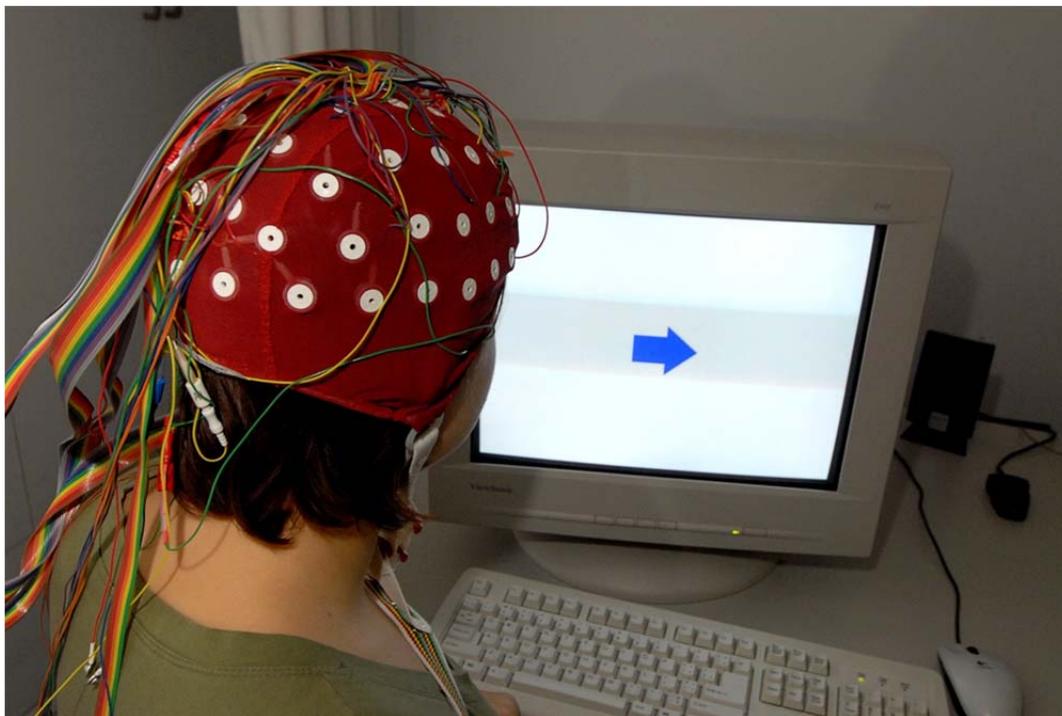
- Singer, H. S., & Minzer, K. (2003). Neurobiology of Tourette's syndrome: concepts of neuroanatomic localization and neurochemical abnormalities. *Brain Dev, 25 Suppl 1*, S70-84.
- Smith, J. L., Johnstone, S. J., & Barry, R. J. (2004). Inhibitory processing during the Go/NoGo task: an ERP analysis of children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Clinical Neurophysiology, 115*(6), 1320-1331.
- Smulders, F. T., Kenemans, J. L., & Kok, A. (1996). Effects of task variables on measures of the mean onset latency of LRP depend on the scoring method. *Psychophysiology, 33*(2), 194-205.
- Sowell, E. R., Kan, E., Yoshii, J., Thompson, P. M., Bansal, R., Xu, D., . . . Peterson, B. S. (2008). Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome. *Nat Neurosci, 11*(6), 637-639.
- Speer, A. M., Kimbrell, T. A., Wassermann, E. M., J, D. R., Willis, M. W., Herscovitch, P., & Post, R. M. (2000). Opposite effects of high and low frequency rTMS on regional brain activity in depressed patients. *Biol Psychiatry, 48*(12), 1133-1141.
- State, M. W. (2011). The genetics of Tourette disorder. *Curr Opin Genet Dev, 21*(3), 302-309.
- Stebbins, G. T., Singh, J., Weiner, J., Wilson, R. S., Goetz, C. G., & Gabrieli, J. D. E. (1995). Selective impairments of memory functioning in unmedicated adults with Gilles de la Tourette's syndrome. *Neuropsychology, 9*(3), 329-337.
- Sukhodolsky, D. G., Landeros-Weisenberger, A., Scahill, L., Leckman, J. F., & Schultz, R. T. (2010). Neuropsychological functioning in children with Tourette syndrome with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry, 49*(11), 1155-1164.
- Szuromi, B., Czobor, P., Komlosi, S., & Bitter, I. (2011). P300 deficits in adults with attention deficit hyperactivity disorder: a meta-analysis. *Psychol Med, 41*(7), 1529-1538.
- The Tourette Syndrome Classification Study Group. (1993). Definitions and classification of tic disorders. *Arch Neurol, 50*(10), 1013-1016.
- Thibault, G., Felezeu, M., O'Connor, K. P., Todorov, C., Stip, E., & Lavoie, M. E. (2008). Influence of comorbid obsessive-compulsive symptoms on brain event-related potentials in Gilles de la Tourette syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry, 32*(3), 803-815.
- Thibault, G., O'Connor, K. P., Stip, E., & Lavoie, M. E. (2009). Electrophysiological manifestations of stimulus evaluation, response inhibition and motor processing in Tourette syndrome patients. *Psychiatry Res, 167*(3), 202-220.

