

Direction des bibliothèques

AVIS

Ce document a été numérisé par la Division de la gestion des documents et des archives de l'Université de Montréal.

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

This document was digitized by the Records Management & Archives Division of Université de Montréal.

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

Électrophysiologie cognitive et motrice du syndrome Gilles de la Tourette

par
Geneviève Thibault

Département de psychologie
Faculté des arts et des sciences

Thèse présentée à la Faculté des arts et des sciences
en vue de l'obtention du grade de
Philosophiae Doctor (Ph.D.)
en psychologie recherche et intervention
option neuropsychologie clinique

Février 2009

© Geneviève Thibault, 2009



Université de Montréal
Faculté des études supérieures

Cette thèse intitulée :
Électrophysiologie cognitive et motrice du syndrome Gilles de la Tourette

présentée par :
Geneviève Thibault

a été évaluée par un jury composé des personnes suivantes :

Michelle McKerral
président-rapporteur

Kieron O'Connor
directeur de recherche

Marc Lavoie
co-directeur de recherche

Dave St-Amour
membre du jury

Robert Roth
examineur externe

Jean-Pierre Bonin
représentant du doyen de la Faculté des études supérieures

Résumé

Le syndrome Gilles de la Tourette (SGT) se caractérise par des tics moteurs et sonores. L'hypothèse la plus répandue sur l'étiologie des tics propose une mauvaise régulation de l'activité des circuits impliquant les noyaux gris centraux et leurs projections vers le cortex préfrontal et moteur. Les conséquences fonctionnelles cognitives et motrices de ces anomalies cérébrales demeurent mal connues.

Les potentiels évoqués constituent une mesure sensible des perturbations du traitement de l'information. Toutefois, l'inclusion de participants qui présentent des symptômes obsessionnels-compulsifs (SOC) comorbides a pu limiter leur spécificité. Dans un premier volet, nous avons caractérisé l'influence des SOC sur le profil cognitif des adultes atteints du SGT. Par la suite, nous avons étudié la chronométrie du traitement associé à la catégorisation, puis la planification, l'exécution et l'inhibition motrice, ce qui constitue un élément clé dans notre compréhension du SGT. Pour ce faire, nous avons enregistré les composantes P200 et P300 chez des participants atteints du SGT avec ou sans SOC, que nous avons comparés à un groupe atteint uniquement du trouble obsessionnel-compulsif et un groupe témoin, durant un oddball visuel. La P300 s'est avérée plus ample dans le groupe SGT. De façon similaire, on a observé une composante plus ample dans les régions postérieures dans le groupe SGT+SOC, ainsi qu'une atténuation antérieure, corrélée aux SOC. Dans le deuxième volet, nous avons enregistré les composantes P300, NGA, S-LRP et R-LRP chez des participants atteints du SGT et un groupe témoin, durant une tâche de compatibilité stimulus-réponse. Cette tâche nécessite une réponse de la main compatible ou incompatible avec le sens d'une flèche ou encore l'inhibition de la

réponse. Dans le groupe SGT, nous avons observé un délai de la latence de la P300 et une latence du S-LRP plus précoce dans la condition incompatible, reflétant un déplacement de l'effet d'interférence des processus de planification motrice vers les processus de catégorisation. Ceci pourrait indiquer une facilitation des commandes motrices, secondaire à une désinhibition des aires corticales pré-motrices. L'ensemble des résultats met en évidence la nécessité de considérer la comorbidité, en plus de souligner la présence des conséquences fonctionnelles cognitives et motrices, cohérente avec l'hypothèse neurobiologique du SGT.

Mots-clés : comorbidité; trouble obsessionnel-compulsif; traitement moteur; LRP; P200; P300; NGA; oddball; compatibilité stimulus-réponse

Abstract

Gilles de la Tourette syndrome (GTS) is characterized by motor and vocal tics. The most widespread hypothesis concerning the etiology of tics involves a deficit in the regulation of basal ganglia-premotor/prefrontal cortex circuits. However, the cognitive and motor functional consequences of this dysregulation are still poorly understood.

Event-related potentials form sensitive measures of discrete information processing anomalies. However, many previous studies have included participants presenting comorbid obsessive-compulsive symptoms (OCS) in addition to GTS, which could have reduced the specificity of their findings. On the one hand, we have tried to characterize the influence of OCS on the cognitive profile of adults with TS. On the other hand, we have studied chronometry of processing associated with categorization and motor planification, execution and inhibition, which constitutes a key factor in attaining a more comprehensive understanding of GTS. In the first part of our study, we recorded the P200 and P300 components with participants with TS, obsessive-compulsive disorder or TS with comorbid OCS (GTS+OCS) and a control group, using a visual oddball paradigm. P300 was bigger in the TS group. In a similar way, we found a posterior amplification in the GTS+OCS group, along with an anterior attenuation, correlated with OCS. We also recorded the P300, NGA, S-LRP and R-LRP components in a group of participants with GTS and a control group, using a stimulus-response compatibility paradigm. This paradigm requires participants to make a response with the hand congruent or incongruent with the direction of an arrow or give no response. We observed a latency delay for the P300 and a latency decrease for the S-LRP with incongruent trials, suggesting a displacement of the

interference effect from motor planning to categorization processes. This absence of interference effects on motor processes could indicate easier access of motor commands to processing systems, related to a premotor cortical overactivation.

In sum, our results point to the importance of considering comorbid disorders when studying TS, and underline the role cognitive and motor functional anomalies congruent with a neurobiological etiological hypothesis of TS.

Key words : comorbidity; obsessive-compulsive disorder; motor processing; LRP; P200; P300; NGA; oddball paradigm; stimulus-response compatibility

Table des matières

Résumé	iii
Abstract	v
Liste des tableaux	x
Liste des figures	xi
Liste des abréviations	xii
Remerciements	xiii
Chapitre I	
Introduction	1
1. Le syndrome Gilles de la Tourette	1
1.1 Historique.....	1
1.2 Sémiologie.....	1
1.3 Évolution.....	3
1.4 Prévalence.....	4
1.5 Qualité de vie et comorbidité.....	4
2. Modèle neurobiologique des comportements involontaires	6
2.1 Hypothèse d'une atteinte des circuits fronto-sous-corticaux dans le SGT.....	6
2.1.1 Évidences morphologiques et fonctionnelles.....	9
2.1.2 Chronicité des symptômes et plasticité cérébrale.....	11
2.2 Hypothèse d'une atteinte des circuits fronto-sous-corticaux dans le TOC.....	12
2.2.1 Évidences morphologiques et fonctionnelles.....	13
3. Fonctions cognitives et motrices dans le syndrome Gilles de la Tourette	13
3.1 Fonctions exécutives.....	14
3.2 Fonctions attentionnelles.....	16
3.3 Fonctions visuo-motrices.....	16
4. Les potentiels évoqués : marqueurs du traitement de l'information	18
4.1 Définition.....	18
4.2 Potentiels évoqués cognitifs dans le SGT et le TOC.....	19
4.2.1 Orientation de l'attention (P200).....	19
4.2.2 Évaluation des stimuli (P300).....	20
4.3 Potentiels évoqués moteurs dans le SGT.....	23
4.3.1 Sélection et exécution de la réponse (potentiel de latéralisation motrice).....	23
5. Bilan des connaissances et orientation de la recherche	25
6. Objectifs et hypothèses	27
6.1 Premier article : Effet de la comorbidité sur l'activité cérébrale des adultes atteints du SGT.....	27
6.1.1 Hypothèses sur la P200 et les processus attentionnels.....	28
6.1.2 Hypothèses sur la P300 et les processus de mise à jour du contexte en mémoire de travail.....	28
6.1.3 Hypothèses sur l'influence des symptômes comorbides sur le profil cognitif propre au SGT.....	29
6.2 Deuxième article : Chronométrie du traitement de l'information et activation motrice dans le SGT.....	29
6.2.1 Hypothèse sur le LRP et les processus de planification et d'exécution motrice.....	30
6.2.2 Hypothèse sur la sensibilité à l'interférence cognitive.....	31
6.2.3 Hypothèse sur la NGA et les processus d'inhibition motrice.....	31
6.2.4 Hypothèse sur la P300 et la catégorisation de l'information dans un contexte moteur.....	31

Chapitre II

Influence of comorbid obsessive-compulsive symptoms on brain event-related potentials in Gilles de la Tourette syndrome 32

1. Abstract.....	32
2. Introduction.....	33
3. Methods.....	35
3.1 Participants	35
3.2 Inclusion-exclusion criteria	36
3.3 Clinical assessment.....	36
3.4 Experimental assessment and recordings	40
3.4.1 Visual oddball paradigm.....	40
3.4.2 Electrophysiological recordings.....	41
3.4.3 EEG and ERP signal extraction	41
3.5 Statistical analysis.....	42
4. Results	42
4.1 Demographic and clinical results.....	42
4.2 Electrophysiological results.....	45
4.2.1 P200 component	45
4.2.2 P300 component	45
4.2.2.1 Anterior P300 amplitude	46
4.2.2.2 Posterior P300 amplitude	47
5. Discussion.....	52
5.1 Summary of main findings	52
5.2 Influence of obsessive-compulsive symptoms on ERP profile.....	52
5.3 Effect of Gilles de la Tourette syndrome on ERP profile.....	54
5.4 Possible influences of confounding variables.....	58
6. Conclusions.....	60

Chapitre III

Electrophysiological manifestations of stimulus evaluation, response inhibition and motor processing in Tourette syndrome patients 61

1. Abstract.....	61
2. Introduction.....	62
3. Methods.....	66
3.1 Participants	66
3.2 Procedure and experimental tasks	70
3.2.1 Stroop Color–Word Test.....	70
3.2.2 Stimulus–response compatibility paradigm	70
3.3 Electrophysiological recordings	71
3.4 EEG signal extraction	71
3.5 Statistical analysis.....	72
4. Results	74
4.1 Demographic and clinical evaluation	74
4.2 Behavior and performance.....	74

4.2.1	Stroop Color–Word Test.....	74
4.2.2	SRC paradigm.....	76
4.3	Electrophysiological results.....	78
4.3.1	The P300 component	78
4.3.2	The no-go anteriorization.....	81
4.3.3	Stimulus-locked LRP peak amplitude and onset latency	84
4.3.4	Response-locked LRP peak amplitude and onset latency	86
5.	Discussion.....	88
5.1	Behavioral performances.....	88
5.2	Stimulus evaluation and the parietal P300 component.....	89
5.3	Motor inhibition and the NGA	90
5.4	Motor activation and the lateralized-readiness potentials.....	91
5.5	Limitations and future directions.....	93
6.	Conclusion.....	94
Chapitre IV		
Conclusion		
		95
1.	Synthèse des résultats	95
2.	Effet de la comorbidité sur l’activité cérébrale des adultes atteints du syndrome Gilles de la Tourette..	97
2.1	Régulation cognitive dans le SGT	97
2.2	Controverse dans la littérature sur le SGT.....	100
2.3	Influence des symptômes TOC sur le profil neurocognitif propre au SGT	101
2.3.1	Anomalies cognitives spécifiques au TOC	101
2.3.2	Résultats du groupe SGT+SOC	103
2.3.3	Nature du SGT avec symptômes obsessionnels-compulsifs	105
2.3.4	Limites	107
3.	Chronométrie du traitement de l’information et activation motrice dans le syndrome Gilles de la Tourette.....	109
3.1	Suractivation corticale et interférence motrice dans le SGT.....	109
3.2	Interférence cognitive dans le SGT	113
3.3	Catégorisation de l’information dans le SGT	114
3.4	Limites.....	116
4.	Discussion générale.....	118
Bibliographie générale.....		
		x
Annexe 1.....		
		xxiii
Annexe 2.....		
		xxiv

Liste des tableaux

Premier article

Table I	Demographic data	37
Table II	Clinical symptoms description and severity distribution	44
Table III	Medication taken by some of the participants of the OCD and GTS+OCS groups	39

Deuxième article

Table I	Mean and standard deviations for descriptive variables, including demographic and clinical variables	68
Table II	Description of past medication and the history of tic severity for each year	69
Table III	Data for behavioral and performance variables at the stimulus-response compatibility task	76

Liste des figures

Premier article

Figure 1	Illustration of the visual counting oddball task used in the current study	40
Figure 2	Oddball effect	48
Figure 3 A	Stimulus-locked ERP waveforms to non-target stimuli	49
Figure 3 B	Stimulus-locked ERP waveforms to target stimuli	50
Figure 3 C	Difference between target and non-target stimuli stimulus-locked ERP	51

Deuxième article

Figure 1	Performance in the three conditions of the Stroop Color-Word test	75
Figure 2	Illustration depicting the reaction times as a function of the condition in the stimulus-response compatibility task	77
Figure 3 a	Comparison of the stimulus-locked ERP between the GTS and the control groups in the compatible condition in the stimulus-response compatibility task	79
Figure 3 b	Comparison of the stimulus-locked ERP between the GTS and the control groups in the incompatible condition in the stimulus-response compatibility task	80
Figure 4 a	Sequential brain maps between 399 ms until 469 ms post-stimulus of the NGA in the control group	82
Figure 4 b	Sequential brain maps between 399 ms until 469 ms post-stimulus of the NGA in the GTS group	83
Figure 5	Illustration depicting the stimulus-locked LRP onset latency in function of the condition of the stimulus-response compatibility task	85
Figure 6	Grand average stimulus-locked LRP waveforms for incompatible, compatible and no-go conditions in the control group (a) and the GTS group (b)	86
Figure 7	Grand average response-locked LRP waveforms for incompatible and compatible conditions in the control group (a) and the GTS group (b)	87

Liste des abréviations

ADHD	<u>attention deficit hyperactivity disorder</u>
ADIS-IV	<u>anxiety disorders interview schedule for DSM-IV</u>
BAI	<u>Beck anxiety inventory</u>
BDI	<u>Beck depression inventory</u>
CSTC	cortico-striato-thalamo-cortical
DSM-IV-TR	<u>diagnostic and statistical manual of mental disorders IV-text revised</u>
EEG	<u>electroencephalogram</u>
EOG	<u>electro-oculogram</u>
ERP	<u>event-related potential</u>
fMRI	<u>fonctional magnetic resonance imaging</u>
GTS	<u>Gilles de la Tourette syndrome</u>
ISR	incompatibilité stimulus-réponse
LRP	<u>lateralized readiness potential</u> (voir potential de lateralisation motrice)
NGA	<u>no-go anteriority/no-go anteriorization</u>
OCD	<u>obsessive-compulsive disorder</u>
OCS	<u>obsessive-compulsive symptoms</u>
PDQ-4	<u>personality diagnostic inventory-4th edition</u>
R-LRP	<u>response-locked lateralized readiness potential</u>
RT	<u>reaction time</u>
SCWT	<u>Stroop color-word test</u>
SGT	syndrome Gilles de la Tourette
S-LRP	<u>stimulus-locked lateralized readiness potential</u>
SOC	symptômes obsessionnels-compulsifs
SRC	<u>stimulus-response compatibility</u>
STOP	<u>style of planning questionnaire</u>
TDA/H	trouble déficitaire de l'attention/hyperactivité
TOC	trouble obsessionnel-compulsif
TR	temps de réaction
TSGS	<u>Tourette syndrome global scale</u>
Y-BOCS	<u>Yale-Brown obsessive-compulsive scale</u>

Remerciements

Je voudrais remercier du fond du cœur toutes les personnes qui m'ont accompagnée au cours de cette aventure et sans qui tout cela n'aurait pas été possible....

Merci tout d'abord à tous les participants aux études pour leur temps et leur patience,

Merci à Marc pour avoir cru en moi et pour son immense disponibilité,

Merci à Kieron pour son support et pour avoir contribué à élargir mes connaissances,

Merci à Martine pour sa compétence, à Véronique pour son dévouement, à Maria-Teresa, Anne-Marie, Tine, Sophie, Cathy et France pour leur précieuse contribution et à toutes les autres personnes que j'ai eu le plaisir de côtoyer au centre de recherche Fernand-Seguin,

Merci à mes amies Marie-Claude, Christine et Corinne d'être des modèles de persévérance si inspirants,

Merci à ma famille et à Joan, Marie-Andrée et Julie et pour leur écoute compréhensive,

Merci à mon amoureux Reza pour sa patience infinie, son amour et ses encouragements constants,

Finalement, merci au Fonds de recherche en santé du Québec, aux Instituts de recherche en santé du Canada et à la Faculté des études supérieures et post-doctorales de l'Université de Montréal pour leur soutien financier.

Chapitre I

Introduction

1. Le syndrome Gilles de la Tourette

1.1 Historique

L'histoire médicale des troubles tics débute en 1825 avec la description, par Jean-Marc Gaspard Itard, du cas impressionnant de la marquise de Dampierre qui souffrait de contractions musculaires involontaires accompagnées de cris et de mots parfois grossiers (Itard, 1825). Soixante ans plus tard, le neurologue français Georges Gilles de la Tourette étayera cette description avec huit cas similaires de personnes atteintes de ce qu'il nommera la «maladie des tics convulsifs» (Gilles de la Tourette, 1885). Malgré les efforts de Gilles de la Tourette, le syndrome disparaîtra du champ de la neurologie et de la psychiatrie pendant de nombreuses années. Il faudra attendre la publication de la troisième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux, en 1980, pour voir réapparaître un intérêt pour le syndrome Gilles de la Tourette (SGT) (Leclerc, Forget, & O'Connor, 2008). Encore aujourd'hui, le syndrome est diagnostiqué selon des critères fortement inspirés par la description initiale des symptômes proposée par Gilles de la Tourette.

1.2 Sémiologie

De façon générale, les tics sont définis comme des contractions involontaires et répétitives de groupes de muscles fonctionnellement reliés. Ils peuvent être de nature simple ou complexe, c'est-à-dire impliquer un ou plusieurs groupes de muscles. Les tics moteurs simples sont des mouvements soudains, rapides et sans signification (ex. clignement de yeux, haussement d'épaules, secousse de la tête, etc.) qui affectent

Principalement les muscles du visage, de la tête et des membres supérieurs. Les tics moteurs complexes sont des séquences motrices plus coordonnées comme par exemple toucher, sentir, imiter un mouvement effectué par quelqu'un d'autre (échopraxie), etc. Les tics sonores simples les plus fréquents sont des bruits émis par la bouche ou le nez comme un reniflement, un grognement, un raclement de gorge, etc. Les tics sonores complexes ont un sens linguistique et peuvent être la répétition de mots ou de syllabes prononcées par la personne elle-même (palilalie) ou par quelqu'un d'autre (écholalie). La coprolalie, qui consiste en l'utilisation répétée et involontaire d'un langage grossier, est classifiée comme un tic sonore complexe mais demeure somme toute assez rare (voir O'Connor, 2005a, p.6). Les tics sont souvent précédés par une sensation «prémonitoire» prenant la forme d'un inconfort physique (tension, démangeaison, etc.) ou psychologique (Kane, 1994). La fréquence des tics peut être exacerbée dans certaines situations (ex. stress, ennui, etc.) et tend à s'atténuer dans d'autres (ex. activité physique, concentration intense, etc.).

La survenue de tics est relativement fréquente dans la population générale, particulièrement chez les enfants. Lorsque les tics apparaissent plusieurs fois par jour pour plus de 4 semaines consécutives, un diagnostic peut être posé. Parmi les «troubles habituellement diagnostiqués pendant la première enfance, la deuxième enfance ou l'adolescence», la quatrième édition du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM IV-TR: APA, 2000) distingue les tics transitoires, les tics chroniques et le SGT. Le diagnostic différentiel entre ces troubles est basé non seulement sur la persistance des tics dans le temps, mais également sur la distinction présumée entre les tics moteurs et sonores. Cette distinction, bien que remise en question par certains (voir Marcus & Kurlan, 2001), est toujours fortement ancrée dans le vocabulaire médical.

Selon le DSM IV, les tics transitoires et chroniques sont soit moteurs, soit sonores. Il s'agit d'un ou de plusieurs tics moteurs ou encore d'un ou de plusieurs tics sonores, sans que les deux types de tics apparaissent de façon concomitante. Si les tics se résorbent en 12 mois ou moins, on parlera d'un épisode de tics transitoires. Si les tics perdurent plus d'un an, on parlera de tics chroniques. Finalement, s'il y a présence de tics moteurs et sonores qui persistent plus d'un an, on diagnostiquera le SGT.

1.3 Évolution

Lorsqu'on examine rétrospectivement le décours temporel des symptômes chez les personnes qui ont reçu un diagnostic de SGT, on observe une évolution caractéristique. La fréquence des tics fluctue dans le temps, des périodes d'exacerbation succédant à des périodes de diminution, et ce même en l'absence d'intervention. La nature des tics se modifie également au fil du temps, un tic particulier pouvant disparaître après un certain temps et être remplacé par un autre.

De façon générale, les tics moteurs apparaissent en moyenne entre l'âge de 3 et 8 ans (Evidente, 2000; Leckman, 2002; Marcus & Kurlan, 2001). Viennent ensuite les tics sonores vers l'âge de 11 ans (voir Robertson, 2000), moment qui correspond à la période de sévérité maximale des symptômes (Bagheri, Kerbeshian, & Burd, 1999; Leckman, et al., 1998; Marcus & Kurlan, 2001). Vers la fin de l'adolescence, soit vers l'âge de 19 ou 20 ans, entre 50 et 85% des personnes voient l'intensité de leurs tics diminuer de façon marquée (Bagheri, Kerbeshian, & Burd, 1999; Bruun & Budman, 1997). Même si la majorité des personnes souffrant du SGT à l'enfance présentent encore des tics légers à l'âge adulte (Goetz, 1992), seulement 11 % d'entre eux rencontrent les critères diagnostics du SGT (Leckman, et al., 1998; Marcus & Kurlan, 2001).

1.4 Prévalence

Tel que mentionné précédemment, les tics sont un phénomène relativement fréquent. On estime que 5 à 20% de la population générale a, au cours de sa vie, présenté des tics transitoires ou des tics chroniques (Spessot, Plessen, & Peterson, 2004). Cette proportion varie de 6 à 28% chez les enfants ayant des besoins spéciaux (Comings, Hines, & Comings, 1990; Kurlan, Whitmore, Irvine, McDermott, & Como, 1994). Les études épidémiologiques récentes estiment la prévalence du SGT à environ 1% chez les enfants d'âge scolaire (entre 0,03% et 2,99% selon les études) (voir Oswald, 2005; Robertson, 2003; Scahill, Tanner, & Dure, 2001). Dans la population québécoise, O'Connor et collaborateurs rapportent une prévalence à vie de 8% (O'Connor, Loyer, Lesage, & Robillard, 1998). Le SGT est quatre fois plus fréquent chez les garçons que les filles (voir Robertson, 2003). Quoique le nombre d'études portant sur les adultes soit très limité, on estime la prévalence du SGT dans cette tranche de la population à 2,2 personnes sur 1000 chez les femmes et à 7,7 personnes sur 1000 chez les hommes (Burd, et al., 2001).

1.5 Qualité de vie et comorbidité

Tel que soulevé par O'Connor et collaborateurs (2005a; 2001), la présence des tics engendre une détresse significative chez certaines personnes et on observe chez eux des phobies, de la dépression, de l'anxiété sociale, des inquiétudes par rapport à l'image de soi, une diminution de l'estime de soi, des problèmes relationnels, etc. Dans ses travaux, Woods fait état de la perception souvent négative des pairs face aux personnes présentant des tics et rejet social dont ils peuvent être victimes (Marcks, Berlin, Woods, & Davies, 2007; Woods & Marcks, 2005). De plus, la présence de symptômes comorbides nombreux peut également interférer avec les activités quotidiennes et nuire à

la qualité de vie des personnes atteintes du SGT. Les symptômes comorbides les plus fréquemment rencontrés incluent des difficultés de contrôle des impulsions, des perturbations du sommeil, des migraines, des difficultés d'apprentissage (dyslexie, dysgraphie), etc. Selon Freeman et collaborateurs (2000), seulement 12% des personnes atteintes du syndrome ne présenteraient aucun symptôme comorbide. On observe aussi que la prévalence à vie des troubles anxieux et de l'humeur est significativement plus élevée dans la tranche de la population atteinte du SGT par rapport à la population générale (Pitman, Green, Jenike, & Mesulam, 1987). Néanmoins, la comorbidité avec le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) et le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) est de loin la plus importante et peut atteindre 50% parmi les enfants et les adultes atteints du SGT (Evidente, 2000; Freeman, et al., 2000; Marcus & Kurlan, 2001).

Typiquement, les symptômes du TDA/H précèdent l'apparition des tics. Ils contribuent aux troubles du comportement et aux difficultés scolaires des enfants atteints du SGT (Singer, et al., 1995). Le TDA/H se caractérise par des symptômes d'inattention ou d'hyperactivité/impulsivité qui constituent une entrave significative au fonctionnement (APA, 2000). Les symptômes d'inattention peuvent prendre plusieurs formes : une pauvre attention aux détails, une difficulté à maintenir l'attention tout au long d'une tâche, des difficultés d'organisation, des oublis, de la distraction, etc. Les symptômes d'hyperactivité incluent plusieurs manifestations de mouvement excessif ou inapproprié, alors que l'impulsivité se manifeste par exemple par une difficulté à attendre son tour, une tendance à interrompre autrui, etc. Le TOC quant à lui apparaît souvent quelques années après l'apparition des tics et constitue la comorbidité la plus fréquente parmi les adultes atteints du SGT (Pitman, Green, Jenike, & Mesulam, 1987). Il se caractérise par

la présence d'obsessions et/ou de compulsions dont la personne reconnaît la nature excessive ou déraisonnable, sans toutefois avoir de contrôle sur elles (Chamberlain, Blackwell, Fineberg, Robbins, & Sahakian, 2005). Les obsessions représentent des pensées, des impulsions et des images, récurrentes et intrusives, et sont source d'anxiété ou de détresse. Ces obsessions sont perçues comme émanant de la personne elle-même et entraînent des comportements répétitifs ou de rituels mentaux qui ont pour but de prévenir ou de diminuer l'anxiété (compulsions) (APA, 2000).

Malgré leur pathologie, plusieurs adultes parviennent à fonctionner adéquatement, tant sur le plan personnel que professionnel. Cependant, le SGT demeure un trouble complexe dont il importe de mieux comprendre l'étiologie et les conséquences fonctionnelles. Une meilleure caractérisation de celles-ci permettrait notamment l'amélioration des traitements disponibles.

2. Modèle neurobiologique des comportements involontaires

2.1 Hypothèse d'une atteinte des circuits fronto-sous-corticaux dans le SGT

Au fil des années, plusieurs modèles de l'étiologie des tics ont été proposés. Ces modèles ont fait intervenir divers facteurs, dont l'apprentissage (Azrin & Nunn, 1973), l'hypersensibilité aux signaux sensoriels (Fahn, 1993), etc. Depuis les 20 dernières années, l'imagerie cérébrale a permis d'objectiver des anomalies cérébrales corticales et sous-corticales spécifiques aux tics. Actuellement, l'implication des circuits cortico-striato-thalamo-corticaux (CSTC) dans l'étiologie du SGT fait consensus, même si les mécanismes physiopathologiques responsables de la symptomatologie du SGT demeurent encore en grande partie inconnus.

Différentes hypothèses ont été avancées, dont une perturbation dans l'apprentissage d'habitudes (Leckman & Riddle, 2000) ou encore une perte d'inhibition motrice de la même nature que celle à la base des mouvements choréiques (DeLong, 1990). Récemment, Mink (2001) a formulé un modèle simple et complet qui explique l'apparition des tics en s'appuyant sur les mécanismes permettant le mouvement normal. Sur le plan moteur, les noyaux gris centraux déterminent quel mouvement aura accès aux ressources limitées du système en fonction de l'information contextuelle qui leur est disponible. L'influence antagoniste des projections excitatrices et des projections inhibitrices qui convergent vers les noyaux de sortie permet la sélection des programmes moteurs pertinents au but à atteindre, elle facilite l'expression des mouvements «désirés» (appropriés au contexte) et en inhibe l'expression des mouvements entrant en compétition avec ces derniers (Mink, 2001) (voir annexe 1 pour une illustration détaillée des liens unissant les noyaux gris centraux et le cortex). Lorsqu'un mouvement est planifié au niveau cortical, un signal est envoyé au striatum et au noyau sous-thalamique. Le striatum, qui reçoit également des projections des aires corticales limbiques et associatives, envoie son signal inhibiteur, spécifique au contexte, vers les noyaux de sortie, ce qui a pour effet de diminuer l'inhibition exercée «par défaut» par le thalamus sur les motoneurones concernés (circuit cortico-striatal direct). Parallèlement, le noyau sous-thalamique envoie des projections excitatrices vers les noyaux de sortie qui maintiendront l'inhibition sur les neurones thalamiques reliés aux mouvements compétitifs (circuit cortico-sous-thalamique). Les projections inhibitrices du striatum vers le globus pallidus externe (circuit cortico-striatal indirect) renforcent ce patron d'activité en diminuant l'influence inhibitrice de ce dernier sur le noyau sous-thalamique

(Groenewegen, van den Heuvel, Cath, Voorn, & Veltman, 2003; Mink, 2001; Redgrave, Prescott, & Gurney, 1999; Tisch, Silberstein, Limousin-Dowsey, & Jahanshahi, 2004).

Dans le SGT, une anomalie dans le fonctionnement de la voie cortico-striatale pourrait provoquer la mauvaise inhibition de certains neurones du thalamus par les noyaux de sortie, entraînant ainsi le déclenchement de mouvements en dehors du contrôle volontaire. Suivant cette hypothèse, Mink (2001) propose que les tics sont causés par l'activation occasionnelle d'un groupe de cellules striatales qui vont déclencher un mouvement «hors contexte». L'activation de ces cellules pendant des périodes de temps limitées inhiberait les noyaux de sortie, qui à leur tour réduiraient leur inhibition sur le thalamus. Cette cascade d'événements permettrait alors l'occurrence d'un mouvement involontaire. Puisque les projections corticales squelette-motrices et oculo-motrices respectent l'organisation somatotopique du cortex moteur, à travers l'ensemble des circuits la perte d'inhibition au niveau de différents groupes de cellules déterminerait la localisation des tics sur le corps. Si plusieurs groupes de neurones striataux sont suractivés, on aura la présence de tics multiples, dont la nature peut changer si les groupes de neurones sur-actifs varient. Le caractère complexe de certains tics serait, quant à lui, causé par l'activation des aires motrices associatives plutôt que des aires motrices primaires, donnant lieu à des séquences d'action complexes.

Même si le paradigme de Mink demeure hypothétique, il constitue un outil économique et élégant pour la compréhension des tics en général. Il permet également d'expliquer les tics sonores à partir du même principe que les tics moteurs simples. En effet, même si les critères diagnostiques du SGT impliquent une distinction entre les tics sonores et les tics moteurs, cette dernière est sujette à controverse puisque les tics sonores, tout comme

les tics moteurs seraient causés par une contraction musculaire involontaire (Marcus & Kurlan, 2001).

2.1.1 Évidences morphologiques et fonctionnelles

À l'appui du modèle de Mink (2001), un grand nombre d'études d'imagerie cérébrale ont observé des particularités volumétriques et métaboliques au niveau des structures corticales et sous-corticales impliquées dans les circuits CSTC, principalement au niveau du striatum et des aires corticales frontales et préfrontales.

Au niveau sous-cortical, on a objectivé, chez l'adulte atteint du SGT, une diminution du volume et du métabolisme du putamen et du globus pallidus (Brett, Curtis, Robertson, & Gurling, 1995; Eidelberg, et al., 1997; Peterson, et al., 1993; Peterson, et al., 2003; Riddle, Rasmusson, Woods, & Hoffer, 1992) ainsi que du noyau caudé (Eidelberg, et al., 1997; Hall, Costa, & Shields, 1990; Hyde, et al., 1995; Moriarty, et al., 1995; Peterson, et al., 1993; Peterson, et al., 2003). Dans ces études, les biais éventuels liés à l'âge, au sexe et à la comorbidité du TOC ou du TDA/H avaient été minimisés. De façon similaire, le métabolisme thalamique serait également diminué (Eidelberg, et al., 1997; Hall, Costa, & Shields, 1990).

Au niveau cortical, on observe des anomalies morphologiques et fonctionnelles différentes selon les aires évaluées. D'une part, on observe une augmentation du volume et du métabolisme du cortex pré-moteur et de l'aire motrice supplémentaire (Biswal, et al., 1998; Braun, et al., 1995; Braun, et al., 1993; Eidelberg, et al., 1997; Peterson, et al., 2001; Stoetter, et al., 1992) et, d'autre part, on note une diminution du métabolisme du cortex orbitofrontal (Braun, et al., 1995; Stoetter, et al., 1992), préfrontal dorsal (Moriarty, et al., 1995) et paralimbique (Braun, et al., 1993; Chase, Geoffrey, Gillespie, & Burrows, 1986; Moriarty, et al., 1995; Stoetter, et al., 1992).

L'interaction de ces anomalies structurales et métaboliques dans l'étiologie des tics demeure mal comprise. Néanmoins, on a observé une corrélation positive entre l'hypométabolisme du noyau caudé (Eidelberg, et al., 1997) et du thalamus (Eidelberg, et al., 1997; Riddle, Rasmusson, Woods, & Hoffer, 1992) et la sévérité des tics. Dans une étude innovatrice, Peterson et collaborateurs (1998) ont enregistré, à l'aide de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, l'activité cérébrale pendant l'inhibition active des tics. Ils ont observé que le changement d'activité des noyaux gris centraux (noyau caudé, putamen, globus pallidus) était négativement corrélé à la sévérité des symptômes. Sur la base de leurs résultats, ils suggèrent qu'une mauvaise régulation de l'activité du striatum puisse sous-tendre les tics en modifiant le métabolisme des aires motrices corticales. En fonction des liens fonctionnels entre les noyaux gris centraux et le cortex, il est possible qu'une diminution du métabolisme, notamment du globus pallidus, puisse induire l'hypermétabolisme des aires motrices observé chez les adultes atteints du SGT. Une diminution de l'inhibition exercée par le globus pallidus sur le thalamus pourrait en effet provoquer une activation corticale supplémentaire, entraînant de ce fait une accessibilité accrue des commandes motrices (Gilbert, et al., 2004; Ziemann, Paulus, & Rothenberger, 1997) et l'avènement consécutif de mouvements involontaires. Cette suractivation motrice pourrait par ailleurs être maintenue en raison de mécanismes inhibiteurs défaillants, tel que suggéré par l'hypométabolisme du cortex orbitofrontal et préfrontal dorsal des adultes atteints du SGT. On sait que l'intégrité de ces régions préfrontales est critique pour l'inhibition de réponses inappropriées (Ridderinkhof, van den Wildenberg, Segalowitz, & Carter, 2004; Szatkowska, Szymanska, Bojarski, & Grabowska, 2007). On a d'ailleurs observé une plus grande cohérence entre l'activité du cortex préfrontal et du cortex sensorimoteur pendant

l'inhibition des tics (Serrien, Orth, Evans, Lees, & Brown, 2005), suggérant un tel lien fonctionnel. Une diminution de l'inhibition intracorticale lors de la présence de tics a également été mise en lumière par Ziemann et collaborateurs (1997) à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne.

2.1.2 Chronicité des symptômes et plasticité cérébrale

À travers l'étude longitudinale et transversale de groupes de personnes atteintes du SGT, certains mécanismes cérébraux ont pu être associés à la persistance des symptômes à l'âge adulte. Peterson et collaborateurs (2001; 2003; 2005) proposent que l'hypométabolisme du noyau caudé, présent dans les trois groupes d'âge, représente une anomalie spécifique au SGT. Par contre, ils suggèrent que la diminution du volume du putamen, du globus pallidus et des aires préfrontales, ainsi que l'augmentation du volume des aires prémotrices, observées uniquement chez les adultes atteints du SGT, soient secondaires à l'échec d'un mécanisme de plasticité cérébrale associé à l'inhibition motrice.

