

Université de Montréal

**Étude des capacités d'inhibition, des processus moteurs, et de l'impact de la thérapie  
cognitive-comportementale sur le fonctionnement cérébral des patients atteints du syndrome  
de Gilles de la Tourette**

par Simon Morand-Beaulieu

Département de neurosciences  
Faculté de médecine

Thèse présentée  
en vue de l'obtention du grade de Philosophiæ doctor (Ph.D.)  
en Sciences neurologiques

Mai 2019

© Simon Morand-Beaulieu, 2019

Université de Montréal  
Département de neurosciences, Faculté de médecine

Cette thèse intitulée

**Étude des capacités d'inhibition, des processus moteurs, et de l'impact de la thérapie cognitive-comportementale sur le fonctionnement cérébral des patients atteints du syndrome de Gilles de la Tourette**

Présentée par  
Simon Morand-Beaulieu

A été évaluée par un jury composé des personnes suivantes

Roger Godbout, Ph.D.  
Président-rapporteur

Marc E. Lavoie, Ph.D.  
Directeur de recherche

Inge A. Meijer, M.D., Ph.D.  
Membre du jury

Yulia Worbe, M.D., Ph.D.  
Examinatrice externe

## Résumé

Ce qui caractérise principalement le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT), c'est la présence de tics moteurs et vocaux chez les individus qui en sont atteints. Toutefois, les tics ne sont que la pointe de l'iceberg pour plusieurs patients. Le SGT s'accompagne souvent de troubles concomitants. Les plus fréquents sont le trouble obsessionnel-compulsif et le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité. De plus, certaines études neuropsychologiques ont rapporté que les patients atteints du SGT présentaient des capacités d'inhibition réduites, ce qui seraient directement associées à la difficulté de contrôler les tics. Toutefois, plusieurs résultats contradictoires ont été publiés à ce sujet. Aussi, plusieurs hypothèses ont été avancées pour expliquer la génération des tics. Parmi celles-ci, on retrouve notamment certaines études qui ont identifié une suractivité des régions motrices du cerveau. Encore ici, il n'existe pas de conclusion définitive au sein de la littérature.

On ne peut guérir du SGT, mais il existe plusieurs traitements qui permettent de diminuer la sévérité des symptômes. La pharmacothérapie est généralement efficace, mais s'accompagne souvent d'effets secondaires indésirables. La thérapie cognitive-comportementale s'avère est une avenue de traitement intéressante, car elle n'entraîne pas d'effets secondaires sur le plan physique. Bien que son efficacité ait été maintes fois démontrée, on ne connaît toujours pas les mécanismes neuronaux impliqués dans son fonctionnement.

L'objectif général de cette thèse était de mieux comprendre le fonctionnement cognitif des patients atteints du SGT et d'identifier les substrats neurobiologiques qui sous-tendent ces fonctions. Nous souhaitons observer comment ces fonctions évoluent suite à une thérapie cognitive-comportementale permettant de diminuer les tics. Cet objectif général a été divisé en trois volets. Le premier volet visait à mieux comprendre et à quantifier les déficits d'inhibition retrouvés au sein du SGT, ainsi que les facteurs qui les modulent. Nous voulions également identifier les corrélats électrophysiologiques des capacités d'inhibition. Le deuxième volet concernait les processus de préparation et d'exécution des mouvements et leur lien avec la symptomatologie du SGT. Dans le troisième volet, nous avons investigué l'impact d'une thérapie cognitive-comportementale sur le fonctionnement cérébral des patients atteints du SGT. Nous avons tenté également d'identifier des prédicteurs du succès thérapeutique.

Pour répondre à ces objectifs, nous avons d'abord réalisé une méta-analyse pour déterminer si les patients atteints du SGT présentaient des déficits d'inhibition et pour comprendre quels facteurs influençaient les capacités d'inhibition. À l'aide des potentiels évoqués, nous avons aussi évalué les corrélats électrophysiologiques des capacités d'inhibition (P300 No-Go) à l'aide d'une tâche de compatibilité stimulus-réponse qui incluait une composante No-Go. Nous avons aussi évalué les corrélats électrophysiologiques des processus de préparation et d'exécution motrice (sLRP et rLRP)

durant cette même tâche. Finalement, nous avons investigué comment une thérapie cognitive-comportementale pouvait modifier l'activité du cerveau, à la fois durant la tâche de compatibilité stimulus-réponse (sLRP et rLRP) et durant une tâche oddball (P300; onde positive apparaissant environ 300 ms après la présentation d'un stimulus et associée à l'évaluation et à la catégorisation des stimuli).

Nos résultats ont d'abord démontré que les patients atteints du SGT présentaient des déficits d'inhibition durant les tâches de Stroop, de complétion de phrases, de tracement de cercles, et la *Continuous Performance Task*. Toutefois, la performance durant les tâches de compatibilité stimulus-réponse et Go/No-Go était quant à elle normale. La présence d'un TDAH ainsi que des tics plus sévères étaient associés à des déficits d'inhibition plus importants. Notre étude électrophysiologique a révélé une P300 No-Go plus ample au niveau frontal chez les patients atteints du SGT, en comparaison avec des sujets sains. Ensuite, dans les conditions compatibles et incompatibles, les patients atteints du SGT ont présenté un délai relatif à l'amorce du sLRP ainsi qu'une plus grande amplitude du rLRP, suggérant ainsi un délai quant à la préparation des mouvements, ainsi qu'une plus grande activité des aires motrices du cerveau lors de l'exécution des mouvements. Cette activité s'est toutefois normalisée suite à la thérapie. La latence de l'amorce du sLRP incompatible combinée à l'amplitude de la N200 (onde négative apparaissant environ 200 ms après la présentation d'un stimulus et associée au contrôle cognitif) incompatible ont permis de prédire 43% de la variance associée à la diminution des tics après le traitement. Finalement, nous avons aussi observé que la thérapie permettait une normalisation de la P300 dans une tâche oddball, ce qui suggère que davantage de ressources cognitives sont désormais mobilisées dans les processus de mémoire de travail. Cette normalisation était localisée au niveau du cortex pariétal. Toutefois, l'activité cérébrale mesurée durant cette tâche ne permettait pas de prédire le succès thérapeutique.

Nous avons donc démontré que les patients atteints du SGT présentaient un patron d'activité corticale différent de celui des participants contrôles, en lien avec les fonctions motrices et l'inhibition. Les changements relatifs à la symptomatologie du SGT induits par la thérapie cognitive-comportementale se reflètent aussi au niveau du fonctionnement cérébral des patients, où certaines modifications spécifiques peuvent être vues.

**Mots-clés** : électrophysiologie, neuropsychologie, potentiels évoqués, syndrome de Gilles de la Tourette, tics

## Abstract

Tourette syndrome (TS) is mainly characterized by the presence of motor and vocal tics. However, tics are just the tip of the iceberg for many patients. TS often comes with concomitant disorders, such as obsessive-compulsive disorder and attention deficit hyperactivity disorder. In addition, some neuropsychological studies have reported that TS patients show diminished inhibitory functions, which could be reflected in an incapacity to inhibit tics. However, no consensus has been reached on the matter of inhibitory functions in TS. Also, several hypotheses have been advanced to explain the generation of tics. Some studies that have identified overactivity of motor regions of the brain as a cause of tic generation. Here again, there is no definitive conclusion in the literature.

While TS cannot be fully cured, several treatment options exist. These treatments have been shown to reduce tic severity. Pharmacotherapy is usually effective in most patients but is often accompanied by unwanted side effects. Cognitive-behavioral therapy was found to be an interesting treatment avenue since it does not cause physical side effects. Although its effectiveness has been demonstrated many times, its neural mechanisms are still poorly understood.

The objective of this thesis was to give a better understanding of the cognitive functioning of TS patients and to investigate the neurofunctional substrates underlying these functions. We also wanted to evaluate the impact of a cognitive-behavioral therapy on these functions. This general objective was divided into three specific objectives. The first objective was to better understand inhibitory deficits found in TS. We also wanted to identify the electrophysiological correlates of inhibitory functions. The second objectives concerned movement preparation and execution processes, as well as the link between these processes and the symptomatology of TS. For the third objective, we investigated the impact of a cognitive-behavioral therapy on the brain function of TS patients and tried to identify predictors of treatment outcome.

To this end, we first performed a meta-analysis of inhibitory functions in TS patients. This meta-analysis first aimed to determine if TS patients truly exhibited inhibitory deficits, and then to understand the factors influencing such deficits. Using event-related potentials, we also evaluated the electrophysiological correlates of inhibitory function (P300 No-Go) using a stimulus-response compatibility task that included a No-Go component. We also evaluated the electrophysiological correlates of motor preparation and execution processes (sLRP and rLRP) during the same task. Finally, we investigated how cognitive-behavioral therapy could alter brain activity, both during the stimulus-response compatibility task (sLRP and rLRP) and during an oddball task (P300; a positive wave peaking approximately 300 ms after stimuli onset and associated to stimulus evaluation and categorization).

Our results first showed that TS patients had inhibitory deficits during the Stroop task, sentence completion paradigm, circle tracing task, and the Continuous Performance Task. The performance

during the stimulus-response compatibility and Go/No-Go compatibility tasks was however normal. The concomitant presence of ADHD as well as more severe tics were associated with greater inhibitory deficits. Our electrophysiological study revealed a larger frontal No-Go P300 in TS patients. Then, in compatible and incompatible conditions, TS patients presented a delayed sLRP onset, as well as a larger rLRP peak. This suggests a delay in movement preparation, as well as an overactivation of motor areas during movement execution. These measures were however normalized following cognitive-behavioral therapy. The latency of the incompatible sLRP onset and the incompatible N200 (a negative wave peaking approximately 200 ms after stimulus onset and associated to cognitive control) amplitude predicted 43% of the variance associated with the decrease in tic severity after treatment. Finally, we also observed that the therapy allowed a normalization of the P300 in an oddball task, which suggests that more cognitive resources are now mobilized by working memory processes. This normalization was localized to the parietal cortex. However, brain activity measured during this task was not predictive of treatment outcome.

With regards to motor function and inhibition, TS patients display a pattern of cortical activity that differs from that of control participants. Changes in the symptomatology of TS induced by cognitive-behavioral therapy are also reflected in the cerebral functioning of patients, where specific normalization in brain activity can be found.

**Keywords:** electrophysiology, neuropsychology, event-related potentials, Tourette syndrome, tics

## Table des matières

Résumé.....	i
Abstract.....	iii
Table des matières.....	v
Liste des tableaux.....	vi
Liste des figures.....	vii
Liste des abréviations.....	viii
Remerciements.....	xi
Articles inclus dans la thèse.....	xiii
Chapitre 1 – Introduction.....	14
1.1. Le syndrome de Gilles de la Tourette : mise en contexte.....	14
1.2. Étiologie : causes biologiques et psychologiques.....	18
1.3. Traitement du syndrome de Gilles de la Tourette.....	22
1.4. Neuropsychologie du syndrome de Gilles de la Tourette : atteintes globales ou spécifiques?..	25
1.5. Électrophysiologie du syndrome de Gilles de la Tourette.....	48
1.6. Les capacités d'inhibition au sein du syndrome de Gilles de la Tourette.....	61
1.7. Dimensions cognitives du syndrome de Gilles de la Tourette : un résumé.....	64
1.8. Objectifs et hypothèses.....	<b>Erreur ! Signet non défini.</b>
Chapitre 2 – Étude #1 : The puzzling question of inhibitory control in Tourette syndrome: A meta-analysis.....	69
2.1. Étude #1 – Préface.....	69
2.2. Étude #1 – Manuscrit.....	70
2.3. Étude #1 – Conclusion.....	105
Chapitre 3 – Étude #2 : Electrophysiological predictors of cognitive-behavioral therapy outcome in tic disorders.....	106
3.1. Étude #2 – Préface.....	106
3.2. Étude #2 – Manuscrit.....	108
3.3. Étude #2 - Conclusion.....	127
Chapitre 4 – Étude #3 : The impact of a cognitive-behavioral therapy on event-related potentials in patients with tic disorders or body-focused repetitive behaviors.....	128
4.1. Étude #3 – Préface.....	128
4.2. Étude #3 – Manuscrit.....	129
4.3. Étude #3 – Conclusion.....	149
Chapitre 5 – Discussion générale.....	150
5.1. Volet #1 – Capacités d'inhibition.....	150
5.2. Volet #2 – Processus moteurs.....	153
5.3. Volet #3 – Thérapie cognitive-comportementale.....	156
5.4. Limites des présentes études.....	160
5.5. Perspectives futures.....	161
5.6. Conclusion.....	162
Bibliographie.....	i
Annexe 1.....	xl
Annexe 2.....	xliv

## Liste des tableaux

<b>Table 1:</b> Contrôle des facteurs confondant dans les études expérimentales et résultats principaux relatifs à chaque dimension cognitive.....	65
<b>Table 2:</b> Neuropsychological tests measuring inhibitory control .....	75
<b>Table 3:</b> Demographic and clinical data of studies on inhibition in Tourette syndrome.....	81
<b>Table 4:</b> Demographic and clinical data of studies added to compare TS patients with and without comorbid ADHD .....	96
<b>Table 5:</b> Socio-demographic and clinical characteristics at first assessment .....	112
<b>Table 6:</b> CBT impact on TD symptoms and associated features .....	116
<b>Table 7:</b> Multiple linear regression model predicting improvements in tic severity following CBT .....	123
<b>Table 8:</b> Linear mixed model predicting tic severity following CBT .....	123
<b>Table 9:</b> Socio-demographic and clinical characteristics .....	135
<b>Table 10:</b> CBT impact on clinical scales .....	139



## Liste des figures

<b>Figure 1:</b> Study selection flow chart .....	78
<b>Figure 2:</b> Meta-analysis of inhibitory control in TS .....	90
<b>Figure 3:</b> Task-specific deficits.....	92
<b>Figure 4:</b> Inhibition in pure TS and TS+ADHD patients.....	93
<b>Figure 5:</b> The contribution of ADHD to inhibitory deficits in TS patients.....	97
<b>Figure 6:</b> Stimulus-response compatibility task.....	114
<b>Figure 7:</b> Stimulus-locked LRP (sLRP).....	118
<b>Figure 8:</b> Response-locked LRP (rLRP) .....	119
<b>Figure 9:</b> Grand averages of the stimulus-locked event-related potentials (ERP).....	120
<b>Figure 10:</b> Illustration of the stimulus-locked No-Go Anteriorization (NGA) .....	121
<b>Figure 11:</b> Electrophysiological model of treatment outcome prediction .....	122
<b>Figure 12:</b> ERP waveforms during the counting oddball task .....	140
<b>Figure 13:</b> The P300 oddball effect (therapy by condition).....	141
<b>Figure 14:</b> P300 scalp topographies of activation changes induced by CoPs therapy .....	143
<b>Figure 15:</b> ERP waveforms during the motor oddball task .....	144

## Liste des abréviations

ADHD : *attention deficit hyperactivity disorder*  
BAI : *Beck Anxiety Inventory*  
BDI : *Beck Depression Inventory*  
BFRB : *body-focused repetitive behaviors*  
BIS : *Barratt Impulsiveness Inventory*  
BP : *Bereitschaftspotential*  
CANTAB : *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*  
CBD : *cannabidiol*  
CBIT : *Comprehensive Behavioral Intervention for Tics*  
CBT : *cognitive-behavioral therapy*  
CIHR : *Canadian Institutes of Health Research*  
CNV : *contingent negative variation*  
CoPs : *cognitive-psychophysiological*  
COWAT : *Controlled oral word association test*  
CPT : *Continuous performance test*  
CSTC : *cortico-striato-thalamo-cortical*  
CVLT-C : *California Verbal Learning Test – Children*  
DRD2 : *récepteur dopaminergique D2*  
DSM : *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*  
EEG : *électroencéphalographie*  
EO : *explosive outbursts*  
EOG : *électro-oculographie*  
EPR : *Exposition avec prévention de la réponse*  
ERN : *error-related negativity*  
ERP : *event-related potentials*  
FRN : *feedback-related negativity*  
FRQS : *Fonds de recherche du Québec – Santé*  
GABA : *acide  $\gamma$ -aminobutyrique*  
HC : *healthy controls*  
IED : *intermittent explosive disorder*  
IGT : *Iowa Gambling Task*  
LORETA : *low-resolution brain electromagnetic tomography*  
LRP : *lateralized readiness potential*  
MEF : *movement evoked field*  
MGH-HPS : *Massachusetts General Hospital Hairpulling Scale*  
MMN : *mismatch negativity*  
MF : *motor field*  
MP : *motor potential*  
MRI : *magnetic resonance imaging*  
NGA : *No-Go Anteriorization*  
N.R. : *not reported*  
ns : *not significant*  
OCB : *obsessive-compulsive behaviors*  
OCD : *obsessive-compulsive disorder*  
OCS : *obsessive-compulsive symptoms*  
ODD : *oppositional defiant disorder*

PINV : *postimperative negative variation*  
PRISMA : *Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses*  
QI : quotient intellectuel  
RAVLT : *Rey Auditory Verbal Learning Test*  
RH : renversement d'habitude  
RIDE : *residue iteration decomposition*  
rLRP : *response-locked lateralized readiness potential*  
RPM : *Raven's Progressive Matrices*  
RT : *reaction time*  
SD : *standard deviation*  
SE : *standard error*  
SGT : syndrome de Gilles de la Tourette  
sLORETA : *standardized low-resolution brain electromagnetic tomography*  
sLRP : *stimulus-locked lateralized readiness potential*  
SMA : *supplementary motor area*  
SMT : stimulation magnétique transcrânienne  
SNRI : *selective norepinephrine reuptake inhibitors*  
SRC : *stimulus-response compatibility*  
SSRI : *selective serotonin reuptake inhibitors*  
SSRT : *stop-signal reaction time*  
STCD : stimulation transcrânienne par courant direct  
TCC : thérapie cognitive-comportementale  
TD : *tic disorder*  
TDAH : trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité  
THC : tétrahydrocannabinol  
TMT : *Trail Making Test*  
TOC : trouble obsessionnel-compulsif  
TOVA : *Test of Variables of Attention*  
TS : *Tourette syndrome*  
TSA : trouble du spectre de l'autisme  
TSGS : *Tourette Syndrome Global Scale*  
VMI : *visual-motor integration*  
VOCI : *Vancouver Obsessional Compulsive Inventory*  
WCST : *Wisconsin Card Sorting Task*  
WRAML : *Wide Range Assessment of Memory and Learning*  
YGTSS : *Yale Global Tic Severity Scale*

*À la douce mémoire de Kieron O'Connor*

## Remerciements

Cette thèse marque la fin d'un chapitre pour moi. Ce chapitre a débuté en juin 2012, lorsque j'ai joint le laboratoire de Marc Lavoie en tant qu'assistant de recherche. Marc, je tiens à te remercier pour l'encadrement, le soutien et la confiance dont tu as fait preuve envers moi durant les sept dernières années. Merci d'avoir cru en moi. Tu as contribué à former le scientifique que je suis aujourd'hui et je t'en serai toujours reconnaissant.

Bien que je n'aie pas officiellement de co-superviseur, Kieron O'Connor a toujours officieusement occupé ce rôle pour moi. Je suis vraiment reconnaissant pour le support que tu m'as offert et pour toute la connaissance que tu m'as transmise au fil des années. Ton départ m'a grandement attristé. J'aurais tant aimé que tu sois présent jusqu'à la fin de mes études doctorales. J'espère pouvoir honorer ton héritage scientifique dans mes futurs travaux.

Merci aussi à Julie Leclerc, avec qui j'ai le plaisir de collaborer depuis quelques années. Je suis vraiment choyé de te compter parmi mes collaborateurs, et j'espère que nous pourrons continuer à mener plusieurs projets de recherche ensemble.

Merci à Marie-France Marin, avec qui je travaille depuis l'automne 2018. Merci beaucoup pour la confiance que tu m'accordes et le rôle que tu me donnes au sein de ton laboratoire. Tu m'as beaucoup aidé à développer mes aptitudes scientifiques et j'en suis très reconnaissant. J'espère que nous aurons le plaisir de continuer à travailler ensemble dans le futur.

Je veux aussi remercier les membres de mon comité de parrainage, Pierre Blanchet et David Luck, pour leur encadrement et leurs conseils.

Merci également aux autres chercheurs que j'ai eu la chance de côtoyer de près ou de loin durant mes études graduées, et qui ont su me transmettre leur passion et leur connaissance : Frederick Aardema, Paquito Bernard, Bruno Gauthier, Christophe Fortin, Steve Geoffrion, Stéphane Guay, Robert-Paul Juster, Sonia Lupien, Pierre Orban, et Stéphane Potvin, entre autres.

De 2012 à 2018, Martine Germain était la technicienne en EEG du laboratoire. Merci à toi Martine pour toute l'aide que tu m'as apporté, et ce, depuis le tout premier jour où j'ai mis le pied au Centre de recherche. Ton aide a grandement facilité mes études.

Je veux absolument remercier Charles-Édouard Giguère pour toute son aide avec mes analyses statistiques. Merci aussi pour toute la connaissance que tu m'as transmises au fil des années.

Merci à mes nombreux collègues étudiants et amis, qui ont rendu ces années si agréables et productives : Alexandra, Alexe, Clémence, Geneviève, Jules, Marie-Ange, Marie-Ève, Maryse, Olivier, Philippe, Sarah-Michelle, Valérie, Virginie, Yasmine. Un merci particulier à Catherine, avec qui j'ai traversé les nombreuses épreuves du doctorat en neurosciences. Merci à Andràs pour toutes ces conversations sans fin dans mon cubicule. Merci aussi à Stéphanie, avec qui j'ai partagé un cubicule

durant la majeure partie de mes études graduées, et avec qui j'ai eu le plaisir de collaborer dans le cadre d'un des articles inclus dans cette thèse. Finalement, merci à Sarah, qui a rendu ce parcours beaucoup plus drôle, et qui a aussi gracieusement accepté de relire ma thèse.

Merci aux employés du Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal, que j'ai eu le plaisir de côtoyer sur une base régulière au cours des sept dernières années : Stéphane Bastianetto, Johanne Beauséjour, Janick Boissonneault, Guylaine Éthier, Caroline Marceau, et Nancy Renaud.

Merci aux étudiants dont j'ai eu le privilège de superviser les travaux de stage : Bastien, Inês, Marc-Olivier, Maxime, Sabrina, et Siaka. Vous m'avez grandement aidé à parfaire mes aptitudes d'encadrement et de formation.

J'aimerais remercier les organismes qui m'ont appuyé financièrement au cours de mes études graduées, soit le Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal, le journal scientifique Brain Sciences, la Faculté de médecine et la Faculté des études supérieures de l'Université de Montréal, la Fédération des associations étudiantes du campus de l'Université de Montréal, l'Hôpital Sainte-Justine, le Réseau de Bio-Imagerie du Québec, et la Tourette Association of America. Un merci particulier au Fonds de recherche en santé du Québec, qui m'a octroyé une bourse d'études doctorales et le prix étudiant-chercheur étoile, et a ainsi facilité ma vie durant mes études doctorales. Je veux également remercier les Instituts de recherche en santé du Canada, qui ont financé nos travaux de recherche au cours des dernières années, et qui m'ont octroyé une bourse me permettant d'effectuer un stage postdoctoral.

Finalement, merci aux gens qui comptent le plus. À mes amis de toujours, qui ont terminé l'école depuis une décennie, merci de votre intérêt et de votre fascination envers mon parcours académique. Je suis vraiment choyé d'avoir conservé le même cercle d'amis, même en ayant un parcours de vie totalement différent. Merci à mes parents pour tout le support que vous m'avez fourni durant mon parcours académique. Ma réussite est votre réussite. Rien de cela n'aurait été possible sans votre appui. Merci à mon frère, Julien, pour ton intérêt envers mes travaux et pour ce lien si spécial qui nous unit. Merci à mon chien, Louna, ma fidèle partenaire d'écriture, couchée à mes côtés soir après soir alors que je rédigeais cette thèse. Pour terminer, merci à mon amoureuse, Kasandra. Je veux te remercier pour ton support incroyable depuis toutes ces années. Merci de m'endurer à travers mes bons et mes moins bons jours. Merci de m'aider à relativiser mes succès et mes échecs. Merci de m'aider à garder les deux pieds sur terre. Et surtout, merci pour l'équilibre que tu apportes dans ma vie. Je t'aime.

## Articles inclus dans la thèse

Le cœur de ma thèse est composé de trois articles, publiés respectivement dans *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *Journal of Psychiatric Research*, et *Frontiers in Psychiatry*. Des sections issues des articles suivant ont également été utilisées pour construire l'introduction et la discussion de ma thèse :

**Morand-Beaulieu, S.** & Leclerc, J. B. (accepté). Syndrome de Gilles de la Tourette : Défis de la recherche pour améliorer la pratique clinique. *L'Encéphale*

**Morand-Beaulieu, S.** & Lavoie, M. E. (2019). Cognitive and motor event-related potentials in Tourette syndrome and tic disorders: a systematic review. *Clinical Neurophysiology*, 130(6), 1041-1057.

**Morand-Beaulieu, S.**, Leclerc, J. B., Valois, P., Lavoie, M. E., O'Connor, K. P. & Gauthier, B. (2017). A review of the neuropsychological dimensions of Tourette syndrome. *Brain Sciences*, 7(8), 106.

# Chapitre 1 – Introduction

## 1.1. Le syndrome de Gilles de la Tourette : mise en contexte

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est un trouble neuropsychiatrique se développant à l'enfance, qui est caractérisé par la présence de tics moteurs et phoniques. Ces tics peuvent être des mouvements ou des sons et leur complexité varie énormément d'une personne à l'autre.

### 1.1.1. Historique

Le SGT tire son nom du neurologue français Georges Albert Édouard Brutus Gilles de la Tourette. Ce dernier a réalisé la première description systématique du SGT, alors qu'il travaillait à l'hôpital de la Salpêtrière, sous la supervision de Jean-Martin Charcot (Gilles de la Tourette, 1885). Il a notamment repris le cas de la marquise de Dampierre, qui avait été vue 60 ans plus tôt, par Jean Marc Gaspard Itard (Itard, 1825). Les symptômes de la marquise incluaient des contractions convulsives dans les muscles des mains et des bras, des contorsions et des grimaces impliquant les muscles des épaules, du cou et de la face. Itard a aussi rapporté la présence de cris et d'obscénités.

Durant la première moitié du 20<sup>e</sup> siècle, le SGT a surtout été décrit selon les théories psychanalytiques. Meige et Feindel (1902) ont avancé que les tics seraient causés par un manque de volonté et une instabilité mentale. Ils considéraient également les patients comme ayant un esprit infantile et narcissique, allant même jusqu'à blâmer les parents qui laissaient leurs enfants tiquer. Cette conception infantile et narcissique de l'esprit des tiqueurs se retrouve également dans les écrits de Ferenczi (1921). Toutefois, il décrit plutôt les tics comme étant un procédé auto-érotique, qui exprimerait des pulsions sexuelles refoulées. Certains de ces éléments correspondent à la conception actuelle du SGT, comme le caractère involontaire des tics et la présence d'obsessions et de compulsions chez plusieurs patients. Durant cette période historique, le SGT restait donc essentiellement un trouble d'ordre psychiatrique.

Or, durant la seconde moitié du 20<sup>e</sup> siècle, une avancée majeure concernant le SGT se produisit : la découverte de l'efficacité de l'halopéridol pour traiter les tics (Seignot, 1961; Shapiro et Shapiro, 1968). Ainsi, on reconnaissait dès lors des fondements neurobiologiques aux tics du SGT.

### 1.1.2. Catégorisation des tics

Depuis la définition du SGT par George Gilles de la Tourette, la catégorisation des tics est restée relativement inchangée. C'est à partir du DSM-III qu'une définition contemporaine est apparue, prenant ses assises sur des dimensions moteur/phonique et simple/complex (American Psychiatric Association, 1980).



### **1.1.2.1. Tics moteurs simples**

Habituellement, les tics moteurs apparaissent avant les tics phoniques (Cohen et al., 2013). Les tics moteurs simples sont les plus fréquents et constituent le phénomène qui représente le mieux le SGT. On les appelle « tics moteurs simples » car ils sont rapides et n'impliquent qu'un groupe de muscles. Il existe un nombre infini de différents tics moteurs simples, puisque certains sont propres à un individu. Toutefois, les tics moteurs simples qu'on retrouve fréquemment chez un grand nombre de patients sont les clignements d'yeux, des haussements d'épaules, des grimaces (Cohen et al., 2013).

### **1.1.2.2. Tics moteurs complexes**

Les tics moteurs complexes sont souvent compris comme une séquence ou une organisation de plusieurs tics simples (Cohen et al., 2013). La catégorie des tics complexes inclut aussi des phénomènes comme l'échopraxie (imiter les mouvements d'autrui) ou la copropraxie (faire des mouvements obscènes) (American Psychiatric Association, 2013).

### **1.1.2.3. Tics phoniques simples**

Les tics phoniques simples sont des sons ou des vocalisations involontaires. Les plus fréquents sont les raclements de gorge, des reniflements et les grognements (American Psychiatric Association, 2013). Étant donné qu'ils sont produits par des mouvements des muscles oraux, nasaux, respiratoires ou du larynx, certains auteurs questionnent la nécessité de les différencier des tics moteurs (Cohen et al., 2013; Jankovic, 1997; Robertson, 2008).

### **1.1.2.4. Tics phoniques complexes**

La catégorie des tics phoniques complexe comprend notamment la palilalie (répéter ses propres mots), l'écholalie (répéter les mots d'autrui), et la coprolalie (prononcer des obscénités). Dans l'imaginaire collectif, le SGT est souvent réduit à la coprolalie. C'est peut-être dû au fait que ce symptôme est l'une des manifestations les plus spectaculaires du SGT. Ce pourrait aussi être associé à la description initiale du SGT faite par Georges Albert Édouard Brutus Gilles de la Tourette, laquelle incluait des patients atteints de coprolalie (Gilles de la Tourette, 1885). Toutefois, la coprolalie est loin d'être le symptôme le plus représentatif du SGT, puisqu'elle affecte moins de 15% des patients (Freeman et al., 2000).

## **1.1.3. Critères diagnostiques**

Dans le DSM-5, le SGT constitue le principal trouble au sein de la catégorie diagnostique des troubles des tics. D'autres troubles, qui sont généralement moins sévères que le SGT, sont également répertoriés au sein de cette catégorie : trouble de tics persistant (trouble de tics chroniques dans le DSM-IV-TR), trouble de tics provisoire, trouble de tics autrement spécifié, trouble de tics non spécifié.

### **1.1.3.1. Syndrome de Gilles de la Tourette**

Pour obtenir un diagnostic de SGT, un patient doit avoir eu plusieurs tics moteurs et au moins un tic phonique. Toutefois, ces tics ne doivent pas nécessairement être présents en même temps. Ainsi, les tics peuvent augmenter ou diminuer en termes de fréquence, mais doivent avoir été présents pour une période minimale d'un an. De plus, ils doivent apparaître avant l'âge de 18 ans et ne doivent pas être attribuable à une prise de substance ou à une autre condition médicale (American Psychiatric Association, 2013).

### **1.1.3.2. Trouble de tics persistant**

Les critères diagnostiques du trouble de tics persistant sont très similaires à ceux du SGT, à l'exception qu'il n'est pas nécessaire qu'il y ait la présence combinée de tics moteurs et de tics phoniques; la présence unique de l'une ou l'autre de ces catégories de tics est suffisante. Ainsi, les critères diagnostiques propres au SGT (présence de tics moteurs et de tics phoniques à un certain point depuis l'apparition des symptômes) ne doivent jamais avoir été remplis (American Psychiatric Association, 2013). Comme pour le SGT, les tics doivent avoir été présent pour une période minimale d'un an. Tel que mentionné précédemment, cette distinction peut sembler quelque peu inutile, étant donné que les tics phoniques impliquent les mouvements de divers muscles, tout comme les tics moteurs.

### **1.1.3.3. Trouble de tics provisoire**

Pour le trouble de tics provisoire, les critères diagnostiques sont assez similaires à ceux du SGT et du trouble de tics persistant, à l'exception que le diagnostic peut être posé si les tics sont présents depuis moins d'un an (American Psychiatric Association, 2013). Ainsi, ce diagnostic est souvent posé en attendant la période minimale d'un an. Une récente étude a évalué l'évolution des tics chez 43 enfants ayant reçu un diagnostic de trouble de tics provisoire (Kim et al., 2018). Un an après avoir reçu le diagnostic, tous les enfants avaient toujours des tics, bien que certains n'étaient visibles que lors d'enregistrements vidéo. Il semble donc que la rémission d'un trouble de tics provisoire soit plutôt rare et que ce diagnostic soit donc donné en attendant que le critère de durée minimale d'un an soit rempli.

### **1.1.3.4. Trouble de tics autrement spécifié**

Le diagnostic de trouble de tics autrement spécifié est posé lorsque des tics sont présents, mais que le patient ne remplit pas les critères d'un des trois diagnostics susmentionnés. Par exemple, une raison pour laquelle ce diagnostic pourrait être posé serait l'apparition de tics à l'âge adulte. La classification « autrement spécifié » signifie que le clinicien choisit de divulguer au patient la raison pour laquelle il ne répond pas aux critères des principaux diagnostics (American Psychiatric Association, 2013).

### **1.1.3.5. Trouble de tics non spécifié**

La catégorie « trouble de tics non spécifié » est similaire à la précédente, à l'exception que le clinicien choisit de ne pas divulguer à la personne pourquoi elle ne répond pas aux critères des principaux diagnostics. Ce diagnostic peut aussi s'appliquer lorsque le portrait de symptômes ne permet pas d'établir un diagnostic plus spécifique (American Psychiatric Association, 2013).

### **1.1.4. Épidémiologie du syndrome de Gilles de la Tourette**

Avant le 21<sup>e</sup> siècle, le SGT était perçu comme étant un phénomène rare. Toutefois, on sait désormais que ce trouble est relativement fréquent. Une récente méta-analyse incluant 35 études a trouvé une prévalence de 0,77% pour le SGT et de 1,61% pour le trouble de tics persistant (Knight et al., 2012). De plus, la prévalence du trouble de tics transitoire serait d'environ 3%. Robertson (2008) a conduit une recension des écrits qui comprenaient plus de 420 000 individus et a rapporté que la prévalence chez les enfants se situe autour de 1%. Il semble aussi que la prévalence varie selon la localisation géographique : elle serait notamment beaucoup plus faible en Afrique.

### **1.1.5. Autres signes et symptômes**

#### **1.1.5.1. Comorbidité et troubles associés**

Les tics constituent le principal symptôme du SGT et représentent la condition *sine qua non* pour poser un diagnostic<sup>1</sup>. Cependant, chez plusieurs personnes, les tics ne sont que la pointe de l'iceberg. Effectivement, plusieurs troubles sont concomitants au SGT; les plus communs étant le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) et le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) (Freeman, 2007). Ces deux troubles affectent au moins 20 % à 30 % des individus atteints du SGT (Scharf et al., 2012). Ces taux augmentent encore plus lorsqu'on étudie des échantillons issus de milieux cliniques. Par exemple, plus de 55 % des personnes ayant consulté un professionnel de la santé pour leurs tics présenteraient un TDAH concomitant au SGT (Freeman, 2007). Lorsqu'on inclut les symptômes sous-cliniques de TOC, on retrouve également une prévalence de symptômes obsessionnels-compulsifs avoisinant les 55% au sein des patients atteints du SGT qui ont été vus dans un contexte clinique (Freeman et al., 2000).

Les symptômes obsessionnels-compulsifs pourraient donc être une partie intégrante du SGT (Robertson, 1989). Cependant, bien qu'il y ait probablement un lien génétique entre le SGT et le TOC, l'expression des symptômes obsessionnels compulsifs diffère entre les patients atteints du SGT et ceux atteints du TOC (Robertson, 2000). Les compulsions les plus fréquentes au sein du SGT concernent la vérification, le comptage, la répétition, la symétrie et le toucher. D'un autre côté, parmi les patients

---

<sup>1</sup> Cette section comprend certains segments du manuscrit suivant : Morand-Beaulieu et Leclerc (accepté).

atteints uniquement d'un TOC, les obsessions et les compulsions les plus fréquentes concernent la propreté, la peur des germes et les bactéries, ainsi que les peurs irrationnelles par rapport à la maladie.

En plus du TOC et du TDAH, il existe plusieurs autres problématiques pouvant être concomitantes au SGT : les troubles anxieux, de l'humeur, d'apprentissage, ou de comportement, ainsi que les épisodes explosifs, entre autres(Freeman, 2007).

#### **1.1.5.1. Sensations prémonitoires**

Une chose qui caractérise le SGT est la présence de sensations prémonitoires qui précèdent les tics chez plusieurs patients. Ce phénomène a d'abord été décrit par Joseph Bliss en 1980, qui était lui-même atteint du SGT. Il a rapporté avoir différentes sensations désagréables dans certaines parties de son corps, qui le poussaient à effectuer des tics pour se libérer de celles-ci (Bliss et al., 1980). Ainsi, les sensations prémonitoires constituent une tension ou une sensation intrusive, qui peut être focalisée à une partie du corps ou généralisée à plusieurs parties, et qui pousse les patients à diminuer cette tension en effectuant un tic (Rajagopal et al., 2013). Ainsi, certains auteurs proposent que les tics soient en fait semi-volontaires ou quasi-volitionnels (Duggal et Nizamie, 2002). Plusieurs patients ont ces sensations, et peuvent donc sentir la venue des tics et exercer un certain contrôle sur leur expression. Cependant, la tension émanant des sensations prémonitoires deviendra éventuellement désagréable ou douloureuse, menant ainsi le patient à produire son tic pour réduire cette tension.

## **1.2. Étiologie : causes biologiques et psychologiques**

### **1.2.1. Causes biologiques**

#### **1.2.1.1. Hérité et transmission génétique**

Bien que les gènes précis impliqués dans la transmission du SGT ne soient toujours pas clairement définis (O'Rourke et al., 2009), l'aspect héréditaire du SGT est connu depuis le 18<sup>e</sup> siècle. Une dizaine d'années avant la description systématique du SGT par Georges Gilles de la Tourette, Armand Trousseau avait rapporté la transmission familiale de certains types de chorées (Trousseau, 1873), qui étaient en réalité les symptômes du SGT. Ainsi, les proches parents des patients atteints du SGT sont beaucoup à risque d'être atteints d'un trouble de tics ou d'un autre trouble qui lui est associé (Khalifa et von Knorring, 2005).

Bien que certaines études ultérieures soient venues modérer l'enthousiasme de cette découverte (Deng et al., 2006; Inai et al., 2015), une étude comportant un important échantillon a confirmé la contribution du gène SLITRK1 dans l'étiologie du SGT (Karagiannidis et al., 2011). La découverte de l'implication de ce gène dans l'étiologie du SGT constitue l'une des plus importantes découvertes concernant les fondements génétiques de cette condition (Abelson et al., 2005). Ce gène

est aussi impliqué dans certains troubles qui sont parfois concomitants au SGT, comme le TOC (Ozomaro et al., 2013) et la trichotillomanie (Zuchner et al., 2006). De plus, le gène du récepteur dopaminergique D2 (DRD2) serait aussi impliqué dans l'étiologie du SGT (Comings et al., 1991; Herzberg et al., 2010; Lee et al., 2005; Muller-Vahl et al., 2017), ce qui serait cohérent avec l'hypothèse dopaminergique du SGT et le rôle des neuroleptiques dans le traitement des symptômes du SGT (voir section 1.2.1.3.). Récemment, une étude a identifié un autre gène impliqué dans le SGT : le gène CELSR3 (Wang et al., 2018). Cette étude a aussi rapporté un chevauchement entre certaines mutations de novo retrouvées dans le SGT et celles qu'on retrouve dans le TOC et les troubles du spectre de l'autisme. Finalement, une étude a investigué le rôle du score de risque polygénique dans la présentation des symptômes. Ce score, calculé à partir d'une étude d'association pangénomique, semble prédire la présence des tics, mais pas leur chronicité (Abdulkadir et al., 2018).

### **1.2.1.2. Fondements neurobiologiques**

Les troubles moteurs, comme le SGT, sont généralement associés à une atteinte des boucles cortico-striato-thalamo-corticales (CSTC). Ces boucles servent à relier le cortex aux structures sous-corticales, comme les noyaux gris centraux, via une série de faisceaux parallèles. Ainsi, les noyaux gris centraux peuvent influencer l'activité du cortex. Cela peut se faire via la voie directe (du striatum, au globus pallidus interne, au thalamus, puis au cortex), ou via la voie indirecte (du striatum, au globus pallidus externe, au noyau sous-thalamique, au globus pallidus interne, au thalamus, puis au cortex). Dans les troubles hyperkinétiques, la suractivation corticale peut être causée par une surexcitation de la voie directe ou une perte d'inhibition de la voie indirecte. Ces deux processus mènent ainsi à une augmentation de l'activité des projections excitatrices des noyaux du thalamus vers le cortex (Albin et al., 1989; Robertson et al., 2017). Il existe une désorganisation des circuits CSTC sensorimoteurs, limbiques, et associatifs au sein du SGT, et ces anomalies sont positivement associées à la sévérité des tics (Worbe et al., 2012). Il existe toutefois certaines incohérences dans la littérature, alors qu'on rapporte à la fois une moins bonne connectivité entre les noyaux gris centraux et l'aire motrice supplémentaire (Cheng et al., 2013), ainsi qu'une connectivité accrue entre les noyaux gris centraux et l'aire motrice primaire et supplémentaire (Worbe et al., 2015b). Par contre, l'amincissement des cortex sensoriels et moteurs au sein du SGT semble plutôt faire consensus (Fahim et al., 2010; Sowell et al., 2008). Cet amincissement cortical est d'ailleurs associé à des tics plus sévères.

