

dm11.3429.9

Université de Montréal

**COMPARAISON DES POTENTIELS ÉVOQUÉS COGNITIFS DANS LE  
TROUBLE OBSESSIF - COMPULSIF ET LE SYNDROME GILLES DE LA  
TOURETTE**

Par

Mihaela Felezeu Neagu

Programme de sciences biomédicales, Université de Montréal  
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté des études supérieures en vue de l'obtention du  
grade de Maître ès sciences (M.Sc.) en sciences biomédicales

avril 2006



W

4

U58

2006

V. 124

**Direction des bibliothèques**

**AVIS**

L'auteur a autorisé l'Université de Montréal à reproduire et diffuser, en totalité ou en partie, par quelque moyen que ce soit et sur quelque support que ce soit, et exclusivement à des fins non lucratives d'enseignement et de recherche, des copies de ce mémoire ou de cette thèse.

L'auteur et les coauteurs le cas échéant conservent la propriété du droit d'auteur et des droits moraux qui protègent ce document. Ni la thèse ou le mémoire, ni des extraits substantiels de ce document, ne doivent être imprimés ou autrement reproduits sans l'autorisation de l'auteur.

Afin de se conformer à la Loi canadienne sur la protection des renseignements personnels, quelques formulaires secondaires, coordonnées ou signatures intégrées au texte ont pu être enlevés de ce document. Bien que cela ait pu affecter la pagination, il n'y a aucun contenu manquant.

**NOTICE**

The author of this thesis or dissertation has granted a nonexclusive license allowing Université de Montréal to reproduce and publish the document, in part or in whole, and in any format, solely for noncommercial educational and research purposes.

The author and co-authors if applicable retain copyright ownership and moral rights in this document. Neither the whole thesis or dissertation, nor substantial extracts from it, may be printed or otherwise reproduced without the author's permission.

In compliance with the Canadian Privacy Act some supporting forms, contact information or signatures may have been removed from the document. While this may affect the document page count, it does not represent any loss of content from the document.

Université de Montréal  
Faculté des études supérieures

Ce mémoire intitulé :

Comparaison des potentiels évoqués cognitifs dans le  
trouble obsessionnel - compulsif et le syndrome Gilles de la Tourette

Présenté par  
Mihaela Felezeu Neagu

a été évalué par un jury composé des personnes suivantes :

François Guillem, Ph.D.  
président- rapporteur

Marc Lavoie, Ph.D.  
directeur de recherche

Boutheina Jemel, Ph.D  
membre du jury



## Résumé

Plusieurs études ont décrit des perturbations similaires chez les patients avec trouble obsessionnel-compulsif (TOC) et chez ceux atteints du syndrome Gilles de la Tourette (SGT) (distractibilité, problèmes mnésiques). Les études électrophysiologiques suggèrent des dysfonctionnements cérébraux liés aux potentiels évoqués cognitifs (PÉC), particulièrement à la composante P300, sensible à l'attention volontaire et à la mémoire de travail. On note des résultats contradictoires (une hyper activation ou une sous-activité) de cette composante chez ces patients, qui peuvent être dus à la composition des groupes qui est parfois hétérogène au niveau des symptômes, des sous-types et de la comorbidité. L'objectif est de comparer l'activité cérébrale et le traitement de l'information des patients TOC avec des patients SGT sans comorbidité. Un groupe TOC ruminateurs (n=15) et un groupe SGT (n=15) ont été comparés à un groupe contrôle (n=15) appariés pour le sexe, l'âge, la scolarité et le quotient intellectuel. Les PÉC ont été obtenus par une tâche oddball visuelle avec des lettres 'O' fréquentes (n= 200) et des lettres 'X' rares (n= 40). Les résultats ont montré une réduction de l'effet fréquent-rare pour la P300 dans les régions pariéto-temporo-frontales droites chez les TOC, alors que les SGT ont des résultats comparables aux contrôles. Ainsi, même si les modifications neuroanatomiques sont trouvées pareillement chez les TOC et en SGT, ces dysfonctionnements influencent les PÉC seulement chez les TOC avec des indices d'anxiété et de dépression élevés et positivement intercorrélés.

Mots Clés : Trouble obsessionnel-compulsif ; Syndrome Gilles de la Tourette ; PÉC ; P300 ; Attention.

## Abstract

Several studies described similar disturbances among patients with obsessive-compulsive disorder (OCD) and in those suffering from Tourette Syndrome (TS) (distractibility, memory problems). The electrophysiological studies suggest cerebral dysfunctions linked to the event related potentials (ERP), particularly to the P300 component, sensitive to the working memory and the voluntary attention. The results are contradictory (a hyper- or a hypo-activation of P300 component) among these patients, which can be due to the composition of the groups, which is heterogeneous sometimes on the level of the symptoms, sub-types and comorbidities. The objective is to compare the cerebral activity and the cognitive processing of the OCD patients with the TS patients without comorbidity. A ruminator OCD group, (n= 15) and a TS group (n= 15) were compared to a control group (n= 15) matched by age, sex, educational level, and intelligence quotient. The ERP were evoked by an oddball task with frequent letters "O" (n= 200) and rare letters "X" (n= 40). The results showed that the OCD patients display a reduction of the frequent-rare effect for the P300, in the right parieto-temporo-frontal areas, whereas in the TS patients the results are comparable to the controls. In conclusion, even if the neuroanatomical modifications are similarly found in OCD and in TS, these dysfunctions influence the ERP only in OCD presenting high anxiety and depression scores, positively intercorrelated.

**Key words:** Obsessive-compulsive disorder; Tourette Syndrome; ERP; P300; Attention.

## TABLE DES MATIÈRES

Résumé.....	iii
Abstract.....	iv
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	viii
Liste des figures.....	ix
Liste des sigles et abréviations.....	xi
Motto.....	xii
1. INTRODUCTION.....	1
1.1 Le trouble obsessionnel-compulsif: historique et définition .....	1
1.2 Le trouble obsessionnel-compulsif: prévalence et épidémiologie .....	5
1.3 Les différentes formes cliniques du TOC.....	7
1.4 L'étiologie du trouble-obsessionnel-compulsif .....	10
1.4.1 Les facteurs génétiques .....	10
1.4.2 Les facteurs psychologiques.....	11
1.4.3 Les facteurs psycho-biologiques.....	12
1.5 TOC et comorbidités .....	14
1.5.1 Le TOC et le Syndrome de Gilles de la Tourette (SGT).....	15
2. LA NEUROBIOLOGIE DU TOC ET DU SGT.....	18
2.1 Imagerie cérébrale et hyperfonctionnement des noyaux du striatum.....	18
3. LA NEUROPSYCHOLOGIE DU TOC ET DU SGT .....	24

4 ÉLECTROPHYSIOLOGIE COGNITIVE DU TOC ET DU SGT .....	27
4.1 Utilisation des potentiels évoqués cognitifs .....	27
5 LE RATIONNEL ET LES OBJECTIFS .....	33
6 LES HYPOTHÈSES .....	36
7 MÉTHODES ET PROCÉDURES.....	37
7.1 Sélection des participants.....	37
7.1.1 Constitution et caractéristiques des groupes.....	37
7.1.2 Évaluation du groupe TOC.....	39
7.1.3 Évaluation du groupe SGT.....	40
7.2 Acquisition des signaux PÉC.....	41
7.2.1 Tâche expérimentale.....	41
7.3 Matériel.....	41
7.4 Extraction des potentiels évoqués et traitement du signal.....	42
7.5 Traitements statistiques.....	43
8. RÉSULTATS.....	45
8.1 Amplitude de la P300.....	47
8.2 Latence de la P300.....	55
8.3 Analyses de corrélation et régression linéaires.....	57
8.3.1 Amplitude P300.....	58
8.3.2 Latence P300.....	62
8.4 Amplitude P200.....	63
8.5 Latence P200.....	64
8.6 Amplitude N200.....	66
8.7 Latence N200.....	67

9. DISCUSSIONS .....	68
9.1 Description des résultats principaux.....	68
9.2 Les composantes précoces et les ressources attentionnelles.....	69
9.3 La composante P300 et l'hypothèse du dysfonctionnement frontal chez les patients avec TOC.....	71
9.3.1 Les symptômes dépressifs dans le TOC : une variable confondante?.....	74
10 CONCLUSIONS.....	78
<b>BIBLIOGRAPHIE</b> .....	79
<b>ANNEXE</b> .....	96

**LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I.	Données démographiques et cliniques des trois groupes.....	40
Tableau II.	Amplitude P300 condition rare et la réponse.....	46
Tableau III.	Récapitulatif des effets de groupe pour la P300 appliqués aux 26 électrodes.....	57
Tableau IV.	Corrélations entre l'amplitude de la P300 et les sous-types Padova dans la condition rare et fréquente.....	58
Tableau V.	Corrélations entre l'amplitude de la P300 et l'inventaire de Padova – le score global dans la condition rare et fréquent.....	59
Tableau VI.	Récapitulatif des effets de groupe pour la P200 appliqués aux 26 électrodes.....	65
Tableau VII.	Récapitulatif des effets de groupe pour la N200 appliqués aux 26 électrodes.....	67

## LISTE DES FIGURES

Figure 1.	Comparaison de l'effet oddball P300 dans les trois groupes.....	47
Figure 2.	Comparaison de la réponse P300 aux rares dans les trois groupes.....	49
Figure 3.	Comparaison des PÉC dans la condition rare sur les électrodes pariéto-temporo-frontales droites.....	50
Figure 4.	Comparaison des PÉC dans la condition rare sur les électrodes centro-frontales droites.....	50
Figure 5.	Comparaison des PÉC dans la condition rare sur les électrodes temporales droites.....	51
Figure 6.	Comparaison des PÉC dans la condition rare sur les électrodes pariétales droites.....	51
Figure 7.	Comparaison de l'amplitude de la P300 reflétant la réponse aux stimuli fréquents.....	52
Figure 8.	Comparaison des PÉC dans la condition fréquente sur les électrodes pariéto-temporo- frontales droites.....	52
Figure 9.	Amplitude P300 – comparaison entre les groupes contrôle et TOC dans la condition rare.....	53
Figure 10.	Amplitude P300 – comparaison entre les groupes contrôle et SGT dans la condition rare.....	54
Figure 11.	Comparaison de la latence P300 aux stimuli rares dans les trois groupes.....	56
Figure 12.	Régression linéaire. Amplitude P300 et l'inventaire de Padova.....	60

Figure 13. La relation négative entre l'amplitude P300 et la gravité d'anxiété (Beck).....	61
Figure 14. La corrélation négative entre l'amplitude P300 et la gravité de dépression (Beck).....	62
Figure 15. Comparaison de l'effet oddball P200 dans les trois groupes .....	63
Figure 16. Comparaison de la latence P200 aux stimuli rares dans les trois groupes.....	64
Figure 17. Amplitude N200. L'effet oddball P200 dans les trois groupes.....	66

## LISTE DES SIGLES ET ABRÉVIATIONS

CCS - coefficients de corrélation de Spearman

circuits CSTC - circuits cortico-striato-thalamo-corticaux

COWA - controlled oral word association test

CTR - groupe contrôle

EEG - électroencéphalographie

IAB - inventaire d'anxiété de Beck (ou Beck anxiété)

IDB - inventaire de dépression de Beck (ou Beck dépression)

ISRS - inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine

LCR - liquide céphalo-rachidien

PÉ - potentiels évoqués

PÉC - potentiels évoqués cognitifs

PET - tomographie par émission de positrons

RMIf - imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

SGT - syndrome Gilles de la Tourette

SPECT - scintigraphie par émission des photons uniques

STAI - State-Trait Anxiety Inventory (anxiété-trait, anxiété-état)

TOC - trouble obsessionnel compulsif

TSPT – trouble de stress post traumatique

RCFT - test Figure Complexe de Rey Osterrieth

WCST - Wisconsin card sorting test

Y-BOCS - Yale-Brown obsessive-Compulsive Scale (ou échelle d'obsessions-compulsions de Yale-Brown)

Motto

*'L'homme devrait savoir que la joie, le plaisir, le rire et le divertissement, le chagrin, la peine, le découragement et les larmes ne peuvent venir que du cerveau. Ainsi, de façon singulière, nous acquérons sagesse et connaissance, nous pouvons voir et entendre, apprécier ce qui est intelligent ou sot, ce que sont le bien et le mal, ce qui est doux et ce qui est sans saveur... C'est à cause du même organe que l'on peut devenir fou et dément et que la peur et l'angoisse nous assaillent... Tout ce qui se passe quand le cerveau est malade... Je considère que le cerveau exerce le plus grand pouvoir sur l'homme.'*

Hippocrate. *La maladie sacrée* (IV<sup>e</sup> siècle av. J.-C.)

## 1. INTRODUCTION

### 1.1 Le trouble obsessionnel-compulsif: historique et définition

Le Trouble Obsessif-Compulsif (TOC) est un désordre anxieux, parmi les plus fréquents. Le TOC a été considéré comme une entité isolée depuis le XIX<sup>e</sup> siècle, d'abord proposé par Esquirol sous la dénomination de 'monomanie raisonnante', puis par Falret, qui l'a décrit comme 'la folie de doute' et le 'délire du toucher' (cité dans Ferreri Morand & Nuss, 1999). Au début du XX<sup>e</sup> siècle, Janet a écrit un important traité intitulé « Les obsessions et la psychasthénie ». Pour lui, c'est sur le terrain de la psychasthénie, déficit souvent héréditaire du fonctionnement cérébral entraînant une baisse de l'énergie psychique, que se développent les symptômes 'secondaires' d'obsessions et de compulsions. En 1896, Freud a décrit la névrose obsessionnelle. Il a insisté sur le rôle, dans l'organisation affective du sujet, d'une relation sadomasochiste intériorisée. Les rituels, conjurations, doutes, vérifications sont pour Freud des défenses dites secondaires, c'est-à-dire les reflets de l'échec du refoulement. La névrose obsessionnelle ainsi définie rend compte à la fois des traits de personnalité – caractère anal (ordre, pédanterie, sens excessif de l'économie) – et du symptôme névrotique.

Dans une optique toujours psychiatrique mais d'orientation plus biologique, le DSM III en 1980 démantèle la névrose obsessionnelle et définit le TOC par l'existence d'obsessions ou de compulsions. On distingue ici le TOC de la personnalité obsessionnelle compulsive, caractérisée par des traits tels que le

perfectionnisme, le souci du détail, la rigidité, l'exigence vis-à-vis des autres et l'excès de scrupules.

Selon le DSM IV, le TOC se définit par **la présence d'obsessions et/ou de compulsions (premier critère)** venant interférer quotidiennement avec le fonctionnement.

**Les obsessions** sont représentées par l'intrusion dans le champ de la conscience d'images, d'idées, de pensées, d'impulsions récurrentes et persistantes qui, à certains moments de l'affection, sont ressenties comme intrusives et inappropriées entraînant une anxiété ou une détresse importante. Ces pensées, représentations ou impulsions ne sont pas simplement des préoccupations excessives concernant les problèmes de la vie réelle. Leur caractère 'inapproprié' est la source du qualificatif d'«egodystonique», hors du contrôle conscient, qu'il leur est attribué. Le caractère permanent, intense et monopolisant justifie qu'une pensée soit qualifiée d'obsessionnelle à la différence d'une pensée obsédante. Cette dernière ne modifie pas la vie psychique même si elle peut la perturber, alors que l'obsession se place au centre de la vie mentale. S'il existe une variété dans les thèmes du phénomène obsessionnel, elle se cristallise cependant progressivement autour d'un noyau.

**Les conduites compulsives et les rites conjuratoires** sont des stratagèmes auxquels le sujet a recours pour lutter contre les obsessions. Les compulsions sont définies par des comportements répétitifs, persistants (procédés magiques, rituels conjuratoires mystérieux) ou actes mentaux au

caractère dérisoire et absurde que le sujet se sent poussé à accomplir en réponse à une obsession ou selon certaines règles appliquées de façon inflexible, stéréotypée. Ces comportements ou actes mentaux sont destinés à neutraliser ou à diminuer le sentiment de détresse/angoisse ou à empêcher un événement ou une situation redoutés. Ils constituent toutefois des réponses excessives à la situation qu'ils sont supposés neutraliser, ce qui peut les rendre très handicapants; devenant progressivement aussi irrépessibles que la préoccupation obsédante initiale et se complexifient au fil du temps de façon variable. La vie entière du sujet peut en être paralysée lorsque chaque geste quotidien doit être accompagné de rituels, et ce dans les formes les plus sévères. La contrainte interne semble remplacée ou soulagée par ces rituels mais sans jamais cesser d'être entretenue. Ces rites peuvent être intérieurs et méconnus de l'environnement comme les compulsions de compter ou les séries de mots ou de chiffres que le sujet s'impose à lui-même (onomatomanie: le patient ne peut s'empêcher de répéter mentalement des mots). Ils peuvent aussi être extérieurs comme les rites de lavage ou les rites de vérification qui consistent dans le contrôle répétitif de la fermeture des portes ou de la localisation précise d'un objet (rites du coucher). Ces derniers viennent compliquer les obsessions phobiques, en lien avec l'interdit du toucher, puisque le moindre contact avec certains objets ou aliments suscite de multiples lavages. Ces perturbations sont suffisamment sévères et entraînent un dysfonctionnement significatif de la vie de la personne (elles prennent plus d'une heure par jour) ou un sentiment marqué de souffrance; anxiété ou

détresse. La présence d'obsessions et/ou de compulsions est notée presque tous les jours, pour une période d'au moins deux semaines.

Nous retrouvons ensuite (**deuxième critère**) une **reconnaissance du caractère excessif ou irraisonné des symptômes** à un certain moment de l'évolution du trouble. Le sujet admet que les pensées, impulsions ou représentations obsédantes proviennent de sa propre activité mentale et ne sont pas imposées de l'extérieur. Il fait des efforts pour ignorer ou réprimer ces idées ou pour les neutraliser/ remplacer par d'autres pensées ou actions. Les auteurs font référence à la notion de conscience cognitive pour porter ce jugement, avec cependant une variabilité possible de la prise de conscience selon le cas, en fonction du temps ou de la situation et en lien avec le sentiment de sécurité.

Le **troisième critère** précise que **les symptômes sont à l'origine des sentiments de détresse et perturbent le fonctionnement habituel** du sujet, au sens comportemental. Les notions de perte de temps et d'interférence avec les activités sont évoquées comme critères pathologiques faisant ainsi référence implicitement à une norme temporelle et sociale. La réalisation d'actes mentaux ou comportementaux compulsifs entraîne une réduction momentanée de l'anxiété.

Le **quatrième critère** est axé sur les possibilités des **troubles associés**, tels que le trouble dépressif majeur, d'autres troubles anxieux, des troubles de conduites alimentaires et une personnalité obsessionnelle compulsive. Si un autre trouble de l'axe I est présent, le contenu des obsessions ou des

compulsions n'est pas limité à ce trouble. Enfin, le **cinquième critère** précise que **les perturbations ne sont pas dues aux effets physiologiques directs d'une substance ou à une affection médicale générale.**

## **1.2 Le trouble obsessionnel-compulsif: prévalence et épidémiologie**

Considéré rare dans la première moitié du XX<sup>e</sup> siècle, ce trouble, maintenant mieux diagnostiqué, est estimé beaucoup plus prévalent. Ainsi, selon certaines études le TOC se situerait au quatrième rang de fréquence des troubles psychiatriques, après les phobies, les troubles de l'humeur et les troubles liés aux addictions, (Hollander, Greenwald, Neville, Johnson, Hornig et Weissman, 1997). D'après les enquêtes épidémiologiques réalisées aux États-Unis dans cinq centres universitaires, la **prévalence du TOC se situe entre 1,5 et 2,5% dans la population générale** [Bebbington, Jenkins, Lewis, Brugha, Farrell, & Meltzer (1998); Karno, Golding, Sorenson *et al.* (1988 ); Nestadt, Bienvenu, Cai, Samuels et Eaton (1998)]. Une étude épidémiologique internationale indique une prévalence (vie entière) dans la population variant entre 1,9 et 2,5% ; 2,3% en Amérique du Nord et 2,1% en Europe; l'exception est une plus basse prévalence du trouble (0,7%) à Taiwan (Horwath & Weissman, 2000).

Récemment, l'ensemble des troubles, syndromes et personnalités obsessionnels et compulsifs (TOC, SOC, POC) font l'objet de nombreux travaux. Cependant, pour certains auteurs, les TOC n'ont pas les mêmes

particularités sémiologiques et thérapeutiques que les autres troubles anxieux, ce qui justifierait qu'ils soient considérés comme une entité à part. En effet, le TOC apparaît davantage comme un trouble de la pensée et du comportement ayant un rapport secondaire avec l'anxiété (Nelson, Rice, Rochberg, Endicott, Coryell et Akiskal, 1995). La difficulté dans les enquêtes rétrospectives est de faire la différence entre l'âge d'apparition des premiers symptômes (beaucoup plus précoce en général) et l'âge d'apparition du trouble. Dépendamment des études, le TOC apparaît en général plus précocement chez les hommes que chez les femmes mais il est présent en proportion égale chez les femmes que chez les hommes adultes (Maurice Ferreri *et al.*, 1999), ou avec une légère prédominance chez la femme adulte (Antony, Downie et Swinson, 1998). Par contre, la prévalence dans la population psychiatrique serait relativement plus élevée, d'environ 16,8% (Horwath & Weissman, 2000). D'après Rasmussen & Eisen (1998), les obsessions les plus fréquentes seraient relatives à la contamination (50%), au doute (42%), à la maladie (33%), à la symétrie (32%), à des impulsions agressives (31%) et à des impulsions sexuelles (24%). Les compulsions les plus fréquentes seraient de type vérification (61%), lavage (50%), compter (36%), confession (34%), symétrie (28%) et collections (18%). Cependant, la majorité des sujets présentent des obsessions et des compulsions mixtes.

### 1.3 Les différentes formes cliniques du TOC

L'identification de catégories homogènes a des implications dans la compréhension de la variabilité des réponses au traitement et dans la démarche thérapeutique. Par exemple, un même sujet peut présenter au fil des années des variations dans les symptômes OC; il est donc important non seulement d'évaluer les symptômes actuels mais également d'avoir une idée des symptômes passés, en particulier les premiers apparus.

De multiples tentatives de regroupement des symptômes du TOC ont été réalisées, telles qu'avec le questionnaire des obsessions et des compulsions de Y-BOCS (Yale- Brown Obsessive Compulsive Scale de Goodman *et al.*, 1989). De façon plus explicite, Summerfeldt, Richter, Antony et Swinson (1999) ont effectué une analyse factorielle sur 203 patients souffrant du TOC et ont retenu quatre catégories. En premier lieu, nous retrouvons les **obsessions agressives, sexuelles, religieuses, somatiques et les compulsions de vérification**. En deuxième lieu, il y a les **obsessions de symétrie et d'exactitude, compulsions de répétitions, de vérification, de comptage et d'ordre**. Les sujets qui recherchent l'ordre et la symétrie, se sentent obligés de ranger les objets de manière identique et parfaite, à égale distance des bords, sinon ils recommencent jusqu'à ce qu'ils y arrivent ou qu'ils soient sûrs du résultat parfait. Dans la mesure où le patient vérificateur souffre d'une anticipation pathologique de l'événement et où il ne peut être sûr de l'avenir, les

rituels de vérification n'entraînent pas toujours une diminution de l'anxiété. Ils sont alors sans cesse recommencés jusqu'à l'épuisement. En troisième lieu, nous retrouvons les **obsessions de contamination et compulsions de lavage et de nettoyage**. Ces patients ont peur de la contamination (sang, salive), peur des microbes ou de la saleté (poussière, urine, poudre à lessive, etc.) ou peur d'être souillé par le contact d'autrui. Ces peurs entraînent des évitements des situations anxiogènes comme le lavage des mains, des changements de vêtements et le nettoyage des objets contaminés (poignée de porte, chaussures, sacs, courses, etc.). En quatrième lieu se trouvent les **obsessions et compulsions d'accumulations**. La différence avec le collectionneur est la trivialité, voire le caractère répugnant, des objets collectionnés. La prévalence de cette catégorie varie de 18% (Rasmussen & Eisen, 1998) à 31% (Frost, Krause et Steketee, 1996) des patients TOC. Ce rituel est difficile à supporter pour la famille et il crée d'énormes difficultés relationnelles.

L'étude de Calamari, Wiegartz et Janeck (1999) a confirmé en partie ce portrait, mais ils ont décrit une cinquième catégorie, composée de **craintes superstitieuses** et du **besoin de se souvenir**. Cette catégorie peut aussi être associée à une autre: les **obsessionnels-impulsifs ou ruminateurs** (obsessions impulsives avec lutte anxieuse compulsive du type répétition) qui représente environ 15 à 20% des cas (Ladouceur, Dugas, Freeston, Rheume, Blais, Boisvert *et al.*, 1999). Les patients de ce type ont soit des pensées, soit des images avec peu de rituels moteurs: pensées obscènes, blasphématoires ou insensées, images de violence sexuelle ou de nature répugnante (foetus en

décomposition ou enfant en train de mourir, par exemple). Dans ce groupe peuvent être inclus ceux qui souffrent de **phobie d'impulsions** (*i.e.* se jeter sous une voiture, tuer son enfant, dire des insultes en pleine messe) ou ont peur d'un accident ou d'une maladie à condition que les rituels moteurs (de vérification) et mentaux soient peu présents et importants. Dans cette catégorie de patients, il est essentiel de différencier les pensées obsédantes des rituels mentaux : les premières augmentent l'anxiété, les seconds la diminuent. Ils se présentent sous forme de phrases que le sujet répète, de prières ou de série de chiffres qui permettent de remettre les idées en ordre ou d'annuler la mauvaise pensée. En général, les rituels mentaux sont volontairement émis par le sujet alors que les obsessions dites intrusives sont involontaires. Cette différence est importante pour le traitement, mais pas toujours facile à déceler.

Les catégories les plus fréquentes en clinique sont les laveurs et les vérificateurs. Mais le TOC est rarement un phénomène unitaire. Les patients peuvent présenter plusieurs rituels et donc appartenir à une catégorie mixte. Chaque rituel devra alors être envisagé au cours du traitement. Un sujet sera qualifié de laveur s'il présente au moins 75% de rituels de lavage, de vérificateur s'il présente au moins 75% de rituels de vérification (Ladouceur, Bouvard, Rhéaume et Cottraux, 1998). À partir de la liste des obsessions et des compulsions de la Y-BOCS, par exemple, le clinicien peut établir sur une ligne de 0 à 100 le pourcentage que représente chaque rituel et classer le sujet.

## **1.4 L'étiologie du trouble-obsessif-compulsif**

Les causes du TOC ne sont pas encore bien connues, mais les premières hypothèses soulignant une éducation très stricte, une privation émotionnelle ainsi qu'une importance excessive accordée à la propreté se sont avérées nettement insuffisantes. Les modèles explicatifs récents font plutôt référence à des critères cognitifs, biologiques et neuropsychologiques. Cependant, une grande part de ces causes expliquerait une prédisposition à l'anxiété en général, mais elle n'expliquerait pas la prédisposition au TOC en particulier. L'opinion générale est, néanmoins, que l'origine des phénomènes du TOC est multifactorielle.

### **1.4.1 Les facteurs génétiques**

Comme dans beaucoup d'autres troubles anxieux, certains gènes pourraient être impliqués. Des gènes codant la synthèse de certaines substances du cerveau sont probablement altérés, notamment ceux contribuant à la régulation de la sérotonine (Bouvard, 2003). En termes généraux, on observe que c'est la nature générale des TOC qui semble se transmettre et non ses symptômes spécifiques (la mère peut avoir des compulsions de lavage alors que son enfant aura plutôt des rituels de vérification, par exemple).