Contrairement aux adultes, les enfants atteints du SGT ont proportionnellement un plus grand volume orbitofrontal (Peterson, et al., 2001), ce qui constituerait une réponse plastique adaptative à la présence des tics qui permettrait de mieux les inhiber. Au cours de l'adolescence, la maturation du système nerveux central, et plus particulièrement des aires préfrontales, représente un mécanisme de plasticité neuronale qui permettrait la résorption des symptômes au début de l'âge adulte. Chez les adultes chez qui les symptômes persistent, cette compensation préfrontale n'aurait pas eu lieu et entraînerait une diminution de volume du putamen et du globus pallidus ainsi qu'une augmentation de volume des aires prémotrices.

2.2 Hypothèse d'une atteinte des circuits fronto-sous-corticaux dans le TOC

Le SGT n'est pas le seul trouble dont les symptômes seraient sous-tendus par une anomalie des circuits CSTC. Notamment, on a proposé que le TOC, qui présente une forte comorbidité avec le SGT, ait des mécanismes étiologiques en partie similaires à ce dernier. Cette proposition découle non seulement des études de neuroimagerie, mais également des études génétiques qui ont proposé que certaines formes du TOC constituent une expression phénotypique différente d'un gène associé au SGT (Pauls, Towbin et al. 1986; Pauls 1992; Eapen, Pauls et al. 1993; Sheppard, Bradshaw et al. 1999).

Alors que le SGT serait relié à une perturbation du fonctionnement des circuits CSTC impliquant les aires cérébrales motrices, dorsolatérales préfrontales et orbitofrontales, le TOC impliquerait plus spécifiquement les aires orbitofrontales et cingulaires antérieures. Ces dernières sont notamment impliquées dans l'inhibition des comportements et les réponses émotionnelles. Une suractivation de la voie cortico-striatale directe et de son influence désinhibitrice sur le thalamus serait à l'origine d'une sur-représentation des afférences limbiques provenant des aires orbitofrontale et cingulaire antérieure dans le système de traitement, entraînant la récurrence de pensées ayant une valence émotionnelle particulière (Saxena, Brody, Schwartz, & Baxter, 1998). Parallèlement, l'inhibition provenant de la voie cortico-striatale indirecte serait réduite, entraînant une difficulté à désengager l'attention de ces pensées pour la rediriger vers d'autres éléments afin de s'engager dans une réponse alternative (Saxena, Brody et al. 1998; Friedlander and Desrocher 2006).

2.2.1 Évidences morphologiques et fonctionnelles

À l'appui de cette hypothèse, les études de neuroimagerie ont mis en lumière une augmentation du métabolisme du noyau caudé et du cortex orbitofrontal chez les personnes atteintes du TOC, tant dans des conditions de «repos» (Sawle, Hymas, Lees, & Frackowiak, 1991) que lors de la provocation de symptômes (Adler, et al., 2000). Cet hypermétabolisme, qui a récemment été confirmé dans une méta-analyse par Whiteside et collaborateurs (2004), se normaliserait chez les personnes répondant aux inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (Baxter 1992; Swedo, Pietrini et al. 1992; Saxena, Brody et al. 1999) ou à la thérapie cognitivo-comportementale (Baxter 1992; Schwartz, Stoessel et al. 1996). Finalement, une suractivation du thalamus et du cortex cingulaire antérieur ont également été rapportées chez des adultes atteints du TOC (Saxena, Brody, Schwartz, & Baxter, 1998), ainsi que des anomalies du cortex préfrontal dorsolatéral et pariétal (gyrus angulaire et supramarginal) (voir Menzies, et al., 2008), dont la nature est toujours contestée (voir Friedlander & Desrocher, 2006).

Ainsi, à l'instar des tics dans le SGT, les intrusions observées dans le TOC sont considérées par certains comme être sous-tendues par un défaut de régulation de l'activité de certains circuits CSTC. Néanmoins, l'étendue des perturbations corticales et sous-corticales suggérées dans l'étiologie de ces deux troubles laisse présager des conséquences fonctionnelles sur les fonctions cognitives, et le traitement de l'information en général, qui s'étendent au-delà de leurs symptômes cardinaux.

3. Fonctions cognitives et motrices dans le syndrome Gilles de la Tourette

Les résultats robustes concernant l'implication des aires corticales frontales dans l'étiologie du SGT sont à l'origine de l'hypothèse, très répandue dans la littérature

scientifique, selon laquelle ce syndrome se caractériserait par des troubles exécutifs. En effet, les aires préfrontales dorsales sous-tendent certaines fonctions cognitives telles que la planification, la flexibilité cognitive ou la mémoire de travail, ce qui suggère qu'une atteinte les affectant entrave ces fonctions. D'autre part, les anomalies affectant le cortex pré-moteur et l'aire motrice supplémentaire suggèrent une perturbation des processus de planification motrice et, conséquemment, des difficultés dans la réalisation de tâches motrices complexes chez les adultes atteints du SGT. En s'appuyant sur ces hypothèses, un grand nombre d'études neuropsychologiques ont tenté d'éclaircir les conséquences fonctionnelles des dysfonctionnements neurobiologiques identifiés dans le SGT.

3.1 Fonctions exécutives

La majorité des études neuropsychologiques se sont intéressées aux fonctions exécutives. Toutefois, leurs résultats demeurent très incohérents les uns avec les autres. Des difficultés ont été mises en lumière lors de certaines tâches exécutives parmi les participants atteints du SGT, mais le grand nombre de résultats négatifs rend difficile l'identification d'un déficit précis. De plus, l'inclusion de participants ayant un diagnostic de TDA/H en comorbidité avec le SGT constitue un enjeu majeur dans les études portant sur les fonctions exécutives et attentionnelles. Des déficits affectant spécifiquement ces fonctions caractérisent le TDA/H (Barkley, 1997), ce qui risque de masquer les résultats propres au SGT. Certains auteurs proposent même que les difficultés exécutives qui ont été observées dans le SGT soient attribuables à la présence de symptômes du TDA/H dans les groupes étudiés (Channon, Pratt, & Robertson, 2003). Néanmoins, une incohérence demeure même parmi les études ayant contrôlé la présence de troubles comorbides.

Chez les enfants atteints du SGT, on a observé une diminution de la performance à la partie B du Trail Making Test¹ (Bornstein, Baker, Bazylewich, & Douglass, 1991) et à la tâche de fluence verbale² (Brookshire, Butler et al. 1994; Schuerholz, Baumgardner et al. 1996; Mahone, Koth et al. 2001). Des résultats négatifs à ces mêmes épreuves ont toutefois été obtenus par d'autres (Mahone, Koth et al. 2001; Channon, Pratt et al. 2003). Mahone et collaborateurs (2001) ont quant à eux proposé qu'un nombre plus élevé d'erreurs persévératives à une tâche d'apprentissage verbal constitue un indice d'une légère perturbation exécutive chez les enfants atteints du SGT. Cependant, une performance normale sur le plan de la flexibilité a été observée lors d'une tâche beaucoup plus sensible à ces aspects : le Wisconsin Card Sorting Test³ (Schuerholz, Baumgardner et al. 1996; Ozonoff and Jensen 1999; Channon, Crawford et al. 2003). Une performance normale a également été observée à la tour de Hanoi⁴ (Ozonoff & Jensen, 1999) ou lors d'une tâche exécutive complexe qui nécessite de planifier la réalisation simultanée de six tâches (Channon, Pratt, & Robertson, 2003).

Très peu d'études se sont penchées sur le profil cognitif des adultes atteints du SGT. Parmi les études ayant contrôlé la présence de symptômes comorbides, on a observé une performance normale aux tâches de fluence verbale² (Stebbins, et al., 1995), d'empan verbal (Stebbins, et al., 1995), à la partie B du Trail Making Test¹ (Silverstein, Como,

¹ La partie B du «Trail Making Test» mesure principalement l'exploration visuelle et la flexibilité mentale Arbuthnott, K., & Frank, J. (2000). Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol*, **22**, 518-528.

² La tâche de fluence verbale nécessite la recherche mentale d'information et la flexibilité mentale Troyer, A.K., Moscovitch, M., & Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*, **11**, 138-146.

³ Le «Wisconsin Card Sorting Test» mesure principalement les capacités de conceptualisation non-verbale, la capacité de tenir compte de la rétroaction et la flexibilité mentale Berg, E.A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol*, **39**, 15-22..

⁴ La tour de Hanoi mesure les capacités de résolution de problèmes Welsh, M.C., Satterlee-Cartmell, T., & Stine, M. (1999). Towers of Hanoi and London: contribution of working memory and inhibition to performance. *Brain Cogn*, **41**, 231-242.

Palumbo, West, & Osborn, 1995), et à la tâche du Wisconsin Card Sorting Test (Channon, Crawford et al. 2003; O'Connor, Lavoie et al. 2008). Selon une étude par Channon et collaborateurs (2003), les adultes atteints du SGT ne se distingueraient pas non plus du groupe témoin sur un questionnaire évaluant les difficultés exécutives dans la vie quotidienne. Toutefois, ils auraient des difficultés spécifiques sur le plan de la génération de stratégies lors de l'encodage de l'information et de la résolution de problèmes.

3.2 Fonctions attentionnelles

De façon surprenante, très peu d'études se sont penchées sur l'intégrité des fonctions attentionnelles dans le SGT. Il a été suggéré que certains déficits attentionnels observés puissent s'expliquer par la présence de symptômes du TDA/H chez les enfants (Sherman, Shepard, Joschko, & Freeman, 1998) et les adultes (Silverstein, Como, Palumbo, West, & Osborn, 1995). Toutefois, d'autres ont observé qu'une proportion significative d'enfants atteints du SGT, sans TDA/H comorbide, ait obtenu une performance se situant sous la moyenne par rapport aux données normatives à une tâche d'attention soutenue (Harris, et al., 1995).

3.3 Fonctions visuo-motrices

En dépit des capacités de perception visuelle intactes chez les enfants atteints du SGT (Brookshire, Butler et al. 1994; Schuerholz, Baumgardner et al. 1996), une performance significativement plus basse que le groupe témoin a été observée à la copie de figures géométriques simples (Como, 2005) et au sous-test «Code» de la batterie WAIS-III (Brookshire, Butler, Ewing-Cobbs, & Fletcher, 1994). Ces résultats ont été interprétés comme reflétant une difficulté d'intégration visuo-motrice dans le SGT. Toutefois, une performance normale à la copie de la figure de Rey a été observée par d'autres (Harris,

Schuerholz et al. 1995; Schuerholz, Baumgardner et al. 1996; Lavoie, Thibault et al. 2007).

Des résultats soulignant une lenteur significative au Tactual Performance Test (Bornstein, King et al. 1983; Bornstein, Baker et al. 1991) ainsi que des difficultés aux épreuves de graphesthésie (Bornstein, Baker, Bazylewich, & Douglass, 1991) chez un sous-groupe d'enfants atteints du SGT suggèrent la présence d'anomalies sur le plan sensori-moteur. Encore une fois, ces résultats sont contestés par certains auteurs qui ont obtenu une performance normale au Tactual Performance Test, ainsi qu'à une batterie mesurant spécifiquement l'intégration visuo-motrice (Brookshire, Butler, Ewing-Cobbs, & Fletcher, 1994). Finalement, des déficits sur le plan de la coordination motrice fine ont quant à eux été observés presque systématiquement aux épreuves telles que la planche de Purdue et le Grooved pegboard, tant chez les enfants (Hagin, Beecher et al. 1982; Bornstein 1990; Bornstein, Baker et al. 1991; Bloch, Sukhodolsky et al. 2006) que chez les adultes atteints du SGT (Bornstein 1991; Bloch, Sukhodolsky et al. 2006; O'Connor, Lavoie et al. 2008). Chez des enfants atteints du SGT, Bloch et collaborateurs (2006) ont même observé une corrélation négative entre la performance à la planche de Purdue, la sévérité des tics au moment de l'évaluation et la sévérité de leurs tics à l'âge adulte. Cette corrélation ne s'est pas révélée significative pour la tâche d'intégration visuo-motrice. Ces résultats suggèrent que les difficultés de motricité fine constituent un trait spécifique au SGT qui permet de prédire la sévérité du dysfonctionnement affectant les noyaux gris centraux.

En dépit de leur prétention à éclaircir le profil cognitif propre au SGT, plusieurs études neuropsychologiques présentent des lacunes importantes sur le plan de la spécificité clinique dans la constitution des groupes à l'étude. Tel que mentionné précédemment, on

constate que nombre d'études ont inclus des participants présentant des symptômes comorbides du TDA/H ou du TOC dans leurs échantillons. De plus, la nature multidimensionnelle des épreuves neuropsychologiques rend difficile l'identification des processus en jeu. Ainsi, malgré la somme de recherche qui a été effectuée à ce jour, notre compréhension du profil cognitif du SGT demeure toujours limitée. Afin de palier à cette difficulté et approfondir la nature exacte des perturbations cognitives et motrices dans le SGT, l'utilisation des potentiels évoqués permet l'accès aux processus cérébraux qui sous-tendent les réponses observables et le traitement cognitif et ce, en temps réel.

4. Les potentiels évoqués : marqueurs du traitement de l'information

4.1 Définition

En moyennant l'activité électroencéphalographique à partir du moment d'apparition du stimulus ou de la réponse motrice, on peut isoler l'activité cérébrale associée à un événement donné. Par cette procédure simple, on obtient une succession de déflexions électriques nommées potentiels évoqués. Les potentiels évoqués sont identifiés par une amplitude (positive ou négative) et un moment d'apparition spécifique (latence en millisecondes) par rapport à cet événement et constituent un indice électrophysiologique du fonctionnement du système nerveux central. On considère que ces différentes composantes représentent en temps réel la chronométrie des étapes de traitement de l'information au niveau perceptif, cognitif ou moteur. Les composantes les plus précoces sont dites exogènes et sont principalement influencées par les caractéristiques physiques du stimulus (P100, N100, P200). Suivent les composantes endogènes qui sont associées au traitement du stimulus sur le plan cognitif (N200, P300, N400) (voir Banaschewski and Brandeis 2007). De multiples autres composantes ont également été identifiées,

représentant entre autres les processus de préparation et d'inhibition motrice. Dans la présente section, nous nous limiterons à aborder uniquement les composantes pertinentes à la thèse.

4.2 Potentiels évoqués cognitifs dans le SGT et le TOC

4.2.1 Orientation de l'attention (P200)

La composante P200 apparaît de façon plus saillante lorsque des stimuli visuels rares, qui se distinguent par des caractéristiques simples, et auxquels le participant porte spécifiquement attention (cibles), surviennent parmi des stimuli fréquents (tâche oddball) (Luck & Hillyard, 1994). Son amplitude est augmentée pour les stimuli cibles et est sensible à la probabilité d'apparition de ces derniers. La P200 a été très peu étudiée directement, mais il semble qu'elle soit reliée aux processus précoces de détection et de reconnaissance de cibles, nécessaires à la réponse d'orientation de l'attention vers les stimuli pertinents (Kemp, et al., 2008; Potts, Liotti, Tucker, & Posner, 1996). La P200 posséderait un générateur dans la région pariétale (précunéus) (Anderer, et al., 2004).

Chez des participants adultes atteints du SGT, des anomalies de la composante P200 ont été observées par plusieurs auteurs. Dans une tâche oddball, une réduction de l'amplitude (van Woerkom, Fortgens et al. 1988; van Woerkom, Roos et al. 1994) et un délai de la latence (van Woerkom, Fortgens, Rompel-Martens, & Van de Wetering, 1988) de la P200 reliée aux distracteurs ont été observés par plusieurs. Ces différences semblent toutefois s'atténuer lorsque la tâche exige une réponse motrice (van Woerkom, Fortgens et al. 1988; van Woerkom, Roos et al. 1994). Par ailleurs, une augmentation de l'amplitude de la P200 a également été observée relativement aux stimuli cibles (Van de Wetering, Martens, Fortgens, Slaets, & van Woerkom, 1985) et aux stimuli distracteurs (Oades, Dittmann-Balcar, Schepker, Eggers, & Zerbin, 1996). L'ensemble de ces

observations a été interprété comme un signe d'une mauvaise allocation des ressources attentionnelles chez les adultes atteints du SGT.

À l'instar de la recherche sur le SGT, peu d'études se sont penchées sur la composante P200 dans le TOC. Bien que Miyata et collaborateurs (1998) aient obtenus des résultats négatifs, d'autres ont observé une réduction de l'amplitude (Asahi, Ogura, Hirano, & Nageishi, 1993) et un délai de la latence (Morault, Bourgeois, Laville, Bensch, & Paty, 1997) de cette composante aux stimuli cibles et distracteurs lors de la tâche oddball.

4.2.2 Évaluation des stimuli (P300)

De façon classique, la composante P300 est également reliée de façon préférentielle au traitement des stimuli rares, attendus et pertinents (cibles), survenant parmi des stimuli fréquents (tâche oddball). Elle résulte de l'activité simultanée de multiples générateurs situés principalement au niveau pariétal (inférieur et supérieur), de la jonction temporo-pariétale (gyrus supramarginal) et du cortex cingulaire (antérieur et postérieur). D'autres générateurs ont également été proposés au niveau cortical (cortex préfrontal, gyrus frontaux inférieur et médian, aire motrice supplémentaire, lobe temporal, insula) et sous-cortical (hippocampe), même si la contribution de ces derniers soit contestée (voir revues Linden 2005; Polich 2007). Généralement, on considère que l'amplitude de la composante P300 représente les processus de mise à jour de la mémoire de travail (Donchin, 1981). Elle est tributaire de l'état de vigilance du sujet (cortical arousal) (Ruijter, Lorist, Snel, & De Ruiten, 2000) et des ressources attentionnelles attribuées à la tâche (voir Polich, 2007). La latence de la P300 est généralement reconnue en tant qu'indice de la vitesse de catégorisation des stimuli (Kutas, McCarthy, & Donchin, 1977).

Dans une population d'adultes atteints du SGT, on a observé une amplitude et une latence normales de la composante P300 lorsqu'elle est enregistrée à l'aide d'une tâche oddball auditive avec (Van de Wetering, Martens, Fortgens, Slaets, & van Woerkom, 1985) ou sans réponse motrice (Van de Wetering, Martens et al. 1985; van Woerkom, Fortgens et al. 1988; Oades, Dittmann-Balcar et al. 1996) ou une à l'aide d'une tâche oddball visuelle (Johannes, et al., 1997). Aucune différence relativement à la composante P300 n'a été observée dans une tâche de Stroop où les participants devaient répondre lorsque les deux dimensions du stimulus (mot et couleur) étaient congruentes (Johannes, et al., 2003). L'ensemble de ces résultats suggère que dans le SGT, les processus de catégorisation de l'information et de mise à jour du contexte en mémoire de travail soient intacts dans le contexte de tâches simples. Toutefois, le portrait est différent lorsque des processus cognitifs plus complexes sont impliqués. Un délai de la latence de la P300 a été observé chez des adultes atteints du SGT dans une tâche où ils devaient détecter une cible partageant les caractéristiques des distracteurs (Johannes, et al., 1997). Plus récemment, une réduction de l'amplitude et un délai de latence de la P300 reliée aux stimuli cibles ont été observés chez dans une tâche demandant de détecter simultanément des cibles auditives et visuelles à l'aide d'une réponse motrice (Johannes, et al., 2001b). Ces résultats suggèrent un ralentissement des processus associés à la catégorisation de l'information en contexte de double-tâche ou de discrimination visuelle complexe dans le SGT. Il est peu probable que ces résultats s'expliquent par des anomalies au niveau des processus précoces d'analyse visuelle, ces derniers s'étant avérés intacts dans le SGT (Johannes, et al., 1997).

En ce qui concerne la population atteinte du TOC, le profil diffère quelque peu et semble moins cohérent. On a observé une réduction de l'amplitude (Towey, Tenke et al. 1994;

Miyata, Matsunaga et al. 1998; Sanz, Molina et al. 2001; Kim, Kang et al. 2003) et de la latence de la composante P300 pour les stimuli cibles (Morault, Bourgeois et al. 1997; Miyata, Matsunaga et al. 1998; Mavrogiorgou, Juckel et al. 2002) et les distracteurs (Morault, Bourgeois, Laville, Bensch, & Paty, 1997) dans une tâche oddball auditif. Une latence plus précoce de la P300 a également été observée dans une tâche de temps de réaction à choix multiples (Johannes, Wieringa et al. 2001). Par ailleurs, d'autres auteurs n'ont observé aucune anomalie de la P300 (Asahi, Ogura et al. 1993; de Groot, Torello et al. 1997; Kivircik, Yener et al. 2003) alors que d'autres encore ont observé une augmentation de son amplitude aux stimuli cibles (Mavrogiorgou, et al., 2002).

En somme, certaines tendances se dégagent de la littérature sur les potentiels évoqués dans le SGT et le TOC. Les résultats concernant la composante P200 suggèrent que le SGT et le TOC se caractérisent tous deux par un ralentissement des processus d'orientation de l'attention. Bien que l'augmentation de l'amplitude d'autres composantes dont il n'a pas été question ici (N200) suggère une surallocation des ressources attentionnelles dans le TOC, cette interprétation n'est pas supportée par les résultats disponibles concernant la P200. En outre la composante P300 serait intacte dans le SGT, suggérant des processus de catégorisation de l'information et de mise à jour en mémoire de travail relativement efficaces dans le contexte d'une tâche simple. La latence plus précoce de la P300 dans le TOC a été interprétée comme reflétant une accélération du traitement cognitif, secondaire à une suractivation des aires corticales frontales.

4.3 Potentiels évoqués moteurs dans le SGT

4.3.1 Sélection et exécution de la réponse (potentiel de latéralisation motrice)

Les premières études sur les potentiels évoqués moteurs ont permis d'observer une onde de polarité négative apparaissant environ une seconde avant le déclenchement d'un mouvement : le potentiel de latéralisation motrice (readiness potential) (Kornhuber & Deecke, 1965). Cette composante, d'abord bilatérale, se latéralise vers l'hémisphère controlatéral quelques centaines de millisecondes avant le déclenchement du mouvement de la main. Par une procédure de double soustraction, on peut isoler cette portion latéralisée pour obtenir le potentiel de latéralisation motrice. Par souci de cohérence avec la suite du texte et les deux articles de la thèse, nous y ferons référence par son acronyme de langue anglaise (lateralized readiness potential-LRP) (Eimer, 1998). Le LRP représente la différence relative de l'activation des deux hémisphères cérébraux lors de la préparation et de l'initiation d'une réponse motrice unimanuelle. Il peut être moyenné par rapport au stimulus (S-LRP) ou par rapport au temps de réaction (R-LRP). Le S-LRP reflète les processus pré-moteurs (préparation motrice), alors que le R-LRP reflète les processus moteurs (exécution motrice). Le LRP a des générateurs distribués dans les cortex moteur primaire (Requin & Riehle, 1995), prémoteur (Rektor, et al., 2003), l'aire motrice supplémentaire (Rektor, 2002), le cortex cingulaire antérieur (Rektor, 2002) et les noyaux gris centraux (Rektor, et al., 2003).

Les premières études qui ont ciblé les processus moteurs du SGT à l'aide des potentiels évoqués ont observé une augmentation de l'amplitude du readiness potential dans les régions frontales chez des enfants présentant des tics (Rothenberger & Kemerling, 1982; Rothenberger, Kemmerling, Schenk, Zerbin, & Voss, 1986). Dans une tâche motrice de type go/no-go, Johannes et collaborateurs (2001a) ont par la suite observé une

distribution topographique significativement plus frontale du no-go anteriorization (NGA) chez des adultes atteints du SGT par rapport au groupe témoin, alors que le LRP demeurait intact. Le NGA représente un déplacement frontal du champ électrique cérébral, secondaire à une activation préfrontale induite par les processus d'inhibition motrice (Fallgatter, Brandeis et al. 1997; Strik, Fallgatter et al. 1998; 1999). Johannes a donc interprété ses résultats comme représentant une perturbation spécifique de l'inhibition motrice dans le SGT. De plus, O'Connor et collaborateurs (2000) ont obtenu des résultats complémentaires à l'étude de Johannes et ont observé une plus grande difficulté à inhiber une réponse automatique par rapport à une réponse contrôlée chez les gens souffrant de tics chroniques, suggérant que les difficultés d'inhibition ne soient pas généralisées. Toutefois, dans une tâche où les participants devaient inhiber et reprogrammer une réponse parmi une séquence apprise, Goh et collaborateurs (2002) n'ont pas observé de difficulté d'inhibition, mais plutôt un ralentissement qui affectait spécifiquement l'exécution motrice. En utilisant le même paradigme d'inhibition que dans sa première étude, O'Connor et collaborateurs (2005) ont par la suite observé une faible synchronisation entre le temps de réaction et le moment d'apparition du readiness potential. Cette observation suggère une difficulté à moduler de façon optimale l'activation corticale nécessaire à la planification et à l'exécution des réponses. Ces anomalies sont observées malgré une performance normale dans l'exécution de mouvements rapides et dirigés vers un but (Georgiou, Bradshaw, Phillips, Cunnington, & Rogers, 1997). Dans l'étude de Johannes et collaborateurs (2001a), mentionnons toutefois que le LRP avait été obtenu par le calcul de la moyenne des deux conditions confondues, ce qui a pu réduire considérablement la sensibilité de la composante à d'éventuelles perturbations au niveau de la préparation motrice. En somme, on constate

qu'en dépit de l'identification de perturbations cérébrales affectant principalement les aires motrices dans le SGT, peu d'études se sont penchées sur le traitement moteur dans ce syndrome. Les résultats disponibles jusqu'à maintenant sont incongruents et la variété des tâches utilisées dans chacune des études rend difficile l'identification d'une anomalie spécifique.

5. Bilan des connaissances et orientation de la recherche

Sur la base des études effectuées au cours des dernières années, notre compréhension des mécanismes étiologiques sous-tendant les symptômes du SGT s'est grandement accrue et aujourd'hui, l'implication des noyaux gris centraux et de leurs projections avec le cortex frontal fait l'objet d'un certain consensus. Plusieurs indices nous suggèrent toutefois que ces anomalies cérébrales pourraient avoir des impacts fonctionnels qui s'étendent au-delà des tics. Malheureusement, notre connaissance de la nature de ces impacts demeure limitée, en partie en raison des disparités méthodologiques des études explorant le SGT. Certaines questions fondamentales demeurent et doivent être adressées afin de permettre à notre compréhension d'évoluer. Selon nous, la précision de l'influence de la comorbidité et la caractérisation du traitement moteur dans le SGT sont au nombre de ces questions.

Bien que, contrairement aux épreuves neuropsychologiques, les potentiels évoqués constituent une mesure sensible aux perturbations des différentes étapes du traitement de l'information, ils ont jusqu'à maintenant été utilisés dans un contexte limitant leur spécificité. Tout d'abord, l'évaluation de participants présentant un SGT avec une comorbidité de TDA/H ou de TOC a pu biaiser l'interprétation des caractéristiques neurocognitives spécifiques au SGT. En dépit du fait que le SGT et le TOC semblent

partager des bases étiologiques communes, ils se caractérisent par des atteintes cognitives et comportementales distinctes. Il est donc raisonnable de penser que ces atteintes différentes influenceront les données électrophysiologiques lorsque les personnes présentent les deux types de symptômes. Malgré la vraisemblance d'une influence des symptômes comorbides sur les potentiels évoqués, cette dernière ne fut jamais évaluée et ne fut pas considérée lors de l'interprétation des résultats.

De plus, très peu d'études se sont penchées sur l'organisation du traitement moteur du SGT. Pourtant, sur le plan neurobiologique, les hypothèses étiologiques les plus répandues impliquent les aires pré-motrice et motrice supplémentaire. Ces régions corticales jouent un rôle de premier plan dans la planification des mouvements volontaires et toute anomalie métabolique les affectant, même subtile, risque de perturber ces mécanismes. Bien que certaines études observent une performance normale lors de la réalisation de tâches motrices dans le SGT, certaines données des études de neuroimagerie et de potentiels évoqués suggèrent la présence d'anomalies dans le traitement moteur. L'identification précise de cette anomalie n'a toutefois pas été réalisée, en partie en raison de la grande variété des tâches et des méthodologies utilisées jusqu'à maintenant.

Dans cette perspective, nous avons développé une méthodologie novatrice misant sur une grande spécificité clinique dans le choix des participants et permettant, pour la première fois, d'étudier l'ensemble des étapes de traitement moteur à l'aide d'une seule tâche. Les deux objectifs principaux que nous poursuivrons dans le présent exercice concernent : 1) la caractérisation, en temps réel, de l'influence des symptômes obsessionnels-compulsifs (SOC) sur le profil cognitif des adultes atteints du SGT et; 2)

l'étude de la chronométrie du traitement de l'information (catégorisation, planification, exécution, inhibition) chez ces participants dans le contexte d'une tâche motrice.

6. Objectifs et hypothèses

6.1 **Premier article** : Effet de la comorbidité sur l'activité cérébrale des adultes atteints du SGT

Comme nous l'avons souligné, les études antérieures n'ont que peu ou pas contrôlé la présence des symptômes comorbides apparaissant avec le SGT dans leurs échantillons. Cette situation constitue un des principaux facteurs contribuant à l'incohérence des résultats disponibles. L'originalité de notre première étude réside donc dans l'évaluation de la contribution des symptômes comorbides, particulièrement les SOC, sur des composantes de potentiels évoqués chez une population d'adultes atteints du SGT.

Pour atteindre cet objectif, nous avons sélectionné un groupe de participants atteints du SGT que nous avons comparé à un groupe de participants atteints uniquement du TOC et à un groupe de participants présentant des symptômes obsessionnels-compulsifs en plus du SGT (SGT+SOC). Ces trois groupes cliniques ont été comparés à un groupe témoin dont les participants, appariés pour l'âge et le sexe, ne présentent aucun trouble neurologique ou psychiatrique. Nous avons procédé à l'extraction des composantes P200 et P300 en réponse à une tâche oddball sans réponse motrice. Bien que les processus reliés à la P200 demeurent peu connus, il semble qu'elle soit reliée à la détection et la reconnaissance précoce des cibles permettant l'orientation de l'attention vers les stimuli pertinents (Potts, Liotti, Tucker, & Posner, 1996). La P300 est quant à elle une des composantes les plus étudiées en psychophysologie en raison de la facilité à laquelle elle peut être reproduite. Ses générateurs sont multiples, mais elle constitue, entre autres,

un marqueur de l'intégrité des circuits CSTC associatif et limbique, reconnus pour être impliqués dans l'étiologie du SGT (voir sections 4.2.1 et 4.2.2).

En dépit des similarités cliniques existant entre les deux troubles, les connaissances actuelles soulignent des différences importantes dans le profil électrophysiologique caractérisant le SGT et le TOC. Cela nous permet de supposer l'existence de mécanismes pathologiques spécifiques à chacun de ces troubles. Comme aucune étude ne s'est encore penchée spécifiquement sur le profil des personnes souffrant du SGT avec SOC comorbides, nos hypothèses concernant notre groupe SGT+SOC demeurent exploratoires.

6.1.1 Hypothèses sur la P200 et les processus attentionnels

En regard des possibles difficultés attentionnelles présentes dans le SGT et des résultats électrophysiologiques suggérant que ces difficultés se reflètent sur la P200, nous postulons que l'amplitude de cette composante sera réduite dans le groupe SGT par rapport au groupe témoin. Nous prévoyons également que les difficultés attentionnelles qui ont été démontrées dans le TOC et les résultats électrophysiologiques robustes qui ont été obtenus dans cette population seront reproduites dans notre étude. Nous estimons donc que nous serons en mesure d'observer une réduction de l'amplitude de la composante P200 dans le groupe TOC par rapport au groupe témoin.

6.1.2 Hypothèses sur la P300 et les processus de mise à jour du contexte en mémoire de travail

Étant donnée la grande similarité entre notre paradigme et celui utilisé dans les études précédentes, nous prévoyons que l'amplitude et la latence de la composante P300 sera intacte dans le groupe SGT. De façon similaire, nous prévoyons observer une diminution

de l'amplitude et une latence plus précoce de la P300 dans le groupe TOC par rapport au groupe témoin et au groupe SGT.

6.1.3 Hypothèses sur l'influence des symptômes comorbides sur le profil cognitif propre au SGT

Si l'effet des symptômes du SGT et du TOC sur les processus cognitifs est additif, nous formulons l'hypothèse selon laquelle les participants du groupe SGT+SOC présenteront des potentiels évoqués dont l'amplitude se situera à mi-chemin entre celle observée dans chacun de ces troubles.

En premier lieu, nous proposons que l'amplitude de la composante P200 sera d'autant plus réduite dans le groupe SGT+SOC par rapport au groupe SGT et au groupe TOC puisque cette composante est déjà affectée dans chacun de ces troubles indépendamment. De façon similaire, nous prévoyons une diminution de l'amplitude de la P300 relative aux stimuli cibles (rares) dans le groupe SGT+SOC par rapport au groupe SGT, reflétant l'effet atténuateur du TOC sur une composante qui ne serait par ailleurs pas atteinte dans le SGT. D'autre part, nous prévoyons observer une latence de la P300 plus précoce dans le groupe SGT+SOC par rapport au groupe SGT et au groupe témoin.

6.2 **Deuxième article** : Chronométrie du traitement de l'information et activation motrice dans le SGT

Alors que la première étude aura permis d'étudier la spécificité du groupe SGT sur le plan neurocognitif par rapport aux autres entités nosologiques associées, la deuxième étude se penchera sur la chronométrie⁵ du traitement moteur propre à ce trouble. Les composantes exclusivement motrices n'ont été que très peu étudiées dans le SGT et à notre connaissance, elles n'ont jamais été isolées des composantes reliées aux processus

⁵ Par chronométrie, nous entendons l'étude électrophysiologique de la chaîne temporelle du traitement cognitif en temps réel.

de catégorisation, de mise à jour du contexte et de l'inhibition motrice dans une seule et même tâche. Ainsi, forts des résultats mis en lumière dans notre premier article, nous avons tenté, dans cette deuxième étude, de décomposer les différents stades pré-moteurs et moteurs du traitement de l'information chez des adultes atteints du SGT ne présentant pas de symptômes comorbides.

Pour ce faire, nous avons extrait la composante LRP suscitée en réponse à une tâche de compatibilité stimulus-réponse, chez un groupe d'adultes atteints du SGT que nous avons comparés à un groupe témoin. Les générateurs du LRP sont principalement situés dans les aires corticales qui sont impliquées dans le circuit CSTC squelettomoteur (voir section 4.3.1). Il constitue donc un marqueur de choix dans l'étude du fonctionnement moteur chez les personnes atteintes du SGT, chez qui une perturbation des aires corticales associées à ce circuit a été observée. Moyenné par rapport au stimulus (S-LRP) ou au temps de réaction (R-LRP), le LRP reflète les processus de planification et d'exécution motrice respectivement. Il permet ainsi d'étudier les différentes étapes du traitement moteur en observant quels processus sont sensibles à l'interférence créée par l'incompatibilité spatiale entre le stimulus et la réponse. L'étude des composantes P300 et NGA permettra également de clarifier la chronométrie des processus survenant en amont et en périphérie du traitement de la réponse motrice.

6.2.1 Hypothèse sur le LRP et les processus de planification et d'exécution motrice

Le traitement supplémentaire relié à l'incompatibilité stimulus-réponse (ISR), ainsi que les difficultés d'inhibition suspectées dans le SGT, devraient se refléter sur le LRP. Nous anticipons toutefois que l'interférence aura une influence sélective sur les processus pré-moteurs de sélection de la réponse, ce qui se reflétera par un délai de la latence du S-LRP dans la condition incompatible par rapport au groupe témoin.