Le volume de certaines structures sous-corticales du cerveau semble aussi différer chez les patients atteints du SGT. Par exemple, dans une étude comprenant plus de 150 patients atteints du SGT, Peterson et al. (2003) ont démontré que les patients atteints du SGT, enfants comme adultes, présentaient un plus petit volume du noyau caudé. Un tel résultat a également été rapporté par d'autres groupes de recherche, avec des échantillons toutefois moins importants (Makki et al., 2008; Muller-Vahl et al., 2009). Il est toutefois important de noter qu'une récente étude comprenant plus de 100 enfants

atteints du SGT n'a pas réussi à répliquer cette découverte (Greene et al., 2017). Par ailleurs, le volume du noyau caudé chez les enfants atteints du SGT serait négativement corrélé avec la sévérité des tics et des symptômes obsessionnels-compulsifs à l'âge adulte (Bloch et al., 2005). Le thalamus serait quant à lui hypertrophié chez les patients atteints du SGT, notamment au niveau du pulvinar (Greene et al., 2017; Miller et al., 2010). De plus, une hypertrophie de l'hypothalamus a récemment été associée au SGT (Greene et al., 2017).

Une hypertrophie des structures du système limbique, comme l'amygdale et l'hippocampe, serait également présente au sein du SGT (Peterson et al., 2007). Cette hypertrophie ne serait toutefois présente que durant l'enfance, alors que les adultes atteints du SGT ont un plus petit volume de ces structures que les participants contrôles. Puisqu'il existe une relation inverse entre le volume des structures du système limbique et la sévérité des tics, leur hypertrophie durant l'enfance pourrait constituer un mécanisme compensatoire pour contrôler les tics.

Toutefois, le cortex préfrontal des patients atteints du SGT serait plus petit que celui des participants contrôles, alors que des études ont rapporté des plus petits volumes de matière grise (Draganski et al., 2010) et blanche (Greene et al., 2017) dans cette région. Un plus petit volume du cortex préfrontal serait notamment associé à des tics plus sévères (Muller-Vahl et al., 2009).

Ainsi, il semble exister plusieurs différences entre la structure du cerveau des patients atteints du SGT et celle des participants contrôles. Certaines études ont voulu comprendre comment ces différences pouvaient être liées à la génération des tics. Stern et al. (2000) ont découvert que la survenue des tics était associée à l'activité de plusieurs régions du cerveau, notamment le cortex prémoteur et l'aire motrice primaire, le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex pariétal inférieur, le putamen, le noyau caudé, l'aire de Broca, le gyrus temporal supérieur, et le claustrum. De plus, une autre étude a rapporté que la génération des tics était précédée de l'activation d'un réseau comprenant le cortex cingulaire antérieur, l'insula, l'aire motrice supplémentaire et l'operculum pariétal (Bohlhalter et al., 2006). Aussi, Hampson et al. (2009) ont remarqué que l'activité de l'aire motrice supplémentaire était fortement corrélée à celle de l'aire motrice primaire au sein du SGT. Or, chez des participants contrôles, une stimulation de cette région est associée au besoin de faire un mouvement (Fried et al., 1991), ce qui pourrait s'apparenter aux sensations prémonitoires observées dans le SGT. De plus, au niveau de l'aire motrice supplémentaire, l'application de la stimulation magnétique transcrânienne à basse fréquence pourrait induire une diminution des tics (Kwon et al., 2011; Le et al., 2013; Mantovani et al., 2007; Mantovani et al., 2006), alors que son utilisation à une fréquence plus élevée pourrait induire des comportements d'échopraxie (Finis et al., 2013). Ainsi, l'aire motrice supplémentaire semble être une région-clé dans la génération des tics. Nous avons également démontré que l'activité de cette région diminue suite à une thérapie cognitive-comportementale (Morand-Beaulieu et al., 2015).

### **1.2.1.3. Neurotransmetteurs impliqués**

Le système dopaminergique est souvent mis en cause dans l'étiologie du SGT (Buse et al., 2013). De plus, tel que mentionné précédemment, le gène DRD2 serait impliqué dans l'étiologie du SGT. Ainsi, plusieurs études ont investigué le fonctionnement du système dopaminergique parmi les patients atteints du SGT. La dopamine est notamment très impliquée dans la neurotransmission au sein des circuits CSTC, qui sont impliqués dans l'étiologie du SGT (Buse et al., 2013; Muller-Vahl et al., 2017). Dans certaines régions corticales où on retrouve des différences structurelles et fonctionnelles au sein du SGT, comme les régions préfrontales et motrices, il y a davantage de récepteurs DRD2 et plus de transporteurs de la dopamine (Yoon et al., 2007).

De plus, la sévérité des symptômes du SGT semble être associée au fonctionnement du système dopaminergique. L'activité de certains noyaux dopaminergiques, comme la substance noire et l'aire tegmentale ventrale, est corrélée avec la sévérité des tics (Baym et al., 2008). En parallèle, on sait aussi que le stress est un facteur qui influence la sévérité des tics. Or, ce phénomène pourrait être causé par la relation qu'entretiennent les neurones dopaminergiques avec l'axe hypothalamo-pituitaire-surrénalien, soit l'axe responsable de la sécrétion des hormones de stress (Buse et al., 2013). Finalement, la fluctuation de la sévérité des tics dans le temps pourrait résulter en des altérations à court terme des niveaux de méthylation des gènes dopaminergiques, ce qui entraînerait un changement dans la neurotransmission dopaminergique des circuits CSTC (Muller-Vahl et al., 2017).

Bien qu'on considère que la dopamine soit le principal neurotransmetteur impliqué dans la pathophysiologie du SGT, d'autres neurotransmetteurs jouent probablement un rôle. Par exemple, certains agonistes des récepteurs adrénergiques  $\alpha_2$ , comme la guanfacine et la clonidine, sont souvent utilisés dans le traitement du SGT. Ces médicaments ont pour effet de diminuer la neurotransmission de noradrénaline, ce qui suggère une implication du système noradrénergique dans l'étiologie du SGT (Lichter et Jackson, 1996). D'autres neurotransmetteurs pourraient aussi jouer un rôle, comme la sérotonine, le glutamate, le GABA, ou l'histamine (Paschou et al., 2013).

### **1.2.2. Causes psychologiques : rôle de la cognition dans la présentation des symptômes**

Tel que mentionné dans la section 1.2.1., la présence du SGT chez un individu est causée par des facteurs neurobiologiques. Cependant, en comparaison avec d'autres troubles du mouvement d'origine neurologique, comme la maladie de Parkinson ou la chorée de Huntington, la sévérité des symptômes du SGT est grandement influencée par des facteurs psychologiques. Par exemple, la fatigue, le stress, l'anxiété, l'ennui, l'excitation, et la frustration sont tous des facteurs psychologiques qui peuvent exacerber les tics, alors que la relaxation permettrait d'en réduire la sévérité (Gagné, 2019). Cette interaction entre des facteurs physiologiques et psychologiques rend l'étude du SGT très

complexe, mais aussi très passionnante. Une telle modulation des symptômes via des facteurs psychologiques a entraîné le développement de plusieurs modèles pour tenter de comprendre la symptomatologie du SGT. Ces modèles, qui s'accompagnent d'un traitement abordant justement les facteurs psychologiques sous-jacents au SGT, sont présentés dans la section suivante.

## **1.3. Traitement du syndrome de Gilles de la Tourette**

### **1.3.1. Thérapies cognitives et comportementales**

Les lignes directrices de l'Académie américaine de neurologie recommandent les thérapies cognitives et/ou comportementales comme traitement de première ligne, seule ou conjointement à la médication si nécessaire (Pringsheim et al., 2019). Ces thérapies prennent différentes formes en fonction de la conceptualisation des tics.

Le renversement d'habitude (RH), qui vise l'enseignement de stratégies d'autocontrôle, a été le premier traitement comportemental utilisé pour traiter le SGT (Azrin et Nunn, 1973; Frank et Cavanna, 2013). Le modèle du RH considère que les tics constituent une réaction normale, qui est toutefois accentuée en termes de fréquence et maintenue par un processus de conditionnement. Ce traitement comprend l'entraînement à la prise de conscience, à la relaxation musculaire progressive et au développement une réponse incompatible au tic. La gestion de la contingence et la généralisation des acquis font aussi parties du processus (Azrin et Peterson, 1988). Bien qu'efficace (Deckersbach et al., 2006; Wilhelm et al., 2003), le RH n'est plus fréquemment utilisé, puisqu'il a été intégré dans un nouveau modèle de traitement : le *Comprehensive Behavioral Intervention for Tics* (CBIT; Woods et al., 2008c). Le CBIT inclut donc les principes de base du RH, auxquels des étapes d'éducation psychologique et d'intervention fonctionnelle ont été ajoutées. Ainsi, ce modèle tient compte des éléments antécédents et conséquents aux tics qui influencent la variabilité de leur expression (Capriotti et al., 2013; Himle et al., 2014). Son efficacité a été démontrée chez les enfants (Piacentini et al., 2010) et les adultes (Wilhelm et al., 2012), avec une diminution moyenne des tics d'environ 30%. L'accessibilité à cette thérapie peut toutefois être limitée par le manque de professionnels formés pour offrir cette thérapie et par le fait qu'elle n'est souvent pas remboursée par les compagnies d'assurances (Scahill et al., 2013). Toutefois, cette thérapie vient d'être reconnue en tant que traitement de première ligne pour le SGT par l'Académie américaine de neurologie (Pringsheim et al., 2019), ce qui pourrait la rendre plus accessible dans les prochaines années.

D'autres modèles d'intervention ciblent la dynamique physiologique qui sous-tend les tics. L'exposition avec prévention de la réponse (EPR) se base sur le principe que les tics se déclenchent et se maintiennent par un processus de renforcement négatif où le tic permet la neutralisation d'une sensation désagréable et la réduction de la tension musculaire (Evers et van de Wetering, 1994;



Hoogduin et al., 1997; Verdellen et al., 2004). L'intervention, qui montre des effets intéressants, vise à identifier la sensation prémonitoire puis à la tolérer, tout en résistant à la manifestation du tic (Verdellen et al., 2011). Il y a moins de données concernant l'EPR que le CBIT dans la littérature scientifique, mais un essai contrôlé suggère une diminution moyenne des tics similaire entre les deux interventions (Verdellen et al., 2004).

Un modèle d'intervention plus récent et québécois cible à la fois les facteurs cognitifs, comportementaux et psychophysiologiques inhérents au déclenchement et au maintien des tics (O'Connor, 2002; O'Connor et al., 2017). Puisque les tics sont reconnus pour leur fluctuation en termes de fréquence, d'intensité et de localisation (American Psychiatric Association, 2013), l'identification des processus sous-jacents revêt un intérêt clinique particulier. Les études révèlent que les adultes ayant des tics présentent un mode de planification de l'action qui augmente l'activation sensori-motrice et la tension musculaire (O'Connor et al., 2016b; O'Connor et al., 2008). Les tics permettent temporairement de relâcher la tension musculaire, par un processus d'autorégulation sensori-motrice, mais ceci tend à renforcer le cycle des tics à moyen terme. Ainsi, la thérapie cognitive-comportementale et psychophysiologique (CoPs) est issue de ce modèle. Cette thérapie vise une restructuration globale du comportement et une rééducation de la pensée liée à la planification du mouvement et conséquemment, une diminution des tics (O'Connor et al., 2017). Les études montrent de bons résultats quant à la diminution des tics, autant chez les adultes (O'Connor et al., 2001b; O'Connor et al., 2009; O'Connor et al., 2016b) que chez les enfants (Leclerc et al., 2016a; Leclerc et al., 2016b).

### **1.3.2. Traitements pharmacologiques**

À l'heure actuelle, les lignes directrices canadiennes reconnaissent deux grandes catégories de traitement du SGT, soit la pharmacothérapie et les thérapies cognitives et/ou comportementales. Les principaux médicaments utilisés pour traiter le SGT sont les neuroleptiques, qui agissent sur le système dopaminergique, et les agonistes des récepteurs alpha-2, qui agissent sur le système noradrénergique (Gilbert et Jankovic, 2014). Bien que peu utilisés, les neuroleptiques typiques, comme l'halopéridol ou le pimozide, sont les médicaments les plus efficaces pour traiter les tics. Ils permettent une diminution des tics avoisinant les 50 % à 60 % (Pringsheim et Marras, 2009; Scahill et al., 2006). Par contre, ces médicaments peuvent entraîner certains effets secondaires indésirables, comme une prise de poids, une hyperprolactinémie, ou des symptômes extrapyramidaux (Eddy et al., 2011). Leur utilisation n'est donc recommandée que comme traitement de troisième ligne pour les cas sévères (Pringsheim et al., 2012). Les neuroleptiques atypiques, comme la rispéridone ou l'aripiprazole, constituent des traitements de secondes lignes (Pringsheim et al., 2012). Ils ont une efficacité moyenne de l'ordre de 40 % à 50 % (Budman et al., 2008; Scahill et al., 2006), et sont moins à risque d'induire des symptômes

extrapyramidaux que les neuroleptiques typiques. Ils ont toutefois d'autres effets secondaires potentiels, comme la prise de poids, la sédation, l'hypotension et les effets métaboliques indésirables (Budman, 2014). Puisqu'ils induisent des effets secondaires moins importants que les neuroleptiques, les agonistes des récepteurs alpha-2 constituent souvent le traitement pharmacologique de première ligne employé par les cliniciens (Pringsheim et al., 2012). Parmi cette catégorie de médicaments, les plus utilisés pour traiter le SGT sont la clonidine et la guanfacine. Ces deux médicaments induisent une diminution moyenne des tics d'environ 35 % (Scahill et al., 2006).

### **1.3.3 Traitements alternatifs et émergents**

Bien que les thérapies cognitives et/ou comportementales et la pharmacothérapie soient les deux principaux types de traitement utilisés en clinique, il existe de plus en plus d'études visant à approfondir les connaissances relatives à certains traitements alternatifs. Ces interventions sont généralement recommandées seulement lorsque les individus sont résistants aux traitements plus traditionnels, mais elles pourraient éventuellement être de plus en plus utilisées en combinaison avec les traitements de première ligne. Par exemple, la recherche au sujet des cannabinoïdes suggère qu'ils pourraient constituer un traitement prometteur pour le SGT (Muller-Vahl, 2013). Une revue systématique des études dans lesquelles du  $\Delta$ -9-tétrahydrocannabinol (THC) avait été administré (sous forme de gélule) pour traiter les symptômes du SGT rapporte effectivement une diminution des tics induite par la prise de THC (Curtis et al., 2009). Toutefois, cette revue ne comprenait que deux études, qui incluaient collectivement 28 individus. Bien que ces résultats soient encourageants, davantage d'études seront nécessaires avant que le THC puisse être considéré comme un traitement de première ligne. Deux récentes études de cas rapportent également que le nabiximols, qui est composé à parts égales de THC et de cannabidiol (CBD), permettrait une diminution significative des tics chez des individus qui étaient autrement résistants aux divers traitements traditionnels (Kanaan et al., 2017; Trainor et al., 2016). La légalisation récente du cannabis au Canada devrait grandement favoriser la poursuite de travaux de recherche pour évaluer l'efficacité de divers cannabinoïdes quant au traitement du SGT.

La stimulation cérébrale profonde est un traitement estimé efficace pour traiter le SGT, mais hautement invasif. Elle consiste à implanter un stimulateur ainsi que des électrodes dans le cerveau pour en stimuler certaines parties (Kringelbach et al., 2007). Dans le cadre du traitement du SGT, les régions les plus souvent visées sont le thalamus et le globus pallidus interne (Baldermann et al., 2016; Coulombe et al., 2018). L'efficacité de la stimulation cérébrale profonde a été démontrée chez les enfants (Coulombe et al., 2018) et les adultes (Baldermann et al., 2016). Toutefois, il est suggéré de procéder avec précaution avant de choisir cette option pour traiter les enfants, étant donné la possibilité de diminution graduelle des tics au cours du développement (Coulombe et al., 2018).

D'autres techniques de neurostimulation moins invasives, comme la stimulation transcrânienne par courant direct (STCD) ou la stimulation magnétique transcrânienne (SMT), pourraient aussi avoir des effets bénéfiques pour les symptômes du SGT. Jusqu'à présent, il n'existe que quelques études de cas relatives à l'utilisation de la STCD pour traiter le SGT. Quelques-unes de ces études font état de diminution des tics moteurs et sonores à la suite du traitement avec la STCD (Carvalho et al., 2015; Eapen et al., 2017; Mrakic-Sposta et al., 2008). Toutefois, Behler et al. (2018) n'ont identifié des effets marginalement positifs que chez un des trois individus chez qui ils ont appliqué la STCD. Des différences entre les études sont aussi observées quant à la SMT. Certaines études lui ont trouvé des effets bénéfiques, qui pouvait perdurer quelques mois après le traitement (Kwon et al., 2011; Le et al., 2013; Mantovani et al., 2006). Toutefois, d'autres études ont trouvé des résultats contradictoires (Landeros-Weisenberger et al., 2015; Munchau et al., 2002). Il semble que la SMT soit plus efficace chez les jeunes ayant un TDAH et/ou un TOC concomitant au SGT. De plus, l'aire motrice supplémentaire semble être une meilleure cible que le cortex moteur ou prémoteur (Grados et al., 2018). Ainsi, les techniques de neurostimulation non invasives comme la SMT ou la STCD semblent offrir un certain potentiel relatif au traitement du SGT. Toutefois, davantage d'études utilisant un design expérimental plus complet (p. ex., grand échantillon, essai randomisé) seront nécessaires pour mieux évaluer l'impact de ces techniques sur la symptomatologie du SGT (Munchau et al., 2002).

Bien que plusieurs traitements soient efficaces pour diminuer les tics, il semble y avoir une certaine limite à la proportion de tics que l'on peut traiter de cette manière. À l'exception de certains neuroleptiques typiques, qui ne sont qu'utilisés comme traitement de troisième ligne, il n'y a pas de traitement qui démontre une diminution moyenne des tics supérieure à 50%. De plus, les tics semblent diminuer naturellement au fil du temps, mais ils demeurent un problème pour une bonne proportion d'adultes. Il serait donc très pertinent de développer des marqueurs cognitifs et physiologiques qui permettent de bien suivre l'évolution des symptômes.

## **1.4. Neuropsychologie du syndrome de Gilles de la Tourette : atteintes globales ou spécifiques?**

En plus des études ayant investigué les fonctions cérébrales chez les patients atteints du SGT, la recherche en neuropsychologie a produits d'importantes retombées<sup>2</sup>. Toutefois, il existe plusieurs incohérences au sein de la littérature, qui peuvent être causées par plusieurs facteurs confondants, dont l'importante hétérogénéité quant aux symptômes et aux troubles associés qui n'est pas systématiquement contrôlée dans les études en neuropsychologie du trouble des tics. Démêler les nombreux troubles comorbides qui se superposent aux tics constitue donc le principal défi pour bien

---

<sup>2</sup> Cette section est une traduction de plusieurs segments de l'article suivant : Morand-Beaulieu et al. (2017b).

comprendre la neuropsychologie du trouble des tics. Par exemple, le TDAH et le TOC dont tous les deux rapportés chez aux moins 20% des patients atteints du SGT (Rizzo et al., 2014; Scharf et al., 2012), mais pourrait être encore plus fréquent au sein des échantillons cliniques (Freeman, 2007). Ces troubles associés pourraient être liés à davantage de déficits neurocognitifs, de problèmes comportementaux, et de troubles d'apprentissage (Rizzo et al., 2014). Ainsi, une explication pour les incongruités entre les études neuropsychologiques du SGT pourrait être l'exclusion ou non des patients ayant des troubles comorbides, ainsi que la manière dont ces troubles ont été évalués et diagnostiqués. Un autre facteur pouvant influencer considérablement les résultats des études neuropsychologiques est l'inclusion fréquente des patients sous médication psychiatrique (Chappell et al., 1995; Sallee et al., 1994). D'autres traitements, comme la TCC ou la stimulation cérébrale profonde, peuvent également affecter les fonctions cognitives (O'Connor et al., 2008; Schoenberg et al., 2015). De plus, étant donné son impact sur la maturation du cerveau et l'expression des symptômes, l'âge des patients pourrait également expliquer certaines différences entre les études. Finalement, puisque le SGT est plus commun chez les hommes que chez les femmes, et puisque les hommes sont plus susceptibles de présenter des haut taux de comorbidités, le sexe pourrait également constituer un facteur confondant ayant un impact sur les fonctions cognitives des patients (Schuerholz et al., 1998).

#### **1.4.1. Capacités intellectuelles**

En dépit du fait qu'on croit depuis longtemps que les patients atteints du SGT ont une intelligence normale (Como, 2001), une récente étude de cohorte conduite au Danemark a rapporté un QI global réduits chez des enfants atteints du SGT (Debes et al., 2011b). Dans cette étude, un QI plus bas était associé avec un début des tics plus précoce et une présence accrue de troubles comorbides. Khalifa et al. (2010) ont également rapporté un QI verbal et de performance légèrement sous la moyenne dans une étude épidémiologique d'enfant d'âge scolaire. Ils ont également noté des variations importantes quant aux QI global, allant du retard mental jusqu'à deux écarts-types au-dessus de la moyenne. Toutefois, le retard mental semble plutôt rare chez les patients atteints du SGT, n'ayant été rapporté que chez 4% d'entre eux (Freeman, 2007; Freeman et al., 2000). Quoiqu'il semble exister une grande variance quant aux capacités intellectuelles des patients atteints du SGT, seulement de faibles déficits sont généralement rapportés. Cette variance entre les études pourrait être en partie expliqué par la performance des patients aux tests mesurant l'intelligence, qui pourrait être gênée par la présence de tics, par une tentative de les inhiber (Erenberg, 2005) ou par certains troubles comorbides. Toutefois, des résultats contradictoires ont été rapportés quant à l'impact des troubles comorbides sur le QI des patients atteints du SGT. D'un côté, la présence du TDAH comorbide a été associé à un plus faible QI (Dykens et al., 1990; Peterson et al., 2001), alors que le TOC a été associé à un QI plus élevé (Bloch et al., 2006a; Peterson et al., 2001) chez les patients atteints du SGT. D'un autre côté, certains ont trouvé que chez les patients atteints du SGT, seulement la combinaison du TDAH et du TOC avait un impact négative sur le QI, alors que les patients qui présentaient soit un TDAH ou un TOC comorbide ne

différait pas des participants contrôles (Debes et al., 2011b). Un résultat similaire a été rapporté par Khalifa et al. (2010), qui n'a pas trouvé d'impact négatif du TDAH sur le QI global des patients atteints du SGT. Ces résultats contradictoires pourraient émerger de l'utilisation de différentes méthodes pour mesurer le QI. L'âge pourrait également être un facteur confondant, étant donné qu'une apparition précoce des tics est associée à un QI plus bas (Debes et al., 2011b). De plus, il semble que la recherche sur les capacités intellectuelles des patients atteints du SGT ait uniquement été conduite chez des enfants et des adolescents. Ainsi, la situation concernant les capacités intellectuelles des adultes atteints du SGT est plutôt floue. Il est possible que les différences observées durant l'enfance s'estompent à l'âge adulte. De futures études devraient donc s'intéresser à l'impact de l'âge sur les capacités intellectuelles des patients atteints du SGT.

### **1.4.2. Attention**

L'attention est un construit multidimensionnel qui peut difficilement être conceptualisé en tant qu'entité. Elle est basée sur l'existence de plusieurs processus de sélection. Ces sous-systèmes sont responsables de différentes fonctions, qui sont interconnectées selon les concepts d'orientation de l'attention, d'attention sélective, divisée, et soutenue (Gray et al., 2016; Semrud-Clikeman et Kutz, 2005). Puisque le TDAH se retrouve chez un bon nombre de patients atteints du SGT (Freeman, 2007; Scharf et al., 2012), l'étude des capacités attentionnelles constitue un champ fort pertinent.

#### **1.4.2.1. Orientation de l'attention**

L'orientation de l'attention implique la capacité à diriger l'attention vers une certaine localisation et de la réorienter vers une nouvelle localisation (Tsal et al., 2005). Peu d'études ont étudié cette fonction chez des patients atteints du SGT, ce qui limite les conclusions qu'on peut tirer. L'une d'elles a démontré que dans une tâche d'écoute dichotique, les enfants et adolescents atteints du SGT ne diffèrent pas des participants contrôles quant à l'habileté d'orienter l'attention vers les stimuli portés à l'oreille droite. Toutefois, leur performance diminuait pour les stimuli portés à l'oreille gauche, suggérant une altération du fonctionnement du corps calleux chez ces patients (Plessen et al., 2007). Cependant, cette étude ne comprenait que des garçons âgés de 7 à 19 ans et son échantillon était plutôt petit ( $n = 20$ ), limitant ainsi sa généralisabilité. Dans la modalité tactile, les adultes atteints du SGT ne semblent pas avoir de difficulté à orienter leur attention vers une cible (Georgiou et al., 1998; Howells et al., 1998), mais ils sont toutefois plus lents que les participants contrôles lorsqu'il doivent réorienter leur focus attentionnel (Georgiou et al., 1996).

#### **1.4.2.2. Attention sélective**

L'attention sélective peut être définie comme la capacité de se concentrer sur l'information pertinente et d'ignorer l'information non-pertinente (Tsal et al., 2005). Bien que l'orientation de l'attention et l'attention sélective sont parfois utilisées de manière interchangeable, il peut être bénéfique de les

différencier, étant donné que ces deux fonctions recrutent des régions cérébrales différentes (Corbetta et al., 1995; Shalev et al., 2009). Aussi, l'orientation de l'attention ne requière que la détection des stimuli, alors que l'attention sélective requière également l'identification des stimuli (Tsal et al., 2005). Le test d'attention D2 mesure principalement les capacités d'attention soutenue, mais fournit également de l'information pertinente par rapport aux capacités d'attention sélective, via la capacité des participants à focaliser leur attention vers les stimuli pertinents et les sélectionner (Bates et Lemay, 2004). Chez les enfants atteints du SGT, peu d'études ont utilisé cette tâche, mais il semble que leur performance soit normale (Oades, 2000).

Dans un petit échantillon d'adultes atteints du SGT et du TOC, Muller et al. (2003) ont trouvé un plus grand nombre de faux positifs durant la tâche d'attention D2. Toutefois, cette performance était contrebalancée par un nombre réduit d'erreurs d'omission, suggérant une performance plus lente mais plus précise. Dans une autre tâche du même type, qui incluait des variantes simple et complexe, les adultes atteints du SGT tendaient à démontrer des réponses plus lentes dans la condition la plus complexe (Channon et al., 1992). Dans un paradigme de clignement attentionnel (*attentional blink paradigm*), Georgiou-Karistianis et al. (2006) ont montré qu'il existait une préservation des capacités d'attention sélective chez les adultes atteints du SGT. Toutefois, ces patients avaient tendance à faire davantage d'erreurs d'intrusions post-erreurs, suggérant une certaine irrégularité du fonctionnement cognitif au sein du SGT (i.e. des stratégies différentes pour récupérer l'information ou l'intégrer), plutôt qu'une atteinte attentionnelle ou motrice en soi. Ces résultats suggèrent que des processus cognitifs allant au-delà des capacités d'attention sélective, comme une diminution de la surveillance des erreurs (*error monitoring*) ou de la vitesse du traitement de l'information, pourraient être déficitaires chez les patients atteints du SGT. Par contre, il faut considérer l'âge des patients et leurs comorbidités pour obtenir un portrait clair des capacités d'attention sélective au sein du SGT.

#### **1.4.2.3. Attention partagée**

L'attention partagée réfère à l'habileté à optimiser l'allocation des ressources en réponse aux demandes de l'environnement (Hahn et al., 2008). Les tâches utilisées pour mesurer cette capacité impliquent généralement des stimuli provenant de différentes dimensions ou modalités (Bennett et Flach, 1992). Dans la tâche *Auditory Consonant-Trigram*, les enfants atteints du SGT tendent à démontrer une moins bonne attention divisée que les enfants atteints du TOC ou les participants contrôles (Chang et al., 2007). Dans d'autres études utilisant des paradigmes à double tâche, des déficits ont généralement été trouvés chez des enfants atteints du SGT et du TDAH (Greimel et al., 2011) ou chez des enfants atteints du SGT et de plusieurs comorbidités (De Monte et al., 2007), mais pas chez les enfants atteints uniquement du SGT.

Chez les adultes atteints du SGT, Johannes et al. (2001b) a trouvé des déficits durant une double tâche, déficits qui étaient spécifiques aux stimuli auditifs lorsque des stimuli visuel conflictuels étaient présentés de manière concurrente. Toutefois, les patients atteints du SGT présentant un TDAH ou un TOC comorbide n'étaient pas exclus de cette étude. Une autre étude portant sur un petit échantillon d'adultes atteints à la fois du SGT et du TOC a démontré que ceux-ci présentaient des capacités d'attention partagée intactes (Muller et al., 2003). Ainsi, alors que le TOC ne semble pas être associé à des déficits d'attention partagée. Toutefois, chez les patients atteints du SGT, la présence concomitante d'un TDAH pourrait causer de tels déficits.

#### **1.4.2.4. Attention soutenue**

L'attention soutenue peut être conceptualisée en tant que la capacité à maintenir son attention sur une longue période, dans le but de détecter certains événements (Tsal et al., 2005). Cette fonction est souvent mesurée avec le *Continuous performance test* (CPT). Ainsi, les erreurs d'omissions durant un CPT peuvent fournir de l'information précieuse par rapport aux capacités d'attention soutenue chez les patients atteints du SGT. Également, des erreurs d'omissions sont associées à de moins bonnes capacités de suppression des tics (Woods et al., 2008b).

Des déficits d'attention soutenue, mesurés par le nombre d'erreurs d'omission durant un CPT, ont souvent été rapportés chez des enfants atteints du SGT (Greimel et al., 2011; Huckeba et al., 2008; Oades, 2000; Rasmussen et al., 2009; Sherman et al., 1998; Shin et al., 2001; Sukhodolsky et al., 2010). Des temps de réaction plus lents ont également été rapportés (Greimel et al., 2011; Lin et al., 2012). Il est possible que ce soit les troubles comorbides qui affectent cette capacité, puisqu'une attention soutenue normale a souvent été rapportée chez des enfants atteints uniquement du SGT (Mahone et al., 2002; Schultz et al., 1998; Shin et al., 2001; Sukhodolsky et al., 2010). Le TDAH comorbide pourrait être spécifiquement en cause, étant donné que les enfants atteints du SGT et du TDAH font généralement plus d'erreurs d'omission que les enfants atteints uniquement du SGT (Harris et al., 1995; Sallee et al., 1994; Sherman et al., 1998; Shin et al., 2001) et les enfants neurotypiques (Sherman et al., 1998; Shin et al., 2001; Sukhodolsky et al., 2010). Toutefois, quelques études ont trouvé des résultats contraires, soit une performance normale dans des tâches d'attention chez des enfants atteints du SGT et du TDAH (Greimel et al., 2008; Mahone et al., 2002; Rothenberger et al., 2000; Schultz et al., 1998). Le TOC pourrait également être en cause, puisque davantage d'erreurs d'omissions ont été rapportées chez des enfants atteints à la fois du SGT et du TOC que chez ceux atteints uniquement du SGT (Lucke et al., 2015). De plus, les auteurs de cette étude ont rapporté qu'un diagnostic additionnel de TDAH empirait leur performance attentionnelle. En utilisant un modèle factoriel 2X2, Uebel-von Sandersleben et al. (2017) ont démontré que l'attention soutenue était altérée par le facteur TDAH, mais pas par le facteur SGT. Toutefois, certains déficits quant aux capacités d'attention soutenue ont été trouvés chez des enfants atteints uniquement du TDAH (Sherman et al., 1998), suggérant ainsi que certains

problèmes attentionnels pourraient être inhérents au SGT. Toutefois, la littérature scientifique semble confirmer le rôle du TDAH dans la potentialisation des déficits attentionnels des enfants atteints du SGT.

Chez les adultes atteints du SGT, peu d'études se sont attardées aux capacités d'attention soutenue. Des taux d'erreurs d'omission normaux durant un CPT (Matsuda et al., 2012) et un test d'attention D2 ont été rapportés (Muller et al., 2003). Toutefois, des déficits ont été trouvés dans une tâche d'attention beaucoup plus complexe (Channon et al., 1992). Finalement, Georgiou et al. (1998) ont rapporté des déficits d'attention soutenue durant une tâche vibrotactile. Le peu d'études ayant abordé les capacités d'attention soutenue chez les adultes atteints du SGT empêche de poser des conclusions claires par rapport à l'état de cette fonction chez ces patients. Il est possible que certains déficits soient toujours présents à l'âge adulte, mais davantage de recherche est nécessaire.

#### **1.4.2.5. Capacités attentionnelles des patients atteints du SGT**

Globalement, la littérature existante suggère que les patients atteints du SGT présentent certains déficits attentionnels. Ces déficits pourraient toutefois être causés par les tics ou par des efforts pour les supprimer (Erenberg, 2005). Il semble que le TDAH pourrait venir brouiller les cartes quant aux capacités attentionnelles des patients atteints du SGT. Ainsi, une performance attentionnelle normale a été rapportée chez des patients qui n'étaient pas atteints d'un TDAH comorbide, autant pour l'attention sélective (Oades, 2000), partagée (De Monte et al., 2007; Greimel et al., 2011), et soutenue (Mahone et al., 2002; Schultz et al., 1998; Shin et al., 2001; Sukhodolsky et al., 2010). Ainsi, la présence du TDAH chez les patients atteints du SGT pourrait s'accompagner de déficits attentionnels accrus. Toutefois, l'impact du TOC comorbide est encore peu compris. Une performance normale au CPT a été rapportée chez des patients atteints du TOC (Lee et al., 2009; Millierey et al., 2000), mais Lucke et al. (2015) ont suggéré que des déficits d'attention soutenue pourraient représenter un marqueur important de la combinaison SGT+TOC. Les pensées intrusives pourraient altérer les capacités attentionnelles des patients atteints à la fois du SGT et du TOC, mais davantage de données sont nécessaires pour corroborer cette hypothèse.

La complexité des tâches utilisées pourrait expliquer certaines différences entre les études. Par exemple, une performance attentionnelle normale a été trouvée avec la version classique de la tâche d'attention D2 (Oades, 2000), mais des déficits ont été rapportés avec une version plus complexe de cette tâche (Channon et al., 1992). Aussi, l'inclusion de patients prenant une médication pour traiter leurs symptômes pourraient venir mélanger le tout, étant donné que la guanfacine semble diminuer les erreurs d'omissions chez des patients atteints à la fois du SGT et du TDAH (Chappell et al., 1995).



### 1.4.3. Mémoire

La mémoire est une capacité qui nous permet d'encoder, d'emmagasiner et de récupérer une certaine quantité d'information. Le modèle contemporain de la mémoire divise cette dernière en mémoire de travail à court-terme et mémoire à long terme (Atkinson et Shiffrin, 1968; Baddeley et Warrington, 1970; Cowan, 2008; Squire, 2009). La mémoire de travail permet d'amasser de l'information pour une courte période, allant de quelques secondes à quelques minutes. La mémoire à long terme permet de conserver l'information pour une période beaucoup plus longue, allant de quelques jours à plusieurs années. Plusieurs études ont suggéré de possibles déficits de mémoire chez les patients atteints du SGT, autant par rapport à la mémoire de travail qu'à la mémoire à long terme.

#### 1.4.3.1. Mémoire de travail

Les enfants et les adolescents atteints du SGT semblent avoir une mémoire de travail intacte, tel que démontré par une performance normale aux tests d'empan de chiffres à l'endroit et à rebours (Chang et al., 2007; Church et al., 2009b; Termine et al., 2016), à la tâche de type *n-back* (Crawford et al., 2005), au test d'appariement différé (*Delayed matching to sample*) (Rasmussen et al., 2009) et durant un test d'auto-ordonnement (*Self-ordered pointing*) (Verté et al., 2005).

La présence d'un TDAH comorbide pourrait altérer les capacités de mémoire de travail, étant donné que les enfants atteints à la fois du SGT et du TDAH présentent une moins bonne performance aux tests d'empan de chiffres à l'endroit et à rebours que les enfants atteints uniquement du SGT (Yeates et Bornstein, 1994). Dans la même veine, Termine et al. (2016) ont démontré un déficit quant à l'empan de chiffres à l'endroit chez des enfants atteints du SGT et du TDAH, mais pas chez ceux uniquement atteints du SGT. Toutefois, une étude a trouvé des déficits quant à l'empan de chiffre à l'endroit chez des enfants atteints du SGT uniquement (De Monte et al., 2007), ce qui suggère que certains déficits de mémoire de travail pourraient exister chez certains patients non-comorbides. Par contre, l'échantillon à l'étude était plutôt petit ( $n = 11$ ). Il est donc difficile de tirer des conclusions claires à ce point-ci.

La mémoire de travail visuospatiale pourrait être atteinte chez les enfants atteints du SGT, tel que suggéré par un moins bon empan spatial et une performance diminuée à la tâche de type *8-box*, (un sous-test de la *Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery*; CANTAB) (Lin et al., 2012; Rasmussen et al., 2009). Toutefois, une performance normale a été rapportée quant à l'empan de Corsi (Verté et al., 2005), la tâche de rétention visuelle de Benton (Verté et al., 2005), et le test *Finger windows* (un sous test *Wide Range Assessment of Memory and Learning*; WRAML) (Chang et al., 2007). Finalement, la performance au test de séquence de lettres et chiffres n'est pas diminuée chez les patients atteints du SGT (Drury et al., 2012). Cela pourrait toutefois s'expliquer par le fait qu'une importante partie de la variance de ce test est expliquée par la performance au test d'empan de chiffre, alors que seulement une petite partie est reliée à la mémoire de travail visuospatiale (Crowe, 2000).

Chez les adultes atteints du SGT, la mémoire de travail semble être intacte, tel qu'indiqué par une performance normale aux tests d'empan de chiffres à l'endroit et à rebours (Goudriaan et al., 2006; Stebbins et al., 1995), à la tâche de type *n-back* (Channon et al., 2006), à la tâche d'ordonnement de chiffres (Eddy et al., 2010a; Eddy et al., 2014), et à la tâche d'auto-ordonnement (Goudriaan et al., 2006).

Toutefois, davantage d'erreurs d'omission durant une tâche *2-back* ont été rapportées chez des adultes atteints à la fois du SGT et du TOC (Muller et al., 2003). La comorbidité pourrait expliquer cela, étant donné que Channon et al. (2006) n'ont rapporté aucun déficit à la tâche de *n-back* chez des adultes atteints du SGT sans comorbidité, autant avant la variante *1-back* que *2-back*. Certaines études font état de mémoire de travail altérée lors de la tâche d'ordonnement de chiffres (Eddy et Cavanna, 2015; Eddy et al., 2012). Toutefois, puisqu'une de ces études incluait des patients sans comorbidité (Eddy et al., 2012), il est important de noter que les comorbidités ne peuvent donc pas être le seul facteur responsable des déficits de mémoire de travail chez les patients atteints du SGT.

En ce qui a trait à la mémoire de travail visuospatiale des adultes atteints du SGT, Channon et al. (1992) ont rapporté une performance intacte quant à l'empan de Corsi à rebours, mais certains déficits relatifs à l'empan de Corsi à l'endroit. Cependant, une performance normale a été trouvée durant le test de rétention visuel de Benton (Goudriaan et al., 2006) et le test de séquence de lettres et de chiffres (Drury et al., 2012).

Alors que la mémoire de travail semble généralement intacte chez les enfants et les adultes atteints du SGT, certaines études ont rapporté des résultats contradictoires. La sévérité des symptômes du SGT et des comorbidités pourrait expliquer certaines différences entre les études, étant donné que ces facteurs sont des bons prédicteurs des capacités de mémoire de travail (Verté et al., 2005). La sévérité des tics pourrait également être en cause. Effectivement, on a démontré que des enfants avec des tics modérés (YGTSS = 48) performaient moins bien à la tâche de *n-back* que les enfants ayant des tics moins sévères (YGTSS = 24) ou les enfants neurotypiques (Jeter et al., 2015).

#### **1.4.3.2. Mémoire à long terme verbale et non-verbale**

Certains déficits de mémoire non-verbale ont été rapportés au sein du SGT. En effet, une moins bonne performance au rappel immédiat ou différé à la figure de Rey (Osterrieth, 1944; Rey, 1941) a été rapportée au sein du SGT, à la fois chez des enfants (Bloch et al., 2006b; Jovic et al., 1996; Shin et al., 2003) et des adultes (Gruner, 2009; Lavoie et al., 2007). Ces découvertes pourraient être reliées à d'autres processus collatéraux, comme les déficits visuospatiaux et visuomoteurs qu'on retrouve parfois chez les patients atteints du SGT, et qui pourraient interférer avec la performance de rappel à la figure de Rey. Ces déficits de mémoire non-verbale pourraient aussi impliquer certaines dysfonctions de l'hémisphère droit, puisque les patients avec de telles altérations présentent souvent une performance

diminuée à la figure de Rey (Antshel et al., 2008). Cela serait cohérent avec certaines anomalies quant à la latéralisation cérébrale souvent observées chez les patients atteints du SGT, qui résulteraient d'atteintes striatales (Hyde et al., 1995; Lanser et al., 1993). De plus, Channon et al. (2003b) ont rapporté une tendance vers une moins bonne performance au sous-test de reproduction visuel de la *Wechsler Memory Scale* chez des enfants atteints du SGT. Toutefois, certaines incohérences existent ici aussi, alors que Chang et al. (2007) ont trouvé une performance de rappel de la Figure de Rey intacte chez des enfants atteints du SGT.

Quant à la mémoire verbale, celle-ci ne semble pas être affectée au sein du SGT. Par exemple, des enfants atteints du SGT ont présenté une performance moyenne au *California Verbal Learning Test for Children* (CVLT-C; Delis et al., 1987) (Chang et al., 2007) et durant un test de rappel d'histoires (Channon et al., 2003b). Toutefois, en dépit de résultats globaux similaires au CVLT-C chez des enfants atteints du SGT et des enfants neurotypiques, Mahone et al. (2001) ont trouvé davantage d'erreurs d'intrusion au sein du groupe de patients atteints du SGT. Ce résultat semble logique, étant donné que les erreurs d'intrusion sont liées à de faibles capacités d'inhibition (voir section 1.6). Une tendance vers une moins bonne performance au *Rey Auditory Verbal Learning Test* (RAVLT; Rey, 1941, 1964; Schmidt, 1996) a également été trouvée chez des enfants atteints du SGT (Channon et al., 2003b). De manière similaire, une performance intacte au CVLT a été trouvée chez des adultes atteints du SGT (Lavoie et al., 2007). Toutefois, d'autres études ont démontré des déficits dans un test de liste de mots (Stebbins et al., 1995) ainsi que dans un test de rappel d'histoires (Channon et al., 2003a).