Certaines études tendent à démontrer qu'une prédisposition génétique pourrait jouer un rôle car le taux de concordance pour le TOC est plus élevé

chez les jumeaux monozygotes que chez les jumeaux dizygotes (Mataix-Cols, Conceicao do Rosario-Campos et Leckman, 2005). Du point de vue des facteurs étudiés à partir des liens familiaux, il semble que le taux de TOC chez les apparentés biologiques de premier degré du sujet ayant un TOC est plus élevé que dans la population générale. Mais, il est difficile de différencier les aspects constitutionnel et éducatif. Il est manifeste, que la famille d'origine du sujet est souvent instable et qu'elle exprime plus de troubles mentaux, en particulier de troubles anxieux, que la population générale (Bouvard, 1995).

#### **1.4.2 Les facteurs psychologiques**

Une théorie a proposé que les gens atteints du TOC interprètent mal leurs propres pensées et pulsions, au point de les redouter, mettant en œuvre des mécanismes de défense pour atténuer l'anxiété qui en résulte (Graziani, 2003). Une autre théorie soulevé par Cottraux (1989) suppose que les personnes touchées par un TOC associent certains objets ou certaines situations à la peur. Elles apprennent alors à éviter ce qu'elles redoutent ou à adopter des rites qui les aident à dissiper leur peur. Des chercheurs ont proposé que la peur conditionnée soit le principal mécanisme derrière plusieurs troubles anxieux. On parle d'une peur conditionnée quand un stimulus neutre est associé de façon durable à un stimulus aversif (Cottraux, 1989). La présentation du stimulus neutre parvient alors – au bout d'un certain temps – à déclencher à lui seul l'anxiété. Il est possible que certains troubles anxieux soient dus à un

mauvais fonctionnement du mécanisme d'extinction<sup>1</sup> des peurs conditionnées. Plusieurs études ont démontré que le déconditionnement de l'extinction ne correspondait pas à l'effacement du conditionnement mais à la formation d'un nouvel apprentissage. L'extinction est donc différente de l'oubli car la peur originale demeure; elle est seulement masquée et ne s'exprime plus.

Basé sur ce constat, Meyer (1966) propose une avenue de traitement pour les TOC en utilisant une combinaison de trois techniques fondamentales : la prévention de la réponse, l'immersion et le modelage par observation. Ces techniques permettent à la personne d'apprendre que l'événement redouté ne se produit pas lorsqu'elle est exposée à la situation qu'elle craint et que l'événement redouté ne se produit pas non plus quand le rituel compulsif n'est pas accompli. Le but du traitement est d'enlever à la compulsion sa capacité de renforcement, obtenir l'extinction de l'anxiété provoquée par l'obsession et améliorer l'habileté de la personne traitée à faire face elle-même à ce genre de situation. Avec cette thérapie, 60 à 90% des personnes s'améliorent.

### **1.4.3 Les facteurs psycho-biologiques**

Certaines données expérimentales supportent l'idée que le conditionnement et l'extinction de la peur sont pris en charge par des régions cérébrales différentes. Le rôle de l'amygdale dans la peur conditionnée est bien

---

<sup>1</sup> L'extinction est l'affaiblissement progressif d'une peur lorsque le stimulus conditionnel n'est plus associé au stimulus aversif; le sujet apprend – avec le temps – à défaire l'association entre un stimulus neutre et une peur.

établi, le rôle du cortex frontal - la partie ventro médiane (VM)- dans l'extinction (et dans la dépression) et celui du cortex préfrontal est reconnu depuis longtemps dans l'inhibition de réponses comportementales inappropriées (Cottraux, 1989). Le rôle précis du cortex préfrontal ventro médian (CPVM) demeure ambigu puisqu'il ne semble pas nécessaire à l'expression de l'extinction mais seulement au rappel de ce nouvel apprentissage après un certain délai. Ces observations impliqueraient plutôt un rôle de consolidation de l'extinction pour le CPVM ou encore le rappel du contexte dans lequel l'extinction a eu lieu.

Le CPVM reçoit des connexions des aires sensorielles et de l'amygdale et retourne des axones vers celle-ci. Il semble donc exercer une régulation corticale sur l'amygdale et générer le phénomène de l'extinction (Ferreri, Morand, Nuss, 1999). Si ce contrôle cortical est altéré, l'extinction d'une peur conditionnée devient très difficile. Mais l'un des symptômes les plus connus, suite à des dommages aux lobes frontaux chez l'humain, est **l'incapacité d'arrêter un comportement lorsqu'il devient inapproprié** (Ferreri *et al*, 1999). Le cortex préfrontal participerait donc au même titre que l'hippocampe à la rétroaction négative permettant d'abaisser le niveau d'hormone de stress lorsque celui-ci devient trop élevé. Or, comme l'hippocampe, le cortex préfrontal pourrait aussi être altéré par un taux élevé de glucocorticoïdes. Par conséquent, tout nouveau stimulus émotionnel serait plus fortement encodé et deviendrait très résistant à l'extinction (Ferreri *et al*, 1999).

Par ailleurs, de nombreuses études suggèrent un **dysfonctionnement de la neurotransmission sérotoninergique** dans le TOC. Selon la théorie du faible niveau d'activité de la sérotonine : la quantité de ce neurotransmetteur serait perturbée [un taux bas dans le liquide céphalo-rachidien (LCR)] associant un dysfonctionnement de certains circuits sérotoninergiques (Leckman & Riddle, 2000). Selon une autre théorie (Hollander & Stein, 1997), le TOC serait dû principalement à un hypermétabolisme sérotoninergique centrale et/ou une hypersensibilité des récepteurs 5 hydroxytryptamine (5HT) et plus secondairement à une déficience des systèmes noradrénergiques (NA) et acétylcholinergique (Ach). La dopamine et même la vasopressine semblent aussi impliquées (Hollander & Stein, 1997). La dopamine est suspectée d'être impliquée dans le TOC, particulièrement chez les patients présentant des tics, de petits signes neurologiques ainsi que dans le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT).

### **1.5 TOC et comorbidités**

L'existence de troubles mentaux associés complique encore l'identification du TOC. Les TOC isolés sont relativement rares chez l'enfant et l'adolescent [11% ne présentaient pas de trouble mental associé, selon Bouvard (1995)]. Il existe donc une variabilité importante dans les résultats rapportés dans la littérature. Cette variabilité semble due à des méthodologies différentes dans le recueil des données, dans l'évolution des critères diagnostiques entre le

DSM III et le DSM IV. Dans les dernières années, le taux de comorbidité a varié entre 33% et 83%, selon les études (Summerfeldt *et al.*, 1998). Il est probable que la catégorie des rituels des sujets explique en partie la variabilité des résultats. Les sujets accumulateurs (collectionneurs) ont plus de probabilité d'avoir un trouble de la personnalité (Mataix – Cols *et al.*, 2000). Les **troubles de la personnalité** les plus fréquemment associés sont la personnalité évitante, dépendante, histrionique, schizotypique et obsessionnelle-compulsive. Ces cinq troubles de la personnalité seraient diagnostiqués chez 5 à 30% des patients présentant un TOC. Les autres associations sont: **éléments psychotiques** (10%); **schizophrénie** (20 à 25%); **trouble anxieux** (phobies) (20%, en moyenne); **trouble dépressif** (30%).

La fréquence des **épisodes dépressifs** est similaire chez l'adulte et chez l'enfant. Le problème se pose –chez l'enfant- de distinguer les véritables épisodes dépressifs des troubles de l'adaptation avec humeur dépressive – qui peuvent être interprétés comme l'expression de la souffrance induite par le TOC lui-même.

### 1.5.1 Le TOC et le Syndrome de Gilles de la Tourette (SGT)

Une des associations les plus fréquentes chez l'enfant et chez l'adulte souffrant de TOC est celle avec le syndrome Gilles de la Tourette. Le SGT est un trouble neuropsychiatrique chronique caractérisé par des **tics** qui sont des mouvements involontaires, rapides, soudains, non rythmique et se produisant

de façon répétée et stéréotypée. Les symptômes comprennent un minimum de **trois tics moteurs et au moins un tic vocal**, survenant **plusieurs fois par jour**, par salves, presque tous les jours ou par intermittence, sur une période de **plus d'un an**. Ils se développent durant l'enfance (avant 18 ans) et peuvent persister toute la vie. Les symptômes peuvent diminuer, même disparaître pour des périodes de plusieurs semaines à quelques mois (Chouinard & Ford, 2000). Même si les tics sont définis comme étant involontaires, la plupart des patients ont un certain contrôle sur leurs symptômes. Par exemple, la personne recherche souvent un endroit isolé pour exécuter ses tics, après les avoir maîtrisés en public. Cette maîtrise des tics, qui peut durer de quelques secondes à quelques heures, ne fait que remettre à plus tard une explosion encore plus forte des tics et il semble que seulement les tics moins sévères puissent être réprimés (Kereshian & Burd, 1994; Shapiro, Shapiro, Young et Feinberg, 1988). Habituellement, on note une exacerbation des tics en réponse au stress ou durant une période de relaxation après une période de stress. Par contre, il y a une diminution des tics en période de calme ou lors d'une activité qui exige une grande concentration (Chouinard & Ford, 2000; Pringsheim & Budman, 2005).

D'autres symptômes fréquemment associés au syndrome de la Tourette sont les **obsessions** et les **compulsions** ainsi que **l'hyperactivité**, la distractibilité et l'impulsivité (Chouinard S, 2004). Sur le plan épidémiologique, 40% à 60% des patients ayant un SGT présentent des manifestations obsessionnelles ou compulsives; la fréquence variant selon les critères de

repérage des symptômes obsessionnels et compulsifs utilisés. Si l'existence de tics moteurs chez les patients présentant un TOC est fréquente (20% et 30%) la présence d'un véritable SGT est toutefois plus rare (entre 5% et 10%); cependant, cette prévalence est nettement supérieure -100 à 200 fois- à celle décrite dans la population générale, qui est d'environ 5/10 000 (Chouinard S, 2004). Les études de génétique épidémiologique confirment l'agrégation familiale de ces deux troubles. Selon certaines études, 25% des enfants et des adolescents ayant un diagnostic TOC présentent des tics isolés et 6% une maladie des tics chroniques (Bouvard, 1995). À l'inverse, la prévalence des manifestations obsessionnelles ou compulsives est nettement augmentée chez les apparentés de patients ayant un SGT ou une maladie des tics moteurs chroniques. L'association TOC-SGT se retrouve chez un sous-groupe particulier de patients qui pourrait être caractérisé par un début plus précoce des troubles, une plus grande résistance aux traitements médicaux habituels ainsi qu'une intervention plus importante des facteurs génétiques.

## 2. LA NEUROBIOLOGIE DU TOC ET DU SGT

### 2.1 Imagerie cérébrale et hyperfonctionnement des noyaux du striatum

Les études d'imagerie cérébrale récentes ont aussi permis de mettre en relief une association entre certains symptômes psychiatriques et les facteurs neurologiques qui seraient à la base des dysfonctionnements cognitifs chez les patients TOC et SGT. Dans le TOC, plusieurs études de neuro-imagerie cérébrale ont montré une **hyperactivité du cortex frontal** (orbito-frontal, dorso-latéral), **temporal**, **cingulaire antérieure** (Adler, McDonough-Ryan, Sax, Holland, Arndt et Strakowski, 2000), des **anomalies des réseaux fronto-striataux et des ganglions de la base** (surtout noyau caudé)<sup>2</sup>. Les évaluations de flux sanguin SPECT (scintigraphie par émission des photons uniques) ont aussi montré une hyper perfusion dans le cortex frontal (Insel, 1992; Rubin, Villaneuva-Meyer, Ananth, Trajmar et Mena, 1992).

Chez les patients SGT, les études SPECT ont montré une diminution du flux sanguin dans le striatum (Riddle, Rasmusson, Woods et Hoffer, 1992). Les études utilisant la tomographie par émission de positons (TEP) ont rapporté des

---

<sup>2</sup> Il y a aussi une **hypothèse immunitaire** basée sur les antécédents d'infections à streptocoques  $\beta$  hémolytique chez les enfants atteints de TOC et une vulnérabilité immunitaire particulière marquée par l'antigène D8/17. Ce mécanisme serait commun à des tableau cliniques différents regroupés sous le terme de PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associates with Streptococcal Infections). Les affections streptococciques amènent une lutte immunitaire chez les enfants qui pourraient endommager certaines structures des ganglions de la base et les structures responsables du comportement répétitif et ainsi favoriser l'avènement du TOC.

anomalies de métabolisme dans le striatum, le lobe frontal et le gyrus cingulaire (Braun, Randolph et Stoetter, 1995; Stoetter, Braun, Randolph, Gernert, Carson, Herscovitch et Chase, 1992). Chez l'adulte, la sévérité des **tics** semble reliée à une **réduction du métabolisme dans le cortex frontal** (Chase, Geoffrey, Gillespie et Burrows, 1986; Riddle MA, Rasmussen AM, Woods SW, Hoffer PB, 1992). Des études utilisant l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont suggéré que la suppression volontaire des tics affecte l'activité dans le striatum, le thalamus et le cortex frontal (Peterson, Skudlarski, Anderson, Zhang, Gatenby, Lacadie *et al.*, 1998). D'autres études ont observé, pendant les tics, une **hyperactivation des cortex sensori-moteurs et pré-moteurs** (Biswal, Ulmer, Krippendorf, Harsch, Daniels, Hyde *et al.*, 1998) ou une activation synchronisée dans des nombreuses régions (cortex sensori-moteur, pré-moteur, préfrontal, cingulaire, pariétal et aussi les noyaux gris centraux et insula) (Stern, Silbersweig, Chee, Holme, Robertson, Trimble *et al.*, 2000). Ainsi, chez les patients avec le **SGT**, plus de 13% des études en neuroimagerie structurale ont montré des **anomalies affectant les ganglions de la base, le système limbique ou d'autres anomalies non spécifiques** (dilatations ou asymétries ventriculaires) (Demeter, 1992). Les ganglions de la base et le système limbique jouent donc un rôle relativement important dans la physiopathologie du SGT et les lésions structurales de ces aires contribuent à la symptomatologie.

Les études d'imagerie chez les patients TOC ont souvent évalué l'activité du cerveau dans des conditions variable de repos. D'autres se sont penchées

sur les liens entre l'activité cérébrale et la symptomatologie. Elles se sont aussi intéressées à l'activation cérébrale durant une tâche contrôlée ou adaptée au TOC. Ainsi, les études utilisant la TEP chez les **TOC** ont noté un **métabolisme du glucose plus actif en frontal**, plus accentué orbito-frontal et au noyau caudé, dans les conditions de repos (Baxter, Phelps, Mazziotta, Guze et Schwartz, 1987; Rauch, Savage, Alpert, Daugherty, Kendrick et Curran 1997; Saxena, Brody, Schwartz et Baxter, 1999; Swedo et Rapaport, 1989) alors que d'autres études TEP, sous la provocation des symptômes, ont montré que **le niveau d'anxiété est corrélé à l'activité des structures limbiques** (Rauch, van der Kolk, Fisker, Alpert, Orr, Savage, *et al.*, 1996).

D'autres auteurs ont montré que pendant la provocation des symptômes chez les TOC, l'activation régionale préfrontale et orbito-frontale est augmentée (Adler *et al.*, 2000; Breiter, Rauch, Kwong, Baker, Weisskoff, Kennedy *et al.*, 1996; Cottraux, Gerard, Cinotti, Froment, Deiber, Le Bars *et al.*, 1996). Cette **sur-activation (corticale frontale supérieure, surtout droite) est corrélée avec la symptomatologie** (Adler *et al.*, 2000; Mc Guire, Bench, Frith, Marks, Frackowiak, Dolan *et al.*, 1994). De façon plus intéressante, elle se normalise après la thérapie médicamenteuse (Swedo *et al.*, 1990) et après la thérapie cognitivo-comportementale (Baxter *et al.*, 1992; Roth, 2005). Cette corrélation est associée avec les processus inhibiteurs déficitaires qui semblent les plus représentatifs, ayant une contribution majeure dans la physiopathologie du TOC. La lésion chirurgicale de certaines parties des réseaux neuronaux reliant le cortex orbito-frontal avec les structures limbiques, thalamiques et striatales

ont amélioré certains TOC réfractaires au traitement (Cosgrove *et al.*, 1995; Mindus, Rasmussen, Lindquist *et al.*, 1994 ; Rauch *et al.*, 2001; Stein, Moritz, Quigley, Cordes, Haughton et Meyerand, 2000).

Par contre, nous pouvons questionner la spécificité de cette découverte puisqu'une hyperactivité frontale a été également soulignée dans d'autres troubles anxieux comme les phobies ou le trouble post traumatique sous la provocation des symptômes (Herrmann, Jacob, Unterecker, Fallgatter *et al.*, 2003; Rauch *et al.*, 1997). On a suggéré que cette hyperactivité reflète plutôt l'anxiété en général et non les aspects spécifiques au TOC (Rauch *et al.*, 1997). De plus, cette hyperactivité fonctionnelle n'a pas été trouvée de façon constante. Des études SPECT ont d'ailleurs noté, pendant des conditions de repos, une hypoactivité frontale supérieure et cortico-thalamique, (Lucey, Costa, Blanes *et al.*, 1995) ou une activité semblable aux normaux (Rubin *et al.*, 1992). Une relation entre le TOC et un **dysfonctionnement orbito-frontal** est suggérée par une étude de cas sur un sujet ayant développé un TOC après une commotion cérébrale (Ogai, Iyo, Mori et Takei, 2004). L'examen d'IRMf a aussi noté une contusion mineure dans la région orbito-frontale droite alors que le SPECT a mis en lumière une diminution de la perfusion sanguine dans la même région. L'expression des symptômes TOC pourrait donc être attribuée à un hypofonctionnement de la région orbito-frontale droite lésée (Ogai *et al.*, 2004).

Par ailleurs, les théories courantes parlent maintenant d'un **dysfonctionnement striatal et frontal comme cause fondamentale de beaucoup d'aspects cliniques associés à la fois au TOC et au SGT** (Van den Heuvel, Veltman, Groenewegen, Witter, Merkelbach, Cath *et al.*, 2005). Plusieurs études ont montré que les TOC et les SGT sont caractérisés par un **déficit dans l'inhibition des pensées et des comportements réitérés** (Martinot, Hardy, Féline, Huret, Mazoyer, Attar-Levy *et al.*, 1990; Rosenberg, Keshavan, O'Hearn, Dick, Bagwell, Seymour *et al.*, 1997), parmi d'autres symptômes (Purcell, Maruff, Kirios, Pantelis, 1998), indiquant un possible dysfonctionnement striato-frontal. Par ailleurs, les études d'IRM morphométriques ont montré des différences de volume significatives dans le striatum et le pallidum entre les SGT et les contrôles sains (Hyde, Stacey et Coppola, 1995; Peterson *et al.*, 2003). Chez les normaux, leurs volumes sont plus grands à droite tandis qu'ils sont de même grandeur chez les SGT. Une asymétrie volumétrique du putamen (le droit plus grand que le gauche) a été notée chez les SGT et un groupe atteint de trichotillomanie qui est souvent associé au TOC. Par contre, d'autres ont suggéré des anomalies volumétriques subtiles et inconstantes impliquant le striatum dans le TOC et le SGT (Rauch *et al.*, 2001). Ces recherches ne posent toutefois pas directement la question des relations possibles entre l'expression des symptômes et l'activité cérébrale fonctionnelle. Dans cette optique, Lucey *et al.* (1995) ont montré une corrélation entre la diminution de l'activité frontale supérieure et un déficit du contrôle inhibiteur chez les TOC. Chez les SGT, un

dysfonctionnement du cortex préfrontal droit et de ses connexions avec le striatum étaient corrélés avec une faible inhibition de la réponse (Arnsten, 2001). Une étude utilisant la stimulation magnétique transcrânienne a souligné une diminution de l'inhibition cérébrale et une anomalie dans l'aire motrice primaire dans le SGT, le TOC et dans d'autres troubles impliquant un dysfonctionnement des structures incluant les ganglions de la base (Greenberg, Ziemann, Cora-Locatelli, Harmon, Murphy, Keel *et al.*, 2000). Les mêmes auteurs ont décrit, chez les TOC, une réduction de l'inhibition corticale, une hyperexcitabilité corticale et une diminution du seuil moteur (plus accentuée chez les TOC avec des tics) en comparaison avec les contrôles. Ils ont proposé que le TOC et le SGT soient des troubles associés à des dysfonctions semblables dans les circuits cortico-basaux. Ainsi, les TOC avec des tics ont une excitabilité encore plus élevée que les TOC sans tics.

Même si ces recherches peuvent élucider partiellement l'implication de certaines structures cérébrales dans l'expression des symptômes spécifiques aux TOC, ils ne proposent pas de liens entre la cognition et le fonctionnement cérébral. Les prochaines questions peuvent donc être posées en ces termes: Existe-t-il un profil cognitif particulier permettant de caractériser les TOC? Si oui, pouvons-nous proposer un lien direct entre ce profil cognitif et les découvertes émanant de l'imagerie?

### 3. LA NEUROPSYCHOLOGIE DU TOC ET DU SGT

Dans le TOC, les études neuropsychologique ont montré des anomalies dans les domaines cognitifs variés comme la mémoire, les capacités visuo-spatiales (Boone, Ananth, Philpott, Kaur et Djenderedjian, 1991), l'attention visuelle (Zielinski, Taylor, Juzwin, 1991) et les fonctions exécutives (Harvey, 1986; Purcell, Maruff, Kirios et Pantelis, 1998; Savage, Weilburg, Duffy, Baer, Shera et Jenike, 1998). Toutes les études ont montré une intelligence et aussi des habilités linguistiques préservées parmi les sujets TOC.

En comparant des patients atteints de TOC et de schizophrénie avec des contrôles, Kim, Kang, Youn, Kang, Kim et Kwon, (2003), ont utilisé le test Figure Complexe de Rey Osterrieth (RCFT) pour évaluer la capacité de construction visuo-spatiale et la mémoire visuo-spatiale, le test COWA (controlled oral word association test) pour évaluer la fluidité verbale, le WCST (Wisconsin card sorting test) pour évaluer les concepts abstraits, la résolution des problèmes et la flexibilité mentale. Les résultats ont montré une réduction des performances chez les deux groupes de patients. Par contre, les conditions de rappel immédiat et différé du RCFT fournissent des informations différentes (Chiulli, Haalaud, LaRue et Garry, 1995). Puisqu'il n'y avait pas de différences entre les performances pour les rappels immédiat et différé et qu'il existe une forte association entre les deux types de rappel ( $r = 0.91$ ), la faible performance pour les conditions de rappel (RCFT) semble produite par un **déficit**

**d'encodage** plutôt que par un déficit de stockage et recherche de l'information et ce déficit d'encodage semblerait causé par une mauvaise stratégie pour copier la figure. Des études ayant utilisé des analyses quantitatives du RCFT soutiennent aussi cette hypothèse (Dirson, Bouvard, Cottraux et Martin, 1995; Savage *et al.*, 1999). Plus particulièrement, Savage *et al.* (1999) ont rapporté un déficit pour le rappel immédiat, fortement corrélé avec le **déficit d'organisation, influencé lui-même par le système fronto-striatal** chez les TOC. Toutefois, des résultats similaires ont été récemment obtenus en mémoire non-verbale avec un échantillon atteint du SGT (Lavoie M E, Thibault G, Stip E, O'Connor K P, (in press) ce qui pourrait suggérer que ce profil n'est pas spécifique aux TOC.

D'autres études ont tenté de faire le lien entre l'activation cérébrale et la performance à certains tests neuropsychologiques. Ils ont ainsi noté une **activation anormale de l'aire frontale** chez les TOC pendant le test COWA (controlled oral word association test) et cette activation a été associée avec la sévérité des symptômes; le COWA étant sensible à des dysfonctionnements préfrontaux, particulièrement les aires médiale et orbito-frontale (Purjol *et al.*, 1999). Ainsi le COWA pourrait refléter le fonctionnement du système fronto-striatal qui sous-tend un possible mécanisme neurophysiologique impliqué dans le TOC.

Concernant les patients atteints de SGT, les études d'IRM ont montré que le volume du noyau caudé droit est négativement corrélé avec les

symptômes SGT (Hyde *et al.*, 1995), ses liens avec les aires pariétales et le cortex frontal moteur ayant un rôle important dans les tics et dans l'intégration visuo-motrice, significativement réduite chez les SGT (Schultz, Carter, Gladstone, Scahill, Leckman, Peterson *et al.*, 1998). Les deux sous-processus du test d'intégration visuo-motrice (perception visuelle et coordination motrice fine) étaient également affaiblis chez les SGT (Schultz *et al.*, 1998).

Les TOC manifestent aussi des déficits de perception visuelle et d'intégration visuo-motrice (Hollander *et al.*, 1993) et les études de neuroimagerie ont impliqué les noyaux caudés dans la physiopathologie du TOC (Baxter *et al.*, 1992). Les noyaux caudés ont un rôle d'intégration avec des afférences liées aux aires motrices frontales (orbito-frontale, supplémentaire, prémotrice) et aux aires visuo-perceptuelles pariétales. Ainsi, les déficits d'intégration visuo-motrice du TOC et du SGT semblent être causés par des anomalies dans ces réseaux et les circuits CSTC (cortico-striato-thalamo-corticaux).

En conclusion, les résultats aux tests neuropsychologiques suggèrent des dysfonctionnements de la mémoire non-verbale probablement associés à l'activité des structures des réseaux striato-frontaux. Par contre, la question du profil neuropsychologique particulier au TOC et au SGT reste entière. De plus, cette approche ne permet pas de proposer un lien direct entre le traitement de l'information et l'activité cérébrale.

## **4. ÉLECTROPHYSIOLOGIE COGNITIVE DU TOC ET DU SGT**

### **4.1 Utilisation des potentiels évoqués cognitifs.**

L'un des inconvénients des techniques d'imagerie cérébrale présentées précédemment est qu'elles sont peu précises quant au déroulement temporel de l'activité cérébrale. Lorsqu'on cherche à investiguer la chronométrie des processus physiologiques en lien avec certains événements, on doit se tourner vers une technique permettant de suivre cette activité avec une précision temporelle de l'ordre de la milliseconde. Les variations d'activité électrique corticale vont donner naissance à des fluctuations de potentiel électrique, appelées potentiels évoqués (PÉ), dont l'enregistrement se fait selon le principe de base de l'électroencéphalographie (EEG). Les grands avantages de cette technique résident dans la mise en évidence d'événements cérébraux temporellement très précis et qu'elle est d'un usage non invasif (pas d'injection de traceurs). Les PÉ recueillis sur le scalp résultent de l'activité électrique post-synaptique produite par un groupe de neurones du cortex (Elul, 1972; Guérit, 1991). Ainsi, l'enregistrement de l'EEG et la présentation des stimuli doivent être synchronisés à un événement, puis on procède à un moyennage de l'EEG brut afin d'enlever le bruit de fond et conserver ce qu'il y a de spécifique à cet événement. La résultante est une série de fluctuations ou composantes de potentiels évoqués nommées selon la latence d'apparition (en millisecondes), la

polarité (P pour positif et N pour négatif) et la topographie sur le scalp (antérieur, postérieur ou hémisphérique).