6.2.2 Hypothèse sur la sensibilité à l'interférence cognitive

En raison de la similarité entre les processus impliqués dans la tâche de compatibilité stimulus-réponse et la tâche de Stroop, nous formulons l'hypothèse que les participants du groupe SGT seront ralentis dans la condition interférence de la tâche de Stroop par rapport au groupe témoin.

6.2.3 Hypothèse sur la NGA et les processus d'inhibition motrice

Finalement, nous anticipons que les difficultés d'inhibition motrice qui semblent caractériser le SGT se reflèteront par une augmentation de l'amplitude de la composante NGA.

6.2.4 Hypothèse sur la P300 et la catégorisation de l'information dans un contexte moteur

Nous avançons l'hypothèse selon laquelle la latence de la composante P300 sera augmentée dans le groupe SGT par rapport au groupe témoin dans la condition d'ISR.

Chapitre II

Influence of comorbid obsessive-compulsive symptoms on brain event-related potentials in Gilles de la Tourette syndrome

1. Abstract

Approximately 30 to 50% of people suffering from Gilles de la Tourette Syndrome (GTS) also fulfill diagnostic criteria for obsessive-compulsive disorder (OCD). Despite this high degree of comorbidity, very few studies have addressed the question of obsessive-compulsive symptoms (OCS) in GTS patients using specific brain event-related potentials (ERP) responses. The aim of the current study was to quantify neurocognitive aspects of comorbidity, using ERPs. Fourteen adults with GTS (without OCD) were compared to a group of 12 participants with GTS and comorbid obsessive-compulsive symptoms (GTS+OCS), to a group of 15 participants with OCD and to a group of 14 control participants without neurological or psychiatric problems. The P200 and P300 components were recorded during a visual counting oddball task. Results showed intact P200 amplitude in all groups, whilst the P300 amplitude was affected differentially across groups. The P300 oddball effect was reduced in participants in both OCD and GTS+OCS groups in the anterior region. However, the P300 oddball effect was significantly larger in participants of the GTS group compared to all other groups, mostly in the parietal region. These findings suggest that adults with GTS are characterized by enhanced working memory updating processes and that the superimposition of OCS can lead to a reduction of these processes. The discrepancy between our findings and results obtained in previous studies on GTS could reflect the modulating effect of OCS on late ERP components.

2. Introduction

Gilles de la Tourette syndrome (GTS) is a complex neuropsychiatric disorder with childhood onset, diagnosed in the presence of multiple motor and phonic tics. Epidemiological studies have noted that 30 to 50% of the GTS population is affected by obsessive-compulsive disorder (OCD), which is considered to be part of a spectrum of GTS symptomatology that extends beyond the tics disorder (Marcus & Kurlan, 2001). OCD is characterized by recurrent intrusive thoughts accompanied by repetitive, seemingly purposeful behaviors, sufficiently severe to interfere with daily functioning. The frequent comorbidity between GTS and OCD, along with the behavioral similarities between them, has led to propose that they might share common genetic or neurophysiological bases. This hypothesis finds support from studies showing that some forms of OCD constitute distinct expressions of the genetic alteration related to GTS (Pauls, Towbin et al. 1986; Pauls 1992; Pauls, Alsobrook et al. 1995; Sheppard, Bradshaw et al. 1999). Brain imaging investigations also suggest that both GTS and OCD could be provoked by a default in inhibitory functions, caused by a metabolic reduction in basal ganglia structures projecting to frontal regions, involving either the prefrontal and primary motor cortices in GTS, or the lateral orbitofrontal and anterior cingulate cortices in OCD (Saxena, Brody et al. 1998; Sheppard, Bradshaw et al. 1999; Mink 2001).

Neuropsychological studies consistently showed attentional disinhibition in both clinical populations (Channon, Flynn et al. 1992; Georgiou, Bradshaw et al. 1995; Georgiou, Bradshaw et al. 1996; Tata, Leibowitz et al. 1996; Tolin, Hamlin et al. 2002; Lavoie, Thibault et al. 2007). In order to extend findings on neuropsychological variables, several studies have recorded Event-Related Potentials (ERPs), which provide indications about cerebral activation in

synchrony with cognitive events such as attention, memory (Linden, 2005) and motor functions (Hackley & Valle-Inclan, 2003). Other recent reviews showed that ERPs are useful neurocognitive markers, for instance, in Alzheimer's disease (Olichney & Hillert, 2004), brain injury (Lavoie, Dupuis et al. 2004; Mazzini 2004) and various psychiatric disease (Ford 1999; Banaschewski and Brandeis 2007).

ERP investigations on GTS and OCD have mostly studied the P200 and the P300 components. Recorded in a classical oddball paradigm, the P300 component has been known to represent stimulus evaluation and categorization, along with working memory updating processes (see Polich, 2007 for a detailed review). The P200 component is less well understood, but it has been mainly related to attention allocation and vigilance (e.g. Wolach & Pratt, 2001). In previous studies, a reduction in P300 amplitude has been consistently observed in GTS (Johannes, Weber et al. 1997; Johannes, Wieringa et al. 2001) and in OCD (Towey, Tenke et al. 1994; Miyata, Matsunaga et al. 1998; Sanz, Molina et al. 2001; Kim, Kang et al. 2003), pointing towards a decrease in memory updating processes in both disorders. Nevertheless, these P300 patterns were elicited in slightly different experimental procedures, so nuancing homogeneous interpretation of their functional significance across groups. In GTS, working memory processes have been found to be affected in complex attentional performance while in OCD, anomalies appeared non specifically across a wide spectrum of cognitive demands (Towey, Tenke et al. 1994; Miyata, Matsunaga et al. 1998; Morault, Guillem et al. 1998; Sanz, Molina et al. 2001; Mavrogiorgou, Juckel et al. 2002; Kim, Kang et al. 2003).

Following on from previous results, several questions remain. What is the sensitivity of specific ERP components to GTS versus OCD symptoms? What is the contribution of other symptoms such as depression and anxiety that often co-occur with GTS and OCD? What is the influence of comorbid obsessive-compulsive symptoms (OCS) on the ERP profile of adults suffering

from GTS? Despite acknowledgement that impulsive and obsessive-compulsive symptoms might influence ERPs in GTS groups (van Woerkom, Fortgens et al. 1988; van Woerkom, Roos et al. 1994), this influence has never been characterized and controlled directly.

The current study aimed at investigating specific ERP responses in adults suffering from GTS and at exploring the influence of OCS on ERP components. In the current study, we analyze the P200 and P300 components in clinical groups diagnosed with GTS, OCD and an additional group sharing both GTS and obsessive-compulsive symptoms (GTS+OCS). Based on previous ERP studies (Van de Wetering, Martens et al. 1985; van Woerkom, Fortgens et al. 1988; Asahi, Ogura et al. 1993; van Woerkom, Roos et al. 1994), we predict that both GTS and OCD groups will show a reduced P200 amplitude. We also hypothesize that the GTS group will demonstrate a normal P300 oddball effect. Following past studies showing smaller amplitude in OCD participants during an oddball task (Sanz, Molina, Martin-Loeches, Calcedo, & Rubia, 2001), we hypothesize that the presence of OCS will attenuate the P300 amplitude. Consequently, we expect the OCD group to demonstrate a reduced P300 compared to the three other groups. If OCD and GTS have additive effects, we expect the GTS+OCS group to present a reduced P300 compared to the non-OCD group with GTS. Their P300 should nevertheless be similar or larger compared to the OCD group.

3. Methods

3.1 Participants

All participants (n=55) were recruited through local newspapers or from staff members of the Lafontaine hospital (control group). Fourteen control participants were matched for age, education and gender (Table I, page 36) to a sample of fourteen GTS, fifteen OCD and twelve GTS+OCS participants. They all had normal visual acuity (Snellen notation system: ≥ 11). The

current study was part of a larger program aiming to study a specialized cognitive-behavioral treatment adapted for either tics or OCD. The pre-treatment diagnosis was made by a certified psychiatrist (E.S. for the GTS group or C.T. for the pure OCD group) and a clinical psychologist (supervised by K.O.). The GTS group and the GTS+OCS group primarily fulfilled the diagnostic criteria for GTS (307.23), while the OCD group fulfilled the diagnostic criteria for obsessive-compulsive disorder (300.3) (DSM IV-TR: APA, 2000).

3.2 Inclusion-exclusion criteria

Exclusion criteria for all participants was the presence of another diagnosis than GTS or OCD as primary disorders on axis I or any other diagnosed problem on axis II, III or IV of the DSM IV-TR (APA, 2000). None of the control participants showed identifiable psychiatric or neurological disease. Participants currently receiving any other form of behavioral or cognitive treatment were excluded. However, they were included even if they received medications (see list of medication on Table III, page 38) for their tic or OCD symptoms, on the condition that they had been stabilized for at least three months. The study was approved by the local ethics committee and all participants gave their written informed consent.

3.3 Clinical assessment

GTS symptoms severity was assessed with the Tourette Syndrome Global Scale (TSGS: Harcherik, Leckman, Detlor, & Cohen, 1984). The TSGS was administered by the clinician to the GTS and GTS+OCS groups. The first TSGS factor rates the nature of the tic (i.e. motor or phonic), while the second scale rates the tic complexity. A third scale assesses functional impairment, including behavioral, learning, motor restlessness and occupational problems. The inter-rater reliability of the TSGS global score was found to be very good ($k=0.77$, $P<.001$). Convergent validity of the motor and phonic tic factors showed strong correlations with the

Table I Demographic data

<i>Demographic data</i>	Control (n=14) A		GTS (n=14) B		GTS+OCS (n=12) C		OCD (n=15) D		ANOVA ^a	
	Mean	<i>s.d.</i>	Mean	<i>s.d.</i>	Mean	<i>s.d.</i>	Mean	<i>s.d.</i>	<i>p</i>	Tukey
Age (years)	37	13	32	10	38	12	37	13	<i>n.s.</i>	-
Education (years)	15	2	15	3	15	3	14	3	<i>n.s.</i>	-
Gender (M/F)	43/57		50/50		75/25		40/60		<i>n.s.</i>	-
Non-verbal intelligence (percentiles)	72	31	75	20	71	27	80	18	<i>n.s.</i>	-

^a A Kruskal-Wallis was applied to the non-parametric data

corresponding Yale global tic severity scale, with correlations ranging from $r=0.86$ to $r=0.91$ (Leckman, et al., 1989). The OC symptoms severity was evaluated with the self-rated Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS: Goodman, et al., 1989a) for the three clinical groups, while both self and clinician-rated Y-BOCS (Goodman, et al., 1989b) was administered in the pure OCD group. With our sample of OCD, the reliability between self and clinician-rated global scores were good ($\alpha=0.71$) with no statistical differences between both evaluations ($p=.11$). Only the self-rated Y-BOCS will be reported in the current study. Other studies confirm the validity and reliability of the scales (internal consistency= $0.91-0.94$, $r=0.90$) (Goodman, Price et al. 1989; Steketee 1994; Taylor 1995). The self-rated Padua inventory (Sanavio, 1988) was also administered to all groups and consists in a 60-item inventory of obsessions and compulsions. The total scale ($\alpha=0.95$) and the subscales ($\alpha=0.75-0.91$) are also reliable. The Beck Anxiety Inventory (BAI: Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988) was administered and consists in a 21-items anxiety symptoms checklist rating the symptom intensity for the last week on a 0–3 scale ($\alpha=0.91$). For the presence of depression, the Beck Depression Inventory (BDI: Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961), which consist in a 21-item relative to depression ($\alpha=0.91$). The Personality Diagnostic Questionnaire-4th Edition (PDQ-4) was administered for detection of personality disorders ($\alpha=0.50 - 0.71$), consistent with the DSM IV (Hyer 1994; Wilberg, Dammen et al. 2000; Rodgers, Callahan et al. 2004). Finally, the Anxiety Disorders structured Interview Schedule for DSM IV (ADIS IV: Brown, DiNardo, & Barlow, 1994) was administered by a psychologist to assess comorbid anxiety disorders.

Table III Medication taken by some of the participants of the OCD and GTS+OCS groups

Medication categories																			
Antidepressants					Antidepressants Anti-obsessional					Anxiolytic		Anti-psychotic				Stimulant	Anti-convulsive		
	Bupropion	Citalopram	Lithium*	Trazodone	Venlafaxine †	Paroxetine	Clomipramine	Fluoxetine	Sertraline	Fluvoxamine	Lorazepam	Bromazepam	Quetiapine	Risperidone	Pimozide	Olanzapine	Methylphenidate	Clonazepam	Topiramate
GTS+OCS																			
1																			
2						•					•			•					
3												•							
4		•											•						
5														•					
6	•					•													•
OCD																			
1		•	•																•
2						•													
3							•												
4																			
5																			
6																			
7																			
8																			
9																			
10						•													

* Antidepressant-Antimania † Antidepressant-anxiolytic

3.4 Experimental assessment and recordings

3.4.1 Visual oddball paradigm

The counting visual oddball task was used in order to circumvent the potential problem of motor-related potentials that are known to have an attenuating effect on the P300 amplitude (Kok 1988; Salisbury, Rutherford et al. 2001). The sequence of stimuli is exemplified in Figure 1 (page 39). Participants were seated in a dimly lit room with their head at a distance of 90 cm from the monitor. The stimulus display comprised a total of 200 black stimuli presented on a white background, representing either the letters «X» or «O» in Arial font (size=48). The letter «O» represented the nontarget stimulus ($p=.80$) and the letter «X» the target stimulus ($p=.20$). Participants had to count mentally the target stimuli and report their exact number ($n=40$) at the end of the experiment. Stimuli were presented randomly for 100 ms each at the center of a monitor screen (Viewsonic SVGA 17 inches flat screen monitor). Inter stimulus interval randomly ranged from 1700 to 2200 ms.

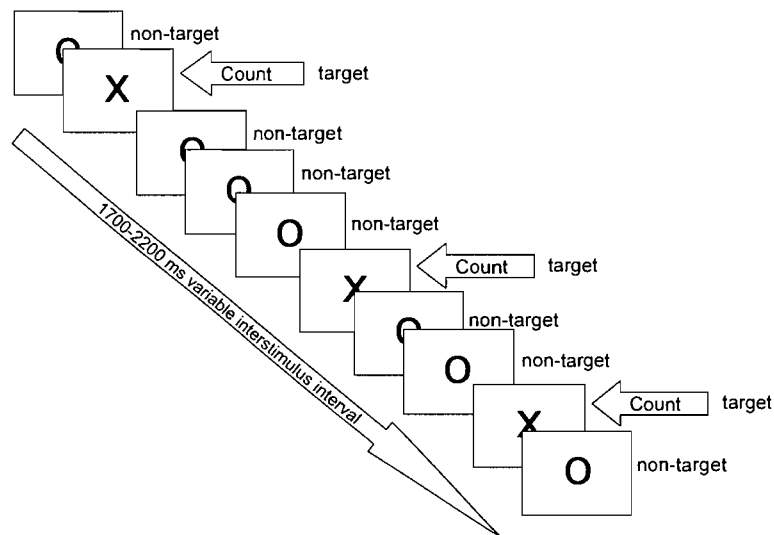


Figure 1 Illustration of the visual counting oddball task used in the current study

3.4.2 Electrophysiological recordings

All electrophysiological signals were acquired through an analog amplifier (SA Instrumentation Inc, San Diego). Electroencephalogram (EEG) was recorded from 26 tin electrodes, referenced to linked mastoids with impedance kept below 5 K Ω . Electrodes, mounted in a nylon cap (ElectroCap International, Eaton, Ohio), were placed according to the guidelines for standard electrode position nomenclature (American EEG Society, 1994). EEG recordings were continuously sampled at 250 Hz and amplified with a calibrated gain of $\pm 10,000$ with high-low pass filter settings at 0.01 and 30 Hz respectively. Electro-oculogram (EOG) was recorded from 4 bipolar electrodes placed horizontally at the outer canthus of each eye and vertically at infra- and supra-orbital position on the right eye, in line with the pupil when looking straight ahead. Stimuli presentation and data acquisition were both controlled by a data acquisition program (InstEP Systems, Montréal, Canada) running on two Pentium PCs.

3.4.3 EEG and ERP signal extraction

EOG artifacts contaminating the EEG signal were corrected offline using a dynamic regression in the frequency domain (Woestenburg method: InstEP-TALO). Remaining epochs exceeding 100 μ V and clippings due to amplifiers saturation were eliminated during the averaging procedure. Raw signals were automatically averaged offline, time- locked to the stimulus onset, in a time window from 100 milliseconds before until 800 milliseconds after stimulus onset, for each stimulus category (target and non-target). A minimum amount of 20 trials were included in each category. The P200 and P300 components were scored baseline-to-peak, defined as the most positive peak comprised between 100 to 300 ms and 300 to 1000 ms post stimulus onset respectively.

3.5 Statistical analysis

Several one-way analyses of variance (ANOVA) were performed on age, education and non-verbal intelligence (Raven matrices), Beck Depression Inventory (BDI), Beck Anxiety Inventory (BAI), Padua inventory and Y-BOCS scores. TSGS scores were analyzed using a t-test comparing GTS and GTS+OCS groups. Gender was analyzed using the Kruskal-Wallis, non parametric test.

P200 and P300 amplitude and latency were analyzed separately using repeated-measures analyses of variance (MANOVA). Subsequently, a separate Multivariate Analysis of Covariance (MANCOVA) was applied on ERP amplitude and latency data considering BDI, BAI and medication status as covariates. The analysis comprised a between-groups factor including four levels (GTS, OCD, GTS+OCS and control groups), and the following within-groups factors: Condition, with two levels (target, non-target); Hemisphere, with two levels (left, right); Region, with two levels (anterior, posterior) and Electrodes, with five levels. The electrodes were divided in four quadrant as left anterior (F3, F7, FC3, FT7 and C3), left posterior (CP3, TP7, P3, T5 and O1), right anterior (F4, F8, FC4, FT8, and C4) and right posterior (CP4, TP8, P4, T6 and O2). The significance level was set at 5% (two-tailed). Finally, linear regression analyses were calculated between P300 component amplitude and OCD (Padua) or tic severity (TSGS).

4. Results

4.1 Demographic and clinical results

No group difference was observed regarding age, education level, gender and non-verbal intelligence (Table I, page 36). However, group differences were observed on clinical questionnaires and interviews (Table II, page 43). The independent group t-test comparison of

the TSGS global scores between the GTS and the GTS+OCS groups revealed no significant differences regarding their tic severity ($p=0,57$) as well as their behavioral ($p=0,30$) subscales. The ADIS-IV revealed the occurrence of anxiety disorders as a secondary trouble in the GTS group, including social phobia ($n=1$), specific phobia ($n=2$) and generalized anxiety disorders ($n=1$). This was also true for the GTS+OCS group where anxiety disorders were found such as OCD ($n=5$), panic disorders ($n=1$) and generalized anxiety disorders ($n=2$). Comparison between the three clinical groups revealed significant differences on the Y-BOCS self-rated global score ($F[2, 38]=39,66$; $p<0,001$). The post hoc multiple comparison test showed that the OCD group had significantly higher OC global scores than the GTS+OCS ($p<0,05$) and GTS ($p<0,001$). The GTS+OCS group had higher OC global scores than the GTS ($p<0,001$). Consistent with the Y-BOCS, group differences were also significant on the Padua inventory ($F[3, 51]=47,35$; $p<0,001$). The post hoc multiple comparison test revealed that the OCD group had significantly higher global scores than the GTS+OCS ($p<0,001$), GTS ($p<0,001$) and the control group respectively ($p<0,001$). The GTS+OCS group had also higher OC global scores than the GTS ($p<0,001$) and the control groups ($p<0,005$), but no significant discrepancy appear between the GTS and the control group ($p=0,98$) in OC symptom. Participants of the OCD group also obtained significantly higher depression scores at the BDI ($F[3, 51]=27,38$; $p<0,001$) than the other three groups, along with significantly higher anxiety scores at the BAI ($F[3, 51]=13,64$; $p<0,001$) than the GTS and the control group respectively. Participants of the GTS+OCS group also obtained significantly higher scores than the control group ($p<0,01$) on the BAI. Finally, the global score of the PDQ-4 questionnaire showed significant group differences in personality traits ($F[3, 51]=24,29$; $p<0,001$). Post hoc multiple comparison tests revealed significant differences between OCD and GTS ($p<0,001$), between OCD and control ($p<0,01$) and between GTS+OCS and control ($p<0,01$) groups. There were no significant

Table II Clinical symptoms description and severity distribution

	Control (n=14) A			GTS (n=14) B			GTS+OCS (n=12) C			OCD (n=15) D			ANOVA ^a	
	%	Mean	s.d.	%	Mean	s.d.	%	Mean	s.d.	%	Mean	s.d.	p	Tukey
GTS severity (TSGS global)		0	0		22	11		28	21		0	0	**	A vs C
Absence	100	-	-	0			0			100	-	-		A vs B
Mild	0	-	-	57			50			0	-	-		B vs D
Moderate	0	-	-	43			17			0	-	-		C vs D
Severe	0	-	-	0			25			0	-	-		
Extreme	0	-	-	0			8			0	-	-		
OCD severity (Padua)		13	10		24	11		60	10		98	37	***	A vs D
1st quartile (0-16)	71			21			0			0				A vs C
2nd quartile (17-44)	29			72			0			0				B vs D
3rd quartile (45-74)	0			7			75			13				C vs D
4th quartile (75 +)	0			0			25			87				
OCD severity (Y-BOCS self-rated)	-	-	-		5	6		18	8		25	6	**	B vs D
Absence	-	-	-	57			0			0				C vs D
Mild	-	-	-	43			8			0				B vs C
Moderate	-	-	-	0			25			40				
Severe	-	-	-	0			42			33				
Extreme	-	-	-	0			25			27				
Depression severity (BDI)		3	3		4	5		12	6		25	12	***	A vs D
Absence	93			86			42			0				A vs C
Mild	7			14			42			33				B vs D
Moderate	0			0			17			40				C vs D
Severe	0			0			0			27				
Anxiety severity (BAI)		2	2		9	8		17	13		24	14	***	A vs D
Very Low	100			93			67			53				A vs C
Moderate	0			7			17			33				C vs D
Potential problem	0			0			17			13				
Personality disorders (PDQ-4)		12	8		19	9		40	13		41	12	***	A vs D
1st quartile (0-13)	69			33			0			0				A vs C
2nd quartile (14-28)	31			50			17			14				B vs C
3rd quartile (29-39)	0			17			33			43				B vs D
4th quartile (40 +)	0			0			50			43				

Note: **= $p < 0,01$; ***= $p < 0,001$ Y-BOCS: Yale-Brown Obsession-Compulsion Scale; BDI: Beck Depression Inventory; BAI: Beck Anxiety Inventory;

TSGS: Tourette Syndrome Global Scale; PDQ-4: Personality Diagnostic Questionnaire-4th Edition

differences between OCD and GTS+OCS ($p=0,99$) or between GTS and control ($p=0,38$) groups. Few participants in the OCD ($n=4$) and GTS+OCS ($n=1$) groups showed significant personality disorders (higher global score than 50). This was mainly due to their higher scores (larger than 4) in the obsession-compulsion and depressive mood subscales. In sum, the OCD and GTS+OCS groups were the most symptomatic regarding symptoms of anxiety, depression and personality disorders, while the pure GTS group was more comparable to the control group on these clinical dimensions.

4.2 Electrophysiological results

4.2.1 P200 component

The P200 component peaked at an average latency of 208 milliseconds (ms) post stimulus. Significant condition main effect ($F[1, 51]=6,15$; $p<0,05$) and condition by region interaction effect ($F[1, 51]=13,52$; $p<0,005$) were observed on the P200 latency. In the posterior region, the latency was significantly delayed in response to non-target (214 ms) compared to target (195 ms) stimuli while in the anterior area, it was similar across conditions (210 ms vs 211 ms). The amplitude of the P200 component was significantly larger for target than nontarget stimuli. Regardless of group attribution, the effect was more important in the right anterior region, leading to a significant condition by hemisphere by region interaction ($F[1, 51]=7,37$; $p<0,01$). No group differences were detected with the P200 component.

4.2.2 P300 component

The P300 component peaked at an average latency of 450 ms post stimulus. The P300 latency was delayed in the anterior (474 ms) compared to the posterior (429 ms) region, as revealed by a significant region main effect ($F[1, 51]=29,09$; $p<0,001$). Analysis of the P300 amplitude revealed significant group ($F[3, 51]=6,45$; $p<0,001$) and condition

($F[1, 51]=219,87$; $p<0,001$) main effects, along with group by condition ($F[3, 51]=4,88$; $p<0,01$) and group by condition by region ($F[3, 51]=3,05$; $p<0,05$) interaction effects. This group by condition by region interaction remained significant after covarying separately for depression ($F[3, 50]=2,94$; $p<0,05$), anxiety ($F[3, 50]=3,21$; $p<0,05$) and medication status ($F[3, 50]=2,98$; $p<0,05$). In order to further investigate this three way interaction, ANOVAs were conducted separately for anterior and posterior regions and confirmed the larger group by condition interaction in the posterior ($F[3, 51]=6,03$; $p<0,005$) than in the anterior ($F[3, 51]=3,53$; $p<0,05$) region.

4.2.2.1 Anterior P300 amplitude

Analysis within the anterior region was applied to the target and non-target conditions separately and revealed significant group differences only in the target condition ($F[3, 51]=6,52$; $p<0,005$). Between-group comparisons revealed that participants in the GTS group demonstrated a significantly larger P300 amplitude than participants in the GTS+OCS ($p<0,01$) and OCD ($p<0,01$) groups. Partial comparisons of each group with the control group further revealed significant group main effects between control and OCD ($F[1, 27]=7,19$; $p<0,05$) groups and between control and GTS+OCS ($F[1, 24]=5,55$; $p<0,05$) groups. Comparisons between control and GTS groups and also between OCD and GTS+OCS groups failed to demonstrate significant difference. Therefore, both OCD and GTS+OCS groups showed smaller P300 anterior amplitude to the target stimuli than the other two groups. (Figures 2 and 3, pages 47, 48-50). A linear regression analysis showed that increased OCS scores at the Padua inventory had an attenuating effect on the P300 amplitude ($R^2 = 0,13$) at the right anterior region ($F[1, 53]=7,65$, $p<0,01$).

4.2.2.2 Posterior P300 amplitude

As for the anterior P300, analysis within the posterior region applied to the target and non-target stimuli separately revealed significant group differences only in the target condition ($F[3, 51]=9,49$; $p<0,001$). Between-group comparisons revealed that participants in the GTS group demonstrated a significantly larger P300 amplitude to target amplitude than participants in the control ($p<0,01$), GTS+OCS ($p<0,01$) and OCD ($p<0,001$) groups respectively, these three groups not being significantly different from each other. However, post-hoc comparisons between each group and the control group, further revealed a significant main effect of group between the control and the OCD ($F[1, 27]=4,36$; $p<0,05$) group. There was no significant difference between control and GTS+OCS groups. So, GTS group had larger P300 posterior amplitude to the target stimuli than the three other groups. (Figure 2 and 3, pages 47, 48-50). A linear regression analysis showed that increased tic symptom severity predicted larger target P300 amplitude ($R^2 =0,12$) especially in the right posterior region ($F[1, 53]=7,14$, $p<0,05$). However, increased OCS severity at the Padua inventory was associated with a reduced effect on the P300 amplitude ($R^2 =0,11$), at right posterior regions ($F[1, 53]=6,51$, $p<0,05$).

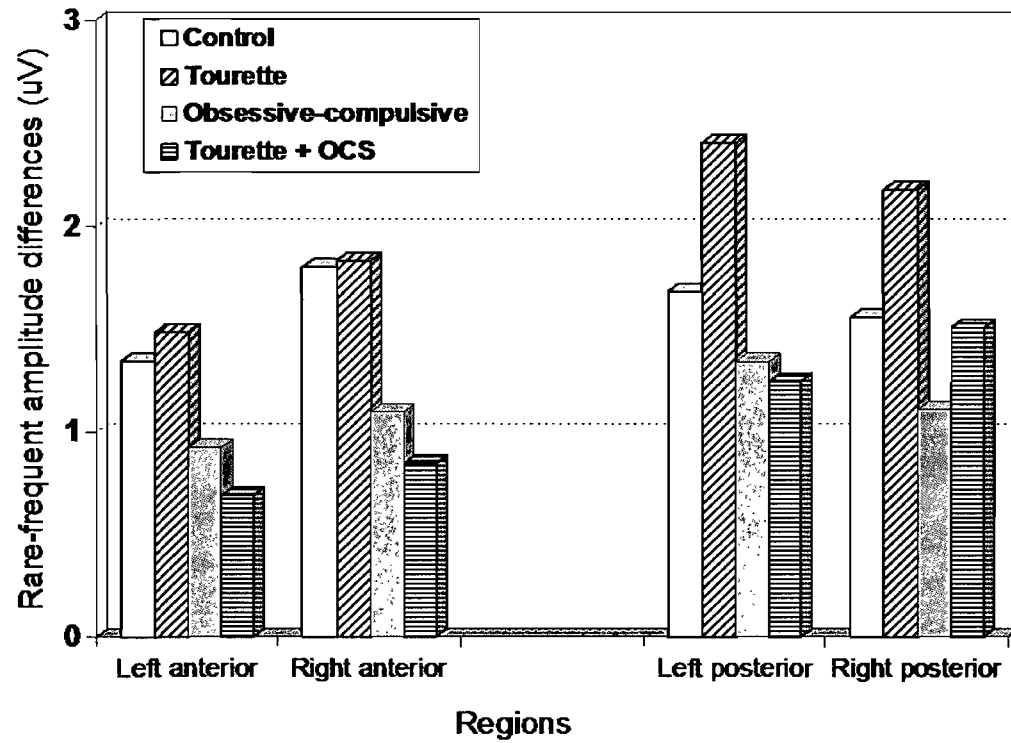


Figure 2 Oddball effect. In the anterior region, the oddball effect (rare minus frequent) was found to be reduced in the OCD and GTS+OCS groups compared to the GTS and control groups. In the posterior region, the oddball effect was found to be increased in the GTS group compared to the three other groups.

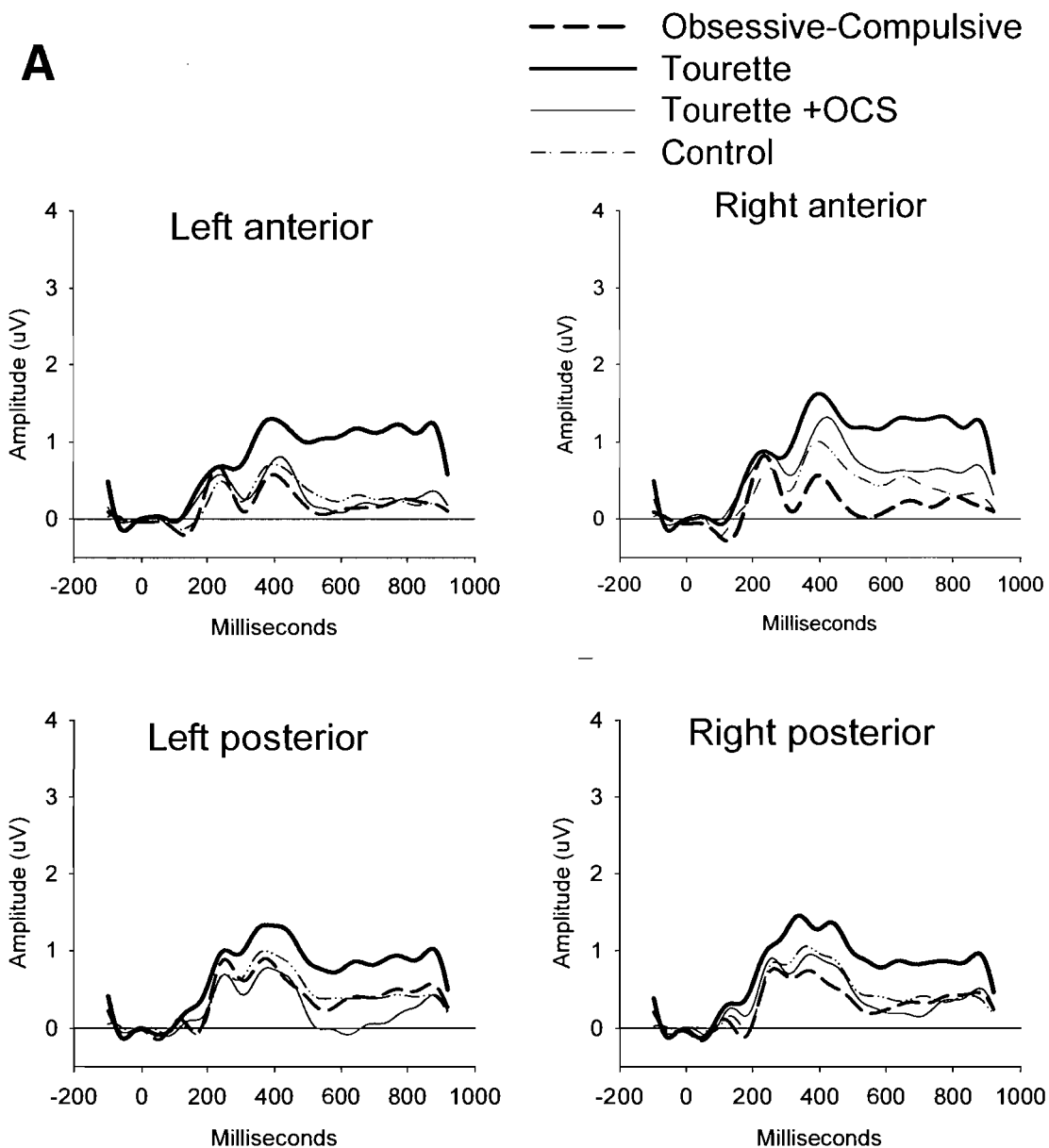


Figure 3 Stimulus-locked ERP waveforms to non-target (Panel A) and target stimuli (Panel B) and the difference between target and non-target stimuli (oddball effect: Panel C). The P300 component (around 450 ms) showed increased posterior amplitude in the GTS group and reduced anterior amplitude in the OCD and GTS+OCS groups for the target stimuli only, giving rise to an increased or decreased oddball effect respectively.