- Thomalla, G., Jonas, M., Baumer, T., Siebner, H. R., Biermann-Ruben, K., Ganos, C., . . . Munchau, A. (2014). Costs of control: decreased motor cortex engagement during a Go/NoGo task in Tourette's syndrome. *Brain*, *137*(Pt 1), 122-136.
- Thordarson, D. S., Radomsky, A. S., Rachman, S., Shafran, R., Sawchuk, C. N., & Ralph Hakstian, A. (2004). The Vancouver Obsessional Compulsive Inventory (VOCI). *Behav Res Ther*, *42*(11), 1289-1314.
- Tian, Y., Gunther, J. R., Liao, I. H., Liu, D., Ander, B. P., Stamova, B. S., . . . Sharp, F. R. (2011). GABA- and acetylcholine-related gene expression in blood correlate with tic severity and microarray evidence for alternative splicing in Tourette syndrome: a pilot study. *Brain Res*, *1381*, 228-236.
- Trousseau, A. (1873). Des diverses espèces de chorées. *Clinique Médicale de l'Hôtel Dieu - Paris*, *2*, 264-271.
- Tsujimoto, T., Ogawa, M., Nishikawa, S., Tsukada, H., Kakiuchi, T., & Sasaki, K. (1997). Activation of the prefrontal, occipital and parietal cortices during go/no-go discrimination tasks in the monkey as revealed by positron emission tomography. *Neurosci Lett*, *224*(2), 111-114.
- van de Griendt, J. M. T. M., Verdellen, C. W. J., van Dijk, M. K., & Verbraak, M. J. P. M. (2013). Behavioural treatment of tics: Habit reversal and exposure with response prevention. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *37*(6), 1172-1177.
- van de Wetering, B. J., Martens, C. M., Fortgens, C., Slaets, J. P., & van Woerkom, T. C. (1985). Late components of the auditory evoked potentials in Gilles de la Tourette syndrome. *Clin Neurol Neurosurg*, *87*(3), 181-186.
- van Woerkom, T. C., Roos, R. A., & van Dijk, J. G. (1994). Altered attentional processing of background stimuli in Gilles de la Tourette syndrome: a study in auditory event-related potentials evoked in an oddball paradigm. *Acta Neurol Scand*, *90*(2), 116-123.
- Verdellen, C. W., Hoogduin, C. A., Kato, B. S., Keijsers, G. P., Cath, D. C., & Hoijtink, H. B. (2008). Habituation of premonitory sensations during exposure and response prevention treatment in Tourette's syndrome. *Behav Modif*, *32*(2), 215-227.
- Verdellen, C. W., Keijsers, G. P., Cath, D. C., & Hoogduin, C. A. (2004). Exposure with response prevention versus habit reversal in Tourettes's syndrome: a controlled study. *Behav Res Ther*, *42*(5), 501-511.
- Verte, S., Geurts, H. M., Roeyers, H., Oosterlaan, J., & Sergeant, J. A. (2005). Executive functioning in children with autism and Tourette syndrome. *Dev Psychopathol*, *17*(2), 415-445.