Les anomalies des potentiels évoqués cognitifs (PÉC) chez les TOC et chez les SGT sont parfois contradictoires. De façon générale, ces anomalies indiquent que l'information n'est pas traitée adéquatement. Certaines études ont montré des amplitudes réduites de la P300 chez les TOC (Towey, Bruder, Tenke, Ite, DeCaria, Friedman et Hollander, 1993; Sanz, Molina, Martin-Loeches, Calcedo et Rubia, 2001). L'amplitude réduite de la P300 chez les TOC pourrait refléter un dysfonctionnement frontal caractéristique pour ce trouble associé avec une diminution de l'attention contrôlée et de la capacité de mobilisation de l'attention. Des aires limitées du lobe frontal pourrait contribuer, en partie, à la production de la P300 (Kim *et al.*, 2002). Les plus importants facteurs psychologiques qui influencent la P300 sont la motivation et l'attention volontaire soutenue. Des amplitudes P300 réduites sont observées chez les enfants avec troubles d'attention (Puente *et al.*, 2001) ou avec troubles comportementaux (Kim *et al.*, 2001). L'affaiblissement du contrôle inhibiteur, un des déficits significatifs trouvé chez les TOC, interférerait avec le traitement des stimuli-cible et mène à des amplitudes réduites de la P300. De façon cohérente, Ciesielski, Beech et Gordon (1981), Beech, Ciesielski et Gordon (1984) et Malloy, Rasmussen, Braden et Haier (1989), Towey *et al.* (1993) ont utilisé des PÉ visuels pour une tâche visuo-spatiale de discrimination de forme, avec un taux croissant de difficulté. Ils ont noté des amplitudes et des latences de la N200 et de la P300 réduites chez les TOC en comparaison avec les

contrôles. Fait notable, les différences sont plus accentuées quand la tâche est plus difficile; les TOC avaient montré des latences P300 encore plus courtes que les contrôles dans les conditions de discrimination plus difficiles. Par contre, Sanz *et al.* (2001), en utilisant un paradigme oddball auditif, ont trouvé des latences P300 prolongées et des amplitudes P300 diminuées chez les patients TOC. Après le traitement avec des inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), ils ont noté une augmentation de l'amplitude de la P300 et les mêmes latences, par rapport aux contrôles. Ils ont expliqué ces résultats par une diminution de l'activité inhibitrice (impliquée dans la capacité de mobilisation cognitive) ce qui cause une amplitude P300 réduite et par une corrélation positive entre le niveau d'anxiété et la latence de la P300. L'augmentation de la P300 après le traitement ISRS vient en accord avec l'idée que le dysfonctionnement cognitif chez les TOC fluctuerait avec l'état clinique, influencé par le traitement pharmacologique relié à la transmission sérotoninergique centrale.

Bouderène & Timsit-Berthier, (1996) ont comparé trois groupes de sujets désignés en tant qu'anxieux- malades (diagnostiqués avec anxiété généralisée, selon les critères DSM IV), anxieux- témoins (avec un score d'anxiété-état supérieur à 42, selon STAI) et un groupe témoin non anxieux (score anxiété-état inférieure à 42). En utilisant un paradigme oddball auditif, les résultats ont montré des latences P300 similaires dans les trois groupes de sujets. Par contre, pour les amplitudes P300, ils ont noté des différences pour les sous-composantes précoces (P3a): les patients présentaient une faible amplitude de

la P3a, les témoins anxieux une P3a significativement plus ample, tandis que les témoins non anxieux des valeurs intermédiaires. Ils ont expliqué les résultats par la distractibilité et le biais attentionnel présents chez les anxieux pathologiques et par une grande mobilisation de l'attention et une grande implication dans la tâche chez les témoins anxieux, considérées comme excessives en comparaison avec les témoins non anxieux. Une autre étude menée sur des sujets sains rapporte une augmentation de la P300 chez les personnes présentant un score d'anxiété élevée (Grillon & Ameli, 1994).

Charles, Hansenne, Anseau, Pitchot, Machowski et Schittecatte (1995), ainsi que Mc Farlane, Weber et Clark (1993) ont observé une réduction de l'amplitude de la P300 chez les patients avec stress post traumatique (TSPT). Les mêmes résultats avaient d'ailleurs été soulignés précédemment par Bruder (1992) chez le même type de patients. Cet auteur a aussi noté une augmentation de la latence P300 chez les TOC, par rapport aux patients avec le TSPT. Le TOC n'est donc pas le seul trouble anxieux à être accompagné d'une diminution d'amplitude et un délai de latence de la P300, ce qui pourrait remettre en question la spécificité de cette composante. De plus, des anomalies d'amplitude de la P300 ne sont pas nécessairement spécifiques aux troubles anxieux puisque d'autres types de troubles psychiatriques (la schizophrénie, les dépressions, la maladie d'Alzheimer, la maladie de Parkinson, la dépendance à l'alcool) ont rapporté des amplitudes P300 réduites en comparaison avec les sujets sains.

À l'inverse, des études récentes ont observé des amplitudes P300 plus importantes chez les TOC (Johannes, Wieringa, Nager, Rada, Muller-Vahl, Emrich *et al.*, 2003; Mavrogiorgou, Juckel, Frodl, Gallinat, Hauke, Zaudig *et al.*, 2002) et des latences P300 plus courtes (Towey *et al.*, 1990, 1993; Morault, Guillem, Bourgeois, Paty *et al.*, 1997, 1998; Miyata, Matsunaga, Kiriike, Iwasaki, Takei et Yamagami, 1998). Plusieurs études ont aussi rapporté des latences N200 et P300 réduites chez les TOC sans médication (Miyata *et al.*, 1998; Towey *et al.*, 1990, 1993). En utilisant une tâche oddball auditif, Mavrogiorgou *et al.* (2002) ont noté une P300 tardive (P3b) significativement plus ample et avec une latence diminuée chez les TOC, en comparaison avec les contrôles, seulement pour l'hémisphère droit, et pas de différence pour la P300 précoce (P3a). Ils ont noté aussi des temps de réaction plus courts pour les stimuli cible chez les TOC. Puisque la P3b, qui est générée principalement dans la jonction temporo-pariétale (Menon, Ford, Lim, Glover et Pfefferbaum, 1997; Linden, Prvulovic, Formisano, Vollinger, Zanella, Goebel et Dierks, 1999; Kirino, Belger, Goldman-Rakic et McCarthy, 2000), est reliée à l'attention et aux fonctions cognitives spécialisées (et la P3a – avec des générateurs frontaux – est reliée aux réactions d'orientations non-spécifiques), les auteurs ont expliqué les anomalies de la P3b par un lien entre l'attention soutenue et les processus cognitifs plus rapides chez les TOC (Cohen, Hollander et Stein, 1997), causés probablement par un hyper fonctionnement cortical. Le résultat négatif concernant la P3a pourrait signifier que la réaction d'orientation à un stimulus cible n'est pas affectée chez les patients atteints du TOC.

D'autres chercheurs ont voulu tester ces hypothèses en élargissant à d'autres types de tâches plus complexes. Ainsi, Johannes *et al.* (2003) ont utilisé un paradigme de Stroop modifié afin d'analyser les mécanismes d'intégration conceptuelle et d'attention en comparant des sujets TOC avec des SGT et des contrôles sains. Les sujets devaient répondre aux mots de couleur compatible et ignorer les mots de couleur incompatible. Les stimuli compatibles ont montré une augmentation des amplitudes N200 et P3b. Le groupe TOC a montré une amplitude P3b plus large en comparaison avec les deux autres groupes. Par contre, les latences n'étaient pas significativement différentes entre les groupes. Si les mécanismes inhibiteurs frontaux sont affectés chez les patients avec le TOC et avec le SGT, seulement les TOC ont démontré une activation anormale en réponse aux cibles. Les TOC ont démontré une plus grande motivation et implication dans la tâche ou chez eux le traitement de l'information nécessitait plus d'effort.

## 5. LE RATIONNEL ET LES OBJECTIFS

Malgré sa prévalence relativement importante et ses formes souvent invalidantes, le TOC représente un désordre assez peu étudié et encore sous-diagnostiqué qui génère beaucoup de problèmes thérapeutiques. Il semble aussi que les patients TOC, ainsi que ceux avec le SGT ont des signes neurologiques subtils ou des anomalies cérébrales difficiles à localiser, associés à une variété de désordres cognitifs communs. Mais la nature du dysfonctionnement cérébrale, bien que de plus en plus comprise, demeure encore non élucidée et nécessite des évaluations supplémentaires. Tel que développé dans l'introduction, il est généralement admis que les potentiels évoqués cognitifs de latence tardive (ou PÉC) permettent d'évaluer différents niveaux de traitement de l'information difficile à estimer par les méthodes d'imagerie cérébrale. En général, la pertinence des composantes de PÉC (particulièrement la P300) pour les aspects cliniques et scientifiques est limitée par des résultats souvent contradictoires et non-spécifiques. Ces résultats peuvent être causés par une grande variabilité dans la sélection des groupes de patients étudiés, même parmi les sujets sains. Des facteurs techniques peuvent aussi faire varier les réponses (nature des stimulations, mode d'enregistrement), et font que les intervalles de normalité sont souvent propres au laboratoire qui les a établis. De plus, la fiabilité de la P300 peut être réduite à cause du chevauchement de ses sous-composantes (P3a, P3b) enregistrées sur le scalp (Mavrogiorgou *et al.*, 2002) pendant une tâche active (*i.e.* motrice)

ou passive, par exemple. D'autres causes peuvent aussi entrer en ligne de compte soit : l'hétérogénéité des groupes concernant les sous-types diagnostiques, la sévérité des symptômes, les comorbidités, la médication ou d'autres facteurs de variation physiologique, souvent non mentionnés (Drake Jr, Hietter, Padamadan, Bogner, Andrews et Weate, 1992).

Le but de cette étude se situe donc à deux niveaux. Premièrement, il s'agit d'étudier le traitement de l'information des patients TOC à l'aide des composantes PÉC, soit la P200 reflétant les processus de reconnaissance précoce du stimulus ainsi que les composantes N200 et P300 reflétant les processus de mise à jour du contexte (amplitude) et l'évaluation/catégorisation du stimulus (latence). En choisissant des critères cliniques plus restreints, une source de variabilité est soustraite en favorisant la puissance statistique et la validation interne de l'étude. Afin de répondre à cette demande, nous proposons donc l'étude d'un sous-type TOC, ruminateur dominant, tout en tenant compte des éléments inhérents au TOC comme la présence de dépression et d'anxiété. Ainsi, une atteinte sélective de l'une ou l'autre des deux composantes de PÉC révélera des informations quant à l'intégrité des niveaux de traitement. La tâche oddball non motrice a été choisie parce qu'elle apporte des informations importantes sur le traitement cognitif sans faire intervenir l'activité liée à la réponse motrice qui se superpose en partie sur la P300. De plus, la tâche de oddball est simple, reproductible, parfaitement réalisable par tous les sujets, avec une durée limitée. Enfin, cette tâche a été largement utilisée en électrophysiologie puisque, grâce à des techniques associant la modélisation

mathématique (Yamazaki, Kamijo, Kiyuna, Takaki et Kuroiwa, 2001) et l'imagerie fonctionnelle (Yoshiura, Zhong, Shibata, Kwok, Shrier et Numaguchi, 1999), il a été possible de préciser les générateurs de la P300. Ainsi la comparaison de nos résultats cliniques avec ceux d'autres travaux plus fondamentaux est tout à fait pertinente.

En deuxième lieu, il s'agit d'étudier, avec la technique PÉC, la spécificité du TOC en rapport avec un groupe associé, soit les SGT. Comme nous l'avons décrit en introduction, le SGT est un trouble étroitement lié au TOC du point de vue génotypique et phénotypique. Du point de vue neuroanatomique, il a été démontré que le circuit cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) serait impliqué, tant pour le TOC (Adler *et al.*, 2000; Baxter *et al.*, 1992) que pour le SGT (Arnsten, 2001 ; Singer Harvey, 1997 ; Stoetter *et al.*, 1992). De plus, ces deux troubles montrent une importante comorbidité et partagent beaucoup de similitudes cliniques, étiologiques et physiopathologiques. Ainsi le SGT peut servir de groupe de comparaison (Pauls, Towbin, Leckman, Zehner et Cohen, 1986). Dans plusieurs études, nous pouvons noter des groupes TOC hétérogènes possédant des caractéristiques liés au SGT ou à d'autres groupes anxieux. Dans la présente investigation, nous avons fait le choix de sélectionner un groupe TOC sans symptômes SGT et à l'inverse un groupe SGT sans caractéristiques de TOC ou de comorbidité anxieuse et/ou dépressive.

## 6. LES HYPOTHÈSES

Nous proposons l'hypothèse que les groupes TOC et SGT seront semblables au niveau du traitement de l'information précoce (P200) alors qu'ils seront différents au niveau du traitement plus tardif (P300). De façon opérationnelle, ceci se manifestera comme suit. Pour le groupe contrôle, on s'attend à des amplitudes des composantes N200 et P300 plus importantes en réponse aux stimuli rares qu'aux stimuli fréquents. Cette différence fréquent-rare (*i.e.* effet oddball) devra être maximum dans les régions centro-pariétales. Tel que soulevé par plusieurs études sur le TOC (Sanz *et al.*, 2001; Ciesielski *et al.*, 1981; Beech *et al.*, 1983; Malloy *et al.*, 1989), l'activité inhibitrice est diminuée, ce qui causerait une amplitude P300 réduite et il y aurait une corrélation positive entre les symptômes et la composante P300. Conséquemment, pour le groupe TOC, nous proposons que les amplitudes N200 et P300 soient réduites en comparaison avec celles des contrôles en raison de l'affaiblissement de la commande inhibitrice qui interfère avec les processus cognitifs élaborés.

Les latences devraient être plus courtes chez les patients TOC que chez les contrôles. Cette hypothèse est basée sur les théories courantes postulant l'hyperexcitabilité corticale chez les TOC (Beech *et al.*, 1983; Williamson *et al.*, 1977).

## **7. MÉTHODES ET PROCÉDURES**

### **7.1 Sélection des participants**

Tous les participants ont été recrutés à l'aide des médias, par l'entremise d'une annonce diffusée sur le site Internet de l'Hôpital Louis-H Lafontaine et dans des journaux locaux. Les variables socio-démographiques (âge, sexe, revenu, scolarité, statut civil, occupation) ont été obtenues par questionnaire. Les participants ont d'abord été contactés pour une entrevue téléphonique afin de vérifier leur admissibilité à cette étude sur la base de l'accessibilité géographique et des critères d'inclusion et d'exclusion énumérés plus bas pour chaque groupe. Ceux qui rencontraient ces critères ont ensuite été évalués par un psychiatre spécialiste du TOC (C. Todorov, MD) ou du SGT (E. Stip, MD) et par un psychologue chercheur (K. O'Connor, PhD) expert dans les deux populations. En plus du volet évaluation, les patients diagnostiqués avec le TOC ont été invités à participer à un volet de traitement cognitivo-comportemental. Cette section ne sera pas discutée ici puisque le présent volet de recherche est effectué avant le début du traitement.

#### **7.1.1 Constitution et caractéristiques des groupes**

Les 45 participants âgés de 18 à 65 ans ont été divisés en trois groupes égaux soit: 1) un groupe de 15 patients avec le TOC; 2) un groupe de 15 patients avec le SGT et 3) un groupe de 15 participants contrôle, cliniquement

sain et apparié aux autres groupes quant à l'âge, au sexe et à la scolarité. Pour tous les groupes, le quotient intellectuel, tel qu'évalué par l'échelle non-verbale de Raven, devait être au-dessus du 60<sup>e</sup> percentile. De plus, les trois groupes ont été appariés au niveau de la dominance latérale (Oldfield, 1971). Enfin, tous les participants de l'étude ont complété des questionnaires complémentaires auto-administrés dont : l'échelle de dépression de Beck (traduction de Bourque & Beaudette, 1982) et l'échelle d'anxiété de Beck (traduction de Freeston, Ladouceur, Thibodeau et Gagnon, 1992).

Les **critères d'exclusion** pour tous les groupes ont été les suivants : la présence de problèmes associés aux toxicomanies ou tout autre diagnostic psychiatrique de l'axe I (*i.e.* schizophrénie, désordres somatoformes, troubles de l'humeur, troubles anxieux sauf le TOC, démence et troubles délirants, autres désordres premièrement diagnostiqués à l'enfance sauf les tics), de l'axe II (*i.e.* retard mental et trouble de personnalité) et problèmes sur l'axe IV tels que la présence de troubles comportementaux, sociaux ou de stresseurs sévères (*e.g.* divorces, funérailles, etc.). D'autres critères d'exclusion: la présence de problèmes neurologiques (*i.e.* Parkinson, spasmes hémifaciaux, toutes formes de scléroses cérébrales, chorée de Huntington, maladie de Wilson) et l'inscription à une thérapie concomitante d'un psychologue, d'un acuponcteur, d'un hypnothérapeute ou d'un massothérapeute.

### 7.1.2 Évaluation du groupe TOC

Le groupe avec le TOC est composé de 15 participants diagnostiqués (code 300.3) suivant les critères du DSM- IV- TR (APA, 2000) par deux cliniciens expérimentés à l'aide d'un questionnaire structuré (ADIS- IV: Di Nardo, Brown, & Barlow, 1994). Ils ont été appariés au groupe contrôle et SGT quant au sexe, à l'âge, au niveau de scolarité et à la latéralité manuelle. Le Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS; Goodman, Price, Rasmussen, Mazure, Fleischmann, Hill, Heninger : 1989a et 1989b) a été administré et vise à évaluer la nature, l'ampleur et la sévérité des obsessions et des compulsions. Un score de 16 et plus est considéré comme cliniquement significatif. L'inventaire de Padova a aussi été administré pour classifier les sous-types dominants de TOC (traduction de Freeston, Ladouceur, Letarte *et al.*, 1991). Un score de 45 et plus est considéré comme cliniquement significatif. Ceux qui ont reçu une médication pour le TOC ont aussi été inclus au même titre que ceux non médicamentés, à condition d'être stabilisés depuis au moins 3 mois. Parmi le groupe de 15 TOC, 11 étaient sous traitement par médicament psychotrope avec des antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS), associé avec des anxiolytiques, chez six d'entre eux. Parmi les SGT, trois étaient sous traitement ISRS.

### 7.1.3 Évaluation du groupe SGT

Le groupe avec le SGT est composé de 15 participants diagnostiqués suivant les critères du DSM-IV-TR (APA 2000) ainsi que sur la base d'antécédents de tics avec le Tourette Syndrome Global Scale (TSGS) (Harcherik, Leckman, Detlor & Cohen, 1984). Les **critères d'inclusion** : les patients avec SGT devaient présenter des tics phoniques **et** moteurs (simples et/ou complexes) sur une durée d'au moins un an survenant quotidiennement et accompagnés de tics vocaux (code 307.23).

**Tableau I.** Données démographiques et cliniques des trois groupes.

	Contrôle (n=15)		TOC (n=15)		SGT (n=15)		ANOVA <sup>a</sup>		Tests post HOC Tukey		
	Moy	É-T	Moy	É-T	Moy	É-T	F	p	CTR-TOC	CTR-SGT	TOC-SGT
<i>Données démographiques</i>											
Sexe (% femmes)	60	-	60	-	47	-			ns	ns	ns
Latéralité (% dr)	93	-	82	-	87	-			ns	ns	ns
Âge	38	13	37	13	34	11	ns	ns	ns	ns	ns
Scolarité (années)	15	2	14	3	16	3	ns	ns	ns	ns	ns
Matrice de Raven (percentile)	69	31	80	18	73	22	ns	ns	ns	ns	ns
<i>Données cliniques</i>											
Y - BOCS <sup>b</sup> - SG	nd	nd	28	7	4	6	131	**	na	na	**
Obsessions	nd	nd	13	4	2	3	100	**	na	na	**
Compulsions	nd	nd	14	4	2	3	85	**	na	na	**
Inventaire de Padova - SG	13	11	98	37	27	18	48	**	**	ns	**
Rumination	4	5	41	14	13	11	42	**	**	ns	**
Vérification	2	2	20	10	4	4	32	**	**	ns	**
Précision	1	1	9	7	2	1	20	**	**	ns	**
Impulsion	1	2	13	10	3	3	13	**	**	ns	*
Nettoyage	6	6	19	14	6	7	9	*	*	ns	*
Beck Anxiété	2	3	24	14	6	6	25	**	**	ns	**
Beck Dépression	4	3	25	12	3	3	43	**	**	ns	**

<sup>a</sup> Des analyses non-paramétriques de Kruskal-Wallis ont été appliquées pour les données catégorielles

<sup>b</sup> Échelle d'obsessions-compulsions de Yale-Brown - Score Global

\* p < .05 ; \*\* p < .001

dr - droitier(ère)

ns - non significatif

nd - données non disponibles

na - résultat non applicable

Tous les participants ont été informés des buts de l'étude, de la procédure expérimentale et ont signé un formulaire de consentement avant de participer au projet. Le protocole expérimental a préalablement été approuvé par le comité d'éthique de la recherche de l'Hôpital Louis-H Lafontaine.

## **7.2 Acquisition des signaux PÉC**

### **7.2.1 Tâche expérimentale**

La tâche expérimentale comportait un total de 200 stimuli visuel qui sont des lettres de l'alphabet ('X' ou 'O'). Tous les stimuli étaient de couleur noire sur fond blanc et étaient présentés aléatoirement pour une durée de 100 ms au centre de l'écran (angle de 5 degré horizontal). Ils ont été séparés par des intervalles inter-stimuli randomisés variant de 1500 à 1700 ms. Afin de générer l'effet de oddball typique sur la P300 pariétale, l'apparition des stimuli 'O' était fréquente (80%) et l'apparition des 'X' était rare (10%). La consigne donnée au participant était de détecter et de compter les lettres 'X' uniquement (stimuli rares).

## **7.3 Matériel**

L'enregistrement a été effectué à partir de 26 électrodes insérées dans un bonnet de nylon Electrocap et apposées sur le cuir chevelu selon le système international 10/20 étendu (FC3, FT7, F7, F3, Fz, F4, F8, FT8, FC4, T3, C3, Cz,

C4, T4, TP7, T5, CP3, P3, Pz, P4, CP4, T6, TP8, O1, Oz, O2). Les impédances ont été ajustées manuellement au seuil de 5 K $\Omega$  et l'échantillonnage a été effectué à une fréquence de 250 Hz, selon une bande passante comprise entre 0.01 et 30 Hz. Toutes les électrodes EEG ont été référencées aux mastoïdes pontées et la mise à la terre a été obtenue à l'aide d'une électrode insérée à cette fin dans le bonnet (Afz). Les gains utilisés étaient de 20 000 pour les EEG et de 10 000 pour les EOG. Les signaux EEG ainsi que ceux des mouvements oculaires ont été enregistrés de façon synchrone. Des électrodes bipolaires situées au niveau des pointes temporales des deux yeux ainsi que sur les zones supra- et infra- orbitaires de l'œil droit ont permis d'enregistrer les mouvements oculaires horizontaux et verticaux afin de corriger et éliminer les séquences EEG contenant des artéfacts dus au mouvement des yeux.

La gestion du stockage des données et de la présentation des stimuli ont été réalisés avec le système InstEP v 4.2 (InstEP Systems Inc, Montréal, Canada). Le plateau technique était composé de deux ordinateurs PC (Pentium II) dont l'un gère la présentation des stimuli et l'autre la réception et le stockage des signaux EEG.

#### 7.4 Extraction des potentiels évoqués et traitement du signal

Les artéfacts oculaires présents dans l'EEG ont été corrigés à l'aide d'une régression dynamique dans le domaine de la fréquence de l'EOG sur l'EEG (méthode Woestenburg - INSTEP-Talo). Le signal corrigé a ensuite été moyenné par rapport au stimulus. Cette étape permet d'extraire les PÉ reliés à un événement du bruit de fond. Les essais EEG contenant toujours des artéfacts dépassant  $\pm 150 \mu\text{V}$  au niveau de l'EEG et de  $\pm 300 \mu\text{V}$  au niveau de l'EOG sont rejetés au cours du moyennage. Selon ces critères, chaque sujet est retenu dans la mesure où il présente des tracés électrophysiologiques sans artéfacts résiduels dans une proportion de plus de 60% par condition. Pour les PÉC, le moyennage est effectué à partir du stimulus dans une fenêtre comprise entre 100 ms avant, jusqu'à 900 ms après la présentation du stimulus. Les 100 premières ms (de  $-100$  à  $0$ ) ont servi à établir la ligne de base. Un filtrage digital a ensuite été réalisé afin d'améliorer le rapport signal-bruit selon une bande passante comprise entre 0.08 Hz et 10 Hz.

Une inspection visuelle des tracés a permis de déterminer des fenêtres d'identification pour différents pics (i.e. méthode 'baseline-to-peak'). Suite à cette procédure, les mesures ont été obtenues pour trois fenêtres, après le début du stimulus: de 100 à 300 ms (P200), entre 300 et 800 ms (P300) et entre 100 et 300 ms (N200). L'amplitude des PÉC, définie comme le voltage maximum en positivité (P200, P300) et en négativité (N200) dans chacune de ces fenêtres, a ensuite été calculée pour chacune des 26 électrodes et pour chaque condition de la tâche.

## 7.5 Traitements statistiques

Les composantes des PÉC ont été analysées séparément pour chaque condition expérimentale à l'aide du logiciel statistique SPSS-Window, version 10.0. Les données démographiques liées à l'âge, à la scolarité et à la matrice de Raven ont été analysées par une ANOVA à un facteur visant à comparer les groupes. Les scores de latence et d'amplitude des composantes P200, N200 et P300 ont été analysés séparément par une analyse de covariance multivariée (MANCOVA) à mesures répétées. Les trois groupes (Contrôle/ TOC/ Tourette) ont été comparés sur les mesures répétées de conditions (2 niveaux : fréquent/ rare) et les électrodes (26 niveaux). Afin d'assurer la sphéricité de la matrice de variance/ covariance, la correction epsilon ( $\epsilon$ ) de Greenhouse-Geisser pour mesures répétées a été utilisée pour ajuster les degrés de liberté. Les indices de dépression et d'anxiété dérivés du questionnaire de Beck ont été utilisés comme covariables.

D'autres analyses MANOVA subsidiaires ont été proposées afin de décomposer plus en détail certaines interactions. Les analyses a posteriori entre les trois groupes ont été réalisées par des analyses de comparaison multiples de Tukey. Enfin, des cartographies statistiques, basées sur des tests- t pour échantillons indépendants obtenus à partir d'interpolation (spline), sont administrées afin d'illustrer statistiquement les régions d'activité impliquées.

Les analyses de corrélation ont été appliquées pour évaluer les facteurs

qui influencent les paramètres des composantes PÉC. On a évalué les corrélations entre les indices cliniques d'obsession-compulsion (Y-BOCS, Inventaire de Padova), d'anxiété (Inventaire d'anxiété de Beck) et de dépression (Inventaire de dépression de Beck) et les PÉC (i.e. P300). Pour nos analyses, étant donné le petit échantillon, les tests non paramétriques qui mesurent les corrélations non linéaires entre les variables, ont été rapportés comme coefficient de corrélation de Spearman (CCS).

## 8. RÉSULTATS

À la fin de l'enregistrement EEG, les participants ont rapporté le nombre des stimuli rares (les 'X') comptés mentalement pendant la tâche. Les TOC ont obtenu les meilleures réponses. Parmi les TOC, 71% ont compté exactement les 40 stimuli rares, alors que 29% ont rapporté un nombre différent de 40. Parmi les participants contrôles, 50% en ont rapporté 40 alors que l'autre moitié en a rapporté un nombre différent de 40. Parmi les SGT, 25% du groupe en a rapporté 40, alors que 75% en a rapporté un nombre différent de 40. En comparant les moyennes avec une analyse ANOVA à un facteur, on a observé une tendance entre les trois groupes ( $p = .06$ ). Les tests post HOC de comparaisons multiples (tests de Tukey) ont relevé une différence statistiquement significative seulement entre les groupes TOC et SGT ( $p = .04$ ).

En utilisant un test de  $t$  pour égalité des moyennes sur les trois groupes confondus, l'amplitude moyenne de la P300 en réponse aux stimuli rares était

plus large chez les participants ayant rapporté un nombre différent de 40 que chez ceux ayant rapporté des réponses exacts ( $X = 40$ ). Cette différence est présente sur les 26 électrodes et s'avère statistiquement significative sur 14 électrodes, situées dans les régions pariéto-temporale et frontale droites (Tableau II, page 46).