Ces résultats suggèrent que certains déficits de mémoire non-verbale pourraient être présents chez les patients atteints du SGT, et qu'ils pourraient être liés à une dysfonction de l'hémisphère droit, bien que cela reste à être démontré. En ce qui a trait à la mémoire verbale, il y a beaucoup d'incohérence entre les études, qui est possiblement causée par les différents tests utilisés pour évaluer cette fonction. Il y a aussi peu de données probantes, ce qui empêche de trouver des conclusions claires.

#### **1.4.3.3. Mémoire de reconnaissance**

Peu d'études ont abordé le sujet de la mémoire de reconnaissance au sein du SGT. Une étude a démontré que les enfants atteints du SGT avaient une moins bonne performance que les enfants neurotypiques au sous-test de mémoire de reconnaissance spatiale de la CANTAB (Rasmussen et al., 2009). Les enfants atteints du SGT semblaient également avoir une performance réduite au sous-test de reconnaissance de motifs, bien que ces résultats n'aient pas atteint de seuil de significativité (Rasmussen et al., 2009). En utilisant les mêmes tests, Watkins et al. (2005) ont trouvé des déficits de mémoire de reconnaissance spatiale et de reconnaissance des motifs chez des adultes atteints du SGT. En ce qui a trait à la mémoire de reconnaissance verbale, la reconnaissance des mots semblent être préservée chez les adultes atteints du SGT (Stebbins et al., 1995). Comme c'est le cas pour la mémoire

à long terme, ces résultats suggèrent des déficits de mémoire pour le matériel non-verbal, alors que la mémoire verbale semble être intacte.

#### **1.4.3.4. Mémoire implicite**

Comme pour la mémoire de reconnaissance, très peu d'études se sont penchées sur la mémoire implicite. Une performance normale dans des tâches de complétion de mots, de lecture en miroir, et de temps de réaction en série a été trouvée chez des enfants atteints du SGT (Channon et al., 2003b). Une autre étude, utilisant une procédure de dissociation de procédés (*process dissociation procedure*), a trouvé une mémoire implicite normale chez des enfants atteints du SGT (Tan et al., 2003).

#### **1.4.3.5. La mémoire chez les patients atteints du SGT**

Globalement, les patients atteints du SGT ne semblent pas avoir de déficits majeurs relatifs à leurs capacités mnésiques. Certaines études ont suggéré de possibles déficits de mémoire non-verbale, mais cela demeure à confirmer. Les autres sous-composantes de la mémoire, comme la mémoire de travail et la mémoire implicite, semblent être intactes au sein du SGT. Toutefois, certains facteurs confondants, comme la comorbidité ou la sévérité des tics, pourraient entraîner des déficits mnésiques chez certains patients.

### **1.4.4. Fonctions motrices et cognition spatiale**

La présence de déficits moteurs semble évidente au sein du SGT, étant donné le caractère moteur des symptômes de tics (O'Connor et al., 2016b; Robertson, 2008). Toutefois, les fonctions motrices ne sont pas toutes atteintes de la même façon chez ces patients. Des études récentes ont découvert une suractivation chronique des régions cérébrales associées à la génération des tics (Bohlhalter et al., 2006) et à l'exécution et l'inhibition motrice (Morand-Beaulieu et al., 2015; Thibault et al., 2009) chez des patients atteints du SGT, ce qui pourrait interférer avec les capacités motrices et l'exécution des mouvements volontaires.

#### **1.4.4.1. Fonctions motrices**

Les résultats concernant les fonctions motrices des patients atteints du SGT sont parfois contradictoires. Chez les enfants atteints du SGT, certaines études ont rapporté une performance normale au *Purdue Pegboard* (Buse et al., 2012; Sukhodolsky et al., 2010), tâche qui évalue la dextérité fine et globale ainsi que la coordination (Tiffin et Asher, 1948). Toutefois, Bloch et al. (2006b) ont rapporté que des enfants atteints du SGT présentaient une performance se situant à près d'un écart-type sous la moyenne de la population générale et qu'un déficit à cette tâche avec la main dominante prédisait une plus grande sévérité des tics à l'âge adulte. Une moins bonne performance a également été trouvée chez des enfants atteints de tics sévères, en comparaison avec des enfants atteints de tics moins importants (Randolph et al., 1993). Dans le test du *Grooved Pegboard*, qui évalue aussi la dextérité fine,

certaines études ont rapporté une moins bonne (Bornstein, 1990) ou une tendance vers une moins bonne (Brookshire et al., 1994) performance chez des enfants atteints du SGT. Il semble qu'il n'y ait qu'une seule étude ayant utilisé le test de *rotor pursuit* et la tâche de dessin en miroir chez des enfants atteints du SGT, et celle-ci a rapporté une performance normale dans les deux tâches (Marsh et al., 2005). Peu d'études ont évalué la vitesse motrice à l'aide du test de *finger tapping*, et ces dernières ont rapporté des performances normales (Bornstein, 1990; Buse et al., 2012) et diminuées (Shin et al., 2001). Durant des tâches de temps de réaction simple ou des tests mesurant la vitesse de réponse, les enfants atteints du SGT ne sont généralement pas plus lents que les participants contrôles (Lin et al., 2012; Rasmussen et al., 2009). De plus, on a rapporté des temps de mouvement plus rapides chez les enfants atteints du SGT, en comparaison avec des participants contrôles (Lin et al., 2012). Combinés à des temps de réaction normaux, cela suggère que les patients atteints du SGT sont pressés de répondre dans ce genre de tâche. Cela est cohérent avec l'impulsivité accrue souvent rapportée chez les patients atteints du SGT (Wright et al., 2012).

Chez les adultes atteints du SGT, la plupart des études font état de déficits au *Purdue Pegboard* (Abramovitch et al., 2017; Lavoie et al., 2011; Margolis et al., 2006; O'Connor et al., 2008; Schultz et al., 1998), bien qu'une performance intacte ait aussi été rapportée (Lavoie et al., 2007). Fait à noter, l'étude d'Abramovitch et al. (2017) comportait l'un des plus importants échantillons parmi les études neuropsychologiques du SGT et a rapporté que la performance des patients atteints du SGT au *Purdue Pegboard* bimanuel se situait à un écart-type sous la moyenne de la population normale. Bornstein (1991b) a trouvé une performance normale au test du *Grooved Pegboard* pour la main dominante, mais une performance diminuée pour la main non-dominante. Toutefois, une étude plus récente a rapporté une performance normale au test du *Grooved Pegboard* chez des adultes atteints du SGT (O'Connor et al., 2008). Des résultats contradictoires ont également été rapportés en ce qui a trait aux tests de stabilité de la main, alors que des performances diminuées (Neuner et al., 2012) et intactes (O'Connor et al., 2008) ont toutes deux été également rapportées. Dans la même veine, une étude récente a trouvé une performance normale au test de *rotor pursuit* et de dessin en miroir (Marsh et al., 2005), alors qu'une étude précédente avait trouvé des déficits relatifs à ces tâches (Stebbins et al., 1995). D'autres études chez des adultes atteints du SGT on fait état de performance normale à la tâche de *finger tapping* (Bornstein, 1991b; Margolis et al., 2006; Neuner et al., 2012), même lorsque les patients étaient également atteints du TOC (Muller et al., 2003). Une performance normale a également été rapportée durant une tâche de temps de réaction simple (Margolis et al., 2006).

L'usage de médication et/ou la présence de comorbidité pourrait expliquer une partie de ces différences entre les études, étant donné qu'une performance normale a été rapportée chez des patients non médicamenteux et non comorbides (Buse et al., 2012; Lavoie et al., 2007). Toutefois, certains déficits ont également été rapportés chez des patients sans aucune comorbidité (Lavoie et al., 2011). Certaines

études n'ont trouvé aucun impact de la comorbidité quant à la performance au *Purdue Pegboard* (Yeates et Bornstein, 1994), au test du *Grooved Pegboard* (de Groot et al., 1997; Yeates et Bornstein, 1994) et au test de *finger tapping* (de Groot et al., 1997). Alors qu'une performance améliorée au Purdue Pegboard a été rapportée suite à une thérapie (Lavoie et al., 2011), une étude récente a démontré que la performance à cette tâche n'était pas reliée à l'amélioration des tics suite à une thérapie chez un grand échantillon d'adultes atteints du SGT (Abramovitch et al., 2017). Cette divergence pourrait s'expliquer par l'utilisation de différentes thérapies. Alors qu'Abramovitch et al. (2017) ont utilisé le CBIT, Lavoie et al. (2011) ont utilisé la thérapie CoPs, qui vise à diminuer la suractivation sensorimotrice et la tension musculaire chroniquement élevée chez les patients atteints du SGT.

Ainsi, tel que rapporté par Kalsi et al. (2015), il est difficile de dresser un portrait clair quant aux fonctions motrices des patients atteints du SGT. L'usage de médication, la présence de comorbidité, et l'âge des patients pourraient constituer des facteurs confondants, mais des divergences demeurent même lorsqu'on prend ces facteurs en considération. La variété de tâches utilisées pour mesurer les fonctions motrices des patients atteints du SGT pourraient également expliquer certaines des différences entre les études. Il y a également lieu de se demander si les déficits qui sont rapportés par certaines études sont inhérent au SGT, ou s'ils ne résulteraient pas plutôt d'une comorbidité. D'un côté, le trouble développemental de la coordination, qui se retrouve chez 10 à 20% des enfants atteints du SGT (Freeman, 2007; Khalifa et von Knorring, 2006), pourrait notamment avoir influencé les résultats de certaines de ces études. D'un autre côté, il est aussi possible qu'un certain niveau sous-clinique de ce trouble soit inhérent au SGT. Toutefois, être atteint du SGT ne signifie pas avoir une performance motrice qui est nécessairement amoindrie. Certains athlètes de haut niveau, comme Tim Howard (soccer) et Anthony Ervin (natation), sont atteints du SGT. Ainsi, on peut penser que les déficits moteurs peuvent se situer le long d'un continuum parmi les patients, allant d'une performance sévèrement diminuée à une performance tout à fait normale. Cette hypothèse devrait cependant être testée dans de futures études.

#### **1.4.4.2. Intégration visuomotrice et capacités visuoconstructrices**

L'intégration visuomotrice, qui peut être conceptualisée comme l'habileté à combiner des informations visuelles et motrices, est souvent mesurée à l'aide du test de Beery-VMI (Beery et al., 2010). Malgré des études plus anciennes révélant des déficits chez des enfants atteints du SGT (Brookshire et al., 1994; Schultz et al., 1998), des études plus récentes suggèrent que ces patients ne démontrent pas de déficit significatif durant cette tâche (Chang et al., 2007; Huckeba et al., 2008; Sukhodolsky et al., 2010; Verté et al., 2005). Dans une étude comportant une large cohorte, Baglioni et al. (2013) ont trouvé des déficits d'intégration visuomotrice chez 16% des enfants atteints du SGT, suggérant que de tels déficits pourraient exister chez un sous-groupe de la population atteinte du SGT. Les capacités visuoconstructrices chez les enfants atteints du SGT ont également été mesurées à l'aide

de la condition de copie de la figure de Rey. Toutefois, d'importantes divergences existent, alors que des performances normales (Chang et al., 2007; Shin et al., 2003) et déficitaires (Bloch et al., 2006b; Jovic et al., 1996; Schultz et al., 1998) ont été rapportées. La présence d'un TDAH comorbide pourrait expliquer certaines divergences, étant donné qu'une meilleure performance a été démontrée chez les enfants atteints uniquement du SGT, en comparaison avec ceux atteints à la fois du SGT et du TDAH (Harris et al., 1995; Schuerholz et al., 1996).

Peu d'études ont évalué les fonctions visuoconstructrices chez les adultes atteints du SGT, mais Lavoie et al. (2007) ont rapporté une performance normale lors de la condition de copie de la figure de Rey. Toutefois, Gruner (2009) a démontré que des adultes atteints à la fois du SGT et du TOC présentaient davantage de déficits durant la condition de copie de la figure de Rey que des adultes atteints uniquement du TOC. Aussi, Randolph et al. (1993) ont rapporté que la sévérité des tics n'avait pas d'impact sur cette condition, suggérant que les tics des patients atteints du SGT ne sont pas liés à leurs capacités visuoconstructrices. Il semble donc que les troubles comorbides, plutôt que la sévérité des tics, aient un impact négatif sur les capacités visuoconstructrices.

## **1.4.5. Langage**

### **1.4.5.1. Langage expressif**

La fluence verbale, qui est conceptualisée en tant qu'habileté à récupérer de l'information verbale à partir de la mémoire épisodique, a surtout été évaluée à l'aide du *Controlled oral word association test* (COWAT; Benton et al., 1983). Ce test demande de produire, dans un intervalle de temps limité, autant de mots que possible commençant par une lettre donnée (fluence lexicale) ou appartenant à une catégorie donnée (fluence catégorielle). Le nombre de mots produits dans les deux conditions est prédit par les capacités d'actualisation de l'information, alors que le nombre de mots produits dans la condition catégorielle est spécifiquement associé à la vitesse d'accès au champ lexical (Shao et al., 2014). Cela indique donc que la fluence verbale n'est pas uniquement liée au vocabulaire, mais implique également les fonctions exécutives.

Au sein du SGT, la fluence lexicale semble préservée, tel qu'indiqué par une performance intacte à la fois chez les enfants (Church et al., 2009a; Church et al., 2009b; Harris et al., 1995; Mahone et al., 2002; Mahone et al., 2001; Verté et al., 2005) et les adultes (Eddy et Cavanna, 2014b; Goudriaan et al., 2006; Muller et al., 2003; Schoenberg et al., 2015; Stebbins et al., 1995; Watkins et al., 2005). Toutefois, certaines études ont obtenu des résultats contraires, avec des déficits de fluence lexicale présents chez les enfants (Khalifa et al., 2010) et les adultes (Eddy et al., 2012) atteints du SGT. D'autres ont fait état de faibles déficits ou de tendances vers une moins bonne performance chez les enfants (Channon et al., 2003b; Donaher, 2009). La comorbidité pourrait agir encore ici comme un facteur confondant, étant donné que les enfants atteints uniquement du SGT ont une meilleure performance que ceux atteints de

la combinaison SGT+TDAH ou SGT+TOC (de Groot et al., 1997). Toutefois, une performance intacte a également été démontrée chez des patients atteints du SGT et du TOC (Muller et al., 2003). De plus, deux études rapportent des résultats intrigants, où les patients atteints du SGT et du TDAH performaient mieux que les patients atteints uniquement du SGT et les participants contrôles (Schuerholz et al., 1996; Schuerholz et al., 1998). Toutefois, une performance déficitaire a été rapportée chez 40 adultes atteints uniquement du SGT (Eddy et al., 2012), ce qui rend le tout encore plus confondant. Il est possible que ces déficits n'existent que chez un sous-groupe de patients atteints du SGT, étant donné que 17% de l'échantillon de Zapparoli et al. (2016) présentait des déficits de fluence lexicale. Davantage d'études utilisant un bon contrôle des facteurs confondants seront nécessaires pour bien évaluer cette fonction chez les patients atteints du SGT.

Il y a moins de divergences quant à la fluence catégorielle, alors que la plupart des études rapportent une performance intacte chez les enfants (Mahone et al., 2001; Schuerholz et al., 1996; Verté et al., 2005) et les adultes (Eddy et Cavanna, 2014b; Schoenberg et al., 2015; Stebbins et al., 1995; Watkins et al., 2005; Zapparoli et al., 2016). Il semble qu'il n'y ait qu'une seule étude ayant rapporté des déficits chez des patients atteints du SGT (Khalifa et al., 2010). Dans cette étude, la performance du groupe d'enfants atteints du SGT se situait dans le plus faible quartile. Ce résultat pourrait toutefois être influencé par la présence de troubles comorbides ou la prise de médication psychiatrique, puisque 68% du groupe était atteint d'un TDAH comorbide et que 44% était médicamenté. Cela est cohérent avec d'autres études ayant trouvé des déficits de fluence catégorielle chez des enfants atteints du SGT et du TDAH (Brand et al., 2002; Harris et al., 1995). Bien qu'une étude ait trouvé que la fluence catégorielle ne soit pas liée à la sévérité des tics (Randolph et al., 1993), une étude plus récente suggère que la sévérité des symptômes du SGT est un bon prédicteur de la fluence verbale (Verté et al., 2005).

Le traitement phonologique semble également intact au sein du SGT. En comparaison avec des participants contrôles, les enfants atteints du SGT avaient une précision normale et étaient plus rapides durant une tâche de répétition de mots inventés (Dye et al., 2016). Les enfants atteints du SGT étaient également plus rapides dans une tâche de production de temps de verbes au passé et dans une tâche de dénomination d'images (Walenski et al., 2007).

Le bégaiement n'est pas fréquent chez les patients atteints du SGT, alors qu'il affecte moins de 10% des patients (Freeman, 2007). Toutefois, certains déficits mineurs relatifs à la fluidité du discours pourraient exister chez ces patients. Effectivement, les manques de fluidité typiques, comme les hésitations, les répétitions de mots et les pauses, sont plus fréquents chez les patients atteints du SGT (De Nil et al., 2005). De futures études pourraient notamment s'intéresser au lien entre ces manques de fluidité et les tics phoniques chez les patients atteints du SGT.



#### **1.4.5.2. Compréhension du langage**

Alors que le langage expressif a beaucoup été étudié chez les patients atteints du SGT, peu d'études ont abordé les capacités de compréhension du langage. Les patients atteints du SGT ne semblent pas avoir de difficulté globale avec la compréhension du langage formel, mais des difficultés à percevoir les remarques non littérales, comme les métaphores et le sarcasme, ont été rapportées (Eddy et al., 2010b). De plus, Drury et al. (2017) ont démontré que ces difficultés concernaient le sarcasme indirect (lorsqu'une remarque diffère de son sens littéral, mais n'y est pas directement opposée), plutôt que le sarcasme direct (lorsqu'une remarque est directement opposée à son sens littéral). Le sarcasme indirect est donc plus subtil et complexe. Les auteurs de cette étude ont mentionné que ces déficits ne seraient pas influencés par la sévérité des symptômes, la présence de troubles comorbides, ou la prise de médication. De tels déficits relatifs à la compréhension du sarcasme indirect pourraient également émerger de troubles de la cognition sociale (voir section 1.4.7).

#### **1.4.6. Fonctions exécutives**

Les fonctions exécutives sont un ensemble de processus qui facilitent l'adaptation à une situation nouvelle ou inhabituelle, pour laquelle il n'existe aucune solution préexistante. On peut les considérer comme un regroupement de processus cognitifs et d'habiletés comportementales, incluant notamment le raisonnement, la planification, la résolution de problèmes, la flexibilité cognitive et l'inhibition (Chan et al., 2008). Ces fonctions impliquent des structures préfrontales et sous-corticales, qui interagissent avec toutes les aires associatives du cerveau (Godefroy, 2003). Une connectivité anormale entre les aires motrices et les noyaux gris centraux en lien avec le contrôle cognitif et les sensations prémonitoires a été identifiée au sein du SGT (Worbe et al., 2015b) et cela pourrait avoir des répercussions quant aux fonctions exécutives des patients. Étant donné l'importance que prend l'inhibition dans la recherche sur le SGT, cette fonction sera abordée plus en profondeur dans la section 1.6.

##### **1.4.6.1. Flexibilité cognitive**

La flexibilité cognitive peut être définie comme étant la capacité à adapter ses stratégies cognitives en fonction de situations nouvelles ou inhabituelles (Moore et Malinowski, 2009). Cette fonction implique le cortex orbitrofrontal, qui joue également un rôle dans les capacités d'inhibition (Chudasama et al., 2003; Eagle et al., 2008). Le test de classement de cartes du Wisconsin (Wisconsin Card Sorting Test: WCST; Berg, 1948) est un des tests neuropsychologiques les plus utilisés pour évaluer la flexibilité cognitive. Chez les patients atteints du SGT, la plupart des études rapportent une performance normale, et ce, autant chez les enfants (Ozonoff et Jensen, 1999; Roessner et al., 2007; Schuerholz et al., 1996; Verté et al., 2005) que les adultes (Bornstein, 1991b; Channon et al., 2003a; Channon et al., 2004; Goudriaan et al., 2006; Lavoie et al., 2007; Muller et al., 2003; O'Connor et al., 2008; Yaniv et al., 2017). Toutefois, certaines études font état de déficits significatifs (Eddy et Cavanna, 2014b; Gruner et McKay, 2013; Ji et al., 2010; Matsuda et al., 2012) ou d'une tendance vers des déficits

significatifs (Guler et al., 2015) durant le WCST. Parmi les études ayant rapporté une performance normale au WCST, certaines présentaient des tailles d'effet modérées, suggérant certains déficits au sein des patients atteints du SGT (Bornstein, 1991b; Muller et al., 2003; Yaniv et al., 2017). Ces études n'avaient probablement pas la puissance statistique nécessaire pour détecter une différence inter-groupe significative. Ainsi, une récente méta-analyse de 20 études ayant mesuré la flexibilité cognitive chez des patients atteints du SGT a démontré que leur performance était bel et bien diminuée (Lange et al., 2017). Ces déficits étaient toutefois modulés par l'âge des patients, puisque l'effet inter-groupe était de grande taille chez les enfants ( $d = .70$ ), mais plutôt faible chez les adultes ( $d = .17$ ).

La partie B du *Trail making test* (TMT) peut également fournir de l'information pertinente au sujet de la flexibilité cognitive des patients atteints du SGT. Dans certaines études, les enfants et/ou les adolescents atteints du SGT performant moins bien lors de cette tâche, en comparaison avec les participants sains (Church et al., 2009a; Guler et al., 2015; Ji et al., 2010). Chez les adultes, des déficits significatifs (Channon et al., 1992; Eddy et Cavanna, 2015; Schoenberg et al., 2015) ou une tendance vers des déficits significatifs (Eddy et Cavanna, 2014b) ont aussi été rapportés. Certaines études ont également trouvé une performance normale lors de la partie B du TMT, à la fois chez les enfants (Channon et al., 2003b) et les adultes atteints du SGT (Bornstein, 1991b; Lavoie et al., 2007; Silverstein et al., 1995). Ici aussi, certaines études n'ayant pas trouvé de différence significative présentaient des tailles d'effet modérée, indiquant de possibles déficits au TMT chez les patients atteints du SGT (Bornstein et Yang, 1991; Channon et al., 2003b). Comme pour le WCST, il est possible que ces études n'aient pas eu la puissance statistique nécessaire pour détecter une différence significative.

Les tâches cognitives impliquant le *set-shifting* offrent également un point de vue intéressant sur les capacités de flexibilité cognitive. Chez les enfants atteints du SGT, des résultats contradictoires ont été rapportés. Dans le sous-test de *set-shifting* extra-dimensionnel de la batterie CANTAB, Rasmussen et al. (2009) ont trouvé des déficits, alors que Lin et al. (2012) ont trouvé une performance normale. Channon et al. (2003b) ont utilisé une tâche de *set-shifting* durant laquelle les participants devaient donner une réponse lors de la présentation d'une carte en fonction d'une règle pour le premier paquet de cartes (« oui » aux cartes rouges, « non » aux cartes noires), puis changer de règle pour le second (« oui » aux cartes de même couleur que la précédente, « non » aux cartes d'une couleur différente). Les patients atteints du SGT ne présentaient aucune difficulté durant cette tâche, qu'ils soient atteints d'un trouble comorbide ou non. Toutefois, les auteurs ont mentionné que cette tâche était plus facile que le WCST. Dans une tâche de *set-shifting* visuelle, durant laquelle les patients devaient effectuer un mouvement en fonction de la couleur des stimuli, Greimel et al. (Greimel et al., 2008; Greimel et al., 2011) n'ont rapporté aucun déficit. Il a été rapporté que les adultes atteints du SGT faisaient davantage d'erreurs que les participants sains dans une tâche de *set-shifting* attentionnelle qui incluait différentes dimensions de stimuli (forme, couleur, nombre) (Watkins et al., 2005). Dans une tâche

d'ordonnancement de nombres, où les participants doivent alterner entrer ordonner les chiffres selon leur magnitude et leur parité, les adultes atteints du SGT performaient significativement moins bien (Yaniv et al., 2017).

Les déficits de flexibilité cognitive pourraient être induits par la présence de troubles comorbides et contrôler ce facteur pourrait réduire ou éliminer les différences entre les patients atteints du SGT et les participants sains (Guler et al., 2015). Par exemple, au sein des patients atteints du SGT, les symptômes obsessionnels-compulsifs ont été associés à une moins bonne performance au WCST (Bornstein, 1991a; Gruner et McKay, 2013; Matsuda et al., 2012).

Toutefois, une performance normale au WCST a aussi été rapportée chez des patients atteints du SGT et de symptômes obsessionnels-compulsifs (de Groot et al., 1997; Muller et al., 2003), ce qui pourrait être attribuable aux petits échantillons de ces études ( $n = 14$ ). Le TDAH comorbide pourrait aussi être un facteur confondant, mais il n'y a encore aucun consensus entre les études. Par exemple, certaines études n'ont rapporté aucun impact du TDAH sur la flexibilité cognitive des patients atteints du SGT, que celle-ci soit mesurée avec le WCST (Cirino et al., 2000; de Groot et al., 1997) ou le TMT (de Groot et al., 1997). Toutefois, une meilleure performance au WCST (Harris et al., 1995) ou au TMT (Shin et al., 2001; Yeates et Bornstein, 1994) a aussi été trouvée chez des patients atteints uniquement du SGT, en comparaison avec des patients du SGT et du TDAH. De plus, Brand et al. (2002) ont trouvé une tendance vers une moins bonne performance à la partie B du TMT chez des patients atteints du SGT et du TDAH. Et selon de Groot et al. (1997), les patients atteints uniquement du SGT et ceux atteints du SGT et du TDAH présentaient une performance normale au WCST, mais que ceux atteints du SGT, du TDAH et du TOC avaient une performance diminuée. Ainsi, il semble que la présence d'un TOC comorbide diminue les capacités de flexibilité cognitive, mais la présence d'un TDAH pourrait également être problématique. La complexité des tâches utilisées pourrait aussi expliquer certaines divergences entre les études. Dans les études de Greimel et al. (Greimel et al., 2008; Greimel et al., 2011), les tâches de set-shifting ressemblent à une tâche de type *Simon task*, que les patients atteints du SGT réussissent généralement bien. Ainsi, les déficits de flexibilité cognitive pourraient apparaître à mesure que la complexité de la tâche augmente.

#### **1.4.6.2. Planification**

Les habiletés de planification réfèrent à la capacité d'organiser ses comportements dans le but de réaliser plusieurs étapes nécessaires à l'atteinte d'un objectif global (Owen, 1997). Chez les enfants atteints uniquement du SGT (Mahone et al., 2002; Ozonoff et Jensen, 1999; Verté et al., 2005) ou ceux atteints à la fois du SGT et du TDAH (Mahone et al., 2002), aucun déficit significatif n'a été rapporté concernant la performance au test de la Tour de Londres ou de la Tour d'Hanoï. Par contre, une autre étude a démontré que des patients atteints uniquement du SGT ou du SGT et du TDAH présentaient

certains déficits durant le test de la Tour de Londres (Termine et al., 2016). Cependant, les échantillons de cette étude étaient plutôt petits (SGT : n = 13, SGT+TDAH : n = 8). Alors que Mahone et al. (2002) n'ont pas rapporté de différence significative entre des enfants atteints à la fois du SGT et du TDAH et des participants contrôles, la taille d'effet entre les deux groupes était plutôt grande ( $d = .69$ ). Leur étude pourrait donc avoir manqué de puissance pour détecter cette différence de groupe. Dans le sous-test *Stockings of Cambridge* de la batterie CANTAB, qui mesure la planification spatiale, les enfants atteints du SGT résolvent moins de problèmes que les participants contrôles (Lin et al., 2012; Rasmussen et al., 2009). Toutefois, dans l'étude de Lin et al. (2012), tous les enfants présentaient un TDAH comorbide. Dans le test des six éléments, un test de planification impliquant des habiletés multitâches, une performance normale a été rapportée chez les enfants atteints uniquement du SGT, alors que ceux atteints à la fois du SGT et du TDAH performaient moins bien que les participants contrôles (Channon et al., 2003b).

Chez les adultes, des capacités de planification intactes ont souvent été rapportées, à la fois au test de la Tour de Londres (Goudriaan et al., 2006; Lavoie et al., 2007; Watkins et al., 2005) et au test de six éléments (Channon et al., 2004). Ainsi, il semble que les capacités de planification soient intactes chez les adultes atteints du SGT, alors que la situation est moins claire chez les enfants. Il semble possible que le TDAH puisse avoir un impact négatif sur les capacités de planification des patients atteints du SGT, mais des études supplémentaires seront nécessaires pour confirmer cela. Ainsi, de bonnes capacités attentionnelles semblent être nécessaires aux capacités de planification. Aussi, il semble possible que les différences observées entre les participants contrôles et les patients diminuent à mesure que ceux-ci vieillissent.

#### **1.4.6.3. Prise de décision**

Les fonctions exécutives « chaudes » (*hot cognition*) sont utilisées pour résoudre des problèmes avec une composante affective ou motivationnelle (Hongwanishkul et al., 2005), dans des domaines comme la prise de décision (Kret et Bocanegra, 2016). En revanche, les fonctions exécutives « froides » (*cold cognition*) peuvent être distinguées des fonctions exécutives chaudes par l'absence d'un affect lié au processus cognitif. De manière générale, les fonctions exécutives « chaudes » impliquent principalement l'activation du cortex préfrontal ventromédian, alors que les fonctions exécutives « froides » impliquent surtout l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral (Goel et Dolan, 2003). Ainsi, des déficits relatifs aux fonctions exécutives « chaudes » ne sont pas nécessairement accompagnés de déficits relatifs aux fonctions exécutives « froides » et vice versa (Zelazo et Carlson, 2012). Faire une telle distinction pourrait être particulièrement pertinente au sein du SGT, étant donné que leur capacités de prise de décision pourrait être influencée par une impulsivité inhérente (Wright et al., 2012).

Peu d'études ont évalué les capacités de prise de décision au sein du SGT. En comparaison avec les participants contrôles, les enfants atteints du SGT ont tendance à préférer les choix plus sécuritaires dans une version adaptée pour enfants de la tâche *Iowa Gambling Task* (IGT) (Hovik et al., 2015). Chez les adultes atteints du SGT, la performance à cette tâche est généralement intacte (Crawford et al., 2005; Goudriaan et al., 2005).

Avec les autres tâches de prise de décision, les résultats sont ambivalents. Il a été démontré que les adultes atteints du SGT présentent des déficits mineurs pour choisir l'option la moins probable dans la tâche de prise de décision de Rogers (Watkins et al., 2005). Dans la tâche de biais cognitifs, les capacités de prise de décision adaptative ne différaient pas entre les patients et les participants contrôles (Gruner, 2009). Quelques études ont également investigué l'apprentissage par renforcement au sein du SGT. On peut définir cet apprentissage comme un apprentissage par essais et erreurs visant à optimiser la prise de décision en maximisant les récompenses et en évitant le plus possibles les punitions. Une étude a comparé la performance de patients (médicamentés ou non) atteints du SGT et d'autres atteints de la maladie de Parkinson durant une tâche d'apprentissage subliminal (Palminteri et al., 2009). Ces deux conditions sont opposées en termes de symptômes et de traitements. Les patients atteints du SGT prenant un neuroleptique montraient un moins bon apprentissage des récompenses, alors que les patients atteints du SGT non médicamentés montraient un moins bon apprentissage des punitions. Ce patron était renversé chez les patients atteints de la maladie de Parkinson, soulignant l'impact de la dopamine sur l'apprentissage par renforcement. Dans une étude subséquente, le même groupe de recherche a voulu investiguer comment une récompense pouvait influencer l'apprentissage d'habiletés motrices chez les patients atteints du SGT (Palminteri et al., 2011). Ils ont d'abord démontré que les patients atteints du SGT apprenaient une nouvelle habileté motrice moins rapidement que les participants contrôles, ce qui est cohérent avec les résultats présentés dans la section 1.4.4. Ensuite, ils ont trouvé les renforcements amélioraient la performance chez les patients atteints du SGT non médicamentés, alors qu'ils avaient l'effet opposé chez ceux qui prenaient des neuroleptiques. Une autre étude a investigué les corrélats neuronaux de l'apprentissage par renforcement chez les patients atteints du SGT. Ils ont trouvé que les patients présentant un TOC concomitant au SGT avaient une activation réduite des régions cérébrales impliquées dans l'apprentissage par renforcement (cortex préfrontal ventromédian, striatum ventral), en comparaison avec les participants contrôles et les patients sans trouble concomitant. De plus, les patients qui prenaient une antagoniste de la dopamine (halopéridol, rispéridone, pimozide) avaient une activation réduite des régions impliquées dans l'apprentissage par renforcement, en comparaison avec les participants contrôles, les patients non médicamentés, et ceux prenant un agoniste partiel de la dopamine (aripiprazole). Cette étude, comme les précédentes, démontrent l'impact qu'à la modulation de la neurotransmission de la dopamine sur l'apprentissage par renforcement chez les patients atteints du SGT.

Par ailleurs, la pensée contrefactuelle, qui implique l'habileté à générer des solutions alternatives à des événements ou des actions passés, semble être intacte chez les adultes atteints du SGT (Zago et al., 2014). Un résultat similaire a aussi été trouvé par Salvador et al. (2017), qui ont démontré que l'apprentissage contrefactuel ne différait pas entre des adultes atteints du SGT non médicamenteux et des participants contrôles. Toutefois, leur étude démontre que l'aripiprazole nuisait spécifiquement à l'apprentissage contrefactuel chez les patients atteints du SGT, alors que l'apprentissage direct (action-réaction) était préservé. Cela réplique donc une précédente étude, qui démontrait que l'aripiprazole n'affectait pas l'apprentissage par renforcement chez les patients atteints du SGT (Worbe et al., 2011).

### **1.4.7. Cognition sociale**

La cognition sociale réfère aux processus cognitifs utilisés par les individus dans leurs interactions avec les autres (Frith, 2008). Elle permet un ajustement et un fonctionnement social adéquat (Penn et al., 1997). La cognition sociale implique certaines fonctions sociales de base (e.g. reconnaissance des visages, perception des émotions) ainsi que des processus d'ordre supérieur (e.g. jugement social, empathie, raisonnement moral) (Beauchamp et Anderson, 2010). Ces derniers recrutent des régions cérébrales spécialisées comme le gyrus fusiforme (Posamentier et Abdi, 2003) ainsi que des réseaux neuronaux complexes, impliquant entre autres les noyaux gris centraux et les lobes frontaux (Barrett et al., 2007). En comparaison avec d'autres domaines neuropsychologiques, la cognition sociale n'a pas été étudiée abondamment au sein du SGT, mais des résultats intéressants ont commencé à émerger au cours des dernières années. Étant donné que le SGT et les troubles du spectre de l'autisme (TSA) se retrouvent parfois en combinaison chez certains patients et qu'ils partagent certaines caractéristiques cliniques (Canitano et Vivanti, 2007), une étude récente a examiné les symptômes de TSA au sein des patients atteints du SGT (Darrow et al., 2017). Cette étude a rapporté que la fréquence de symptômes de TSA au sein du SGT (mesurée en tant que difficulté à s'engager dans des interactions sociales réciproques) était plus élevée que dans la population générale, mais comparable à ce qu'on trouve au sein d'autres troubles psychiatriques. De plus, les symptômes de TSA étaient davantage présents chez les enfants que les adultes atteints du SGT et étaient fortement corrélés à la présence d'un TOC comorbide. De tels résultats suggérant des niveaux de symptômes de TSA accrus parmi les patients atteints du SGT sont cohérents avec l'hypothèse de légers déficits au niveau de la cognition sociale.

Chez les enfants et les adolescents atteints du SGT, la réactivité sociale semble être déficitaire, ce qui suggère la présence de symptômes ressemblant à ceux du TSA chez ces patients (Guler et al., 2015), de manière cohérente avec l'étude de Darrow et al. (2017). Toutefois, ces déficits pourraient être attribuables à des tics spécifiques, des troubles comorbides ou des déficits cognitifs, plutôt qu'être des caractéristiques intrinsèques du SGT. Chez les enfants atteints à la fois du SGT et du TDAH, de légers

déficits au niveau de la reconnaissance des émotions ont été rapportés, surtout concernant les items relatifs à la colère (Drury et al., 2012).

Une récente recension des écrits a démontré que les adultes atteints du SGT présentaient de légers déficits quant à leur capacité de générer et d'évaluer des solutions pour résoudre des situations sociales complexes et qu'ils pouvaient montrer une interprétation non-conventionnelle du matériel humoristique (Eddy et Cavanna, 2013). En comparaison avec les participants contrôles, de légères différences relatives à l'interprétation des expressions faciales ont été trouvées et les stimuli impliquant des émotions conflictuelles semblent éliciter davantage de réactions non-conventionnelles. Toutefois, dans une autre étude comparant des adultes atteints du SGT et des participants contrôles, aucune différence n'a été trouvée au niveau de la reconnaissance des émotions basées sur des indices partiels (Baron-Cohen et al., 1997). Les patients atteints du SGT semblent aussi avoir un raisonnement différent durant la tâche des faux pas de Baron-Cohen (Eddy et al., 2010a). Par contre, cette étude a démontré qu'ils n'avaient pas de difficulté à comprendre les fausses croyances. Une autre étude a rapporté que la détection des faux pas semblait être déficitaire chez des adultes atteints uniquement du SGT (Channon et al., 2012). Cependant, lorsqu'ils réussissaient à correctement identifier un faux pas, ils étaient en mesure de bien l'expliquer.

De manière similaire aux enfants atteints à la fois du SGT et du TDAH, les adultes atteints uniquement du SGT avaient aussi de la difficulté avec les items relatifs à la colère dans une tâche de reconnaissance émotionnelle (Drury et al., 2012). Dans une étude récente, Rae et al. (2018) ont présenté des visages neutres et fâchés à des adultes atteints du SGT tout en enregistrant leur activité cérébrale. Pour les deux types de visages, le groupe de patients atteints du SGT présentaient une hyperactivation de l'insula, en comparaison avec le groupe contrôle. Chez les patients, les résultats démontrent une forte connectivité entre l'insula et plusieurs régions impliquées dans la génération des tics, comme les aires motrices primaires et secondaires, ainsi que la pré-aire motrice supplémentaire. Cette étude suggère donc que les patients atteints du SGT présenteraient une hypersensibilité à certains indices sociaux, comme les visages, et que cela pourrait influencer l'intensité et la sévérité des tics.

Drury et al. (2016) ont trouvé que les adultes atteints uniquement du SGT avaient davantage tendance à inhiber leur émotions que les participants sains. De plus, les adultes atteints du SGT ont tendance à hyper-mentaliser et à attribuer une volonté intrinsèque à des stimuli (Eddy et Cavanna, 2015). Eddy et al. (2015) ont utilisé l'index de réactivité interpersonnelle pour évaluer l'empathie des adultes atteints du SGT. Leurs résultats ont démontré que ces derniers étaient moins en mesure d'adopter la perspective d'autrui. Ces différences relatives à la cognition sociale n'étaient pas associées à la présence de troubles comorbides comme le TDAH ou le TOC, ce qui suggère que les déficits au niveau de la cognition sociale pourraient être intrinsèques au SGT. Toutefois, une étude a démontré que

des adultes atteints uniquement du SGT ne différaient pas des participants contrôles lors d'une tâche d'empathie émotionnelle (Channon et al., 2004).

Ces résultats, bien que parfois contradictoires, laissent croire qu'il existe à tout le moins certains déficits relatifs à la cognition sociale chez les patients atteints du SGT. Dans une récente revue de littérature, Albin (2018) a critiqué l'actuelle vision du SGT en tant que trouble des noyaux gris centraux, puisqu'elle ne permet pas d'expliquer plusieurs caractéristiques propres au SGT, comme l'apparition des tics autour de 6 ans et leur exacerbation durant la puberté, la prévalence plus élevée chez les garçons, et l'expression des tics selon un gradient rostro-caudal. Il a proposé que le SGT pourrait être un trouble issu du réseau de prise de décisions sociales (*social decision making network*), qui résulterait en plusieurs anomalies relatives aux communications sociales. Plusieurs caractéristiques du SGT sont associées à des régions ou des noyaux impliqués dans le réseau de prise de décisions sociales, comme l'amygdale et la substance grise périaqueducale. Ainsi, cette vision du SGT en tant que trouble du réseau de prise de décisions sociales ouvre plusieurs avenues de recherche quant à la cognition sociale au sein du SGT, mais a aussi des implications quant à la compréhension de la pathophysiologie du SGT.

#### **1.4.8. Difficultés et troubles d'apprentissage**

Une évaluation neuropsychologique complète comprend bien souvent l'évaluation de la présence de troubles d'apprentissage et des déficits neurocognitifs qui l'accompagnent. Bien qu'une plus faible réussite académique a souvent été rapportée parmi les patients atteints du SGT (Erenberg et al., 1987; Stefl, 1984), la relation entre le SGT et les troubles d'apprentissage demeure floue. Cela peut être en partie expliqué par le fait que les troubles d'apprentissage ont parfois été utilisés comme un synonyme de difficultés d'apprentissage. Dans cette section, le terme « difficultés d'apprentissage » fait référence à la faible réussite académique, alors que le terme « troubles d'apprentissage » fait référence à des troubles spécifiques comme la dyslexie ou la dyscalculie.