- Wang, Z., Maia, T. V., Marsh, R., Colibazzi, T., Gerber, A., & Peterson, B. S. (2011). The neural circuits that generate tics in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, *168*(12), 1326-1337.
- Watkins, L. H., Sahakian, B. J., Robertson, M. M., Veale, D. M., Rogers, R. D., Pickard, K. M., . . . Robbins, T. W. (2005). Executive function in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med*, *35*(4), 571-582.
- Weisman, H., Qureshi, I. A., Leckman, J. F., Scahill, L., & Bloch, M. H. (2013). Systematic review: pharmacological treatment of tic disorders--efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neurosci Biobehav Rev*, *37*(6), 1162-1171.
- Wetterneck, C. T., & Woods, D. W. (2006). An evaluation of the effectiveness of exposure and response prevention on repetitive behaviors associated with Tourette's syndrome. *J Appl Behav Anal*, *39*(4), 441-444.
- Wilberg, T., Dammen, T., & Friis, S. (2000). Comparing Personality Diagnostic questionnaire-4+ with Longitudinal, Expert, All Data (LEAD) standard diagnoses in a sample with a high prevalence of axis I and axis II disorders. *Compr Psychiatry*, *41*(4), 295-302.
- Wile, D. J., & Pringsheim, T. M. (2013). Behavior Therapy for Tourette Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Curr Treat Options Neurol*, *15*(4), 385-395.
- Wilhelm, S., Deckersbach, T., Coffey, B. J., Bohne, A., Peterson, A. L., & Baer, L. (2003). Habit reversal versus supportive psychotherapy for Tourette's disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*, *160*(6), 1175-1177.
- Wilhelm, S., Peterson, A. L., Piacentini, J., Woods, D. W., Deckersbach, T., Sukhodolsky, D. G., . . . Scahill, L. (2012). Randomized trial of behavior therapy for adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry*, *69*(8), 795-803.
- Woods, D. W., Hook, S. S., Spellman, D. F., & Friman, P. C. (2000). Case study: Exposure and response prevention for an adolescent with Tourette's syndrome and OCD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*, *39*(7), 904-907.
- Woods, D. W., Piacentini, J. C., Chang, S. W., Deckersbach, T., Ginsburg, G. S., Peterson, A. L., . . . Wilhelm, S. (2008). *Managing Tourette Syndrome: a behavioral intervention for children and adolescents*. New York: Oxford University Press.
- Worbe, Y., Malherbe, C., Hartmann, A., Pelegriani-Issac, M., Messe, A., Vidailhet, M., . . . Benali, H. (2012). Functional immaturity of cortico-basal ganglia networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, *135*(Pt 6), 1937-1946.

- Wu, S. W., Maloney, T., Gilbert, D. L., Dixon, S. G., Horn, P. S., Huddleston, D. A., . . . Vannest, J. (2014). Functional MRI-navigated Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation Over Supplementary Motor Area in Chronic Tic Disorders. *Brain Stimul*, 7(2), 212-218.
- Yoon, D. Y., Gause, C. D., Leckman, J. F., & Singer, H. S. (2007). Frontal dopaminergic abnormality in Tourette syndrome: a postmortem analysis. *J Neurol Sci*, 255(1-2), 50-56.
- Yoshimura, S., Okamoto, Y., Onoda, K., Matsunaga, M., Okada, G., Kunisato, Y., . . . Yamawaki, S. (2014). Cognitive behavioral therapy for depression changes medial prefrontal and ventral anterior cingulate cortex activity associated with self-referential processing. *Soc Cogn Affect Neurosci*, 9(4), 487-493.
- Zhu, Y., Liu, P. Z., Leung, K. M., Su, L. Y., Wu, D. X., & Zhou, M. (2006). P300 differences exist between Tourette's syndrome with and without attention deficiency and hyperactivity disorder in children. *World J Biol Psychiatry*, 7(2), 91-98.

Annexe 1 – Enregistrement des potentiels évoqués



Annexe 2 – Analyses statistiques supplémentaires

Tableau A : Corrélations entre âge, temps de réaction, mesures cliniques et électrocorticales avant la thérapie