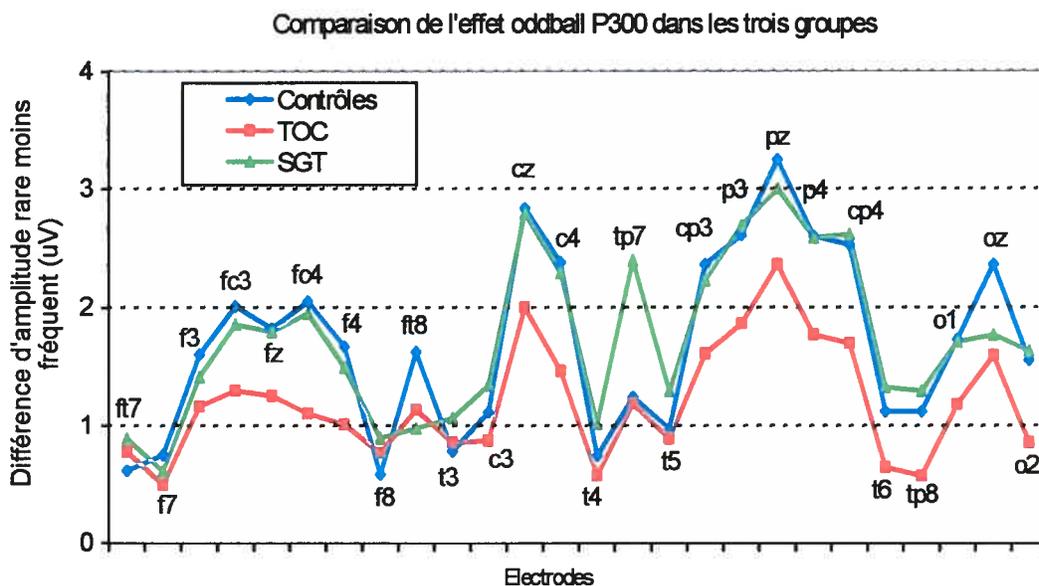
**Tableau II.** Amplitude P300 condition rare et la réponse

Amplitude P300 condition rare ( $\mu\text{V}$ )			
Electrode	Réponse correcte ( $x = 40$ )	Réponse incorrecte ( $x \neq 40$ )	Sig. (bilatérale)
FZ	2.67	3.18	*
<b>CZ</b>	<b>3.74</b>	<b>4.76</b>	*
<b>PZ</b>	<b>3.97</b>	<b>5.05</b>	**
<b>OZ</b>	<b>2.63</b>	<b>3.49</b>	*
F7	1.40	2.13	
F3	2.39	2.91	
FT7	1.51	1.59	
FC3	2.78	3.35	
T3	1.53	1.83	
<b>C3</b>	<b>1.63</b>	<b>2.20</b>	*
TP7	2.79	2.84	
<b>CP3</b>	<b>3.17</b>	<b>4.04</b>	*
T5	1.68	1.99	
<b>P3</b>	<b>3.28</b>	<b>4.27</b>	**
O1	2.30	2.96	
F8	1.28	2.20	*
F4	2.35	2.93	
<b>FT8</b>	<b>1.87</b>	<b>2.71</b>	*
FC4	2.73	3.36	
<b>T4</b>	<b>1.37</b>	<b>1.93</b>	*
<b>C4</b>	<b>3.17</b>	<b>4.09</b>	*
<b>TP8</b>	<b>1.53</b>	<b>2.33</b>	**
<b>CP4</b>	<b>3.36</b>	<b>4.25</b>	*
<b>T6</b>	<b>1.66</b>	<b>2.38</b>	*
<b>P4</b>	<b>3.30</b>	<b>4.32</b>	**
O2	2.03	2.63	

Sig. – signification; \*\*  $p < .005$   
\*  $p < .05$

## 8.1 Amplitude de la P300

Pour les trois groupes confondus, l'ANOVA à mesure répétée montre un effet de condition ( $F_{1,42} = 194.23$ ;  $p < .001$ ) reflétant une amplitude plus importante pour la condition rare que pour la condition fréquente, ainsi qu'une interaction condition x électrode ( $F_{5,49, 216.49} = 41.88$ ;  $p < .001$ ;  $\epsilon = .220$ ). Concernant cette interaction, l'analyse de cartographie statistique dévoile que l'effet fréquent-rare est significativement plus important dans les régions centrales et pariétales que dans les régions frontales, ce qui est valable pour les trois groupes (Figure 1).



**Figure 1.** Illustration de l'effet oddball P300 reflétant l'interaction condition x électrode x groupe. L'effet oddball (rare moins fréquent) est significativement plus faible dans les régions pariétales, temporales et frontales droites chez le groupe TOC en comparaison avec les groupes contrôles et SGT.

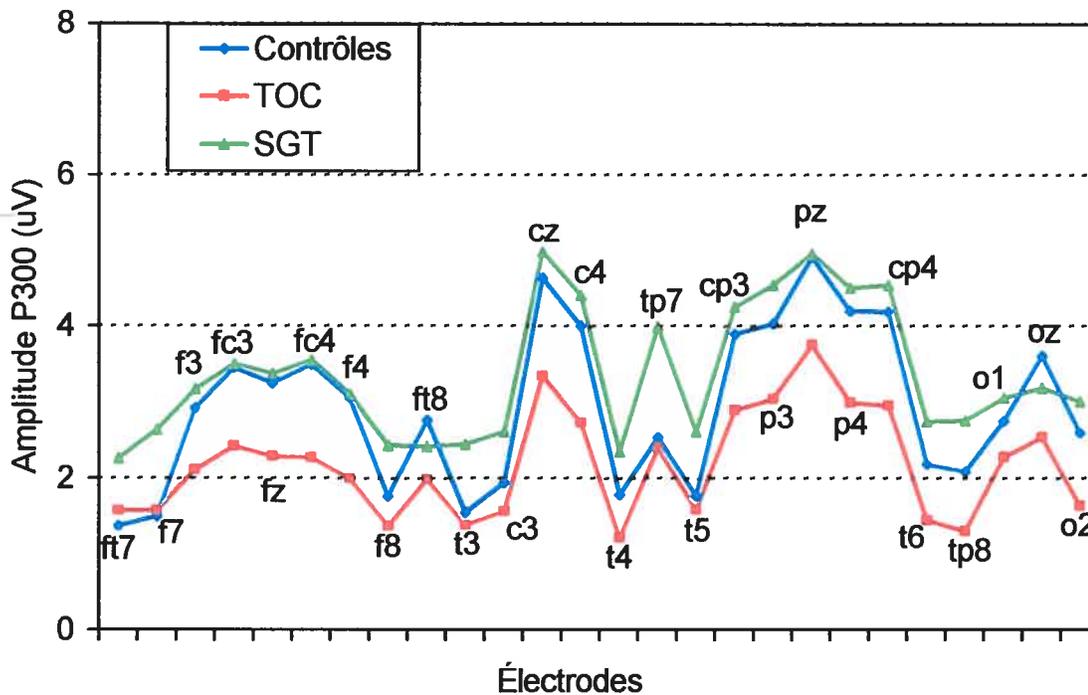
Cependant, une interaction condition x électrode x groupe ( $F_{10.99, 230.92} = 2.03$ ;  $p < .05$ ;  $\epsilon = .220$ ) a aussi été démontré. L'effet oddball est donc généralement moindre dans les régions pariétales, temporales et frontale droites dans le groupe TOC que dans les autres groupes (Figure 1, page 47). Lorsque le score de dépression est introduit comme covariable, cette triple interaction n'est plus significative, mais elle constitue tout de même une tendance statistique ( $F_{11.01, 225.7} = 1.71$ ;  $p = .07$ ;  $\epsilon = .220$ ). On a observé un résultat comparable lorsqu'on introduit le score d'anxiété comme covariable ( $F_{10.68, 208.43} = 1.67$ ;  $p = .08$ ;  $\epsilon = .214$ ).

En vue d'examiner plus en détail cette interaction triple et afin de décomposer l'interaction groupe x électrode dans chaque condition, nous avons appliqué des analyses subsidiaires pour les conditions rare et fréquente, séparément.

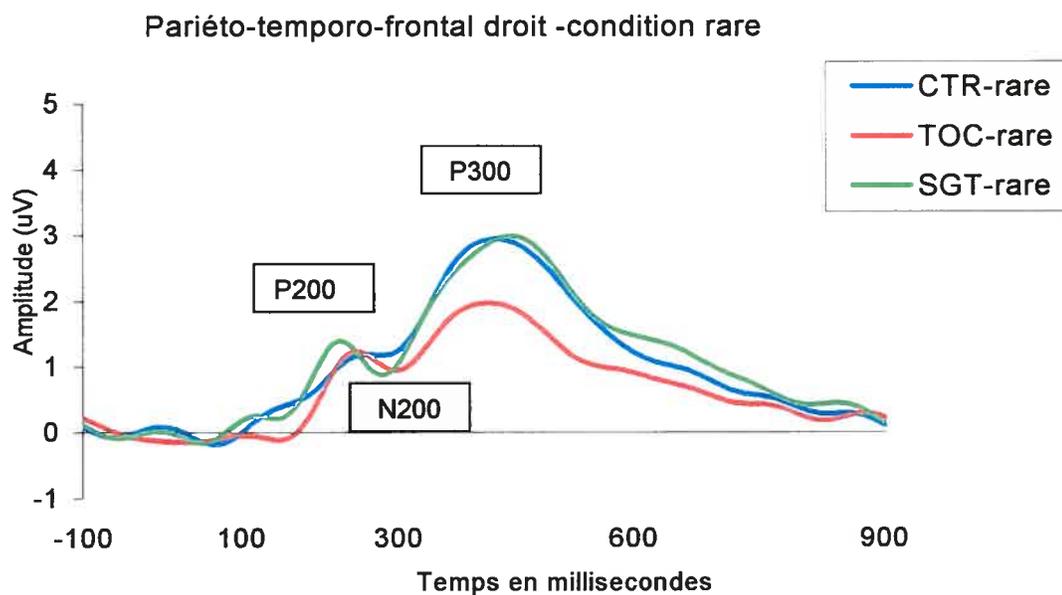
L'ANOVA par conditions séparées a montré une interaction groupe x électrode uniquement dans la condition rare ( $F_{11.21, 235.48} = 1.78$ ;  $p = .05$ ;  $\epsilon = .224$ ) (Figure 2 à 6, pages 49 à 51) alors que cette interaction n'était pas significative dans la condition fréquente ( $p = .59$ ) (Figure 7 et Figure 8, page 52).

Voir la comparaison des PÉC dans les deux conditions, sur chaque électrode, dans l'annexe I à VI.

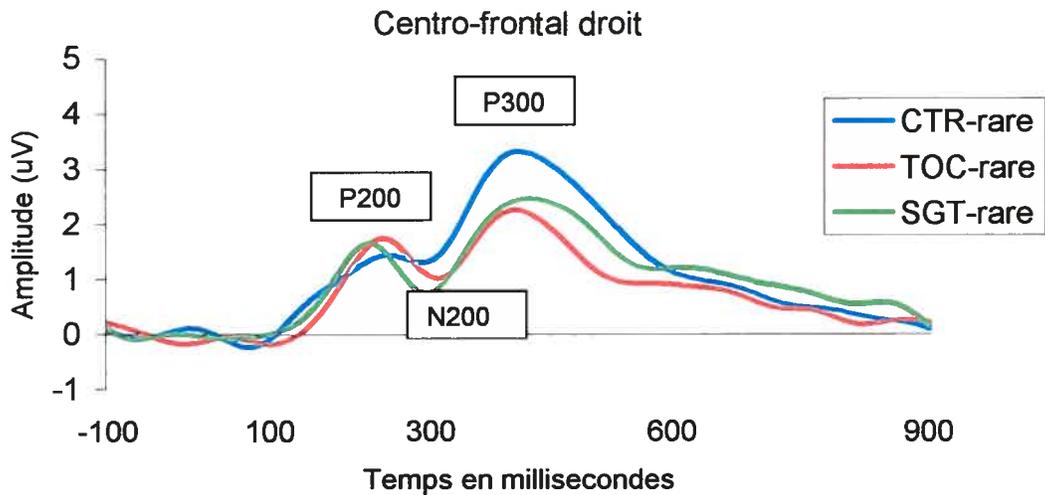
### Comparaison de la réponse P300 aux rares dans les trois groupes



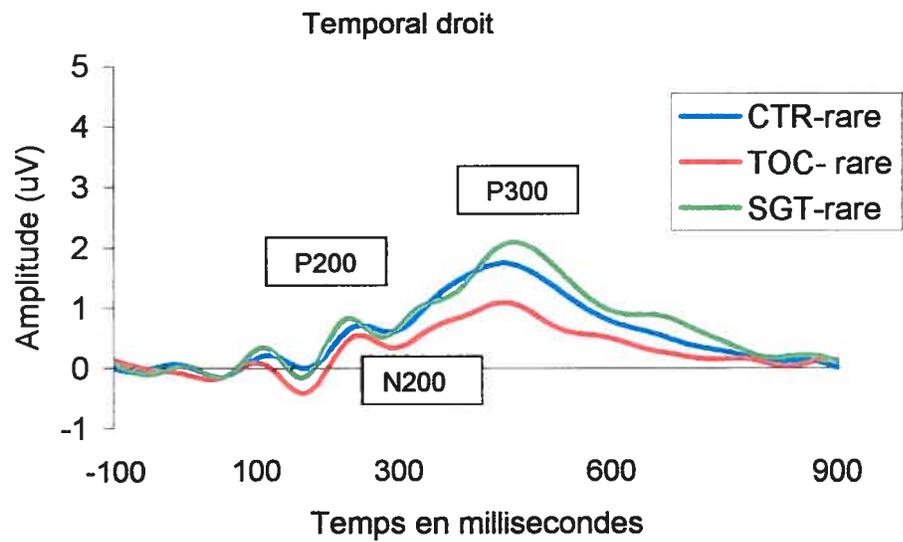
**Figure 2.** Illustration de l'amplitude de la P300 reflétant l'interaction électrode x groupe en réponse aux stimuli rares. Cette réponse P300 est significativement plus faible dans les régions pariétales, temporales et frontales droites chez le groupe TOC en comparaison avec les groupes Contrôle et SGT.



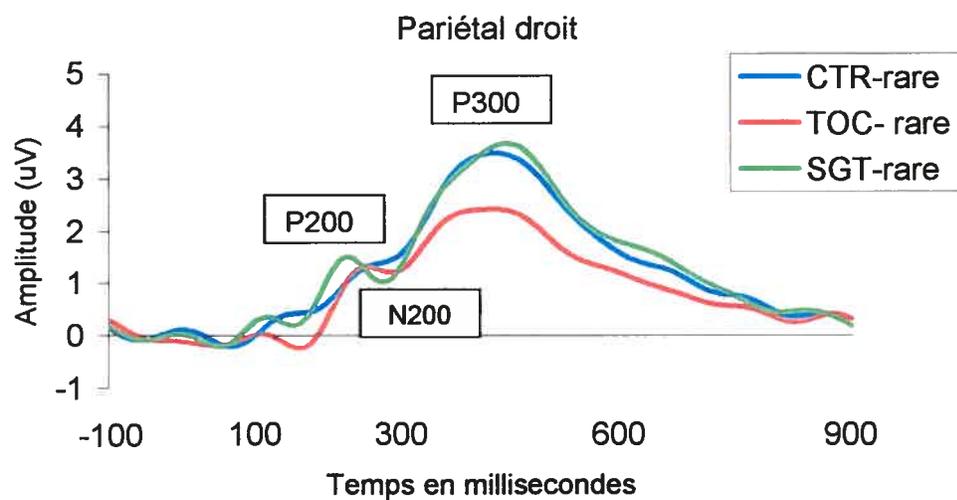
**Figure 3.** Comparaison des PÉC dans la condition rare sur les électrodes pariéto-temporo-frontales droites (Pz, P4, T6, CP4, TP8, T4, FT8, F8, F4, FC4).



**Figure 4.** Comparaison des PÉC dans la condition rare sur les électrodes centro-frontales droites (Cz, F4, FC4, C4).

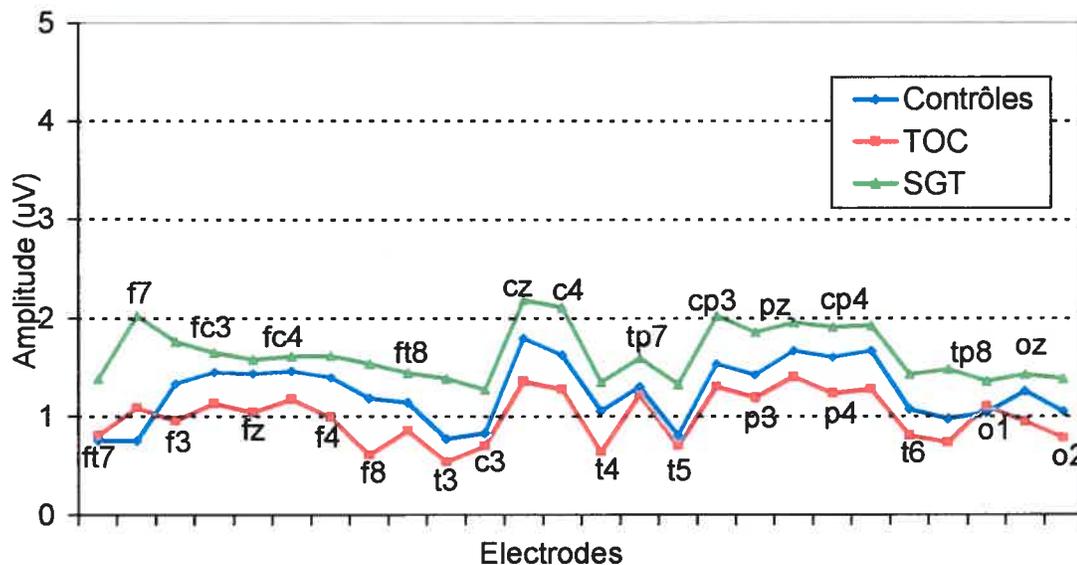


**Figure 5.** Comparaison des PÉC dans la condition rare sur les électrodes temporales droites (T4, TP8, T6).



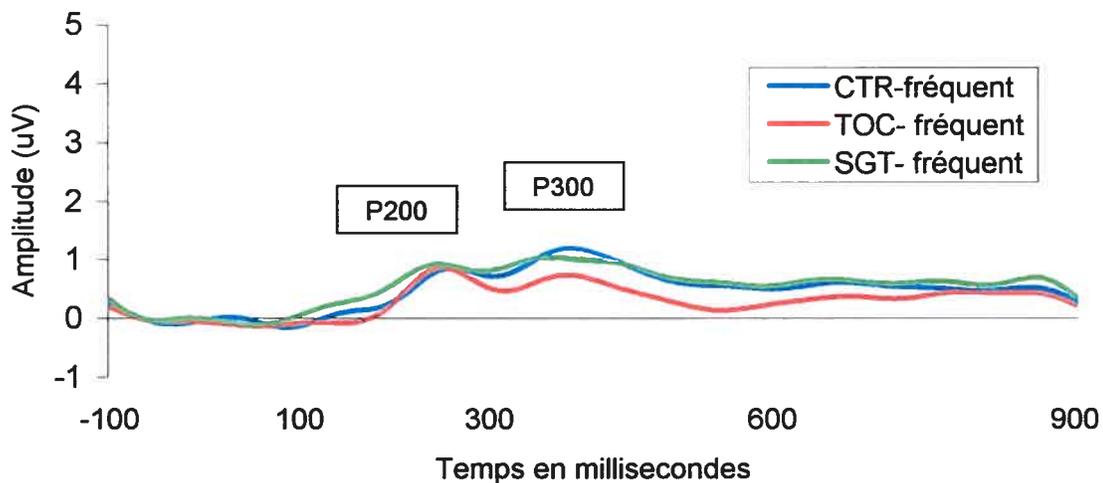
**Figure 6.** Comparaison des PÉC dans la condition rare sur les électrodes pariétales droites. (Pz, CP4, P4, O2).

Comparaison de l'amplitude P300 aux stimuli fréquents  
dans les trois groupes



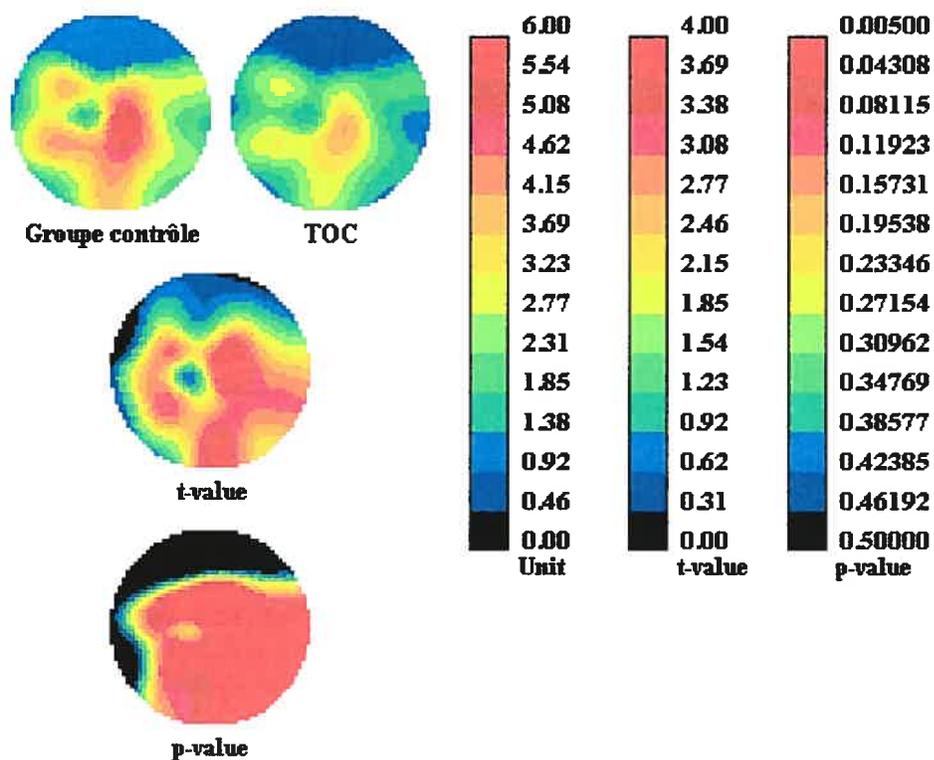
**Figure 7.** Illustration de l'amplitude de la P300 reflétant la réponse aux stimuli fréquents. Cette réponse P300 n'est pas significativement différente entre les groupes.

Pariéto-temporo-frontal droit - condition fréquente



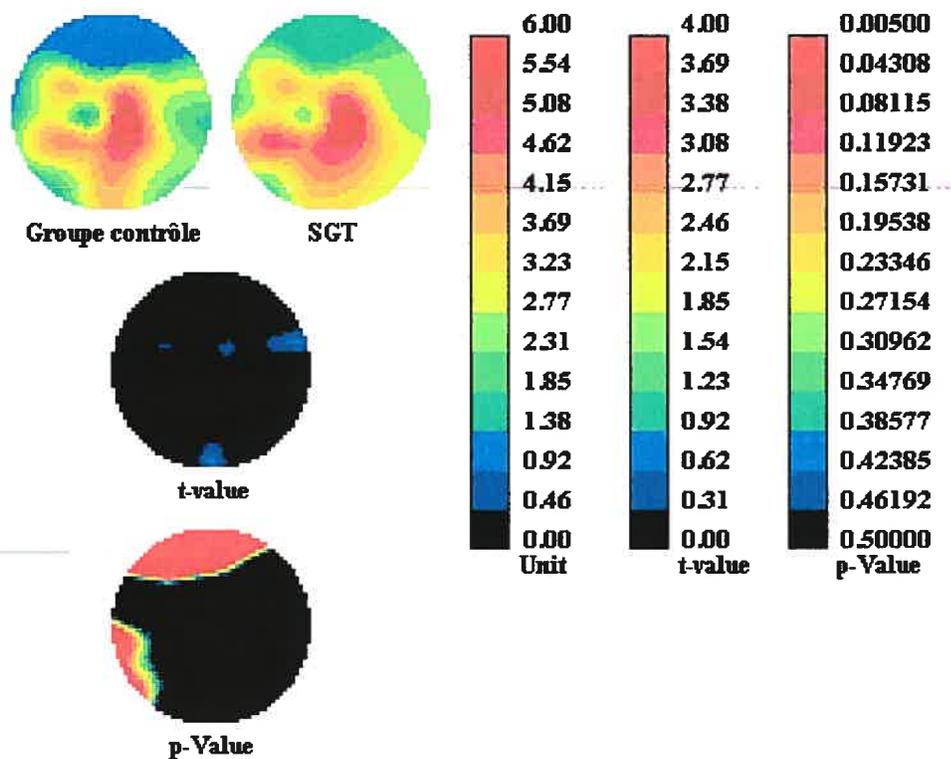
**Figure 8.** Comparaison des PÉC dans la condition fréquente sur les électrodes pariéto-temporo-frontales droites. (Cz, Pz, Oz, F4, FC4, T4, C4, TP8, CP4, T6, P4, O2).

Les cartographies statistiques, comparant les groupes pour la condition rare, montrent des amplitudes significativement plus faibles dans les régions pariétales, temporales et frontales droites chez le groupe TOC en comparaison aux groupes Contrôle et SGT (Figure 9).



**Figure 9.** Amplitude P300 – comparaison entre les groupes contrôle et TOC dans la condition rare.

On a observé une tendance vers une amplitude P300 plus importante chez les SGT que chez les contrôles mais les différences n'étaient pas significatives ( $p = .09$ ) (Figure 10).

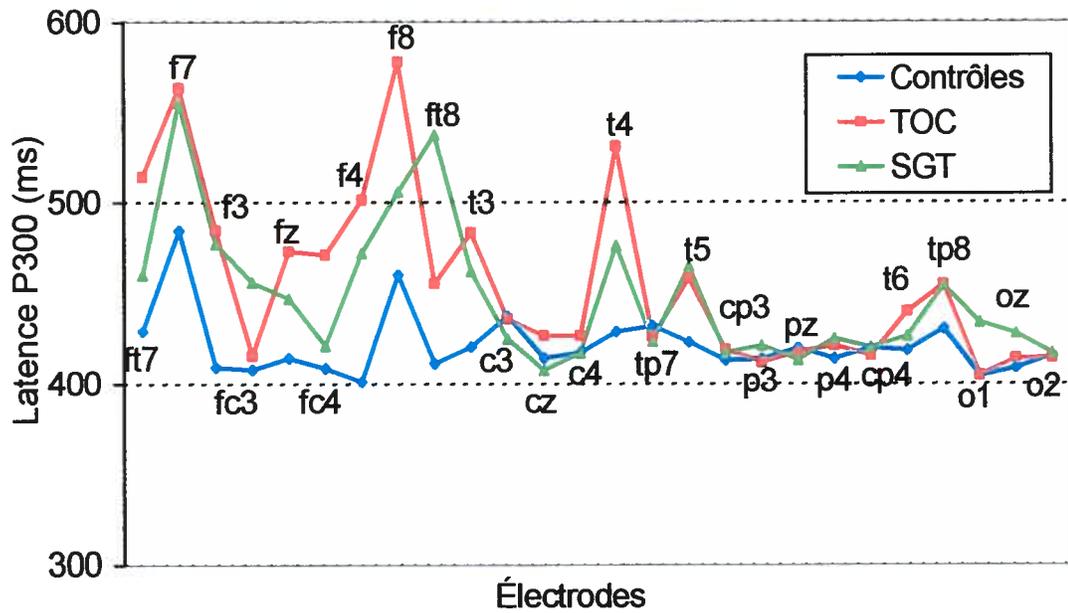


**Figure 10.** Amplitude P300 – comparaison entre les groupes contrôle et SGT dans la condition rare.

## 8.2 Latence de la P300

La latence de la P300 apparaît en moyenne à 452 ms post stimulus avec un effet d'électrode ( $F_{6.38, 267.94} = 7.62$ ;  $p < .001$ ;  $\epsilon = .255$ ) et une interaction condition x électrode ( $F_{7.97, 334.89} = 2.63$ ;  $p < .05$ ;  $\epsilon = .319$ ). Cette interaction est expliquée par le fait que l'écart fréquent-rare moyen est trois-fois plus important dans les régions médianes centro-pariétales (36 ms) que dans les régions latérales temporales (12 ms). On note également une tendance d'interaction condition x électrode x groupe ( $F_{15.94, 334.89} = 1.62$ ;  $p = .06$ ;  $\epsilon = .319$ ). Cette interaction était significative dans la comparaison Contrôles -TOC ( $F_{7.12, 199.58} = 2.28$ ;  $p < .05$ ;  $\epsilon = .285$ ), avec un effet électrode x groupe dans la condition rare ( $F_{4.11, 115.2} = 2.52$ ;  $p < .05$ ;  $\epsilon = .165$ ) (Figure 11, page 56). Ceci s'explique par le fait que la composante P300 apparaît plus tard chez les TOC que chez les contrôles, surtout dans les régions frontales.