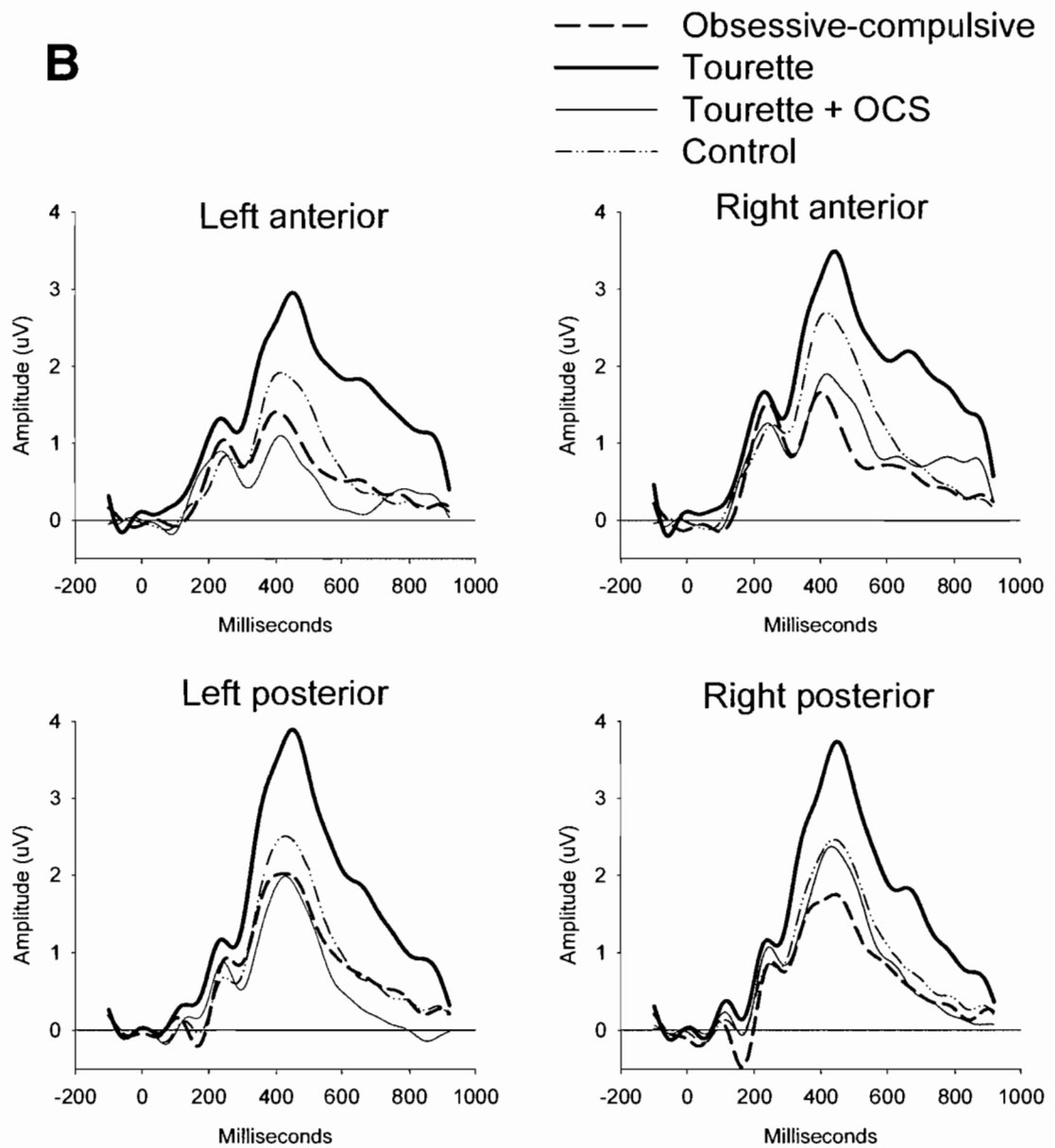
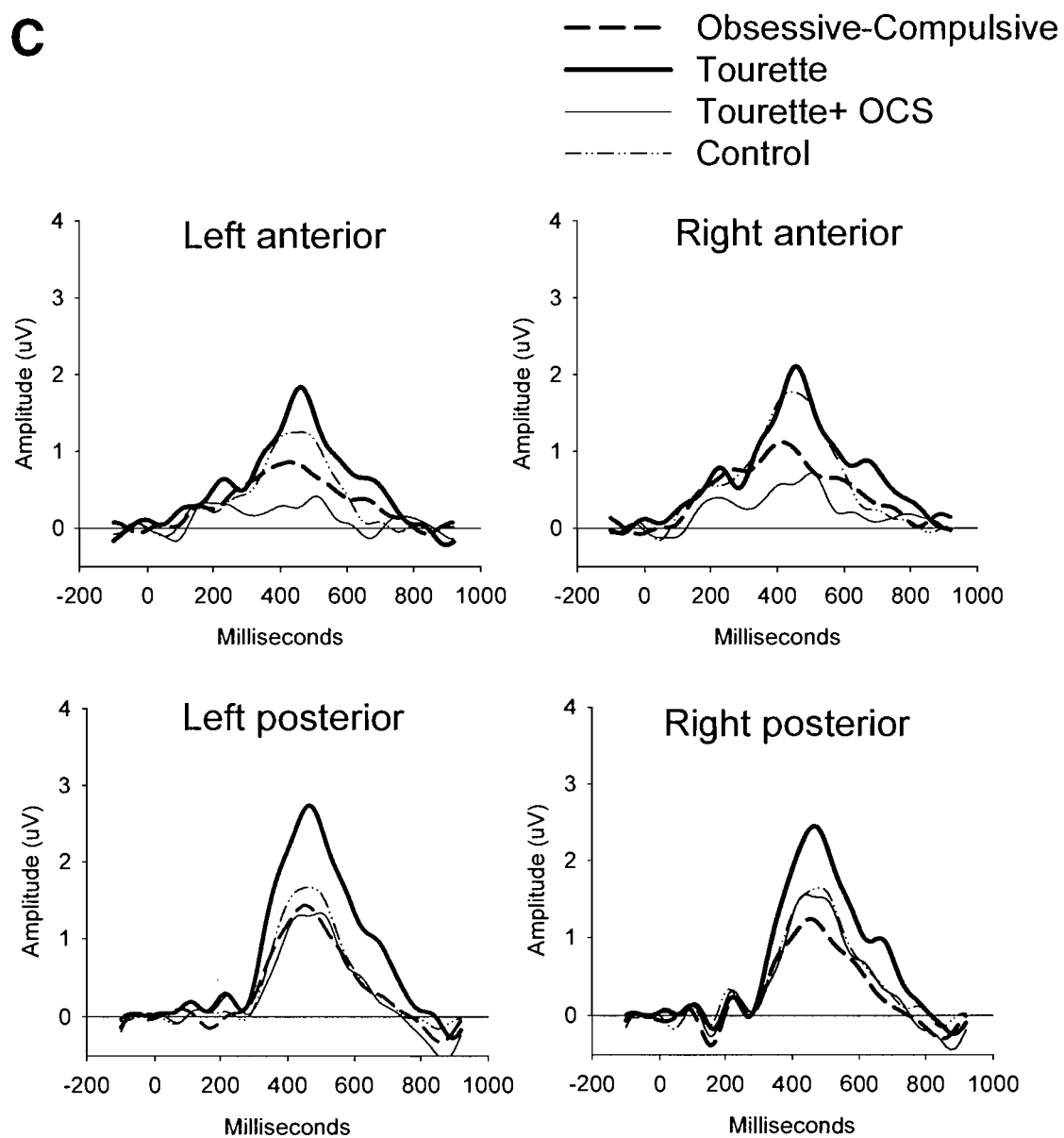


Figure 3 (continued)

C**Figure 3** (continued)

5. Discussion

5.1 Summary of main findings

The current study aimed at investigating cognitive processing and electrocortical functioning in adults suffering from GTS and at exploring the influence of OCS on P200 and P300 components. Across all clinical groups, our results showed a normal P200 component, whilst the P300 component was clearly affected by the presence of clinical symptoms. Participants suffering from OCD or from GTS+OCS showed a reduced P300 oddball effect, mainly in the right anterior region, but otherwise did not differ significantly from each other. These two groups also showed significantly greater symptom severity regarding depression and anxiety when compared with both GTS and control groups. The target P300 amplitude was negatively correlated with obsessive-compulsive and depressive symptoms. Conversely, participants suffering from GTS showed a larger P300 oddball effect, the target P300 amplitude being positively correlated with tic symptom severity.

5.2 Influence of obsessive-compulsive symptoms on ERP profile

Participants suffering from OCS, either in addition to GTS or with OCD, demonstrated similar results. They showed no P200 amplitude difference compared to the control group and, as we first expected, obtained a significantly smaller P300 oddball effect in the right anterior region compared to the GTS and control groups.

Our findings regarding the P200 component were in line with previous results observed by Miyata and collaborators (1998), who found no difference on the P200 amplitude or latency in the OCD group. Available data about the functional significance of the P200 component considers it as an index of vigilance (Ferrara, et al., 2002). Consequently, these results argue in favor of intact vigilance and focal attention processes in OCD.

However, as previously mentioned, other P200 results in this population have been found to be incongruent with ours (Asahi, Ogura, Hirano, & Nageishi, 1993). Further studies would thus be needed in order to better characterize that component with OCD groups.

Concerning the P300 component, more consistent results were found. The profile showed a significant negative relationship between the P300 oddball effect and OCS severity, where an augmentation in the level of symptom severity was associated with a linear reduction of the oddball effect. Johannes and collaborators (1997) observed a target P300 amplitude reduction in groups characterized as «pure» GTS, but who actually showed a clinical profile very similar to our GTS+OCS group.

Similar results were previously obtained with pure OCD groups (Ciesielski, Beech et al. 1981; Beech, Ciesielski et al. 1983; Malloy, Rasmussen et al. 1989; Towey, Tenke et al. 1994; Sanz, Molina et al. 2001). Nonetheless, these earlier studies didn't mention the relationship between P300 component and symptom intensity. Based on these results, we conclude that the intensity of OCS has a strong attenuating effect on the P300 and on the specific cognitive processes subtending it. From a neurocognitive perspective, the P300 amplitude has been related to contextual memory updating (Donchin, 1981) and response certainty (Kutas, McCarthy, & Donchin, 1977). Concurrently, several studies reported memory impairments and response uncertainty as features often appearing in the OCD population (O'Connor, Aardema, & Péliissier, 2005). Poorer performance has been observed on tests of logical memory (Sher, Mann, & Frost, 1984), short-term (Boone, Ananth et al. 1991; Christensen, Kim et al. 1992) and long-term (Zitterl, et al., 2001) visual memory in participants with OCD. It has also been proposed that uncertainty and low confidence level could impede information processing in patients

with OCD and mediate their memory difficulties. Repetitive thoughts and actions characterizing OCD could occur because of repeated neural signals indicating that they have not been adequately carried out (Pitman, 1987). The resulting uncertainty could impact on memory functions and, consequently, on the capacity to inhibit thoughts and actions (Zitterl, et al., 2001).

Our findings highlighted the influence of OCS on processes, mediated through the right prefrontal cortical regions, which are hypothesized to be involved in memory inhibition mechanisms (Depue, Curran, & Banich, 2007). Indeed, it has been found that people suffering from OCD may feel the need to remember features in too much detail, or adopt a sequential rather than a comprehensive approach to pattern recognition and organization (Savage, et al., 1999) when performing even a simple oddball task. Anomaly in certainty or memory inhibition mechanisms could influence information processing and on working memory updating processes, as reflected by the anterior P300 amplitude attenuation.

5.3 Effect of Gilles de la Tourette syndrome on ERP profile

Our results suggest that adults suffering from GTS would present relatively intact focal attention (P200), coupled with overactive working memory updating processes, as reflected by an enhanced P300 oddball effect compared to the other clinical groups and the control group. At first sight, these results do not entirely support previous interpretations brought in similar ERP studies.

Previous ERP studies focusing on GTS have reported a P200 amplitude (van Woerkom, Fortgens et al. 1988; van Woerkom, Roos et al. 1994) and latency (van Woerkom, Fortgens, Rompel-Martens, & Van de Wetering, 1988) decrease to non-target frequent stimuli, which have been interpreted as indicating a disturbance in arousal and focal

attention toward non-relevant stimuli (van Woerkom, Fortgens et al. 1988; van Woerkom, Roos et al. 1994). However, these studies included only the non-target stimuli in their discussion of the P200. Since results about target stimuli were not considered, interpretation of results in terms of a specific attention misallocation could be misleading.

More importantly, methodological shortcomings regarding clinical comorbidity need to be taken into account before explaining the discrepancies between our results and previous findings. Indeed, absence of P300 amplitude or latency differences in GTS (van Woerkom, Fortgens et al. 1988; Johannes, Wieringa et al. 2001; Johannes, Wieringa et al. 2002) has been reported in earlier investigations, which could be ascribed to the influence of comorbid OCD in the sample of participants. Previous ERP studies either included GTS participants suffering from mild to severe OCS or provided no information about the presence of such symptoms in their sample. With a high comorbidity rate between GTS and OCD, this leaves a strong possibility for the presence of OCS among their participants. It is very likely that OCS have an influence on the ERP profile of people affected primarily by GTS. Consequently, we propose that the relatively intact P300 amplitude that has been observed in most ERP studies could reflect this influence. As mentioned earlier, OCS would have a moderating or even an attenuating effect on the potentially intact P300 of GTS participants, cancelling out the enhancing effect of GTS symptoms on this component.

Another important clinical issue is whether GTS+OCD is etiologically related to either GTS, OCD or whether GTS+OCD represent a more severe expression of GTS or OCD. According to earlier studies, GTS+OCD represent a more severe phenotype, compared to pure GTS or OCD and appear to be more closely linked to GTS than OCD on the

dimension of repetitive behaviour (Cath, et al., 2001) and other psychopathological comorbidity profile such as bipolar disorders, social phobia, body dysmorphic disorders and attention deficit hyperactivity disorders (Coffey, Miguel et al. 1998). Neuropsychological results obtained from a semantic Simon task revealed that the pure GTS and pure OCD groups were consistently disadvantaged in the more cognitively demanding conditions compared to matched controls (Rankins, Bradshaw, & Georgiou-Karistianis, 2006).

But the results of Rankins et al. also revealed more similarities between pure GTS and GTS+OCD than with OCD per se, on measure of cognitive inhibition. Our results seem partially at odd with these previous studies of GTS and OCD, which examined the phenotypes of these patients. The discrepancy found between the conclusion of these studies and our findings can be ascribed partly to our sample selection and to the nature of the task. From a purely clinical point of view, our group of GTS+OCS resembled more an OCD group than a GTS group, particularly regarding obsessive-compulsive symptoms, anxiety, depression and personality characteristics, which distinguishes their comorbidity profile from both Cath et al. and Coffey et al. studies. Another distinct factor was the nature of our task and corresponding measures, which did not necessarily activate and record the same cognitive processes as in Rankins et al. In fact, our P300 oddball effect seemed to follow a pattern congruent with the symptom profile, with the GTS+OCS showing more similarity to the OCD group than to the pure GTS group. The reduced P300 oddball effect, showed negative correlation with OCD symptoms and this seems consistent with brain imaging studies showing a reduced volume of left and right orbitofrontal cortices, also negatively correlated with OCD symptoms severity (Atmaca, Yildirim, Ozdemir, Tezcan, & Poyraz, 2007).

But why exactly do GTS group show a larger P300 oddball effect, in contrast to the groups showing more OCS? We propose that the larger P300 amplitude observed in the GTS group could be attributable to overactivation of specialized cortical areas. Hyperactivation of the dorsolateral region has been demonstrated to be involved in GTS by past functional magnetic resonance imaging studies (Peterson, et al., 2001). The magnitude of signal change in the dorsolateral prefrontal cortex was found to be positively correlated with tic severity and its greater activation was also found to be associated with regulation of performance in complex attentional tasks in participants with GTS (Marsh, Zhu et al. 2007).

Other evidence has suggested that GTS patients show dysfunctional noradrenergic regulation, which translates into a state of overarousal, as reflected by elevated cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor (Sandyk and Bamford 1988; Chappell, Leckman et al. 1996). The noradrenergic system is involved in regulating working memory and attentional functions in prefrontal cortex (see Ramos & Arnsten, 2007). Several studies with primates have demonstrated that the locus coeruleus-norepinephrine neurons were selectively activated by infrequent visual target stimuli such as in the oddball task (Aston-Jones, Rajkowski et al. 1994; Rajkowski, Kubiak et al. 1994).

In human, the administration of clonidine, an adrenergic agonist, diminishes locus coeruleus neuron firing as well as NE release, which showed a clear reduction of an effect on the P300 amplitude (Halliday, et al., 1994). With GTS patients, clonidine administration significantly improves symptoms, which provides indirect support for involvement of central noradrenergic systems in tic expression (Lichter & Jackson, 1996). Overactivity of the noradrenergic system, as reflected by the larger P300 amplitude in parietal areas in individuals with GTS may be caused, at least in part, by a

difficulty engaging regulatory systems in order to control a task that requires selective attention (Peterson, Skudlarski et al. 1998; Marsh, Zhu et al. 2007). In sum, implication of dorsolateral prefrontal cortex and noradrenergic system could suggest that the larger P300 oddball effect observed in the GTS group reflect a higher state of arousal, which narrows the amount of attention available for task performance (Pribram and McGuinness 1975; Kok 1990; Polich 2007).

5.4 Possible influences of confounding variables

The first possible confounding factor is related to the posterior P300 amplitude, which could have been influenced by motor response. In order to control for the fact that motor activity often overlap and sometimes distort the P300 response (Kok 1988; Salisbury, Rutherford et al. 2001), we employed a counting oddball paradigm, a procedure often utilized in similar ERP investigations (Potts 2004; Watson, Azizian et al. 2005). However, a potential problem associated with the counting task was the absence of any quantifiable reaction time to insure that patients were paying attention to the task. Our results showed that all subjects were able to count the number of target accurately. As a result, the anomalies in the P300 amplitude cannot be attributed to a problem in motor execution overlapping with the cognitive processes at study or to a lower level of vigilance and attention on tasks.

The presence of significantly more anxious, depressed and abnormal personality traits in our OCD group could have contributed to the results. For instance, it has been reported that major depression is related to P300 amplitude reduction (Blackwood, Whalley et al. 1987; Gangadhar, Ancy et al. 1993; Anderer, Saletu et al. 2002; Roschke and Wagner 2003) and one could argue that this could have contributed to the amplitude reduction observed in participants with OCD compared to the GTS and control groups. However,

covariance analysis revealed that group differences remained statistically significant after depressive symptoms had been introduced as a covariable.

Third, participants in the OCD group were also taking more medication than participants of the GTS and control groups. Medication included antidepressant medication, some of which are known to treat OCD symptoms (Table III, page 38). However, this medication have been found to have a normalizing effect on the P300 amplitude (Blackwood, Whalley et al. 1987; Gangadhar, Ancy et al. 1993), which could have neutralized the effect of depressive symptoms. Since participants of the OCD group demonstrated clinically significant symptoms despite the medication, we suggest that the P300 oddball effect decrease reflected a genuine influence of obsessive-compulsive symptomatology.

Finally, another limitation was our small group sample size which could have reduced the power and the extent of our conclusions. However, our sample size compares to earlier samples in the ERP field, which used GTS patients samples at $n=6$ (Van de Wetering, Martens, Fortgens, Slaets, & van Woerkom, 1985), $n=10$ (Johannes, Wieringa et al. 2001; Johannes, Wieringa et al. 2001; Johannes, Wieringa et al. 2003), $n=12$ (Johannes, et al., 1997) and $n=24$ (van Woerkom, Roos, & van Dijk, 1994). The same applies with ERP studies of OCD patients with various sample sizes from a $n=8$ (Di Russo, Zaccara, Ragazzoni, & Pallanti, 2000), $n=9$ (Gehring, Himle, & Nisenson, 2000), $n=13$ (Morault, Bourgeois, Laville, Bensch, & Paty, 1997), $n=15$ (Sanz, Molina, Martin-Loeches, Calcedo, & Rubia, 2001) and $n=21$ (Morault, Guillem, Bourgeois, & Paty, 1998). Future research would ideally recruit larger samples and compare GTS+OCS with other comorbid groups such as highly anxious, depressive or hyperactive GTS patients.

6. Conclusions

The current study investigated the impact of OCS comorbidity in Tourette patients on specific brain ERP responses. The presence of OCS influences the ERP profile of adults suffering from GTS by decreasing the electro-cortical component associated with working memory updating processes. On the other hand, GTS is mainly characterized by a larger P300 reflecting enhanced working memory updating processes, which could be congruent with overactivation of cortical areas involved in both the control of tics and in the regulation of performance. In sum, our results highlight the importance of considering OCS and other comorbid conditions as an important confounding variable in future studies of GTS.

Chapitre III

Electrophysiological manifestations of stimulus evaluation, response inhibition and motor processing in Tourette syndrome patients

1. Abstract

Gilles de la Tourette syndrome (GTS) is a neuropsychiatric disorder with childhood onset presenting with multiple fluctuating motor tics and one or more phonic tics. A significant proportion of people suffering from GTS is still symptomatic in adulthood and presents other emotional and cognitive difficulties, along with motor problems that often accompany these comorbid conditions. The nature of these difficulties is still poorly understood and multiple comorbidities are often inadequately controlled. The current study investigates both stimulus evaluation and motor processing in GTS while controlling for comorbidity. Fifteen adults with GTS and 20 control participants were matched on gender, laterality and intelligence. The P300 component, the no-go anteriorization (NGA) as well as the stimulus and response-locked lateralized-readiness potentials (S-LRP, R-LRP) were elicited during a stimulus–response compatibility (SRC) paradigm. The standard version of the Stroop Color–Word Test (SCWT) was also administered. Reaction times showed that participants with GTS processed both SRC and SCWT more rapidly than the control group, while producing a delayed P300 peak latency. The GTS group also showed faster S-LRP onset in response to the incompatible and faster processing of interference in the SCWT. There was also a tendency toward a greater frontal shift of the NGA in the GTS group. The P300 latency showed that with GTS patients, stimulus evaluation occurs later whereas the overlapping pre-motor response selection processes occur faster. Our findings are congruent with a probable cortical motor over-activation hypothesis of GTS involving faster motor program selection in processing conflicting SR configuration.

2. Introduction

Gilles de la Tourette syndrome (GTS) is a debilitating neuropsychiatric disorder that carries significant social stigma. GTS is diagnosed on the basis of multiple fluctuating motor tics and one or more phonic tic (APA, 2000). Symptoms usually begin during childhood, and at least 11% of people suffering from GTS remain fully symptomatic as adults (Leckman, Zhang et al. 1998; Bloch, Peterson et al. 2006). The manifestation of tics is part of a larger mosaic of collateral symptoms. Freeman et al. (2000) established that anger control problems, sleep difficulties, coprolalia, and self-injurious behavior, attain high levels in individuals with GTS, particularly those with comorbidity. The most commonly reported comorbidity, in GTS, is attention-deficit-hyperactivity disorder (ADHD), which is also associated with reduced inhibition at multiple levels in the motor system (Hallett, 2001).

In addition to the numerous behavioral problems cited above, several neuropsychological studies discovered cognitive specificities in GTS such as a deficit in learning for mathematics and written language (Brookshire, Butler, Ewing-Cobbs, & Fletcher, 1994; Como, 2001), verbal fluency (Bornstein, 1991; Brookshire, Butler, Ewing-Cobbs, & Fletcher, 1994), fine motor coordination (Bornstein, King et al. 1983; Bornstein, Baker et al. 1991; Brookshire, Butler et al. 1994; Como 2001; O'Connor, Lavoie et al. 2008) and a non-verbal memory deficit associated with a visuoperceptual integration difficulty in children (Harris, Schuerholz et al. 1995; Schuerholz, Baumgardner et al. 1996) and adults (Lavoie, Thibault, Stip, & O'Connor, 2007). Moreover, some studies proposed that GTS children achieved normal performances on tasks evaluating abstract concepts

(Bornstein 1990; Braun, Stoetter et al. 1993; Harris, Schuerholz et al. 1995; Schuerholz, Baumgardner et al. 1996), planning and response inhibition (Ozonoff & Jensen, 1999) as well as verbal fluency (Braun, Stoetter et al. 1993; Mahone, Koth et al. 2001), while others proposed other types of executive function impairments (Sutherland, Kolb et al. 1982; Bornstein, King et al. 1983; Baron-Cohen, Cross et al. 1994; Brookshire, Butler et al. 1994; Schuerholz, Baumgardner et al. 1996). The lack of consistency in the neuropsychological results could be due to methodological problems considering that, in some cases, studies did not include a control group or did not control for the presence of comorbid disorders, such as ADHD or obsessive-compulsive disorders (OCD). The presence of ADHD or OCD symptoms in children often leads to poorer performance on executive tasks (Bornstein 1990; Harris, Schuerholz et al. 1995). Despite this, consistent result involves mainly a fine motor dexterity and a visuo-motor integration deficit in both children and adults with persistent GTS.

Recent etiological studies have all implicated fronto-striato-thalamo-cortical circuits in the cognitive and motor functioning of GTS patients, but assess indirectly cerebral motor functions and the underlying brain structures involved in response processing. A dopaminergic imbalance (Singer and Minzer 2005; Leckman, Vaccarino et al. 2006) has been proposed, as well as a loss of basal ganglia control, a thalamo-cortical neuronal dysrhythmia and a frontal compensation, which impacts on the dysregulation of striatal and thalamo-cortical electrical oscillations (see Leckman, Vaccarino et al. 2006). These hypotheses are supported by brain imaging studies reporting volumetric and metabolic reductions in lentiform (Braun, Randolph et al. 1995; Eidelberg, Moeller et al. 1997) and caudate nuclei (Stoetter, Braun et al. 1992; Hyde, Stacey et al. 1995; Bloch, Leckman et al. 2005), while observing larger prefrontal volume (Peterson, et al., 2001). Other

investigators have shown a metabolic increase reflecting heightened activation in pre-motor cortex and supplementary motor area through anatomical (Stoetter, Braun et al. 1992; Braun, Stoetter et al. 1993; Eidelberg, Moeller et al. 1997) or functional magnetic resonance imaging (fMRI) during a finger tapping task (Biswal, et al., 1998). More recently, another study showed an increase in alpha electroencephalogram (EEG) coherence in the pre-motor cortex during execution of a go–no-go task in GTS patients (Serrien, et al., 2002). In brief, these observations suggest that anomalies in cerebral regions, associated with motor processing and tic generation, are likely to interfere with accurate planning and execution of voluntary movements in GTS.

Despite recent advances in the understanding of GTS etiology, neurobiological and cognitive factors have mostly been addressed independently. For that purpose, the brain event-related potentials (ERPs) technique constitutes a useful tool for monitoring cerebral activity, recorded in synchrony with cognitive events. Earlier investigations found anomalies in motor ERPs with patients suffering from GTS and chronic tics. For instance, the bereitschaftpotential, or readiness potential, reflecting motor preparation, was consistently larger over frontal and smaller over central areas in the GTS group (Rothenberger & Kemerling, 1982; Rothenberger, Kemmerling, Schenk, Zerbin, & Voss, 1986). In a more recent ERP study, chronic tic disorder patients failed to demonstrate a relationship between motor output and preparation of cortical activation (i.e. bereitschaftpotential) during a fore period reaction time task (O'Connor, 2005b), supporting that people with tic disorders may not be able to modulate cortical activation optimally when planning and executing motor responses. The bereitschaftpotential was nonetheless highly variable in these cohorts and it might well have reflected overlapping non-motor as well as motor activity. Also, its early onset may have implicated general

anticipatory processes rather than the specific cortical preparation preceding movement (Trevena & Miller, 2002). To circumvent this problem, the lateralized readiness potential (LRP) component, which has its generator sources in the primary motor cortex (Requin & Riehle, 1995), the supplementary motor area (Rektor, 2002) and the basal ganglia (Rektor, et al., 2003) represents a good candidate measure of motor processing anomalies in GTS. Specifically, the LRP has been shown to be a marker of selective motor activation, representing the differential engagement of the left and right motor cortices in the preparation and initiation of motor responses (Kutas and Donchin 1980; Coles 1989). Only one study has investigated this component in a group of patients with GTS, and failed to show any group difference in LRP (Johannes, et al., 2001b). However, the LRP was pooled across conditions and analyzed as a non-specific measure of motor processing, which may have reduced its sensitivity to detect any subtle motor processing differences in GTS. To remedy this limitation, it would be advisable to compare LRPs across diverse conditions of stimulus–response compatibility for instance.

Overall, evidence from brain imaging and electrophysiology suggests that first, participants with GTS present problems in executing complex motor actions, which is consistent with a probable medial frontal, supplementary motor area and striatal dysfunction. Secondly, difficulties experienced by participants with GTS might not be limited to motor processing and could extend to stimulus evaluation and response inhibition stages. The aim of the current study was to look at electrophysiological measures related to stimulus evaluation and categorization processes (P300), inhibition (no-go anteriorization; NGA), as well as motor processing, within the same stimulus–response compatibility (SRC) paradigm. We also administered the Stroop Color–Word

Test (SCWT) condition as a verbal measure of cognitive interference (Stroop, 1935), complementary to the SRC paradigm's non-verbal incompatible condition. Specific hypotheses were: GTS participants would show problems in attentional resources allocation and response selection and so, are more susceptible to the conflict generated in incompatible or incongruent conditions. Group effects would be particularly pronounced in the SCWT interference condition.

3. Methods

3.1 Participants

Fifteen adult participants suffering from GTS were matched to 20 control participants on age (range=21–54 years old) and gender. All participants were right-handed (Edinburgh Handedness Inventory: Oldfield, 1971), had normal visual acuity (Snellen Notation System) and color perception (Ishihara test for color blindness). The study was approved by the local ethics committee and all participants gave their written informed consent. Control participants were recruited among Lafontaine hospital employees or via local newspapers. None of the control participants was diagnosed with a psychiatric or a neurological disease or were taking psycho-active medication. All participants with GTS fulfilled diagnostic criteria according to the DSM IV-TR (307.23), including the presence of multiple single motor tics and at least one phonic tic. Simple motor tics are sudden, brief, meaningless movements. Complex motor tics are more purposive stereotyped movements of longer duration, such as facial gestures and grooming-like movements. Simple phonic tics are fast, meaningless sounds or noises, while complex phonic tics may include syllables, words or phrases, as well as odd patterns of speech. Diagnosis was based on a consensus between a certified psychiatrist (E.S.) and a clinical

psychologist (supervised by K.O.). Symptom severity was assessed by an independent rater using the «Tourette Syndrome Global Scale» (TSGS: Harcherik, Leckman, Detlor, & Cohen, 1984) and participants obtained global scores distributed across 212 mild (56%), moderate (31%) and severe (13%) symptom intensity (Table I, page 66). The mean age at tic onset was 8 years old ranging between 4 and 16 years old (Table II, page 67). Exclusion criteria for all participants included the presence of a diagnosis, other than GTS, on axis I or any other diagnosed problem on axes II, III or IV of the DSM-IV-TR. Participants currently receiving any form of treatment (behavioral and pharmacological) for their tic symptoms were also excluded.

In order to control for comorbidity, all participants completed questionnaires assessing depression (Beck Depression Inventory - BDI: Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961), anxiety (Beck Anxiety Inventory - BAI: Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988), over-active style of planning (STOP questionnaire: O'Connor, 2005b) and obsessive-compulsive symptoms (Padua Inventory: Sanavio, 1988). The «Anxiety Disorders Interview Schedule for DSM IV» (ADIS-IV: Brown, DiNardo, & Barlow, 1994) was also administered to the GTS group to screen the presence of anxiety disorders. The clinical evaluation also included an estimation of the non-verbal intelligence (Raven's Matrices - short version: Raven, 1938, 1996).

Table I Mean and standard deviations for descriptive variables, including demographic and clinical variables

	GTS group (n=15)		Control group (n=20)		t-test
	Mean	σ	Mean	σ	
<i>Demographic and characteristics</i>					
Age (years)	37	8	40	12	<i>n.s.</i>
Education (years)	15	3	15	2	<i>n.s.</i>
Laterality (right)	100	-	100	-	<i>n.s.</i>
Gender (M/F %)	50/50	-	50/50	-	<i>n.s.</i>
Visual acuity (Snellen)	1.2	0.27	1.4	0.28	<i>n.s.</i>
Color perception (Ishihara)	11	1	11	1	<i>n.s.</i>
<i>Clinical variables</i>					
Intelligence (Raven matrices)	76	25	75	21	<i>n.s.</i>
Depression (BDI)	8	7	3	3	**
Anxiety (BAI)	11	9	3	3	**
OCD (Padua Inventory)	37	22	12	8	**
Style of Planning (global) ^Y	8	27	39	17	**
Overpreparation	2	9	12	7	**
Overactivity	1	5	17	7	**
Inflexibility	5	9	10	7	*
TSGS (global= severity + disruption)	24	12	-	-	<i>n.a.</i>
Tic severity	13	7	-	-	<i>n.a.</i>
Behavioral disruption	11	7	-	-	<i>n.a.</i>
Simple motor	25	39	-	-	<i>n.a.</i>
Complex motor	7	5	-	-	<i>n.a.</i>
Simple vocal	13	20	-	-	<i>n.a.</i>
Complex vocal	2	5	-	-	<i>n.a.</i>

Note. BAI= Beck anxiety inventory; BDI= Beck depression inventory; SM = simple motor; CM = complex motor; SP = simple phonic; CP = complex phonic;

*p < 0.05; **p < 0.01 n.a. : non-applicable

(Y) For the STyle Of Planning (STOP) questionnaire, a lower score mean greater symptom severity.

Table II Description of past medication and the history of tic severity for each year

Tourette Subjects *	Past medication	Current Age	Age at tic onset	Years														18	Threshold												
				4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17		19	20	21	22	23	24	25+	31+	36+	41+	46+	51+	
1		39	10							3	3	3	3												3	3	3				
2		29	7			5	5	5	4	4	4	4	4	4	4	5	5	5	5	5	5	5	5	4							
3	Zoloft	32	11												4	4	5	5	3	3	3	3	3	3	3	3	3				
4		46	5		Y																										
5	Rivotril	35	9						3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	5	5	5				
6		43	10								1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	1	3	3	3	3	3	2	3	3	4	
7	Nitoman	54	4		3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4
8		21	6			5	5	5	5	5	5	5	5	5	4	3	3	3	3	3	3	4									
9		35	16													3	3	3	3	3	3	3	4	5	5						
10		38	6			3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3			
11		32	4		4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	4	4			
12	Haldoperidol / Nitoman	36	4		2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	4	4	4				
13	Not specified	30	9								2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	2	3	4	4	4	4				
14	Not specified	36	5		4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	4	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3	3				
15		44	12												2	2	2	2	2	2							3	4			

Note. The numerical values indicate subjective tic severity for each year: 1= Milder; 2= Mild; 3= Moderate; 4= Severe; 5= More severe
 The grey shadings indicate the years where the tics were present. (*) The severity scores were not available for the subject 4.

3.2 Procedure and experimental tasks

3.2.1 Stroop Color–Word Test

The SCWT included three conditions. In the word and color conditions, stimuli were color words (RED, BLUE, GREEN) printed in black ink or color spots (red, blue or green spots). In the interference condition, stimuli consisted of same color words, printed in an incongruent color ink (e.g. BLUE written with red ink). Participants read the words, named the colors or named the ink color, as fast as possible. Total execution time for each condition was recorded and entered for further analysis.

3.2.2 Stimulus–response compatibility paradigm

Stimuli display consisted of blue, black and red arrows subtending $2^{\circ} \times 2^{\circ}$ of visual angle, pointing to the left or to the right. Each stimulus was presented for 350 milliseconds (ms) on a white background at the center of a monitor screen (Viewsonic SVGA 17 in. flat screen monitor). Stimulus sequence was pseudo-random, with less than four identical trials in a row and inter-stimulus-interval randomly varied between 2200 and 2800 ms. Depending on the color of the arrow, participants had to press a button in the same direction as the arrow (compatible trials), in the opposite direction (incompatible trials) or give no response (no-go trials). A total of 250 trials were administered: 100 blue arrows (50 pointing right and 50 pointing left), 100 black arrows (50 pointing right and 50 pointing left) and 50 red arrows (25 pointing right and 25 pointing left). Participants were instructed to respond as fast as possible and responses were classified as hits when generated with the correct hand or when no response was correctly made (no-go trials). Median reaction times (RT) were recorded for further analysis.

3.3 Electrophysiological recordings

Participants were comfortably seated in a dimly lit room, their head at a distance of 90 centimetres from the monitor and a response box fixed on an adjustable tablet placed over their knees. The response box comprised three horizontally placed buttons, easily activated with the index fingers of each hand. All electrophysiological signals were acquired through an analog amplifier (SA Instrumentation Inc, San Diego, CA). The EEG was recorded from 26 tin electrodes mounted in a nylon cap (ElectroCap International, Eaton, OH), referenced to linked mastoids with impedance kept below 5 k Ω . EEG recordings were continuously sampled at 250 Hz and amplified with a calibrated gain of 10,000 and high–low pass filter settings at 0,01 and 30 Hz respectively. The electro-oculogram (EOG) was recorded from 4 tin bi-polar electrodes placed horizontally at the outer canthus of each eye and vertically at infra- and supra-orbital position on the right eye, aligned with the pupil when looking straight ahead. The EOG was amplified with a gain of 3000. Stimuli presentation and data acquisition were controlled automatically by an acquisition program (InstEP Systems, Montréal, QC).