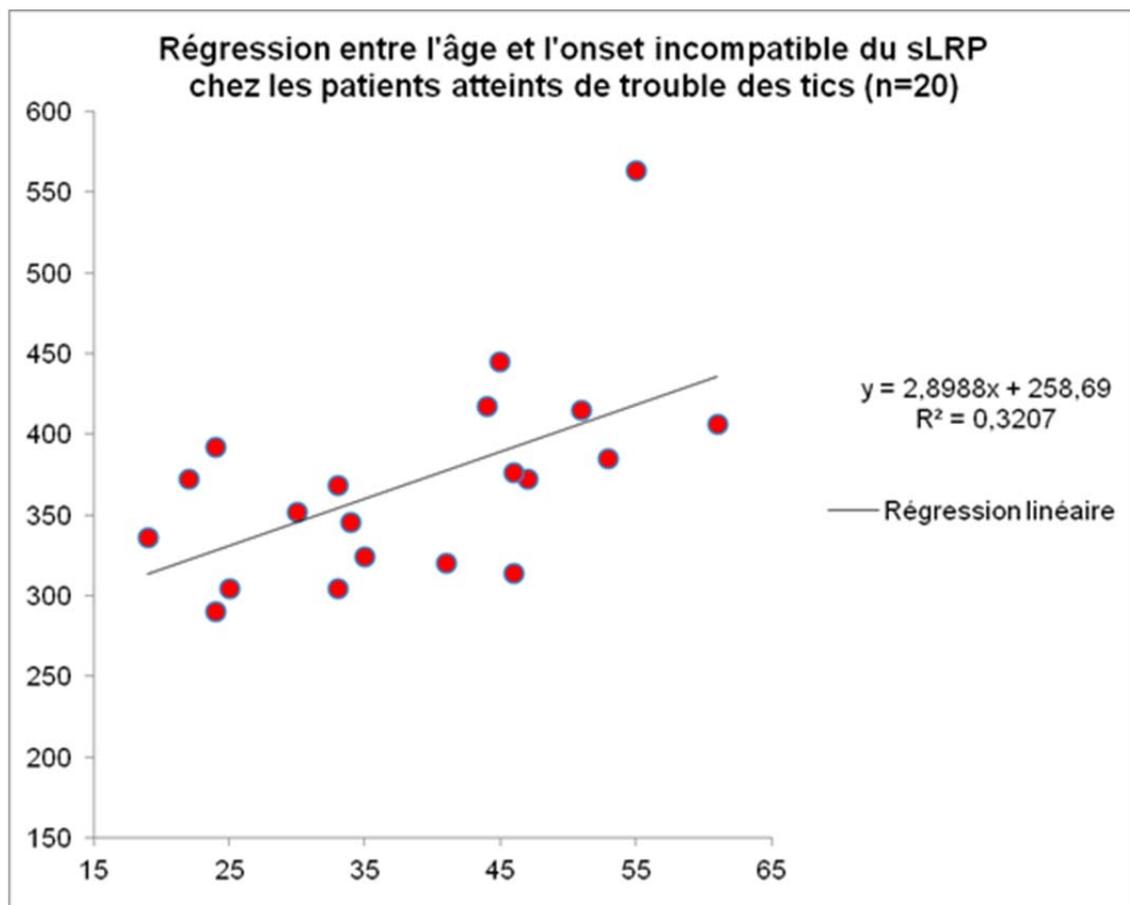
	Âge	BDI	BAI	TSGS	YGTSS			
					Score total	Interférence des tics	Sévérité des tics moteurs	Sévérité des tics phoniques
Onset du sLRP compatible (C3')	.26	.02	.26	-.05	-.16	-.08	-.22	-.11
Onset du sLRP incompatible (C3')	.56**	.30	.13	-.14	-.16	-.11	-.45*	.14
Peak du sLRP compatible (C3')	-.06	-.25	-.21	.03	-.02	.03	.19	-.27
Peak du sLRP incompatible (C3')	-.28	-.17	-.10	-.06	.09	.22	.02	-.17
Peak du rLRP compatible (C3')	-.06	-.17	-.22	.13	.17	.25	.17	-.12
Peak du rLRP incompatible (C3')	-.22	-.28	-.26	.15	-.03	.07	.34	-.48*
Gratton dip (C1')	.19	.34*	.22	.03	.06	.13	.02	-.09
Gratton dip (C3')	.13	.26	.08	-.27	-.02	.04	-.06	-.01
LPC frontale (NoGo)	.21	.49**	.28	.02	.10	.16	.06	-.05
Temps de réaction médians (stimuli compatibles)	.19	.17	.41**	-.21	-.21	-.03	-.16	-.37
Temps de réaction médians (stimuli incompatibles)	.42**	.25	.38*	-.42	-.38	-.21	-.34	-.35