### Comparaison de la latence P300 aux stimuli rares dans les trois groupes



**Figure 11.** Illustration de la latence P300 reflétant l'apparition de la réponse aux stimuli rares. Cette réponse apparaît significativement plus tard chez les TOC que chez les contrôles. Une tendance d'interaction condition x électrode x groupe ( $p = .06$ ) pour les trois groupes confondus (surtout visible sur les électrodes frontales).

**Tableau III.** Récapitulatif des effets de groupe pour la P300 appliqués aux 26 électrodes.

26 Électrodes	AMPLITUDE P300			
	MANOVA GÉNÉRALE	MANOVA SPÉCIFIQUE		
	Contrôles - TOC - SGT	Contrôles - TOC	Contrôles - SGT	TOC - SGT
Groupe		*		0.07
Condition	**	**	**	**
Électrode	**	**	**	**
Condition x Groupe		*		0.07
Électrode x Groupe		0.06		
Condition x Électrode	**	**	**	**
Condition x Élect x Groupe	*	*	0.09	
	LATENCE P300			
Groupe		*		
Condition				
Électrode	**	**	**	**
Condition x Groupe				
Électrode x Groupe				
Condition x Électrode	*	0.06	*	*
Condition x Élect x Groupe	0.06	*		

\*\* p< .001

\* p< .05

### 8.3 Analyses de corrélation et régression linéaires

Pour évaluer plus à fond les relations entre la symptomatologie et les mesures de PÉC, des analyses corrélationnelles bivariées ont été appliquées sur l'ensemble des groupes. Ainsi, les variables d'amplitude des PÉC et plusieurs variables cliniques telles l'inventaire d'anxiété et de dépression de Beck, l'échelle d'obsession-compulsion Y-BOCS et l'inventaire de Padova (le score global et les sous-scores de vérification, impulsion, précision, rumination et nettoyage) ont été corrélées. Des régressions linéaires ont été aussi

appliquées afin de comprendre les liens prédictifs entre les variables de PÉC et les variables cliniques.

### 8.3.1 Amplitude P300

Pour les dimensions d'obsession- compulsion, des corrélations étaient présentes entre l'amplitude de la P300 et les échelles de Y-BOCS, ainsi qu'entre l'amplitude de la P300 et chaque sous-type du Padova (Tableau IV et Tableau V).

**Tableau IV.** Corrélations entre l'amplitude de la P300 et les sous-types Padova dans la condition rare et fréquente, sur les électrodes de la ligne médiane.

Variables/ condition	Inventaire de Padova		Vérification		Impulsions		Précision		Rumination		Nettoyage	
	CCS	p	CCS	p	CCS	p	CCS	p	CCS	p	CCS	p
Rare												
Fz	-0.332	*	-0.353	*					<b>-0.364</b>	**		
Cz	<b>-0.373</b>	**	<b>-0.341</b>	*	<b>-0.414</b>	**	<b>-0.365</b>	**	<b>-0.398</b>	**		
Pz	<b>-0.38</b>	**	-0.346	*	<b>-0.397</b>	**	<b>-0.378</b>	**	<b>-0.391</b>	**		
Oz	-0.321	*	-0.327	*					-0.347	*		
Fréquente												
Fz												
Cz					<b>-0.356</b>	**						
Pz												
Oz	-0.306	*	-0.31	*	<b>-0.377</b>	**						

CCS – coefficient de corrélation de Spearman

p – signification; \*\* p< .01 \* p< .05

**Tableau V.** Corrélations entre l'amplitude de la P300 et l'inventaire de Padova – le score global dans la condition rare et fréquente, sur les électrodes de la ligne médiane.

Inventaire de Padova – score global					
Électrodes/ condition	R <sup>2</sup>	F	p	Intercepte	Pente
Rare					
FZ	0,08	3,11	*	3,120	-0,008
<b>CZ</b>	<b>0,12</b>	<b>4,75</b>	<b>**</b>	<b>4,671</b>	<b>-0,011</b>
<b>PZ</b>	<b>0,11</b>	<b>4,60</b>	<b>**</b>	<b>4,904</b>	<b>-0,011</b>
OZ	0,08	3,81	*	3,255	-0,007
Fréquente					
FZ	0,02	0,77		1,270	-0,003
CZ	0,05	1,79		1,875	-0,005
PZ	0,05	2,07		1,802	-0,004
OZ	0,11	4,37	*	1,306	-0,004

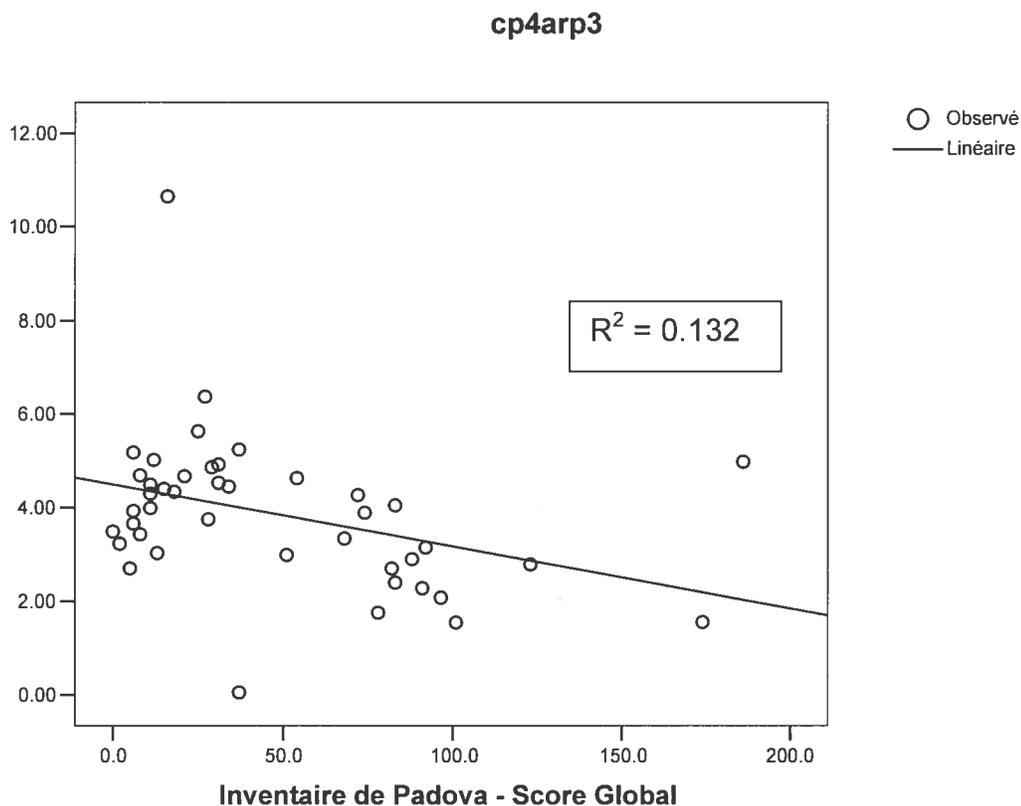
p – signification; \*\* p< .01 \* p< .05

Les corrélations avec le Y-BOCS étaient plus saillantes pour un plus grand nombre d'électrodes dans la condition rare que dans la condition fréquente.

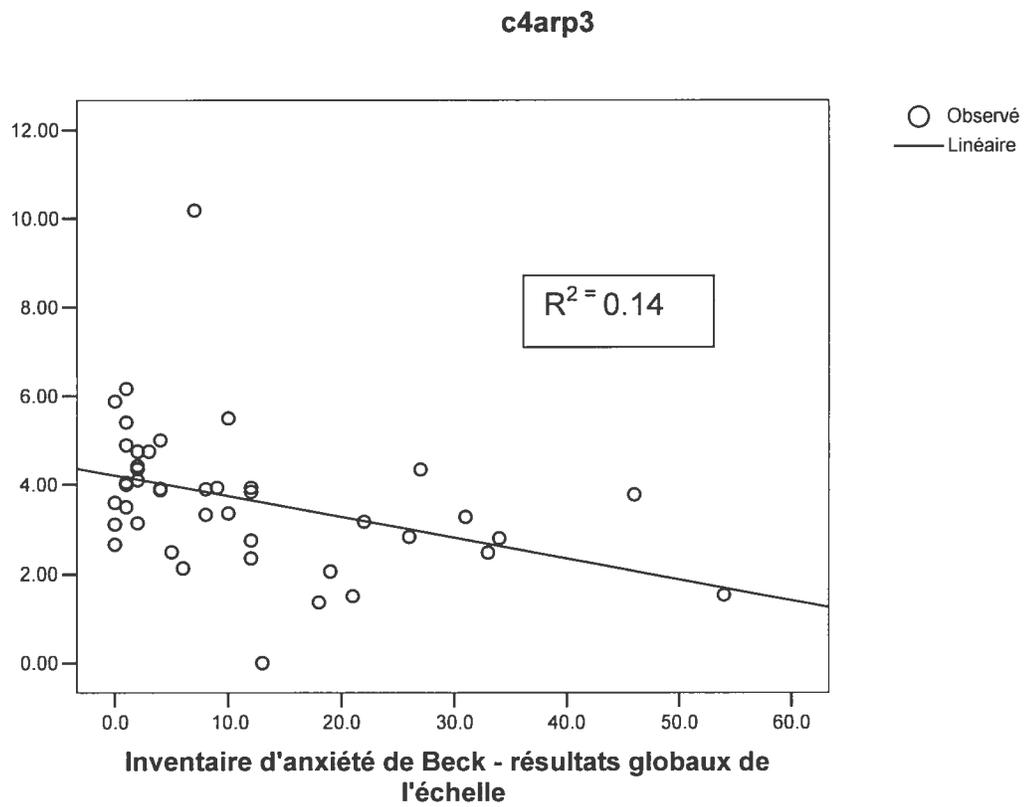
(Voir dans l'annexe VII et VIII les tableaux de corrélations entre les variables cliniques et l'amplitude P300 dans les deux conditions.)

Les scores d'anxiété et de dépression sont positivement intercorrélés (CCS= 0.739; p= .000).

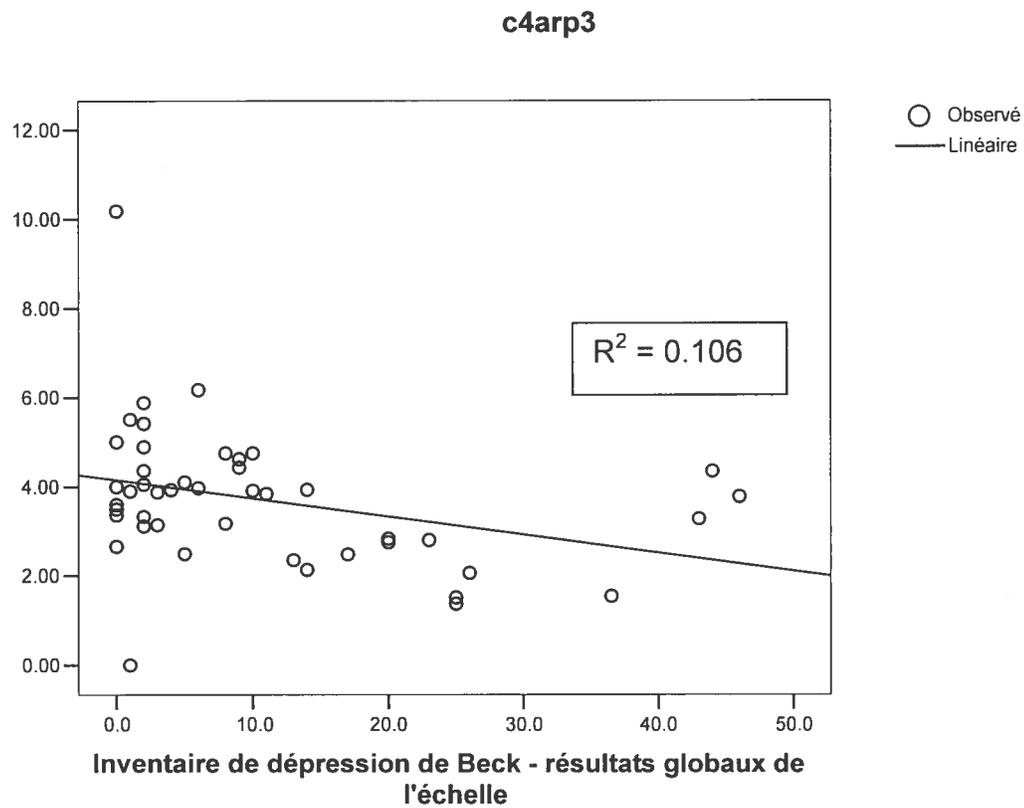
Les analyses de régression montrent des relations négatives entre l'amplitude de la P300 aux stimuli rares et les facteurs Y-BOCS et Padova, ce qui met en évidence une diminution linéaire d'amplitude P300 en fonction de l'augmentation de la gravité des symptômes d'obsession-compulsion (Figure 12). Pour les dimensions d'anxiété, on note aussi une corrélation négative entre l'amplitude de la P300 et la gravité des symptômes d'anxiété de Beck (Figure 13, page 61). Cette corrélation négative est aussi présente pour le score de dépression de Beck (Figure 14, page 62).



**Figure 12.** Régression linéaire. La corrélation négative entre l'amplitude P300 et la gravité des symptômes (l'inventaire de Padova) exemplifiée sur l'électrode CP4.



**Figure 13.** La relation négative entre l'amplitude P300 et la gravité d'anxiété (Beck) illustrée sur l'électrode C4 (régression linéaire).



**Figure 14.** La corrélation négative entre l'amplitude P300 et la gravité de dépression (Beck) sur l'électrode C4 (analyse de régression linéaire).

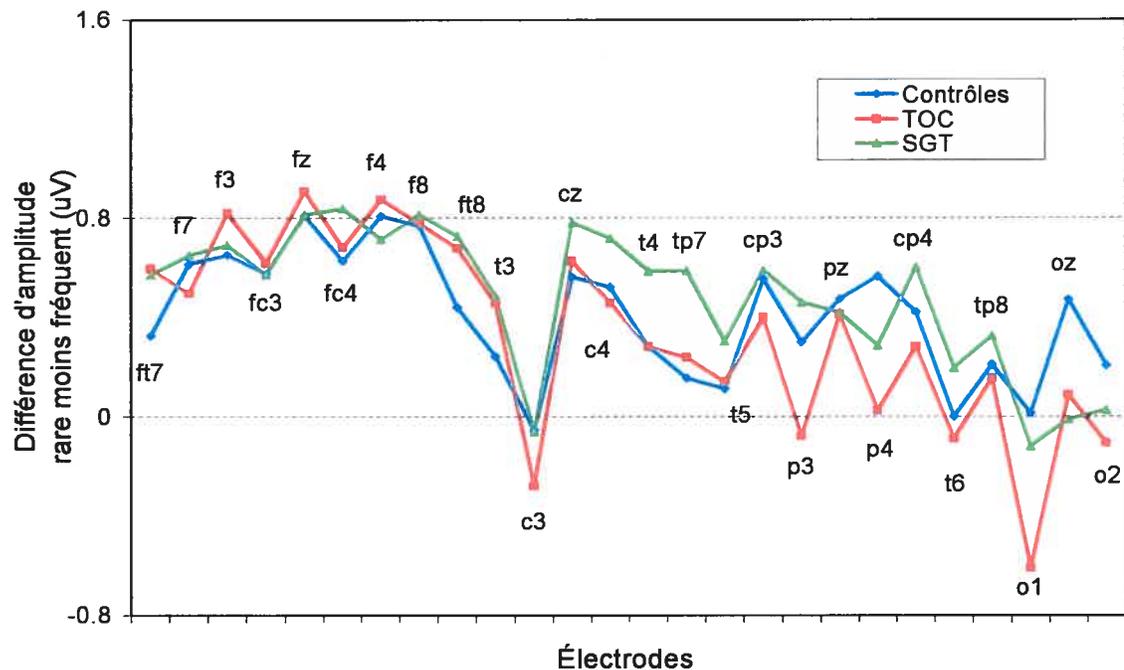
### 8.3.2 Latences de la P300

Pour ce qui est des analyses des latences de la P300, il n'y avait pas de corrélations significatives avec les symptômes (Annexe IX et X).

## 8.4 Amplitude P200

Comme pour la composante P300, on observe une différence significative entre les deux conditions fréquentes et rares. Les amplitudes de la P200 sont plus importantes pour les stimuli rares que pour les stimuli fréquents ( $F_{1, 42} = 26.69$ ;  $p < .001$ ) et on note aussi une interaction condition x électrode ( $F_{7.09, 289.09} = 16.99$ ;  $p < .001$ ). L'analyse cartographique révèle que l'effet de condition est plus important dans les régions antérieures que dans les régions postérieures sans effet de groupe significatif (Figure 15).

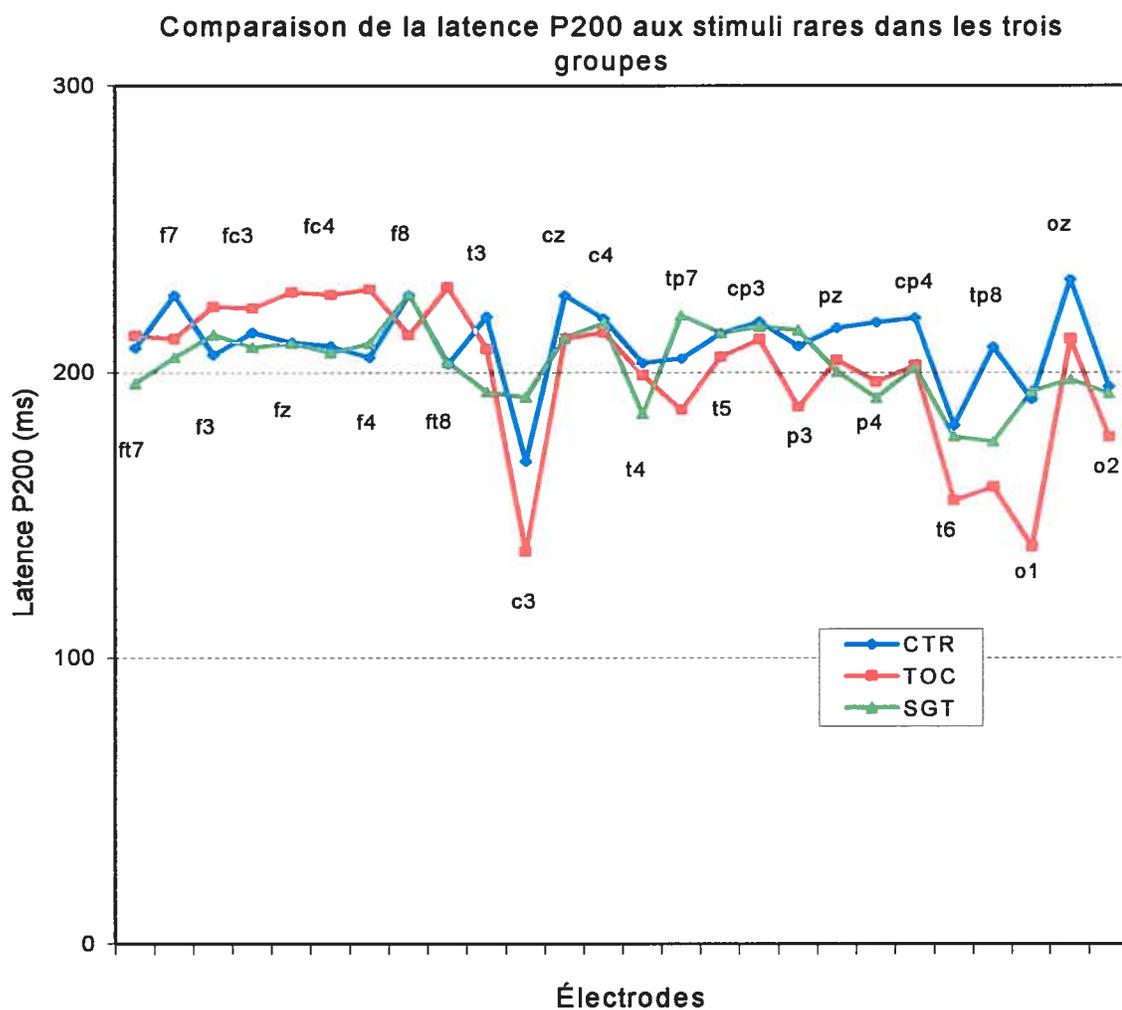
Comparaison de l'effet oddball P200 dans les trois groupes



**Figure 15.** Illustration de l'effet oddball P200 (rare moins fréquent). Cet effet est plus évident dans les régions antérieures que dans les régions postérieures.

### 8.5 Latence de la P200

La latence moyenne de la P200 était de 208 ms. La condition rare évoquait une apparition de la P200 significativement plus rapide que la condition fréquente ( $F_{1, 42} = 4.6$ ;  $p < .05$ ) pour tous groupes confondus (Figure 16).



**Figure 16.** Illustration de la latence P200 reflétant l'apparition de la réponse aux stimuli rares.

Enfin, une interaction condition x électrode ( $F_{9,14, 384.12} = 3.53$ ;  $p < .001$ ;  $\epsilon = .366$ ) a été démontrée, sans différence significative entre les trois groupes. Cependant la latence moyenne P200 aux stimuli rares était significativement ( $F_{8,36, 234.25} = 2.03$ ;  $p < .05$ ;  $\epsilon = .335$ ) plus courte chez les TOC (200 ms) que chez les contrôles (210 ms).

**Tableau VI.** Récapitulatif des effets de groupe pour la P200 appliqués aux 26 électrodes.

26 Électrodes	AMPLITUDE P200			
	MANOVA GÉNÉRALE	MANOVA SPÉCIFIQUE		
	Contrôles - TOC - SGT	Contrôles - TOC	Contrôles - SGT	TOC - SGT
Groupe				
Condition	**	**	**	**
Condition x Groupe				
Électrode	**	**	**	**
Électrode x Groupe				
Condition x Électrode	**	**	**	**
Condition x Élect x Groupe		*		
	LATENCE P200			
Groupe				
Condition	*	*		
Condition x Groupe				*
Électrode	**	**	**	**
Électrode x Groupe				
Condition x Électrode	**	*		**
Condition x Élect x Groupe.		*		

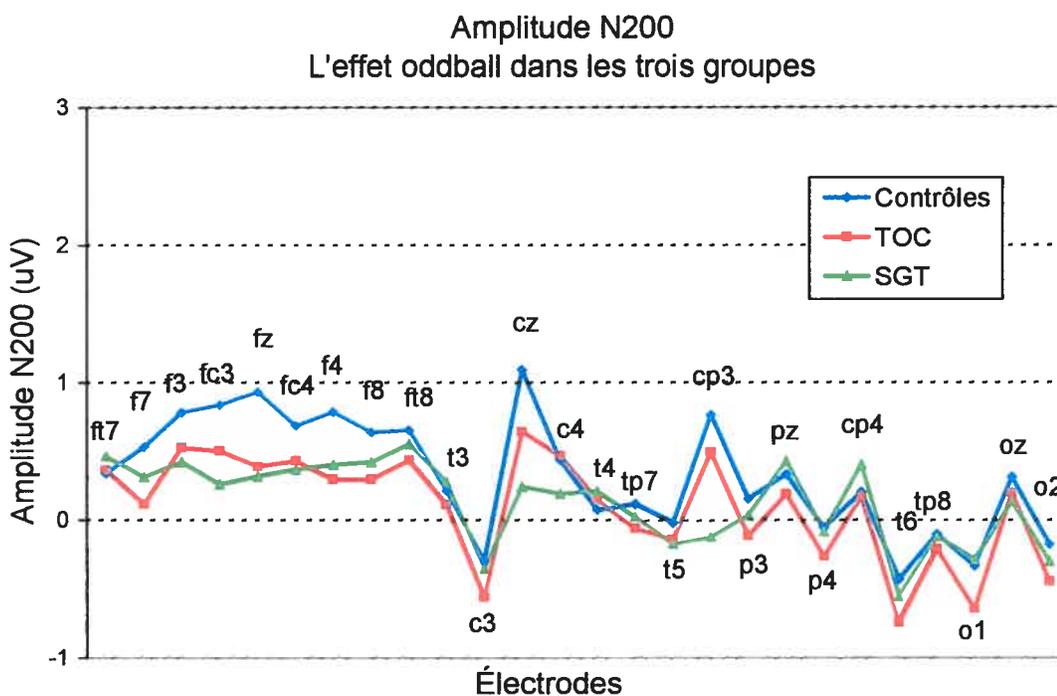
\*\*  $p < .001$

\*  $p < .05$

## 8.6 Amplitude N200

Pour les trois groupes, l'amplitude de la N200 est plus importante pour la condition rare que pour la condition fréquente ( $F_{1, 42} = 4.6$ ;  $p < .05$ ). Une interaction condition x électrode ( $F_{6,09, 255,87} = 11.14$ ;  $p < .001$ ;  $\epsilon = .244$ ) est aussi présente.

La cartographie statistique a montré que l'effet fréquent-rare est plus proéminent dans la région centro-frontale gauche et ce, dans les trois groupes (Figure 17).



**Figure 17.** Illustration de l'amplitude N200. Cette amplitude est plus importante aux stimuli rares qu'aux stimuli fréquents, chez les trois groupes.

## 8.7 Latence N200

En général, la composante N200 apparaît plus tard pour les stimuli fréquents que pour les stimuli rares. Cet effet est démontré par un effet principal de condition ( $F_{1, 42} = 4.6$ ;  $p < .05$ ). On note aussi une interaction condition x électrode aux tests ANOVA générales ( $F_{9,48, 398.54} = 3.41$ ;  $p < .001$ ;  $\epsilon = .380$ ). La cartographie a montré que l'effet est plus étendu chez les TOC, en étant significatif sur 20 électrodes.

**Tableau VII.** Récapitulatif des effets de groupe pour la N200 appliqués aux 26 électrodes.

26 Électrodes	AMPLITUDE N200			
	MANOVA GÉNÉRALE	MANOVA SPÉCIFIQUE		
	Contrôles - TOC - SGT	Contrôles - TOC	Contrôles - SGT	TOC - SGT
Groupe		0.08		
Condition	*		*	
Condition x Groupe				
Électrode	**	**	**	**
Électrode x Groupe				
Condition x Électrode	**	**	**	**
Condition x Élect x Groupe				
	LATENCE N200			
Groupe				
Condition				
Condition x Groupe				
Électrode	**	**	**	**
Électrode x Groupe				
Condition x Électrode	**	*	*	*
Condition x Élect x Groupe				

\*\*  $p < .001$

\*  $p < .05$

Des tableaux MANOVA plus détaillés reflétant les effets principaux et les interactions significatives pour les amplitudes et les latences des PÉC sont présentés à l'annexe XI à XIII.

## 9. DISCUSSIONS

### 9.1 Description des résultats principaux

Le but premier de la présente étude était d'analyser le décours temporel du traitement cognitif des patients TOC à l'aide de mesures électrophysiologiques telle la P200, reflétant les processus de reconnaissance précoce du stimulus, ainsi que la N200 et la P300, reflétant les processus de mise à jour du contexte et la catégorisation du stimulus. Le deuxième objectif était d'étudier la spécificité du TOC en rapport avec un groupe associé, soit les SGT.