3.4 EEG signal extraction

EOG artifacts contaminating the EEG signal were corrected offline using dynamic multiple regression in the frequency domain, using the Woestenburg method (InstEP-TALO). Remaining epochs exceeding 100 μ V and clippings due to amplifiers saturation or blockage were eliminated automatically during the averaging procedure. Signals were averaged offline, time-locked to the stimulus onset (from 100 ms before to 1900 ms after stimulus onset) and to the response onset (from 1000 ms before to 500 ms after reaction time). The P300 component was scored baseline-to-peak across frontal, central and parietal regions from the stimulus-locked EEG data, in a 250 to 550 ms post-stimulus

window. The NGA was scored in the same time window, except that compatible and incompatible trials were pooled in the go condition while the inhibition trials were considered in the no-go condition. The NGA was identified after the subtraction of the average response related to the no-go from the response related to the go response. Twelve electrodes were included for the P300 analysis: F3, F4, FC3, FC4 (frontal region), C1, C2, C3, C4 (central region), P3, P4, CP3 and CP4 (parietal region). The LRP was obtained after elimination, through a double subtraction, of lateralized potentials of non-motor origin common to the left- and right-hand responses with the following equation: $LRP = (\text{Mean}(C2-C1)\text{left hand} + \text{Mean}(C1-C2)\text{right hand})/2$ (see Coles, 1989). Its onset was scored using the proportional method (Kornblum et al., 1990), where onset corresponds to 20% of the peak. The LRP was average stimulus-locked (S-LRP) or response-locked (R-LRP) and compared in order to specify the stimulus-response incompatibility interference effect on either pre-motor or motor processes respectively (Mordkoff & Gianaros, 2000). Motor inhibition was operationalized as LRP mean amplitude to the no-go condition. However, the onset to the no-go was not scored because, as expected, no peak could be reliably identified. The time window for onset detection corresponded to 150 to 900 ms post-stimulus onset for the S-LRP and to -500 ms prior to the response onset for the R-LRP.

3.5 Statistical analysis

Age, education, depression (BDI) and anxiety (BAI) scores, over-active style of planning (STOP), non-verbal intelligence and OCD symptoms (Padua inventory) were analyzed using t-tests comparing the two groups. Gender effect was analyzed with a non-parametric chi-square test. SCWT raw execution times were analyzed using a multivariate repeated-measures analysis of variance (MANOVA) with a between-group

factor, Group (GTS, controls) and a within-group factor, Condition, with three levels (word, color and interference). For the SRC task, median reaction times, number of hits, peak amplitude and onset latency for S-LRP and R-LRP were analyzed using a MANOVA with a between-group factor, (Group with two levels: GTS/controls), and within-group factors with two levels each (Hand: right/left; and Condition: compatible/incompatible). P300 component peak latency and amplitude were also analyzed using a repeated-measures MANOVA with a between-group factor, (Group with two levels: GTS/controls) and several within-groups factors (Hand: right/left; Condition: compatible/ incompatible/inhibition; Region: frontal/central/ parietal; Hemisphere: left/right). Subsidiary ANOVAs and independent groups' t-tests were also performed to explore further some of the significant interaction effects. The NGA peak latency and amplitude were analyzed using a repeated-measures MANOVA with the same between-group factor and the within-groups factors of Conditions, with two levels (go, no-go) and Regions, with three levels (frontal, central, parietal). In order to control for significant comorbidity, separate multivariate analysis of covariance - MANCOVA including BDI, BAI, STOP and Padua inventory scores as covariates were performed on all electrophysiological data. Finally, Pearson correlation analyses were calculated between: incompatible SRC paradigm and SCWT interference condition reaction times, compatible–incompatible S-LRP onset latency discrepancy values and TSGS scores, compatible–incompatible S-LRP onset latency discrepancy values and SWCT interference execution time.

4. Results

4.1 Demographic and clinical evaluation

No group difference was reported regarding age, gender, education and non-verbal intelligence (Table I, page 36). However, participants with GTS had a significantly higher scores than the control group on the BDI ($t[33]=-2,81$; $p<0,01$), on the BAI ($t[33]=-3,83$; $p<0,01$), on the STOP questionnaire ($t[33]=-3,92$; $p<0,001$) and on the Padua inventory ($t[33]=-4,74$; $p<0,01$). In the control group ($n=20$), participants obtained scores corresponding to sub-clinical level of symptoms on these questionnaires. In the GTS group, participants obtained scores corresponding to sub-clinical ($n=13$) and borderline ($n=2$) levels of depressive symptoms (Beck, Ward, Mendelson, Mock, & Erbaugh, 1961) and very low ($n=12$) to moderate ($n=3$) levels of anxious symptoms (Beck, Epstein, Brown, & Steer, 1988). However, administration of the ADIS-IV in this group revealed that none of the participants met the diagnostic criteria for any anxiety disorder. Concerning obsessive-compulsive symptoms, 4 participants with GTS obtained scores corresponding to «very much disturbing» symptoms according to their age and gender (Sanavio, 1988). However, none of the participants fulfilled the DSM IV-TR diagnostic criteria for obsessive-compulsive disorder (300.3).

4.2 Behavior and performance

4.2.1 Stroop Color-Word Test

Analysis of the SCWT data revealed significant Condition ($F[2, 32]=169,41$; $p<0,001$) and Group ($F[1, 33]=8,33$; $p<0,01$) main effects, along with a Group by Condition interaction ($F[2, 32] = 4,34$; $p<0,05$). This interaction remained significant after covariance with the BDI ($p<0,01$), the BAI ($p<0,005$) the Padua inventory ($p<0,05$) and the STOP questionnaire ($p<0,005$). Post hoc (Bonferroni) tests contrasting execution

times in the three conditions revealed that execution times were longer in the interference condition than in the color ($p < 0,01$) and word ($p < 0,01$) conditions and in the color compared to the word condition ($p < 0,01$). An independent groups t-test comparing groups within each condition separately revealed that participants with GTS were significantly faster than control participants in the interference condition ($t[33]=2,50; p < 0,05$) but not in the color ($p = 0,11$) and word ($p = 0,74$) conditions (see Figure 1, page 73). Correlations between naming time in the interference condition and symptom severity, failed to reach significance.

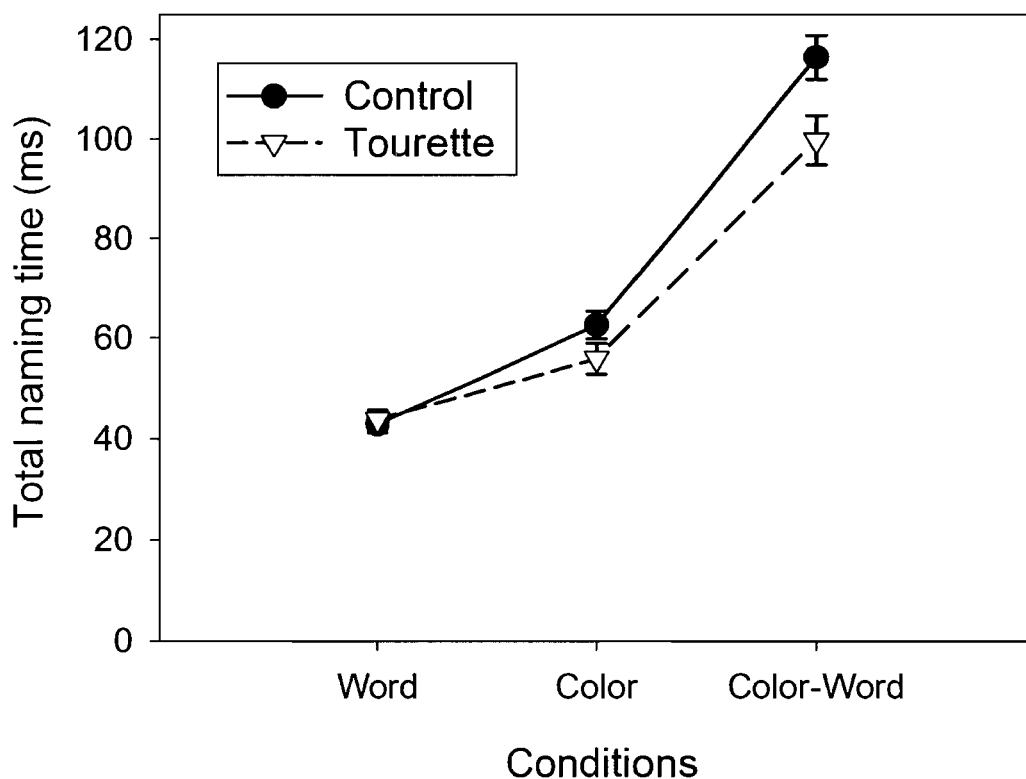


Figure 1 Performance in the three conditions of the Stroop Color-Word test

4.2.2 SRC paradigm

Analysis of median RT revealed a significant Condition main effect ($F[1, 33]=17,34$; $p<0,001$) reflecting delayed reaction times in the incompatible compared to the compatible condition (Table III, page 74). There is a significant Condition by Hand interaction ($F[1, 33]=9,39$; $p<0,001$) reflecting a reduced incompatibility effect for the non-dominant hand which corresponds to the classical SRC effect (see Figure 2, page 75). Despite the fact that participants with GTS were generally faster to respond than the control participants, the analysis revealed only a tendency toward a significant group main effect ($p=0,09$) and toward a Group by Condition ($p=0,06$) interaction. No other interaction was significant and correlations between reaction times and symptom intensity were not significant.

Table III Data for behavioral and performance variables at the stimulus-response compatibility task

Conditions	Hands of response	GTS group ($n=15$)				Control group ($n=20$)			
		RT	(SE)	Commission error (%)	Intra-subject (SD)	RT	(SE)	Commission error (%)	Intra-subject (SD)
Incompatible	Left	605	(23)	4	128	669	(20)	8	154
	Right	622	(27)	4	133	693	(23)	9	163
Compatible	Left	604	(26)	2	143	656	(23)	5	163
	Right	598	(25)	3	128	633	(22)	4	146
Inhibition	No response	-	-	0.7	-	-	-	0.6	-

Note: GTS= Gilles de la Tourette Syndrome; RT = Median Reaction Times; SE= Standard Error of the mean; SD= intra-subject Standard Deviation.

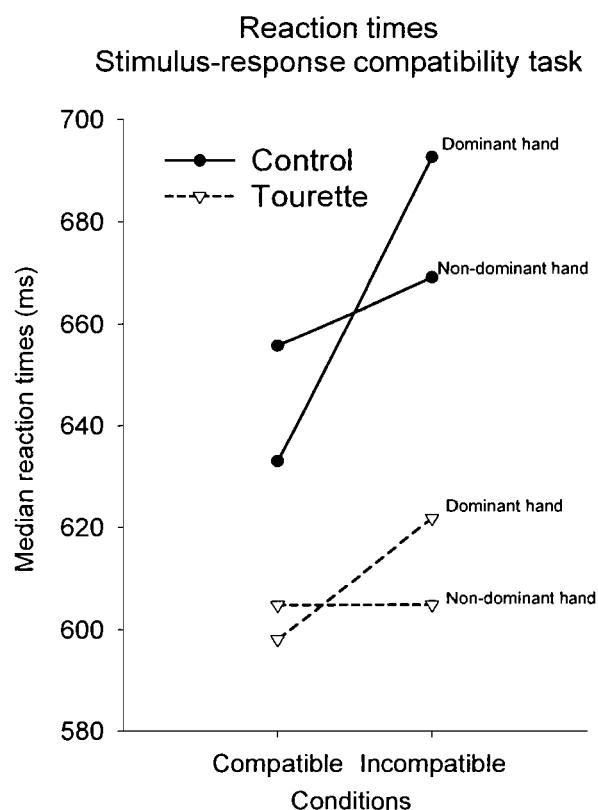


Figure 2 Illustration depicting the reaction times as a function of the condition in the stimulus-response compatibility task

Finally, a two-tailed Pearson correlational analysis revealed a significant positive correlation ($r=0,48$; $p<0,05$) between reaction times in the SRC incompatible trials and execution time in the SCWT interference condition. Longer incompatible S-LRP onset latency corresponded to longer execution times in the SCWT interference condition. Analysis of commission errors (Table III, page 74) revealed significantly more error for incompatible than for compatible and inhibition condition respectively ($F[1, 33]=6,70$; $p<0,05$). However, no significant difference were demonstrated across groups ($p=0,59$) or hand of response ($p=0,45$). Similarly, intra-subject variability of the reaction times revealed no significant difference across groups ($p=0,19$), conditions ($p=0,84$) or hand of response ($p=0,10$).

4.3 Electrophysiological results

4.3.1 The P300 component

Analysis of the P300 peak amplitude applied to compatible and incompatible conditions revealed a significant Region ($F[1, 33]=15,28$; $p<0,001$) main effect represented by a more prominent amplitude over frontal and central regions. Analysis of the P300 peak latency revealed significant Condition ($F[1, 33]=8,90$; $p<0,01$) and Group ($F[1, 33]=4,81$; $p<0,05$) main effects, along with a Group by Region ($F[2, 32]=5,89$; $p<0,01$) and a Group by Condition interaction ($F[1, 33]=4,22$; $p<0,05$) as shown in Figure 3 (page 77-78). These two interactions remain significant after covariance with the BDI ($p<0,05$), the BAI ($p<0,01$), the Padua ($p<0,05$) and the STOP questionnaire ($p<0,01$). Independent group t-tests comparing the two groups, within each condition separately, revealed that the GTS group had a significantly delayed P300 latency in the incompatible ($t[33]=2,71$; $p<0,05$), but not in the compatible ($t[33]=1,33$; $p=0,19$) condition (see Figure 3a and b, pages 77-78). Correlations between the P300 latency and the tic symptom intensity reached significance over central areas, more precisely the Cz ($r=0,40$; $p<0,01$), C2 ($r=0,41$; $p<0,01$) and C4 ($r=0,46$; $p<0,01$) electrodes only in the incompatible condition.

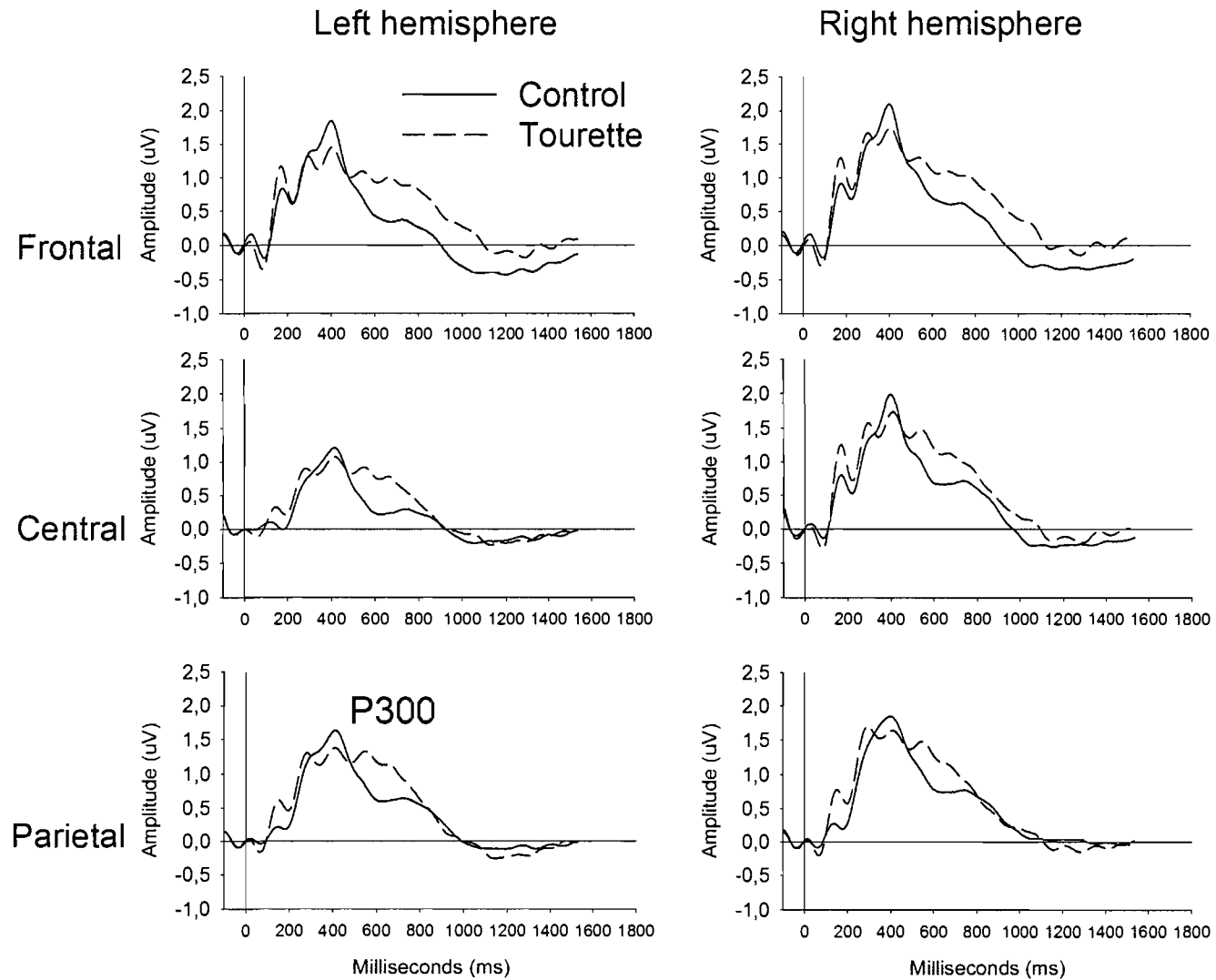


Figure 3a Comparison of the stimulus-locked ERP between the GTS and the control groups in the compatible condition in the stimulus-response compatibility task

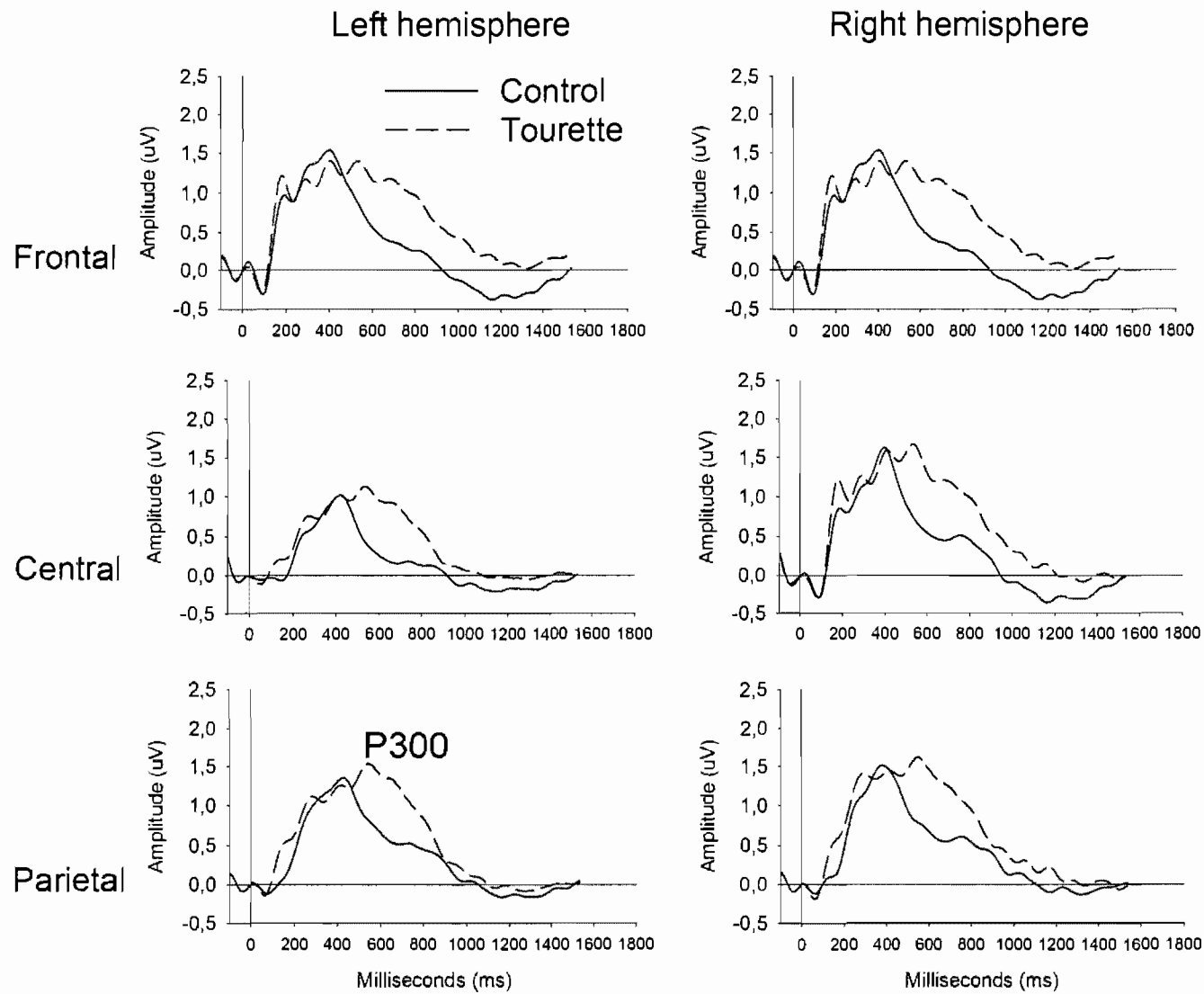


Figure 3b Comparison of the stimulus-locked ERP between the GTS and the control groups in the incompatible condition in the stimulus-response compatibility task

4.3.2 The no-go anteriorization

Analysis of the NGA amplitude revealed a significant condition main effect ($F[1, 33]=13,46$; $p<0,001$), along with a condition by region interaction ($F[2, 32]=18,89$; $p<0,001$), reflecting larger amplitude for the no-go than for the go condition over frontal and central electrode sites, which reflect typical NGA topography. The topographical mapping of the NGA showed more prominent amplitude over central than over anterior regions in the control group (see Figure 4a, page 80), while it was more frontally distributed in the GTS group (Figure 4b, page 81). However, and despite this frontal shift associated with the GTS patients, the ANOVA revealed no significant group main effect ($p=0,52$), Group by Region ($p=0,97$) or Group by Condition ($p=0,47$) interactions. Analysis of the NGA peak latency also revealed a significant condition main effect ($F[1, 33]=13,74$; $p<0,001$), indicating a delayed latency elicited by the no-go condition, along with a condition by region interaction ($F[2, 32]=8,21$; $p<0,001$) of a delayed go–no-go peak latency, more prominent over frontal (96 ms), central (49 ms) and parietal (25 ms) regions respectively. There was no further interaction involving group or condition.

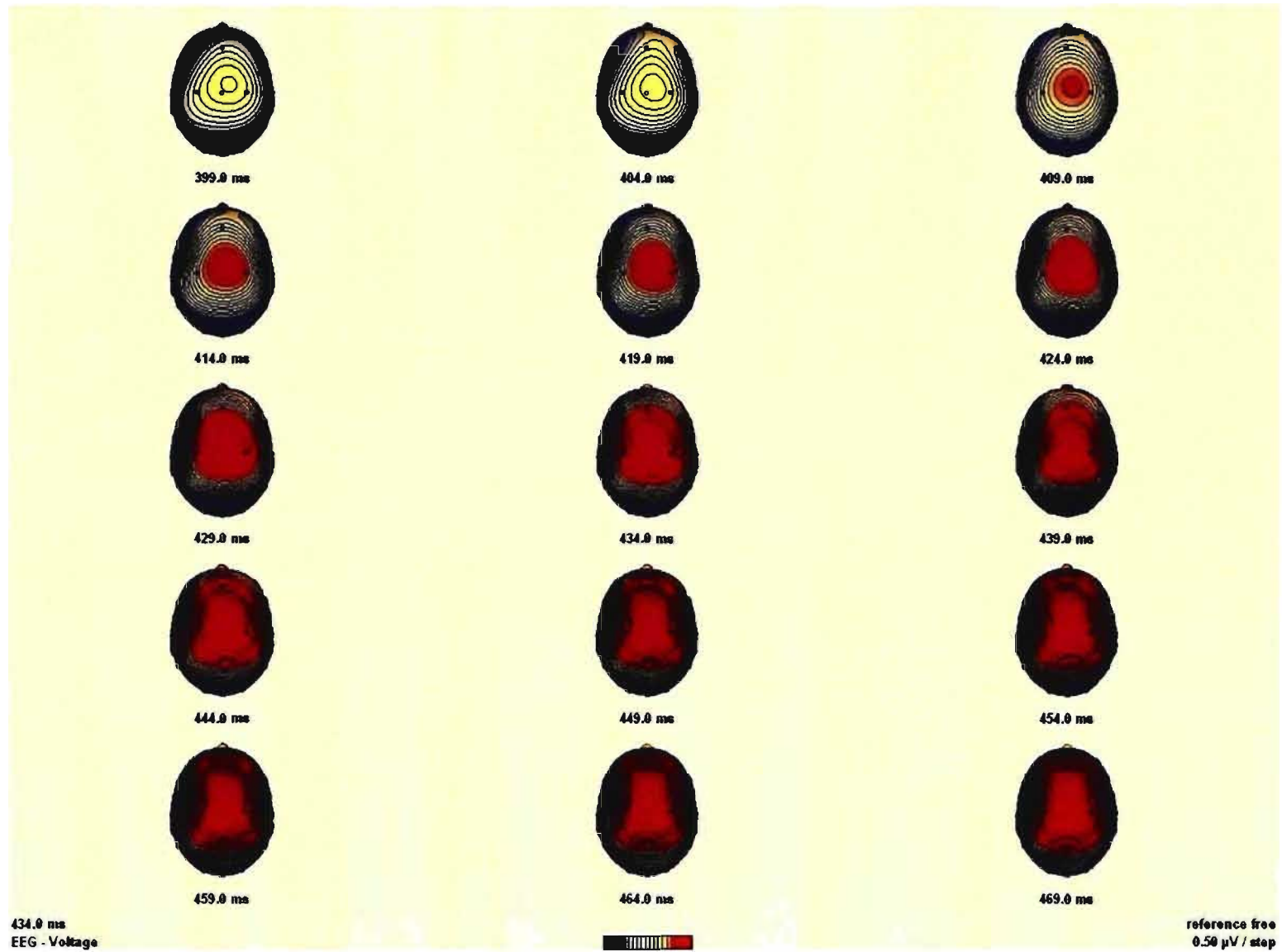


Figure 4a Sequential brain maps between 399 ms until 469 ms post-stimulus of the NGA in the control group



Figure 4b Sequential brain maps between 399 ms until 469 ms post-stimulus of the NGA in the GTS group

4.3.3 Stimulus-locked LRP peak amplitude and onset latency

Analysis of the S-LRP peak amplitude revealed a significant main Condition effect ($F[2, 32]=72,20$; $p<0,001$). Post hoc (Bonferroni) tests, contrasting the three task conditions, revealed that peak amplitudes in the compatible and incompatible conditions were equivalent ($p=0,81$), but that amplitude in the no-go condition was significantly smaller than in the two other conditions ($p<0,001$), which is a typical LRP effect in the no-go condition. However, no group main effects or interactions were observed with the LRP peak amplitude.

Analysis of the stimulus-locked LRP onset latency showed a significant main Condition effect ($F[1, 33]=31,78$; $p<0,001$) and a significant Group by Condition interaction ($F[1, 33]=9,48$; $p<0,05$). The Group by Condition interaction (Figure 5, page 83) remained significant after covariance with the BDI ($F[1, 33]=14,80$; $p<0,001$), the BAI ($F[1, 33]=7,21$; $p<0,05$), the global score of the STOP questionnaire ($F[1, 33]=9,96$; $p<0,005$) and the Padua inventory ($F[1, 33]=7,99$; $p<0,005$). Subsequent analysis contrasting the three conditions within each group revealed that, in the controls, LRP onset was significantly shorter (Figure 6, page 84) in the compatible (294 ms) than in the incompatible (443 ms) condition ($F[1, 19]=51,57$; $p<0,001$). In the GTS group (Figure 6, page 84), the discrepancy between compatible (321 ms) and incompatible (363 ms) S-LRP onset was not significant ($p=0,98$). An independent group t-test, applied separately to compatible and incompatible conditions, confirmed that the S-LRP onset latency differed significantly between groups for the incompatible condition ($t[33]=2,23$; $p<0,05$), but not for the compatible condition ($t[33]=-0,44$; $p=0,66$). In comparison with the control group, the GTS group had a significantly shorter S-LRP onset latency to the incompatible trials, but similar S-LRP onset latency to the compatible trials (Figure 5,

page 83). Pearson correlational analysis revealed a significant negative correlation between compatible–incompatible S-LRP onset discrepancy and the TSGS tic score ($r=-0,50$; $p<0,01$). A larger amount of tic symptoms corresponded to a smaller compatible–incompatible S-LRP onset discrepancy.

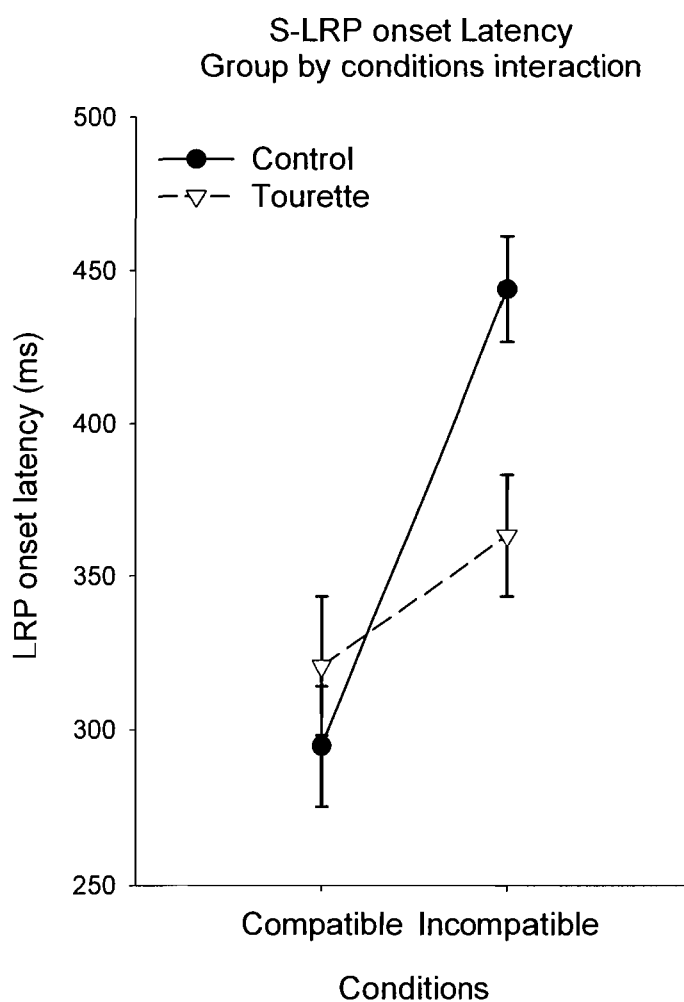


Figure 5 Illustration depicting the stimulus-locked LRP onset latency in function of the condition of the stimulus-response compatibility task

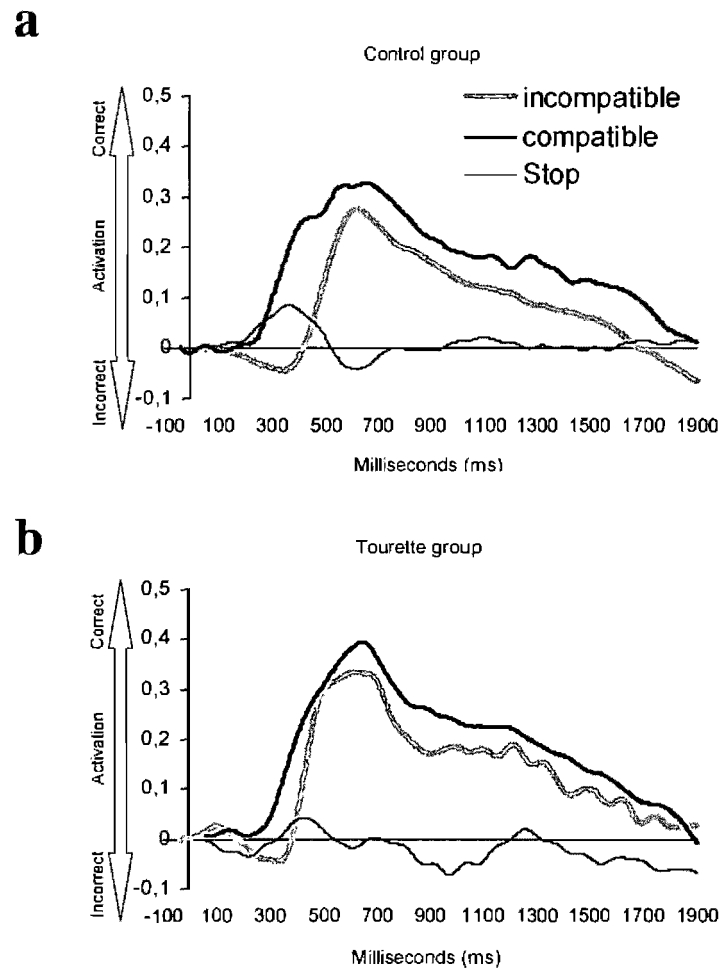


Figure 6 Grand average stimulus-locked LRP waveforms for incompatible, compatible and no-go conditions in the control group (a) and the GTS group (b)

4.3.4 Response-locked LRP peak amplitude and onset latency

Analysis of the R-LRP peak amplitude revealed no significant Condition ($p=0,25$) or Group ($p=0,26$) main effects, and no significant Condition ($p=0,18$) or Group ($p=0,79$) main effects in relation to R-LRP onset latency (Figure 7, page 85).