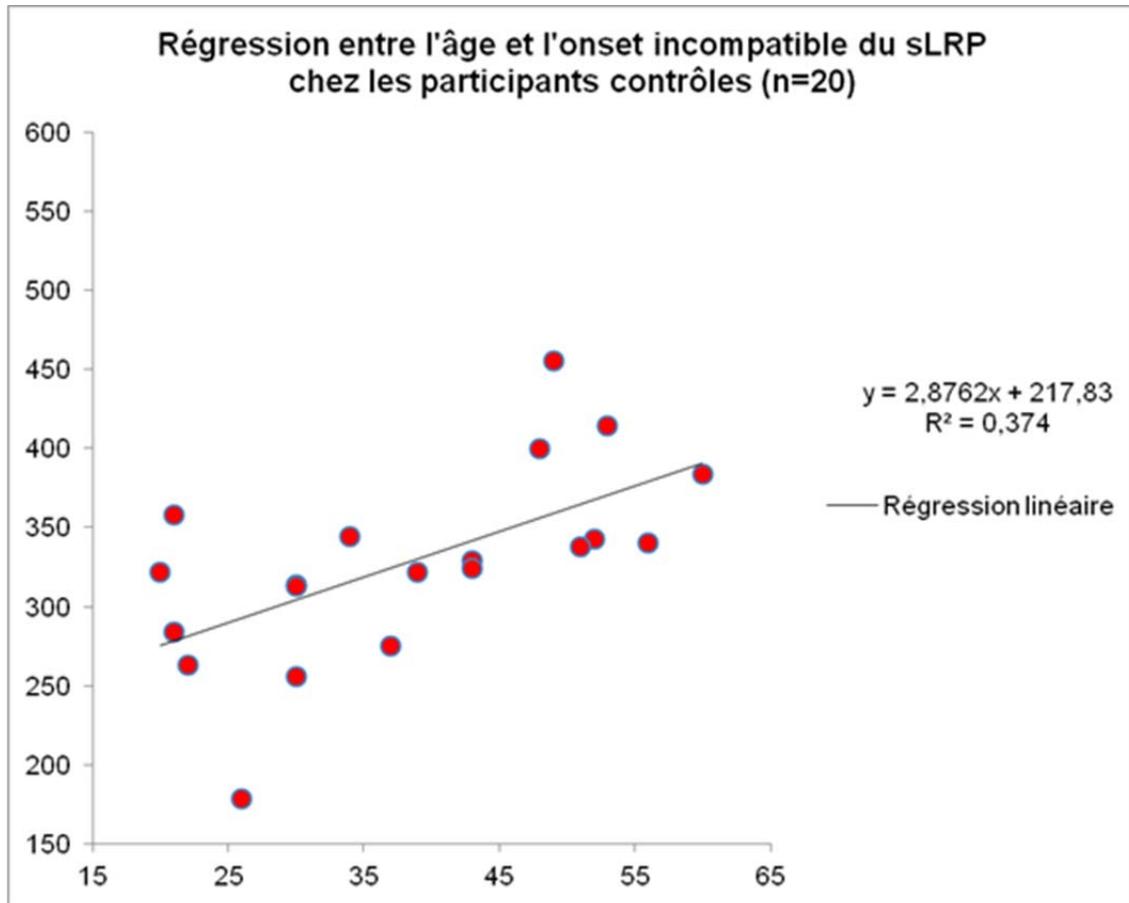
Légende : BDI : Beck Depression Inventory, BAI : Beck Anxiety Inventory, TSGS : Tourette's Syndrome Global Scale, YGTSS : Yale Global Tic Severity Scale, * : $p < .05$, ** : $p < .01$

Note : $n=40$, sauf pour les mesures de TSGS et de YGTSS.

Partie A – Analyses supplémentaires par rapport au facteur âge

La seule mesure de l'activité électrocorticale corrélée avec l'âge est l'onset incompatible du sLRP (à l'électrode C3'). Avant la thérapie, avec les 20 patients atteints de trouble des tics et les 20 participants contrôles, ces deux mesures sont fortement corrélées [$r=.558$, $p<.001$]. De plus, cette corrélation se retrouve autant chez les patients atteints de trouble des tics [$r=.566$, $p<.01$] que chez les participants contrôles [$r=.612$, $p<.005$]. Après la thérapie, cette corrélation existe toujours chez les patients atteints de trouble des tics [$r=.647$, $p<.005$].