De façon générale, nous avons relevé que **la composante P300** est celle qui est la plus affectée par la présence de symptômes TOC. Ainsi, l'amplitude P300 est plus faible chez le groupe TOC en comparaison avec les groupes contrôle sain et SGT. Cette diminution d'amplitude se produit dans le contexte où le patient doit détecter un stimulus cible rare. De plus, cette diminution spécifique était plus proéminente dans les régions pariétales, temporales et

frontales droites. Fait important, nous avons aussi montré une relation linéaire négative entre l'intensité des symptômes et la diminution de l'amplitude P300. Plus les symptômes obsessionnels-compulsifs sont importants, plus l'amplitude de la P300 est réduite. Le groupe SGT était, quant à lui, très similaire au groupe contrôle, en dépit de la présence des symptômes liés aux tics. **Les composantes P200 et N200**, plus importantes dans les régions antérieures, étaient beaucoup moins affectées par la symptomatologie TOC ou SGT. En fait, la latence P200 moyenne aux stimuli rares était sensiblement plus courte chez les TOC que chez les contrôles ( $p < .05$ ) alors que l'amplitude P200 n'était pas affectée. Pour ce qui est de la N200, elle n'était pas du tout affectée par les symptômes, tant dans son amplitude que dans sa latence d'apparition. Ainsi, la diminution d'amplitude de la P300 ne peut pas être attribuée à une variation dans l'amplitude de la N200 qui précède la dite P300.

## 9.2 Les composantes précoces et les ressources attentionnelles

Même si la P300 était sélectivement affectée chez les TOC, ils ont tout de même détecté les stimuli rares avec une acuité égale et même supérieure aux autres groupes. Le fait que les TOC aient procédé à une détection au moins aussi bonne que les autres groupes démontre que leur attention n'est pas affectée. Cependant il y a des études qui ont noté, chez les sujets sains, une corrélation négative entre la performance pour les tests attentionnels et

l'amplitude de la P300 (Portin, Kovala, Polo-Kantola, Revonsuo, Muller, et Matikainen, 2000).

Parallèlement, nous observons aussi que la composante P200, liée à l'état de vigilance, est similaire en amplitude dans les trois groupes, quoique plus précoce chez les TOC. La P200 a été peu étudiée systématiquement, surtout dans un contexte de oddball visuel passif. Toutefois, les recherches montrent qu'elle serait modulée par le niveau d'attention sélective dans une tâche d'indiçage (Wolach & Pratt, 2001) ainsi que dans une tâche de oddball modifiée (Martin & Garfield, 2006). Cette composante a été également peu évaluée en relation avec le TOC. Toutefois, les résultats précédents ont montré que les TOC ont une amplitude P200 relativement intacte dans un contexte de oddball auditif passif (Asahi, Sakata, Tabata, Mochizuki, Sugiyama, et Taga, 1993), ce qui est en accord avec les présentes données.

La symptomatologie des TOC ne semble pas être associée à une distractibilité, les TOC ayant plutôt une bonne mobilisation attentionnelle. La présence d'une discrimination perceptuelle adéquate (pourcentage élevé de bonnes réponses) et d'une composante P200 intègre suggère, en l'occurrence, que les TOC soient relativement intacts au niveau de ces processus.

### **9.3 La composante P300, et l'hypothèse du dysfonctionnement frontal chez les patients avec TOC**

La P300 est la composante de PÉC la plus étudiée et plusieurs processus cognitifs et interprétations lui ont été associés. Dans le cadre d'une tâche de oddball, on s'entend généralement pour dire que la P300 est reliée à la rareté du stimulus. Plus celui-ci est rare, plus l'amplitude de la P300 est élevée. La rareté a aussi pour effet de réduire sa latence (Duncan-Johnson, 1981). À partir d'une série d'autres études, on a relié l'amplitude de la P300 à la mise à jour du contexte alors que la latence serait reliée au moment de la catégorisation du stimulus (Donchin & Coles, 1988). Bien entendu, cette composante apparaît dans presque toutes les tâches cognitives mais nous nous en tiendrons à son interprétation durant une tâche de oddball. Puisque la composante P300 est significativement diminuée dans le groupe TOC, ces anomalies pourraient indiquer que l'information n'est pas traitée adéquatement ou complètement. Plus précisément ceci montre que les TOC dévoilent une capacité réduite de traiter la mise à jour du contexte. Nous avons aussi observé une P300 qui apparaît relativement plus tard dans les régions antérieures chez les TOC en comparaison aux contrôles ce qui peut aussi dire que le temps nécessaire à évaluer et à catégoriser les stimuli rares est différé par rapport au groupe contrôle. De façon cohérente à nos résultats, certaines études ont montré chez les TOC des P300 moins amples (Towey *et al.*, 1994) ou à la fois moins amples et plus lentes (Malloy *et al.*, 1989 ; Sanz *et al.*, 2001). Cette assertion n'est toutefois pas entièrement supportée par toutes les recherches.

Ainsi, une série d'études a montré une hyperactivation de la composante N200 et une accélération de la P300 (Towey *et al.*, 1990; 1993). Ceci était interprété comme une indication d'hypervigilance liée à une surexcitation des réseaux cortico-stiato-thalamo-corticaux (CSTC). Notons que ces résultats étaient obtenus dans des tâches de oddball auditives et actives (*i.e* requérant une réponse motrice) plus exigeantes, ce qui pourrait accentuer certaines différences. D'ailleurs, ces résultats ont aussi montré que les différences de groupe observées s'accroissaient en fonction de la difficulté de la tâche (Towey *et al.*, 1993). L'affaiblissement de l'amplitude de la P300 dans le groupe TOC en comparaison à celle des groupes contrôle et SGT pourrait suggérer un marqueur spécifique aux symptômes TOC. Toutefois, cette observation de la P300 dépréciée est aussi vraie pour d'autres pathologies telle que la schizophrénie (Mathalon, Ford et Pfefferbaum, 2000). Mathalon *et al.* ont conclu que les amplitudes P3b auditives et visuelles (contrôlées) varient en fonction des symptômes, la P3a auditive (automatique) représente un indicateur des symptômes d'anxiété et de dépression; la P300 auditive étant ainsi un marqueur de trait, tandis que la P300 visuelle un marqueur d'état clinique, du moins avec un échantillon atteint de schizophrénie. Des PÉC obtenus pendant une tâche de oddball auditive ont montré des amplitudes de la P300 significativement diminuées à la fois chez les TOC et chez ceux avec schizophrénie, sans différences significatives entre les deux (Kim *et al.*, 2002). Cependant, la plupart des recherches ayant étudié la schizophrénie avec les PÉC suggère une diminution de la P300 aspécifique, peu importe la demande cognitive, alors que

les TOC semblent démontrer des particularités qui s'expriment tantôt par une sur-activation, tantôt par une sous-activation des processus ce qui met en question le problème d'adaptation au contexte. Par ailleurs, il est possible que l'affaiblissement du contrôle inhibiteur associé avec une hyperactivité dans les circuits CSTC amène un déficit dans l'inhibition des pensées réitérés (Martinot *et al.*, 1990; Rosenberg, Keshavan, O'Hearn, Dick, Bagwell, Seymour *et al.*, 1997). Dans cette perspective, il est probable que l'incertitude et le manque de confiance associés avec la chronicité de leur état favorise la diminution de l'amplitude de la P300 (Johnson, 1986; Sanz *et al.*, 2001).

Dans la recension des écrits, nous avons proposé que, pour le groupe TOC, l'affaiblissement de la commande inhibitrice interfère avec les processus cognitifs élaborés. Ceci a été observé dans plusieurs études neuropsychologiques et électrophysiologiques (Sanz *et al.*, 2001; Ciesielski *et al.*, 1981; Beech *et al.*, 1983; Malloy *et al.*, 1989). Flor Henry (1983) avait suggéré que le TOC soit secondaire à un dysfonctionnement frontal dominant avec une perte d'inhibition normale dans cette zone. Ce manque d'inhibition frontal semble expliquer l'aspect fondamental des obsessions: l'incapacité de supprimer les représentations mentales idéationnelles et verbales. Les données de la recension des écrits suggèrent que les ruminations diminuent la mobilisation cognitive ou provoquent à tout le moins une saturation, entraînant une faible implication dans la tâche (Boudarène *et al.*, 1996; Sanders *et al.*, 1983). Cette activité inhibitrice diminuée, engendrerait une amplitude P300 réduite en comparaison avec celles des contrôles. En lien avec cette

hypothèse, les plus importants facteurs psychologiques corrélés positivement avec l'amplitude de la P300 sont la motivation, l'attention soutenue, la confiance et l'effort alloué à la tâche (Luck, 2005; Picton, 1992). Comme la P300 reflète la mise à jour de la mémoire et la quantité de l'information qui arrive à la conscience (Picton, 1992), on pourrait avancer l'idée que les TOC ont exécuté la tâche plus automatiquement et moins consciemment, ce qui aurait pour effet la diminution de l'amplitude de la P300.

### **9.3.1 Les symptômes dépressifs et anxieux dans le TOC: une variable confondante ?**

D'autres facteurs d'explications pour une amplitude P300 réduite chez les TOC pourraient être liés aux scores de dépression et d'anxiété de Beck, significativement plus élevés chez les TOC en réponse aux stimuli rares, dans les régions cérébrales où la sous-activation a été démontrée. Ainsi, nous avons covarié nos analyses avec les indices de dépression et d'anxiété de Beck. Dans ce contexte, les interactions n'étaient plus significatives après l'introduction de ces variables dans le modèle. *Stricto sensu*, ces résultats indiquent que la baisse d'amplitude de la P300 s'explique par la présence de dépression et d'anxiété; ces deux variables sont d'ailleurs positivement inter corrélées ( $r=0.836$ ). De plus, plusieurs études ont indiqué un niveau de dépression significativement plus élevé chez les TOC et considèrent souvent la dépression comme inhérente et inextricable au TOC au même niveau que l'anxiété

(Bouvard, 1995 ; Myata *et al.*, 1998 ; Summerfeldt *et al.*, 1998 ). À ce titre, certaines études ont montré des amplitudes P300 diminuées chez les patients dépressifs (Bruder *et al.*, 1995) ou chez ceux avec un épisode dépressif antécédent (Houston, Bauer, Hesselbrock *et al.*, 2003). Par contre, d'autres études ont montré que la dépression est associée avec un ralentissement des processus cognitifs, ce qui favorise une latence P300 prolongée et qu'elle n'a aucune influence sur l'amplitude de la P300 (Vandoolaeghe, van Hunsel, Nuyten et Maes, 1998, Himani, Tandon et Bhatia, 1999; Karaaslan, Gonul, Oguz, Erdinc et Esel, 2003; Ortiz, Perez-Serrano, Zaglul, Coullaut, Coullaut et Criado, 2002). Sur ce thème, Karaaslan *et al.*, (2003) ont trouvé des amplitudes P300 significativement réduites seulement chez les patients dépressifs avec des caractéristiques psychotiques. Ils ont conclu que la latence P300 prolongée est un marqueur pour un épisode dépressif majeur. Avant eux, Kaustio, Partanen , Valkonen-Korhonen, Viinamaki et Lehtonen, (2002) ont noté également des amplitudes P300 diminuées chez les dépressifs avec des symptômes psychotiques et pas de différences entre les sujets dépressifs et les contrôles, concernant l'amplitude et la latence de la P300. Dans une étude menée sur 595 sujets dépressifs, Ortiz *et al.*, (2002) ont utilisé un paradigme oddball auditif et visuel et ont noté des latences P300 significativement prolongées dans les deux tâches. Miata *et al.*, (1998) ont montré des latences P300 et N200 diminuée chez les TOC en comparaison avec des sujets atteints de phobie sociale et des sujets sains, sans aucune relation entre ces anomalies PÉ et le type ou la sévérité des symptômes OC. Les deux groupes des patients avaient des scores

élevés de dépression et d'anxiété, comparable entre eux et significativement différents des contrôles. Ils ont déduit que les PÉ reflétant des processus cognitifs accélérés sont plutôt reliés avec la neurobiologie du TOC et non avec la symptomatologie.

D'autres études ont conclu que la dépression n'avait aucune influence sur les amplitudes et les latences N200 et P300 (Swanwick, Rowan, Coen, O'Mahony, Lee, Lawlor *et al.*, 1996) alors que Bauer *et al.* (2001) ont noté que la dépression n'influçait aucunement l'amplitude de la P300, tout en soulignant une amplitude P300 significativement réduite chez les patients avec un score d'anxiété élevé (>7, selon l'échelle de Beck). Enfin, Sanz *et al.*, (2001), ont obtenu des résultats en tout point semblables aux nôtres avec des latences P300 prolongées et des amplitudes diminuées tout en excluant du groupe TOC ceux avec dépression (Échelle Hamilton >10).

Nous avons aussi noté que la majorité des patients TOC (11 des 15 sujets) étaient sous anti-antidépresseurs ISRS ce qui pourrait amener une compensation et influencer la P300. D'ailleurs Sanz *et al.*, (2001), ont noté une tendance vers une augmentation de l'amplitude P300 après le traitement ISRS chez les TOC. Cependant, d'autres études ont montré que le traitement pharmacologique avec des psychotropes n'a pas affecté ni les amplitudes des PÉ ni les performances neuropsychologiques chez les patients atteints des troubles psychiatriques (Blackwood, Whalley, Christie, Blackburn, St Clair et McInnes, 1987; Ford, Sullivan, Marsh, White, Lim et Pfefferbaum, 1994; Kim *et al.*, 2002).

En résumé, peu de preuves convaincantes permettent de croire que les symptômes de dépression ou d'anxiété sont majoritairement responsables de l'affaissement de la P300. Par contre, ces symptômes expliquent certainement une partie des résultats obtenus et viennent probablement aggraver les impacts observés sur les processus cognitifs tardifs tel que la P300. La diminution de l'amplitude de la P300 pourrait également être associée avec moins de motivation, moins d'effort dans l'exécution de la tâche et avec une incertitude concernant la catégorisation du stimulus; les TOC étant caractérisés par indécision et la peur permanente de faire des erreurs.

## 10. CONCLUSIONS

Cette étude a permis d'évaluer et comparer les composantes PÉC des patients TOC avec des patients SGT et des contrôles sains. De plus, nous avons étudié un sous-type diagnostique TOC: ruminateur dominant. Nos hypothèses ont été partiellement vérifiées. Les résultats suggèrent une altération des fonctions cognitives chez les TOC: un affaiblissement et un ralentissement des processus cognitifs élaborés traduits par une composante P300 qui est moins ample et apparaît plus tard et une accélération des processus cognitifs précoces –exprimée par une latence P200 courte. Ceci suggère que chez les TOC – ruminateur dominant - le traitement de l'information est réalisé plus automatiquement. Nos résultats, en partie en accord avec ceux décrits dans la littérature, sont influencés par la symptomatologie du TOC.

Les possibles corrélations entre les résultats électrophysiologiques obtenus et ceux des tests neuropsychologiques (non mentionnés dans cette étude) pourraient permettre l'évaluation de l'activité liée à des aires cérébrales spécifiques. Ainsi, les investigations que nous avons commencées peuvent être continuées en associant des tests neuropsychologiques et neurophysiologiques chez le même sous-type diagnostique, dans un échantillon plus grand, ce qui pourrait mieux refléter la spécificité et l'utilité clinique des données électrophysiologiques.

## BIBLIOGRAPHIE

Adler CM, McDonough-Ryan P, Sax KW, Holland SK, Arndt S, Strakowski SM (2000): fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *Journal of Psychiatric Research* 34: 317-324.

American Psychiatric Association. DSM IV. (1994): *Diagnostical and statistical Manual of Mental Disorders* (4th edition). Washington DC.

American Psychological Association (2000): *Diagnostic and statistical manual of mental disorders DSM-IV-TR* (4<sup>th</sup> ed.). Washington, DC: American Psychiatric. ISBN 0890420246.

Antony M M, Downie F, Swinson R P (1998): Diagnostic issues and epidemiology in obsessive compulsive disorder. In *Obsessive-Compulsive Disorder: Theory, Research, and Treatment*, edited by Richard P. Swinson, Martin M. Antony, S. Rachman, and Margaret A. Richter. The Guilford Press, New York.

Arnsten Amy FT (2001): Modulation of prefrontal cortical-striatal circuits : relevance to therapeutic treatments for Tourette syndrome and attention-deficit hyperactivity disorder. *Advances in Treatment. Tourette Syndrome*, ed. by Cohen DJ *et al.* 2001.

Asahi R, J Sakata, O Tabata, M Mochizuki, S Sugiyama, et Y Taga (1993): Integrated Pyroelectric Infrared Sensor Using PVDF Thin Film Deposited by Electro-Spray Method. Paper presented at *Transducers '93*. Yokohama.

Baxter LR, Phelps JM, Mazziotta JC, Guze BH, Schwartz JM (1987): Local cerebral glucose metabolic rates in obsessive-compulsive disorder: a comparison with rates in unipolar depression and normal controls. *Arch.s of General Psychiatry*, 44:211-8.

Baxter LR Jr, Schwartz JM, Bergman KS, Szuba MP, Guze BH, Mazziotta JC, Alazraki A, Selin CE, Ferng HK, Munford P (1992): Caudate glucose metabolic rate changes with both drug and behavior therapy for obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 49:681-689.

Baxter LR, Brody AL, Saxena S, Ackermann RF. Schwartz JM, Colgan M (1996): PET findings in differential OCD treatment response. *Biological Psychiatry* 38, 560.

Bauer LO, Costa L, Hesselbrock VM (2001): Effects of alcoholism, anxiety and depression on P300 in women: a pilot study. *J Stud Alcohol*. 62(5):571-9.

Bebbington PE, Jenkins R, Lewis G, Brugha T, Farrell M, & Meltzer H (1998): Epidemiology of obsessive-compulsive disorder. *The British Journal of Psychiatry*, 173:2-6. Ellison, JM (Ed.)

Beech HR, Ciesielski KT, Gordon PK (1984): Further observations of evoked potentials in obsessional patients. *British Journal of Psychiatry* 142:605-609.

Biswal B, Ulmer JL, Krippendorf RL, Harsch HH, Daniels DL, Hyde JS, Haughton VM (1998): Abnormal cerebral activation associated with a motor task in Tourette syndrome. *AJNR Am J Neuroradiology* 19 (8): 509-12.

Blackwood DH, Whalley LJ, Christie JE, Blackburn IM, St Clair DM, McInnes A (1987): Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry* 150:154-160.

Boone KB, Ananth J, Philpott L, Kaur A, Djenderedjian A (1991): Neuropsychological characteristics of nondepressed adults with obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology* 4:96-109.

Botez MI (1997): *Neuropsychologie Clinique et Neurologie du Comportement*, Deuxième édition. Montréal : Presses de l'Université de Montréal.

Boudarene M, Timsit-Berthier M (1997): Stress, anxiété et potentials liés aux événements. *L'Encéphale* XXIII: 237-50.

Bourque P & Beaudette D (1982): Étude psychométrique du questionnaire de dépression de Beck auprès d'un échantillon d'étudiants universitaires francophones. *Revue canadienne des Sciences du comportement*. 14(3), 211-218.

Bouvard MP (1995): Le trouble obsessionnel-compulsif chez l'enfant et l'adolescent: aspects développementaux et stratégies thérapeutiques. *L'Encéphale* 21 : 51-57

Braun AR, Randolph C, Stoetter B, et al (1995): The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG-PET Study. II: Relationships between regional cerebral metabolism and

associated behavioral and cognitive features of the illness. *Neuropsychopharmacology* 13(2): 151-68.

Breiter HC, Rauch SL, Kwong KK, Baker JJR, Weisskoff RM, Kennedy DN, Kendrick, AD, Davis TL, Jiang A, Cohen MS, Stern CE, Belliveau JW, Baer I, O'Sullivan RL, Savage CR, Jenike MA, Rosen BR (1996): Functional magnetic resonance imaging of symptom provocation in obsessive-compulsive disorder. *Archives of general Psychiatry* 53, 595-606.

Bruder GE (1992): P300 findings for depressive and anxiety disorders. In *Annals of the NY Academy of Sciences* 658:205-22.

Bruder GE, Tenke CE, Stewart JW, Towey JP, Leite P, Voglmaier M, Quitkin FM (1995): Brain event-related potentials to complex tones in depressed patients: relations to perceptual asymmetry and clinical features. *Psychophysiology* 32(4): 373-81.

Calamari JE, Wiegartz PS, Janeck AS (1999): Obsessive-compulsive disorder subgroups: a symptom-based clustering approach. *Behav Res Ther*, 37:113-125

Ciesielski KT, Beech HR, Gordon PK (1981): Some electrophysiological observations in obsessional states. *British Journal of Psychiatry* 138: 479-84.

Charles G, Hansenne M, Ansseau M, Pitchot W, Machowski R, Schittecatte M, Wilmotte J (1995): P300 in Posttraumatic stress disorder. *Neuropsychobiology* 32: 72-74.

Chase TN, Geoffrey V, Gillespie M, Burrows GH (1986): Structural and functional studies of Gilles de la Tourette syndrome. *Rev Neurol* 142: 851-5.

Chiulli SJ, Haalaud KJ, LaRue A Garry PJ (1995): Impact of age on drawing the Rey- Osterrieth figure. *The Clinical Neuropsychologist* 9, 219-224.

Chouinard S, Ford B (2000): Adult onset tic disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 68(6), 738-743.

Christensen KJ, Kim SW, Dysken MW, Hoover KM (1992): Neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 31, 4-18.

Cohen HL, Hollander E, Stein DJ (1997): The neuropsychiatry of obsessive-compulsive disorder. In: Hollander E, Stein DJ, editors. *Obsessive-compulsive disorders, diagnosis, etiology and treatment* New York: Marcel Dekker (p. 75-88).

Cohen JD, Perlestein WM, Braver TS, Nystrom LE, Noll D, Jonides, J et al. (1997): Temporal dynamics of brain activation during a working memory task. *Nature* 386(6625), 604–608.

Como PG (1995): Obsessive-compulsive disorder in Tourette's syndrome. *Adv Neurol* 65:281-291

Cosgrove GR, Rauch SL (1995): Psychosurgery. In: Gildenberg PL, editor. *Neurosurgery Clinics of North America: Functional Neurosurgery* vol 6. Philadelphia: W.B. Saunders, pp167–181.

Cummings JL (1993): Frontal-subcortical circuits and human behaviour. *Archives of Neurology* 50: 873-880.

Cottraux J, Gerard d, Cinotti I, Froment JC, Deiber MP, Le Bars D, et al. (1996): A controlled positron emission tomography study of obsessive and neutral auditory stimulation in obsessive-compulsive disorder with checking rituals. *Psychiatry Research* 60:101-12.

Damasio AR (1996): The somatic marker hypothesis and the possible functions of the prefrontal cortex. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London Series B-Biological Sciences* 351,1412-1420.

Demeter Steven (1992): Structural imaging in Tourette syndrome. *Advances in Neurology*, Vol. 58 9p 201206

Devinsky O, Morrell MJ, Vogt BA (1995): Contributions of anterior cingulate cortex to behavior. *Brain* 118, 279-306.

Di Nardo P A, Brown TA, & Barlow D H (1994): Anxiety Disorders Interview Schedule for DSM-IV: Lifetime Version (ADIS-IV-L). Albany, NY: *Graywind Publications*.

Dirson S, Bouvard M, Cottraux J, & Martin R (1995): Visual memory impairment in patients with obsessive-compulsive disorder: a controlled study. *Psychotherapy and Psychosomatics* 63, 22–31.

Donchin E, Coles MGH (1988): Is the P300 component a manifestation of context updating ? *Behavioral brain science* 11: 357-74.

Drake ME, Jr, Hietter SA, Padamadan H, Bogner JE, Andrews JM, & Weate S (1992): Auditory evoked potentials in Gilles de la Tourette syndrome.

Duncan-Johnson CC, (1981): P300 latency: A new metric of information processing. *Psychophysiology*, 18, 207–215.

Elul R (1972): The genesis of the EEG *International Rev.of Neurobiology* 5: 227-272.

Enright SJ, Beech AR (1990): Obsessional states: Anxiety disorders or schizotypes? An informational processing and personality assessment. *Psychological Medicine* 20:621-627.

Enright SJ, Beech AR (1993): Reduced cognitive inhibition in obsessive-compulsive disorder. *Br J Clin Psychology* 32:67-74.

Ferreri M, Morand P, Nuss P (1999): Les troubles anxieux. Paris : Ellipses- marketing c 1999.

Flor-Henry P, Yeudall LT, Koles ZJ, Howarth BG (1979): Neuropsychological and power – spectral EEG investigations of the obsessive-compulsive Syndrome. *Biol Psychiatry* 14(1): 119-130.

Ford JM, Sullivan EV, Marsh L, White PM, Lim KO, Pfefferbaum A (1994): The relationship between P300 amplitude and regional gray matter volumes depends upon the attentional system engaged. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* 90:214–228.

Freeston M H, Ladouceur R, Thibodeau N, & Gagnon F.(1992): Cognitive intrusions in a non-clinical population. Associations with depressive, anxious, and compulsive symptoms. *Behaviour Research and Therapy*, 30,263–271.

Frost RO, Krause MS, Steketee G (1996): Hoarding and obsessive-compulsive symptoms. *Behavior Modification* 20(1):116-132.

Gedye A (1991): Tourette syndrome attributed to frontal lobe dysfunction: numerous etiologies involved. *Journal of Clinical Psychology*, Vol. 47, No. 2 (p 233-252).

- Goodman WK, Price LH, Rasmussen SA, Mazure C, Fleischmann R, Hill C, Heninger GR (1989): The Yale-Brown obsessive compulsive scale, I. Development, use and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 46: 1006- 1011.
- Grapperon J (2004): Potentiels Évoqués Cognitifs et Autisme. Toulon
- Graziani, Pierluigi: Anxiété et troubles anxieux ; sous la direction de Jean-Louis Pardinielli. [Paris] Nathan, c2003.
- Graybiel AM, Canales JJ (2001): The neurobiology of repetitive behaviours: clues to the neurobiology of Tourette syndrome. *Basic Neurosciences* (p 123-131).
- Greenberg BD, Ziemann U, Cora-Locatelli G, Harmon A, Murphy DL, Keel JC, Wassermann EM (2000): Altered cortical excitability in obsessive-compulsive disorder. *Neurology* 54: 142-147.
- Grillon C, Ameli R (1994): P300 assesment of anxiety effects on processing novel stimuli. *International Journal of Psychophysiology* 17: 205-17.
- Guérit, J.M. (Jean-Michel) Les potentiels évoqués. Paris: Masson, 1991
- Guillem F, Bicu M, Semkowska M, Debrulle JB (2001): memory event-related potentials reveal particular cognitive functioning associated with obsessive-compulsive personality. *Tennet XII, Annual meeting on Theoretical & Experimental Neuropsychology*.
- Hajcak G, Simons RF (2002): Error-related brain activity in obsessive-compulsive undergraduates. *Psychiatry Research* 110:63-72.
- Hansen JC, Hillyard SA (1980): Endogenous brain potentials associated with selective auditory attention. *Electroencephalographic Clinical Neurophysiology* 49: 277-290.
- Hansenne M (2000): Le potentiel évoqué cognitive P300 (I): aspects théorique et psychobiologiques. *Neurophysiologie Clinique* 30 : 191-210.
- Harcherik D F, Leckman J F, Detlor J, & Cohen DJ (1984): A new instrument for clinical studies of Tourette's syndrome. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry*, 23, 153-160.

Harvey NS (1986): Impaired cognitive set-shifting in obsessive-compulsive disorder. *IRCS Medical Science* 14: 936-937

Hegerl U, Juckel G (1994): Auditory Evoked Dipole Source Activity: Indicator of Central Serotonergic Dysfunction in Psychiatric Patients? *Pharmacopsychiatry* 27, 75-78.

Herrmann MJ, Jacob C, Unterecker S, Fallgatter AJ (2003): Reduced response-inhibition in obsessive-compulsive disorder measured with topographic evoked potential mapping. *Psychiatry Research* 120: 265-271.