Les difficultés d'apprentissage au sein du SGT ont souvent été comprises comme étant les résultats de l'impact négatif des tics sur le fonctionnement global. Dans les classes d'éducation spécialisée, la prévalence des troubles des tics est approximativement 10 fois plus élevée que dans la population générale (Eapen et al., 2013). Dans plusieurs cas, les difficultés d'apprentissage sont associées avec des délais au niveau de l'apprentissage de nouvelles habiletés, des capacités attentionnelles diminuées, de l'hyperactivité ou d'autres troubles comportementaux ou psychologiques (Erenberg et al., 1987; Neri et al., 2017; Stefl, 1984). Les tics peuvent être intenses et distraire au point où ils empêchent le patient de garder son regard sur ce qu'il doit lire (Comings et Comings, 1985). Une étude récente a démontré que les patients atteints du SGT fréquentant l'école secondaire avaient de la difficulté à correctement effectuer leurs travaux scolaires et à contrôler leurs émotions à l'école (Wadman et al., 2016). Cette étude a également rapporté de fréquents problèmes de concentration, suggérant que



le TDAH pouvait expliquer une certaine portion des problèmes académiques des patients atteints du SGT. Un apprentissage plus lent et des problèmes d'attention ont également été rapportés parmi les élèves du secondaire atteints du SGT (Rivera-Navarro et al., 2014). Des problèmes au niveau de la lecture, de la compréhension, de l'épellation et des mathématiques ont été identifiés dans 30 à 40% des individus avec un trouble de tics (Burd et al., 1992; Erenberg et al., 1986). De plus, des déficits arithmétiques ont été trouvés chez des enfants atteints du SGT, (Brookshire et al., 1994) et ces déficits sont corrélés avec les problèmes attentionnels mesurés par un CPT (Huckeba et al., 2008). Toutefois, cette dernière étude rapporte que les enfants qui réussissent bien le CPT ne présentent pas de déficit arithmétique. Dans une récente étude sur les problèmes éducationnels au sein du SGT, il a été rapporté que plus de la moitié des patients atteints du SGT nécessitaient un quelconque support extra-éducatif et que la présence de troubles comorbides étaient associée à davantage de problèmes éducationnels (Debes et al., 2010).

Bien qu'une grande partie de la littérature sur le sujet fasse état d'un lien entre le SGT et les difficultés d'apprentissage, Cubo et al. (2013) n'ont pas trouvé d'association entre les troubles des tics et la faible performance académique dans une étude épidémiologique des enfants d'âge scolaire en Espagne. Une autre étude a également indiqué que la plupart des parents d'enfants atteints du SGT rapportaient que leur enfant avait une performance académique au-dessus de la moyenne (Wei, 2011). Il existe donc certaines divergences dans la littérature, mais il semble clair qu'une certaine proportion d'enfants atteints du SGT présente des problèmes d'ordre académique. La présence de troubles comorbides, l'utilisation de médication psychiatrique, et le rôle joué par le personnel de l'école pourraient influencer les difficultés d'apprentissage au sein du SGT. Aussi, ces divergences pourraient être expliquées par le fait que lorsque des stratégies efficaces sont mises en place dans les écoles, le potentiel académique des enfants atteints du SGT n'est pas altéré.

En ce qui a trait aux troubles d'apprentissage, leur prévalence au sein du SGT semble être spécifique aux mathématiques et à l'écriture (Como, 2001). La prévalence des troubles d'apprentissage parmi les patients atteints du SGT se situe autour de 20% (Abwender et al., 1996; Freeman, 2007), mais cette prévalence augmente parmi les patients atteints d'un TDAH comorbide (Freeman, 2007). Une étude de cohorte a démontré que 11% des enfants atteints uniquement du SGT et 31% des enfants atteints à la fois du SGT et du TDAH avaient diverses difficultés académiques qui concernaient surtout la lecture et l'écriture (Packer, 2005). Récemment, Neri et al. (2017) ont trouvé que 15% de leur échantillon d'enfants de 3 à 12 ans atteints du SGT avaient aussi un trouble d'apprentissage comorbide comme la dyscalculie, ou un trouble de lecture ou d'épellation. La présence d'un tel trouble comorbide avait aussi un effet néfaste sur le fonctionnement global des enfants. Burd et al. (2005) ont identifié cinq facteurs qui augmentaient la probabilité d'avoir un trouble d'apprentissage chez un patient atteint du SGT : être un homme, recevoir un diagnostic de SGT en bas âge, avoir peu de membres de la famille

également atteints du SGT, avoir fait face à des problèmes périnataux et avoir davantage de troubles comorbides.

Que la faible réussite académique résulte du SGT en soit ou d'un trouble d'apprentissage comorbide, il en reste beaucoup à apprendre au sujet de la relation entre le SGT et les difficultés et les troubles d'apprentissage. À ce jour, la recherche sur le sujet démontre l'importance d'évaluer la performance académique, de dépister les troubles d'apprentissage et de considérer l'impact des tics sur les capacités d'apprentissage.

#### **1.4.9. Conclusion : atteintes cognitives spécifiques**

Ainsi, il semble que les atteintes cognitives chez les patients atteints du SGT soient spécifiques plutôt que globalisées. Certains déficits ont été rapportés parmi plusieurs sphères du fonctionnement cognitif, mais ils sont parfois influencés par la présence de troubles comorbides ou sont de faible sévérité. Par exemple, des déficits attentionnels ont été démontrés chez les patients atteints à la fois du SGT et du TDAH (Greimel et al., 2011; Sukhodolsky et al., 2010) ou du SGT et du TOC (Lucke et al., 2015). Toutefois, de futures études devront confirmer si les patients atteints uniquement du SGT présentent de tels déficits ou non. De plus, en se fiant aux études rapportées ici, le profil neuropsychologique ne semble pas différer énormément entre les enfants et les adultes. Toutefois, puisque la sévérité du SGT diminue de l'enfance à l'âge adulte, la sélection d'adultes présentant toujours des symptômes significatifs parmi ces études pourrait avoir induit un certain biais par rapport au profil neuropsychologique des adultes atteints du SGT. Des études longitudinales de patients atteints du SGT pourraient apporter un point de vue intéressant sur l'évolution des fonctions cognitives de l'enfance à l'âge adulte.

### **1.5. Électrophysiologie du syndrome de Gilles de la Tourette**

#### **1.5.1. Potentiels évoqués : introduction**

De nombreux chercheurs ont utilisé les potentiels évoqués pour étudier les corrélats neuronaux des processus moteurs et cognitifs chez les patients atteints du SGT. Étant donné certains déficits cognitifs et moteurs qui caractérisent le SGT, les potentiels évoqués, qui sont issus d'un signal EEG moyenné, constituent une méthode efficace pour comprendre les fondements neuronaux de ce trouble. En moyennant l'activité EEG liée à la présentation d'un stimulus ou à une réponse motrice, nous pouvons suivre l'activité électro-corticale associée à un événement donné avec une grande précision temporelle. Cette procédure produit une série de composantes, identifiées en fonction de leur positivité ou négativité et de leur temporalité spécifique (latence en millisecondes). Ainsi, les composants ERP (N200, P300, N400, potentiels de latéralisation motrice (LRP), etc.) sont des composants endogènes associés au traitement cognitif des stimuli. Ces différentes composantes représentent l'expression en temps réel de

différentes étapes du traitement de l'information aux niveaux perceptuel, cognitif ou moteur. La latence des composantes ERP et leur séquence d'apparition permettent un suivi très précis de la synchronisation des processus cognitifs, tandis que leur amplitude représente l'allocation de ressources neuronales à des processus cognitifs spécifiques (Duncan et al., 2009). Par conséquent, les potentiels évoqués offrent une méthode d'investigation efficace pour étudier les processus cognitifs et moteurs au sein du SGT. Pourtant, en comparaison avec d'autres troubles psychiatriques, comme la schizophrénie ou l'autisme, les potentiels évoqués n'ont pas été largement utilisés chez les patients atteints du SGT. De plus, les potentiels évoqués des patients atteints du SGT ont été élicités à l'aide de divers paradigmes, entraînant certaines divergences entre les études. Dans les prochaines sections, les résultats des différentes études seront présentés, pour tenter de comprendre où se situent réellement les déficits et pour identifier les points qui demeurent à être élucidés.

### **1.5.2. P1**

La composante P1 est principalement connue pour être élicitée lors de tâches visuelles, mais on peut également la trouver lors de paradigmes auditifs. Dans ce dernier cas, elle reflète l'encodage sensoriel des attributs du stimulus auditif (Sharma et al., 1997). Sa source se situe autour du gyrus de Heschl (Godey et al., 2001). Bien qu'elle n'ait pas fait l'objet d'études approfondies, la P1 auditive semble être intacte chez les patients atteints du SGT (Brandt et al., 2017; Oades et al., 1996; Petruo et al., 2018; Surwillo, 1981).

La P1 visuelle reflète le traitement précoce des stimuli visuels et peut être modulé par l'attention ou les niveaux d'excitation (Luck, 2005). Les sources génératrices de la P1 visuelle se situent dans les gyri occipitaux moyens et fusiformes (Martínez et al., 1999). Suite à un stimulus visuel d'arrêt dans une tâche de type *stop-change*, la P1 visuelle était réduite chez les patients atteints du SGT, en comparaison avec les participants contrôles (Brandt et al., 2017). Dans une tâche de type compatibilité stimulus-réponse comportant des indices émotionnels, les enfants atteints du SGT présentaient des latences plus courtes de la P1 pour les indices liés à la colère, ce qui suggère un encodage automatique précoce de cette émotion au sein du SGT (Kalsi et al., 2018).

### **1.5.3. N1**

La composante N1 peut être mesurée à la fois dans les tâches visuelles et auditives. Comme la P1, elle est associée aux processus attentionnels précoces. Elle pourrait aussi refléter certains processus discriminants (Luck, 2005). Comme pour la P1 auditive, la N1 auditive a des générateurs situés dans le gyrus de Heschl (Godey et al., 2001). Quant à elle, la N1 visuelle possède des sources génératrices situées dans le gyrus fusiforme (Herrmann et Knight, 2001).

La N1 n'a été évaluée que quelques fois parmi les patients atteints du SGT, menant ainsi à certains résultats contradictoires. Dans une étude de cas, Surwillo (1981) a trouvé une N1 intacte durant une tâche auditive. Toutefois, ce résultat est difficilement généralisable étant donné qu'il s'agit de l'étude d'un seul patient. Dans les tâches *oddball* auditives, certaines études rapportent que la latence (Drake et al., 1992; Oades et al., 1996) ou l'amplitude (Oades et al., 1996) de la N1 est intacte, tandis que d'autres ont trouvé une N1 réduite (van de Wetering et al., 1985; van Woerkom et al., 1988a; van Woerkom et al., 1994). Une N1 visuelle intacte a été identifiée dans des tâches de type flanker (Eichele et al., 2016) ou Go/No-Go (Petruo et al., 2018). Cependant, une N1 réduite suite à des stimuli visuels a été identifiée durant une tâche de contrôle cognitif, alors que la N1 élicitée par les stimuli auditifs était intacte (Brandt et al., 2017).

La présence de troubles comorbides pourrait expliquer une partie des divergences, car il a été démontré que les patients atteints du SGT+TDAH avaient un délai quant à la latence de la N1, en comparaison avec les patients atteints uniquement du SGT (Drake et al., 1992). L'inclusion de patients sous médication dans certaines études pourrait également en être en cause, car il semble que le traitement pharmacologique induise une augmentation de la N1 chez les patients atteints du SGT (van de Wetering et al., 1985).

#### **1.5.4. Négativité de discordance**

La négativité de discordance (*mismatch negativity*; MMN) et la composante P165 sont obtenues par une soustraction des stimuli rares et fréquents dans une tâche *oddball* auditive. Ils font partie d'un complexe qui comprend également la N2b et la P3b. En règle générale, un stimulus rare (ou discordant) dans une tâche *oddball* auditive provoquera une négativité au niveau des électrodes centrales, culminant autour de 200 ms (Luck, 2005). Cependant, le chevauchement entre la MMN, la P165 et la N2b peut compliquer l'évaluation de la MMN (Naatanen, 2000). Bien que les générateurs du P165 n'aient pas fait l'objet d'études approfondies, il semble que les cortex frontal et temporal soient les sources principales de la MMN (Garrido et al., 2009). Dans les tâches *oddball* auditives, les adultes atteints du SGT présentent une amplitude de la MMN similaire à celle de participants contrôles (Oades et al., 1996; van Woerkom et al., 1988a). Chez les enfants atteints du SGT+TDAH, la MMN est légèrement réduite par rapport aux participants contrôles (Rothenberger et al., 2000). Ces résultats suggèrent que la MMN est généralement intacte chez les patients atteints du SGT, mais que la présence d'un TDAH comorbide pourrait induire une atténuation de cette composante. La réduction de l'amplitude de la MMN a été clairement établie chez les patients atteints de TDAH (Cheng et al., 2016).

#### **1.5.5. N170**

La N170 est une composante liée au traitement des visages (Rossion et Jacques, 2008) et possède des sources génératrices dans de multiples zones du cerveau, telles que les gyri fusiforme,

lingual, temporal inférieur ainsi que le sulcus temporal supérieur (Itier et Taylor, 2004; Shibata et al., 2002). Il n'existe qu'une étude ayant évalué la N170 chez des patients atteints du SGT. Cette étude a trouvé que des enfants atteints du SGT présentaient une latence plus courte de la N170 que des participants contrôles lorsqu'on leur présentait des visages exprimant la colère (Kalsi et al., 2018).

### 1.5.6. P2

La P2 est une composante liée à certains processus attentionnels tels que l'évaluation de la saillance des stimuli, et est en partie générée par le cortex orbitofrontal (Potts et al., 2004; Potts et Tucker, 2001). Elle généralement élicitée dans le cadre de tâches de détection de stimuli, comme la tâche *oddball*. Ainsi, la plupart des données concernant la P2 des patients atteints du SGT ont été obtenues durant ce type de tâche. Chez les enfants atteints du SGT, certaines études utilisant une tâche *oddball* ont rapporté une P2 intacte, tant sur le plan de la latence (Drake et al., 1992) que de l'amplitude (van Woerkom et al., 1994). De même, une amplitude normale a été trouvée dans une tâche de type *flanker* (Eichele et al., 2016; Eichele et al., 2017).

Une amplitude réduite de la P2 a aussi été parfois rapportée. Dans une étude de cas, un patient âgé de 13 ans démontrait une amplitude et une latence réduite de la P2 durant une tâche auditive (Surwillo, 1981). De plus, dans une tâche d'apprentissage par renforcement inverse, les enfants atteints uniquement du SGT avait une P2 moyennée par rapport à la rétroaction de plus faible amplitude, en comparaison avec des enfants atteints du SGT+TDAH ou de participants contrôles (Shephard et al., 2016b). Puisque ces patients présentaient une bonne performance durant la tâche, les auteurs suggèrent que ces derniers utiliseraient moins la rétroaction que les participants contrôles. Cela suggère que les enfants atteints uniquement du SGT ont de meilleures capacités d'apprentissage inverse que ce dernier groupe et que les enfants atteints du SGT+TDAH.

Une plus grande amplitude de la P2 ainsi qu'une amplitude réduite ont également été trouvées chez des enfants atteints du SGT (Oades et al., 1996). Ça semble être le seul cas rapporté où la P2 était de plus grande amplitude chez des patients atteints du SGT, ce qui pourrait être causé par la présence de symptômes de TDAH dans ce groupe. Effectivement, une P2 plus ample a été précédemment rapportée chez des enfants atteints du TDAH (Lazzaro et al., 2001; Senderecka et al., 2012). De manière similaire à son association avec les symptômes de TDAH, l'amplitude de la P2 a été positivement associée avec la sévérité des tics chez les enfants (Eichele et al., 2017). Ainsi, la réduction de l'amplitude de la P2 dans certaines études pourrait indiquer un mécanisme servant à contrôler ou inhiber les tics.

Chez les adultes atteints du SGT, la plupart des études ayant utilisé une tâche *oddball* ne révèlent pas de différence entre les patients atteints du SGT et les participants contrôles en ce qui a trait à l'amplitude (Thibault et al., 2008; van de Wetering et al., 1985) ou la latence (Thibault et al., 2008; van

de Wetering et al., 1985) de la P2. Toutefois, deux études provenant du même groupe de recherche rapportent une P2 accélérée et de plus grande amplitude chez des patients adultes et ce, uniquement pour les stimuli fréquents d'une tâche *oddball* passive (van Woerkom et al., 1988a; van Woerkom et al., 1994). La P2 était toutefois intacte durant la condition active de cette tâche. Ainsi, les différences relatives à la P2 ne sont pas si fréquentes au sein du SGT, mais une amplitude réduite semble possible. Les futures études devraient toujours prendre en compte l'effet de la médication sur la P2, puisqu'il a été prouvé que cette dernière accélérât sa latence d'apparition (van de Wetering et al., 1985).

### 1.5.7. N2

La N2 est traditionnellement conceptualisée comme étant un index du contrôle cognitif, englobant ainsi les capacités d'inhibition ainsi que la détection des conflits (Folstein et Van Petten, 2008). Elle peut être élicitée via plusieurs paradigmes, comme entre autres les tâches de type *flanker*, *Simon task*, *oddball*, ou *Go/No-Go*. Un important générateur de la N2 est le cortex cingulaire antérieur (Folstein et Van Petten, 2008). Seulement quelques études ont évalué la N2 chez des enfants atteints du SGT, avec des résultats contradictoires. Certaines n'ont pas trouvé de différence entre des enfants atteints du SGT et des participants contrôles quant à la latence de la N2 (Drake et al., 1992), alors que d'autres ont détecté un délai d'apparition de la N2 chez les enfants atteints du SGT (Oades et al., 1996). De plus, bien que certaines aient trouvé une N2 d'amplitude normale (Oades et al., 1996; Petruo et al., 2018; Shephard et al., 2016a), une amplitude plus élevée a également été identifiée (van Woerkom et al., 1994). La présence d'un TDAH comorbide pourrait expliquer certaines de ces incohérences dans la littérature, étant donné qu'on retrouve un délai quant à la latence de la N2 chez des enfants atteints du SGT+TDAH (Drake et al., 1992). De plus, dans l'étude d'Oades et al. (1996), ayant trouvé un délai d'apparition de la N2, les patients avaient des scores élevés à l'échelle de TDAH de Conners. De manière similaire, l'amplitude de la N2 pourrait être influencée par un TDAH comorbide. Dans une étude ayant utilisé un design 2X2 (SGT, SGT+TDAH, TDAH, contrôles), le facteur TDAH était associé à une légère réduction de l'amplitude de la N2, mais pas le facteur SGT (Shephard et al., 2016a). Ce résultat suggère donc une possible réduction de l'amplitude de la N2 chez les patients atteints du SGT+TDAH. Dans son étude de cas, Surwillo (1981) a trouvé une N2 plus rapide et réduite en amplitude chez un patient âgé de 13 ans. Un traitement avec l'halopéridol a rendu sa N2 plus similaire en celle du groupe contrôle, à la fois en termes d'amplitude et de latence. Bien qu'il ne soit pas mentionné si ce patient présentait aussi un TDAH comorbide, on peut penser que ses sévères tics aient pu mener à un certain nombre de déficits attentionnels.

Chez les adultes, plusieurs résultats contradictoires ont également été rapportés. Dans des tâches *oddball* motrices, quelques études n'ont pas identifié de différence entre les patients atteints du SGT et les participants contrôles (van de Wetering et al., 1985; van Woerkom et al., 1994). Toutefois, une N2 d'amplitude accrue (Johannes et al., 1997) ou réduite (van Woerkom et al., 1988a) a également

été identifiée. Dans une tâche *oddball* passive, où aucune action n'est requise de la part des patients, une N2 plus ample a été rapportée (van Woerkom et al., 1994). Quelques autres paradigmes ont aussi permis d'identifier une N2 plus ample au sein du SGT, comme dans une tâche de détection de cibles (Johannes et al., 1997) ou un test d'inhibition (Johannes et al., 2001a). Toutefois, la tâche de Stroop (Johannes et al., 2003), la tâche *Stop-signal* (Schuller et al., 2018) et les paradigmes d'extraction et de conjonction de stimuli (Johannes et al., 1997) ne révèlent pas de différence quant à l'amplitude ou la latence de la N2.

Ainsi, les différences relatives à la N2 pourraient dépendre de la tâche utilisée pour l'éliciter. Chez des adultes atteints du SGT, van Woerkom et al. (1994) ont suggéré qu'une trop grande attention portée aux stimuli fréquents dans une tâche *oddball* passive résulterait en une plus grande négativité dans l'intervalle de 200 à 300 ms après la présentation d'un stimulus chez les patients atteints du SGT. Dans une tâche *oddball* avec réponses motrices, où l'attention aux stimuli rares est plus importante, cette différence inter-groupes disparaissait. Chez les enfants, la plupart des différences se trouvaient toutefois durant cette condition de discrimination active. Effectivement, les patients avaient une amplitude plus grande de la N2 et de la N400, ce qui pourrait indiquer un traitement plus important des stimuli fréquents. De plus, tel que rapporté par Petruo et al. (2018), le chevauchement entre le traitement du stimulus et la préparation de la réponse dans la fenêtre d'apparition de la N2 pourrait compliquer la détection de certaines différences inter-groupes. En utilisant la méthode de décomposition résiduelle d'itérations (*residue iteration decomposition*; RIDE), ils ont identifié des différences significatives dans la fenêtre d'apparition de la N2 durant une condition *No-Go*, où les patients atteints du SGT présentaient une plus grande amplitude du cluster-C que les participants contrôles. Cela refléterait, selon les auteurs, plus de difficultés à inhiber une réponse motrice (Petruo et al., 2018).

### 1.5.8. P3

La P3 est généralement séparée en deux sous-composantes: la P3a et la P3b. La P3a a été observée pour la première fois dans une tâche *oddball* à trois stimuli, où un stimulus rare non-cible induisait une déflexion positive de l'activité cérébrale au niveau des électrodes fronto-centrales. On pense que ce potentiel reflète des processus attentionnels initiaux, tel que l'orientation de l'attention vers des stimuli nouveaux ou inattendus (Polich, 2007). L'autre sous-composante de la famille P3, la P3b, est généralement plus grande au niveau des électrodes pariétales. Dans une tâche typique *oddball*, son amplitude est plus grande pour les stimuli rares que pour les stimuli fréquents. De nombreux facteurs peuvent influencer l'amplitude ou la latence de la P3b, mais on considère que la P3b reflète principalement l'évaluation du stimulus et la mise à jour contextuelle en mémoire de travail (Donchin et Coles, 1988). La littérature suggère que la P3a et la P3b sont générées à partir de sources situées dans les régions frontale et temporo-pariétale (Polich, 2007).

### 1.5.8.1. P3a

Très peu d'études ont évalué la P3a chez les patients atteints du SGT. Dans une tâche de type *Simon task* avec des stimuli émotionnels, les enfants atteints du SGT avaient une amplitude de la P3a (appelée LC1 dans l'étude) plus grande pour les stimuli incompatibles (Kalsi et al., 2018). Dans une tâche de type *flanker*, les enfants atteints du SGT présentaient une P3a de plus grande amplitude que les enfants atteints du TDAH et les participants contrôles (Eichele et al., 2016). Cependant, cette différence n'était plus significative lorsque les enfants ont été réévalués près de cinq ans plus tard (Eichele et al., 2017).

### 1.5.8.2. P3b et potentiels tardifs

La P3b est la composante qui a été le plus étudiée chez les patients atteints du SGT. Il existe de nombreuses divergences entre les études et une partie de ces divergences peut être attribuée aux différents paradigmes qui ont été utilisés pour éliciter la P3b. Chez les enfants atteints du SGT, une amplitude de la P3b intacte a été rapportée au cours d'une tâche de type *flanker* (Eichele et al., 2016; Eichele et al., 2017), d'une tâche auditive d'attention sélective (Rothenberger et al., 2000) et d'un paradigme *Go/No-Go* (Petruo et al., 2018). Dans une tâche *oddball* auditive, Oades et al. (1996) n'ont pas trouvé de différence relative à la P3b chez les patients atteints du SGT, bien que la distribution pariétale traditionnelle de la P3b ait été moins bien définie. Toutefois, certaines études utilisant des tâches *oddball* ont rapporté une plus petite P3b (Chen et Chen, 1997; Zhu et al., 2006). Le TDAH pourrait être un facteur confondant, étant donné que les patients atteints du SGT tendent à démontrer une P3b réduite dans une tâche *Go/No-Go* (Shephard et al., 2016a) et une tâche d'apprentissage par renforcement inverse (Shephard et al., 2016b) et ce, uniquement lorsque les symptômes de TDAH atteignent un seuil clinique. Toutefois, dans l'étude de Zhu et al. (2006), un sous-groupe de patients atteints uniquement du SGT présentaient une plus petite P3b que le groupe contrôle à toutes les électrodes, alors que pour le groupe SGT+TDAH, leur P3b était moins ample seulement à l'électrode Pz. De plus, dans cette étude, les patients atteints du SGT+TDAH avaient une amplitude accrue de la P3b à l'électrode Cz, en comparaison avec les patients qui n'avaient pas de TDAH. Une autre étude a démontré que le traitement à la nicotine permettait à l'amplitude de la P3b des enfants TS de rester stable sur un intervalle de deux semaines, alors qu'elle diminuait lorsqu'on leur administrait un placebo (Howson et al., 2004). La LC2, qui est similaire à la P3b, s'est révélée être accrue dans la condition incompatible d'une tâche de type *Simon task* avec des stimuli émotionnels (Kalsi et al., 2018). De plus, l'amplitude de la LC2 lors de la présentation de stimuli liés à la colère était positivement associée à la sévérité des tics.

Globalement, la latence de la P3b ne semble pas être grandement affectée chez les enfants atteints du SGT sans comorbidité (Zhu et al., 2006). Toutefois, une latence accélérée de la P3b a été rapportée chez des enfants avec un trouble comorbide comme le TOC (Drake et al., 1992) ou le TDAH



(Zhu et al., 2006). De plus, au sein d'un groupe d'enfants qui présentaient des hauts scores à l'échelle de TDAH de Conners, Oades et al. (1996) ont rapporté une latence accélérée de la P3b au niveau des électrodes postérieures, en comparaison avec les électrodes antérieures.

Chez les adultes, une amplitude normale de la P3b a été trouvée durant des tâches de détection de cibles ou d'extraction de stimuli (Johannes et al., 1997), des tâches *oddball* (Johannes et al., 2001a; Johannes et al., 2002; van de Wetering et al., 1985; van Woerkom et al., 1988a), la tâche de Stroop (Johannes et al., 2003), ainsi que durant des tâche de type *Simon task* (Morand-Beaulieu et al., 2015; Thibault et al., 2009). Toutefois certaines études ont trouvé une P3b réduite durant une tâche *oddball* (Johannes et al., 1997) ou un paradigme de double tâche (Johannes et al., 2001b). Dans l'étude de (Sauvé et al., 2017), bien que les résultats n'aient pas été significatifs, il y avait une tendance générale vers une P3b diminuée chez des adultes non médicamenteux et sans troubles concomitants durant une tâche *oddball*. Cette étude comprenait toutefois un petit échantillon et pourrait ainsi avoir manqué de puissance pour détecter une différence inter-groupe. Dans une tâche de type stop-change, la P3b était réduite suite aux stimuli indiquant un changement immédiat, ce qui représenterait une meilleure intégration multisensorielle durant le processus de sélection des réponses (Brandt et al., 2017). Alors que la plupart des études rapportent une P3b intacte ou réduite, Lange et al. (2017) ont trouvé une P3b pariétale plus ample durant une version électronique de la *Wisconsin Card Sorting Task* (WCST). Cette différence avec les autres études pourrait s'expliquer par la tâche utilisée dans cette étude. Alors que la plupart des tâches utilisées pour éliciter la P3b impliquent la détection ou la catégorisation de stimuli, la WCST implique la flexibilité cognitive. Cette P3b plus ample chez les patients atteints du SGT pourrait suggérer un recrutement additionnel de ressources cognitives pour assurer une bonne flexibilité cognitive. Finalement, Thibault et al. (2008) ont rapporté une P3b pariétale plus ample chez les patients atteints du SGT durant une tâche *oddball*. Ce résultat est surprenant, puisqu'il s'agit de la seule étude ayant utilisé une tâche *oddball* rapportant une P3b plus ample chez les patients atteints du SGT. Cette étude offre toutefois des résultats intéressants relatifs à la contribution du TOC sur les marqueurs électrophysiologiques du SGT. Ici, les patients atteints du SGT et du TOC présentaient une P3b réduite en comparaison avec les patients atteints uniquement du SGT.

En ce qui a trait à la latence, la P3b semble être plus tardive chez les adultes atteints du SGT, durant les stimuli incompatibles d'une *Simon task* (Thibault et al., 2009), ainsi que durant un paradigme de conjonction de figures (Johannes et al., 1997). Toutefois, d'autres études ont rapporté une latence intacte de la P3b, notamment durant des tâches *oddball* (Johannes et al., 2001a; Johannes et al., 2002; Thibault et al., 2008; van Woerkom et al., 1988a), ou un paradigme de Stroop (Johannes et al., 2003). Une latence accélérée de la P3b a été rapportée chez six adultes durant une tâche *oddball* (van de Wetering et al., 1985). Toutefois, cette différence disparaissait suite à un traitement pharmacologique.

Certaines études ont aussi investigué l'effet de l'antériorisation de la P3b relatif à la présentation de stimuli *No-Go* ou *stop*. Chez les participants contrôles, la P3b *No-Go* est généralement distribuée au niveau des électrodes centrales (Fallgatter et Strik, 1999), en comparaison avec la distribution pariétale traditionnelle de la P3b. Toutefois, chez les patients atteints du SGT, plusieurs études rapportent que la P3b *No-Go* est davantage distribuée au niveau frontal (Johannes et al., 2001b; Morand-Beaulieu et al., 2015; Thibault et al., 2009). Toutefois, dans une récente étude, Schuller et al. (2018) ont trouvé une distribution similaire de la P3b associée aux stimuli de type *stop*. Ils ont toutefois rapporté que cette composante était réduite chez les patients atteints du SGT. Ces différences pourraient s'expliquer par des processus différents requis pour arrêter une réponse déjà initiée (tâche *stop-signal*) et pour inhiber une réponse avant qu'elle soit entamée (tâche *Go/No-Go*) (Johnstone et al., 2007).

### **1.5.9. N400**

La N400 est généralement associée au traitement sémantique et à la mémoire de reconnaissance (Kutas et Federmeier, 2011). Bien que cette composante semble être générée par un réseau de sources réparties dans tout le cerveau, le lobe temporal gauche est probablement le principal générateur de la N400 (Kutas et Federmeier, 2011; Van Petten et Luka, 2006). Dans les tâches de reconnaissance de mots, la N400 reflète l'intégration des attributs de l'élément présenté avec son contexte précédent (Dietrich et al., 2001). Dans un paradigme de reconnaissance de mots émotionnels, les patients atteints du SGT présentaient une N400 réduite pour les mots négatifs et positifs, mais ne différaient pas des participants contrôles pour les mots neutres (Johannes, 1999). Cela suggère un traitement différent des mots émotionnels chez les patients atteints du SGT. La N400 peut également être élicitée par des stimuli incompatibles dans un paradigme de Stroop (Rebai et al., 1997). Johannes et al. (2003) ont trouvé une N400 plus ample et avec une latence d'apparition plus tardive chez les patients atteints du SGT, suggérant une activité neuronale accrue et prolongée pour traiter les stimuli incompatibles. Une autre étude a rapporté des données relatives à la N400 chez des patients atteints du SGT, mais cette N400 n'était pas liée au traitement des mots. Dans une tâche *oddball* passive, van Woerkom et al. (1994) ont constaté que les enfants atteints du SGT présentaient une négativité plus grande au niveau du cortex frontal environ 400 ms après la présentation d'un stimulus. Les auteurs ont fait valoir que cette composante reflétait un traitement plus important des stimuli fréquents chez ces patients.

### **1.5.10. Potentiels liés aux erreurs**

Les potentiels liés aux erreurs peuvent être élicités via plusieurs tâches comportementales, tant que les participants font un nombre suffisant d'erreurs (au moins six par bloc/condition (Pontifex et al., 2010)). Ces potentiels sont moyennés par rapport à la réponse plutôt qu'au stimulus. Après une erreur, on observe généralement une déviation négative au niveau des électrodes frontales et centrales. Ce potentiel est appelé la négativité liée à l'erreur (*error-related negativity*; ERN). La ERN est souvent suivie

d'une composante positive : la positivité liée à l'erreur (Pe) (Luck, 2005). Les sources génératrices de ces potentiels se trouvent surtout au niveau du cortex cingulaire antérieur (Van Veen et Carter, 2002; Wessel, 2012). Dans une tâche de type *flanker*, Eichele et al. (2016) n'ont pas rapporté de différence entre les enfants atteints du SGT et les participants contrôles relativement à la ERN, qui était absente chez la plupart des enfants. Dans une étude de suivi conduite près de cinq ans plus tard, ils ont rapporté une augmentation de l'amplitude la ERN chez les enfants atteints du SGT, mais qui était aussi présente chez les participants contrôles (Eichele et al., 2017). À noter également que l'augmentation de l'amplitude de la ERN était plus importante chez les enfants atteints du SGT et les participants contrôles que chez les enfants atteints du TDAH. La ERN était également corrélée négativement avec la sévérité des tics, suggérant une adaptation fonctionnelle du cortex frontal médial afin de contrôler les tics. Shephard et al. (2016a) ont aussi rapporté une ERN d'amplitude similaire chez les enfants atteints du SGT et les participants contrôles, mais une amplitude réduite chez les enfants atteints à la fois du SGT et du TDAH. Dans une tâche similaire, les enfants atteints de divers troubles des tics et du TOC ne différaient pas des participants contrôles en ce qui concerne l'amplitude de la ERN, alors qu'elle était plus ample chez les enfants atteints uniquement du TOC (Hanna et al., 2012). Chez les adultes atteints du SGT, une ERN plus ample a été trouvée (Johannes et al., 2002). Toutefois, 60% de cet échantillon avait des symptômes de TOC modérés ou sévères. Une étude récente où aucun des patients n'avait de diagnostic de TOC concomitant a aussi révélé une ERN de plus grande amplitude au sein du SGT (Schuller et al., 2018), suggérant ainsi que ce trait n'est pas entièrement attribuable à la symptomatologie obsessionnelle-compulsive.

La négativité liée à la rétroaction (*feedback-related negativity*; FRN) est similaire à la ERN mais est généralement moyennée par rapport à une rétroaction, plutôt que par rapport à la réponse. Au sein du SGT, elle semble être liée aux symptômes de TDAH. Shephard et al. (2016b) ont rapporté que les patients atteints de SGT+TDAH avec les symptômes les plus sévères démontrait la FRN la plus ample, ce qui suggère une plus grande dépendance à la rétroaction externe pour produire la réponse correcte. Ce lien entre l'intensité des symptômes et l'amplitude des potentiels liés aux erreurs est aussi cohérent avec les résultats d'Eichele et al. (2017).

Les potentiels positifs post-erreurs, comme la positivité initiale (*early positivity*) et la Pe, semble être intacts chez les enfants atteints uniquement du SGT (Eichele et al., 2016; Eichele et al., 2017; Shephard et al., 2016a). Toutefois, une Pe réduite a été trouvée chez des enfants atteints du SGT+TDAH (Shephard et al., 2016a) et des adultes atteints du SGT (Schuller et al., 2018).

### **1.5.11. Potentiels corticaux lents**

Quelques-unes des premières études de potentiels évoqués au sein du SGT ont investigué les potentiels évoqués liés à la préparation qui sont élicites durant des paradigmes de stimuli pairés (S1-

S2). Ces paradigmes impliquent la présentation de deux stimuli : un stimulus d'avertissement et un stimulus impératif, après lequel une réponse doit être produite (Kropp et al., 2000). Un de ces potentiels est la variation négative contingente (*contingent negative variation*; CNV), qui est généralement divisée en deux composantes: la CNV initiale et la CNV tardive. La CNV initiale suit l'apparition du stimulus d'avertissement (S1), alors que la CNV tardive précède le stimulus impératif (S2) (Kropp et al., 2000). La CNV initiale représente une réponse d'orientation, alors que la CNV tardive est liée à l'attente et à la préparation de la réponse (Taylor et al., 2016). Ces potentiels ont des sources génératrices situées dans les aires motrices primaires et supplémentaires, l'aire prémotrice, l'aire sensorielle primaire ainsi que le cortex préfrontal, pariétal, et occipital (Hamano et al., 1997; Hultin et al., 1996). La CNV initiale semble être réduite chez les patients atteints du SGT. Chez les enfants, toutes les études indiquent une CNV initiale réduite ou à tout le moins une tendance vers une réduction de cette composante (Dumais-Huber et Rothenberger, 1992; Siniatchkin et Kuppe, 2011). Une tendance similaire a été observée chez les adultes atteints du SGT. Par exemple, van Woerkom et al. (1988b) ont trouvé une CNV initiale réduite et Weate et al. (1993) ont rapporté une diminution non-significative de cette même composante. Les résultats sont toutefois moins clairs en ce qui a trait à la CNV tardive. Chez les enfants, l'étude de Dumais-Huber et Rothenberger (1992) suggère une CNV tardive intacte, mais d'autres études plus récentes ont identifié une tendance vers une réduction de cette composante (Siniatchkin et Kuppe, 2011; Yordanova et al., 1996). Chez les enfants, une CNV tardive intacte (van Woerkom et al., 1988b) et une CNV tardive non-significativement accrue (Weate et al., 1993) ont été rapportés.

La variation négative post-impérative (*postimperative negative variation*; PINV), comme son nom l'indique, est un potentiel négatif qui suit l'apparition du stimulus impératif. La PINV est considérée comme étant un prolongement de la CNV au-delà du stimulus impératif dans un paradigme S1-S2 (Kathmann et al., 1990; Kropp et al., 2000). Cette composante est associée au traitement des changements de contingence, ainsi qu'au traitement du manque de contrôle sur les stimuli aversifs (Kathmann et al., 1990). Chez les enfants atteints du SGT, cette composante est intacte durant les traditionnels paradigmes S1-S2 (Dumais-Huber et Rothenberger, 1992; Yordanova et al., 1997). Toutefois, des différences semblent apparaître dans une version plus complexe de ce paradigme où les patients ne contrôlent pas la durée d'un stimulus impératif (S2) aversif. Dans cette version du paradigme, les patients atteints uniquement du SGT avaient une PINV de plus grande amplitude dans la condition de perte de contrôle plutôt que dans la condition sans contrôle, tandis que le contraire était observé chez les patients atteints du SGT+TDAH (Yordanova et al., 1997). Ces résultats suggèrent que les effets du SGT et du TDAH sont pourraient être indépendants et non additifs au niveau psychophysologique. Dans leur étude, les enfants atteints du SGT+TDAH avait un profil similaire à celui des participants contrôles en ce qui a trait à l'amplitude la PINV, alors que les enfants atteints uniquement du SGT avait une plus grande amplitude de la PINV dans la condition de perte de contrôle. Seulement quelques études ont rapporté des données relatives à la PINV chez des patients adultes. Dans leur étude, Weate et al. (1993)

n'ont pas été en mesure d'identifier une PINV chez aucun de leurs participants contrôles, mais la moitié des patients atteints du SGT présentaient une PINV bien définie. Toutefois, les auteurs n'ont pas rapporté l'amplitude la PINV. Une autre étude a rapporté une PINV plus ample chez les patients atteints du SGT (van Woerkom et al., 1988b). Cette différence avec les participants contrôles était significative à travers le cortex, à l'exception de la région pariétale droite.

### 1.5.12. Potentiels évoqués moteurs

Les potentiels évoqués moteurs, comme le *Bereitschaftspotential* (BP) ou les potentiels de latéralisation motrice (lateralized readiness potential; LRP), sont particulièrement pertinents pour l'étude du SGT, étant donné l'aspect moteur des symptômes qui le caractérisent. Ces potentiels précèdent généralement les mouvements volontaires et ont des générateurs dans les aires motrices primaires (Miller et Hackley, 1992; Praamstra et al., 1999; Requin et Riehle, 1995) et supplémentaires (Rektor, 2002). Certaines études ont testé la présence d'un potentiel prémoteur avant la survenue d'un tic et ont rapporté que ce potentiel était pratiquement absent (Bour et al., 2015; Obeso et al., 1981; Tijssen et al., 1999). Cependant, ces études incluaient très peu de patients. Une étude incluant trois patients atteints du SGT a révélé la présence d'un BP avant la survenue de tics chez chacun d'entre eux (Duggal et Nizamie, 2002), tandis que deux autres études ont démontré qu'un BP précédant la survenue d'un tic était présent chez environ 40% des patients (Karp et al., 1996; van der Salm et al., 2012). L'étude de Karp et al. (1996) a également révélé que la *negative slope* (NS'), mesurée lors de tics spontanés, était similaire à la NS' mesurée lors de mouvements volontaires. Ceci suggère un aspect volitionnel des tics chez une proportion importante de patients. Étant donné que la latence d'apparition du BP observée par Duggal et Nizamie (2002) était plus courte que celle observée durant les mouvements volontaires de participants contrôles, le terme « quasi-volitionnel » pourrait être plus approprié. D'autres travaux devront être réalisés pour comprendre pourquoi certains patients présentent un tel potentiel cortical avant la survenue des tics et d'autres pas. Ce potentiel pourrait également être lié aux sensations prémonitoires.

D'autres études évaluant les potentiels prémoteurs l'ont fait en utilisant des tâches expérimentales spécifiquement adaptées. L'une de ces tâches est le test des feux de circulation (*traffic light test*), qui est essentiellement un paradigme S1-S2. Dans ce paradigme, le stimulus d'alerte annonce le type de réponse à donner, qui est soit automatique (trois pressions sur une touche: - - -) ou contrôlée (trois pressions de code Morse: -. -). Ensuite, le stimulus impératif indique quand réagir. Un stimulus d'arrêt peut également apparaître, indiquant que la réponse doit être terminée. Au cours des essais automatisés, les patients TS ont présenté un délai quant à la latence du BP ainsi qu'une amplitude réduite du BP (uniquement dans le deuxième bloc d'essais (O'Connor et al., 2005)).