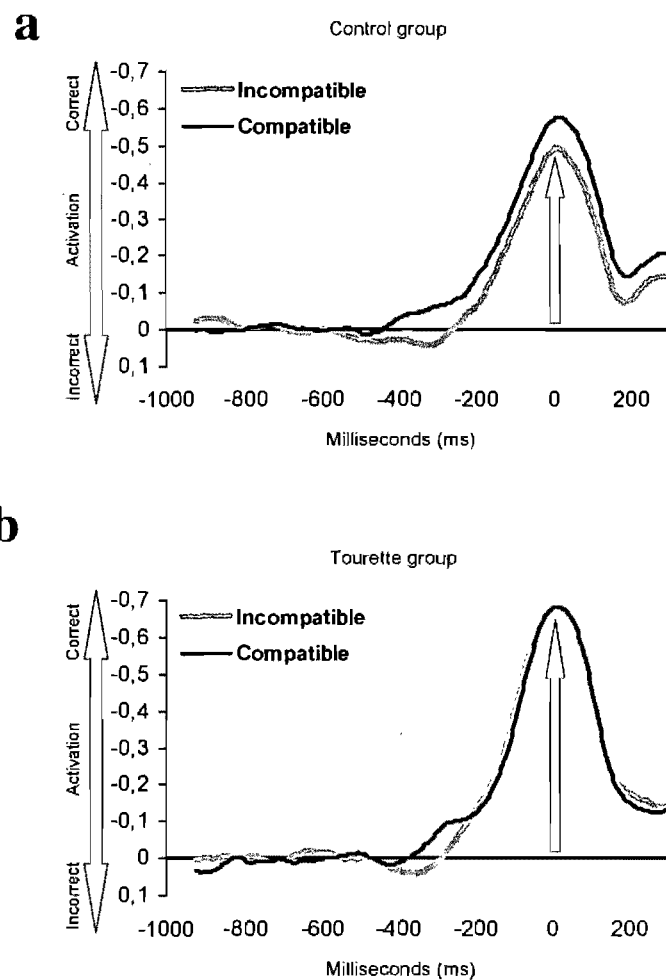


Figure 7 Grand average response-locked LRP waveforms for incompatible and compatible conditions in the control group (a) and the GTS group (b)

5. Discussion

5.1 Behavioral performances

At the behavioral level, a RT delay was detected in response to incompatible trials for all participants. This result is congruent with studies using similar SRC paradigms and is generally interpreted to be a consequence of S–R incompatibility interference (e.g. Masaki, Takasawa, & Yamazaki, 2000). Even if participants with GTS showed this pattern in their reaction times, they demonstrated a tendency to be generally faster than control participants in both compatible and incompatible conditions. Similarly, the GTS group was also faster than the control group in the SCWT interference condition, and a strong positive relationship was observed between naming times at the SCWT and the RTs at the SRC tasks. Even if these two tasks involve generally different modalities of conflict (i.e. verbal and non- verbal), neuroimaging results support the view that they both involve an attentional modulation generated by a common activation pattern in the dorsolateral prefrontal, middle occipital and inferior temporal cortices (Peterson, Kane et al. 2002; Liu, Banich et al. 2004).

Altogether, this performance profile suggests that participants with GTS are less sensitive to stimulus–response incompatibility both in the verbal (SCWT) and non-verbal (SRC) modality. Other studies also confirmed that patients with GTS show a tendency toward faster RTs for both congruent and incongruent stimuli at the SCWT (Johannes, Wieringa et al. 2003; Lavoie, Thibault et al. 2007). A similar pattern emerged in a recent study using a flankers task (Crawford, Channon, & Robertson, 2005), which found that the GTS group mean RTs were slightly faster than the control group. However, their correlations suggested a speed–accuracy trade-off for the incompatible trials, only in the GTS group. In that particular study, this may indicate impulsive

responding in some individuals with GTS, since less accurate performance tended to be associated with faster RTs. With our group of GTS, these patterns of response were not associated with more errors or response variability, which means that the response accuracy of the GTS group remained comparable to the control despite their faster RTs.

5.2 Stimulus evaluation and the parietal P300 component

Current results revealed that the parietal P300 peak latency was not affected by S–R incompatibility in the control group. These data are in line with previous studies, which found the P300 latency to be relatively independent of response selection and execution processes (McCarthy and Donchin 1981; Magliero, Bashore et al. 1984).

Following our hypothesis, we expected that S–R incompatibility would affect the P300 component in the GTS group, by lengthening its peak latency. Our results confirmed this hypothesis and showed that this group difference remained significant, even after controlling for clinical variables such as depression, over-activity, anxiety and obsessive–compulsive symptoms. Moreover, correlations revealed that P300 latency was positively correlated to tic symptom severity, suggesting that delayed peak latency to incompatibility interference was related to more frequent tic symptoms. This finding strongly suggests that the presence of GTS symptoms does constitute an important factor contributing to this significant incompatibility effect at the P300 level. In sum, the P300 latency delay showed that, in GTS, stimulus evaluation and categorization processes (Duncan-Johnson and Donchin 1982; Verleger 1997), are more sensitive to the context of incongruent S–R mapping, compared to the controls. This P300 sensitivity to the SRC interference could be explained, in part, by limited attentional resources allocation in participants with GTS, since delayed P300 latency have been observed in tasks requiring divided attention (Johannes, et al., 1997; Johannes, et al., 2001a).

Nonetheless, patients with GTS also showed an intact P300 in an auditory oddball (Van de Wetering, Martens et al. 1985; van Woerkom, Fortgens et al. 1988; Oades, Dittmann-Balcar et al. 1996) and a Stroop task (Johannes, et al., 2003), while a larger P300 amplitude was elicited during a counting oddball task, where no motor responses are required (Thibault, et al., 2008). In the current paradigm, the incompatibility condition required that inhibition of the automatically activated response occur concurrently with comparison, abortion and retrieval of the correct motor program, which likely required dividing attentional resources, and which in GTS, delayed stimulus evaluation and categorization processes.

5.3 Motor inhibition and the NGA

Our results showed an enhanced and delayed NGA component over anterior regions, which corresponds to the frequently replicated classical topography of this component in a go–no-go task (Fallgatter, Brandeis et al. 1997; Strik, Fallgatter et al. 1998; Fallgatter, Bartsch et al. 2002). Our results with the GTS group generally showed a tendency toward a more frontally distributed NGA while, in the control group, the NGA was more centrally distributed. This seems in accord with one earlier study, which found evidence of a frontal shift of the NGA in a comparable adult GTS cohort (Johannes, et al., 2001a). This effect has been interpreted as resulting from overactive frontal inhibitory functions during no-go responses, which is consistent with previous studies reporting cortical motor inhibitory anomalies in GTS (Braun, Randolph et al. 1995; Ziemann, Paulus et al. 1997). However, our NGA results must be interpreted cautiously, as we failed to find clear group differences on the no-go S-LRP amplitude, the NGA peak amplitude or the inhibition accuracy suggesting that, even in the presence of a NGA frontal shift, GTS showed appropriate capacity of motor inhibition.

5.4 Motor activation and the lateralized-readiness potentials

As expected, S-LRPs obtained in the context of incongruent stimulus–response mapping showed an «incorrect» negative activation, followed by an opposite «correct» positive activation. These deflections correspond to the differential engagement of the motor cortices in the preparation of an uni-manual response (Eimer, 1998). They represent, in a temporally precise manner, the automatic compatible response activation and its gradual replacement by activation of the incompatible correct activation after parallel comparison and abortion stages have taken place (Coles, Gehring, Gratton, & Donchin, 1992). In the control group, these temporal fluctuations lead to an onset latency delay in the incompatible compared to the compatible condition for the S-LRP only, reflecting a specific interference effect on pre-motor processes (Mordkoff & Gianaros, 2000). As opposed to the control group, the GTS group showed no significant difference in LRP onset latency between compatible and incompatible conditions, neither on the S-LRP or the R-LRP, indicating that they did not demonstrate a compatibility effect at the pre-motor (S-LRP) or the motor level (R-LRP). In other words, participants with GTS showed faster S-LRP onset latency than control participants in the context of incongruent S–R mapping. This group difference was even more robust after the contributions of depression, anxiety or over-activity scores were partialled out, once more confirming the primary contribution of GTS symptomatology to this significant group effect. This finding is congruent with our behavioral results and confirms that participants with GTS are characterized by a reduced sensitivity to S–R incompatibility interference at the pre-motor level. Moreover, correlational analysis revealed that S-LRP onset latency was negatively correlated to GTS symptom severity, suggesting that reduced sensitivity to S–R incompatibility interference was related to more frequent tic

symptoms. This reduced sensitivity is also supported by SCWT results, demonstrating that participants with GTS who were less affected by S–R incompatibility interference at the pre-motor level were also less affected by the interference generated by the SCWT.

According to what is known about LRP functional significance, a shorter S-LRP onset latency in the context of incongruent S–R mapping suggests that the switch, from compatible to incompatible cortical activation, is a faster and, to some extent, more efficiently activated in participants with GTS. This switch requires either effective abortion of the automatic response, a faster retrieval of the required motor program, or both (Kornblum, Hasbroucq, & Osman, 1990). The current results provide some clarification by disentangling these processes. The hypothesis of a faster retrieval of motor programs seems plausible and congruent with the etiological hypothesis of a motor cortical over-activation in GTS (Eidelberg, Moeller et al. 1997; Biswal, Ulmer et al. 1998). In the case where an automatic congruent response activation has to be aborted and replaced, over-activation of motor cortical regions like the supplementary motor area and the pre-motor cortex (Eidelberg, et al., 1997) could create higher baseline activation in these structures, which might lower the threshold for retrieval of the motor program and lead to a more rapid activation of the required response. In this case, the smaller S–R incompatibility interference effect characterizing participants with GTS could be most likely related to faster retrieval of the required motor program which is consistent with the faster RTs.

Previous studies, using transcranial magnetic stimulation, showed that GTS patients are characterized by disinhibition of the motor cortex (Ziemann, Paulus et al. 1997; Gilbert, Bansal et al. 2004). Neuronal motor inhibitory difficulties of the motor system as measured with transcranial magnetic stimulation in these tasks are not cognitively

influenced (Daskalakis, Christensen, Fitzgerald, & Chen, 2002). So, this disinhibition could be interpreted as an indication of either an enhanced voluntary motor drive or a facilitated accessibility of motor commands to the motor cortex (Gilbert, et al., 2004). However, we cannot fully transpose these transcranial magnetic stimulation results to our own since the SRC task also reflects cognitive inhibition. But in other domains, some authors consistently reported that participants with GTS performed better in fast, goal directed movements such as aiming at targets (Georgiou, Bradshaw, Phillips, Cunnington, & Rogers, 1997). Finally, O'Connor (2002) proposed that people with GTS would be characterized by a specific style of action, expressed by a motor over-preparedness. This over-preparation includes making too much effort over-investing in response and sometimes implicating too many muscles when executing an action, which would be congruent with the higher level of baseline sensori-motor activation, hypothesized in the current study.

5.5 Limitations and future directions

The presence of significantly more anxious, depressed, obsessive-compulsive and hyperactive traits in our GTS group could have contributed to the pattern of results. One could argue that this comorbidity could have contributed to the difference observed in the patient group. It has been repeatedly shown that major depression is related to reduced P300 amplitude and delayed peak latency (Blackwood, Whalley et al. 1987; Gangadhar, Ancy et al. 1993; Anderer, Saletu et al. 2002; Roschke and Wagner 2003), while other research has shown that hyperactivity fails to significantly affect the P300 component in an adult population (Ohlmeier, Prox et al. 2007; Prox, Dietrich et al. 2007). Additional investigations, with OCD patients, also found diminished amplitude and faster P300 peak latency (Towey, Bruder et al. 1990; Towey, Bruder et al. 1993;

Towey, Tenke et al. 1994). With our sample, however, group differences remained statistically significant after comorbid symptoms had been controlled as covariables. These results suggest that comorbidity did not affect significantly our measures, possibly because these symptoms were present at a sub-clinical level. One way to clarify this issue would be to compare a GTS group to other comorbid GTS groups suffering from clinically significant depression, OCD or hyperactive deficit. Finally, another limitation was our small group sample size which could have reduced the power and the generalizability of our conclusions. Nonetheless, our sample size compares favorably to earlier samples in the ERP field, which used GTS patients' samples ranging between 6 and 24 patients (van Woerkom, Fortgens et al. 1988; van Woerkom, Fortgens et al. 1988; van Woerkom, Roos et al. 1994; Johannes, Weber et al. 1997; Johannes, Wieringa et al. 2001; Johannes, Wieringa et al. 2001; Johannes, Wieringa et al. 2003).

6. Conclusion

In sum, our results suggest that participants with GTS are characterized by a specific style of motor processing. The stimulus evaluation and categorization processes were delayed, possibly due to limited allocation of attentional resources, and they consistently failed to demonstrate the stimulus–response incompatibility effect, both at the pre-motor and at the motor level. Another interesting finding is the absence of group differences in both the ability to inhibit motor responses, along with the frontal shift related to this successful inhibition in GTS. These findings could be parsimoniously explained by faster retrieval of required motor programs, related to over-activation of motor cortical areas. The current study strongly suggests that previous assumptions about motor execution and inhibition deficits, in GTS, may need to be reconsidered.

Chapitre IV Conclusion

1. Synthèse des résultats

Les travaux réalisés avaient pour premier objectif l'utilisation des potentiels évoqués cognitifs comme moyen d'étudier la contribution des symptômes comorbides, et plus particulièrement des symptômes obsessionnels-compulsifs (SOC), sur le profil neurocognitif des adultes atteints du syndrome Gilles de la Tourette (SGT). Dans un deuxième temps, nous voulions approfondir l'étude du traitement moteur dans ce syndrome, à travers la chronométrie des processus de catégorisation, de planification, d'exécution et d'inhibition motrice. Nous avons ainsi tenté de remédier à certaines des incohérences qui existent dans la littérature sur le SGT afin de permettre une meilleure compréhension des conséquences fonctionnelles des anomalies cérébrales à la base de ce syndrome.

Tout d'abord, nos résultats ont mis en évidence une P200 comparable au groupe témoin dans les trois groupes cliniques, suggérant que des mécanismes attentionnels relativement intacts caractérisent le SGT et le TOC. Concernant le SGT, notre hypothèse initiale a été infirmée. Nous avons observé une augmentation significative de l'effet oddball de la P300 dans ce groupe, positivement corrélée avec la fréquence des tics. Par ailleurs, la diminution d'amplitude de la P300 dans le groupe TOC a été confirmée et une corrélation négative a été observée entre l'amplitude de la P300 et la sévérité des SOC (score Padova). Chez les participants atteints du SGT avec SOC comorbides, nous avons observé, d'une part, l'effet «atténuateur» des SOC dans les régions antérieures et, d'autre part, l'effet «amplificateur» des tics dans les régions

postérieures. Ces résultats soulignent une influence antagoniste des deux types de symptômes sur le profil cognitif. Par ailleurs, aucune différence de groupe n'a été observée relativement à la latence de la composante P300. Ce résultat est compatible avec ce qui était attendu chez les participants atteints du SGT, mais infirme notre hypothèse relativement aux participants du groupe TOC.

En deuxième lieu, nous avons émis l'hypothèse selon laquelle les processus d'exécution motrice seraient intacts dans le groupe SGT, alors que l'interférence qui découle de l'incompatibilité stimulus-réponse (ISR) aurait une influence spécifique sur les processus de sélection motrice. Nous anticipions qu'un tel profil de résultats se reflèterait par un délai de la latence du LRP moyenné par rapport au stimulus (S-LRP) dans la condition d'ISR alors que la latence du LRP moyenné par rapport au temps de réaction (R-LRP) demeurerait intacte. Tel qu'attendu, nous n'avons observé aucune différence entre le groupe SGT et le groupe témoin relativement au R-LRP. Toutefois, nous avons observé une latence du S-LRP plus précoce dans le groupe SGT dans la condition incompatible, parallèlement à un délai de la latence de la P300. Nos résultats indiquent un déplacement de l'influence de l'incompatibilité stimulus-réponse des processus de sélection motrice vers les processus de catégorisation de l'information. Cette diminution de la sensibilité à l'interférence des processus moteurs est appuyée par la réduction du temps d'exécution dans la condition d'interférence de la tâche de Stroop.

2. Effet de la comorbidité sur l'activité cérébrale des adultes atteints du syndrome Gilles de la Tourette

2.1 Régulation cognitive dans le SGT

Chez les adultes atteints du SGT, nous avons observé un profil cognitif qui se distingue par des processus d'orientation de l'attention et de catégorisation de l'information intacts, ainsi que par une suractivation des mécanismes sous-tendant la mise à jour de la mémoire de travail. Chez ces participants présentant très peu de symptômes comorbides et ne recevant pas de médication, nous avons observé que l'amplitude et la latence de la composante P200, ainsi que la latence de la composante P300, étaient relativement intactes par rapport au groupe témoin. Toutefois, l'effet oddball relatif à l'amplitude de la composante P300 était significativement plus important dans le groupe SGT par rapport aux trois autres groupes dans les régions postérieures du scalp. Une analyse de régression linéaire a d'ailleurs révélé une relation positive entre la sévérité des tics et l'amplitude de la P300 aux stimuli cibles dans cette région, suggérant un effet «amplificateur» des symptômes du SGT sur les processus de mise à jour de la mémoire de travail. Dans les régions antérieures du scalp, l'amplitude de la P300 relative aux cibles s'est avérée comparable au groupe témoin.

L'augmentation de l'amplitude de la composante P300 relative aux stimuli cibles peut être interprétée comme un reflet de l'attribution d'une quantité accrue de ressources cognitives ou d'un effort cognitif plus important pour le traitement des éléments pertinents de la tâche. Cette différence pourrait indiquer une difficulté de régulation cognitive. Tel que soulevé en introduction, l'hypométabolisme du cortex préfrontal dorsolatéral observé dans le SGT serait associé à une mauvaise régulation de l'activation motrice, à la base des comportements involontaires (Peterson, et al., 1998). Le cortex

préfrontal dorsolatéral est également impliqué dans certaines fonctions cognitives complexes telles que la mémoire de travail (Braver, et al., 1997). La perturbation du métabolisme de ces aires corticales dans le SGT suggère que la capacité de régulation cognitive puisse également être sous-optimale. Cependant, très peu de données sont toutefois disponibles pour valider cette hypothèse.

Mentionnons toutefois l'étude de Marsh et collaborateurs (2007) qui, à l'aide de l'imagerie cérébrale fonctionnelle, ont observé que les adultes atteints du SGT présentaient une relation inverse entre l'activation des circuits fronto-striataux (cortex frontal médian, préfrontal inférolatéral, préfrontal dorsolatéral, noyau lenticulaire, thalamus) et la performance à la tâche de Stroop. Comme l'activité du cortex dorsolatéral était corrélée positivement avec la sévérité des tics, les auteurs ont suggéré que le SGT se caractérise par des difficultés sur le plan de l'auto-régulation : l'activation plus importante des circuits fronto-sous-corticaux dorso-latéraux permettrait de maintenir une performance normale à cette tâche cognitive complexe. Une forme de compensation similaire pourrait être intervenue chez nos participants, expliquant l'augmentation de l'amplitude de la P300.

Par ailleurs, d'autres facteurs ont également pu contribuer. La majorité des études convergent vers une implication du système dopaminergique dans le SGT (voir Kurlan, 2005). Toutefois, d'autres neurotransmetteurs seraient également impliqués, tel que le suggère l'efficacité des molécules qui inhibent la libération de la norépinéphrine (ex. : clonidine) pour le traitement des tics (Lichter & Jackson, 1996). De plus, on a observé un niveau plus élevé de corticolibérine dans le liquide céphalo-rachidien d'adultes atteints du SGT, ce qui appuie l'hypothèse d'une mauvaise régulation du système noradrénergique dans ce trouble (Chappell, Leckman et al. 1996). Sur le plan cognitif, le

système noradrénergique jouerait un rôle dans la modulation des fonctions sous-tendues par le cortex préfrontal (voir Ramos & Arnsten, 2007). Il soutiendrait notamment l'orientation de l'attention vers l'information importante et permettrait qu'elle soit maintenue en mémoire de travail par une modification du ratio signal/bruit dans le système de traitement. Lorsqu'un stimulus est perçu et catégorisé comme pertinent, des niveaux plus importants de norépinéphrine sont libérés au niveau du cortex préfrontal, via les voies de projections du locus coeruleus. Cela permet d'assurer que le traitement de ce stimulus pertinent soit favorisé et que le comportement qui lui est associé puisse être déclenché.

En ce sens, la composante P300 pourrait refléter le niveau d'activité noradrénergique (Nieuwenhuis, Aston-Jones, & Cohen, 2005), puisque les cellules à norépinéphrine du locus coeruleus semblent sélectivement activées par les stimuli cibles, notamment dans une tâche oddball (Rajkowski, Kubiak, & Aston-Jones, 1994). Une libération excessive de norépinéphrine, tel que cela semble être le cas dans le SGT, pourrait donc contribuer à la suractivation des circuits CSTC préfrontaux dorso-latéraux et, conséquemment, des mécanismes de mise à jour en mémoire de travail. Une telle suractivation pourrait se refléter par l'augmentation de l'amplitude de la P300 relative aux stimuli cibles que nous avons observée. Cette interprétation implique un défaut de la régulation noradrénergique qui, par ailleurs, semble mineur dans le SGT. En effet, les adultes de notre échantillon ont maintenu une performance normale en dépit de cette difficulté de régulation des mécanismes de mise à jour en mémoire de travail, alors que les capacités en mémoire de travail sont normalement diminuées lorsque le système noradrénergique est sur-stimulé, comme par exemple lors d'un stress important (Ramos & Arnsten, 2007). La perturbation de ces mécanismes ferait donc l'objet d'une compensation efficace dans le

SGT. Néanmoins, nos résultats mettent en évidence des perturbations du traitement de l'information qui n'avaient pas été anticipées antérieurement.

2.2 Controverse dans la littérature sur le SGT

Contrairement à nos observations, certaines études ont observé une diminution de l'amplitude de la composante P200 aux stimuli fréquents (van Woerkom, Fortgens et al. 1988; van Woerkom, Roos et al. 1994), suggérant une perturbation des mécanismes attentionnels dans le SGT. Toutefois, mentionnons que ce résultat n'avait pas d'influence significative sur la différence d'amplitude entre la P200 relative aux stimuli cibles et non-cibles (effet oddball normal), ce qui pourrait nuancer cette interprétation. Comme l'effet oddball associé à la composante P200 est demeuré comparable au groupe témoin, on peut considérer que leurs résultats sont en bonne partie semblables aux nôtres et ne reflètent pas une perturbation importante des mécanismes attentionnels précoces dans le SGT.

En ce qui concerne la composante P300, aucune différence d'amplitude n'avait été observée auparavant en utilisant une tâche comparable (van Woerkom, Fortgens et al. 1988; Johannes, Wieringa et al. 2001; Johannes, Wieringa et al. 2002). Toutefois, nous croyons que la sélection des participants dans ces études doit être considérée comme un facteur pouvant expliquer la divergence de ces résultats avec les nôtres. En effet, l'analyse de la composition des groupes à l'étude dans les études de van Woerkom et de Johannes révèle la présence de participants présentant un diagnostic de TOC en comorbidité avec le SGT. À la lumière des résultats obtenus chez notre groupe SGT+SOC, nous proposons que l'amplitude intacte de la P300 qui a été observée dans les études antérieures s'explique par un effet «atténuateur» des SOC sur l'amplitude de

la P300, dont l'amplitude serait par ailleurs augmentée dans le SGT. Cette influence sera discutée dans les sections suivantes.

2.3 Influence des symptômes TOC sur le profil neurocognitif propre au SGT

2.3.1 Anomalies cognitives spécifiques au TOC

De façon similaire aux résultats que nous avons obtenus dans le groupe SGT, nous avons observé que l'amplitude et la latence de la P200, ainsi que la latence de la P300, étaient relativement intactes dans le groupe TOC par rapport au groupe témoin. Contrairement au groupe SGT toutefois, l'amplitude de la P300 relative aux stimuli cibles était réduite à la fois dans les régions antérieures et postérieures du scalp dans le groupe TOC par rapport au groupe témoin. Une analyse de régression linéaire a d'ailleurs révélé une relation négative entre la sévérité des SOC (score Padova) et l'amplitude de la P300 aux stimuli cibles dans ces régions, suggérant un effet «atténuateur» des SOC sur les processus de mise à jour de la mémoire de travail. Nos résultats sont appuyés par ceux de certaines études de potentiels évoqués (Towey, Tenke et al. 1994; Miyata, Matsunaga et al. 1998; Sanz, Molina et al. 2001; Kim, Kang et al. 2003) et sont infirmés par d'autres (e.g. Asahi, Ogura et al. 1993; de Groot, Torello et al. 1997; Kivircik, Yener et al. 2003). Toutefois, nous n'avons pas pu répliquer les résultats précédents concernant la latence plus précoce dans le TOC. Ces études ont utilisé une tâche oddball dans la modalité auditive (Mavrogiorgou, et al., 2002; Miyata, et al., 1998; Morault, Bourgeois, Laville, Bensch, & Paty, 1997) qui a pu s'avérer plus sensible à certaines particularités du traitement de l'information.

La diminution de l'amplitude de la P300 observée chez les participants du groupe TOC peut être interprétée en fonction des difficultés d'inhibition en mémoire qui caractérisent ce trouble. Celles-ci contribueraient au doute chronique qui revêt une importance

capitale dans l'étiologie des comportements répétitifs (e.g. O'Connor, Aardema, & Pélissier, 2005). Une inhibition défaillante des souvenirs perturberait la rétroaction que la personne a sur son comportement (Pitman, 1987) et engendrerait l'incertitude qui est à la base des comportements compulsifs. Sur le plan cognitif, les études neuropsychologiques ont en effet identifié des difficultés mnésiques dans le TOC (Boone, Ananth et al. 1991; Christensen, Kim et al. 1992) qui s'accompagnent d'une diminution de la confiance dans les souvenirs (Zitterl, et al., 2001). Sur le plan du traitement de l'information, l'inhibition sous-optimale des souvenirs pourrait se refléter sur l'amplitude de la composante P300 qui représente la mise à jour de la mémoire de travail. Selon cette hypothèse, puisque la mise à jour de la mémoire de travail nécessite l'inhibition des informations présentes en mémoire et le remplacement de celles-ci par les informations nouvelles et pertinentes, une inhibition défaillante des éléments non-pertinents engendrera un traitement sous-optimal des stimuli pertinents. Cette atténuation pourrait expliquer la diminution de l'effet oddball frontal relatif aux stimuli-cibles observé dans le TOC.

Par ailleurs, à travers son influence sur la régulation de l'activité corticale préfrontale, le système noradrénergique joue un rôle dans les mécanismes de mise à jour de l'information en mémoire de travail. Bien que peu de résultats soient disponibles pour appuyer cette hypothèse, certains auteurs ont proposé une implication de ce système dans l'étiologie du TOC. Karayiorgou et collaborateurs (1997) ont observé qu'un allèle du gène COMT, impliqué dans la modulation de la neurotransmission dopaminergique et noradrénergique, serait associé à une réduction de l'activité enzymatique spécifique à ces substances et à une plus grande vulnérabilité pour le TOC. On a également observé une réduction du niveau de tyrosine dans le liquide céphalo-rachidien d'adultes atteints

du TOC (Chappell, et al., 1996), bien que d'autres aient observé des niveaux plasmatique normaux de norépinéphrine et d'acide homovanillique (Benkelfat, et al., 1991). De plus, l'administration de clonidine, un agoniste adrénergique, aurait une certaine efficacité pour la réduction des symptômes, qu'il soit utilisé seul (Hollander, et al., 1991) ou en combinaison avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (Noorbala, Hosseini, Mohammadi, & Akhondzadeh, 1998). Bien que peu appuyés, ces résultats n'en suggèrent pas moins la possibilité qu'une diminution de la libération de la norépinéphrine puisse contribuer aux symptômes du TOC. À l'instar du SGT, une telle perturbation pourrait contribuer à expliquer la diminution d'amplitude de la composante P300 observée chez nos adultes atteints du TOC. Ainsi, il est possible qu'une mauvaise régulation de l'activité noradrénergique, qui module l'expression des mécanismes cognitifs, constitue un facteur commun à ces deux troubles.

2.3.2 Résultats du groupe SGT+SOC

À l'instar du groupe TOC, nous avons observé dans le groupe SGT+SOC, une diminution antérieure de l'amplitude de la P300 relative aux stimuli cibles par rapport au groupe témoin et au groupe SGT. Par ailleurs, dans les régions postérieures, la diminution d'amplitude observée dans le groupe TOC par rapport au groupe témoin n'a pas été observée dans le groupe SGT+SOC. Nous proposons que l'amplitude normale de la P300 dans ces régions dans ce groupe puisse représenter l'effet «amplificateur» des symptômes tics sur cette composante, reflétant une compensation pour l'effet «atténuateur» des SOC.

D'une part, nos résultats mettent en lumière une similarité au niveau électrophysiologique entre les participants du groupe SGT+SOC et du groupe TOC. Dans ces deux groupes, la corrélation négative existant entre la sévérité des symptômes

TOC (score Padova) et l'amplitude de la P300 aux stimuli cibles s'étend à l'ensemble du scalp, ce qui suggère une influence étendue des SOC sur le fonctionnement cognitif. D'autre part, nous avons observé que dans les régions postérieures du scalp, les résultats des participants du groupe SGT+SOC reflètent l'influence du SGT, d'autant plus que ce sont dans ces régions que les mécanismes propres au SGT se manifestent sur les processus de mise à jour de l'information en mémoire de travail. Dans les régions postérieures seulement, une analyse de régression linéaire a d'ailleurs mis en évidence une corrélation positive entre la sévérité des symptômes tics (score TSGS) et l'amplitude de la composante P300.

L'objectivation de l'influence des SOC permet d'une part de préciser le profil cognitif propre au SGT et, d'autre part, d'expliquer en partie l'incohérence qui existe dans la littérature. Nos résultats permettent d'avancer l'hypothèse selon laquelle les SOC comorbides auraient eu une influence telle sur le profil des participants SGT qu'ils seraient à l'origine des résultats négatifs des études de Van de Wetering et al. (1985), van Worekom et al. (1988) et Johannes et al. (1997) et responsable de la diminution de l'amplitude relative à la composante P300 (Johannes, et al., 1997). À titre d'exemple, le profil clinique des participants de l'étude de Johannes et collaborateurs (1997), se rapproche beaucoup de celui des participants de notre groupe SGT+SOC. Étant donné la grande similarité des résultats obtenus dans nos groupes SGT+SOC et TOC, nous proposons que la diminution d'amplitude de la P300 observée par Johannes puisse s'expliquer par l'effet «atténuateur» des SOC et ne constitue pas un marqueur associé au SGT. Même si van de Wetering et ses collaborateurs (1985) mentionnent la présence d'un double diagnostic chez certains des participants de leur étude, les auteurs sont beaucoup moins explicites quant à la sévérité des SOC. Par ailleurs, l'étude de van

Woerkom (1988) ne fournit aucune information relative à la comorbidité, mais il est raisonnable de supposer la présence de SOC dans leurs échantillons puisqu'une très forte comorbidité existe entre le SGT et le TOC. En conséquence, nous postulons que les résultats négatifs observés dans ces deux études pourraient s'expliquer par le fait que les SOC camoufleraient l'effet «amplificateur» du SGT sur les processus qui sous-tendent cette composante. En somme, la présence de SOC dans les populations étudiées annulerait l'augmentation d'amplitude autrement retrouvée dans la population SGT.

2.3.3 Nature du SGT avec symptômes obsessionnels-compulsifs

À notre connaissance, aucune étude n'avait encore étudié les personnes atteintes du SGT avec SOC comorbides de façon indépendante par rapport aux personnes atteintes du SGT seulement. L'objectivation de l'influence des SOC sur le profil cognitif des adultes atteints du SGT suggère toutefois que la nature de cette influence est plus complexe que ce qui avait été d'abord anticipé. Lorsqu'ils apparaissent ensemble, les processus pathologiques reliés au SGT et au TOC semblent avoir un effet spécifique dont l'étendue leur est propre. Ces résultats apportent donc un nouvel éclairage sur la question relative à la nature du SGT lorsque celui-ci apparaît avec des SOC comorbides. S'agit-il d'un phénotype s'apparentant au SGT ou au TOC ?

Les études épidémiologiques ont mis en lumière une interrelation entre le SGT et le TOC. D'une part, les SOC se retrouvent chez une forte proportion des personnes atteintes du SGT et de leur famille immédiate alors que, d'autre part, les tics apparaissent chez un grand nombre de personnes atteintes du TOC et leur famille immédiate (voir Pauls, Raymond et al. 1991; Pauls, Alsobrook et al. 1995). Pauls et collaborateurs (1995) ont proposé que parmi les cas «familiaux» de TOC, certains soient reliés au SGT alors que d'autres non.

Plusieurs études ont tenté de valider et de préciser ces résultats en s'attardant à la sémiologie du SGT avec SOC comorbides. Miguel et collaborateurs (1997) ont observé que, par rapport au groupe TOC, les symptômes des participants des groupes SGT et SGT+TOC étaient de nature moins sensorielle, étaient moins fréquemment associés à des cognitions et étaient moins reliés à l'anxiété. Dans une autre étude, on propose que les dimensions «impulsive» et «compulsive» des symptômes puissent distinguer le SGT du TOC et que les participants présentant le SGT avec TOC comorbide possèdent un profil surtout « impulsif », à l'instar des participants SGT (Cath, Spinhoven et al. 2001; Cath, Spinhoven et al. 2001). À notre connaissance, une seule étude s'est intéressée aux caractéristiques cognitives des personnes souffrant de ce double diagnostic. Rankins et collaborateurs (2006) ont observé un profil de résultats très similaire dans les groupes SGT et SGT+TOC par rapport au groupe TOC sur le plan de l'inhibition cognitive. L'ensemble de ces résultats ont été interprétés comme signifiant que le SGT, avec ou sans SOC, constitue une entité distincte du TOC « pur ».

Nos résultats ne supportent pas ces conclusions puisque chez les participants du groupe SGT+SOC, nous avons observé une influence de premier plan des symptômes tics sur la composante P300 telle qu'elle apparaît dans les régions postérieures du scalp. Nous avons également observé une corrélation négative entre la sévérité des SOC (score Padova) et l'amplitude de la P300 aux stimuli cibles dans les groupes TOC et SGT+SOC. Cette corrélation, qui s'étend à l'ensemble du scalp, suggère une influence étendue des SOC sur le fonctionnement cognitif. Ces observations suggèrent donc que, sur le plan du traitement de l'information, le SGT avec SOC comorbides présente un profil reflétant l'influence combinée et antagoniste des deux types de symptômes et constitue une entité nosologique se situant à mi-chemin entre le TOC et le SGT.

2.3.4 Limites

Un soin particulier a été apporté à la sélection de participants de cette étude. En effet, les participants du groupe SGT+SOC présentaient des symptômes qui étaient en moyenne d'une sévérité moindre que ceux du groupe TOC. De plus, la fréquence des tics, telle que mesurée par le Tourette syndrome global scale, était similaire dans les deux groupes, ce qui permettait d'isoler l'influence des SOC dans le groupe SGT+SOC. Toutefois, certaine hétérogénéité sur le plan clinique n'a pu être évitée. Contrairement aux participants du groupe SGT, les participants présentant des SOC, qu'ils appartiennent au groupe TOC ou au groupe SGT+SOC, démontraient des symptômes dépressifs significatifs par rapport au groupe contrôle. Ils présentaient également plus de symptômes anxieux par rapport aux participants du groupe SGT. De plus, un nombre important d'entre eux recevaient une médication, alors qu'aucun des participants du groupe SGT n'était médicamenté. L'influence de ces facteurs sur les potentiels évoqués a été amplement documentée et pourrait suggérer un biais possible dans l'interprétation de nos résultats.

Notamment, on rapporte que la dépression serait reliée à une réduction de l'amplitude de la P300 (e.g. Anderer, Saletu, Semlitsch, & Pascual-Marqui, 2002; Blackwood, et al., 1987; Gangadhar, Ancy, Janakiramaiah, & Umapathy, 1993; Roschke & Wagner, 2003). De façon similaire, Boudarene et collaborateurs (1998; 1997) ont observé une diminution de l'amplitude de la composante P3b chez des adultes atteints de troubles anxieux à l'aide d'une tâche oddball auditive. Ces résultats suggèrent que la présence de symptômes dépressifs et anxieux significativement plus importants chez les participants présentant des SOC puisse contribuer à expliquer l'effet «atténuateur» des SOC sur l'amplitude de la composante P300 que nous avons observé. Par contre, des analyses de

covariance ayant pris en compte l'influence des symptômes dépressifs et anxieux ont confirmé les différences que nous avons observées et appuyé l'influence des SOC sur le traitement de l'information.