Précédemment, nous avons mentionné avoir trouvé une différence de groupe au niveau de l'onset du sLRP [$F(1,38)=4.24$, $p<.05$, partial $\eta^2=.100$]. En utilisant l'âge comme covariable dans cette analyse, la différence de groupe demeure présente [$F(1,37)=5.82$, $p<.05$, partial $\eta^2=.136$].

Nous avons aussi exposé que la thérapie permettait de compenser cette différence de groupe [$F(1,19)=7.78$, $p<.05$, partial $\eta^2=.291$]. Cette analyse présente une puissance observée de .754.

Par contre, lorsqu'on introduit l'âge comme covariable dans cette analyse, cet effet de la

thérapie n'est plus présent [$F(1,19)=.062$, $p=.807$, partial $\eta^2=.003$]. Cela est probablement dû à une perte de puissance de l'analyse, car introduire la covariable fait chuter la puissance observée à .056.

Partie B – Analyses supplémentaires par rapport au facteur médication

Avant la thérapie, nous avons trouvé une interaction entre le groupe et la région pour la condition NoGo [$F(2,37)=9.05$, $p<.001$, partial $\eta^2=.329$], qui démontrait une plus grande amplitude de la LPC dans la région frontale pour les patients atteints de trouble des tics. Cette interaction est demeurée significative en utilisant la médication en tant que covariable [$F(2,36)=6.06$, $p<.005$, partial $\eta^2=.318$].

Au niveau du *Gratton dip*, nous avons des effets de groupe [$F(1,38)=4.56$, $p<.05$, partial $\eta^2=.107$] et de topographie [$F(6,33)=7.75$, $p<.001$, partial $\eta^2=.585$], ainsi qu'une interaction entre le groupe et la topographie [$F(6,33)=2.59$, $p<.05$, partial $\eta^2=.320$] avant la thérapie. En covariant avec la médication, il y a toujours un effet de topographie [$F(6,32)=6.35$, $p<.001$, partial $\eta^2=.544$], mais seulement des tendances vers un effet de groupe [$F(1,38)=4.27$, $p=.068$, partial $\eta^2=.087$] et une interaction entre le groupe et la topographie [$F(6,32)=2.18$, $p=.072$, partial $\eta^2=.290$]. De plus, même en ajoutant la médication comme covariable, l'effet de la thérapie sur le Gratton dip à l'électrode C1' est maintenu [$F(1,18)=4.46$, $p<.05$, partial $\eta^2=.199$].

Au niveau de l'amplitude du sLRP, nous avons trouvé un effet principal de topographie [$F(4.43, 168.46)=40.80$, $p<.001$, partial $\eta^2=.518$], ainsi qu'une interaction entre la topographie et la condition [$F(4.50,171.16)=2.62$, $p<.05$, partial $\eta^2=.064$] avant la thérapie. L'effet de

topographie démontre que l'amplitude du sLRP est plus grande au niveau de l'électrode C3'. À cet endroit, on observe une différence de groupe quant à l'amplitude du sLRP [F(1,38)=4.58, $p < .05$, partial $\eta^2 = .107$]. En ajoutant la médication comme covariable, l'effet principal de topographie est toujours significatif [F(4.34, 160.73)=27.63, $p < .001$, partial $\eta^2 = .461$], mais pas l'interaction entre la topographie et la condition [F(4.67,172.63)=1.31, $p = .265$, partial $\eta^2 = .034$]. La différence de groupe à l'électrode C3' n'est plus significative non plus lorsqu'on ajoute la médication en covariable [F(1,37)=2.17, $p < .149$, partial $\eta^2 = .055$].

Quant à l'amorce du sLRP, nous avons trouvé un effet de condition [F(1,38)=4.24, $p < .05$, partial $\eta^2 = .100$] et un effet de groupe [F(1,19)=7.78, $p < .05$, partial $\eta^2 = .291$]. En covariant avec la médication, l'effet de condition est toujours présent [F(1,37)=17.62, $p < .001$, partial $\eta^2 = .323$], mais l'effet de groupe n'est plus significatif [F(1,37)=1.71, $p = .200$, partial $\eta^2 = .044$]. Nous avons aussi démontré que la thérapie permettait d'accélérer l'amorce du sLRP [F(1,19)=7.78, $p < .05$, partial $\eta^2 = .291$]. Cependant, en covariant avec la médication, nous n'observons qu'une tendance vers un effet de la thérapie sur l'amorce du sLRP [F(1,18)=3.01, $p = .100$, partial $\eta^2 = .143$].