Van den Heuvel OA, Veltman DJ, Groenewegen HJ, Witter MP, Merkelbach J, Cath DC, van Balkom AJLM, van Oppen P, van Dyck R(2005): Disorder-Specific Neuroanatomical Correlates of Attentional Bias in Obsessive-compulsive Disorder, Panic Disorder, and Hypochondriasis *Arch Gen Psychiatry* 62:922-933.

Himani A, Tandon OP, Bhatia MS (1999): A study of P300-event related evoked potential in the patients of major depression. *Indian J Physiol Pharmacol.* 43:367-72.

Hollander E, Greenwald S, Neville D, Johnson J, Hornig CD, Weissman MM (1997): Uncomplicated and comorbid obsessive-compulsive disorder in an epidemiologic sample. *Depress Anxiety* 4: 111-119.

Horwath E & Weissman MM (2000): The epidemiology and cross-national presentation of obsessive-compulsive disorder. *Psychiatric Clinics of North America* 23(3), 493-507.

Houston RJ, Bauer LO, Hesselbrock VM (2003): Depression and familial risk for substance dependence: a P300 study of young women. *Psychiatry Res.* 30;124(1):49-62.

Hyde T, Stacey M, Coppola R (1995): Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins. *Neurology* 45:1176-1182.

Insel TR (1992): Toward a neuroanatomy of obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 49:739-44.

Janet, Pierre: *Névroses et idées fixes*; Nouv. éd. Paris: Masson, 1990.

Johannes S, Wieringa BM, Nager W, Muller-Vahl K R, Dengler R, Munte T F (2002): Excessive action monitoring in Tourette syndrome. *Journal of Neurology* 249, 961–966.

Johannes S, Wieringa BM, Nager W, Rada D, Muller-Vahl KR, Emrich HM, Dengler R, Munte TF, 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. *Beh Neurology* 14, 9 – 17.

Johnson R Jr (1986): A triarchic model of P300 amplitude. *Psychophysiology* 23 (4).

Kalayam B, AlexopoulosGS, Kindermann S, Kakuma T, Brown GG, Young RC (1998): P300 Latency in Geriatric Depression. *Am J Psychiatry* 155:425-427.

Kaustio O, Partanen J, Valkonen-Korhonen M, Viinamaki H, Lehtonen J (2002): Affective and psychotic symptoms relate to different types of P300 alteration in depressive disorder. *J Affect Disord.* 71(1-3): 43-50.

Karaaslan F, Gonul AS, Oguz A, Erdinc E, Esel E (2003): P300 changes in major depressive disorders with and without psychotic features. *J Affect Disord.*73: 283-7.

Karno M, Golding KM, Sorenson SB et al. (1988): The epidemiology of obsessive–compulsive disorder in five US communities. *Arch Gen Psychiatry* 45: 1094–1099.

Kerbeshian J & Burd L (1994): Tourette Syndrome: A Developmental Psychobiologic View. *Journal of Physical and Developmental Disabilities* 6, 203-218.

Kim Ms, Kang SS, Youn T, Kang D-H, Kim JJ, Kwon JS (2003): Neuropsychological correlates of P300 abnormalities in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry research : Neuroimaging* 123: 109-123.

Kirino E, Belger A, Goldman-Rakic P, McCarthy G (2000): Prefrontal activation evoked by infrequent target and novel stimuli in a visual target detection task: An event-related functional magnetic resonance imaging study. *Journal of Neuroscience* 20(17), 6612–6618.

Kivircik BB, Yener GG, Alptekin K, Aydin H (2003): Event-related potentials and neuropsychological tests in obsessive-compulsive disorder. (Article in press) *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. Elsevier.

Kutas m, McCarthy G, Donchin E (1977): Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluations time. *Science* 197: 792-795.

Ladouceur R, Bouvard M, Rhéaume J, Cottraux J (1998): Évaluation de la responsabilité chez les patients obsessionnels-compulsifs. *L'Encéphale*.

Ladouceur, R., Dugas, M., Freeston, M.H., Rheaume, J., Blais, F., Boisvert, J.-M., Gagnon, F., & Thibodeau, N. (1999a): Specificity of generalized anxiety disorder symptoms and processes. *Behavior therapy*, 30, 191-207..

Ladouceur R, Dugas M, Freeston M H, Leger E, Gagnon F, Thibodeau N (2000): Efficacy of a cognitive-behavioral treatment for generalized anxiety disorder: Evaluation in a controlled clinical trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 68, 957-964.

Lavoie M E, Thibault G, Stip E, O'Connor K P, (in press). Memory and executive functions in adults with Gilles de la Tourette syndrome and chronic tic disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*. 1-17.

Leckman J F, Riddle M A (2000): Tourette's syndrome: when habit-forming systems form habits of their own? *Neuron* 28, 349-354.

Linden DE, Prvulovic D, Formisano E, Vollinger M, Zanella FE, Goebel R, Dierks T (1999): The functional neuroanatomy of target detection: an fMRI study of visual and auditory oddball tasks. *Cereb. Cortex* 9, 815– 823.

Lucey, J. V., Costa, D. C., Blanes, T., *et al* (1995): Regional cerebral blood flow in obsessive-compulsive disordered patients at rest. Differential correlates with obsessive-compulsive and anxious-avoidant dimensions. *British Journal of Psychiatry*, 167, 629 –634.

Lucey JV, Burnes CE, Costa DC, Gacinovis S, Pilowski LS, Ell PJ (1997): Wisconsin Card sorting task errors and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychology* 70, 403-411.

Luck J Steven (2005): The event-related potential technique in cognitive neuroscience. MIT Press.

Luxenberg JS, Swedo SE, Flamant MF, Freidland R, Rapoport J, Rapoport S (1988): Neuroanatomical abnormalities in obsessive-compulsive disorder determined with quantitative X-ray computed tomography. *American Journal of Psychiatry* 145, 1089-1093.

Malloy P, Rasmussen S, Braden W, Haier R (1989): Topographic evoked potential mapping in obsessive-compulsive disorder: evidence of frontal lobe dysfunction. *Psychiatry Research* 28:63-71.

Martion FH, Garfield J (2006): Combined effects of alcohol and caffeine on the late components of the event-related potential and on reaction time. *Biol Psychol.* 71(1):63-73.

Martinot JL, Hardy P, Féline A, Huret JD, Mazoyer B, Attar-Levy D, Pappata S and Syrota A (1990): Left Prefrontal Glucose Hypometabolism in the Depressed State: a confirmation. *American Journal of Psychiatry* 147: 1313-1317.

Mataix-Cols D, Conceicao do Rosario-Campos M, Leckman FL (2005): A multidimensional model of obsessive-compulsive disorder. *American Journal of Psychiatry* 162 (2); 228-238.

Mathalon DH, Ford JM, Pfefferbaum A (2000): Trait and state aspects of P300 amplitude reduction in schizophrenia: A retrospective longitudinal study. *Biological Psychiatry* 47, 434-449.

Mavrogiorgou P, Juckel G, Frodl T, Gallinat J, Hauke W, Zaudig M, Dammann G, Moller H-J, Hegerl U (2002): P300 subcomponents in obsessive-compulsive disorder, *Journal of Psychiatric Research*, 36 (6): 399-406(8)

McFarlane A, Weber D, Clark C (1993): Abnormal stimulus processing in posttraumatic stress disorder. *Biological Psychiatry* 34: 311-320.

McGuire PK, Bench CJ, Frith CD, Marks IM, Frackowiak SJ, Dolan RJ (1994): Functional anatomy of obsessive-compulsive phenomena. *British Journal of Psychiatry* 164(4):459-468.

Menon V, Ford JM, Lim KO, Glover GH, Pfefferbaum A (1997): Combined event-related fMRI and EEG evidence for temporol-parietal cortex activation during target detection. *Neuro Report* 8 3029-3037.

Meyer V (1966): Modification of expectations in cases with obsessional rituals. *Behav Res Ther.* 4(4): 273-280.

Meyers JE, Meyers KR (1995): Rey Complex Figure Test and recognition Trial. *Psychological assessment Resources*, Odessa.

Mialet JP (1989): Effet de l'anxiété sur l'attention : données des recherches cognitives. *Psychol Med* 21 « A » hors série: 109-23.

Mindus P, Rasmussen SA, Lindquist C (1994): Neurosurgical treatment for refractory obsessive-compulsive disorder: implications for understanding frontal lobe function. *Journal of Neuropsychiatry* 4: 467-77.

Mink JW (2001): Neurobiology of basal ganglia circuits in Tourette syndrome: faulty inhibition of unwanted motor patterns? *Basic Neurosciences* (p 113-122)

Miyata A, Matsunaga H, Kiriike N, Iwasaki Y, Takei Y, Yamagami S (1998): Event-related potentials in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry and clinical Neuroscience* 52: 513-8.

Molnar M (1994): On the origin of the P3 event-related potential component *International Journal of Psychophysiology* 42:46-56.

Morault P, Bourgeois M, Paty J (Eds) (1993): *Électrophysiologie Cérébrale en Psychiatrie*. Paris, Masson.

Morault P, Bourgeois M, Laville J, Bensch C, Paty J (1997): Psychophysiological and clinical value of event-related potentials in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 42:46-56.

Morault P, Guillem F, Bourgeois M, Paty J (1998): Improvement predictors in obsessive-compulsive disorder. An event-related potential study. *Psychiatry Research* 81, 87-96.

Moritz S, Birkner C, Kloss M, Jacobsen D, Fricke S, Bothern A, Hand I (2001): Impact of comorbid depressive symptoms on neuropsychological performance in obsessive-compulsive disorder. *Journal of abnormal psychology* 110, 653-657.

Nelson E, Early TS, & Haller JW (1993): Visual attention in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research* 49, 183–196.

Nelson E, Rice J, Rochberg N, Endicott J, Coryell W, Akiskal H (1995): Affective illness in family members and matched controls. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 91:146-151.

Nestadt G, Bienvenu OJ, Cai G, Samuels J, Eaton WW (1998): Incidence of obsessive-compulsive disorder in adults. *Journal of Nervous and Mental Disease* 186(7), 401-406.

Oldfield RC (1971): The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9, 97-113.

Ogai M, Iyo M, Mori N, Takei N (2004): A right orbitofrontal region and OCD symptoms: a case report. *Acta Psychiatr Scand* 110: 1–3. Blackwell Munksgaard 2004.

Ortiz AT, Perez-Serrano JM, Zaglul ZC, Coullaut GJ, Coullaut GR, Criado RJ (2002): P300 clinical utility in major depression. *Actas Esp Psiquiatr*. 30(1):1-6.

Pauls DL, Towbin KE, Leckman JF, Zehner GE, Cohen DJ (1986): Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder : evidence supporting a genetic relationship. *Archives of General Psychiatry* 43:1180-2.

Peterson BS, Skudlarski P, Anderson AW, Zhang H, Gatenby JC, Lacadie CM, Leckman JF, Gore JC (1998): A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 55:326-333.

Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R (1974): Human auditory evoked potentials. I: evaluation of components. *Electroencephalographic Clinical Neurophysiology* 36:179-190.

Picton TW, Hillyard SA, Krausz HI, Galambos R (1974): Human auditory evoked potentials. II: effects of attention. *Electroencephalographic Clinical Neurophysiology* 36: 191-199.

Picton TW (1992): The P300 wave of the human event –related potential. *Journal of Clinical Neurophysiology* 9 (4): 456-497.

Polich J (1989): P300 from a passive auditory paradigm. *Electroencephalographic Clinical Neurophysiology* 74: 312-320.

Portin R, Kovalainen T, Polo-Kantola P, Revonsuo A, Müller K, Matikainen E (2000): Does P3 reflect attentional or memory performances, or cognition more generally? *Scandinavian Journal of Psychology* 41, 31-40.

Pringsheim T M, Budman CL (2005): The natural history of Gilles de la Tourette Syndrome. In: Kurlan, R., *Handbook of Tourette's Syndrome and Related Tic and Behavioral Disorders*. pp. 23-38. 2<sup>nd</sup> Edition. Marcel Dekker, New York.

Pujol J, Torres L, Deus J, Cardoner N, Piffare J, Capdevila A, Vallejo J, (1999): Functional magnetic resonance imaging study of frontal lobe activation during word generation in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 45, 891-897.

Purcell R, Maruff P, Kirios M, Pantelis C (1998): Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. *Biological Psychiatry* 43, 348-357.

Rasmussen SA, Eisen JL, Pato MT (1993): Current issues in the pharmacologic management of obsessive-compulsive disorder. *Journal of Clinical Psychiatry* 54:6 (suppl): 4-9.

Rasmussen SA & Eisen JL (1998): The epidemiology and clinical features of obsessive compulsive disorder; in Jenike MA, Baer L, Minichiello WE (eds): *Obsessive-Compulsive Disorders: Practical Management*, ed 3. St. Louis, Mosby, p 12-43.

Rauch SL, Jenike MA (1993): Neurobiological models of obsessive-compulsive disorder. *Psychosomatics* 34(1): 20-32.

Rauch SL, Jenike MA, Alpert NM, Baer L, Breiter HC, Savage CR, Fischman AJ (1994): Regional cerebral blood flow measured during symptom provocation in obsessive-compulsive disorder using oxygen 15-labeled carbon dioxide and positron emission tomography. *Archives of General Psychiatry* 51: 62-70.

Rauch SL, van der Kolk, Fiesler, Alpert, Orr, Savage, et al (1996): A symptom provocation study of posttraumatic stress disorder using positron emission tomography and script-driven imagery. *Arch Gen Psychiatry* 53: 380-387.

Rauch SL, Savage CR, Alpert NM, Daugherty D, Kendrick A, Curran T et al. (1997): Probing striatal function in obsessive-compulsive disorder: a PET study of implicit sequence learning. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience* 9: 568-73.

Rauch SL, Whalen PJ, Shin LM, McInerney SC, Macklin ML, Lasko NB, et al (2001): Exaggerated amygdala response to masked fearful vs. happy facial stimuli in posttraumatic stress disorder: A functional MRI study. *Biol Psychiatry* 47: 769–776.

Riddle MA, Rasmussen AM, Woods SW, Hoffer PB (1992): SPECT Imaging of cerebral blood flow in Tourette Syndrome. *Advances in Neurology* (58) (p 207-211).

Roth Robert M (11/12/2005): OCD and the brain: Imaging symptoms and cognition. Invited lecture at the *3rd Annual Meeting of the Quebec Obsessive Compulsive Foundation*, Montreal.

Rosenberg DR, Keshavan MS, O'Hearn KM, Dick EL, Bagwell WW, Seymour AB et al (1997): Frontostriatal measurement in treatment-naive children with obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 54: 824 – 830.

Rubin RT, Villaneuva-Meyer J, Ananth J, Trajmar PG, Mena I (1992): Regional xenon 133 cerebral blood flow and cerebral technetium TC 99m- HMPAO uptake in unmedicated patients with obsessive-compulsive disorder and matched normal control subjects: determination by high-resolution single-photon emission computed tomography. *Archives of General Psychiatry* 49:695-702.

Sanders AF (1983): Towards a model of stress and human performance. *Acta Psychologica* 53: 61-97.

Sanz M, Molina V, Martin-Loeches M, Calcedo A, Rubia FJ (2001): Auditory event related potential and serotonin reuptake inhibitor treatment in obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Research* 101:75-81.

Savage CR, Weilburg JB, Duffy FH, Baer L, Shera DM, Jenike MA (1994): Low level sensory procession in obsessive-compulsive disorder: An evoked potential study. *Biol Psychiatry* 35:247-252.

Saxena S, Brody AL, Schwartz JM, Baxter LR, (1999): Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *British Journal of Psychiatry* Suppl 1 (35), 26-37.

Schmidtke K, Schorb A, Winkelmann G, Hohagen F (1998): Cognitive frontal lobe dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry* 43 (9), 666-673.

Schultz RT, Carter AS, Gladstone M, Scahill L, Leckman J E, Peterson B S, Zhang H, Cohen DJ, Pauls D (1998): Visual-Motor Integration Functioning in Children With Tourette Syndrome. *Neuropsychology* (12) 1: 134-145.

Shapiro AK, Shapiro ES, Young JG, Feinberg TE (1988): Gilles de la Tourette Syndrome. 2nd ed. New York, NY: Raven Press.

Shin LM, Kosslyn SM, McNally RJ, Alpert NM, Thompson WL, Rauch SL, et al (1997): Visual imagery and perception in posttraumatic stress disorder: A positron emission tomographic investigation. *Arch Gen Psychiatry* 54: 233-241.

Singer Harvey S (1997): Neurobiology of Tourette Syndrome. *Neurologic Clinics of North America* (15) 2: 0733-8619.

Smith ME, Halgren E, Sokolik M, Baudena P, Musolino A, Liegeois-Chauvel C, Chauvel P (1990): The intracranial topography of the P3 event-related potential elicited during auditory oddball. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 76, 235-248.

Stein T, Moritz C, Quigley M, Cordes D, Haughton V, and Meyerand E (2000): Functional connectivity in the thalamus and hippocampus studied with functional MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 21: 1397-1401.

Stern E, Silbersweig DA, Chee KY, Holmes A, Robertson MM, Trimble M, Frith CD, Frackowiak RSJ, Dolan RJ (2000): A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry* 57(8): 741-748.

Stoetter B, Braun AR, Randolph C, Gernert J, Carson RE, Herscovitch P, Chase TN (1992): Functional neuroanatomy of Tourette syndrome: Limbic-motor interactions studied with FDG-PET. *Adv Neurol* 58: 213-226.

Summerfeldt LJ, Richter MA, Antony MM, Swinson RP (1999): Symptom structure in obsessive-compulsive disorder: a confirmatory factor-analytic study. *Behaviour Research and Therapy* (4): 297-312.

Swanwick GR, Rowan M, Coen RF, O'Mahony D, Lee H, Lawlor BA, Walsh JB, Coakley D (1996): Clinical application of electrophysiological markers in the differential diagnosis of depression and very mild Alzheimer's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 60(1):82-6.

Swedo SE, Rapaport JL, Cheslow DL, Leonard HL, Ayoub EM, Hosier DM, Wald ER (1989): High prevalence of obsessive-compulsive symptoms in patients with Sydenham's chorea. *American Journal of Psychiatry* 146: 246-9.

Swedo SE, Rapaport JL (1989): Phenomenology and differential diagnosis of obsessive compulsive disorder in children and adolescent. In : Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. Rapaport ed, *American Psy Press Inc.*, Washington: 13-33.

Swerdlow NR & Young AB (2001): Neuropathology in Tourette syndrome: an update. *Basic Neuroscience* ed. Cohen Donald j.

Szeszko PR, Robinson D, Alvir J, Ma J, Bilder RM, Lencz T, Ashtari M, Wu H, Bogerts B (1999): Orbital frontal and amygdala volume reductions in obsessive-compulsive disorder. *Archives of General Psychiatry* 56, 913-919.

Towey J, Bruder G, Hollander E, Friedman D, Erhan H, Liebowitz M, Sutton S (1990): Endogenous event-related potentials in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 28: 92-98.

Towey J, Bruder G, Tenke C, leite P, DeCaria C, Friedman D, Hollander E (1993): Event-related potential and clinical correlates of neurodysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 49: 167-181.

Vandoolaeghe E, van Hunsel F, Nuyten D, Maes M (1998): Auditory event related potentials in major depression: prolonged P300 latency and increased P200 amplitude. *J Affect Disord*. 48(2-3): 105-13.

Verleger R (1988): Event related potentials and cognition: a critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3. *Behavioral Brain Sciences* 11: 343-56.

Wolach I & Pratt H (2001): Clarifying the Mode of Short Term Memory Encoding using Evoked Potentials in a Memory Task with Distractions. *Clin. Neurophysiol.*; 112: 186-197.

Zielinski CM, Taylor MA, Juzwin KR (1991): Neuropsychological deficits in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychiatry, Neuropsychology and Behavioral Neurology* 4: 110–26.

Zohar AH (1999): The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America* 8(3), 445-460.

Yamazaki T, Kamijo K, Kiyuna T, Takaki Y, Kuroiwa Y (2001): Multiple dipole analysis of visual event-related potentials during oddball paradigm with silent counting. *Brain Topogr* 13: 161-168.

Yoshiura T, Zhong J, Shibata DK, Kwok WE, Shrier DA, Numaguchi Y (1999): Functional MRI study of auditory and visual oddball tasks. *Neuroreport* 10: 1683–1688.

## **ANNEXE**

### **Annexe I.**

Comparaison des PÉC dans la condition rare – sur les électrodes frontales

### **Annexe II.**

Comparaison des PÉC dans la condition rare – sur les électrodes centro-temporales.

### **Annexe III.**

Comparaison des PÉC dans la condition rare – sur les électrodes pariéto-occipitales

### **Annexe IV.**

Comparaison des PÉC dans la condition fréquente – sur les électrodes frontales

### **Annexe V.**

Comparaison des PÉC dans la condition fréquente – sur les électrodes centro-temporales

### **Annexe VI.**

Comparaison des PÉC dans la condition fréquente – sur les électrodes pariéto-occipitales

### **Annexe VII.**

Tableau de corrélations entre les variables cliniques et l'amplitude P300 – condition rare

### **Annexe VIII.**

Tableau de corrélations entre les variables cliniques et l'amplitude P300 – condition fréquente

**Annexe IX.**

Tableau de corrélations entre les variables cliniques et la latence P300 –  
condition rare

**Annexe X.**

Tableau de corrélations entre les variables cliniques et la latence P300 –  
condition fréquente

**Annexe XI.**

Tableau MANOVA reflétant les effets principaux et les interactions significatives  
– Amplitude et Latence P300

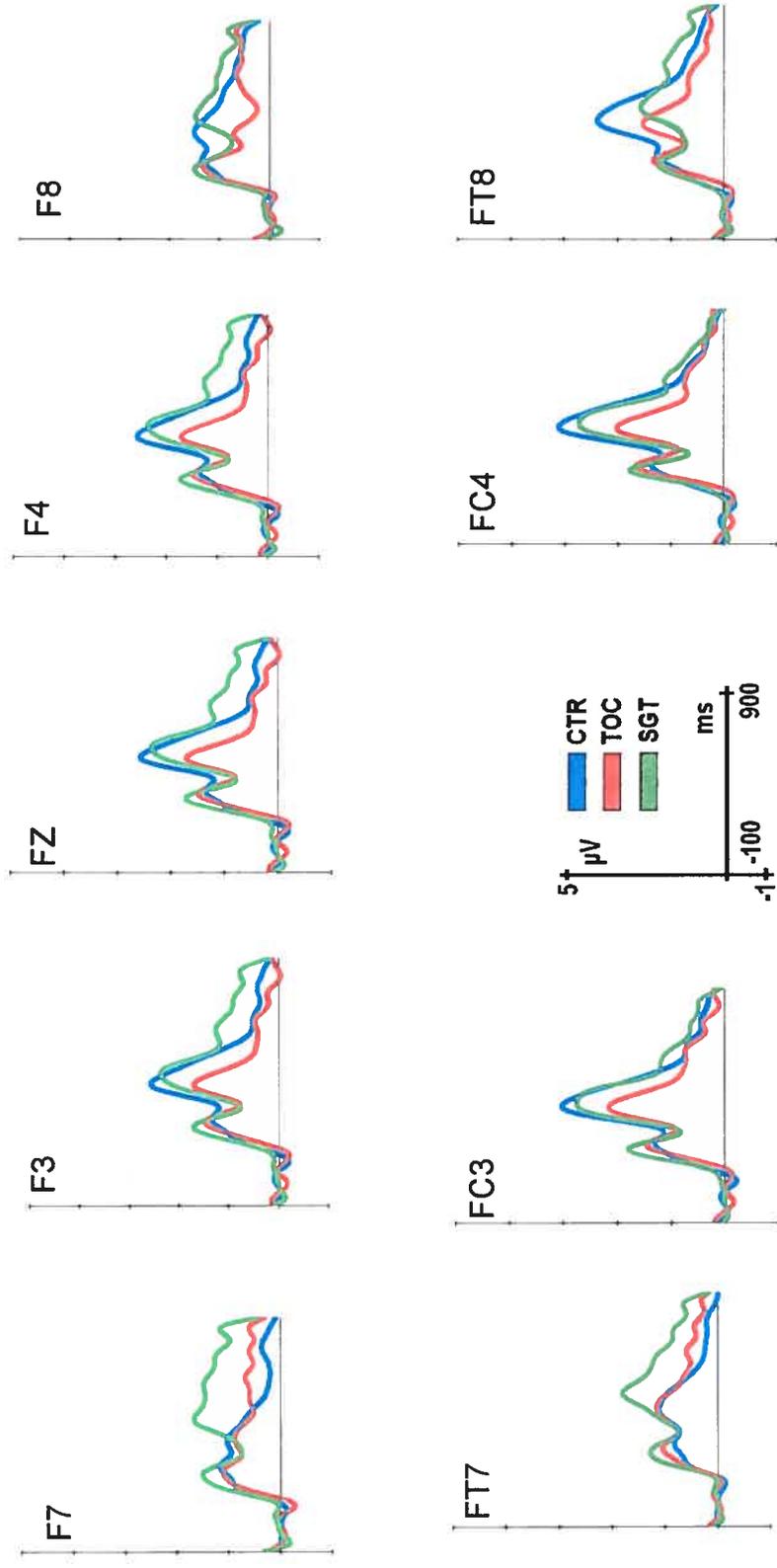
**Annexe XII.**

Tableau MANOVA reflétant les effets principaux et les interactions significatives  
– Amplitude et Latence P200

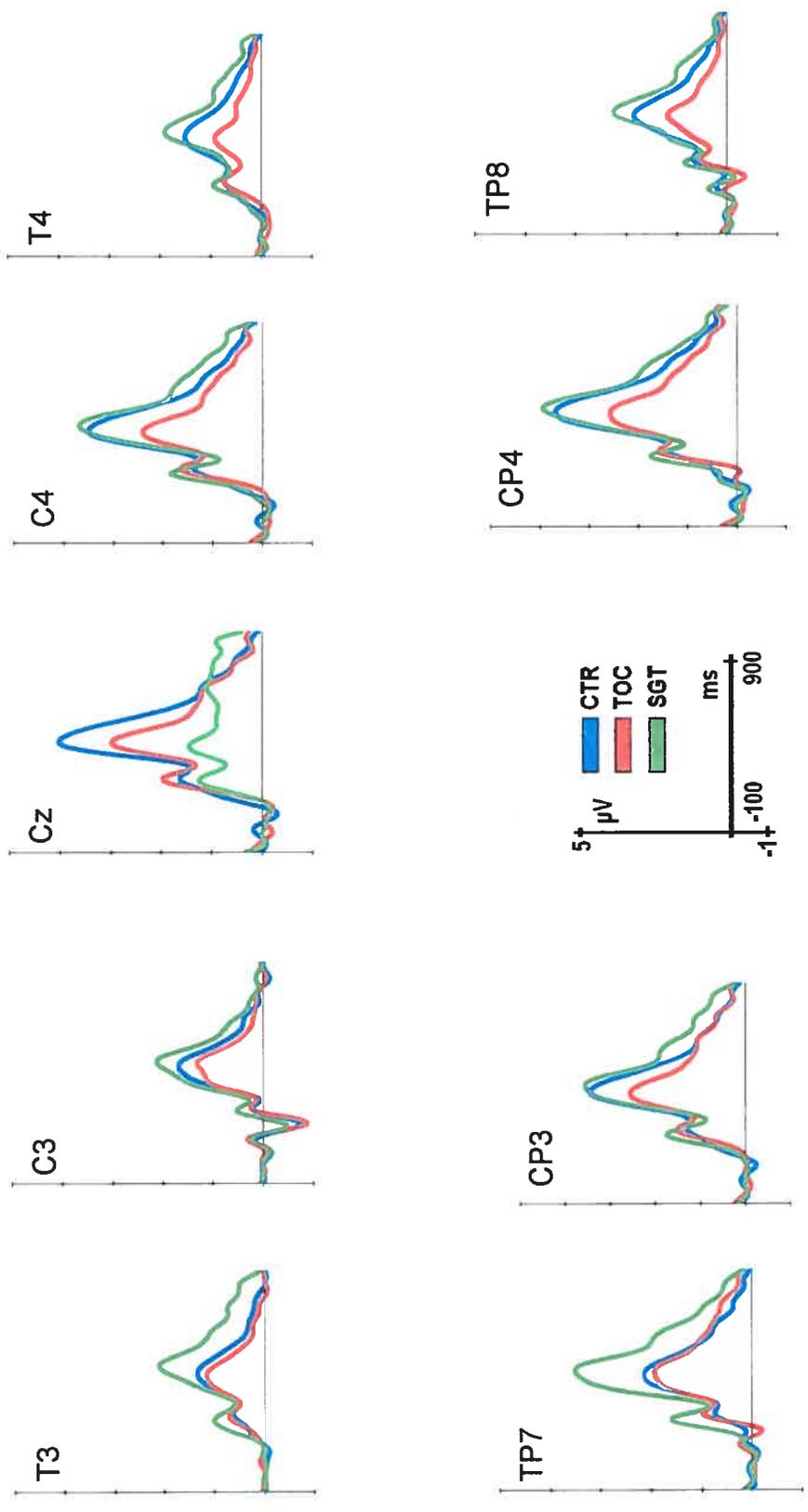
**Annexe XIII.**

Tableau MANOVA reflétant les effets principaux et les interactions significatives  
– Amplitude et Latence N200