Chez les patients atteints du SGT, l'amplitude du potentiel moteur (*motor potential*, MP) était plus élevée pour les essais contrôlés que pour les essais automatisés, tandis que les participants

contrôles montraient le contraire (O'Connor et al., 2001a; O'Connor et al., 2005). Et dans le 1<sup>er</sup> bloc d'essais contrôlés, les patients TS présentaient une latence d'apparition du MP plus courte que celle des participants contrôles (O'Connor et al., 2001a; O'Connor et al., 2005). L'amplitude du MP a été positivement corrélée aux symptômes de tics (Lavoie et al., 2011). De plus, Lavoie et al. (2011) ont également rapporté que la différence d'amplitude entre les stimuli Go et Stop dans les essais automatisés était réduite chez les patients atteints du SGT, en comparaison avec les participants contrôles. Cet effet s'est toutefois normalisé après la TCC.

Seules quelques études ont porté sur les LRP au sein du SGT, et des divergences importantes ont été rapportées. Johannes et al. (2001a) ont été les premiers à évaluer les LRP chez les patients atteints du SGT et n'ont rapporté aucune différence entre les groupes. Cependant, leurs LRP n'étaient élicités que par des stimuli Go. Ainsi, ce paradigme aurait pu manquer de spécificité pour détecter les altérations du traitement moteur chez les patients atteints du SGT. En utilisant un paradigme de compatibilité stimulus-réponse, Thibault et al. (2009) ont constaté que les patients atteints du SGT présentaient une amorce (*onset*) du LRP moyenné par rapport au stimulus (sLRP) plus rapide que les participants contrôles (dans la condition incompatible). Cette amorce du sLRP représente le moment où une personne sélectionne une réponse à effectuer et commence à préparer un mouvement (Mordkoff et Gianaros, 2000). Cependant, notre groupe de recherche a évalué l'amorce du sLRP chez un autre groupe de patients atteints du SGT et l'a comparé à d'autres participants contrôles (Morand-Beaulieu et al., 2015). Dans cette étude, nous avons trouvé le contraire: une amorce du sLRP plus lente chez les patients atteints du SGT. Cette différence pourrait s'expliquer par les réponses tardives des participants contrôles de l'étude de Thibault et al. (2009). Dans notre récente étude, l'amorce du sLRP chez les patients atteints du SGT était similaire à celle des patients inclus dans l'étude de Thibault et al. (2009), alors que l'amorce du sLRP des participants contrôles était beaucoup plus rapide. Les potentiels moteurs associés à l'exécution des réponses motrices ont également été étudiés chez des patients TS. Alors que Thibault et al. (2009) n'ont trouvé aucune différence entre les groupes en ce qui concerne l'amplitude du LRP moyenné par rapport à la réponse (rLRP), notre groupe de recherche a rapporté une amplitude du rLRP plus élevée chez les patients atteints du SGT, qui s'est retrouvée normalisée après la TCC (Morand-Beaulieu et al., 2015).

### **1.5.13. Potentiels évoqués : conclusion**

Il semble exister certaines différences entre les patients atteints du SGT et les participants contrôles relativement à plusieurs composantes des potentiels évoqués. Il est clair que la CNV initiale est réduite à la fois chez les enfants et les adultes atteints de SGT. D'autres composantes, comme la P3b et la N2, ont été étudiées souvent, mais il existe toujours des différences entre les études. Quelques études ont rapporté une P3b réduite durant une tâche *oddball* (Chen et Chen, 1997; Johannes et al., 1997; Zhu et al., 2006), mais un tel résultat n'est pas rapporté de manière constante à travers la

littérature. Davantage de recherche sera nécessaire pour évaluer si ce potentiel évoqué diffère réellement chez les patients atteints du SGT. Malgré certaines divergences entre les études, les potentiels évoqués moteurs semblent différer chez les patients atteints du SGT. Ces particularités seraient cohérentes avec certains des déficits moteurs décrits à la section 1.4.4.1. Toutefois, les facteurs influençant ces potentiels évoqués moteurs au sein du SGT sont encore mal connus.

Un des facteurs pouvant expliquer certaines divergences entre les études est le contrôle des troubles concomitants au SGT, comme le TDAH, par exemple. Les études de Shephard et al. (2016a, b), qui combinent les facteurs SGT et TDAH en quatre groupes distincts (SGT, SGT+TDAH, TDAH, contrôles), permettent de bien comprendre comment le TDAH affecte les potentiels évoqués des patients atteints du SGT. Dans ces études, le facteur TDAH, mais non le facteur SGT, était associé à diverses altérations des potentiels évoqués. Aussi, plusieurs études faisant état d'altérations de l'amplitude ou de la latence de la N2 associent ces altérations à la présence d'un TDAH comorbide (Drake et al., 1992; Oades et al., 1996; Shephard et al., 2016a). L'impact d'un TOC concomitant au SGT a été moins étudié à l'aide de potentiels évoqués, mais il semble que cette comorbidité serait également associée à une amplitude réduite de la P3b.

De plus, les études de potentiels évoqués chez les patients atteints du SGT comprennent généralement des échantillons relativement petits. De telles études peuvent donc facilement produire des résultats divergents. Les futures études devraient donc s'intéresser aux facteurs qui expliquent les altérations relatives aux potentiels évoqués parmi de larges groupes de patients atteints du SGT.

Finalement, les divers traitements reçus par les patients atteints du SGT sont aussi susceptibles d'influencer leurs potentiels évoqués. Cependant, l'effet des traitements du SGT, qu'ils soient pharmacologiques, psychologiques, ou comportementaux, demeure peu étudié. Ainsi, les études recensées ici ont pu inclure des patients qui étaient présentement sous traitement pharmacologiques, ou qui ont déjà suivi un traitement comportemental ou psychologiques, dont les effets peuvent perdurer plusieurs années après la fin du traitement. Pour mieux comprendre les anomalies électrophysiologiques présentes au sein du SGT, il est donc important de comprendre comment les différents traitements du SGT affectent le fonctionnement du cerveau des patients.

## **1.6. Les capacités d'inhibition au sein du syndrome de Gilles de la Tourette**

Le développement des capacités d'inhibition, qui peuvent être définies en tant qu'habiletés à supprimer ou à neutraliser des distracteurs interférant avec l'allocation des ressources attentionnelles, constitue un aspect important du développement cognitif (Diamond, 2002). Étant donné le caractère

automatique et difficilement contrôlable des tics, un important pan de la recherche sur le SGT s'est intéressé aux capacités d'inhibitions des patients.

Au sein de la population générale, la recherche par rapport aux capacités d'inhibition a souligné le rôle des cortex préfrontal et dorsolatéral quant à l'inhibition des stimuli, des réponses, et des impulsions (Berlin et al., 2004; Braver et al., 2001; Konishi et al., 1999; Metzler et Parkin, 2000). La pré-aire motrice supplémentaire, qui est impliquée dans le processus de sélection des réponses, joue aussi un rôle quant à l'inhibition des réponses (Mostofsky et Simmonds, 2008). Différentes structures sont additionnellement recrutées en fonction du type de tâche expérimentale utilisée. La manipulation et le maintien des associations stimulus-réponse impliquent respectivement le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex frontal inférieur. De plus, le cortex préfrontal inférieur droit et le cortex pariétal inférieur sont activés lorsque l'attention doit être orientée vers tel stimuli pour bien réussir à l'inhiber. Finalement, le cortex orbitofrontal et le cortex cingulaire antérieur serait respectivement activés lorsque l'inhibition implique des indices émotionnels ou un monitoring des erreurs (Mostofsky et Simmonds, 2008). Parmi les tâches les plus fréquemment utilisées pour évaluer les capacités d'inhibition, on retrouve la tâche de type Go/No-Go et la tâche de type *Stop-signal*. Durant ces deux tâches, on peut remarquer une activation de la pré-aire motrice supplémentaire ainsi que de l'insula. Toutefois, la tâche de type Go/No-Go activerait davantage le réseau fronto-pariétal, alors que la tâche de type *Stop-signal* activerait davantage le réseau cingulo-operculaire (Swick et al., 2011).

Au sein du SGT, les études évaluant les capacités d'inhibition ont révélé certaines anomalies dans l'activation de différentes régions cérébrales. Une revue de littérature suggère que la plupart des régions qui sont suractivées durant l'inhibition de stimuli No-Go sont situées dans le cortex préfrontal (Zapparoli et al., 2015). Ces régions seraient notamment les gyri frontaux inférieur, médian, et supérieur, ainsi que le cingulum antérieur. Cette revue de littérature rapporte aussi des régions sous-corticales, comme le thalamus et le noyau caudé, serait également suractivées lors de l'inhibition volontaire de réponses motrices. De plus, certaines de ces régions seraient également associées au contrôle ou à l'inhibition des tics. Ce processus implique certaines connexions entre les noyaux gris centraux et des structures frontales (aire motrice supplémentaire, gyrus frontal inférieur), ainsi que des changements neurochimiques et microstructurels au sein de ces connexions (Worbe et al., 2015a).

Tel que rapporté par des précédentes recensions des écrits, l'inhibition verbale est déficitaire au sein du SGT (Cavanna et al., 2009; Eddy et al., 2009). Une moins bonne performance à la tâche de complétion de phrase de Hayling a été fréquemment trouvée chez les patients atteints du SGT (Channon et al., 2003b; Eddy et Cavanna, 2014b; Eddy et al., 2010a) et même chez ceux ne présentant aucun trouble comorbide (Channon et al., 2003a; Channon et al., 2006; Channon et al., 2004; Crawford et al., 2005). Ces déficits chez des patients sans comorbidité pourraient indiquer des déficits d'inhibition qui sont indépendants des symptômes de TDAH (Eddy et al., 2009). Toutefois, une étude récente a fait état



d'une performance normale à la tâche de complétion de phrase de Hayling chez des adultes atteints du SGT (Eddy et Cavanna, 2015). Cette étude comportait cependant un petit échantillon ( $n = 20$ ) et 75% des patients étaient sous médication. Ces limites pourraient expliquer la divergence entre cette étude et le reste de la littérature qui suggère la présence de déficits d'inhibition verbale.

Le portrait est toutefois moins clair en ce qui a trait à d'autres tâches, comme la tâche de Stroop. D'un côté, plusieurs études ont trouvé une performance normale lors de cette tâche chez des enfants (Brand et al., 2002; Church et al., 2009a; Church et al., 2009b; Debes et al., 2011a; Drury et al., 2012; Hovik et al., 2015; Ozonoff et Jensen, 1999; Roessner et al., 2008b; Sukhodolsky et al., 2010) et des adultes (Channon et al., 1992; Drury et al., 2012; Eddy et Cavanna, 2014b; Lavoie et al., 2007; Matsuda et al., 2012; Silverstein et al., 1995; Thibault et al., 2009) atteints du SGT. De l'autre côté, une performance diminuée à la tâche de Stroop a également été rapportée, à la fois chez les enfants (Chang et al., 2007; Ji et al., 2010) et les adultes (Eddy et al., 2012; Eddy et al., 2014; Goudriaan et al., 2006; Muller et al., 2003; Schoenberg et al., 2015). Dans certaines occurrences, ces déficits ne concernaient que les patients comorbides (Channon et al., 2003b; Roessner et al., 2007), mais des déficits ont également été trouvés chez des patients sans comorbidité (Eddy et al., 2012; Eddy et al., 2014). Dans une étude ayant trouvé de tels déficits, les résultats sont demeurés significatifs même en utilisant les symptômes de TDAH comme covariable (Chang et al., 2007).

Dans la même veine, les paradigmes de compatibilité stimulus-réponse, comme les tâches de type *Flanker* ou la *Simon task*, peuvent également être utilisés pour étudier les capacités d'inhibitions (Ridderinkhof et al., 2004; Salthouse, 2010). Comme c'est le cas pour la tâche de Stroop, ces paradigmes induisent des réponses conflictuelles, alors que les participants doivent inhiber une réponse automatique mais inappropriée dans le but de produire la réponse demandée en fonction du type de stimulus présenté (Ridderinkhof et al., 2004). Toutefois, la performance des patients atteints du SGT dans ce type de tâche n'est pas claire, étant donné que des performances normales (Eichele et al., 2016) et déficitaires (Crawford et al., 2005) ont été rapportées dans les tâches de type *Flanker* chez des enfants atteints du SGT. Chez les adultes, la plupart des études ont fait état de performance normale (Channon et al., 2009; Channon et al., 2006). En ce qui a trait aux tâches de type *Simon task*, une performance normale est souvent rapportée, à la fois chez les enfants (Baym et al., 2008; Jung et al., 2013; Ozonoff et al., 1994) et les adultes (Morand-Beaulieu et al., 2015; Thibault et al., 2009). Toutefois, des déficits ont également été occasionnellement rapportés chez les enfants (Tharp et al., 2015) et les adultes (Georgiou et al., 1995) atteints du SGT. Dans leur étude, Tharp et al. (2015) ont rapporté que la sévérité des tics était négativement corrélée avec la précision et positivement avec les temps de réaction. Une telle corrélation entre la sévérité des tics et les temps de réaction a aussi été rapportée dans l'étude de Baym et al. (2008), suggérant ainsi que la sévérité des symptômes du SGT pourrait influencer la performance durant ce genre de tâche.

Au sein du SGT, l'inhibition motrice a souvent été étudiée avec de tâche de type Go/No-Go. Toutefois, seulement certaines études ont trouvé une performance déficitaire durant cette tâche chez les patients atteints du SGT. Goudriaan et al. (2005) ont trouvé davantage d'erreur de commission chez des adultes atteints du SGT, et Greimel et al. (2008) ont rapporté une tendance vers davantage d'erreurs de commissions chez des enfants et d'adolescents atteints à la fois du SGT et du TDAH. Toutefois, plusieurs études n'ont trouvé aucun déficit chez des patients non médicamenteux et non comorbides (Biermann-Ruben et al., 2012; Debes et al., 2011a; Greimel et al., 2011; Ozonoff et al., 1994; Roessner et al., 2008a). Même dans les études incluant des patients comorbides, la performance des patients ne diffèrent généralement pas de celle des participants contrôles (Draper et al., 2015; Hershey et al., 2004; Muller et al., 2003; Serrien et al., 2005; Watkins et al., 2005). Aussi, certaines études ont fait état d'une précision intacte accompagnée de temps de réaction plus lents, suggérant la présence d'un mécanisme de compensation entraînant un ralentissement des réponses motrices en vue de faciliter le contrôle des tics (Eichele et al., 2010; Shephard et al., 2016a; Thomalla et al., 2014).

Les erreurs de commissions dans une tâche de type *Continuous Performance Test* (CPT) peuvent également être utiles pour étudier les capacités d'inhibition (Moeller et al., 2005). En utilisant cette tâche en particulier, certaines études ont trouvé des déficits d'inhibition chez les enfants (Carter et al., 2000; Lin et al., 2012; Rasmussen et al., 2009; Schultz et al., 1998; Shucard et al., 1997) et les adultes (Schoenberg et al., 2015) atteints du SGT. De plus, les erreurs de commission semblent fréquentes chez les patients atteints d'un TDAH comorbide (Harris et al., 1995; Sallee et al., 1994; Schuerholz et al., 1996; Sherman et al., 1998). Toutefois, une performance normale au CPT a été rapportée à quelques occasions chez les enfants (Mahone et al., 2002) et les adultes (Matsuda et al., 2012). La médication pourrait être un facteur expliquant certaines de ces divergences, étant donné que la guanfacine (Chappell et al., 1995) et le pimozide (Sallee et al., 1994) ont pour effet une diminution des erreurs de commissions chez les patients atteints du SGT.

Les résultats présentés ici suggèrent certains déficits relatifs aux capacités d'inhibition, mais plusieurs divergences entre les études demeurent. L'âge des patients, la présence de troubles comorbides, et la prise de médication sont tous des facteurs pouvant expliquer une partie de ces divergences. Davantage de recherche sera nécessaire pour bien comprendre les capacités d'inhibition des patients atteints du SGT.

## **1.7. Dimensions cognitives du syndrome de Gilles de la Tourette : un résumé**

Le **Table 1** présente la proportion des études ayant pris en compte divers facteurs confondant et offre un résumé des résultats des études neuropsychologiques au sein du SGT. Les déficits les plus

**Table 1:** Contrôle des facteurs confondant dans les études expérimentales et résultats principaux relatifs à chaque dimension cognitive

Dimensions cognitives	Études incluant des enfants	Études ayant contrôlé ou exclu le TDAH comorbide	Études ayant contrôlé ou exclu le TOC comorbide	Études ayant contrôlé ou exclu toutes les comorbidités	Études ayant contrôlé ou exclu les patients sous médication	Résumé des résultats principaux
Capacités intellectuelles	100%	100%	60%	40%	20%	Seulement de légères atteintes au niveau des capacités intellectuelles semblent exister chez les patients atteints de trouble des tics. La présence de troubles comorbides pourrait avoir un impact sur ces atteintes, mais cela demeure à confirmer. Des études à ce sujet devraient également être conduites chez des adultes atteints de trouble des tics.
Attention	74.1%*	63.0%	40.7%	11.1%	44.4%	Seulement de légères atteintes ont été rapportées concernant les capacités attentionnelles des patients atteints de trouble des tics. La sévérité des tics, la présence d'un TDAH comorbide, et la complexité de la tâche à accomplir pourraient affecter la performance des patients.
Mémoire	58.6%*	69.0%	62.1%	31.0%	48.3%	Certains déficits légers pourraient exister relativement à la mémoire non-verbale, mais globalement, les patients atteints de trouble des tics ne semblent pas avoir de problèmes de mémoire.
Capacités motrices	62.5%*	53.1%	43.8%	6.3%	57.6%	Il est difficile de tirer des conclusions claires par rapport aux capacités motrices des patients atteints de trouble des tics. La comorbidité pourrait potentialiser certains déficits mineurs inhérents au trouble des tics. L'intégration visuomotrice et les capacités visuo-constructives semblent être intactes.
Langage	65.4%*	57.7%	42.3%	11.5%	46.2%	La fluidité verbale semble être intacte chez les patients atteints de trouble de tics, mais des résultats contradictoires ont été rapportés. La comorbidité et la sévérité des tics pourraient avoir un impact à ce niveau. Certains déficits relatifs à la compréhension du langage ont été rapportés, et pourraient être liés à des déficits au niveau de la cognition sociale.
Fonctions exécutives	62.2%*	71.6%	56.8%	21.6%	48.6%	Les déficits relatifs aux fonctions exécutives semblent être limités à l'inhibition et la flexibilité cognitive. Les déficits au niveau de la flexibilité cognitive pourraient être attribuables aux problèmes d'inhibition. La planification et les capacités de prises de décisions semblent être intacts.
Cognition sociale	22.2%*	66.7%	66.7%	44.4%	44.4%	Peu de données relatives à la cognition sociale sont disponibles chez les patients atteints de trouble de tics, mais certains légers déficits semblent exister. Ces déficits seraient cohérents avec certains traits autistiques retrouvés dans les troubles des tics. Davantage d'études portant sur la cognition sociale devraient être conduites chez les enfants atteints de trouble de tics.

Note: \*Certaines études incluaient à la fois des enfants et des adultes.

constants se retrouvent parmi les fonctions exécutives, où la flexibilité cognitive semble être atteinte surtout chez les enfants. Certains déficits liés à la motricité semblent aussi exister chez les patients atteints du SGT, tel que démontré par une récente étude comportant un grand échantillon de patients (Abramovitch et al., 2017). Certains aspects de la cognition sociale semblent problématiques au sein du SGT, mais des études comportant de plus grands échantillons seront nécessaires. Les capacités d'inhibition pourraient également être diminuées, mais beaucoup de divergence existent entre les études et les tâches utilisées pour mesurer ce construit. L'inhibition verbale semblent être diminuée, mais il faudra davantage de recherche pour mieux comprendre la performance des patients dans les autres tâches mesurant l'inhibition et pour identifier les facteurs qui l'influencent. Pour cela, les futures études devraient utiliser une bonne méthodologie (contrôle de la comorbidité et de la prise de médication, grands échantillons, etc.). Des méta-analyses sur des fonctions cognitives spécifiques pourraient être également très pertinentes.

## **1.8. Objectifs et hypothèses**

### **1.8.1. Volet #1 : Évaluation des capacités d'inhibition**

La portion de l'introduction qui traite de la neuropsychologie du SGT fait état de possibles déficits relatifs aux capacités d'inhibition des patients. Toutefois, cela demeure confus, étant donné que de nombreuses études rapportent des capacités d'inhibition intactes. De plus, les facteurs influençant ces capacités d'inhibition sont encore mal compris. L'objectif de l'étude #1 était donc de quantifier les déficits d'inhibition retrouvés au sein du syndrome de Gilles de la Tourette et d'améliorer la compréhension des facteurs qui influencent ces déficits. Pour ce faire, nous avons réalisé une méta-analyse des études ayant évalué les capacités d'inhibition des patients atteints du SGT à l'aide de tests neuropsychologiques. Nous avons posé l'hypothèse que les patients atteints du SGT possèderaient de moins bonnes capacités d'inhibition que les participants contrôles. De plus, la présence d'un TDAH concomitant et des tics plus sévères serait associée à de moins bonnes capacités d'inhibition. Dans l'étude #2, nous avons enregistré les potentiels évoqués chez 26 patients atteints du SGT et 26 participants contrôles alors qu'ils effectuaient une tâche de compatibilité stimulus-réponse. Nous avons ajouté une condition *No-Go*, nous permettant ainsi d'évaluer les corrélats électrophysiologiques des capacités d'inhibition au sein du SGT. Dans les tâches de type *Go/No-Go*, on observe généralement une antériorisation de l'onde P300 au niveau fronto-central pour les stimuli *No-Go*, alors qu'elle est généralement maximale au niveau pariétal pour les stimuli *Go* (Fallgatter et Strik, 1999). Étant donné certaines particularités dans l'activation des aires préfrontales associées à l'inhibition (Johannes et al., 2001a), nous avons posé l'hypothèse que la P300 *No-Go* serait plus ample au niveau frontal chez les patients atteints du SGT que chez les participants contrôles.

## 1.8.2 Volet #2 : Évaluation des processus moteurs

Dans la section 1.4.4.1., nous avons fait état de possibles altérations des fonctions motrices au sein du SGT. La tâche utilisée dans l'étude #2 était donc spécifiquement construite pour solliciter les régions motrices du cerveau. Ainsi, à l'aide des LRP, nous avons étudié les processus de préparation et d'exécution motrice chez les patients atteints du SGT. Nous avons précédemment établi que l'amorce du LRP était plus tardive et que son amplitude était accrue au sein du SGT. Toutefois, nous ne connaissions que très peu les facteurs qui influençaient ces mesures. Ainsi, notre objectif était de comprendre comment les tics interagissaient avec ces mesures de préparation et d'exécution des mouvements. Puisque les tics moteurs sont des mouvements qui peuvent ressembler en certains points à des mouvements volontaires, notamment quant à leur préparation (voir Duggal et Nizamie, 2002; Karp et al., 1996), nous avons posé l'hypothèse que leur sévérité serait associée à la latence de l'amorce et à l'amplitude du LRP. D'un autre côté, nous ne nous attendions pas à trouver une association entre ces deux mesures et les tics vocaux.

## 1.8.3. Volet #3 : Fonctionnement cérébral et thérapie cognitive-comportementale

Ensuite, nous nous sommes intéressés à l'impact d'une thérapie cognitive-comportementale sur le fonctionnement cérébral des patients atteints du SGT. L'efficacité de cette thérapie a été démontrée à plusieurs reprises (Leclerc et al., 2016a; O'Connor et al., 2001b; O'Connor et al., 2009; O'Connor et al., 2016b), mais les mécanismes cérébraux qui accompagnent le changement au niveau des symptômes sont encore mal compris. Les études #2 et #3 visaient donc à répondre à cet objectif, en étudiant les potentiels évoqués des patients atteints du SGT avant et après la thérapie, durant des tâches de compatibilité stimulus-réponse et *oddball*, respectivement. L'étude #2 a repris l'échantillon de notre précédente étude évaluant l'impact de la TCC sur les LRP (Morand-Beaulieu et al., 2015), auquel nous avons ajouté six nouveaux patients ainsi qu'un nouveau groupe contrôle. Dans l'étude #2, nous étudions l'impact de la TCC sur la N200, la P300, et les LRP. Suite à nos précédents résultats, nous avons posé l'hypothèse que la TCC devrait normaliser l'amorce et l'amplitude des LRP, mais qu'elle n'aurait pas d'impact sur la N200 et la P300. Dans l'étude #3, nous étudions l'impact de la TCC sur la P200, la N200, et la P300, dans le cadre de deux versions de la tâche *oddball* : une tâche motrice et une tâche visuelle. En fonction de ce qui semble suggérer la littérature au sujet de la P300 (voir section 1.5.8), nous avons posé l'hypothèse que l'amplitude de la P300 dans les deux tâches *oddball* serait réduite chez les patients atteints du SGT, en comparaison avec les participants contrôles. Dans l'éventualité où une P300 d'amplitude réduite serait effectivement présente en pré-thérapie, nous nous attendions à ce que son amplitude soit normalisée suite à la thérapie. Finalement, un objectif majeur de ce volet était d'utiliser les différentes composantes électrophysiologiques pour identifier un modèle permettant de prédire le

succès de la thérapie. Étant donné l'absence de littérature à ce sujet, nous n'avons pas posé d'hypothèse pour cet objectif et nos analyses étaient exploratoires.

## Chapitre 2 – Étude #1 : The puzzling question of inhibitory control in Tourette syndrome: A meta-analysis

### 2.1. Étude #1 – Préface

Étant donné le caractère automatique des tics, plusieurs études ont cherché à comprendre comment opéraient les processus d'inhibition des réponses automatiques chez les patients atteints du syndrome de Gilles de la Tourette (SGT). Une méthode pour étudier ces processus est l'emploi de tâches neuropsychologiques requérant l'inhibition d'une réponse motrice ou verbale. Au cours des 30 dernières années, de nombreux chercheurs ont étudié ce phénomène. Ainsi, tel que mentionné dans la section 1.4.6.1., les capacités d'inhibition semblent être diminuées chez les patients atteints du SGT, mais certaines études ont rapporté des résultats divergents. Dans l'**étude #1**, nous avons réalisé une méta-analyse des études neuropsychologiques ayant évalué les capacités d'inhibition des patients atteints du SGT. Cette étude a aussi permis d'orienter nos hypothèses pour l'**étude #2**. L'**étude #1** est publiée dans *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (Morand-Beaulieu et al., 2017a).

## 2.2. Étude #1 – Manuscrit

### The puzzling question of inhibitory control in Tourette syndrome: a meta-analysis

Simon Morand-Beaulieu <sup>a,b,c,\*</sup>, Stéphanie Grot <sup>b,d</sup>, Jacob Lavoie <sup>b,c</sup>, Julie B. Leclerc <sup>b,e</sup>

David Luck <sup>b,c,d,§</sup> & Marc E. Lavoie <sup>a,b,c,d,\*§</sup>

<sup>a</sup> Cognitive and social psychophysiology lab, Montreal, Qc, Canada

<sup>b</sup> Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Montreal, Qc, Canada

<sup>c</sup> Département de neurosciences, Université de Montréal, Montreal, Qc, Canada

<sup>d</sup> Département de psychiatrie, Université de Montréal, Montreal, Qc, Canada

<sup>e</sup> Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Montreal, Qc, Canada

§ Both senior authors contributed equally to this work

\*Corresponding authors



### 2.2.1 Abstract

Tourette syndrome (TS) is a neuropsychiatric disorder involving motor and phonic tics. Inhibitory control is a key issue in TS, and many disruptive or impulsive behaviors might arise from inhibitory deficits. However, conflicting findings regarding TS patients' inhibitory performance in neuropsychological tasks have been reported throughout the literature. Therefore, this meta-analysis aimed to evaluate inhibitory control through neuropsychological tasks, and to analyze the factors modulating inhibitory deficits.

To this end, a literature search was performed through MEDLINE and PsycINFO, to retrieve studies including neuropsychological tasks that assessed inhibitory control in TS patients. Of the 4020 studies identified, 61 were included in the meta-analysis, for a total of 1717 TS patients.

Our analyses revealed a small to medium effect in favor of inhibitory deficits in TS patients. This effect was larger in TS+ADHD patients, but pure TS patients also showed some inhibitory deficits. Therefore, deficits in inhibitory control seem to be an inherent component of TS, and are exacerbated when ADHD is concomitant.

**Keywords:** Tourette syndrome, tic disorders, comorbidity, attention deficit hyperactivity disorder, impulsivity, inhibition, inhibitory control, neuropsychology

## **2.2.2. Introduction**

Tourette syndrome (TS) is a neuropsychiatric disorder involving motor and phonic tics. Those tics, are semi-voluntary, sudden and repetitive. Even though tics can be managed through behavioral therapy (Leclerc et al., 2016a; McGuire et al., 2014b; O'Connor et al., 2016b; Wile et Pringsheim, 2013), the presence of such tics leads to think that inhibitory control could be impaired in TS. For example, thinking or talking about tics relates directly to tic onset due to anticipatory vigilance and psychological awareness, suggesting poor inhibition and impulse control in these patients (O'Connor et al., 2014). Furthermore, some individuals with TS have important socially disinhibited tics (Hirschtritt et al., 2016). Various disruptive and impulsive behaviors might also emerge from such impairment in inhibitory control (Stern et al., 2008; Wright et al., 2012).

### **2.2.2.1 Comorbidity and impulsive behavior in TS**

In TS, comorbidity is the norm rather than the exception. Among comorbid disorders associated with TS, attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and obsessive-compulsive disorder (OCD) are the most common (Freeman, 2007; Freeman et al., 2000). It is frequently reported that only 10% of TS patients seen in clinical settings do not present any comorbid disorder (Cavanna et al., 2011; Freeman, 2007; Freeman et al., 2000; Ganos et Martino, 2015). However, this number might be overestimated, since TS patients who seek treatment are those showing more severe symptoms and most associated comorbid disorders. Results from the population-based Avon longitudinal study indicates a 20% prevalence for OCD or ADHD in children with TS (Scharf et al., 2012). Nonetheless, these authors mentioned that the instrument used to diagnose ADHD might underestimate the prevalence. Therefore, 20% should be considered as the minimum prevalence for comorbid ADHD in population-based samples of children with TS, but lower rates were also reported in adults with TS (Burd et al., 2001). Still, ADHD remains an important problem for TS patients seeking treatment, as 61% of children and 39% of adults with TS seen in clinical settings had ADHD (Freeman, 2007). Another issue when diagnosing ADHD in TS patients is that some inherent features of TS might cause ADHD-like symptoms. Indeed, the ability to maintain attention could be impaired by the tics themselves, by efforts to inhibit the tics, or by distractions from comorbid anxiety or OCD (Erenberg, 2005).

TS also has a high rate of comorbidity with impulse control disorders, such as intermittent explosive disorder (IED), sexually inappropriate behavior, trichotillomania, self-injurious behavior or compulsive buying disorder (Frank et al., 2011; Freeman, 2007; Mathews et al., 2004; Wright et al., 2012). However, these disorders might not be solely impulsive disorders, but could also feature some compulsivity (Arzeno Ferrao et al., 2006; Flessner et al., 2012; Starcevic, 2015; Stein et al., 2002). For example, trichotillomania shares impulsive (pleasure and gratification obtained from hair pulling) and compulsive (hair pulling in response to negative affect) features (Flessner et al., 2012). This mix of

impulsivity and compulsivity might explain why such disorders are often found in TS, which is a disorder characterized by both symptom clusters (Palumbo et Kurlan, 2007).

Impulsive behaviors are also common among TS patients, especially those with concomitant ADHD (Palumbo et Kurlan, 2007) or OCD (Budman et al., 2000; Freeman et al., 2000). These behaviors include argumentativeness, kicking and explosive outbursts (EO) (Alsobrook et Pauls, 2002). EO might be one of the most disturbing behaviors TS patients can experience. They consist of recurrent episodic rage attacks that seem unpredictable and lead the child to react in a disproportionate manner to a trigger stimulus (Budman et al., 2003; Stephens et Sandor, 1999; Sukhodolsky et al., 2003). These outbursts are similar to IED, but occur more frequently in TS patients than in the general population (Chen et al., 2013). Indeed, they affect between 25% and 70% of TS patients and occur more frequently in children than in adults (Budman et al., 2000), causing distress to both the patient and his surroundings (Budman et al., 2003). EO symptoms can take the form of a refusal (quickly gets angry), a lack of tolerance to frustration, a struggle in self-control, a social immaturity and a disruptive behavior (Khalifa et von Knorring, 2006). The co-occurring presence of ADHD (Chen et al., 2013) or OCD (Budman et al., 2000) increases the risk of having such outbursts. While impaired impulse control is a factor favoring the occurrence of EO, they might also emerge from a deficit in emotional regulation (Fettich et al., 2015).

#### **2.2.2.2 Inhibition and its relation to impulsivity: a neuropsychological perspective**

Impulsivity is often conceptualized in three distinct dimensions: (1) the inability to use the available information to evaluate the consequence of someone's actions; (2) the inability to refuse an immediate smaller reward in favor of a delayed larger reward; (3) and impairment in suppressing prepotent motor responses (i.e.: lack of inhibitory control) (Bari et Robbins, 2013; Chamberlain et Sahakian, 2007; Torregrossa et al., 2008).

Neuropsychological tasks involving inhibitory control do not give a full picture of impulsivity, but they represent an objective assessment which is, at least in part, related to impulsivity. Furthermore, response inhibition deficits in neuropsychological tasks have been commonly found in ADHD, trichotillomania and substance abuse disorder, which represent archetypal impulsivity disorders (Chamberlain et Sahakian, 2007; Moeller et al., 2005; Swann et al., 2009). Poor response inhibition has also been associated with impulsivity in remitted bipolar disorder patients (Christodoulou et al., 2006), binge eating disorder patients (Hege et al., 2015) and healthy controls (Aichert et al., 2012; Weidacker et al., 2017). The current meta-analysis focused particularly on motor and verbal inhibition tasks, since (1) response inhibition impairment is readily assessable through neuropsychological testing; (2) much data is available regarding these features in TS patients; (3) there is an important inconsistency regarding inhibitory control in the TS literature.

Many tests have been used to assess inhibition in TS, and conflicting findings have been reported. A description of these tests is given in **Table 2**.

**Table 2:** Neuropsychological tests measuring inhibitory control

Test	Description	Outcome measure of inhibitory control
Circle tracing task	The participant must draw over a circle as slowly as possible. Faster drawing reflects a lack of inhibitory control (Bachorowski and Newman, 1985, 1990).	Latency
Continuous performance test (CPT)	In this task, participants are presented with a repetitive set of stimuli and they must maintain their attention over time in order to respond to target stimuli and to inhibit their responses when requested. Participants must press a key every time the letter "X" is presented (or when the letter "X" is preceded by the letter "A", in the AX variant) (Rosvold et al., 1956). More commission errors (i.e.: responding to any other letter than "X") and longer RT represent poor inhibitory control (Moeller et al., 2005; Shucard et al., 1997).	Commission errors & RT
Go/No-Go	Stimuli are presented to a participant; Go and No-Go. The participant must press a key every time a Go stimulus is presented, and must inhibit his response when a NoGo stimulus is presented. Commission errors (i.e.: pressing the key to a No-Go stimulus) and longer RT reflect poor inhibitory control (Bezdjian et al., 2009).	Commission errors & RT
Sentence completion	In sentence completion tests, such as the Hayling test, the examiner read a sentence aloud, with the last word missing. In the first part, the participant is simply asked to complete the sentence. In the second part, the participant must complete the sentence with a word that is not connected to the sentence. He must therefore inhibit his automatic response (Burgess and Shallice, 1997). More errors and longer latencies in sentence completion tasks reflect poor inhibitory control (Christodoulou et al., 2006).	Numbers of errors & latency
Stimulus-response compatibility paradigms	This group includes various tasks (Eriksen flanker task, Simon task, etc.) where the congruency between the stimulus and the response varies. These tasks include a compatible and an incompatible condition. In the compatible condition, the participant gives a response that is congruent with the stimulus. The incompatible condition creates a conflict between the stimulus and the response. For example, in a Simon task, a blue arrow pointing to the right would require a left-hand response. The participant must inhibit the automatic response (a right-hand response) (Eriksen and Eriksen, 1974; Simon and Wolf, 1963). More errors and longer RT in the incompatible condition represent deficits in inhibitory control (Wylie et al., 2012).	Accuracy & RT during the incompatible condition
Stop-signal task	The stop-signal task involves the ability to stop an already ongoing response. When stimuli are presented, the participant must press a key. On some trials, a stop-signal will appear, indicating the participant to stop the response that he just initiated (Logan, 1981). Less accuracy and longer SSRT are associated with poor inhibitory control (Castro-Meneses et al., 2015; Logan et al., 1997).	Accuracy & SSRT
Stroop	This test has three conditions. The first two conditions, where the participant must name colors and read words designating colors, serve as baseline measures. In the third (interference) condition, the words are printed in a color that does not match their significance (i.e.: "red" printed in green). The participant must name the color of the word without reading the word. (Stroop, 1935). Accrued latency in the interference condition reflects deficits in inhibitory control (Zaparniuk and Taylor, 1997).	Latency of the interference condition

**Note:** SSRT: stop-signal reaction time; RT: reaction time

For instance, performances at the Go/No-Go task were not significantly affected in some studies (Delorme et al., 2016; Draper et al., 2015; Greimel et al., 2011; Ozonoff et al., 1994; Serrien et al., 2005), whereas other investigators found impaired performance (Goudriaan et al., 2005) or a trend toward more commission errors (Greimel et al., 2008) in TS patients. Also, few other Go/No-Go studies reported normal performance accompanied by delayed RTs in TS patients (Eichele et al., 2010; Shephard et al., 2016a).

Other motor inhibition tasks, such as the Continuous performance test (CPT), provide a valuable piece of information to pinpoint inhibitory processes in TS. Impaired accuracy and delayed RTs were often reported in comorbid TS patients (Huckeba et al., 2008; Schultz et al., 1998), but some discrepancies exist throughout the TS literature. For instance, normal CPT performance has been found in comorbid and/or medicated TS patients (Matsuda et al., 2012; Sukhodolsky et al., 2010).

Some paradigms assessing response selection interference can also yield important information on inhibitory functions (Heym et al., 2014), but most investigations failed to report any consistent group difference in accuracy or RT at the flanker or at the stimulus-response compatibility (SRC) task (Channon et al., 2009; Channon et al., 2006; Morand-Beaulieu et al., 2015). Impaired Stroop task performance is often reported in TS patients (Chang et al., 2007; Channon et al., 2003b; Eddy et al., 2012; Eddy et al., 2014; Goudriaan et al., 2006). Nonetheless, intact (Channon et al., 2012; Drury et al., 2012; Lavoie et al., 2007; Ozonoff et Jensen, 1999) or even enhanced (Thibault et al., 2009) Stroop performance has also been found. Such discrepancies highlight the importance of the current meta-analysis.

Results from neuropsychological tasks involving inhibitory control may have been confounded by the presence of comorbidity and/or by psychiatric medications. For instance, many studies reported impairments in TS+ADHD patients, but not in pure TS patients (Sherman et al., 1998; Shin et al., 2001). As a matter of fact, many studies that excluded comorbid patients report intact inhibitory performance (Biermann-Ruben et al., 2012; Channon et al., 2009; Lavoie et al., 2007; Roessner et al., 2008a). However, impaired inhibitory performance has also been reported in non-comorbid patients, which makes it even more puzzling (Eddy et al., 2012; Eddy et al., 2014). Also, many pharmacological treatments taken by TS patients to treat tics or other comorbid symptoms might also alter inhibitory performance. Indeed, neuroleptics and alpha-2 agonists are often prescribed to treat tic symptoms in TS patients (Scahill et al., 2006; Weisman et al., 2013). Previous research has shown that neuroleptics may also have an impact on inhibitory performance. For instance, pimozide was associated with reduced commission errors in CPT, while haloperidol had the opposite effect (Sallee et al., 1994). In addition, psychostimulants are sometimes given to TS patients to treat ADHD symptoms (Erenberg, 2005). In ADHD patients, psychostimulants have been shown to improve inhibitory performance in CPT (Riccio et al., 2001) or during the Stroop task (Langleben et al., 2006).

At this point, a meta-analysis is needed to gain a larger picture and get a grasp on the subtleties of inhibitory capacities in TS. As mentioned, impairments in inhibitory control may lead to unpredictable and/or explosive behaviors. Such behaviors can be disturbing for both the patient and his surroundings. However, many important discrepancies remain among the findings of neuropsychological tasks assessing inhibitory control. Therefore, the main goal of the current meta-analysis was to determine if TS patients genuinely display inhibitory deficits. Neuropsychological tasks were also analyzed separately, to examine if patients showed specific patterns of impairments in inhibitory control. Finally, comorbid disorders seem to act as major confounders when assessing inhibition in TS. Contrasting TS patients with and without comorbid disorders will be one of the principal benefits of the current meta-analysis, and will help to circumscribe the case of inhibitory control in TS. A particular accent was put on ADHD, since it is a frequent comorbidity of TS (Freeman, 2007; Scharf et al., 2012) and it is known to be linked with various impulsive behaviors in TS patients (Palumbo et Kurlan, 2007; Yamamuro et al., 2015).

### **2.2.3. Methods**

#### **2.2.3.1 Literature search**

A systematic search was conducted within the Tourette syndrome literature published up to March 2016, in Medline and PsycINFO databases. The following keywords were used: (Tourette\* OR tic OR tics) AND (neuropsych\* OR impuls\* OR inhibit\* OR task\*).

#### **2.2.3.2 Study selection**

Studies were included in our meta-analysis if (1) they were published in French or English in a peer-reviewed journal; (2) they included a group of patients suffering from a tic disorder (Tourette syndrome or persistent [chronic] tic disorder) and (3) a comparison group of healthy controls; (4) they used a neuropsychological task requiring the inhibition of a motor or verbal response (see section 2.3); (5) they reported sufficient results for meta-analysis purposes. Studies were excluded if (1) they only reported results from non-parametric analyses; (2) they had been retracted after publication; (3) results were reported in a prior article.