Avant la thérapie, nous avons trouvé des effets principaux de condition [F(1,38)=4.27, $p < .05$, partial $\eta^2 = .101$], de topographie [F(4.58,174.11)=69.58, $p < .001$, partial $\eta^2 = .647$] et de groupe [F(1,38)=4.81, $p < .05$, partial $\eta^2 = .112$] au niveau de l'amplitude du rLRP. En ajoutant la médication en tant que covariable, nous avons toujours des effets de condition [F(1,37)=4.77, $p < .05$, partial $\eta^2 = .114$] et de topographie [F(4.47,165.39)=55.26, $p < .001$, partial $\eta^2 = .599$], mais seulement une tendance vers un effet de groupe [F(1,37)=3.00, $p = .091$, partial $\eta^2 = .075$]. Après la thérapie, il y avait une interaction entre la thérapie et la topographie

[F(4.32,82.02)=3.03, $p < .05$, partial $\eta^2 = .138$], qui indiquait que la réduction de l'amplitude n'était significative qu'à l'électrode C3' [F(1,19)=11.61, $p < .005$, partial $\eta^2 = .379$]. En covariant avec la médication, on obtient toujours une interaction entre la thérapie et la topographie [F(4.52,81.37)=3.29, $p < .05$, partial $\eta^2 = .155$], et l'effet de la thérapie à l'électrode C3' est toujours significatif [F(1,18)=11.67, $p < .005$, partial $\eta^2 = .393$].