En ce qui a trait à la médication, nous avons observé que les participants des groupes TOC et SGT+SOC consommaient une variété de substances, dont des antidépresseurs, des anxiolytiques, des antipsychotiques, des stimulants et des anticonvulsifs. Chacun des participants consommait entre un et trois médicaments différents dont les plus fréquents étaient des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS : paroxétine, fluoxétine, sertraline). Bien que dans le présent contexte nous n'ayons pas procédé à une revue exhaustive de la littérature sur l'influence de la médication psycho-active sur les potentiels évoqués, mentionnons les travaux de Purcell et collaborateurs (1998) qui, dans leur étude sur le fonctionnement cognitif dans le TOC, n'ont pas rapporté d'effet des ISRS et des antidépresseurs tricycliques sur la performance aux tâches mesurant les fonctions sous-cortico-frontales. Cette conclusion appuyée par les résultats relatifs à la composante P300, dont l'amplitude ne serait pas affectée par la paroxétine (van Laar, et al., 2002). Ainsi, l'influence spécifique des ISRS chez nos participants semble peu probable. Toutefois, ce facteur a également été considéré dans notre devis expérimental avec une analyse de covariance, confirmant une fois de plus que les effets significatifs observés sont vraisemblablement attribuables aux SOC.

3. Chronométrie du traitement de l'information et activation motrice dans le syndrome Gilles de la Tourette

3.1 Suractivation corticale et interférence motrice dans le SGT

Chez les adultes atteints du SGT ne présentant pas de symptômes comorbides significatifs, nous avons observé un profil de résultats suggérant des processus d'exécution motrice intacts, ainsi qu'une diminution de la sensibilité des processus de sélection de la réponse à l'interférence provoquée par l'ISR. Plus spécifiquement, nous n'avons observé aucune différence significative entre le groupe SGT et le groupe témoin relativement à la latence du R-LRP, qui représente les processus d'exécution motrice. Par ailleurs, nous avons observé une latence du S-LRP plus précoce dans la condition d'ISR par rapport au groupe témoin. La latence est par ailleurs demeurée normale dans la condition de compatibilité, engendrant une équivalence de la latence de cette composante dans les deux conditions chez les adultes atteints du SGT.

Dans la tâche de compatibilité stimulus-réponse, le stimulus et la réponse offrent des caractéristiques spatiales compatibles (ex. : flèche pointant à droite : réponse avec la main droite) ou incompatibles (ex. : flèche pointant à droite : réponse avec la main gauche). Dans le premier cas, les processus cérébraux de sélection et de programmation motrice suffisent pour mener à l'exécution de la réponse correcte. Par exemple, le programme moteur impliquant la main droite est activé, comparé avec le programme moteur correspondant à la réponse désirée, puis les paramètres du mouvement tels que l'amplitude et la vitesse sont déterminés. Par ailleurs, lorsque le stimulus et la réponse présentent des caractéristiques spatiales incompatibles, on observe d'abord une activation de la réponse compatible, ce qui crée une interférence et rend nécessaire la réalisation de processus supplémentaires (Coles, Gehring, Gratton, & Donchin, 1992).

Dans le cas d'une flèche pointant à droite, un programme moteur impliquant la main droite est d'abord activé, puis la comparaison avec le programme moteur correspondant à la réponse désirée (la réponse de la main gauche dans ce cas) provoque l'inhibition de la réponse initiale. Le programme moteur impliquant la main gauche peut alors être activé et le mouvement programmé, être exécuté. Sur le plan comportemental, cela entraîne une augmentation du temps de réaction. Sur le plan neurobiologique, un délai de la latence du S-LRP reflète la réalisation de processus pré-moteurs supplémentaires. C'est ce profil que nous observons dans le groupe témoin.

Dans le groupe SGT, nous n'observons pas cette différence entre les conditions en raison d'une accélération de la latence du S-LRP dans la condition d'ISR. Une analyse de régression linéaire a d'ailleurs révélé une relation négative entre la sévérité des tics et la différence de latence du S-LRP entre les conditions compatible et incompatible : plus les tics sont fréquents, plus l'écart de latence entre les deux conditions se réduit. Cette latence du S-LRP plus précoce dans la condition d'ISR pourrait être interprétée comme représentant une augmentation de l'efficacité des processus d'inhibition de la réponse inappropriée et/ou d'activation de la réponse alternative.

D'une part, l'hypothèse étiologique principale du SGT implique une perte d'inhibition dans le circuit CSTC squeletto-moteur, principalement au niveau des projections thalamiques vers les aires corticales motrices (Mink, 2001). De cette hypothèse découlent nos attentes concernant la présence de difficultés d'inhibition dans la tâche de compatibilité stimulus-réponse chez les participants du groupe SGT. Toutefois, nous n'avons pas observé de différence par rapport au groupe témoin quant à l'activité cérébrale enregistrée dans la condition d'inhibition. La composante NGA, qui reflète une activation préfrontale liée aux processus d'inhibition motrice (e.g. Fallgatter, Brandeis,

& Strik, 1997) ne s'est pas avérée significativement différente chez les participants du groupe SGT par rapport au groupe témoin. Ces résultats suggèrent donc que les mécanismes préfrontaux d'inhibition des mouvements volontaires semblent préservés dans le SGT. Cette possibilité a par ailleurs déjà été soulevée par Roessner et collaborateurs (2008), qui ont observé une inhibition adéquate à la tâche de go/no-go chez des garçons atteints du SGT. Somme toute, la possibilité que nos résultats puissent s'expliquer par de meilleures capacités d'inhibition motrice demeure faible.

Par ailleurs, une sélection plus efficace des programmes moteurs pertinents demeure plausible. Certaines données sur l'étiologie des mouvements involontaires dans le SGT sont compatibles avec cette interprétation. Dans le SGT, les hypothèses les plus courantes suggèrent qu'une mauvaise régulation de l'activité du striatum pourrait être à l'origine d'une activation corticale supplémentaire. Celle-ci faciliterait l'accessibilité des commandes motrices au système de traitement, provoquant l'apparition des tics (Gilbert, et al., 2004; Ziemann, Paulus, & Rothenberger, 1997). Une perturbation de la régulation de l'activité sous-cortico-corticale serait à l'origine d'une désinhibition dans le système moteur, permettant à des programmes moteurs d'être exécutés involontairement. Cette hypothèse est aussi supportée par les résultats des études d'imagerie cérébrale qui ont observé une suractivation des aires corticales pré-motrices et de l'aire motrice supplémentaire chez des adultes atteints du SGT (Biswal, et al., 1998; Braun, et al., 1995; Braun, et al., 1993; Eidelberg, et al., 1997; Peterson, et al., 2001; Stoetter, et al., 1992), suggérant une augmentation de l'activité de base dans ces régions.

À la lumière de nos résultats, nous proposons qu'une telle désinhibition motrice puisse également expliquer la perturbation des mécanismes pré-moteurs qu'on observe dans le SGT lors du déclenchement de mouvements volontaires. Dans le contexte de l'ISR, la

sélection automatique d'un programme moteur associé à la réponse compatible (ex. : main droite) entraîne une activation latéralisée dans un hémisphère qui doit être inhibée et graduellement remplacée par une activation dans l'hémisphère associé à la réponse correcte (ex. : main gauche). Dans le SGT, une désinhibition des aires pré-motrices pourrait diminuer le seuil d'activation nécessaire pour le déclenchement du mouvement volontaire, facilitant ainsi cette latéralisation hémisphérique. Un déplacement plus rapide de l'activation entre les deux hémisphères pourrait expliquer la latence plus précoce du S-LRP observée chez les adultes atteints du SGT dans la condition d'ISR. Cette proposition est appuyée indirectement par les résultats de Serrien et collaborateurs (2002) qui ont observé une augmentation de l'activation «au repos» de l'aire motrice supplémentaire pendant la réalisation d'un mouvement volontaire dans le SGT. Toutefois, ces résultats sont contestés par certains qui, à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne, ont observé un seuil d'activation motrice normal ainsi qu'une diminution de la sensibilité des aires motrices aux signaux afférents provenant des autres aires corticales chez des adultes atteints du SGT (Orth, Munchau, & Rothwell, 2008).

Chez les adultes, la chronicité des symptômes, entraînant une augmentation du volume des aires pré-motrices et une suractivation du circuit CSTC squeletto-moteur, permettrait une forme de compensation qui permet une performance motrice normale ou parfois supérieure à la normale lors de l'exécution d'un mouvement volontaire (Biswal, et al., 1998; Eidelberg, et al., 1997). D'ailleurs, on a observé une tendance chez les participants du groupe SGT, bien que non-significative, à avoir des temps de réaction plus rapides que les participants témoins dans les conditions compatible et incompatible.

3.2 Interférence cognitive dans le SGT

Tel que mentionné en introduction, très peu d'études se sont penchées sur le traitement moteur à l'aide des potentiels évoqués dans le SGT. O'Connor et collaborateurs (2005) ont observé une diminution de la synchronisation entre le temps de réaction et le moment d'apparition du potentiel de préparation motrice (readiness potential), mettant en lumière une possible difficulté de régulation de l'activité corticale motrice dans le SGT. Toutefois, l'utilisation du LRP comme marqueur neurobiologique du traitement de l'information motrice chez cette population n'est que très peu répandue. La seule étude qui, à notre connaissance, a enregistré un LRP chez des adultes atteints du SGT n'a observé aucune anomalie relative à cette composante par rapport au groupe témoin (Johannes, et al., 2001a). Toutefois, ce LRP a été obtenu en superposant les différentes conditions de la tâche, ce qui a pu diminuer sa sensibilité à d'éventuelles perturbations du traitement moteur. Le faible nombre d'études ayant utilisé des mesures semblables aux nôtres rend donc l'analyse critique de la validité de nos propres résultats difficile.

Conséquemment, nous nous sommes penchés sur la performance de notre groupe SGT à la tâche de Stroop. À l'instar de la condition d'ISR, la condition d'interférence de cette tâche nécessite l'inhibition d'une réponse automatique en vue de la production d'une réponse alternative, incompatible avec un aspect physique du stimulus. Dans cette condition, nous avons observé une réduction significative des temps d'exécution chez les participants du groupe SGT par rapport aux participants du groupe témoin. Ces résultats suggèrent que non seulement au niveau pré-moteur, mais également au niveau cognitif, les adultes atteints du SGT démontrent une réduction de la sensibilité à l'interférence. Cette interprétation n'est toutefois pas appuyée par l'étude de Marsh et collaborateurs (2007) qui rapportent une diminution de la performance à la tâche de

Stroop chez des adultes atteints du SGT. Toutefois, il n'est pas possible d'exclure que, dans ce cas, ces difficultés puissent être en partie reliées à la présence d'un trouble comorbide comme le TDA/H. Par ailleurs, mentionnons les résultats de Mueller et collaborateurs (2006), qui sont cohérents avec notre observation d'une meilleure performance dans les conditions d'ISR chez les adultes atteints du SGT. Dans une tâche similaire à la nôtre où les participants devaient orienter leur regard en direction d'une cible ou dans la direction opposée, ils ont observé des temps de réaction plus rapides dans les deux conditions chez les participants du groupe SGT, en plus d'une diminution du nombre d'erreurs dans la condition incompatible. Ils ont interprété ces résultats comme indiquant un meilleur «contrôle cognitif». Si Georgiou et collaborateurs (1995) rapportent une augmentation des temps de réaction dans la condition d'ISR chez les participants atteints de son groupe SGT par rapport au groupe témoin, chez ces derniers, il n'observe pas le délai normalement observé dans cette condition. L'absence d'influence de l'ISR chez les participants de son groupe témoin rend délicate l'interprétation du profil de résultats observé dans le SGT. De plus, si on a observé un plus grand nombre d'erreurs chez les participants atteints du SGT à une tâche nécessitant d'ignorer certains stimuli qui sont identiques ou différents de la cible (flankers task: Crawford, Channon, & Robertson, 2005), ces résultats n'ont pu être reproduits (Channon, Gunning, Frankl, & Robertson, 2006).

3.3 Catégorisation de l'information dans le SGT

Finalement, pour évaluer la chronométrie des processus de traitement de l'information se situant en amont du traitement de la réponse motrice, nous avons également enregistré la composante P300. La latence de cette composante reflète la vitesse de classification des stimuli (Kutas, McCarthy, & Donchin, 1977). Contrairement au groupe témoin, nous

avons observé un délai de la latence de la P300 chez les participants du groupe SGT dans la condition d'ISR. Tel que l'on vient de l'exposer, nos résultats relatifs au S-LRP indiquent une moins grande sensibilité des processus pré-moteurs à l'interférence liée à l'ISR. Par ailleurs, ce délai de la composante P300 semble suggérer que dans le SGT, l'interférence relative à l'ISR ait une influence à un moment plus précoce dans la chronométrie du traitement de l'information, soit au niveau des processus cognitifs d'évaluation et de catégorisation des stimuli. Une analyse de régression linéaire a d'ailleurs révélé une relation positive entre la latence de la P300 associée à l'ISR et la sévérité des symptômes.

Sur le plan du traitement de l'information, les étapes supplémentaires qui doivent être réalisées dans le contexte d'ISR pourraient engendrer une division des ressources qui influencerait la vitesse de catégorisation des stimuli, tel que reflétée par la latence de la composante P300. En effet, on sait que l'ISR implique non seulement l'activation automatique d'un programme moteur et la comparaison de celui-ci avec la réponse désirée, mais également l'inhibition de ce programme et l'activation du programme moteur associé à la réponse correcte. Si ces étapes sont effectuées en partie de façon parallèle avec les processus de catégorisation des stimuli, une diminution des ressources disponibles pourrait être à l'origine d'un délai dans la classification des stimuli. Tel que mentionné en introduction, un tel délai a d'ailleurs déjà été observé par Johannes et collaborateurs dans le contexte d'une double-tâche (Johannes, et al., 1997; Johannes, et al., 2001b).

Toutefois, l'influence possible des processus de sélection de la réponse sur les processus cognitifs demeure controversée. Plusieurs auteurs ont jusqu'à maintenant défendu l'hypothèse selon laquelle ils étaient indépendants, ce qui implique que la latence de la

composante P300 ne pourrait être que très peu ou pas influencée par les processus pré-moteurs (Magliero, Bashore, Coles, & Donchin, 1984; McCarthy & Donchin, 1981). Bien que leurs résultats demeurent contestés (voir Doucet & Stelmack, 1999), certains auteurs ont néanmoins observé une influence de l'ISR sur la latence de la composante P300, remettant ainsi en question cette hypothèse (Masaki, Takasawa, & Yamazaki, 2000; Valle-Inclan, 1996). Cette influence serait par ailleurs reliée à la vitesse des temps de réaction : des temps de réaction plus rapides engendreraient une réalisation plus «parallèle» des processus cognitifs et pré-moteurs, permettant à ces derniers d'influencer la vitesse de catégorisation des stimuli (voir Verleger, 1997). Cela semble être le cas pour nos participants atteints du SGT, chez qui ont observé des temps de réaction plus rapides que chez les participants témoins. Dans la condition d'ISR, la réalisation des étapes de traitement supplémentaires d'inhibition de la réponse compatible et de sélection d'une réponse alternative pourrait diminuer la quantité de ressources disponibles pour la catégorisation des stimuli, expliquant le délai de la latence de la composante P300 dans le SGT. Dans le groupe témoin, nous observons chez ces derniers des TR plus longs que ceux observés dans ces études, ce qui a pu contribuer à ce que les processus cognitifs et moteurs aient été réalisés de façon plus «linéaire», empêchant l'influence de l'ISR sur la P300 de se manifester.

3.4 Limites

À l'instar de notre première étude, nous observons des différences entre les groupes sur le plan des symptômes comorbides. En effet, les participants du groupe SGT présentaient des symptômes obsessionnels-compulsifs, anxieux et dépressifs significativement plus sévères que les participants témoins ainsi qu'un style de

planification caractérisé par la «suractivité» et la «surpréparation», suggérant ici aussi la présence possible d'un biais dans l'interprétation de nos résultats.

En ce qui a trait au LRP, on observe que très peu d'études l'ont utilisé dans le domaine de la psychiatrie, rendant difficile d'anticiper l'influence éventuelle de tels facteurs sur cette composante. La seule étude que nous avons pu répertorier n'a toutefois pas observé de différence relative au LRP chez des participants atteints du TOC par rapport au groupe témoin (Johannes, et al., 2001a). Par ailleurs, en ce qui a trait à la composante P300, on rapporte une latence plus précoce de la P300 pour les stimuli cibles (Morault, Bourgeois et al. 1997; Miyata, Matsunaga et al. 1998; Mavrogiorgou, Juckel et al. 2002) dans le TOC en utilisant une tâche similaire à la nôtre. L'influence des SOC sur la latence de la P300 va cependant dans la direction opposée de l'influence que nous attribuons au SGT. Il semble donc peu probable que les SOC aient eu une influence significative sur nos résultats. Par ailleurs, on n'observe pas d'influence des symptômes anxieux en général sur la latence de la P300 enregistrée avec une tâche oddball visuelle (Enoch, White, Harris, Rohrbaugh, & Goldman, 2001).

Toutefois, l'influence des symptômes dépressifs sur la latence de la P300 est controversée. Certains auteurs n'ont pas observé de différence de latence (Blackwood, et al., 1987; Gangadhar, Ancy, Janakiramaiah, & Umapathy, 1993; Sara, et al., 1994) entre les participants souffrant ou non de dépression, alors que d'autres ont observé un délai de la latence (Himani, Tandon, & Bhatia, 1999; Vandoolaeghe, van Hunsel, Nuyten, & Maes, 1998) de cette composante dans la dépression. Face à cette situation, il est difficile de conclure sur l'éventuelle influence que pourrait avoir eu les symptômes dépressifs sur la P300 dans notre groupe SGT. Toutefois, des analyses de covariance ayant pris en compte l'influence non seulement les symptômes dépressifs, mais

également les symptômes anxieux et obsessionnels-compulsifs, ont pu confirmer nos résultats.

En ce qui a trait au style de planification, des résultats préliminaires suggèrent que le questionnaire STOP puisse discriminer le SGT, le TOC et un groupe témoin. Le SGT serait caractérisé par le maintien continu d'activités, la difficulté de ne rien faire et la tendance à entreprendre plusieurs choses en même temps (suractivité), ainsi que l'investissement d'efforts accrus au niveau moteur (surpréparation) (O'Connor, 2002). Ce style d'action pourrait affecter la capacité de réguler le niveau de vigilance et d'attention, ce qui expliquerait certaines difficultés dans l'initiation et l'exécution de tâches complexes. Bien qu'aucune donnée ne soit disponible jusqu'à maintenant quant à l'influence de ce style d'action sur les potentiels évoqués, l'inclusion de ce questionnaire dans l'analyse de covariance a permis de contrôler son influence éventuelle sur le traitement de l'information motrice dans le groupe SGT.

4. Discussion générale

Au cours des dernières années, le développement des technologies d'imagerie cérébrale nous a permis de mieux comprendre les mécanismes neurobiologiques liés aux mouvements involontaires. Toutefois, de vastes zones d'ombre demeurent quant à notre compréhension de la nature exacte de ce syndrome, situation qui est d'autant plus complexe qu'une forte proportion des personnes présente également des troubles comorbides. À l'aide d'une méthodologie novatrice, nos travaux ont néanmoins permis d'examiner l'influence des SOC comorbides sur le profil neurocognitif des adultes atteints du SGT, ainsi qu'une meilleure connaissance des conséquences fonctionnelles des anomalies cérébrales à la base de ce syndrome.

Malgré la forte comorbidité qui existe entre le SGT et le TOC, l'influence des SOC sur les potentiels évoqués enregistrés dans le SGT n'avait, à notre connaissance, jamais été étudiée spécifiquement. Préalablement à toute autre investigation, nous avons pu confirmer la présence d'une telle influence et en spécifier la nature. En soulignant les distinctions qui existent entre le profil neurocognitif du SGT et du TOC, nous avons mis en évidence que la présence de symptômes comorbides ne peut être ignorée dans notre étude du SGT. Nous avons également pu nuancer l'interprétation des résultats des études antérieures. Finalement, nous avons souligné le fait que le fonctionnement cérébral des personnes atteintes du SGT avec SOC comorbides reflète l'influence combinée des deux types de symptômes. Sur le plan clinique, une telle observation pourrait avoir un impact sur le développement futur de traitements pour le SGT. Tant au niveau pharmacologique que psychologique, cela pourrait permettre de souligner la nécessité de développer des approches qui sont plus appropriées aux personnes qui souffrent du SGT avec SOC comorbides, en considérant les particularités cognitives qui leur sont propres.

D'autre part, nous avons mis en évidence certaines anomalies sur le plan du traitement de l'information, tant au niveau cognitif que moteur. Nos observations contribuent à une meilleure compréhension de la nature du SGT et s'inscrivent dans une perspective pluri-dimensionnelle de l'étiologie des tics, telle que proposée par le modèle cognitivo-psycho-physiologique de O'Connor (2002). À la base d'un programme de thérapie cognitivo-comportementale pour le traitement des troubles tics, ce modèle considère les symptômes comme des comportements, provoqués et maintenus par des patrons spécifiques de pensées et de comportements. Le modèle de O'Connor identifie un style d'action perfectionniste et «suractif» chez les personnes souffrant de tics, qui comprend des facteurs cognitifs et psychophysiologiques, dont l'influence réciproque maintient la

tension musculaire à la base des tics. Il est notamment question de croyances sur l'efficacité personnelle qui amène les gens à entreprendre trop de tâches simultanément et à y investir un effort accru (O'Connor, et al., 2001). On note également une tendance à moduler ses réponses en fonction de la rétroaction proprioceptive, ce qui accroît le besoin de stimulation. L'interaction de la suractivité, du surinvestissement et du besoin de stimulation provoque une augmentation en boucle de l'activation sensori-motrice qui s'accompagne d'une diminution de la capacité à réguler adéquatement cette activation en fonction des demandes de la tâche (voir annexe 2 pour une illustration des facteurs de maintien de l'activation motrice). Le sentiment de frustration et l'état de sur-préparation motrice qui en découlent lors de la réalisation de tâches complexes contribue à la tension musculaire et donc, aux tics.

Nos résultats permettent d'appuyer ce modèle, tout en établissant un parallèle avec l'hypothèse neurobiologique de l'étiologie des tics. D'une part, nous confirmons la présence d'une attribution excessive de ressources lors de la réalisation d'une tâche simple chez les adultes atteints du SGT. Cette observation alimente l'hypothèse d'une difficulté de régulation cognitive dans le SGT, compatible avec le style d'action de type perfectionniste identifié par O'Connor. Cette difficulté pourrait par ailleurs être secondaire à un défaut de la régulation noradrénergique qui entraîne la suractivation des circuits CSTC préfrontaux dorso-latéraux. De plus, la suractivation motrice constitue un élément important du modèle de O'Connor. En appui à cette hypothèse, plusieurs auteurs rapportent des résultats qui suggèrent la présence d'une augmentation de l'activation corticale et comportementale dans les troubles tics. Dans le SGT, on rapporte notamment une augmentation de l'activation de «repos» de l'aire motrice supplémentaire pendant la réalisation d'un mouvement volontaire dans le SGT (Serrien,

et al., 2002), ainsi que la suractivation des zones corticales sensori-motrices et de l'aire motrice supplémentaire pendant l'exécution d'une tâche de pianotage (Biswal, et al., 1998). De notre côté, nous observons une facilitation de l'accessibilité des commandes motrices au système de traitement, qui semble reliée à une désinhibition des aires corticales pré-motrices. Cette observation est conciliable avec le postulat d'une sur-préparation motrice dans la réalisation des mouvements volontaires, qui pourrait contribuer à la tension musculaire.

Ainsi, l'ensemble de nos résultats appuie indirectement l'hypothèse d'une mauvaise régulation de l'activité des circuits CSTC, entraînant des conséquences importantes sur le plan du traitement de moteur, spécifiques aux troubles tics. L'observation de telles anomalies consolide une compréhension multi-dimensionnelle des tics qui permet le développement de programmes de traitement visant la prévention de l'apparition de ce type de symptômes.

5. Perspectives futures

Si nos travaux ont apporté un nouvel éclairage sur notre façon de comprendre le SGT, ils ne constituent néanmoins que le premier pas d'une longue démarche scientifique. Nos résultats ouvrent plusieurs perspectives de recherche qu'il serait essentiel d'explorer au cours des prochaines années. Notamment, l'étude des symptômes obsessionnels-compulsifs ne constitue qu'une première étape dans la caractérisation de l'influence des symptômes comorbides sur le profil neurocognitif du SGT. Étant donné que le taux de comorbidité du TDA/H avec le SGT est comparable à celui du TOC, il serait pertinent de réaliser une étude longitudinale en s'intéressant cette fois-ci au TDA/H chez une population d'enfants et d'adolescents. Bien que le profil cognitif propre au TDA/H soit

bien connu chez les enfants, ce n'est pas le cas chez les adultes. Il serait donc nécessaire d'explorer plus avant les caractéristiques propres au TDA/H et leur modulation éventuelle en présence du SGT. Dans un objectif de clarté diagnostique, l'étude de personnes atteintes du TOC et présentant des symptômes tics en comorbidité devraient également être étudiés afin de comparer leur profil neurocognitif à celui du SGT, du TOC et du SGT+SOC.

Sur le plan moteur, l'ajout de mesures électromyographiques permettrait de compléter notre analyse de la chronométrie du traitement de l'information et confirmerait l'impact d'une suractivation motrice sur l'activité musculaire.

De plus, mentionnons que par souci d'uniformité de l'échantillon, nous n'avons inclus que des participants atteints du SGT. Dans le DSM-IV-TR, on distingue par ailleurs le SGT du trouble de tics chroniques. Aujourd'hui, cette dichotomie est remise en question et certains considèrent que ces deux troubles puissent se situer sur un continuum de sévérité (Spencer, Biederman, Harding, Wilens, & Faraone, 1995). Ainsi, il serait pertinent de développer la recherche sur le trouble de tics chroniques en le comparant directement au SGT afin de pouvoir appuyer ou infirmer cette hypothèse sur la base de données objectives.

Finalement, nous sommes conscients que l'étude des adultes atteints du SGT limite la généralisation de nos résultats. Étant donnée la forte proportion de personnes chez qui les symptômes se résorbent à l'adolescence ou au début de l'âge adulte, les adultes atteints du SGT constituent un sous-groupe particulier. L'étude d'enfants atteints du SGT, que ce soit dans une perspective transversale ou longitudinale, serait un moyen de comprendre l'évolution des troubles tics et d'identifier les facteurs qui contribuent à leur maintien dans le temps.

En somme, nous espérons que les prochaines années verront s'accroître la recherche sur le SGT afin que, pas à pas, nous puissions mieux comprendre et traiter ce trouble. Cela permettra de diminuer les préjugés et aidera des milliers de personnes à améliorer leur qualité de vie.

Bibliographie générale

- Adler, C.M., McDonough-Ryan, P., Sax, K.W., Holland, S.K., Arndt, S., & Strakowski, S.M. (2000). fMRI of neuronal activation with symptom provocation in unmedicated patients with obsessive compulsive disorder. *J Psychiatr Res*, **34**, 317-324.
- American EEG Society (1994). Guideline thirteen: guidelines for standard electrode position nomenclature. *J.Clin.Neurophysiol.*, **11**, 111-113.
- Anderer, P., Saletu, B., Saletu-Zyhlarz, G., Gruber, D., Metka, M., Huber, J., & Pascual-Marqui, R.D. (2004). Brain regions activated during an auditory discrimination task in insomniac postmenopausal patients before and after hormone replacement therapy: low-resolution brain electromagnetic tomography applied to event-related potentials. *Neuropsychobiology*, **49**, 134-153.
- Anderer, P., Saletu, B., Semlitsch, H.V., & Pascual-Marqui, R.D. (2002). Structural and energetic processes related to P300: LORETA findings in depression and effects of antidepressant drugs. *Methods Find Exp Clin Pharmacol*, **24 Suppl D**, 85-91.
- APA (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (4th edition-Text revision ed.)*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Arbuthnott, K., & Frank, J. (2000). Trail making test, part B as a measure of executive control: validation using a set-switching paradigm. *J Clin Exp Neuropsychol*, **22**, 518-528.
- Asahi, K., Ogura, C., Hirano, K., & Nageishi, Y. (1993). Endogenous event-related potentials in obsessive character. *Jpn J Psychiatry Neurol*, **47**, 63-69.
- Atmaca, M., Yildirim, H., Ozdemir, H., Tezcan, E., & Poyraz, A.K. (2007). Volumetric MRI study of key brain regions implicated in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **31**, 46-52.
- Azrin, N.H., & Nunn, R.G. (1973). Habit-reversal: a method of eliminating nervous habits and tics. *Behav Res Ther*, **11**, 619-628.
- Bagheri, M.M., Kerbeshian, J., & Burd, L. (1999). Recognition and management of Tourette's syndrome and tic disorders. *American Family Physician*, **59**, 2263-2272, 2274.
- Barkley, R.A. (1997). Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions: constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull*, **121**, 65-94.
- Beck, A.T., Epstein, N., Brown, G., & Steer, R.A. (1988). An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, **56**, 893-897.
- Beck, A.T., Ward, C.H., Mendelson, M., Mock, J., & Erbaugh, J. (1961). An inventory for measuring depression. *Archives of General Psychiatry*, **4**, 561-571.
- Benkelfat, C., Mefford, I.N., Masters, C.F., Nordahl, T.E., King, A.C., Cohen, R.M., & Murphy, D.L. (1991). Plasma catecholamines and their metabolites in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, **37**, 321-331.
- Berg, E.A. (1948). A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *J Gen Psychol*, **39**, 15-22.
- Biswal, B., Ulmer, J.L., Krippendorff, R.L., Harsch, H.H., Daniels, D.L., Hyde, J.S., & Haughton, V.M. (1998). Abnormal cerebral activation associated with a motor task in Tourette syndrome. *American Journal of Neuroradiology*, **19**, 1509-1512.

- Blackwood, D.H., Whalley, L.J., Christie, J.E., Blackburn, I.M., St Clair, D.M., & McInnes, A. (1987). Changes in auditory P3 event-related potential in schizophrenia and depression. *Br J Psychiatry*, **150**, 154-160.
- Bornstein, R.A. (1991). Neuropsychological performance in adults with Tourette's syndrome. *Psychiatry Research*, **37**, 229-236.
- Bornstein, R.A., Baker, G.B., Bazylewich, T., & Douglass, A.B. (1991). Tourette syndrome and neuropsychological performance. *Acta Psychiatr.Scand.*, **84**, 212-216.
- Boudarene, M. (1998). [Stress and anxiety: what are they?]. *Encephale*, **24**, 557-568.
- Boudarene, M., & Timsit-Berthier, M. (1997). [Stress, anxiety and and event related potentials]. *Encephale*, **23**, 237-250.
- Braun, A.R., Randolph, C., Stoetter, B., Mohr, E., Cox, C., Vldar, K., Sexton, R., Carson, R.E., Herscovitch, P., & Chase, T.N. (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**, 151-168.
- Braun, A.R., Stoetter, B., Randolph, C., Hsiao, J.K., Vldar, K., Gernert, J., Carson, R.E., Herscovitch, P., & Chase, T.N. (1993). The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG-PET study. I. Regional changes in cerebral glucose metabolism differentiating patients and controls. *Neuropsychopharmacology*, **9**, 277-291.
- Braver, T.S., Cohen, J.D., Nystrom, L.E., Jonides, J., Smith, E.E., & Noll, D.C. (1997). A parametric study of prefrontal cortex involvement in human working memory. *Neuroimage*, **5**, 49-62.
- Brett, P.M., Curtis, D., Robertson, M.M., & Gurling, H.M. (1995). The genetic susceptibility to Gilles de la Tourette syndrome in a large multiple affected British kindred: linkage analysis excludes a role for the genes coding for dopamine D1, D2, D3, D4, D5 receptors, dopamine beta hydroxylase, tyrosinase, and tyrosine hydroxylase. *Biol.Psychiatry*, **37**, 533-540.
- Brookshire, B.L., Butler, I.J., Ewing-Cobbs, L., & Fletcher, J.M. (1994). Neuropsychological characteristics of children with Tourette syndrome : Evidence for a nonverbal learning disability? , *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* (Vol. **16**, pp. 289-302).
- Brown, T.A., DiNardo, P.A., & Barlow, D.H. (1994). *Anxiety disorders interview schedule for DSM-IV*. Boulder, CO: Graywind Publications.
- Bruun, R.D., & Budman, C.L. (1997). The course and prognosis of Tourette syndrome. *Neurologic Clinics*, **15**, 291-298.
- Burd, L., Kerbeshian, P.J., Barth, A., Klug, M.G., Avery, P.K., & Benz, B. (2001). Long-term follow-up of an epidemiologically defined cohort of patients with Tourette syndrome. *J Child Neurol*, **16**, 431-437.
- Cath, D.C., Spinhoven, P., Hoogduin, C.A., Landman, A.D., van Woerkom, T.C., van de Wetering, B.J., Roos, R.A., & Rooijmans, H.G. (2001). Repetitive behaviors in Tourette's syndrome and OCD with and without tics: what are the differences? *Psychiatry Res*, **101**, 171-185.
- Chamberlain, S.R., Blackwell, A.D., Fineberg, N.A., Robbins, T.W., & Sahakian, B.J. (2005). The neuropsychology of obsessive compulsive disorder: the importance

- of failures in cognitive and behavioural inhibition as candidate endophenotypic markers. *Neurosci Biobehav Rev*, **29**, 399-419.
- Channon, S., Crawford, S., Vakili, K., & Robertson, M.M. (2003). Real-life-type problem solving in Tourette syndrome. *Cogn Behav Neurol.*, **16**, 3-15.
- Channon, S., Gunning, A., Frankl, J., & Robertson, M.M. (2006). Tourette's syndrome (TS): cognitive performance in adults with uncomplicated TS. *Neuropsychology*, **20**, 58-65.
- Channon, S., Pratt, P., & Robertson, M.M. (2003). Executive function, memory, and learning in Tourette's syndrome. *Neuropsychology*, **17**, 247-254.
- Chappell, P., Leckman, J., Goodman, W., Bissette, G., Pauls, D., Anderson, G., Riddle, M., Scahill, L., McDougle, C., & Cohen, D. (1996). Elevated cerebrospinal fluid corticotropin-releasing factor in Tourette's syndrome: comparison to obsessive compulsive disorder and normal controls. *Biol Psychiatry*, **39**, 776-783.
- Chase, T.N., Geoffrey, V., Gillespie, M., & Burrows, G.H. (1986). Structural and functional studies of Gilles de la Tourette syndrome. *Rev Neurol.(Paris)*, **142**, 851-855.
- Coles, G.H., Gehring, W.J., Gratton, G., & Donchin, E. (1992). Response activation and verification: A psychophysiological analysis. In G.E.S.J. Requin (Ed.), *Tutorials in motor behavior II* (pp. 779-792). Amsterdam: Elsevier.
- Comings, D.E., Hines, J.A., & Comings, B.G. (1990). An epidemiological study of Tourette's syndrome in a single school district. *J Clin Psychiatry*, **51**, 563-569.
- Como, P.G. (2001). Neuropsychological function in Tourette syndrome. (pp. 103-111).
- Como, P.G. (2005). Neuropsychological function in Tourette's syndrome. In R. Kurlan (Ed.), *Handbook of Tourette's syndrome and related tic and behavioral disorders* (pp. 237-252). New York: Marcel Dekker.
- Crawford, S., Channon, S., & Robertson, M.M. (2005). Tourette's syndrome: performance on tests of behavioural inhibition, working memory and gambling. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, **46**, 1327-1336.
- Daskalakis, Z.J., Christensen, B.K., Fitzgerald, P.B., & Chen, R. (2002). Transcranial magnetic stimulation: a new investigational and treatment tool in psychiatry. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*, **14**, 406-415.
- DeLong, M.R. (1990). Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. *Trends Neurosci*, **13**, 281-285.
- Depue, B.E., Curran, T., & Banich, M.T. (2007). Prefrontal regions orchestrate suppression of emotional memories via a two-phase process. *Science*, **317**, 215-219.
- Di Russo, F., Zaccara, G., Ragazzoni, A., & Pallanti, S. (2000). Abnormal visual event-related potentials in obsessive-compulsive disorder without panic disorder or depression comorbidity. *J Psychiatr Res*, **34**, 75-82.
- Donchin, E. (1981). Presidential address, 1980. Surprise!...Surprise? *Psychophysiology*, **18**, 493-513.
- Doucet, C., & Stelmack, R.M. (1999). The effect of response execution on P3 latency, reaction time, and movement time. *Psychophysiology*, **36**, 351-363.
- Eidelberg, D., Moeller, J.R., Antonini, A., Kazumata, K., Dhawan, V., Budman, C., & Feigin, A. (1997). The metabolic anatomy of Tourette's syndrome. *Neurology*, **48**, 927-934.