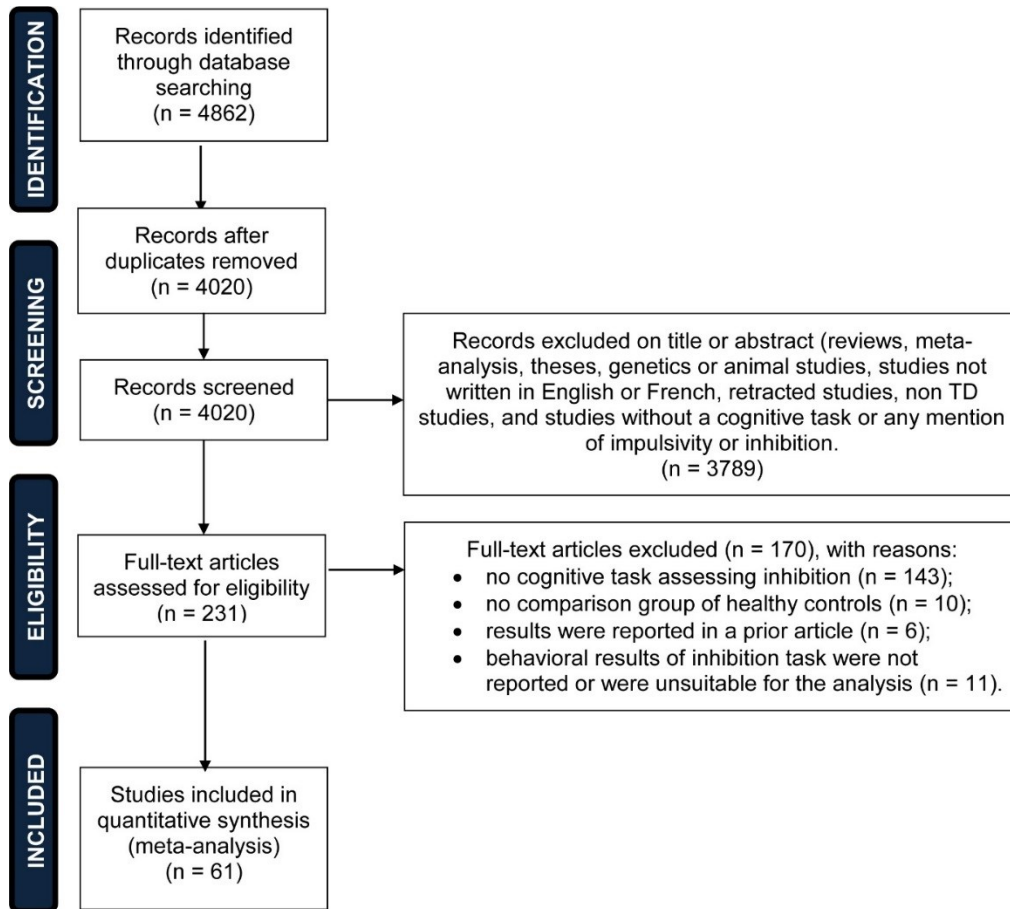
The authors of 22 studies were contacted to provide further information about their results or to provide data that were missing. Nine authors responded, and six of them were able to provide data. The article selection process flowchart is shown in **Figure 1**.

#### **2.2.3.3 Inhibitory control assessment**

Various tasks were used to assess inhibitory control in TS. For most of these tasks, the latency and response accuracy were calculated. The following measures were used in our meta-analysis: commission errors and reaction times (RT) in Go/No-Go paradigms and CPT, accuracy and RT during the incongruent condition of SRC paradigms (including Flanker and Simon tasks), Stroop test

performance<sup>3</sup>, stop-signal tasks RT (SSRT) and accuracy, sentence completion tasks latency and accuracy, and the circle tracing task latency. For Go/No-Go, CPT, SRC, sentence completion and stop-signal tasks, latency and performance were both analyzed as a whole and separately.

### 2.2.3.4 Data analysis



**Figure 1:** Study selection flow chart

Selection process of the studies included in the meta-analysis. The flow chart is based on PRISMA guidelines (Moher et al., 2009).

The study data were analyzed with the Comprehensive Meta-analysis software (Borenstein et al., 2005). Cohen’s d was calculated to determine effect sizes, which represent the standardized mean

<sup>3</sup> The clear majority of study using the Stroop test reported a score based on the time taken to complete the interference condition, or the time difference between the interference and baseline conditions. Only few studies reported a Stroop score that was based on the number of errors during the task, and that was mostly the case of the adapted version of the Stroop task (e.g.: for fMRI studies). Therefore, when both a latency-based score and error count were reported, we chose the latency based score as our Stroop measure. If a study only reported an error count or a performance-based score, this score was used.



difference. They were computed by subtracting the mean score of patients from the mean score of healthy controls, which is then divided by the pooled standard deviation (SD). Preferentially, means and SD were used to compute effect sizes. When these data were not available, *t* values were used. In three studies, only median and range were reported; these scores were converted in means and standard deviation according to the formula from Hozo et al. (2005). Positive effect size reflects a better performance in healthy controls relative to TS patients. Conventionally, Cohen's *d* of .20, .50 and .80 are considered as being small, moderate and large effects, respectively (Cohen, 1988). A random-effect model was used to take into account between-study variability, and therefore provided a more conservative estimate of composite effect size (Cooper et al., 2009).

Heterogeneity between studies was evaluated with the *Q* and  $I^2$  statistics. The  $I^2$  is the proportion of inconsistency between studies' results attributable to heterogeneity. An  $I^2$  value of 25%, 50% and 75% reflects a small, moderate or high degree of heterogeneity, respectively (Higgins et al., 2003). Publication bias was assessed with the Egger's regression intercept (Egger et al., 1997).

#### *2.2.3.4.1. Task-specific analyses*

Task-specific analyses were performed to determine if impairments were present in every task. Cohen's *d* was computed separately for each task (circle tracing, CPT, Go/No-Go, sentence completion, SRC, stop signal & Stroop).

#### *2.2.3.4.2. Subgroup analyses*

Four different subgroup analyses were performed. The first analysis aimed to evaluate the effects of comorbidity on inhibitory control and comprised samples of TS+ADHD and pure TS patients. It was not possible to analyze a subgroup of TS+OCD patients, since the number of studies including a subgroup of OCD patients ( $n = 3$ ) and the number of patients in these studies ( $n = 36$ ) were too low to provide a thorough assessment of the impact of comorbid OCD on inhibition in TS. To be included in this analysis, the subgroup had to be characterized as either pure TS or TS+ADHD per each study criteria. Pure TS samples were considered as so if it was mentioned that comorbidity was excluded, with the explicit mention that no patient had comorbid ADHD and OCD. The second subgroup analysis was performed to evaluate the impact of psychiatric medication on inhibitory control. This analysis compared effect sizes between studies where medicated patients were excluded and those including medicated patients. The third subgroup analysis made a comparison between studies where a verbal response is given (sentence completion & Stroop) and those involving a motor response (circle tracing, CPT, Go/No-Go, Stimulus-response compatibility & Stop-signal). Finally, the fourth subgroup analysis made a comparison between samples including children and those including adults. Cohen's *d* was calculated separately for each subgroup in these four subgroup analyses. For comparison purposes, the between-subgroup *Q*-statistic was calculated. A significant *Q*-statistic reflects a significant difference in effect size between subgroups.

#### 2.2.3.4.3. Moderator analyses

Age and usage of psychiatric medication were added as moderators in our analyses. First, a meta-regression between Cohen's *d* and age was performed. Then, studies were split between adults and children, and meta-regressions between Cohen's *d* and age were performed for both subgroups. Finally, for studies reporting patients under psychiatric medication, a meta-regression was conducted between the Cohen's *d* and the proportion of medicated patients within the study. Meta-regressions were also conducted between Cohen's *d* and the proportion of patients under neuroleptics, and between Cohen's *d* and the proportion of patients under adrenergic agents (mainly clonidine and guanfacine). In studies that reported a YGTSS global score or a YGTSS total tic severity score, meta-regressions were conducted between those scores and Cohen's *d*.

#### 2.2.3.4.4. Supplementary analysis

To quantify the contribution of ADHD to the inhibitory deficits of TS patients, we performed a supplementary analysis with studies that included two samples of TS patients, one with ADHD and one without. A systematic search was conducted with the full text articles assessed for eligibility and articles including a group of TS patients with ADHD and a group of TS patients without ADHD were selected. Therefore, studies that were not included because they did not present a comparison group of healthy controls (3<sup>rd</sup> inclusion criterion) might be included in this analysis if they had a group of TS patients with ADHD and one without. In each study, we computed the effect size between the two groups.

## 2.2.4. Results

### 2.2.4.1. Study characteristics

After excluding duplicates, our literature research identified 4020 potentially eligible studies, and 61 of them met our inclusion criteria (**Figure 1**). Those 61 studies included a total of 1717 TS patients and 1399 healthy controls. The mean age of TS patients was 19.8 years. Our sample included both children and adults with TS. The mean age of children with TS was 11.6 (range: 9.2-15.3), while the sample of adult TS patients had a mean age of 33.3 (range: 24.7-38.0). The characteristics of each study selected in the meta-analysis are shown in **Table 3**.

The most frequently reported task is the Stroop, which was used in 25 studies. Other tasks were the Go/No-Go (*n* = 14), CPT (*n* = 13), sentence completion (*n* = 9), stimulus-response compatibility (*n* = 8), stop signal (*n* = 5) and circle tracing (*n* = 2).

**Table 3:** Demographic and clinical data of studies on inhibition in Tourette syndrome

Study	TS patients (n)	Healthy controls (n)	TS patients' characteristics					Experimental task	Task category/outcome
			Age	Adults/children	Sex ratio	Comorbidity	Medication		
Biermann-Ruben et al. (2012)	12	12	37.0	A	12M:2F	Pure.	Patients were medication for at least 6 months (n=1) or 1 to 10 years (n = 6).	Go/NoGo	Go/NoGo commission errors & RT
Chang et al. (2007)	15	15	10.6	C	10M:5F	Exclusion of OCD, but not ADHD.	7 patients were under medication, which was stable for at least 4 weeks prior to testing. Individual medication is not reported.	Stroop	Stroop performance
Channon et al. (1992)	19	22	32.7	A	12M:7F	No explicit mention that ADHD or OCD is excluded.	8 patients were taking neuroleptics (haloperidol, sulpiride or pimozide) & 4 patients were taking antidepressants (fluvoxamine, clomimapriline or fluoxetine).	Stroop	Stroop performance
Channon et al. (2003a)	21	21	32.9	A	18M:3F	Pure.	13 patients were under medication: antipsychotic (n=6), SSRI (n=1), antisymphathetic (n=1), antipsychotic & tricyclic (n=2), antipsychotic & SSRI (n=1), antipsychotic & SSRI & benzodiazepine (n=1), antipsychotic & anticholinergic (n=1).	Hayling	Sentence completion errors
Channon et al. (2003b)	29	21	13.6	C	19M:10F	14 TS-only, 9 TS+ADHD, 6 TS+OCD. Data reported separately.	14 patients were under medication: 7 TS-only, 3 TS+ADHD, 4 TS+OCD. Medication type: antipsychotic (n=5), SSRI (n=2), antisymphathetic (n=2), tricyclic (n=1), stimulant (n=1), antipsychotic & SSRI (n=2), antipsychotic & stimulant (n=1).	Stroop & Hayling	Stroop performance, sentence completion errors
Channon et al. (2004)	15	23	33.9	A	11M:4F	Pure.	N.R.	Hayling	Sentence completion errors
Channon et al. (2006)	20	25	31.1	A	13M:7F	Pure.	10 patients were under medication: antipsychotic (n=5), SSRI (n=1), antipsychotic & SSRI (n=3), antipsychotic & tricyclic (n=1).	Flanker & Sentence completion	SRC incompatible trials accuracy & RT, sentence

										completion errors & latency
Channon et al. (2009)	21	23	29.5	A	12M:9F	Pure.	8 patients were under medication: antipsychotic (n=4), tricyclic (n=1), anxiolytic (n=1), antipsychotic & SSRI (n=1), antipsychotic & tricyclic (n=1).	CPT, Flanker & Stroop	CPT commission errors & RT, SRC incompatible trials accuracy & RT, Stroop performance	
Channon et al. (2012)	20	20	33.5	A	15M:5F	Pure.	9 patients were under medication: antipsychotic (n=6), tricyclic (n=1), antipsychotic & SSRI (n=1), antipsychotic & benzodiazepine (n=1).	Hayling	Sentence completion errors & latency	
Church et al. (2009)	33	42	12.7	C	25M:8F	ADHD & OCD were not excluded.	22 patients were under medication: centrally acting adrenergic agents (n=13), atypical neuroleptics (n=7), stimulants (n=7), SSRI antidepressants (n=6), benzodiazepines (n=2), antiepileptic medications (n=2), SNRI (n=2), $\beta$ -blockers (n=1), tetracyclic antidepressants (n=1) (13 patients were taking more than one medication).	Stroop	Stroop performance	
Crawford et al. (2005)	20	20	14.4	C	13M:7F	Pure.	5 patients were under medication: pimozide (n=3), haloperidol (n=1), clonidine (n=1).	Sentence completion & Flanker	SRC incompatible trials accuracy & RT, sentence completion errors & latency	
Debes et al. (2011)	39	37	13.9	C	30M:9F	20 TS-only, 5 TS+ADHD, 10 TS+OCD, 2 TS+ADHD+OCD. Data reported separately.	Medication stopped at least 6 months before testing.	Stroop & Go/NoGo	Go/NoGo commission errors & RT, Stroop latency	
Delorme et al. (2016)	34	17	31,1	A	24M:10F	4 patients had comorbid OCD. ADHD is excluded.	1 group without medication, and 1 group taking antipsychotics for at least 4 weeks.	Go/NoGo	Go/NoGo commission errors & RT	
Draper et al. (2015)	10	10	15.3	C	9M:1F	4 patients had comorbid disorders: 1 TS+ADHD, 3 TS+OCD.	4 patients were under medication: clonidine (n=3), citalopram (n=1).	Go/NoGo	Go/NoGo commission errors & RT	

Drury et al. (2012)	54	48	22.2	Both	39M:15F	Experiment 1: 16 TS-only & 15 TS+ADHD. OCD is excluded. Data reported separately. Experiment 2: pure.	Experiment 1: 8 TS-only patients were under medication: antipsychotics (n=4), antihypertensive (n=2), antipsychotics & SSRI (n=1), antipsychotics & antihypertensive (n=1). 8 TS+ADHD patients were under medication: antipsychotics (n=2), psychostimulant (n=2), antihypertensive (n=1), antipsychotics & SNRI (n=2), antipsychotics & stimulant (n=1). Experiment 2: 12 patients were under medication: antipsychotic (n=6), tricyclic (n=1), antipsychotic & SSRI (n=3), antipsychotic & benzodiazepine (n=1), tricyclic & benzodiazepine (n=1).	Stroop	Stroop performance
Eddy et al. (2010a)	16	8	32.1	A	13M:3F	4 patients had comorbid disorders: 1 TS+OCD, 2 TS+ADHD+OCD, 1 TS+OCD+anxiety disorder. 4 other patients had subthreshold OCD.	7 patients were under medication: risperidone (n=3), aripiprazole (n=2), sulpiride (n=1), pimozide (n=1).	Hayling	Sentence completion errors & latency
Eddy et al. (2010b)	18	10	24.7	A	9M:9F	7 patients had comorbid disorders: 5 TS+OCD, 1 TS+ADHD, 1 TS+ADHD+OCD.	8 patients were under medication: risperidone (n=4), haloperidol (n=3), pimozide (n=1).	Stroop & Hayling	Stroop performance, sentence completion errors & latency
Eddy et al. (2011)	18	20	26.8	A	13M:5F	5 patients had comorbid OCD. ADHD is excluded.	9 patients were under medication: clonidine (n=2), fluoxetine (n=3), sertraline (n=2), risperidone (n=1), aripiprazole (n=1).	Stroop	Stroop performance
Eddy et al. (2012)	40	20	32	A	29M:11F	Pure.	24 patients were under medication: risperidone (n=6), aripiprazole (n=6), haloperidol (n=4), sulpiride (n=3), clonidine (n=2), haloperidol & clonidine (n=1), aripiprazole & clonidine (n=1), risperidone & pimozide & clonidine (n=1).	Stroop	Stroop performance
Eddy et al. (2014)	18	18	31.7	A	13M:5F	Pure.	11 patients were under medication: risperidone (n=4), haloperidol (n=2), clonidine (n=1), sulpiride (n=1), aripiprazole (n=1), haloperidol & clonidine (n=1), risperidone & pimozide & clonidine (n=1).	Stroop	Stroop performance

Eddy and Cavanna (2014)	15	15	35.4	A	N.R.	ADHD and OCD scores are reported, but they are not used as exclusion criteria.	8 patients were under medication: aripiprazole (n=2), risperidone (n=2), sulphiride (n=1), clonidine (n=1), paroxetine (n=1), citalopram (n=1).	Hayling	Sentence completion latency
Eichele et al. (2010)	19	19	12.6	C	19M:0F	9 patients had comorbid disorders: 5 TS+ADHD, 4 TS+OCD.	9 patients were under medication: neuroleptics (n=4), alpha agonists (n=2), stimulants (n=2), SSRI (n=1).	Go/NoGo	Go/NoGo commission errors & RT
Ganos et al. (2014)	14	15	31.3	A	13M:1F	Pure.	3 patients were under medication: tiapride (n=2), aripiprazole (n=1).	Stop-signal	Stop-signal accuracy & SSRT
Georgiou et al. (1995)	10	10	31	A	7M:3F	Individual comorbidities are not reported, but authors found attention deficits and depression symptoms in patients.	5 patients were under medication (pimozide, thioridazine, haloperidol or fluoxetine).	SRC	SRC incompatible trials RT
Goudriaan et al. (2005)	47	49	37.0	A	32M:15F	ADHD & OCD are not excluded.	Medication is not excluded. Individual medication is not reported.	Go/NoGo	Go/NoGo commission errors
Goudriaan et al. (2006)	46	50	36.8	A	32M:14F	12 patients had comorbid disorders: 10 TS+OCD, 2 TS+ADHD.	Medication is not excluded. Individual medication is not reported.	Stroop, circle tracing & Stop-signal	Stroop performance, circle tracing latency, SSRT
Greimel et al. (2008)	20	20	11.3	C	14M:6F	All TS patients (n=20) had comorbid ADHD. OCD was excluded. The following comorbidities were reported: ODD (n=8), specific developmental disorder (n=4), anxiety (n=2), affective disorder (n=1).	6 patients were taking psychostimulants, which were deposited 48h before testing. 3 children were taking tiapride during testing.	Go/NoGo	Go/NoGo commission errors & RT
Greimel et al. (2011)	46	27	11.5	C	35M:11F	21 TS without ADHD, 25 TS+ADHD. Data reported separately. OCD was excluded. Comorbidity among groups: TS-only: specific developmental disorder (n=2), emotional disorder (n=1), TS+ADHD: developmental disorder (n=1), emotional disorder (n=1), elimination disorder (n=1), specific phobia (n=1).	8 TS+ADHD patients were taking psychostimulants, which were deposited 48h before testing.	Go/NoGo	Go/NoGo commission errors & RT

Heintz et al. (2013)	16	22	33.4	A	13M:3F	Pure.	5 patients were under medication: psychoactive medication (n=2), other medication (N.R., n=3). Patients taking psychoactive medication were asked to stop taking their medication 24h before testing.	Stroop	Stroop performance
Hershey et al. (2004)	8	10	35.5	A	7M:1F	4 patients had comorbid disorders: 3 TS+ADHD, 1 TS+ADHD+OCD.	2 patients were under medication: imipramine (n=1), levodopa & carbidopa (n=1). Medication was stopped 12h before testing.	CPT	CPT commission errors
Huckeba et al. (2008)	47	17	11.6	C	43M:4F	ADHD & OCD were not excluded.	25 patients were under medication: 9 patients took a single medication & 16 patients took multiple medications. Medication type is not specified.	TOVA-V	CPT commission errors & RT
Johannes et al. (2001)	10	10	34.4	A	9M:1F	5 patients had comorbid disorders: 2 TS+ADHD, 2 TS+OCD, 1 TS+ADHD+OCD.	4 patients were taking neuroleptics.	Stop-signal	Stop-signal accuracy
Lavoie et al. (2007)	36	22	37	A	18M:18F	OCD was excluded, but not ADHD.	Patients were free of any type of medication.	Stroop	Stroop performance
Li et al. (2006)	30	28	12.0	C	24M:6F	13 patients had comorbid disorders: 5 TS+ADHD, 5 TS+OCD, 3 TS+ADHD+OCD.	12 patients were taking pergolide & 16 patients were taking clonidine.	Stop-signal	Stop-signal accuracy & SSRT
Mahone et al. (2002)	38	20	10.4	C	29M:9F	21 TS-only, 17 TS+ADHD. Data reported separately. No OCD in both groups.	Patients were not on stimulant or tic-suppressing medication at the time of testing.	TOVA-V	CPT commission errors & RT
Marsh et al. (2007)	66	70	26.7	Both	47M:19F	Axis 1 disorders were excluded, but there is no explicit mention that ADHD or OCD is excluded.	N. R.	Stroop	Stroop performance
Matsuda et al. (2012)	33	18	18.0	Both	26M:7F	12 patients had comorbid disorders: TS+ADHD (n=5), TS+OCD (n=7). OCS were present in 20 patients: aggression OCS (n=11), sexual and religious OCS (n=3), symmetry and counting OCS (n=14) (8 patients had both aggression and symmetry OCS). Data for the aggression OCS	6 patients were taking antidepressants & 25 patients were taking antipsychotics.	Stroop & CPT (standard & AX task)	Stroop performance

						subgroup is reported separately, but comorbidity is not excluded.			
Morand-Beaulieu et al. (2015)	20	20	38.0	A	13M:7F	8 patients had comorbid disorders: 1 TS+ADHD, 1 TS+MDD, 5 TS+social anxiety disorder, 1 TS+panic disorder.	6 patients were under medication: clonidine (n=1), SSRI (n=1), SNRI (n=1), benzodiazepine (n=1), benzodiazepine & SSRI (n=1), benzodiazepine & SSRI & risperidone (n=1).	SRC	SRC incompatible trials accuracy & RT
Muller et al. (2003)	14	14	29.2	A	13M:1F	All TS patients (n=20) had comorbid OCD. 3 patients also had comorbid ADHD.	8 patients were taking pimozone.	Go/NoGo & Stroop	Go/NoGo commission errors & Stroop performance
Oades (2000)	11	14	11.9	C	10M:1F	No comorbidity reported, but there is no explicit mention that ADHD or OCD is excluded.	5 patients were under medication: pimozone (n=3), tiapride (n=2).	CPT (standard & AX task)	CPT commission errors & RT
Ozonoff et al. (1994)	14	14	12.9	C	11M:3F	Pure.	N.R.	Go/NoGo & SRC	Go/NoGo commission errors & RT
Ozonoff et al. (1998)	46	22	11.9	C	41M:5F	23 TS-only, 23 TS with comorbidities. Data reported separately. Comorbidities among comorbid group: TS+ADHD (n=14), TS+OCD (n=4), TS+ADHD+OCD (n=5).	28 TS patients under medication: clonidine (n=12), SSRI (n=3), imipramine (n=2), clomipramine (n=1), haloperidol (n=1), combination of medication (most commonly clonidine plus one of the medication listed above, n=9).	Negative priming task	SRC incompatible trials accuracy & RT
Ozonoff and Jensen (1999)	30	29	12.6	C	N.R.	14 patients had comorbid disorders: 10 TS+ADHD, 1 TS+OCD, 3 TS+ADHD+OCD.	N.R.	Stroop	Stroop performance
Roessner et al. (2007)	66	37	11.4	C	61M:5F	37 TS-only, 29 TS+ADHD. Data reported separately. OCD was excluded.	Medication naïve or medication free for at least 14 days before testing.	Stroop	Stroop performance
Roessner et al. (2008a)	20	15	12.5	C	20M	Pure.	Medication naïve.	Go/NoGo	Go/NoGo commission errors & RT
Roessner et al. (2008b)	41	14	10.6	C	N.R.	22 TS, 19 TS+ADHD. Data reported separately. No mention of exclusion of OCD.	Patients using methylphenidate were free of medication for at least 48h before testing. D2-blockers, SSRI and atomoxetine were continued.	Stroop	Stroop performance



Schuerholz et al. (1996)	65	27	10.1	C	56M:9F	21 TS-only, 19 TS+ADHD, 25 TS±ADHD (patients who don't correspond to all criteria for ADHD diagnosis, but correspond to at least one criterion, and ADHD diagnosis is highly suspected). Data reported separately. No OCD among patients, but OCS were present.	Medication free during the testing.	TOVA	CPT RT
Schuerholz et al. (1998)	41	36	10.5	C	20M:21F	18 TS & 23 TS+ADHD. Data reported separately. No mention of exclusion of OCD.	Medication free during the testing.	TOVA	CPT RT
Schultz et al. (1998)	50	23	10.8	C	35M:15F	16 TS without ADHD & 34 TS+ADHD. Data reported separately. 6 patients also had comorbid OCD. In addition to OCD & ADHD, 27 patients had at least one other comorbid diagnosis, 15 had at least 2, 7 had at least 3, and 4 had 4 additional diagnoses.	Medication status available for 46 of 50 patients. 27 patients under medication: clonidine (n=13), neuroleptic (n=6), clomipramine (n=2), desipramine (n=3), neuroleptic & methylphenidate (n=1), neuroleptic & clomipramine (n=1), neuroleptic & clomipramine & benzotropine (n=1).	CPT (standard & AX task)	CPT commission errors
Serrien et al. (2005)	9	9	28.0	A	7M:2F	2 patients had comorbid disorders: 1 TS+ADHD, 1 TS+ADHD+OCD.	Unmedicated TS patients.	Go/NoGo	Go/NoGo RT
Shephard et al. (2016)	34	20	12.8	C	29M:5F	17 TS-only & 17 TS+ADHD. Data reported separately. Comorbidity among groups: TS-only: OCB (n=4), depression (n=3), anorexia (n=1), TS+ADHD: OCD (n=2), ODD (n=5), generalized anxiety (n=2), social phobia (n=2), specific phobia (n=2), separation anxiety (n=2), dyslexia (n=1).	6 TS-only patients were under medication: clonidine (n=2), aripiprazole (n=2), fluoxetine (n=1), and citalopram (n=1). 6 TS+ADHD were under medication: clonidine (n=1), methylphenidate (n=2), aripiprazole (n=2), and fluoxetine (n=1). Methylphenidate was stopped 24h before testing, all other medications were continued.	Go/NoGo	Go/NoGo commission errors & RT
Sherman et al. (1998)	35	18	10.8	C	N.R.	21 TS-only & 14 TS+ADHD. Data reported separately. None of the patients in this study had obsessive-compulsive symptoms that were severe enough to warrant a diagnosis of OCD.	5 patients were under medication: 2 TS-only & 3 TS+ADHD. TS-only: haloperidol (n=1), imipramine (n=1). TS+ADHD: haloperidol (n=1), clonidine (n=1), thioridazine (n=1). 2 other TS+ADHD patients took methylphenidate, which was deposited 24h before testing.	CPT	CPT commission errors & RT

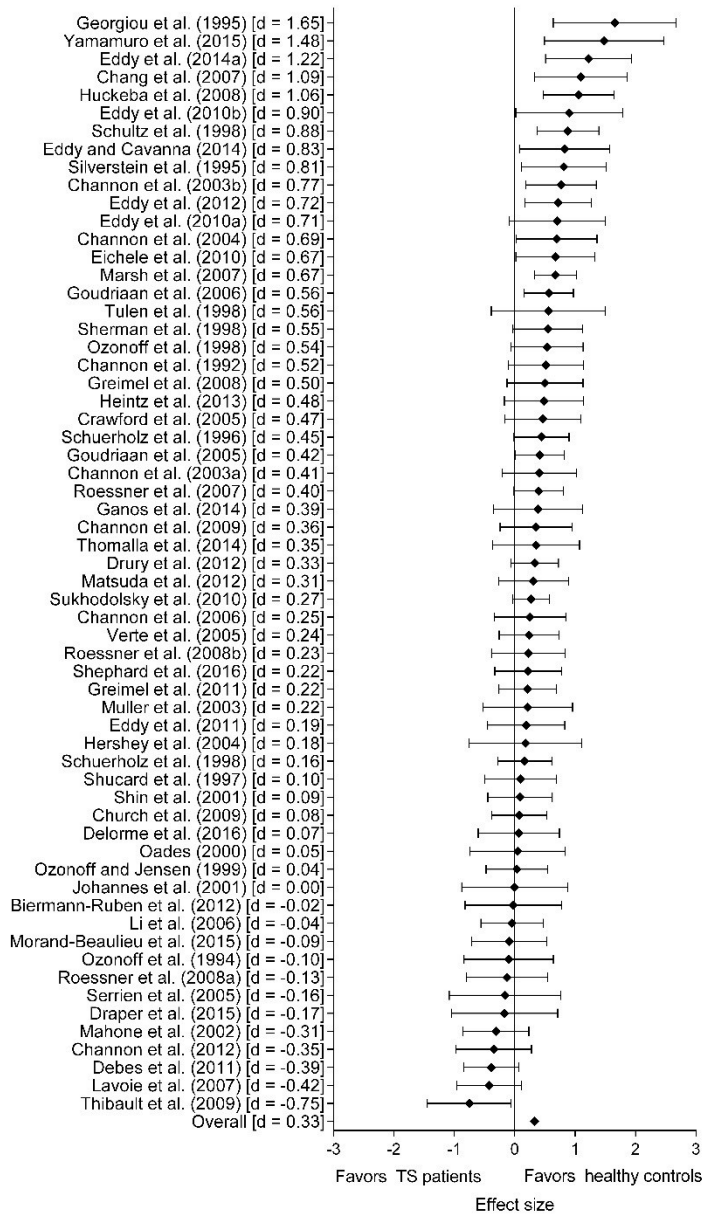
Shin et al. (2001)	35	22	9.5	C	35M	16 TS & 19 TS+ADHD. Data reported separately. Patients had no other psychiatric disorder than TS or ADHD, but there is no explicit mention that OCD is excluded.	Patients were either unmedicated or had been free of medication for at least 4 weeks before testing.	CPT (signal detection)	CPT commission errors & RT
Shucard et al. (1997)	22	22	11.6	C	22M	ADHD & OCD were not excluded.	10 patients were under medication: clonidine (n=4), imipramine (n=2), pimozone (n=2), methylphenidate (n=1), fluoxetine (n=1).	CPT (AX task)	CPT commission errors & RT
Silverstein et al. (1995)	17	17	32.0	A	9M:8F	11 TS-only & 6 TS+ADHD. Data were reported separately. 12 patients also had comorbid OCD.	10 patients were under medication: antidepressants (n=4), clonidine (n=2), combination of neuroleptic and either antidepressant or clonidine (n=4).	Stroop	Stroop performance
Sukhodolsky et al. (2010)	101	71	11.1	C	86M:15F	56 TS without ADHD & 45 TS+ADHD. Data were reported separately. Comorbidity among TS-only: OCD (n=18), ODD (n=8), depression (n=9), anxiety (n=11). Comorbidity among TS+ADHD: OCD (n=16), ODD (n=14), depression (n=11), anxiety (n=5).	35 TS-only & 32 TS+ADHD patients: stimulants (n=49), alpha-2 agonists (N=45), SSRI (n=32), antipsychotics (n=32), anxiolytics (n=5), mood stabilizers (n=4), and tricyclic (n=2) (47 patients were taking more than one type of medication). Patients taking stimulants were asked to skip their medication the morning before testing. The number of children receiving more than one type of medication did not differ across patient groups.	CPT & Stroop	CPT commission errors & RT, Stroop performance
Thibault et al. (2009)	15	20	37.0	A	8M:7F	Other Axis 1 diagnoses were excluded, but there is no explicit mention that ADHD or OCD is excluded.	Patients were unmedicated. 6 patients had been medicated in the past: SSRI (n=1), benzodiazepine (n=1), tetrabenazine (n=1), haloperidol & tetrabenazine (n=1), medication not specified (n=2).	SRC & Stroop	SRC incompatible trials accuracy & RT, Stroop performance
Thomalla et al. (2014)	15	15	34.0	A	13M:2F	Pure.	Patients were either medication naïve or had stopped medication at least 3 weeks before testing.	Go/NoGo	Go/NoGo commission errors & RT
Tulen et al. (1998)	9	9	25.8	A	7M:2F	ADHD & OCD were not excluded.	Patients were medication free for at least 2 weeks before testing.	Stroop	Stroop performance
Verte et al. (2005)	24	47	10.0	C	20M:4F	22 patients had comorbid disorders: 6 TS+ADHD, 8 TS+OCD, 8 TS+ADHD+OCD.	Patients were either medication free or discontinued their medication 20h before testing.	Circle tracing & change task	Circle tracing latency, SSRT

Yamamuro et al. (2015)	10	10	9.2	C	10M:0F	5 patients had comorbid ADHD. No patient had comorbid OCD.	3 patients were under medication: haloperidol (n=2), risperidone (n=1).	Stroop	Stroop performance
---------------------------	----	----	-----	---	--------	---	--	--------	-----------------------

**Note:** ADHD: attention deficit hyperactivity disorder, CPT: continuous performance test, N.R.: not reported, OCB: obsessive-compulsive behaviors, OCD: obsessive-compulsive disorder, OCS: obsessive-compulsive symptoms, ODD: oppositional defiant disorder, RT: reaction time, SRC: stimulus-response compatibility, SNRI: selective norepinephrine reuptake inhibitors, SSRI: selective serotonin reuptake inhibitors, SSRT: stop-signal reaction time, TOVA: Test of Variables of Attention, TS: Tourette syndrome.

### 2.2.4.2. Overall effect size

The overall pooling of 61 studies revealed a moderate effect size of  $d = .33$ , indicating more inhibitory deficits in TS patients, in comparison with healthy controls ( $Z = 6.40, p < .001$ ) (Figure 2). Between-study heterogeneity of the overall analysis reached significance level ( $Q = 142.92, p < .001, I^2$



**Figure 2:** Meta-analysis of inhibitory control in TS

Globally, TS patients showed more inhibitory deficits than healthy controls. Diamond symbol represents the standard difference in means. Errors bars represent the 95% confidence interval.

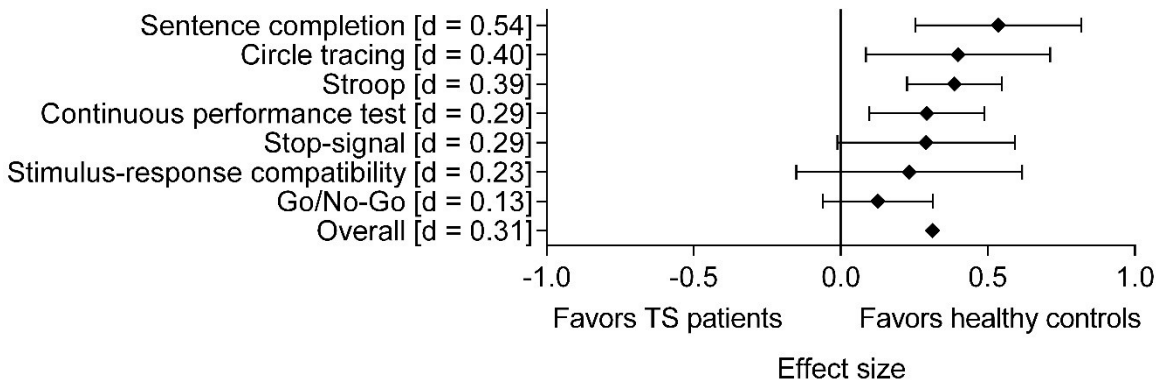
= 49.62). Egger's test for publication bias was not significant (Egger's regression intercept = 0.45,  $t[59] = 0.71$ ,  $p = .48$ ).

#### **2.2.4.3. Task-specific analyses**

Four of the seven task categories (sentence completion, circle tracing task, Stroop and CPT) revealed significant effect size regarding inhibitory deficits in TS patients. The sentence completion task yielded the most significant effect size ( $d = .54$ ) between TS patients and control ( $Z = 3.73$ ,  $p < .001$ ). Effect sizes between TS patients and healthy controls were significant for both latency ( $d = .39$ ,  $Z = 2.77$ ,  $p < .01$ ) and errors ( $d = .55$ ,  $Z = 2.65$ ,  $p < .01$ ). There was also significant effect size, indicating more inhibitory deficits in TS patients, in the circle tracing task ( $d = .40$ ,  $Z = 2.50$ ,  $p < .05$ ) and the Stroop test ( $d = .39$ ,  $Z = 4.70$ ,  $p < .001$ ). TS patients also showed more inhibitory deficits during the CPT, as revealed by a significant effect size ( $d = .29$ ,  $Z = 2.94$ ,  $p < .005$ ). Here, TS patients were slower ( $d = .32$ ,  $Z = 2.52$ ,  $p < .05$ ) and made more commission errors ( $d = .37$ ,  $Z = 3.15$ ,  $p < .01$ ) than healthy controls.

There was a trend toward a significant effect size in stop-signal paradigms ( $d = .29$ ,  $Z = 1.88$ ,  $p = .06$ ). The trend regarded the SSRT ( $d = .30$ ,  $Z = 1.71$ ,  $p = .09$ ), but not the accuracy ( $d = .11$ ,  $Z = .58$ ,  $p = .56$ ).

There were no significant effect sizes regarding the incompatible part of SRC paradigms (overall:  $d = .23$ ,  $Z = 1.19$ ,  $p = .23$ ; accuracy:  $d = .28$ ,  $Z = 1.60$ ,  $p = .11$ ; RT:  $d = .17$ ,  $Z = .71$ ,  $p = .48$ ). Overall performance ( $d = .13$ ,  $Z = 1.31$ ,  $p = .19$ ) and accuracy ( $d = .14$ ,  $Z = .09$ ,  $p = .93$ ) in Go/No-Go tasks were not significant either. However, a trend toward a small group difference in Go/No-Go RT was found ( $d = .15$ ,  $Z = 1.63$ ,  $p = .10$ ). Task-specific results are shown in **Figure 3**.



**Figure 3:** Task-specific deficits

TS patients had more inhibitory deficits in the following tasks: sentence completion, circle tracing, Stroop & CPT. There was a trend toward lower performance in the stop-signal task. TS patients' performance at the Go/Nogo and the incompatible portion of the SRC were unimpaired. Diamond symbol represents the standard difference in means. Errors bars represent the 95% confidence interval.

#### 2.2.4.4. Subgroup analyses

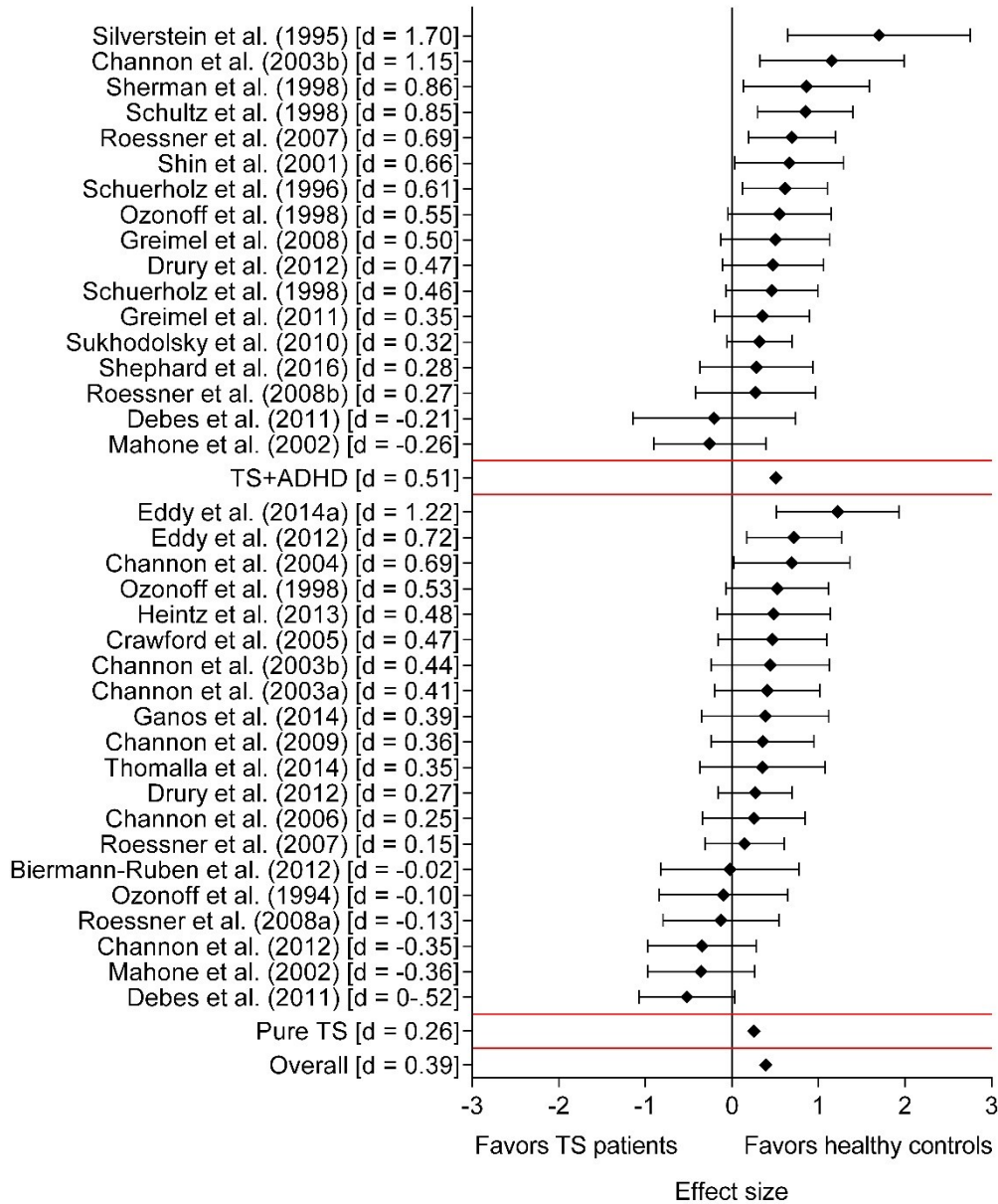
##### 2.2.4.4.1. The impact of comorbidity on inhibitory control

The first subgroup analysis assessed the impact of comorbidity on inhibitory control. Seventeen studies with a TS+ADHD subgroup, and 20 studies with pure TS samples were included in this subgroup analysis. Pure TS and TS+ADHD samples were separately compared with healthy controls. Among studies including a subgroup of TS+ADHD patients, ADHD status was either established based on clinician diagnosis ( $n = 6$ ), clinical scale measuring ADHD ( $n = 3$ )<sup>4</sup>, DSM and/or ICD criteria ( $n = 4$ ), a combination of clinical scales and DSM criteria ( $n = 2$ ) or a combination of clinician diagnosis and clinical scales ( $n = 3$ ).