Annexe 3 – Sélection des participants

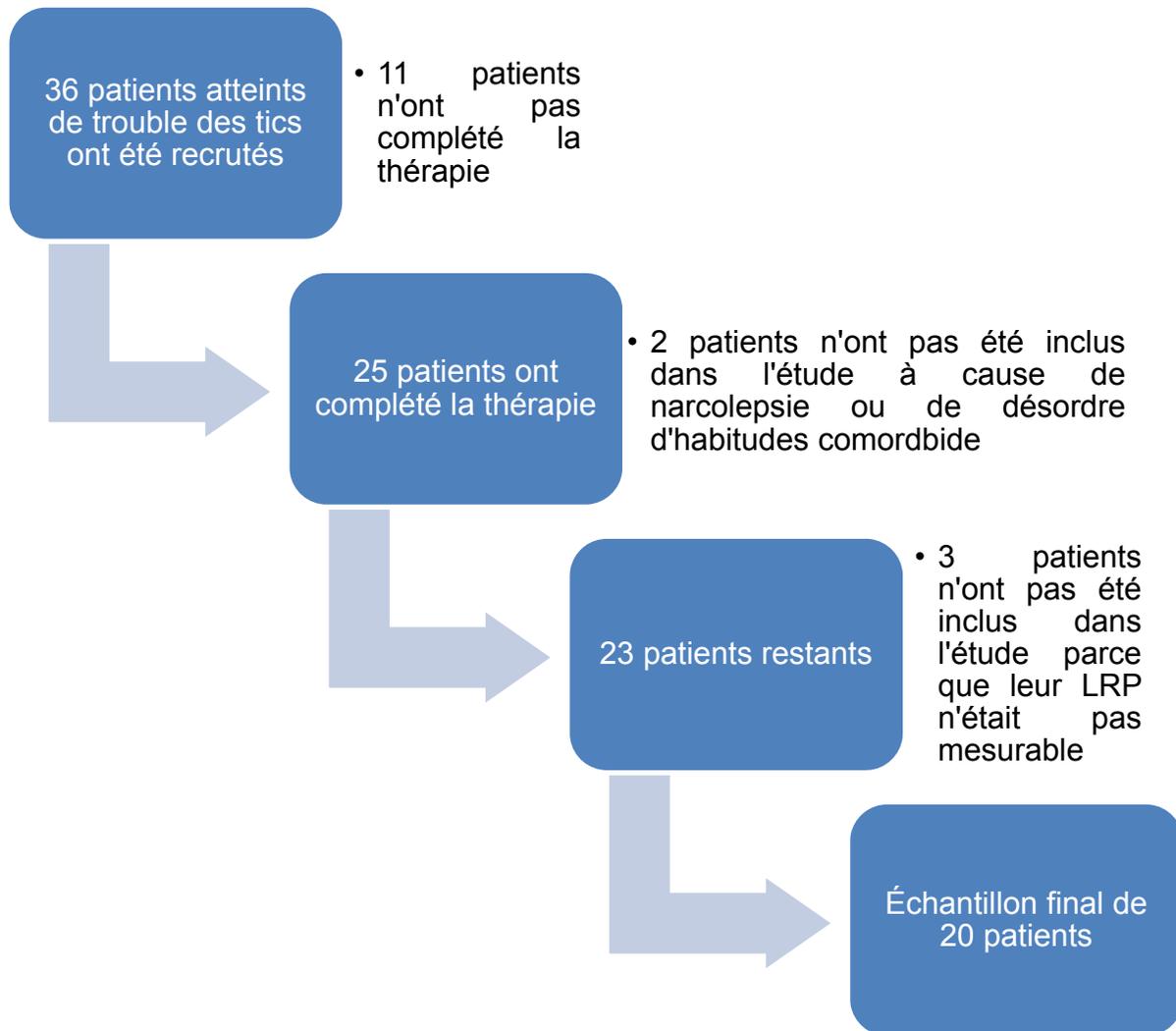


Figure b : Composition de l'échantillon de patients atteints de troubles des tics.

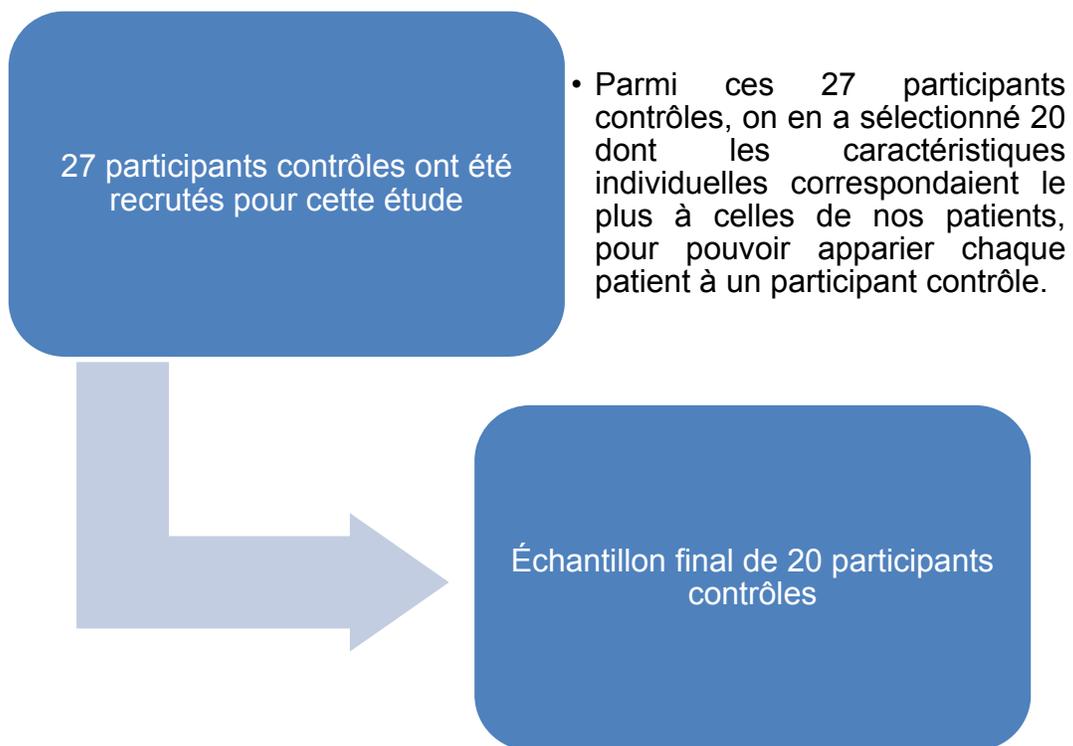


Figure c : Composition du groupe contrôle.