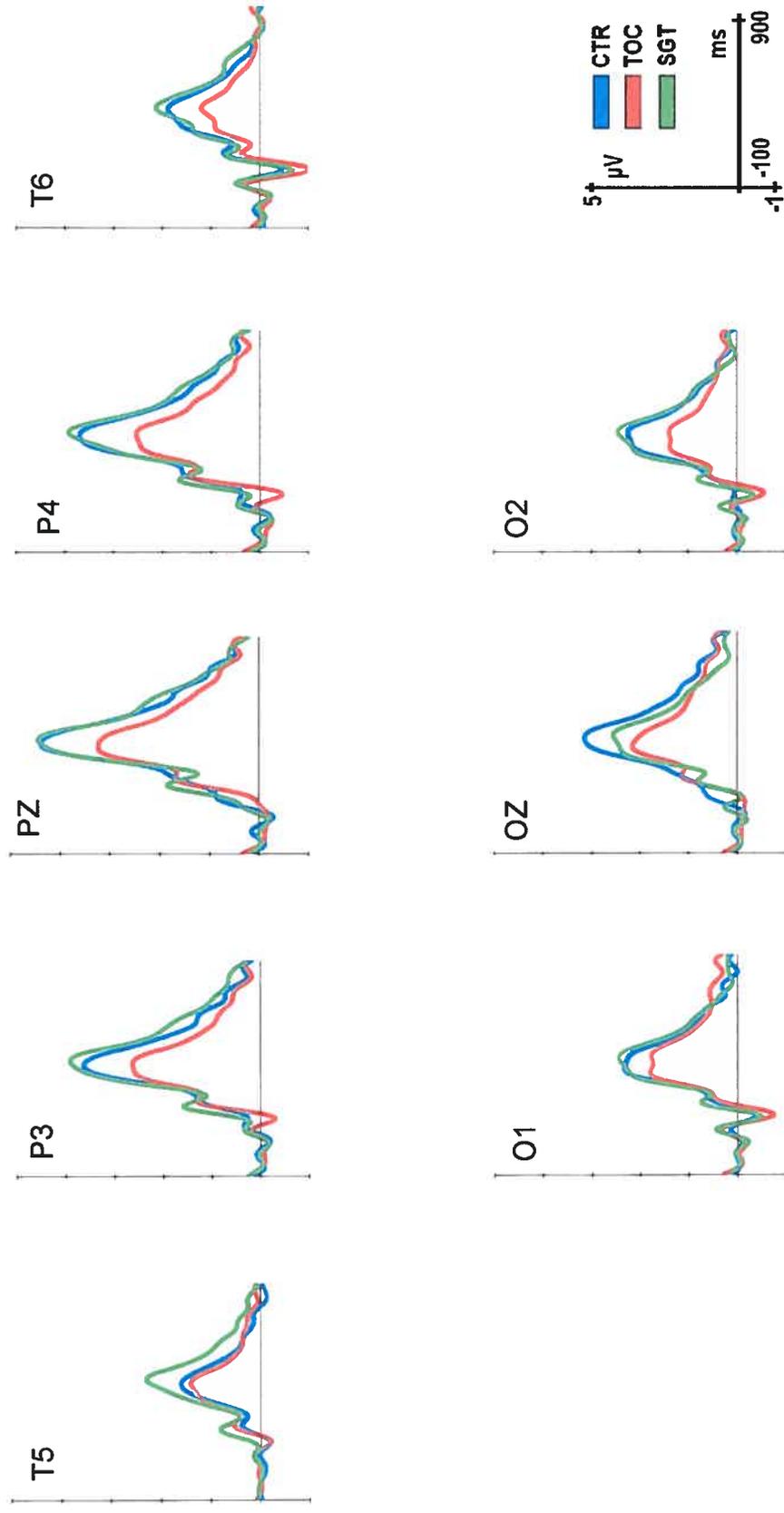
**Annexe I. Comparaison des PÉC dans la condition rare – sur les électrodes frontales**



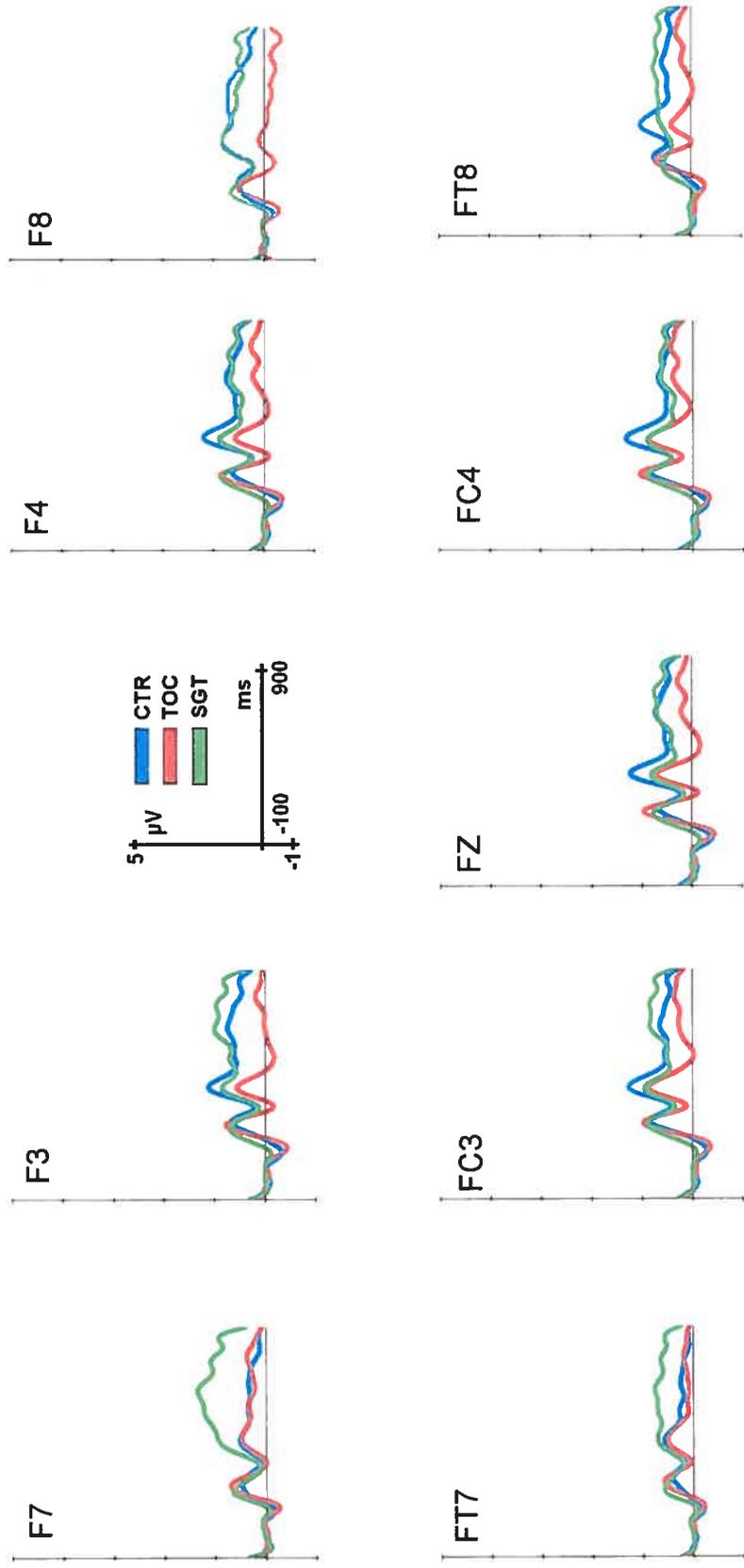
**Annexe II.** Comparaison des PÉC dans la condition rare – sur les électrodes centro-temporales



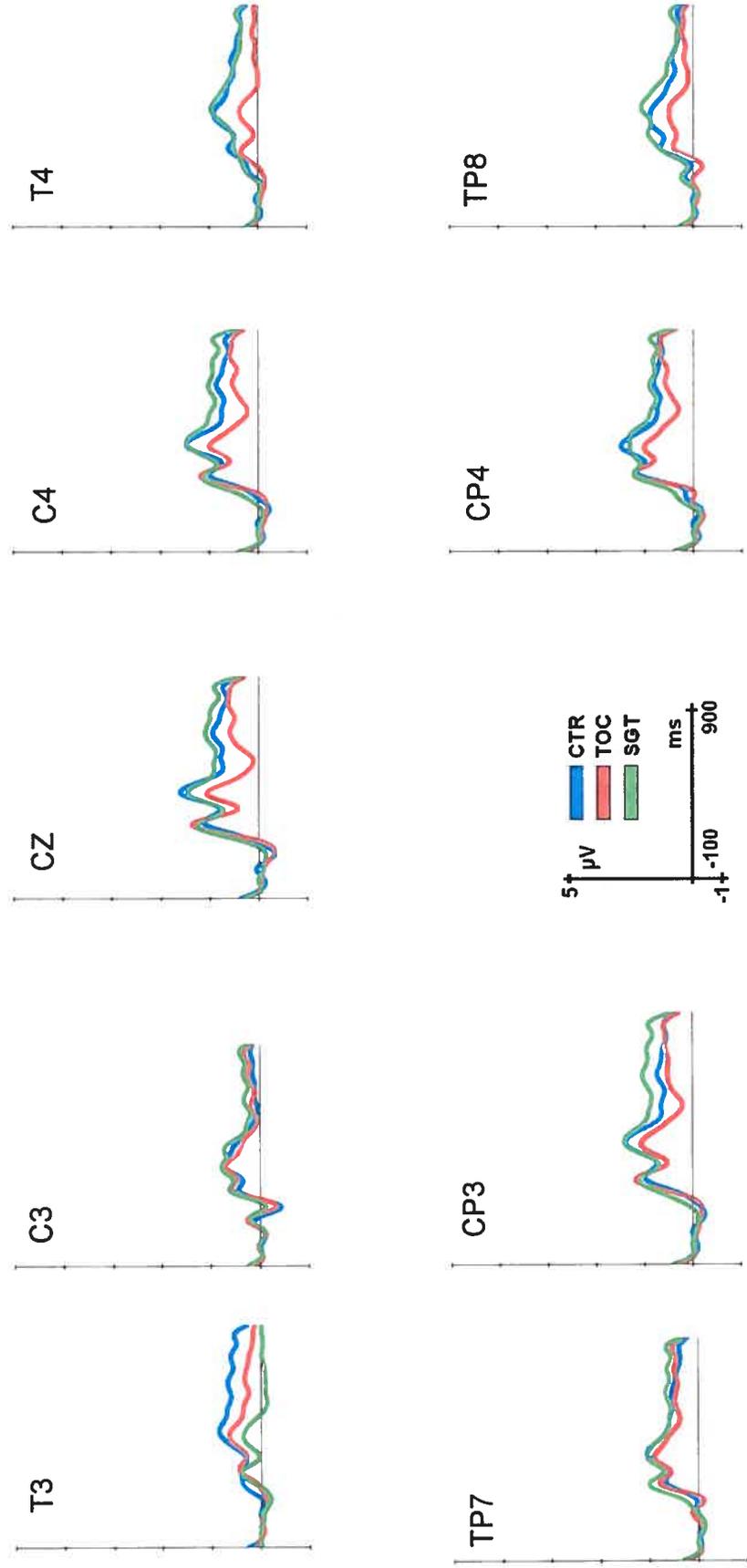
**Annexe III.** Comparaison des PÉC dans la condition rare – sur les électrodes pariéto-occipitales



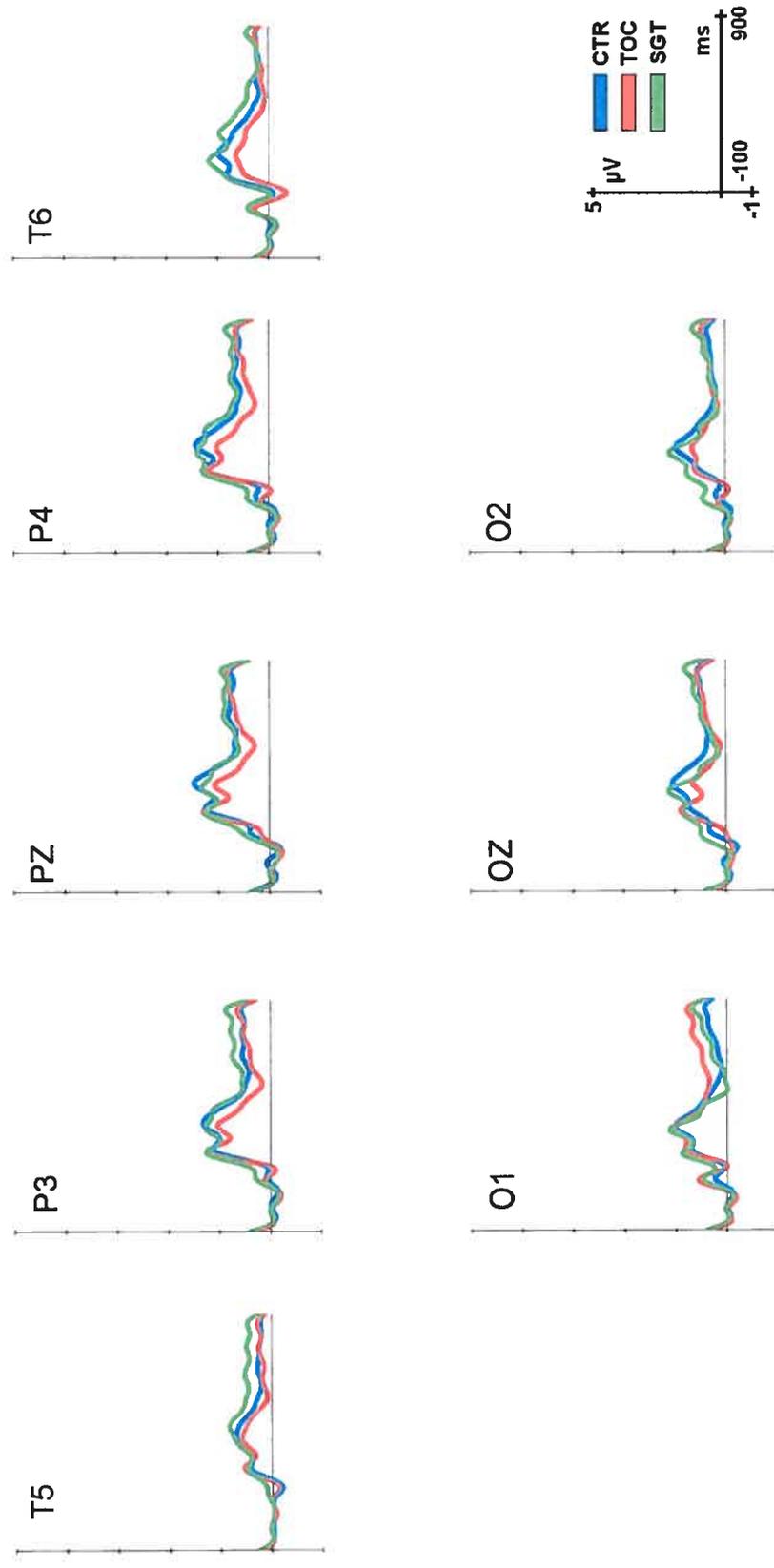
**Annexe IV. Comparaison des PÉC dans la condition fréquente – sur les électrodes frontales**



**Annexe V.** Comparaison des PÉC dans la condition fréquente – sur les électrodes centro-temporales



**Annexe VI.** Comparaison des PÉC dans la condition fréquente – sur les électrodes pariéto-occipitales



Annexe VII . Tableau de corrélations entre les variables cliniques et l'amplitude P300 – condition rare

Variables indép.	Y-BOCS		Obsessions		Compulsions		Beck Anxiété		Beck Dépression		Inventaire de Padova-SG	
	CCS	p	CCS	p	CCS	p	CCS	p	CCS	p	CCS	p
CCS / (sig.) Électrode												
Fz	-0.306	*			-0.308	*	-0.430	**	-0.325	*	-0.332	*
Cz	-0.372	**	-0.371	**	-0.335	*	-0.457	**	-0.310	*	-0.373	**
Pz	-0.337	*	-0.322	*	-0.311	*					-0.380	**
Oz									-0.319	*	-0.321	*
F7												
F3							-0.448	**	-0.357	**	-0.357	**
FT7												
FC3	-0.321	*	-0.303	*	-0.312	*	-0.458	**	-0.340	*	-0.363	**
T3												
C3												
TP7												
CP3	-0.330	*	-0.322	*	-0.302	*	-0.461	**	-0.316	*	-0.360	**
T5								**				
P3	-0.319	*	-0.300	*	-0.301	*		**	-0.337	*	-0.353	*
O1												
F8												
F4	-0.338	*	-0.320	*	-0.332	*	-0.387	**			-0.360	**
FT8												
FC4	-0.339	*	-0.320	*	-0.326	*	-0.390	**	-0.327	*	-0.384	**
T4	-0.318	*	-0.305	*	-0.317	*	-0.393	**	-0.405	**	-0.339	*
C4	-0.409	**	-0.401	**	-0.378	**	-0.498	**	-0.384	**	-0.410	**
TP8	-0.315	*			-0.314	*	-0.370	**	-0.388	**	-0.310	*
CP4	-0.357	**	-0.336	*	-0.340	*	-0.389	**	-0.350	**	-0.363	**
T6	-0.346	*	-0.325	*	-0.329	*			-0.303	*	-0.354	*
P4	-0.308	*			-0.315	*	-0.319	*	-0.330	*		
O2									-0.340	*		

CCS – coefficient de corrélation de Spearman

Sig. – signification (p); \*\*p< .01; \* p< .05

**Annexe VIII . Tableau de corrélations entre les variables cliniques et l'amplitude P300 – condition fréquente**

Variables indép.	Y-BOCS		Obsessions		Compulsions		Beck Anxiété		Beck Dépression		Inventaire de Padova-SG	
	CCS	p	CCS	p	CCS	p	CCS	p	CCS	p	CCS	p
CCS (sig.)												
Électrode												
Fz												
Cz							-0.380	**				
Pz							-0.334	*				
Oz											-0.306	*
F7												
F3												
FT7												
FC3												
T3							-0.315	*				
C3												
TP7												
CP3							-0.329	*				
T5												
P3							-0.347	*				
O1												
F8	-0.345	*	-0.357	**	-0.345	*	-0.391	**				
F4												
FT8												
FC4												
T4	-0.381	**					-0.393	**				
C4									-0.391	**		
TP8									-0.335	*		
CP4									-0.385	**		
T6												
P4									-0.334	*		
O2												

CCS – coefficient de corrélation de Spearman  
 Sig. – signification (p); \*\*p< .01; \* p< .05

Annexe IX. Tableau de corrélations entre les variables cliniques et la latence P300 – condition rare

Variables indép.	Y-BOCS		Obsessions		Compulsions		Beck Anxiété		Beck Dépression		Inventaire de Padova-SG	
	CCS	p	CCS	p	CCS	p	CCS	p	CCS	p	CCS	p
Électrode												
Fz												
Cz												
Pz												
Oz												
F7												
F3												
FT7												
FC3												
T3												
C3												
TP7												
CP3												
T5												
P3												
O1												
F8	0.351	**	0.343	*	0.339	*	0.367	**	0.347	*	0.409	*
F4												
FT8												
FC4												
T4												
C4											0.339	*
TP8												
CP4												
T6												
P4												
O2												

CCS – coefficient de corrélation de Spearman

Sig. – signification (p); \*\*p< .01; \* p< .05

Annexe X. Tableau de corrélations entre les variables cliniques et la latence P300 – condition fréquente

Variables indép.	Y-BOCS		Obsessions		Compulsions		Beck Anxiété		Beck Dépression		Inventaire de Padova-SG	
	CCS	p	CCS	p	CCS	p	CCS	p	CCS	p	CCS	p
CCS (sig)												
Électrode												
Fz												
Cz												
Pz												
Oz											0.415	**
F7												
F3												
FT7												
FC3												
T3												
C3												
TP7												
CP3												
T5											0.395	**
P3												
O1											0.302	*
F8												
F4												
FT8												
FC4												
T4												
C4												
TP8	-0.321	*	-0.304	*	-0.332	*						
CP4												
T6												
P4												
O2												

CCS – coefficient de corrélation de Spearman

Sig. – signification (p); \*\*p<.01; \* p<.05

Annexe XI.

Tableau MANOVA reflétant les effets principaux et les interactions significatives – Amplitude et Latence P300

26 Électrodes	AMPLITUDE P300 (300 - 800ms)			
	MANOVA GÉNÉRALE		MANOVA SPÉCIFIQUE	
	Contrôle - TOC - SGT	Contrôle - TOC	Contrôle - SGT	TOC - SGT
Groupe		<i>F(1, 28) = 8.3</i>		0.07
Condition	<b>F(1,42) = 194,23</b>	<b>F(1, 28) = 154.99</b>	<b>F(1, 28) = 145.24</b>	<b>F(1, 28) = 100.49</b>
Condition x Groupe		<i>F(1, 28) = 4.69</i>		
Électrode	<b>F(5.30, 222.84) = 34.49</b>	<b>F(4.98, 139.70) = 2.14</b>	<b>F(4.63, 129.75) = 26.49</b>	<b>F(4.63, 129.84) = 15.68</b>
Électrode x Groupe				
Condition x Électrode	<b>F(5.49, 216.49) = 41.88</b>	<b>F(5.28, 147.93) = 29.91</b>	<b>F(4.76, 133.45) = 1.94</b>	<b>F(5.14, 144.04) = 22.65</b>
Condition x Élect x Groupe	<i>F(10.97, 230.92) = 2.03</i>	<i>F(5.28, 147.93) = 2.40</i>		
	<b>LATENCE P300</b>			
Groupe		<i>F(1,28) = 3.97</i>		
Condition				
Condition x Groupe				
Électrode	<b>F(6.38, 267.94) = 7.62</b>	<b>F(5.46, 153.03) = 5.34</b>	<b>F(5.4, 151.22) = 4.81</b>	<b>F(5.83, 163.34) = 5.8</b>
Électrode x Groupe				
Condition x Électrode	<i>F(7.97, 334.89) = 2.63</i>		<i>F(6.63, 185.82) = 2.54</i>	<i>F(6.96, 194.97) = 2.41</i>
Condition x Élect x Groupe		<i>F(7.12, 199.586) = 2.28</i>		

En gras  $p < .001$

En italique  $p < .05$

**Annexe XII.**

Tableau MANOVA reflétant les effets principaux et les interactions significatives – Amplitude et Latence P200

<b>AMPLITUDE P200 (100 - 300ms)</b>				
	MANOVA GÉNÉRALE		MANOVA SPÉCIFIQUE	
	Contrôle - TOC - SGT	Contrôle - TOC	Contrôle - SGT	TOC - SGT
<b>Groupe</b>				
<b>Condition</b>	<b>F(1, 42) = 26.69</b>	<b>F(1, 28) = 15.43</b>	<b>F(1, 28) = 17.15</b>	<b>F(1, 280) = 15.09</b>
<b>Condition x Groupe</b>				
<b>Électrode</b>	<b>F(5.33, 224.05) = 24.20</b>	<b>F(4.38, 122.87) = 14.85</b>	<b>F(4.37, 122.45) = 15.99</b>	<b>F(4.99, 139.9) = 14.33</b>
<b>Électrode x Groupe</b>				
<b>Condition x Électrode</b>	<b>F(7.09, 298.09) = 16.99</b>	<b>F(4.42, 124.01) = 15.57</b>	<b>F(5.82, 162.94) = 9.76</b>	<b>F(6.1, 171) = 12.73</b>
<b>Condition x Élect x Groupe</b>		<b>F(4.42, 124.01) = 2.70</b>		
<b>LATENCE P200</b>				
<b>Groupe</b>				
<b>Condition</b>	<b>F(1, 42) = 4.6</b>	<b>F(1, 28) = 8.05</b>		
<b>Condition x Groupe</b>				<b>F(1, 28) = 6.76</b>
<b>Électrode</b>	<b>F(8.38, 352.11) = 4.95</b>	<b>F(6.83, 191.42) = 4.59</b>	<b>F(8.41, 235.66) = 2.54</b>	<b>F(7.12, 199.39) = 3.78</b>
<b>Électrode x Groupe</b>				
<b>Condition x Électrode</b>	<b>F(9.14, 384.12) = 3.53</b>	<b>F(8.36, 234.25) = 2.91</b>		<b>F(7.24, 202.89) = 3.54</b>
<b>Condition x Élect x Groupe</b>		<b>F(8.36, 234.25) = 2.03</b>		

**En gras**       $p < .001$

*En italique*       $p < .05$

**Annexe XIII.**

Tableau MANOVA reflétant les effets principaux et les interactions significatives – Amplitude et Latence N200

		<b>AMPLITUDE N200 (100 - 300ms)</b>			
		MANOVA GÉNÉRALE		MANOVA SPÉCIFIQUE	
		Contrôle - TOC - SGT	Contrôle - TOC	Contrôle - SGT	TOC - SGT
<b>Groupe</b>			0.08		
<b>Condition</b>		<i>F(1, 42) = 4.6</i>		<i>F(1,28) = 4.36</i>	
<b>Condition x Groupe</b>					
<b>Électrode</b>		<i>F(5.8, 243.93) = 7.53</i>	<i>F(5.15, 144.25) = 6.97</i>	<i>F95.49, 153.82) = 5.27</i>	<i>F(5.7, 159.84) = 4.21</i>
<b>Électrode x Groupe</b>					
<b>Condition x Électrode</b>		<i>F(6.09, 255.87) = 11.14</i>	<i>F(6.19, 173.5) = 12.12</i>	<i>F(5.19, 145.4) = 6.76</i>	<i>F(5.08, 142.27) = 5.52</i>
<b>Condition x Élect x Groupe</b>					
<b>LATENCE N200</b>					
<b>Groupe</b>					
<b>Condition</b>					
<b>Condition x Groupe</b>					
<b>Électrode</b>		<i>F(96.85, 287.78) = 10.66</i>	<i>F(5.97, 167.21) = 6.78</i>	<i>F(6.84, 191.72) = 7.7</i>	<i>F(5.78, 161.870) = 7.39</i>
<b>Électrode x Groupe</b>					
<b>Condition x Électrode</b>		<i>F(9.48, 398.54) = 3.41</i>	<i>F(8.21, 230.03) = 2.69</i>	<i>F(8.87, 248.59) = 2.98</i>	<i>F(7.96, 223.120) = 2.24</i>
<b>Condition x Élect x Groupe</b>					

**En gras**       $p < .001$

*En italique*       $p < .05$