When comparing pure TS patients with healthy controls, there was a significant effect size, indicating more inhibitory deficits in pure TS patients ( $d = .26$ ,  $Z = 2.80$ ,  $p < .01$ ). The analysis comparing TS+ADHD patients with healthy controls led to a significant group difference in favor of accrued inhibitory

<sup>4</sup> In Roessner et al. (2007), ADHD was assessed with the Conners parent rating scale of ADHD in sample 1, and with ICD-10 and DSM-IV-TR in sample 2.

deficits in TS+ADHD patients ( $d = .51$ ,  $Z = 6.03$ ,  $p < .001$ ) (**Figure 4**). The heterogeneity test between both comparisons (Pure TS vs HC and TS+ADHD vs HC) was also significant ( $Q = 4.17$ ,  $p < .05$ ).



**Figure 4:** Inhibition in pure TS and TS+ADHD patients

Effects sizes show the differences in inhibitory control in pure TS and TS+ADHD patients when compared with healthy controls. Diamond symbol represents the standard difference in means. Errors bars represent the 95% confidence interval.

#### 2.2.4.4.2. *The impact of psychiatric medication on inhibitory control*

Finally, analyses were performed to assess the role of psychiatric medication on TS patients' inhibitory capacities. Of the 61 studies included in the present meta-analysis, only 16 studies excluded TS patients under psychiatric medication. One study had a group of non-medicated TS patients, who were compared to medicated patients (Delorme et al., 2016). Thirty-eight studies included patients who were under psychiatric medication during testing. In those studies, the mean proportion of medicated patients was 46%. Medication status was not reported in six studies. In most cases, when children were prescribed methylphenidate or other stimulants, they were deposited prior to testing.

In studies that included medicated patients, there was a significant effect size between healthy controls and TS patients ( $d = .43$ ,  $Z = 6.91$ ,  $p < .001$ ). However, inhibitory control in non-medicated TS patients did not differ from healthy controls ( $d = .06$ ,  $Z = .66$ ,  $p = .51$ ). The heterogeneity test between both comparisons was significant ( $Q = 12.72$ ,  $p < .001$ ), indicating more inhibitory deficits in studies that included medicated TS patients.

#### 2.2.4.4.3. *Comparison of verbal and motor responses*

Taken as whole, motor ( $d = .23$ ,  $Z = 4.04$ ,  $p < .001$ ) and verbal ( $d = .42$ ,  $Z = 5.91$ ,  $p < .001$ ) responses were impaired, compared to healthy controls. However, inhibitory deficits were larger in tasks involving a verbal response than in those involving a motor response ( $Q = 4.14$ ,  $p < .05$ ).

#### 2.2.4.4.4. *Inhibitory deficits in children and adults*

Inhibitory deficits were present in children ( $d = .30$ ,  $Z = 4.20$ ,  $p < .001$ ) and adults ( $d = .35$ ,  $Z = 4.07$ ,  $p < .001$ ). There was no difference between both subgroups ( $Q = .23$ ,  $p = .63$ ).

### 2.2.4.5 Moderators

Overall, the meta-regression between age and effect size in the total sample was not significant ( $p = .80$ ). In studies including children, there was a trend toward a significant regression between effect size and age ( $\beta = -.07$ ,  $Z = -1.86$ ,  $p = .06$ ). In studies including adults, a similar trend toward a significant regression between effect size and age was also found ( $\beta = -.04$ ,  $Z = -1.89$ ,  $p = .06$ ).

Meta-regressions were also performed to assess the link between tic severity and inhibitory deficits. Among our sample, 32 studies reported YGTSS data: 21 reported the global score and 19 reported the total tic severity score (without the impairment scale). The meta-regression between YGTSS global score and effect size was not significant ( $p = .17$ ), but there was a significant association between YGTSS total tic score and effect sizes ( $\beta = .07$ ,  $Z = 3.60$ ,  $p < .001$ ).



Finally, the meta-regression between effect size and the proportion of medicated patients within a study was not significant ( $p = .90$ ). Meta-regressions between the effect size and the proportion of patients under neuroleptics ( $p = .85$ ) or adrenergic agents ( $p = .12$ ) were not significant either.

#### **2.2.4.6 Supplementary analysis: a comparison of TS patients with and without ADHD**

Among the 231 articles assessed for eligibility, 19 studies included subgroups of TS+ADHD and TS without ADHD patients, and were integrated in this supplementary analysis. Sixteen of these studies were included in the overall analysis. Three studies that were initially excluded because they lacked a healthy control comparison group were added for this analysis. In those three studies, ADHD status was established based on DSM criteria ( $n = 2$ ) or the Diagnostic Interview Schedule for Children ( $n = 1$ ). The characteristics of those three studies are shown in **Table 4**. This analysis yielded a significant effect size, indicating more inhibitory deficits in TS+ADHD than in TS patients without ADHD ( $d = .34$ ,  $Z = 4.55$ ,  $p < .001$ ) (**Figure 5**).

#### **2.2.5. Discussion**

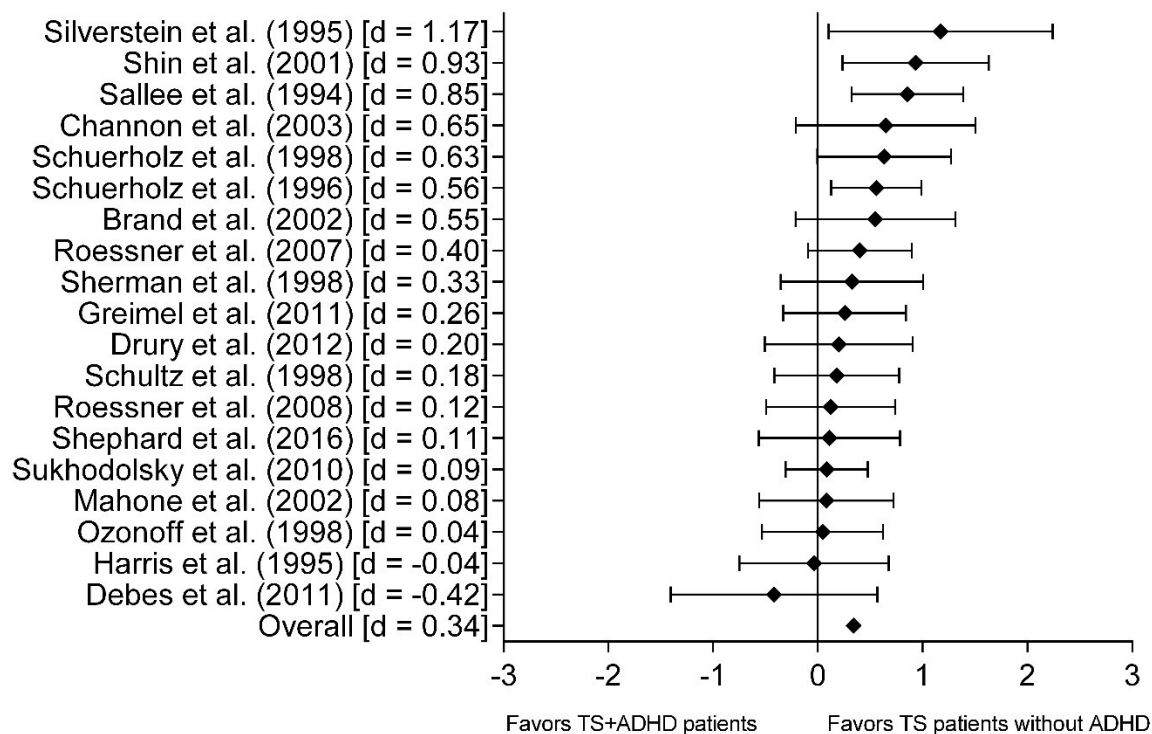
The main goal of the current meta-analysis was to assess the occurrence of inhibitory deficits in TS patients, through their performance in various neuropsychological tests involving inhibition of prepotent, automatic or ongoing responses. All in all, our results revealed a small to medium effect toward accrued inhibitory deficits in TS patients, in comparison with healthy controls. Another important goal was to address the contribution of comorbidity in the occurrence of inhibitory deficits of TS patients. While there were not enough studies with TS+OCD patients to provide a thorough assessment of the OCD symptoms' contribution to inhibitory deficits in TS patients, the role of ADHD was more clearly established. There was a medium effect when comparing TS+ADHD patients with healthy controls, and a small, yet significant, difference between pure TS patients and healthy controls. A direct comparison of TS patients with and without ADHD revealed a small effect in favor of TS+ADHD patients, which suggests that among TS patients, those with comorbid ADHD have more difficulty to inhibit their actions. Overall, the results showed that inhibitory deficits were associated with tic severity, as assessed with the YGTSS total tic score. This indicates that patients with more severe tics are affected

**Table 4:** Demographic and clinical data of studies added to compare TS patients with and without comorbid ADHD

Study	TS patients without comorbid ADHD (n)	TS+ADHD patients (n)	TS patients' characteristics				Experimental task	Task category/outcome	
			Age	Adults/children	Sex ratio	Comorbidity			Medication
Brand et al. (2002)	18	11	TS-only*: 11.7 TS+ADHD*: 10.1	C	TS-only*: 17M:6F TS+ADHD*: 16M:1F	Other comorbidities were not reported.	17 TS-only patients were under medication: neuroleptic (n=10), clonidine (n=5), neuroleptic & clonidine (n=2)*. X TS+ADHD patients were under medication: neuroleptic (n=4), clonidine (n=3), neuroleptic & clonidine (n=6)*.	Stroop	Stroop performance
Harris et al. (1995)	10	32	TS-only: 11.6 TS+ADHD: 11.1	C	TS-only: 8M:2F TS+ADHD: 30M:2F	Other comorbidities were not reported.	Patients were not taking psychotropic or tic suppressing medication during testing.	TOVA	CPT RT & commission errors
Sallee et al. (1994)	44	22	Whole sample: 10.5	C	Whole sample: 60M:6F	Other comorbidities were not reported.	Patients were allocated to 1 of 3 treatment condition: pimozide (TS without ADHD: n=17, TS+ADHD: n=7), haloperidol (TS without ADHD: n=11, TS+ADHD: n=6), unmedicated (TS without ADHD: n=16, TS+ADHD: n=9)	CPT	CPT RT & commission errors

**Note:** ADHD: attention deficit hyperactivity disorder, CPT: continuous performance test, RT: reaction time, TOVA: Test of Variables of Attention, TS: Tourette syndrome.

\*: Data was reported for a sample of 40 participants, but only 29 of them completed the Stroop task. Data for those 29 patients are not reported.



**Figure 5:** The contribution of ADHD to inhibitory deficits in TS patients

Effect sizes represent the difference in inhibitory control between TS patients with and without ADHD. Diamond symbol represents the standard difference in means. Errors bars represent the 95% confidence interval.

by more extensive impairments in inhibitory control. Interestingly, inhibitory deficits were not associated with global TS severity. This might serve as an argument to provide the YGTSS total tic score separately from the global score, since the impairment subscale included in the global score is rather subjective (Eddy et Cavanna, 2014a) and might be scored differently across clinicians.

### 2.2.5.1. Task-specific deficits

Largest effect sizes pointing toward inhibitory deficits in TS patients were found in tasks involving verbal responses (sentence completion & Stroop). While significant impairments were found in both motor and verbal responses, inhibitory deficits were larger in tasks involving a verbal response than those involving a motor response.

#### 2.2.5.1.1. Verbal inhibition

We found significant impairments in verbal inhibition in TS patients, which are mainly reflected by poorer performance in sentence completion tasks. Patients took longer to respond and made more

errors than healthy controls. Previous reviews already reported constant deficits at the Hayling test (Cavanna et al., 2009; Eddy et al., 2009). However, the analysis of 8 studies using sentence completion tasks allowed us to quantify this deficit in TS patients, which was the largest of all tasks included in our meta-analysis. These results also support the hypothesis that inhibitory deficits in TS are not strictly restricted to motor function, but also involve verbal inhibition. Of course, it is tempting to link this profile with coprolalia, the most noticeable verbal feature of TS, despite the fact that it only affects a very small percentage of patients (Freeman et al., 2009). Actually, a factor analysis of TS revealed that impulsivity, hyperactivity and aggressiveness, which could emerge from a lack of inhibition, were loaded on a different factor from coprolalia (Cavanna et al., 2011). While motor tics and those disinhibited behaviors were closely related, TS patients with coprolalia might suffer from a distinct form of TS. EO or IED might be more representative of verbal inhibition deficits in TS patients. Insults, coarse language and threats are common features of rage attacks that affect a significant part of TS patients (Budman et al., 2000). It is conceivable that the deficit in verbal inhibition impairs the patients' ability to refrain from expressing these things aloud, but this idea remains unclear.

#### *2.2.5.1.2. Circle tracing task*

After sentence completion tasks, the circle tracing task yielded the second-largest effect in TS patients. Only two studies used this task with TS groups, thus making it hard to draw a clear picture of TS patients' tracing performance. Poor circle tracing performance has also been linked with ODD (Avila et al., 2004) and ADHD (Scheres et al., 2004). These two conditions are often found in TS patients. Out of the 70 patients tested in the two studies using the circle tracing task, 16 patients (23%) had comorbid ADHD, but no ODD symptoms were reported. The presence of ADHD could have confounded the results. However, Goudriaan et al. (2006) reported a significant impairment in TS patients during the circle tracing task, and only two out of the 46 TS patients in their sample had comorbid ADHD. More studies are needed to generalize these results, but impaired circle tracing task performance might be a common feature in TS patients.

#### *2.2.5.1.3. Stroop interference*

The Stroop task revealed a similar effect size to what was obtained with the circle tracing task. It was the most frequently used ( $n = 25$ ) among the bulk of neuropsychological tasks reported in our meta-analysis. Impairments in Stroop performance have been widely linked to impulsivity (Stahl et al., 2014). Indeed, in the interference condition of the Stroop task, the stimulus meaning and its color are incongruent, thus making it hard for impulsive individuals to perform effectively. Our results regarding the Stroop task could support the hypothesis that impulsivity in TS patients affects the control of interference from two alternative responses that compete. Accordingly, more interference at the Stroop task was also reported in other disorders that might have impulsive components, such as pathological gambling (Goudriaan et al., 2006; Kertzman et al., 2006), substance abuse disorder (Goudriaan et al.,

2006; Verdejo-García et al., 2008) and ADHD (Lansbergen et al., 2007). Interestingly, Goudriaan et al. (2006) reported similar performance for TS patients, pathological gamblers and drug addicts, who were all outperformed by healthy controls at the Stroop interference. This suggests a potential common endophenotype for these groups.

#### *2.2.5.1.4. Continuous performance test*

The 13 studies using the CPT revealed a significant effect indicating inhibitory deficits in TS patients. Effect sizes in the CPT were significant for both RT and commission errors. CPT omission errors are traditionally associated with inattention, while commission errors are associated with impulsivity (Riccio et al., 2002). However, some authors argue that there are different subtypes of commission errors. Commission errors made with fast RTs are more specific to impulsivity, while commission errors with delayed RT are characteristic of inattention (Halperin et al., 1988). Also, with the AX CPT paradigm, a variant of that task, more types of commission errors can occur. Participants might respond to a random letter following the letter A, the letter X that was not preceded by the letter A, the letter A without another letter being presented before, or to any letter that is not an A or an X (Halperin et al., 1991). In this case, responding to a random letter following the letter A is the most common commission error, and is also closely associated with impulsivity (Halperin et al., 1988). Responding to the letter X that is not preceded by the letter A would represent inattention, while a certain proportion of response directly given to the letter A would be linked to impulsivity (Halperin et al., 1991). Most of the studies reported in the current meta-analysis did not necessarily use the CPT to directly assess inhibitory control in TS patients. Therefore, error subtypes and RT associated with commission errors were not systematically mentioned. Consequently, the current meta-analysis selected all CPT commission errors as a whole. More commission errors have been reported in various disorders characterized by impulsivity, such as disruptive behavior disorders (Dougherty et al., 2003), ADHD (Losier et al., 1996; Miranda et al., 2012) or substance abuse disorders (Moeller et al., 2005; Swann et al., 2004). The higher proportion of commission errors in TS patients could therefore be a marker of impulsivity.

#### *2.2.5.1.5. Stop-signal task*

Our analysis reported a trend toward an impairment in TS patients during stop-signal tasks, with a small to medium effect size. This task differs from most paradigms reported in this meta-analysis, since it requires to stop a response that is already initiated, while other paradigms mostly require to inhibit the initiation of an action. Therefore, inhibition deficits in TS patients might be present at stimulus presentation and during an ongoing response. Delayed SSRT has been linked with impulsive behavior and poor response inhibition capabilities (Castro-Meneses et al., 2015; Logan et al., 1997; Oosterlaan et al., 1998). Longer SSRT were also reported in hyperactive boys (Rubia et al., 1998). Among studies included in our meta-analysis, there were only five using the stop-signal task, and none of them made

comparisons between TS and TS+ADHD patients. Of the 124 patients tested in those five studies, 27 (22%) of them had comorbid ADHD, which could have been a confounding factor.

#### *2.2.5.1.6. SRC paradigms*

In the SRC paradigm, the incompatible condition provides a context where irrelevant stimulus information can elicit a response that interferes with goal-directed action (van den Wildenberg et al., 2010). Thus, incorrect responses to incompatible stimuli in SRC paradigms, such as the Simon or Eriksen flanker tasks, represent some form of deficits in inhibitory control. However, no significant differences were found between TS patients and healthy controls, neither for RTs nor for accuracy. Stahl et al. (2014) suggested that that Stroop and the SRC tasks involve different type of response-related interference. They argued that while the interference in response to the Stroop task is caused by the involuntary activation of a prepotent response, it is the consequence of the simultaneous activation of two candidate responses in SRC paradigms. This difference could explain why TS patients maintain normal performances in SRC paradigms but showed impaired interference control during the Stroop task.

#### *2.2.5.1.7. Go/No-Go task*

Our results revealed a non-significant effect in the Go/No-Go task, which was the smallest of all effect sizes reported in the current meta-analysis. Intuitively, one might think that patients who have trouble inhibiting chronic motor tics would be challenged with motor inhibition tasks. However, some TS patients might use an adaptive mechanism, such as a speed-accuracy trade-off strategy, to maintain an effective inhibitory performance accuracy (Eichele et al., 2010; Shephard et al., 2016a). This could reflect a compensatory tic control mechanism, since RT slowing might reflect increased regulation over motor output to facilitate tic control. For instance, Roessner et al. (2008a) found normal inhibitory performance in TS patients, and suggested that normal neuropsychological performance could be paired with neurophysiological features induced by a compensatory mechanism. In the same vein, Thomalla et al. (2014) reported slower RT and more omission errors, but normal inhibition of No-Go stimuli. This was accompanied by a decrease in sensorimotor activation, which would act as a compensatory reorganization in fronto-parietal networks in response to overactivation of cortico-striato-thalamo-cortical circuits. This mechanism could thus enable TS patients to maintain efficient inhibitory control but would come at the cost of delayed RT and more attentional errors. Yet, our results only showed a trend toward slower RT, with a small effect size ( $d = .15$ ). At this point, we cannot rule out the possibility that TS patients use a speed-accuracy trade-off mechanism, but it is not possible to fully corroborate it.

### **2.2.5.2. The role of comorbid disorders in the inhibitory deficits of TS patients**

An important feature of the meta-analysis is the assessment of the impact of comorbid disorders on inhibitory control in TS. As mentioned earlier, comorbidity is frequent in TS. Epidemiological data suggest that around 30% of patients have either ADHD or OCD (Scharf et al., 2012), while clinical studies report comorbidity rates up to 90% (Cavanna et al., 2011; Freeman, 2007; Freeman et al., 2000; Ganos et Martino, 2015). The literature on inhibitory control in TS is quite sparse, and this discrepancy could rely on comorbid disorders associated with TS. Among the 61 studies included in the current meta-analysis, 41 did not exclude TS patients with comorbid disorders. Our analyses revealed a small effect size ( $d = .26$ ), indicating slightly more inhibitory deficits in pure TS patients than in healthy controls. The analysis comparing TS+ADHD patients and healthy controls revealed a medium effect size ( $d = .51$ ), suggesting a significant inhibitory control impairment in TS+ADHD patients. The heterogeneity test between these two effect sizes revealed that TS+ADHD patients have more inhibitory deficits than pure TS patients.

Correspondingly, experiments including subgroups of TS patients with and without ADHD allowed to make a direct comparison between these patients, which revealed a small to medium effect size ( $d = .34$ ). This supplementary analysis suggests that TS patients with comorbid ADHD are more prone to show impaired inhibition than TS patients without comorbid ADHD. Our results imply that various levels of impairment in inhibitory control might be present in all TS patients, even when no comorbidity is present. The occurrence of comorbid ADHD seems to potentiate this effect, making inhibition deficits more important. Unfortunately, the number of studies including a subgroup of TS patients with comorbid OCD was not sufficient for valid analysis. Future studies should provide data separately for patients with comorbid OCD. OCD is believed to play a role in impulsive and aggressive behaviors (such as EO), which might be harder to manage when deficits in inhibitory control are present (Budman et al., 2003). Therefore, our findings could rely on the fact that impulsive and aggressive behaviors are closely linked with comorbid disorders. For instance, a multi-site study with over 3500 TS patients revealed that anger problems and self-injurious behavior were four times superior in comorbid than in pure TS patients (Freeman et al., 2000). While ADHD was the single comorbidity that was the most associated with anger problems, patients with the combination of TS, ADHD and OCD had the greatest risk (40%) of having EO.

### **2.2.5.3. Impact of psychiatric medication on inhibitory measures**

Prescription of psychiatric medication is quite frequent in TS patients. Indeed, only 28% of the studies included in our meta-analysis comprised a group of non-medicated TS patients. This can be a confounding factor when it comes to assessing inhibitory control in TS. In fact, in a group of TS+ADHD patients, pimozide has been shown to lower commission errors during CPT, while haloperidol increased the amount of commission errors (Sallee et al., 1994). In other psychiatric disorders, such as borderline

(Ripoll, 2013) and antisocial (Walker et al., 2003) personality disorder, neuroleptics have been proved to be efficient in decreasing impulsive behaviors. Methylphenidate has been shown to improve Stroop performance, both in healthy controls and in ADHD patients (Langleben et al., 2006). ADHD patients showed better performance during the CPT after administration of stimulant medication (Riccio et al., 2001). However, in most studies where stimulants were administered, they were discontinued prior to testing. Therefore, this should not affect our results.

More interestingly, our analyses showed that inhibition deficits were larger in studies that included medicated TS patients than in those that excluded them. Indeed, in the latter studies, there were no differences between TS patients and healthy controls. This is consistent with a previous study that found better Stroop performance in non-medicated TS patients (Eddy et al., 2012). This might be explained by the fact that TS patients who were under psychiatric medication could have to deal with more severe symptoms than patients who did not take any medication. Also, comorbidity plays an important role in inhibition deficits. For example, as our results show, TS+ADHD patients showed larger deficits than pure TS patients. Consequently, they are more likely to need medication to manage their symptoms. Furthermore, inhibition was not correlated to the proportion of patients under neuroleptics or adrenergic agents. Based on our results, psychiatric medication prescribed for tic symptoms does not seem efficient to improve inhibitory control. However, it is hard to draw conclusions from these results, since the proportion of medicated patients varied between studies. Future studies should target this aspect and compare medicated and non-medicated patients. In our sample, only one study made such comparison (Delorme et al., 2016). This study did not report a significant difference in Go/No-Go commission errors, which might be due to its relatively small sample size ( $n = 17$ ). Also, apart from medication status, patients included in this study were otherwise very similar. This might explain the difference with our findings, since patients included in studies that did not control medication intake might have differed (more comorbidities, higher tic severity, etc.) from patients in studies that did make such control.

#### **2.2.5.4. Inhibitory control and neurological correlates in TS**

Many studies aimed at understanding how some TS patients can effectively manage their responses in tasks involving inhibitory control, and how this control could apply to tic management. Inhibitory control over motor output seems to come with adaptive functional and structural changes in the prefrontal cortex (Jackson et al., 2011) and fronto-parietal networks, in response to overactivation of cortico-striato-thalamo-cortical circuits (Thomalla et al., 2014). Indeed, few electrophysiological studies reported a frontal shift of the electro-cortical activity related to the inhibition of No-Go stimuli in TS patients, in presence of a relatively intact inhibitory performance (Johannes et al., 2001a; Morand-Beaulieu et al., 2015; Serrien et al., 2005; Thibault et al., 2009). Likewise, Marsh et al. (2007) reported that TS patients who strived the most during a Stroop task showed an important activation of prefrontal



regions. This, per the authors, attests a mechanism used by TS patients to maintain their performance by engaging more attentional resources provided by the dorsolateral prefrontal cortex. Also, larger movement evoked fields in presence of normal Go/No-Go performance, were found in TS patients (Biermann-Ruben et al., 2012). This was attributed to enhanced sensory feedback, which might help TS patients in voluntary movement and tic control. Finally, fractional anisotropy of some prefrontal cortex tracts has been negatively correlated with behavioral task performance and negatively with motor tic severity (Jackson et al., 2011). This suggests that adaptive changes in prefrontal white matter microstructure could occur to provide better control over motor output. Such adaptive mechanism could partly explain some of the negative findings among studies included in the current meta-analysis (e.g.: Biermann-Ruben et al., 2012; Draper et al., 2015; Morand-Beaulieu et al., 2015; Serrien et al., 2005).

However, this view of the prefrontal cortex as the source of inhibitory control (for task performance and tic suppression) is challenged by Jung et al. (2013) who argue that overactivation of frontal cortex in TS patients might contribute to hyperexcitability of the motor cortex, and could therefore lead to the occurrence of tics, and poor tic control. Per that hypothesis, the proposed compensatory or adaptive mechanism for accrued inhibitory control would be more related to distribute local changes in cortical excitability.

So, even though our results showed inhibitory deficits in TS patients, it seems that some factors allow a performance that is close to what is found in healthy controls. Our data indicates that inhibitory control seems to improve as patients, both children and adults, get older. This could suggest that maturation of the frontal cortex helps to boost inhibitory control in those patients. However, most studies included exclusively children or adults, and there was almost no data available regarding the 15 to 25 year old range. This gap hinders our interpretations toward the developmental curve of inhibitory control with adolescents and young adults, who experience important stages of brain maturation (Johnson et al., 2009; Sowell et al., 1999).

#### **2.2.5.5. Limitations**

The current meta-analysis has some limitations. We did not have access to individual patient data, which made it impossible to compare the inhibitory performance of medicated and non-medicated patients. Also, YGTSS motor and vocal tics scores were not systematically reported in every study, which limited our analyses toward the impact of motor or vocal tics on motor or verbal task performance. It would be interesting, for example, to see how vocal tics could impact a patient's performance during the Stroop task. We encourage future studies to provide such scores when available. Another limitation is that the only comorbid disorder we could study was ADHD, given the important number of studies including a sample of TS+ADHD patients. Future studies should provide data on inhibitory control for

TS+OCD patients, but also for TS patients with comorbid impulse control disorders, as it would help to better address the case of inhibitory control and impulsivity in TS.

### **2.2.6. Conclusion**

The current findings have shown that inhibitory control deficits are present in TS patients, even in the absence of any comorbid disorder. Yet, the presence of comorbid ADHD has an increasing effect on these deficits. The effect size of inhibitory deficits in TS+ADHD patients was double of what was found in non-comorbid TS patients. Therefore, since they cause important inhibitory deficits, ADHD symptoms should systematically be addressed when dealing with TS in research and clinical settings. Recent developments in cognitive-behavioral therapies for tics revealed that certain tics respond better to treatment (McGuire et al., 2015), which opens the avenue for personalized treatment approach for patients with TS. In the same vein, the use of neurocognitive profiles in cognitive-behavioral treatment of TS could be useful. For instance, even though tic severity and/or impulsivity can be reduced in TS patients even when ADHD is not controlled (Leclerc et al., 2010; Leclerc et al., 2016a; McGuire et al., 2014b; O'Connor et al., 2016b; Wile et Pringsheim, 2013), it seems plausible to propose that treatment response would increase with an approach that is tailored to a patient's neurocognitive profile. Therefore, one could offer ADHD treatment, cognitive remediation or biofeedback sessions targeted at inhibitory control prior to therapy. And since it was shown that cognitive-behavioral therapy improves certain neurocognitive functions (Lavoie et al., 2011; Morand-Beaulieu et al., 2016; Morand-Beaulieu et al., 2015), it might as well work bi-directionally, where a better understanding of neurocognitive functions could allow a better treatment response. Finally, future research should also aim toward an ecological validation of those results, through systematic and quantitative analyses of disruptive and impulsive behaviors that might emerge from the inhibitory deficits of TS patients.

### **2.2.7. Acknowledgements**

This work was supported by a Canadian Institutes of Health Research (CIHR) operating grant (#340559), awarded to MEL and JBL. DL is the recipient of a salary award from the *Fonds de recherche du Québec – Santé* (FRQS; #27178). SMB is supported by a doctoral scholarship from the FRQS (#32114).

## 2.3. Étude #1 – Conclusion

L'**étude #1** a démontré l'existence de déficits d'inhibition modérés chez les patients atteints du SGT. Cela permet de clarifier la littérature scientifique dans ce domaine, qui aboutissait jusqu'à présent à des résultats parfois contradictoires. Les déficits d'inhibition chez les patients atteints du SGT étant modérés, il est possible que les études individuelles, comportant un nombre limité de patients, n'aient pas eu la puissance requise pour détecter un tel effet. Les résultats de notre étude devraient également encourager les chercheurs à contrôler d'autres facteurs pouvant influencer les capacités d'inhibition des patients atteints du SGT.

Les facteurs étudiés au sein de notre méta-analyse sont limités par ce qui a été rapporté dans les études individuelles. Par exemple, peu de données concernant les capacités d'inhibition des patients atteints à la fois du SGT et d'un trouble obsessionnel-compulsif ont été rapportées, ce qui nous empêche d'analyser cette composante. De futures études pourraient s'intéresser à cette comorbidité pour comprendre son impact sur les capacités d'inhibition. Toutefois, il semble clair que la présence d'un TDAH en plus du SGT constitue un facteur qui contribue à augmenter les déficits d'inhibition. De plus, la sévérité des tics est positivement associée à la sévérité des déficits d'inhibition.

La compréhension des déficits d'inhibition est une question au cœur du SGT. Les problèmes qui découlent de ces déficits, comme l'impulsivité ou les épisodes explosifs, sont souvent plus problématiques pour les patients et leur entourage que les tics eux-mêmes. Les résultats de l'**étude #1** encouragent donc les professionnels de la santé à évaluer et traiter les symptômes de TDAH de manière systématique chez les patients atteints du SGT. Ainsi, en induisant une diminution des symptômes de TDAH, on pourrait possiblement observer une réduction des problématiques découlant des déficits d'inhibition.

Bien que les tests neuropsychologiques offrent une perspective intéressante pour évaluer les capacités d'inhibition, il est important d'utiliser plusieurs mesures pour bien comprendre ce phénomène au sein du SGT. C'est pourquoi, dans l'**étude #2**, nous avons utilisé l'électrophysiologie cognitive, ce qui nous a permis de mieux comprendre les corrélats neuronaux associés aux capacités d'inhibition chez les patients atteints du SGT.

## Chapitre 3 – Étude #2 : Electrophysiological predictors of cognitive-behavioral therapy outcome in tic disorders

### 3.1. Étude #2 – Préface

Dans l'étude précédente, nous avons démontré que les patients atteints du SGT présentent des déficits d'inhibition significatifs dans quatre des tâches que nous avons recensées (ainsi qu'une tendance vers une moins bonne performance durant le CPT). Toutefois, il semble que leur performance soit intacte dans deux tâches, soit la tâche de compatibilité stimulus-réponse et la tâche Go/No-Go. Dans l'**étude #2**, nous avons combiné ces deux tâches en une seule : une tâche de compatibilité stimulus-réponse avec une condition No-Go. Nous avons enregistré les potentiels évoqués de patients atteints du SGT alors qu'ils effectuaient cette tâche, pour tenter de comprendre s'il pouvait exister des différences sur le plan électrophysiologique en présence d'une performance normale durant ce genre de tâche. Nous avons focalisé notre attention sur la P300 No-Go, qui présente généralement une distribution fronto-centrale au sein de la population générale. Étant donné que les capacités d'inhibition sont sous-tendues par le cortex préfrontal, nous nous attendions à une altération de cette composante chez les patients atteints du SGT.

De plus, étant donné les déficits moteurs qu'on retrouve dans plusieurs études neuropsychologiques, nous avons utilisé les LRP pour évaluer les corrélats électrophysiologiques des processus de préparation et d'exécution motrice durant une tâche de compatibilité stimulus-réponse. Dans ce genre de tâche, les LRP sont utilisés pour évaluer les processus moteurs alors que la compatibilité entre un stimulus et la réponse attendue varie. Lors de la présentation de stimuli incompatibles avec la réponse attendue, on peut notamment étudier comment le cerveau active d'abord la réponse incorrecte, avant de corriger le tir et produire la réponse correcte. Les LRP permettent d'investiguer les processus moteurs avec une très grande précision temporelle. Cette technique permet aussi d'isoler l'activité latéralisée du cerveau, pour se focaliser uniquement sur l'activité associée à la préparation et à l'exécution des mouvements. Les LRP sont générés par les aires motrices primaire et supplémentaire, deux régions impliquées dans la pathophysiologie du SGT et la survenue des tics.

Finalement, nous avons voulu comprendre l'effet de la thérapie CoPs sur le fonctionnement cérébral des patients. Puisque cette thérapie aborde la régulation de l'activité sensorimotrice surélevée chez les patients atteints du SGT, nous nous attendions à ce qu'elle entraîne une normalisation des processus moteurs mesurés à l'aide des LRP. Nous avons également voulu identifier certains marqueurs électrophysiologiques liés au fonctionnement moteur ou à l'inhibition permettant de prédire le succès thérapeutique chez les patients atteints du SGT. L'**étude #2** est publiée dans le *Journal of Psychiatric Research* (Morand-Beaulieu et al., 2018).



## 3.2. Étude #2 – Manuscrit

### **Electrophysiological predictors of cognitive-behavioral therapy outcome in tic disorders**

Simon Morand-Beaulieu<sup>a,b,\*</sup>, Kieron P. O'Connor<sup>a,c</sup>, Pierre J. Blanchet<sup>a,d</sup>, Marc E. Lavoie<sup>a,b,c,\*</sup>

<sup>a</sup> Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Montreal, Qc, Canada

<sup>b</sup> Département de neurosciences, Université de Montréal, Montreal, Qc, Canada

<sup>c</sup> Département de psychiatrie, Université de Montréal, Montreal, Qc, Canada

<sup>d</sup> Département de stomatologie, Université de Montréal, Montreal, Qc, Canada

\* Corresponding authors

### 3.2.1. Abstract

Cognitive-behavioral therapy (CBT) constitutes an empirically based treatment for tic disorders (TD), but much remains to be learned about its impact at the neural level. Therefore, we examined the electrophysiological correlates of CBT in TD patients, and we evaluated the utility of event-related potentials (ERP) as predictors of CBT outcome. ERPs were recorded during a stimulus-response compatibility (SRC) task in 26 TD patients and 26 healthy controls. Recordings were performed twice, before and after CBT in TD patients, and with a similar time interval in healthy controls. The stimulus- and response-locked lateralized readiness potentials (sLRP & rLRP) were assessed, as well as the N200 and the P300. The results revealed that before CBT, TD patients showed a delayed sLRP onset and larger amplitude of both the sLRP and rLRP peaks, in comparison with healthy controls. The CBT induced an acceleration of the sLRP onset and a reduction of the rLRP peak amplitude. Compared to healthy controls, TD patients showed a more frontal distribution of the No-Go P300, which was however not affected by CBT. Finally, a multiple linear regression analysis including the N200 and the incompatible sLRP onset corroborated a predictive model of therapeutic outcome, which explained 43% of the variance in tic reduction following CBT. The current study provided evidence that CBT can selectively normalize motor processes relative to stimulus-response compatibility in TD patients. Also, ERPs can predict the amount of tic symptoms improvement induced by the CBT and might therefore improve treatment modality allocation among TD patients.

**Keywords:** Cognitive-behavioral therapy, Electrophysiology, Event-related potentials, Lateralized readiness potentials, Tic disorders, Tourette syndrome

### 3.2.2. Introduction

Tic disorders (TD) constitute a group of neurodevelopmental psychiatric disorders characterized by involuntary, rhythmic, and stereotyped motor and/or phonic tics (American Psychiatric Association, 2013). TD patients often face various comorbid conditions, such as attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and obsessive-compulsive disorder (OCD) (Freeman, 2007). Definite causes of TD have not been established yet, but impairments in cortico-striatal-thalamo-cortical (CSTC) circuits are known to be linked with TD (Mink, 2006; Worbe et al., 2012). For instance, excitatory activity within the striatum is thought to cause greater inhibition of the internal globus pallidus, which would lead to disinhibition of cortical neurons (Felling et Singer, 2011; Mink, 2006). Such overactivation in areas such as the primary and supplementary motor areas (Biswal et al., 1998; Fattapposta et al., 2005; Morand-Beaulieu et al., 2015) causes the presence of involuntary movements (Ganos et al., 2018).

For decades, pharmacotherapy was the only efficient treatment option for TD. However, it is often accompanied by undesirable side effects. For instance, first-generation neuroleptics are among the most effective treatments for TD (Scahill et al., 2006). Yet, their long-term use may result in tardive dyskinesia (Carbon et al., 2017; Correll et Schenk, 2008), which is highly undesirable for patients already struggling with involuntary movements. Nowadays, non-pharmacological treatments are often considered first-line treatments for TD. These approaches, which include cognitive-behavioral therapy (CBT), exposure and response prevention, habit reversal therapy have similar efficiency to medication (McGuire et al., 2014b; Rizzo et al., 2018) and present the major advantage of limited side effects (Whittington et al., 2016). However, some patients only partially respond to cognitive-behavioral therapy (O'Connor et al., 2016b). Identifying accurate markers before treatment would allow optimal treatment modality allocation. To date, only few studies reported CBT outcome predictors. Relative to clinical symptoms, more severe tics and greater expectancy of treatment benefits predicted better therapeutic outcome, while greater premonitory urge severity and the presence of non-OCD anxiety disorders predicted lesser tic reduction (Sukhodolsky et al., 2017). Adults with TD who showed greater inhibitory impairments in a visuospatial priming task were found to respond less well to habit reversal therapy (Deckersbach et al., 2006). However, a more recent study with a larger sample reported that the Go/No-Go task was not predictive of behavioral treatment response in adults with TD (Abramovitch et al., 2017). Neuropsychological tests measuring inhibitory functions, working memory, and habit learning did not predict behavioral treatment outcomes in children with TD either (Chang et al., 2018). Therefore, the potential of neuropsychological batteries as treatment outcome predictors seems relatively limited. The current study proposes to use cognitive electrophysiology to predict therapeutic outcome in TD patients. Electrophysiology offers high temporal precision to follow the stream of fast cognitive and motor processes. This technique was useful to predict CBT outcome in other psychiatric disorders, such as anxiety disorders (Burkhouse et al., 2016; Hum et al., 2013), depression (Burkhouse et al., 2016), and OCD (Krause et al., 2015), but has yet to be tested in TD.



Very few studies investigated the impact of CBT on brain functioning in TD. The first investigation on this matter reported a normalization of electro-cortical activity related to the inhibition of automatic motor responses (Lavoie et al., 2011). A functional magnetic resonance imaging study also found decreased putamen activation in a motor inhibition task following behavioral treatment (Deckersbach et al., 2014). Recently, we reported event-related potentials (ERP) changes during an oddball task (Morand-Beaulieu et al., 2016) and an alteration of motor processing (Morand-Beaulieu et al., 2015) following CBT. In the latter study, the delayed stimulus-locked lateralized readiness potentials (sLRP) onset and the larger response-locked LRP (rLRP) peak found in TD patients before treatment were both normalized following CBT. LRPs, which are obtained through a double subtraction of ERPs recorded bilaterally over the motor cortex, constitute an electrophysiological measure sensitive to motor response selection and activation (Coles, 1989). They mainly involve the primary (Coles, 1989; Miller et Hackley, 1992; Praamstra et al., 1999; Requin et Riehle, 1995) and supplementary (Rektor, 2002) motor areas, which represent brain areas of particular interest in TD (Polyanska et al., 2017). However, we cautiously interpreted our findings, given the absence of a comparable repeated measure for our control group.

By comparing TD patients with healthy controls at both pre- and post-treatment assessments, this study aimed to ascertain that treatment effects on motor processes previously identified (Morand-Beaulieu et al., 2015) are attributable to the CBT and not to a repetition or practice effect. Therefore, we hypothesized that there would be no change in sLRP onset and rLRP peak in healthy controls over a four-month period. We also wished to expand our previous findings and to explore the relationship between ERP components and tic severity. Given that our experimental task relies on motor skills, we expected ERP components to be linked to motor rather than phonic tic severity. Most importantly, we aimed to use ERPs to identify a prediction model of CBT outcome in TD patients. Given the novelty of electrophysiological prediction of CBT outcome in TD, our analyses were exploratory, and no specific hypotheses were formulated.