- Eimer, M. (1998). The lateralized readiness potential as an on-line measure of central response processes. *Behavior Research Methods, Instruments, & Computers*, **30**, 146-156.
- Enoch, M.A., White, K.V., Harris, C.R., Rohrbaugh, J.W., & Goldman, D. (2001). Alcohol use disorders and anxiety disorders: relation to the P300 event-related potential. *Alcohol Clin Exp Res*, **25**, 1293-1300.
- Evidente, V.G. (2000). Is it a tic or Tourette's? Clues for differentiating simple from more complex tic disorders. *Postgraduate medicine*, **108**, 175-182.
- Fahn, S. (1993). Motor and vocal tics. In R. Curlan (Ed.), *Handbook of Tourette's syndrome and related tic and behavioural disorders*. New York: NY: Dekker.
- Fallgatter, A.J., Brandeis, D., & Strik, W.K. (1997). A robust assessment of the NoGo-antiorientation of P300 microstates in a cued Continuous Performance Test. *Brain Topogr*, **9**, 295-302.
- Ferrara, M., De Gennaro, L., Ferlazzo, F., Curcio, G., Cristiani, R., & Bertini, M. (2002). Topographical changes in N1-P2 amplitude upon awakening from recovery sleep after slow-wave sleep deprivation. *Clin Neurophysiol*, **113**, 1183-1190.
- Freeman, R.D., Fast, D.K., Burd, L., Kerbeshian, J., Robertson, M.M., & Sandor, P. (2000). An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol*, **42**, 436-447.
- Friedlander, L., & Desrocher, M. (2006). Neuroimaging studies of obsessive-compulsive disorder in adults and children. *Clin Psychol Rev*, **26**, 32-49.
- Gangadhar, B.N., Ancy, J., Janakiramaiah, N., & Umapathy, C. (1993). P300 amplitude in non-bipolar, melancholic depression. *J Affect Disord*, **28**, 57-60.
- Gehring, W.J., Himle, J., & Nisenson, L.G. (2000). Action-monitoring dysfunction in obsessive-compulsive disorder. *Psychol Sci*, **11**, 1-6.
- Georgiou, N., Bradshaw, J.L., Phillips, J.G., Bradshaw, J.A., & Chiu, E. (1995). The Simon effect and attention deficits in Gilles de la Tourette's syndrome and Huntington's disease. *Brain*, **118**, 1305-1318.
- Georgiou, N., Bradshaw, J.L., Phillips, J.G., Cunnington, R., & Rogers, M. (1997). Functional asymmetries in the movement kinematics of patients with Tourette's syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, **63**, 188-195.
- Gilbert, D.L., Bansal, A.S., Sethuraman, G., Sallee, F.R., Zhang, J., Lipps, T., & Wassermann, E.M. (2004). Association of cortical disinhibition with tic, ADHD, and OCD severity in Tourette syndrome. *Movement disorders* **19**, 416-425.
- Gilles de la Tourette, G. (1885). Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie. *Archives de Neurologie*, **9**, 19-42; 158-200.
- Goetz, C.G.T., C.M.; Stebbins, G.T.; Leipzig, G.; Carr, W.C. (1992). Adult tics in Gilles de la Tourette syndrome: Description and risk factors. *Neurology*, **42**, 784-788.
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Delgado, P., Heninger, G.R., & Charney, D.S. (1989a). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. II. Validity. *Arch Gen Psychiatry*, **46**, 1012-1016.
- Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleischmann, R.L., Hill, C.L., Heninger, G.R., & Charney, D.S. (1989b). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Arch.Gen.Psychiatry*, **46**, 1006-1011.

- Groenewegen, H.J., van den Heuvel, O.A., Cath, D.C., Voorn, P., & Veltman, D.J. (2003). Does an imbalance between the dorsal and ventral striatopallidal systems play a role in Tourette's syndrome? A neuronal circuit approach. *Brain Dev*, **25 Suppl 1**, S3-S14.
- Hackley, S.A., & Valle-Inclan, F. (2003). Which stages of processing are speeded by a warning signal? *Biol Psychol*, **64**, 27-45.
- Hall, M., Costa, D., & Shields, J. (1990). Brain perfusions patterns with Tc-99m-HMPAO/SPET in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *European Journal of Nuclear Medicine*, **16**.
- Hallett, M. (2001). Neurophysiology of tics. *Adv Neurol*, **85**, 237-244.
- Halliday, R., Naylor, H., Brandeis, D., Callaway, E., Yano, L., & Herzig, K. (1994). The effect of D-amphetamine, clonidine, and yohimbine on human information processing. *Psychophysiology*, **31**, 331-337.
- Harcherik, D.F., Leckman, J.F., Detlor, J., & Cohen, D.J. (1984). A new instrument for clinical studies of Tourette's syndrome. *J Am Acad Child Psychiatry*, **23**, 153-160.
- Harris, E.L., Schuerholz, L.J., Singer, H.S., Reader, M.J., Brown, J.E., Cox, C., Mohr, J., Chase, G.A., & Denckla, M.B. (1995). Executive function in children with Tourette syndrome and/or attention deficit hyperactivity disorder. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, **1**, 511-516.
- Himani, A., Tandon, O.P., & Bhatia, M.S. (1999). A study of P300-event related evoked potential in the patients of major depression. *Indian J Physiol Pharmacol*, **43**, 367-372.
- Hollander, E., DeCaria, C., Nitsescu, A., Cooper, T., Stover, B., Gully, R., Klein, D.F., & Liebowitz, M.R. (1991). Noradrenergic function in obsessive-compulsive disorder: behavioral and neuroendocrine responses to clonidine and comparison to healthy controls. *Psychiatry Res*, **37**, 161-177.
- Hyde, T.M., Stacey, M.E., Coppola, R., Handel, S.F., Rickler, K.C., & Weinberger, D.R. (1995). Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins. *Neurology*, **45**, 1176-1182.
- Itard, J. (1825). Mémoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion, de la préhension et de la voix. *Archives Générales de Médecine*, **8**, 385-407.
- Johannes, S., Weber, A., Muller-Vahl, K.R., Kolbe, H., Dengler, R., & Munte, T.F. (1997). Event-related brain potentials show changed attentional mechanisms in Gilles de la Tourette syndrome. *European journal of neurology* **4**, 152-161.
- Johannes, S., Wieringa, B.M., Mantey, M., Nager, W., Rada, D., Muller-Vahl, K.R., Emrich, H.M., Dengler, R., Munte, T.F., & Dietrich, D. (2001a). Altered inhibition of motor responses in Tourette syndrome and Obsessive-Compulsive disorder. *Acta Neurologica Scandinavica*, **104**, 36-43.
- Johannes, S., Wieringa, B.M., Nager, W., Muller-Vahl, K.R., Dengler, R., & Munte, T.F. (2001b). Electrophysiological measures and dual-task performance in Tourette syndrome indicate deficient divided attention mechanisms. *European journal of neurology* **8**, 253-260.
- Johannes, S., Wieringa, B.M., Nager, W., Rada, D., Muller-Vahl, K.R., Emrich, H.M., Dengler, R., Munte, T.F., & Dietrich, D. (2003). Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder: event-related brain potentials show similar

- mechanisms of frontal inhibition but dissimilar target evaluation processes. *Behavioural Neurology* (Vol. 14, pp. 9-17).
- Kane, M.J. (1994). Premonitory urges as attentional tics in Tourette's syndrome. *Journal of the Academy of child and Adolescence psychiatry* (Vol. 33, pp. 805-808).
- Karayiorgou, M., Altemus, M., Galke, B.L., Goldman, D., Murphy, D.L., Ott, J., & Gogos, J.A. (1997). Genotype determining low catechol-O-methyltransferase activity as a risk factor for obsessive-compulsive disorder. *Proc Natl Acad Sci U S A*, **94**, 4572-4575.
- Kemp, A.H., Hopkinson, P.J., Hermens, D.F., Rowe, D.L., Sumich, A.L., Clark, C.R., Drinkenburg, W., Abdi, N., Penrose, R., McFarlane, A., Boyce, P., Gordon, E., & Williams, L.M. (2008). Fronto-temporal alterations within the first 200 ms during an attentional task distinguish major depression, non-clinical participants with depressed mood and healthy controls: A potential biomarker? *Hum Brain Mapp.*
- Kornblum, S., Hasbroucq, T., & Osman, A. (1990). Dimensional overlap: cognitive basis for stimulus-response compatibility--a model and taxonomy. *Psychological review*, **97**, 253-270.
- Kornhuber, H.H., & Deecke, L. (1965). [Changes in the Brain Potential in Voluntary Movements and Passive Movements in Man: Readiness Potential and Reafferent Potentials.]. *Pflugers Arch Gesamte Physiol Menschen Tiere*, **284**, 1-17.
- Kurlan, R. (Ed.). (2005). *Handbook of Tourette's syndrome and related tic and behavioral disorders* (second edition ed.). New York: Marcel Dekker.
- Kurlan, R., Whitmore, D., Irvine, C., McDermott, M.P., & Como, P.G. (1994). Tourette's syndrome in a special education population: a pilot study involving a single school district. *Neurology*, **44**, 699-702.
- Kutas, M., McCarthy, G., & Donchin, E. (1977). Augmenting mental chronometry: the P300 as a measure of stimulus evaluation time. *Science*, **197**, 792-795.
- Lavoie, M.E., Thibault, G., Stip, E., & O'Connor, K.P. (2007). Memory and executive functions in adults with Gilles de la Tourette syndrome and chronic tic disorder. *Cognit Neuropsychiatry*, **12**, 165-181.
- Leckman, J.F. (2002). Tourette's syndrome. *Lancet*, **360**, 1577-1586.
- Leckman, J.F., & Riddle, M.A. (2000). Tourette's syndrome: when habit-forming systems form habits of their own? *Neuron*, **28**, 349-354.
- Leckman, J.F., Riddle, M.A., Hardin, M.T., Ort, S.I., Swartz, K.L., Stevenson, J., & Cohen, D.J. (1989). The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, **28**, 566-573.
- Leckman, J.F., Zhang, H., Vitale, A., Lahnin, F., Lynch, K., Bondi, C., Kim, Y.S., & Peterson, B.S. (1998). Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics*, **102**, 14-19.
- Leclerc, J., Forget, J., & O'Connor, K.P. (2008). *Quand le corps fait à sa tête: le syndrome Gilles de la Tourette*. Québec, Canada: Éditions Multimondes.
- Lichter, D.G., & Jackson, L.A. (1996). Predictors of clonidine response in Tourette syndrome: implications and inferences. *J Child Neurol*, **11**, 93-97.
- Linden, D.E. (2005). The p300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *Neuroscientist*, **11**, 563-576.

- Luck, S.J., & Hillyard, S.A. (1994). Electrophysiological correlates of feature analysis during visual search. *Psychophysiology*, **31**, 291-308.
- Magliero, A., Bashore, T.R., Coles, M.G., & Donchin, E. (1984). On the dependence of P300 latency on stimulus evaluation processes. *Psychophysiology*, **21**, 171-186.
- Mahone, E.M., Koth, C.W., Cutting, L., Singer, H.S., & Denckla, M.B. (2001). Executive function in fluency and recall measures among children with Tourette syndrome or ADHD. *J.Int.Neuropsychol.Soc.*, **7**, 102-111.
- Marcks, B.A., Berlin, K.S., Woods, D.W., & Davies, W.H. (2007). Impact of Tourette Syndrome: a preliminary investigation of the effects of disclosure on peer perceptions and social functioning. *Psychiatry*, **70**, 59-67.
- Marcus, D., & Kurlan, R. (2001). Tics and its disorders. *Neurologic Clinics*, **19**, 735-758, viii.
- Marsh, R., Zhu, H., Wang, Z., Skudlarski, P., & Peterson, B.S. (2007). A developmental fMRI study of self-regulatory control in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*, **164**, 955-966.
- Masaki, H., Takasawa, N., & Yamazaki, K. (2000). An electrophysiological study of the locus of the interference effect in a stimulus-response compatibility paradigm. *Psychophysiology*, **37**, 464-472.
- 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. *J Psychiatr Res*, **36**, 399-406.
- McCarthy, G., & Donchin, E. (1981). A metric for thought: a comparison of P300 latency and reaction time. *Science*, **211**, 77-80.
- Mei Yoke Goh, A., Bradshaw, J.L., Bradshaw, J.A., & Georgiou-Karistianis, N. (2002). Inhibition of expected movements in Tourette's Syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol*, **24**, 1017-1031.
- Menzies, L., Chamberlain, S.R., Laird, A.R., Thelen, S.M., Sahakian, B.J., & Bullmore, E.T. (2008). Integrating evidence from neuroimaging and neuropsychological studies of obsessive-compulsive disorder: the orbitofronto-striatal model revisited. *Neurosci Biobehav Rev*, **32**, 525-549.
- Miguel, E.C., Baer, L., Coffey, B.J., Rauch, S.L., Savage, C.R., O'Sullivan, R.L., Phillips, K., Moretti, C., Leckman, J.F., & Jenike, M.A. (1997). Phenomenological differences appearing with repetitive behaviours in obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette's syndrome. *Br.J.Psychiatry*, **170**, 140-145.
- Mink, J.W. (2001). Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis. *Pediatr Neurol*, **25**, 190-198.
- Miyata, A., Matsunaga, H., Kiriike, N., Iwasaki, Y., Takei, Y., & Yamagami, S. (1998). Event-related potentials in patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Clin Neurosci*, **52**, 513-518.
- Morault, P., Guillem, F., Bourgeois, M., & Paty, J. (1998). Improvement predictors in obsessive-compulsive disorder. An event-related potential study. *Psychiatry Res*, **81**, 87-96.
- Morault, P.M., Bourgeois, M., Laville, J., Bensch, C., & Paty, J. (1997). Psychophysiological and clinical value of event-related potentials in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, **42**, 46-56.

- Mordkoff, J.T., & Gianaros, P.J. (2000). Detecting the onset of the lateralized readiness potential: a comparison of available methods and procedures. *Psychophysiology*, **37**, 347-360.
- Moriarty, J., Costa, D.C., Schmitz, B., Trimble, M.R., Ell, P.J., & Robertson, M.M. (1995). Brain perfusion abnormalities in Gilles de la Tourette's syndrome. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*, **167**, 249-254.
- Mueller, S.C., Jackson, G.M., Dhalla, R., Datsopoulos, S., & Hollis, C.P. (2006). Enhanced cognitive control in young people with Tourette's syndrome. *Curr Biol*, **16**, 570-573.
- Nieuwenhuis, S., Aston-Jones, G., & Cohen, J.D. (2005). Decision making, the P3, and the locus coeruleus-norepinephrine system. *Psychol Bull*, **131**, 510-532.
- Noorbala, A.A., Hosseini, S.H., Mohammadi, M.R., & Akhondzadeh, S. (1998). Combination of clomipramine and nortriptyline in the treatment of obsessive-compulsive disorder: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Pharm Ther*, **23**, 155-159.
- O'Connor, K. (2002). A cognitive-behavioral/psychophysiological model of tic disorders. *Behaviour Research and Therapy*, **40**, 1113-1142.
- O'Connor, K., Robert, M., Dubord, J., & Stip, E. (2000). Automatic and controlled processing in chronic tic disorders. *Brain and Cognition*, **43**, 349-352.
- O'Connor, K.P. (2005a). *Cognitive-behavioral management of tic disorders*. . New York: John Wiley.
- O'Connor, K.P. (2005b). Testing the cognitive-psychophysiological model: validation of a style of planning action (STOP) as a discriminator between tic disorder, obsessive-compulsive disorder and generalized anxiety., *Cognitive-Behavioral Management of tic disorders* (pp. 65-73.). Chichester: John-Wiley and Sons.
- O'Connor, K.P., Aardema, F., & Pélissier, M.C. (2005). *Beyond reasonable doubt*. Chichester: John Wiley & Sons Ltd.
- O'Connor, K.P., Brault, M., Robillard, S., Loiselle, J., Borgeat, F., & Stip, E. (2001). Evaluation of a cognitive-behavioural program for the management of chronic tic and habit disorders. *Behav.Res.Ther.*, **39**, 667-681.
- O'Connor, K.P., Lavoie, M.E., Robert, M., Stip, E., & Borgeat, F. (2005). Brain-behavior relations during motor processing in chronic tic and habit disorder. *Cognitive and behavioral neurology* **18**, 79-88.
- O'Connor, K.P., Loyer, M., Lesage, A., & Robillard, S. (1998). The prevalence of tic disorders in a community sample. Centre de recherche Fernand-Seguin (unpublished document).
- Oades, R.D., Dittmann-Balcar, A., Schepker, R., Eggers, C., & Zerbin, D. (1996). Auditory event-related potentials (ERPs) and mismatch negativity (MMN) in healthy children and those with attention-deficit or tourette/tic symptoms. *Biological Psychology*, **43**, 163-185.
- Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, **9**, 97-113.
- Olichney, J.M., & Hillert, D.G. (2004). Clinical applications of cognitive event-related potentials in Alzheimer's disease. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, **15**, 205-233.
- Orth, M., Munchau, A., & Rothwell, J.C. (2008). Corticospinal system excitability at rest is associated with tic severity in tourette syndrome. *Biol Psychiatry*, **64**, 248-251.

- Oswald, R. (2005). Le syndrome de Gilles de la Tourette de l'enfance à l'âge adulte: un point de vue psychiatrique. *Patient care*.
- Ozonoff, S., & Jensen, J. (1999). Brief report: specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *J. Autism Dev. Disord.*, **29**, 171-177.
- Pauls, D.L., Alsobrook, J.P., 2nd, Goodman, W., Rasmussen, S., & Leckman, J.F. (1995). A family study of obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, **152**, 76-84.
- Peterson, B., Riddle, M.A., Cohen, D.J., Katz, L.D., Smith, J.C., Hardin, M.T., & Leckman, J.F. (1993). Reduced basal ganglia volumes in Tourette's syndrome using three-dimensional reconstruction techniques from magnetic resonance images. *Neurology*, **43**, 941-949.
- Peterson, B.S., Skudlarski, P., Anderson, A.W., Zhang, H., Gatenby, J.C., Lacadie, C.M., Leckman, J.F., & Gore, J.C. (1998). A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry*, **55**, 326-333.
- Peterson, B.S., Staib, L., Scahill, L., Zhang, H., Anderson, C., Leckman, J.F., Cohen, D.J., Gore, J.C., Albert, J., & Webster, R. (2001). Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry*, **58**, 427-440.
- Peterson, B.S., Thomas, P., Kane, M.J., Scahill, L., Zhang, H., Bronen, R., King, R.A., Leckman, J.F., & Staib, L. (2003). Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Arch. Gen. Psychiatry*, **60**, 415-424.
- Pitman, R.K. (1987). A cybernetic model of obsessive-compulsive psychopathology. *Comprehensive Psychiatry*, **28**, 334-343.
- Pitman, R.K., Green, R.C., Jenike, M.A., & Mesulam, M.M. (1987). Clinical comparison of Tourette's disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry*, **144**, 1166-1171.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol*, **118**, 2128-2148.
- Potts, G.F., Liotti, M., Tucker, D.M., & Posner, M.I. (1996). Frontal and inferior temporal cortical activity in visual target detection: evidence from high spatially sampled event-related potentials. *Brain Topography*, **9**, 3-14.
- Purcell, R., Maruff, P., Kyrios, M., & Pantelis, C. (1998). Cognitive deficits in obsessive-compulsive disorder on tests of frontal-striatal function. *Biol Psychiatry*, **43**, 348-357.
- Rajkowski, J., Kubiak, P., & Aston-Jones, G. (1994). Locus coeruleus activity in monkey: phasic and tonic changes are associated with altered vigilance. *Brain Res Bull*, **35**, 607-616.
- Ramos, B.P., & Arnsten, A.F. (2007). Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex. *Pharmacol Ther*, **113**, 523-536.
- Rankins, D., Bradshaw, J.L., & Georgiou-Karistianis, N. (2006). The semantic Simon effect in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Brain Cogn*, **61**, 225-234.
- Raven, J.C. (1938, 1996). *Progressive Matrices: A Perceptual Test of Intelligence. Individual form*.
- Redgrave, P., Prescott, T.J., & Gurney, K. (1999). The basal ganglia: a vertebrate solution to the selection problem? *Neuroscience*, **89**, 1009-1023.

- Rektor, I. (2002). Scalp-recorded Bereitschaftspotential is the result of the activity of cortical and subcortical generators--a hypothesis. *Clinical Neurophysiology*, **113**, 1998-2005.
- Rektor, I., Kaiiovsky, P., Bares, M., Brazdil, M., Streitova, H., Klajblova, H., Kuba, R., & Daniel, P. (2003). A SEEG study of ERP in motor and premotor cortices and in the basal ganglia. *Clinical Neurophysiology*, **114**, 463-471.
- Requin, J., & Riehle, A. (1995). Neural correlates of partial transmission of sensorimotor information in the cerebral cortex. *Acta Psychologica*, **90**, 81-95.
- Ridderinkhof, K.R., van den Wildenberg, W.P., Segalowitz, S.J., & Carter, C.S. (2004). Neurocognitive mechanisms of cognitive control: the role of prefrontal cortex in action selection, response inhibition, performance monitoring, and reward-based learning. *Brain Cogn*, **56**, 129-140.
- Riddle, M.A., Rasmusson, A.M., Woods, S.W., & Hoffer, P.B. (1992). SPECT imaging of cerebral blood flow in Tourette syndrome. *Adv.Neurol.*, **58**, 207-211.
- Robertson, M.M. (2000). Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain*, **123 Pt 3**, 425-462.
- Robertson, M.M. (2003). Diagnosing Tourette syndrome: is it a common disorder? *J Psychosom Res*, **55**, 3-6.
- Roessner, V., Albrecht, B., Dechent, P., Baudewig, J., & Rothenberger, A. (2008). Normal response inhibition in boys with Tourette syndrome. *Behav Brain Funct*, **4**, 29.
- Roschke, J., & Wagner, P. (2003). A confirmatory study on the mechanisms behind reduced P300 waves in depression. *Neuropsychopharmacology*, **28 Suppl 1**, S9-12.
- Rothenberger, A., & Kemerling, S. (1982). Bereitschaftspotential in children with multiple tics and Gilles de la Tourette syndrome. In A. Rothenberger. (Ed.), *Event-Related Potentials in children* (pp. 257-270). Amsterdam: Elsevier Biomedical Press.
- Rothenberger, A., Kemmerling, S., Schenk, G.K., Zerbin, D., & Voss, M. (1986). Movement-Related potentials in children with hypermotoric behaviour. In R.Z. W.C. McCallum., F.Denoth. (Ed.), *Cerebral Psychophysiology: studies in event-related potentials (Vol. EEG suppl 38*, pp. 496-499.). Amsterdam: Elsevier Science publishers, B.V. (Biomedical division).
- Ruijter, J., Lorist, M.M., Snel, J., & De Ruiter, M.B. (2000). The influence of caffeine on sustained attention: an ERP study. *Pharmacol Biochem Behav*, **66**, 29-37.
- Sanavio, E. (1988). Obsessions and compulsions: the Padua Inventory. *Behaviour research and therapy*, **26**, 169-177.
- Sanz, M., Molina, V., Martin-Loeches, M., Calcedo, A., & Rubia, F.J. (2001). Auditory P300 event related potential and serotonin reuptake inhibitor treatment in obsessive-compulsive disorder patients. *Psychiatry Res*, **101**, 75-81.
- Sara, G., Gordon, E., Kraiuhin, C., Coyle, S., Howson, A., & Meares, R. (1994). The P300 ERP component: an index of cognitive dysfunction in depression? *J Affect Disord*, **31**, 29-38.
- Savage, C.R., Baer, L., Keuthen, N.J., Brown, H.D., Rauch, S.L., & Jenike, M.A. (1999). Organizational strategies mediate nonverbal memory impairment in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry*, **45**, 905-916.

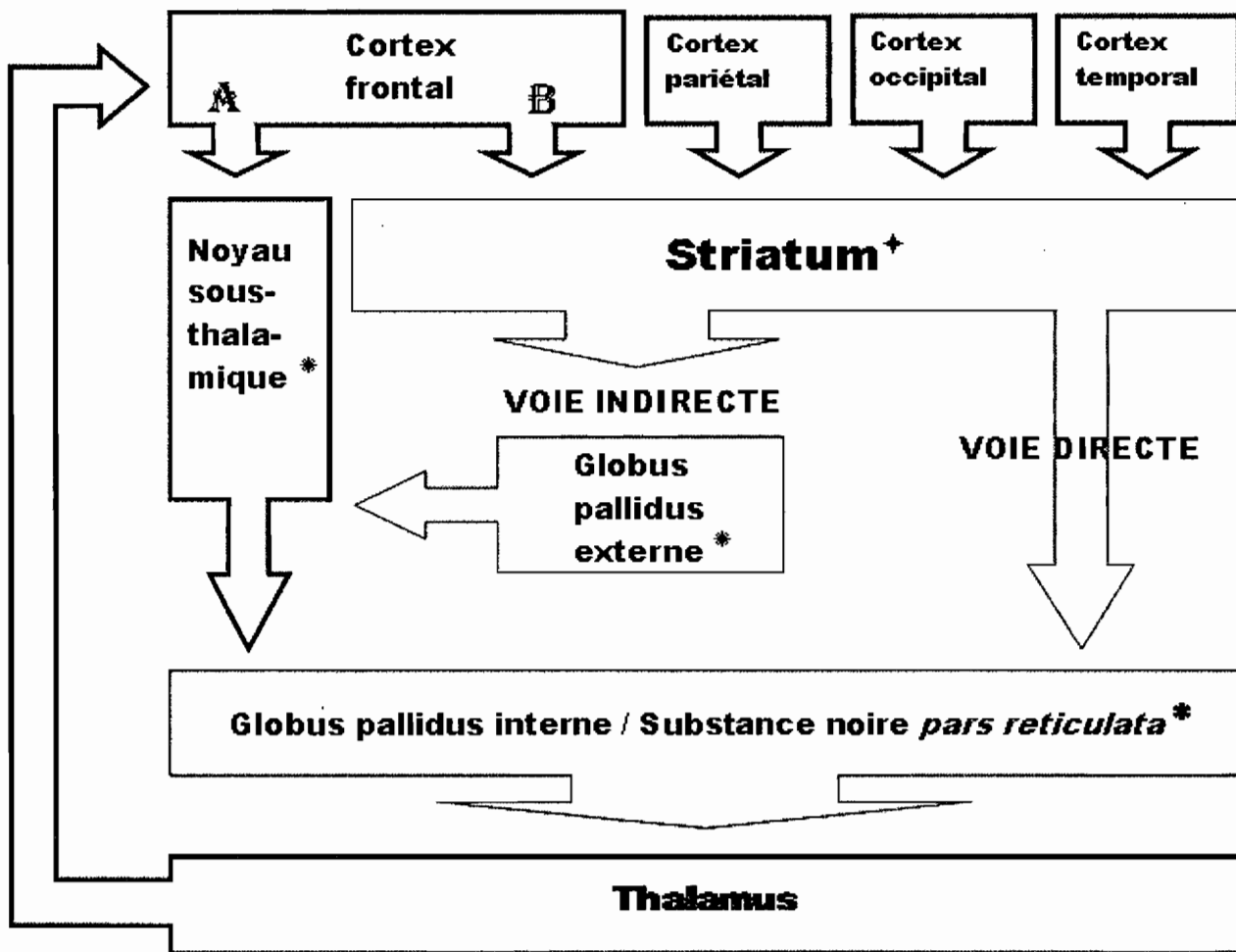
- Sawle, G.V., Hymas, N.F., Lees, A.J., & Frackowiak, R.S. (1991). Obsessional slowness. Functional studies with positron emission tomography. *Brain*, **114** (Pt 5), 2191-2202.
- Saxena, S., Brody, A.L., Schwartz, J.M., & Baxter, L.R. (1998). Neuroimaging and frontal-subcortical circuitry in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry Suppl*, 26-37.
- Scahill, L., Tanner, C., & Dure, L. (2001). The epidemiology of tics and Tourette syndrome in children and adolescents. *Adv Neurol*, **85**, 261-271.
- Serrien, D.J., Nirkko, A.C., Loher, T.J., Lovblad, K.O., Burgunder, J.M., & Wiesendanger, M. (2002). Movement control of manipulative tasks in patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Brain*, **125**, 290-300.
- Serrien, D.J., Orth, M., Evans, A.H., Lees, A.J., & Brown, P. (2005). Motor inhibition in patients with Gilles de la Tourette syndrome: functional activation patterns as revealed by EEG coherence. *Brain*, **128**, 116-125.
- Sher, K.J., Mann, B., & Frost, R.O. (1984). Cognitive dysfunction in compulsive checkers: further explorations. *Behav Res Ther*, **22**, 493-502.
- Sherman, E.M., Shepard, L., Joschko, M., & Freeman, R.D. (1998). Sustained attention and impulsivity in children with Tourette syndrome: comorbidity and confounds. *J Clin Exp Neuropsychol*, **20**, 644-657.
- Silverstein, S.M., Como, P.G., Palumbo, D.R., West, L.L., & Osborn, L.M. (1995). Multiple sources of attentional dysfunction in adults with Tourette's syndrome: comparison with attention deficit-hyperactivity disorder. *Neuropsychology*, **9**, 157-164.
- Singer, H.S., Brown, J., Quaskey, S., Rosenberg, L.A., Mellits, E.D., & Denckla, M.B. (1995). The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in Tourette's syndrome: a double-blind placebo-controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics*, **95**, 74-81.
- Spencer, T., Biederman, J., Harding, M., Wilens, T., & Faraone, S. (1995). The relationship between tic disorders and Tourette's syndrome revisited. *J.Am.Acad.Child Adolesc.Psychiatry*, **34**, 1133-1139.
- Spessot, A.L., Plessen, K.J., & Peterson, B.S. (2004). Neuroimaging of developmental psychopathologies: the importance of self-regulatory and neuroplastic processes in adolescence. *Ann N Y Acad Sci*, **1021**, 86-104.
- Stebbins, G.T., Singh, J., Weiner, J., Wilson, R.S., Goetz, G., & Gabrieli, J.D.E. (1995). Selective impairments of memory functioning in unmedicated adults with Gilles de la Tourette's syndrome. *Neuropsychology*, **9**, 329-337.
- Stoetter, B., Braun, A.R., Randolph, C., Gernert, J., Carson, R.E., Herscovitch, P., & Chase, T.N. (1992). Functional neuroanatomy of Tourette syndrome. Limbic-motor interactions studied with FDG PET. *Advances in neurology*, **58**, 213-226.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of interference in serial verbal reactions. *Journal of experimental psychology*, **18**, 643-662.
- Szatkowska, I., Szymanska, O., Bojarski, P., & Grabowska, A. (2007). Cognitive inhibition in patients with medial orbitofrontal damage. *Exp Brain Res*, **181**, 109-115.
- Thibault, G., Felezeu, M., O'Connor, K.P., Todorov, C., Stip, E., & Lavoie, M.E. (2008). Influence of comorbid obsessive-compulsive symptoms on brain event-related

- potentials in Gilles de la Tourette syndrome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*, **32**, 803-815.
- Tisch, S., Silberstein, P., Limousin-Dowsey, P., & Jahanshahi, M. (2004). The basal ganglia: anatomy, physiology, and pharmacology. *Psychiatr Clin North Am*, **27**, 757-799.
- Trevena, J.A., & Miller, J. (2002). Cortical movement preparation before and after a conscious decision to move. *Conscious Cogn*, **11**, 162-190; discussion 314-125.
- Troyer, A.K., Moscovitch, M., & Winocur, G. (1997). Clustering and switching as two components of verbal fluency: evidence from younger and older healthy adults. *Neuropsychology*, **11**, 138-146.
- Valle-Inclan, F. (1996). The locus of interference in the Simon effect: an ERP study. *Biological Psychology* (Vol. **43**, pp. 147-162).
- Van de Wetering, B.J., Martens, C.M., Fortgens, C., Slaets, J.P., & van Woerkom, T.C. (1985). Late components of the auditory evoked potentials in Gilles de la Tourette syndrome. *Clinical neurology and neurosurgery*, **87**, 181-186.
- van Laar, M.W., Volkerts, E.R., Verbaten, M.N., Trooster, S., van Megen, H.J., & Kenemans, J.L. (2002). Differential effects of amitriptyline, nefazodone and paroxetine on performance and brain indices of visual selective attention and working memory. *Psychopharmacology (Berl)*, **162**, 351-363.
- van Woerkom, T.C., Fortgens, C., Rompel-Martens, C.M., & Van de Wetering, B.J. (1988). Auditory event-related potentials in adult patients with Gilles de la Tourette's syndrome in the oddball paradigm. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, **71**, 443-449.
- van Woerkom, T.C., Roos, R.A., & van Dijk, J.G. (1994). Altered attentional processing of background stimuli in Gilles de la Tourette syndrome: a study in auditory event-related potentials evoked in an oddball paradigm. *Acta Neurol.Scand.*, **90**, 116-123.
- 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**, 105-113.
- Verleger, R. (1997). On the utility of P3 latency as an index of mental chronometry. *Psychophysiology*, **34**, 131-156.
- Welsh, M.C., Satterlee-Cartmell, T., & Stine, M. (1999). Towers of Hanoi and London: contribution of working memory and inhibition to performance. *Brain Cogn*, **41**, 231-242.
- Whiteside, S.P., Port, J.D., & Abramowitz, J.S. (2004). A meta-analysis of functional neuroimaging in obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res*, **132**, 69-79.
- Wolach, I., & Pratt, H. (2001). The mode of short-term memory encoding as indicated by event-related potentials in a memory scanning task with distractions. *Clinical Neurophysiology*, **112**, 186-197.
- Woods, D.W., & Marcks, B.A. (2005). Controlled evaluation of an educational intervention used to modify peer attitudes and behavior toward persons with Tourette's Syndrome. *Behav Modif*, **29**, 900-912.
- Ziemann, U., Paulus, W., & Rothenberger, A. (1997). Decreased motor inhibition in Tourette's disorder: evidence from transcranial magnetic stimulation. *The American journal of psychiatry*, **154**, 1277-1284.

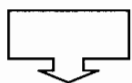
Zitterl, W., Urban, C., Linzmayer, L., Aigner, M., Demal, U., Semler, B., & Zitterl-Eglseer, K. (2001). Memory deficits in patients with DSM-IV obsessive-compulsive disorder. *Psychopathology*, **34**, 113-117.

Annexe 1

Circuits cortico-striato-thalamo-corticaux



Structure avec projections
excitatrices



Structure avec projections
inhibitrices

♦ Noyaux d'entrée : noyau caudé, putamen, noyau accumbens (striatum)

* Noyaux de sortie

* Noyaux intrinsèques

A : circuit cortico-sous-thalamique

B : circuit cortico-striatal

Annexe 2

Illustration des facteurs contribuant à l'activation motrice élevée dans les troubles tics
(traduit de O'Connor, 2002)