### **3.2.3. Methods**

#### **3.2.3.1. Participants**

Twenty-six TD patients were included in the current study<sup>5</sup>. They constituted a subset of a larger project on cognitive-psychophysiological treatment of TD (O'Connor et al., 2016b). Criteria for inclusion were to (i) fulfill DSM-IV-TR criteria for Tourette syndrome or chronic TD (confirmed by a neurologist (PJB)) and to (ii) be aged between 18 and 65 years old. Criteria for exclusion were: (i) history of other

---

<sup>5</sup> The same 26 patients were included in an earlier study (Morand-Beaulieu et al., 2016), which involved a different experimental paradigm (oddball task). The study that demonstrated CBT effects on motor processes (Morand-Beaulieu et al., 2015) also included 20 of the 26 patients included in the current study with the same protocol. Here, they were compared to a newly recruited group of 26 healthy controls in which ERP/LRP measures were assessed twice to control for a possible practice effect.

neurological disorders; (ii) head injury in the last year; (iii) IQ < 75; (iv) psychiatric disorders that are not common comorbidities of TD (e.g. schizophrenia or dissociative disorders); (v) currently receiving treatment for TD (other than medication); and (vi) misuse of alcohol or drugs. Common comorbidities of TD, such as ADHD, OCD, depression, anxiety, etc., were not excluded. Psychiatric medication for TD or associated symptoms was permitted if it remained constant over the course of the therapy and if the symptoms were stable since at least 3 months. Among the 26 TD patients, nine were under medication and eight had comorbid disorders (see **Annexe 1** for individual characteristics). TD patients were matched on age and sex with a group of 26 healthy controls (see **Table 5** for socio-demographic characteristics of all participants). Age range of inclusion for the healthy controls was between 18-65 years old, whereas the exclusion criteria were: (i) the history of neurological or psychiatric disorder; (ii) presence of head injury in the last year; (iii) psychiatric medication uptake; and (iv) misuse of alcohol or drugs. This study was approved by the local institutional ethics board and conducted in accordance with the Declaration of Helsinki. Informed consent was obtained from all participants prior to their participation in the study.

**Table 5:** Socio-demographic and clinical characteristics at first assessment

	TD patients		Healthy controls		<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>
	Mean	SD	Mean	SD			
Age	38	11.9	37	11.3	.28	.785	.08
Sex (M:W)	17:9	N/A	16:10	N/A	2.17 <sup>1</sup>	.141 <sup>1</sup>	N/A
Intelligence (RPM)	88	13.8	78	22.1	1.90	.064	.53
Handedness (R:L)	24:2	N/A	26:0	N/A	N/A	1.00 <sup>2</sup>	N/A
Anxiety (BAI)	8	5.9	3	3.9	<b>3.26</b>	<b>.002</b>	.90
Depression (BDI)	11	10.2	3	4.0	<b>3.45</b>	<b>.002</b>	.96

<sup>1</sup> Chi-squared test.

<sup>2</sup> Fisher's exact test.

SD, Standard deviation; BDI, Beck Depression Inventory; BAI, Beck Anxiety Inventory; RPM, Raven's Progressive Matrices

### 3.2.3.2. Procedures

#### 3.2.3.2.1. Clinical assessment

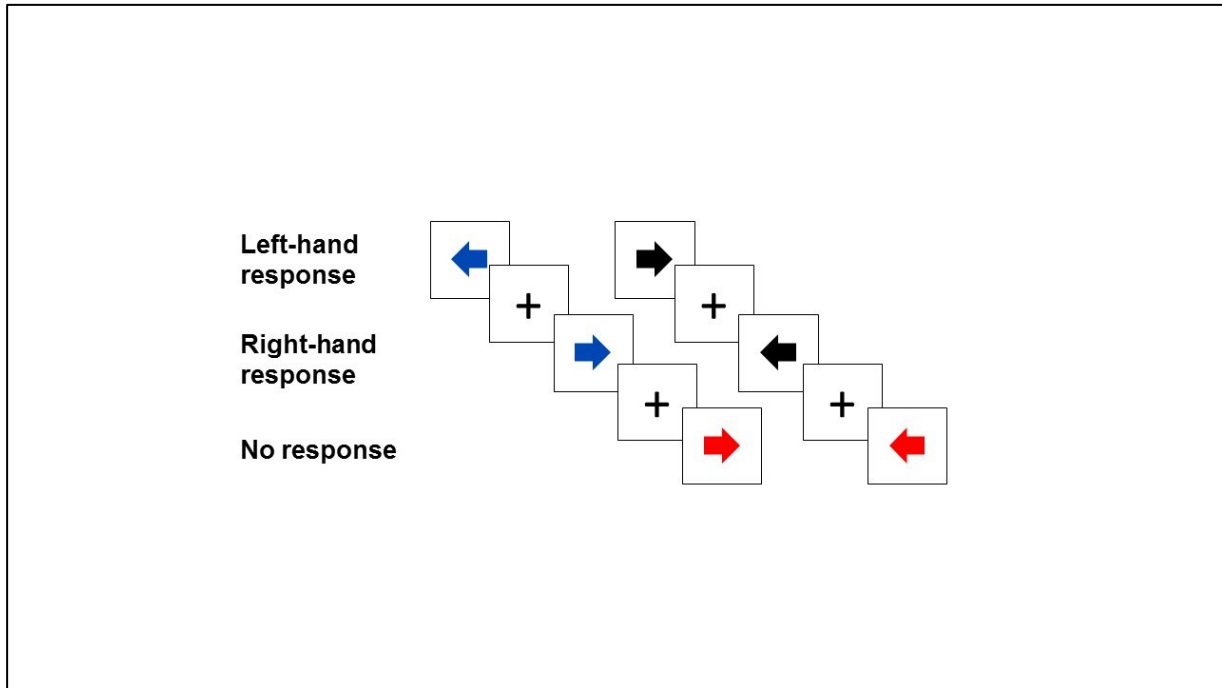
In both groups, anxiety and depression symptoms were assessed with the Beck Anxiety Inventory (BAI; Beck et al., 1988) and the Beck Depression Inventory (BDI; Beck et al., 1961), respectively. In TD patients, tic severity, impulsivity, and obsessive-compulsive symptoms were assessed with the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS; Leckman et al., 1989), Barratt Impulsiveness Scale (BIS-10; Bayle et al., 2000), and the Vancouver Obsessional Compulsive Inventory (VOCI; Thordarson et al., 2004), respectively.

#### 3.2.3.2.2. *Cognitive-behavioral therapy*

The CBT used in the current study (the cognitive-psychophysiological therapy) aims at changing the underlying physiological process leading to tic behavior, rather than modifying the tic itself (O'Connor, 2002; O'Connor et al., 2016b; O'Connor et al., 2017). It is divided into 10 stages and administered over 14 one-hour sessions by licensed psychologists (supervised by KPO). It mainly consists of awareness training, muscle discrimination, muscular relaxation, reduction of sensorimotor activation, modification of style of action planning, cognitive and behavioral restructuring, generalization, and relapse prevention. After the 14<sup>th</sup> session, there is a four-week home practice where patients implement the strategies themselves (see the book by O'Connor et al. (2017) for further details). Therefore, post-treatment assessment was performed approximately 18 weeks after the beginning of the therapy.

#### 3.2.3.2.3. *Stimulus-response compatibility (SRC) task*

The SRC task offers valuable insight regarding response selection processes as well as motor preparation and execution in TD patients. During this task, left- and right-pointing colored arrows were presented over a white background for 200 ms, with an interstimulus interval ranging from 1500 to 1800 ms. Responses were determined by the color or the arrows and delivered on a computer keyboard, by pressing either the left arrow with the left index finger or the right arrow with the right index finger (see **Figure 6**). In the compatible condition (100 blue arrows), participants pressed the keyboard key corresponding to the direction of the arrow. In the incompatible condition (100 black arrows), participants pressed the key opposed to the direction of the arrow. In the No-Go condition (50 red arrows), participants were asked to halt any response. Left- and right-pointing arrows were equally distributed in each condition and presented in a pseudo-random order during a single block. To ensure correct performance during the SRC task, visual acuity (Snellen) and color perception (Ishihara) were assessed prior to testing. Since tic suppression would likely impact the results during the task (Serrien et al., 2005), no particular instruction was given to TD patients regarding their tics.



**Figure 6:** Stimulus-response compatibility task

Participants had to press a key or withhold their response according to the color and direction of arrows. Blue arrows: same direction (compatible condition), black arrows: direction (incompatible condition), red arrows: withhold response (No-Go condition).

### 3.2.3.3. EEG recordings and signal extraction

The electroencephalogram (EEG) was recorded during the SRC task, pre- and post-CBT in TD patients, and before and after a similar four-month interval in healthy controls. The EEG signal was recorded from 62 Ag/AgCl electrodes mounted in a lycra cap (Electrode Arrays, El Paso, TX, USA), placed according to standard EEG guidelines (American EEG Society, 1994), and referenced to the nose. The signal was recorded through IWave (InstEP Systems, Montreal, QC, Canada) coupled with a digital amplifier (Sensorium Inc., Charlotte, VT, USA). The raw EEG was sampled continuously at 500 Hz and recorded with a 0.01 Hz high-pass filter and a 100 Hz low-pass filter. Impedance was kept below 5K $\Omega$  with an electrolyte gel (JNetDirect Biosciences, Herndon, VA). Additional electrodes were placed at the outer canthus of each eye and below and above the left eye to correct ocular artifacts with the Gratton algorithm (Gratton et al., 1983). Stimuli presentation was monitored by Presentation (Neurobehavioral Systems, Albany, CA, USA). Raw EEG signals were averaged offline and time-locked to stimulus and response onset. Averaged data were filtered with a 0.3 Hz high-pass filter, a 30 Hz low-pass filter, and a 60 Hz notch filter. Clippings due to amplifiers saturation and remaining epochs exceeding 100  $\mu$ V were removed. All participants had at least 40 valid trials without artifact in each condition (see Supplementary material for further details (**Annexe 1**)).

The following electrodes were used in ERP analyses: AF1, AF2, AF3, AF4, F1, F2, F3, F4, F5, F6 (frontal); FC1, FC2, FC3, FC4, C1, C2, C3, C4, C5, C6 (central); CP1, CP2, CP5, CP6, P1, P2, P3, P4, P5, P6 (parietal). The N200 was measured as the most negative peak in the 150-300 ms interval, while the P300 was scored as the most positive peak in the 300-700 ms interval. The LRP were computed through a double subtraction as proposed by Coles (1989):  $LRP = \frac{[\text{Mean}(C4-C3)^{\text{left hand}} + \text{Mean}(C3-C4)^{\text{right hand}}]}{2}$ . LRP peaks and onsets were measured in a 150 to 900 ms interval after stimulus onset for stimulus-locked LRP (sLRP) and in a -500 to 0 ms before response onset for response-locked LRP (rLRP). The onset of sLRP and rLRP was calculated with the relative criterion method (Mordkoff et Gianaros, 2000), which was set at 20%. Five TD patients and three healthy controls were excluded from LRP analyses since they did not show any measurable LRP.

### 3.2.3.4. Statistical analysis

Between-group comparisons of socio-demographic and clinical data were performed with independent-samples t-tests, chi-square tests and Fisher's exact test. CBT impact on TD symptoms and associated features was assessed with paired-samples t-tests. Electrophysiological and behavioral data were analyzed with mixed ANOVAs, all involving the between-subjects factor Group (TD/HC). Within-subjects factor differed between components. The N200 and P300 analyses involved the within-subjects factors Time (pre/post), Compatibility (compatible/incompatible/No-Go) and Region (frontal/central/parietal). Response accuracy, reaction times (RT), and LRP data were analyzed with the within-subjects factors Time (pre/post) and Compatibility (compatible/incompatible (and No-Go for response accuracy)). Pearson correlations between electrophysiological components and tic severity were performed for pre-CBT measures (**Annexe 1**). Greenhouse-Geisser corrections for sphericity violation were applied when  $\epsilon < .75$ , while Huyhn-Feldt corrections were applied when  $\epsilon > .75$  (Vieira, 2017). The Bonferroni test was used for post-hoc comparisons. Effect sizes were reported with Cohen's  $d$  for pairwise comparisons and partial eta-squared ( $\eta^2$ ) for interactions and variables with more than two levels. To identify potential predictors of CBT outcome, we performed correlations between electrophysiological components and the percentage of improvement in motor and phonic tics subscales following CBT. Correlations were performed between improvement measures and each region and condition for ERP components, and in compatible and incompatible conditions at electrode C3' for LRP components<sup>6</sup>. All electrophysiological components correlated to tic symptoms improvement were entered in a stepwise multiple regression analysis to identify the best prediction model.

---

<sup>6</sup> The C3' electrode position (calculated from C3 and C4) overlaps the premotor and supplementary motor regions.

### 3.2.4. Results

#### 3.2.4.1. Assessment of clinical improvement following CBT

All but one patient had motor tics, and 19 of the 26 patients had phonic tics. The CBT had a significant impact on TD symptoms (**Table 6**). The mean decrease in YGTSS global scores was 36% (95% CI: 28%-44%), and the YGTSS total tic scores decreased by 26% (95% CI: 16%-36%). Tic domain analyses revealed that CBT significantly reduced the frequency, intensity, and interference of both motor and vocal tics, with medium to large effect sizes. For instance, motor and phonic tic frequency decreased by approximately a full point.

**Table 6:** CBT impact on TD symptoms and associated features

	Pre		Post		<i>t</i>	<i>p</i>	<i>d</i>	
	Mean	SD	Mean	SD				
Depression (BDI)	10.8	10.2	6.4	6.5	<b>2.92**</b>	<b>&lt;.01</b>	.51	
Anxiety (BAI)	7.6	5.9	5.6	6.5	1.70	ns	.32	
OCS (VOCI) <sup>1</sup>	28.7	20.5	29.8	18.4	-.36	ns	-.06	
YGTSS	Global	40.2	15.3	25.6	11.2	<b>7.57***</b>	<b>&lt;.001</b>	1.09
	Impairment	19.7	10.5	10.2	5.0	<b>5.89***</b>	<b>&lt;.001</b>	1.16
	Motor tics severity	13.2	4.3	10.7	4.6	<b>3.66**</b>	<b>&lt;.01</b>	.56
	Number	2.5	1.2	2.3	1.2	1.77	ns	.17
	Frequency	4.1	1.2	3.2	1.5	<b>3.05**</b>	<b>&lt;.01</b>	.66
	Intensity	3.2	1.0	2.5	1.1	<b>3.05**</b>	<b>&lt;.01</b>	.67
	Complexity	1.6	1.0	1.6	1.3	-.39	ns	.00
	Interference	1.9	1.2	1.1	1.0	<b>3.14**</b>	<b>&lt;.01</b>	.64
	Phonic tics severity	7.4	5.6	5.6	4.7	<b>4.39***</b>	<b>&lt;.001</b>	.35
	Number	1.0	0.8	0.9	1.0	.77	ns	.11
	Frequency	2.4	1.9	1.4	1.6	<b>4.35***</b>	<b>&lt;.001</b>	.57
	Intensity	2.2	1.5	1.4	1.3	<b>4.28***</b>	<b>&lt;.001</b>	.57
	Complexity	0.5	1.1	0.4	0.8	1.69	ns	.10
Interference	1.2	1.3	0.7	0.9	<b>3.38**</b>	<b>&lt;.01</b>	.45	
Impulsivity (BIS-10) <sup>2</sup>	71	8.8	69	9.0	1.45	ns	.16	

\*\**p* < .01, \*\*\**p* < .001.

<sup>1</sup> Four TD patients with missing data.

<sup>2</sup> One TD patient with missing data.

SD, Standard deviation; BDI, Beck Depression Inventory; BAI, Beck Anxiety Inventory; OCS: obsessive-compulsive symptoms; VOI, Vancouver Obsessional Compulsive Inventory; YGTSS, Yale Global Tic Severity Scale; ns: not statistically significant.

#### 3.2.4.2. Behavioral results

RT were faster during compatible than incompatible trials [ $F(1,50) = 13.63, p = .001, d = .19$ ]. Both groups responded with similar RT latency (TD: 648 ms; HC: 661 ms) and accuracy (TD: 98%; HC: 96%), and they were both slightly faster at the second assessment [ $F(1,50) = 14.97, p < .001, d = .25$ ]. There was a compatibility effect regarding accuracy [ $F(1.28,64.16) = 5.82, p = .013, \eta^2 = .104$ ], which

revealed better accuracy for No-Go trials [ $p = .048$ ,  $d = .47$  vs compatible;  $p = .041$ ,  $d = .49$  vs incompatible].

### 3.2.4.3. Event-related potentials

#### 3.2.4.3.1. Stimulus-locked lateralized readiness potentials

In both groups, the sLRP onset was faster during compatible trials [ $F(1,42) = 76.35$ ,  $p < .001$ ,  $d = 1.43$ ] (**Figure 7A**). It was also delayed in TD patients pre-CBT [ $F(1,42) = 6.94$ ,  $p = .012$ ,  $d = .79$ ] and the incompatible sLRP onset was negatively correlated with motor tic severity [ $r = -.46$ ,  $p = .036$ ]. There was a main effect of Time [ $F(1,42) = 6.44$ ,  $p = .015$ ,  $d = .36$ ], but the Time by Group interaction did not quite reach significance [ $F(1,42) = 2.76$ ,  $p = .104$ ,  $\eta^2 = .062$ ]. The trend-level p-value and the medium effect size of this interaction suggested that we might have lacked the necessary statistical power to detect a significant interaction. We therefore performed pre-post comparisons in separate groups and interpreted these cautiously. These separate group comparisons suggest that the global Time effect was in fact driven by the TD group's sLRP onset acceleration [ $F(1,20) = 8.23$ ,  $p = .010$ ,  $d = .56$ ], while the sLRP onset remained stable over the four-month interval in healthy controls [ $F(1,22) = 0.41$ ,  $p = .527$ ,  $d = .13$ ] (**Figure 7B**).

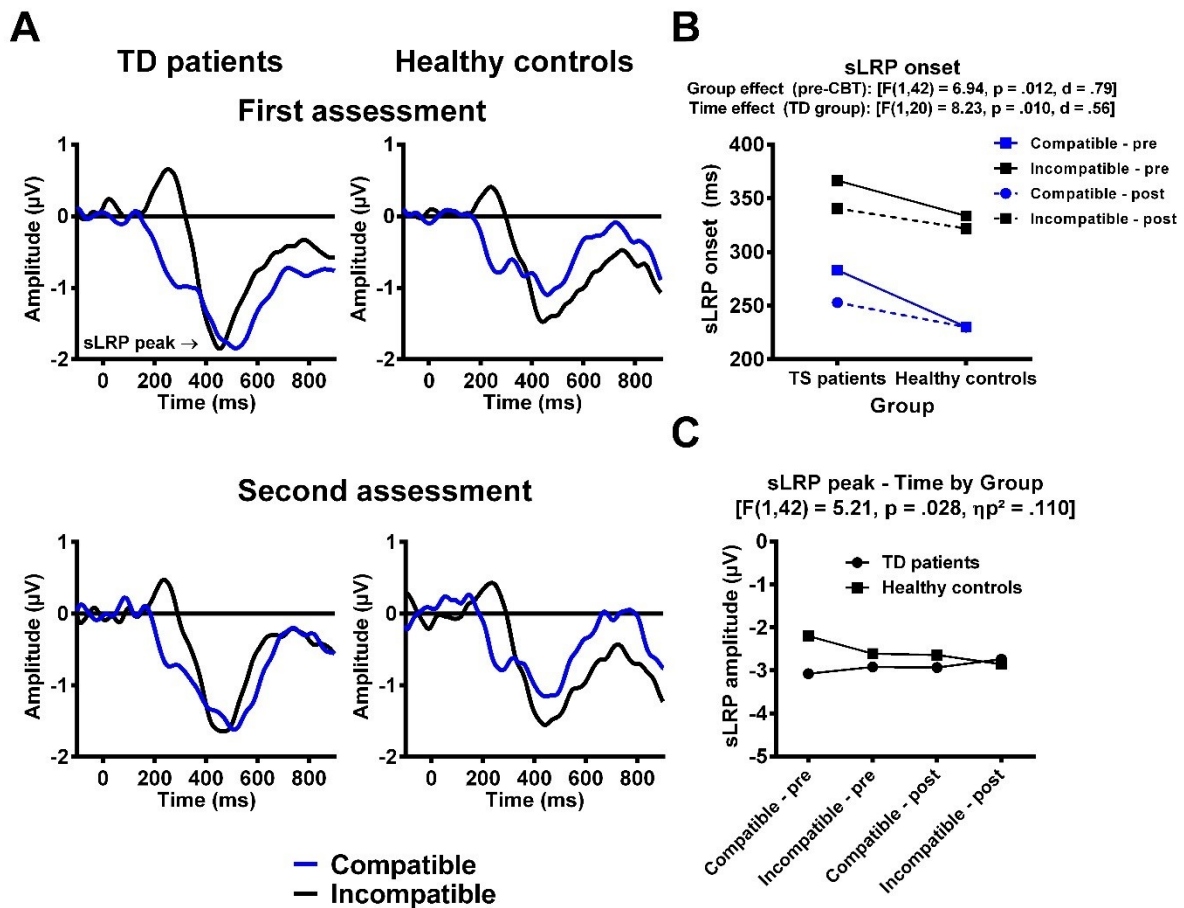
There was a Time by Group interaction regarding the sLRP peak amplitude [ $F(1,42) = 5.21$ ,  $p = .028$ ,  $\eta^2 = .110$ ] (**Figure 7C**). This was explained by a larger group difference before CBT which became non-significant after CBT. No other interaction or main effect reached significance.

#### 3.2.4.3.2. Response-locked lateralized readiness potentials (rLRP)

The rLRP data (**Figure 8A**) revealed a Time by Group by Compatibility interaction regarding rLRP onset [ $F(1,42) = 7.10$ ,  $p = .011$ ,  $\eta^2 = .145$ ] (**Figure 8B**). In TD patients, a time by compatibility interaction [ $F(1,20) = 4.50$ ,  $p = .047$ ,  $\eta^2 = .184$ ] revealed an enhancement of the compatibility effect induced by the CBT. In healthy controls, this interaction was not significant, despite a non-significant reduction in the compatibility effect attributable to repetitions.

There were Time by Group [ $F(1,42) = 21.65$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .340$ ] and Time by Group by Compatibility [ $F(1,42) = 5.62$ ,  $p = .022$ ,  $\eta^2 = .118$ ] interactions regarding rLRP amplitude (**Figure 8C**). Before CBT, the rLRP peak amplitude was larger in TD patients than in healthy controls [ $F(1,42) = 8.53$ ,  $p = .006$ ,  $d = .88$ ]. In the TD group, CBT induced a selective amplitude reduction to the incompatible condition, as revealed by a time by compatibility interaction [ $F(1,20) = 5.63$ ,  $p = .028$ ,  $\eta^2 = .220$ ]. Patients with the largest incompatible rLRP peak amplitude pre-CBT were shown to have the most severe symptoms of phonic tics [ $r = -.52$ ,  $p = .016$ ], and patients who had the largest relative reduction in incompatible rLRP peak amplitude were the ones with the most improvement in phonic tics following treatment [ $r = .70$ ,  $p = .004$ ]. In healthy controls, this time by compatibility interaction was not significant,

despite an increase in incompatible rLRP peak amplitude following the four-month interval [ $t(20) = -2.51$ ,  $p = .020$ ,  $d = .41$ ].



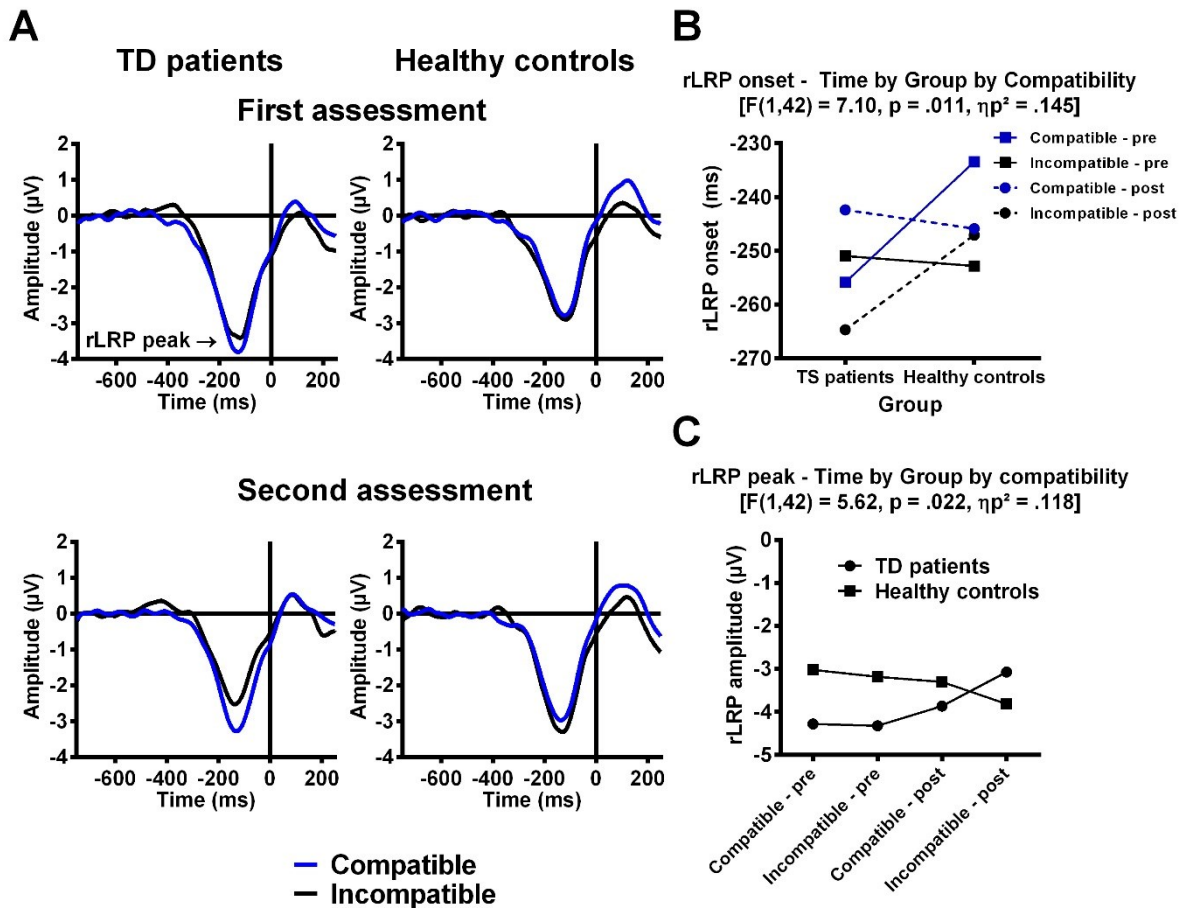
**Figure 7:** Stimulus-locked LRP (sLRP)

(A) Grand averages waveforms of the sLRP. (B) The sLRP onset was delayed in TD patients pre-CBT but was earlier following CBT. In healthy controls, the sLRP onset did not change over the four-month interval. (C) A group difference regarding sLRP peak amplitude pre-CBT became non-significant post-CBT.

### 3.2.4.3.3. N200

Among all participants, the N200 showed a Compatibility main effect [ $F(1.67,83.73) = 9.71$ ,  $p < .001$ ,  $\eta^2 = .163$ ], with larger amplitude during No-Go trials [ $p = .003$ ,  $d = .32$  vs compatible,  $p = .001$ ,  $d = .26$  vs incompatible]. There was also a Compatibility by Region by Group interaction [ $F(2.54,126.76) = 5.31$ ,  $p = .003$ ,  $\eta^2 = .096$ ], which revealed smaller compatible N200 over the frontal region in TD patients [ $F(1,50) = 4.83$ ,  $p = .033$ ,  $d = .61$ ]. However, the CBT had no impact on this component (**Figure 9**).





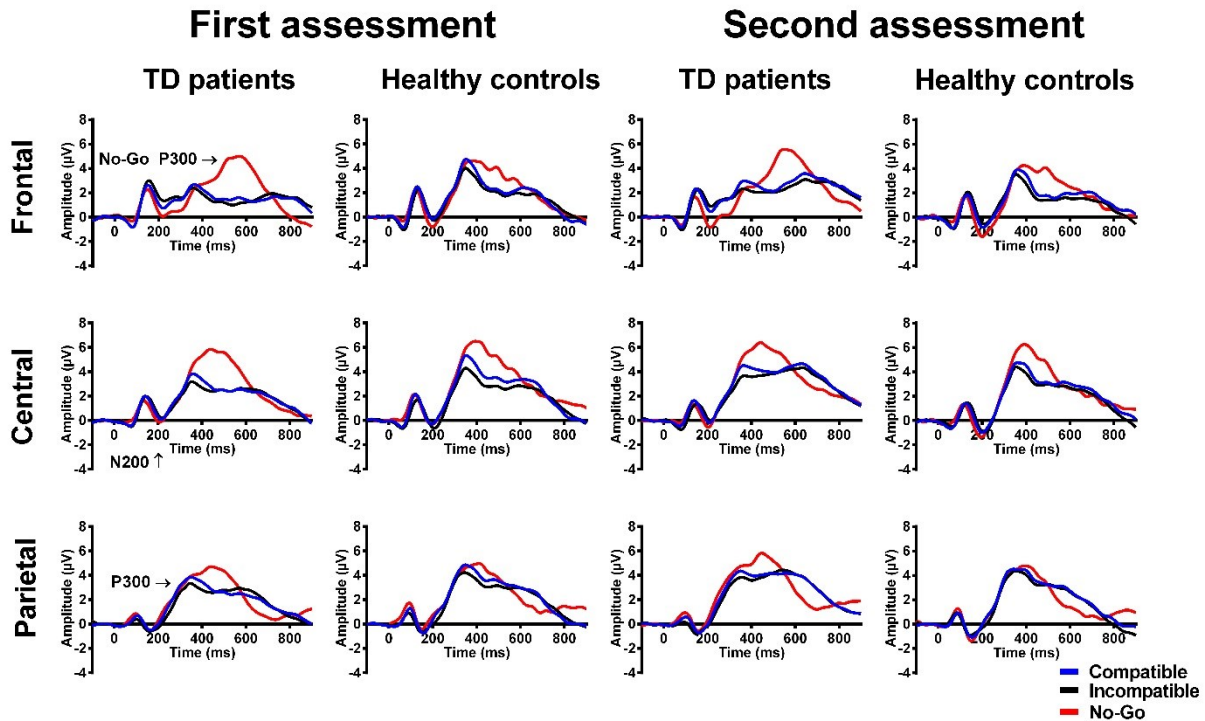
**Figure 8:** Response-locked LRP (rLRP)

(A) Grand averages waveforms of the rLRP. (B) In TD patients, the CBT induced a significant enhancement of the compatibility effect. (C) The CBT induced a reduction of the incompatible rLRP peak amplitude, which was associated to the decrease in phonic tic severity.

#### 3.2.4.3.4. P300

The P300 amplitude showed a Compatibility by Region by Group interaction [ $F(1.60,79.96) = 4.81, p = .016, \eta^2 = .088$ ]. The latter revealed a Region by Group interaction within the No-Go condition [ $F(1.20,60.11) = 5.10, p = .022, \eta^2 = .093$ ]. While the No-Go P300 showed a central distribution in healthy controls [ $p = .045$  vs frontal;  $p < .001$  vs parietal], it was more prominent over frontal electrodes

in TD patients [ $p = .132$  vs central;  $p = .051$  vs parietal]. Here again, there was no effect of CBT on this component (**Figure 10**).



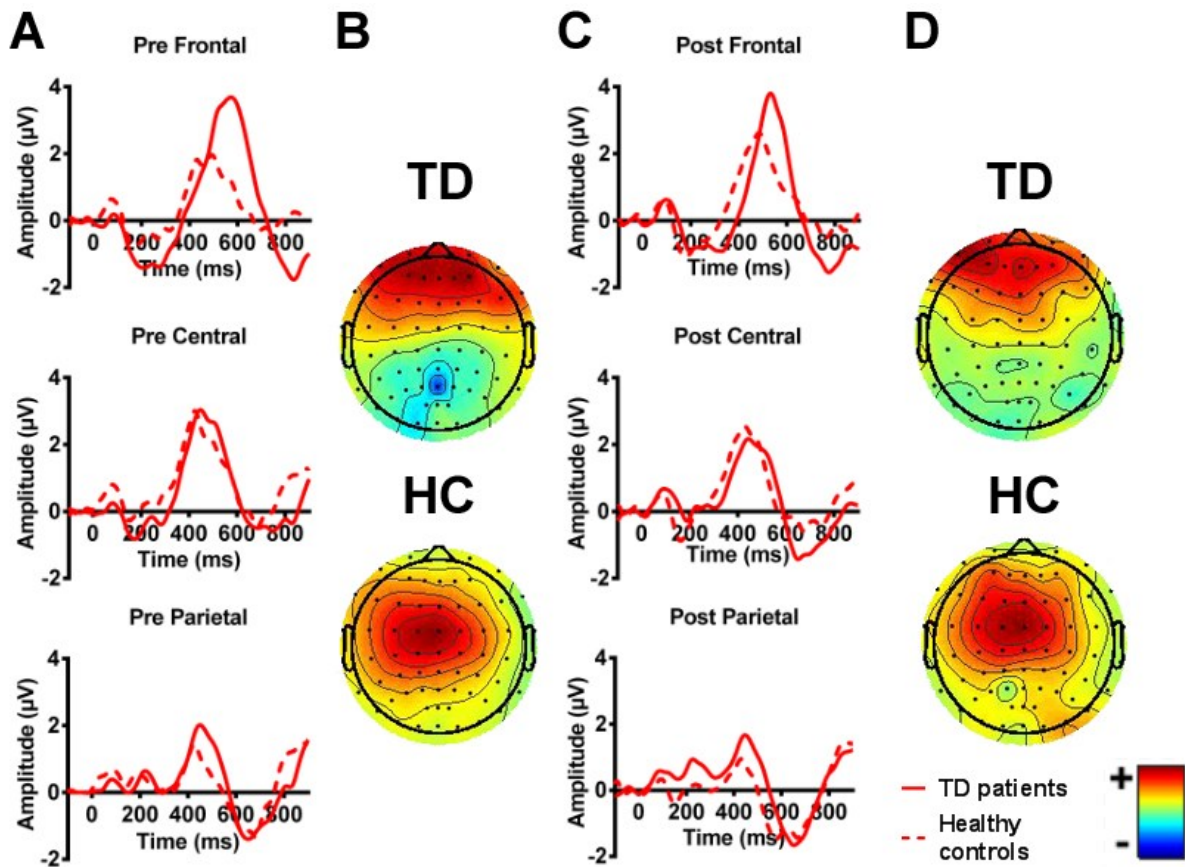
**Figure 9:** Grand averages of the stimulus-locked event-related potentials (ERP)

### 3.2.4.3.5. Electrophysiological predictors of treatment response

Improvements in motor tic severity were negatively correlated with the parietal compatible P300 [ $r = -.43$ ,  $p = .032$ ] and positively correlated with the incompatible sLRP onset [ $r = .55$ ,  $p = .012$ ], while improvements in phonic tic severity were negatively correlated with the central [ $r = -.49$ ,  $p = .035$ ] and parietal [ $r = -.47$ ,  $p = .042$ ] incompatible N200, the central incompatible P300 [ $r = -.49$ ,  $p = .034$ ], the frontal No-Go P300 [ $r = -.46$ ,  $p = .048$ ], and the incompatible rLRP peak [ $r = -.55$ ,  $p = .033$ ]. These variables were entered in a stepwise multiple linear regression analysis, which revealed that improvements in the total tic subscale were predicted by the incompatible sLRP onset and the incompatible parietal N200 [ $F(2,18) = 8.52$ ,  $p = .002$ , adjusted- $R^2 = .43$ ] (**Figure 11**). Regression coefficients are presented in **Table 7**. To ensure that our prediction model was not attributable to a difference in baseline tic severity between patients, we also performed a linear mixed model analysis to evaluate the ability of electrophysiological markers to predict the outcome (YGTSS/50 post-CBT). The model included the fixed effects of baseline tic severity (YGTSS/50), incompatible sLRP onset and incompatible parietal N200. Taking baseline tic severity into account had no impact on the model, as both electrophysiological markers remained significant predictors (see **Table 8**).

### 3.2.4.3.6. Assessment of the impact of medication on electrophysiological results

To ascertain that results were not attributable to the medication uptake, we reanalyzed data while excluding the 7 TD patients who were under medication (see Supplementary material). Since this affects our statistical power, some of our group differences were reduced in these analyses. However, most effect sizes were similar to our original analyses, suggesting that our results should not be attributable to patients' medication uptake.



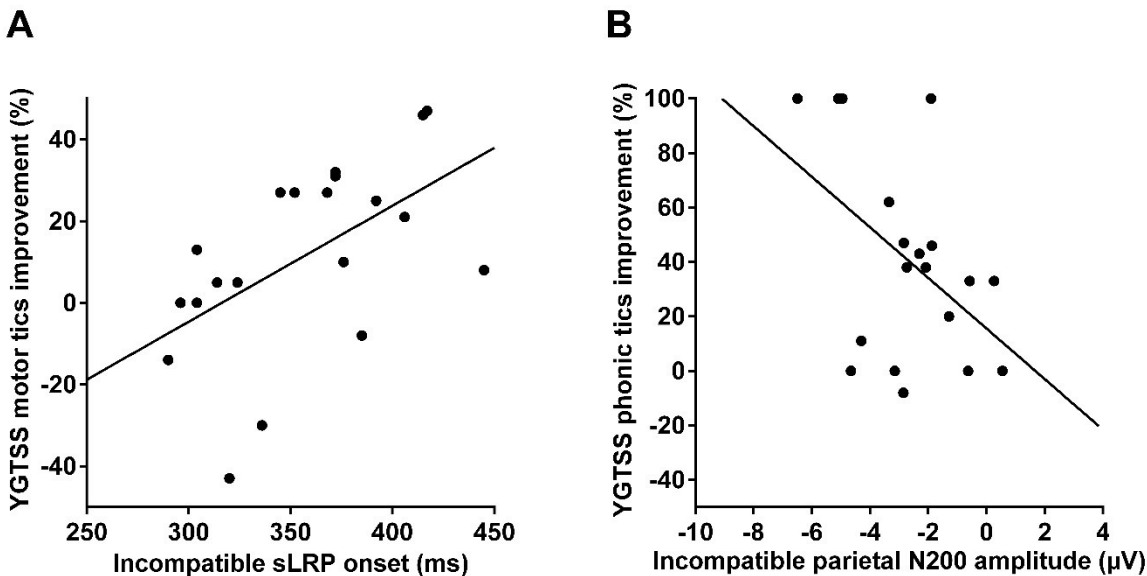
**Figure 10:** Illustration of the stimulus-locked No-Go Anteriorization (NGA)

To demonstrate the NGA effect, we calculated the difference wave between Go and No-Go conditions. Grand averages of the No-Go minus Go trials (A) before and (C) after CBT. Scalp topographies were obtained through EEGLAB (Delorme et Makeig, 2004), at the corresponding latency of the NGA peak. The scalp topographies show the frontal shift of the NGA observed in the TD group (B) before and (D) after CBT.

### 3.2.5. Discussion

The current study aimed at ascertaining that CBT impacts on brain functioning were not attributable to a practice effect, and at identifying predictors of treatment outcome. Over the four-month interval, pre-motor and motor processes did not change substantially in healthy controls, suggesting that

CBT impacts in TD patients were not related to the repetition of the task. Pre-motor and motor processes were also associated to TD symptomatology. Furthermore, a combination of specific electrophysiological markers also yielded a model of treatment prediction.



**Figure 11:** Electrophysiological model of treatment outcome prediction

A multiple linear regression analysis revealed that the incompatible sLRP onset and the incompatible parietal N200 predicted decrease in tic severity following CBT. (A) Slower incompatible sLRP pre-CBT onset was associated with more improvements in motor tic severity, (B) while larger incompatible parietal N200 pre-CBT was associated greater decrease in phonic tic severity.

At the behavioral level, the RT during the SRC task showed a classical compatibility effect, which was similar across groups and was not affected by the treatment. Differences were however evident regarding underlying brain functioning. Before CBT, pre-motor processes (sLRP onset) were delayed in TD patients, and this effect was associated with less severe motor tics. While delayed sLRP onset has been reported in ADHD patients (Cross-Villasana et al., 2015), it is unlikely to have influenced our findings, given the low rate of comorbid ADHD in our sample (< 4%). We initially believed that the delayed sLRP onset in untreated TD patients represented a disruption of motor planning (Morand-Beaulieu et al., 2015). However, since a delayed sLRP onset pre-CBT was correlated to less severe motor tics and because it predicted improvement in motor tic symptoms post-CBT, it might represent an adaptive mechanism. Indeed, a better control of motor output would lead to less severe tics but would come with a delay in motor planning. The use of such mechanism could lead to a better application of some CBT principles, such as managing muscular tension and reducing sensory-motor activation (O'Connor et al., 2017). The sLRP onset latency was reduced post-CBT, inferring that patients correctly implemented therapeutic strategies in place of pre-CBT tic control mechanisms. In the meantime, the sLRP onset

remained stable in healthy controls, suggesting that the acceleration seen in patients should not be attributable to a practice effect. However, since the Time by group interaction did not quite reach the significance level, it is not possible to completely rule out the practice effect at this time.

**Table 7:** Multiple linear regression model predicting improvements in tic severity following CBT

	Predictor variables	B	SE B	$\beta$	t	p	Adjusted-R <sup>2</sup>
Model 1	-	-	-	-	-	-	.24
	(Constant)	-.460	.240	-	-1.91	.072	
	Incompatible sLRP onset	.002	.001	.53	2.74	.013	
Model 2	-	-	-	-	-	-	.43
	(Constant)	-.689	.226	-	-3.05	.007	
	Incompatible sLRP onset	.002	.001	.62	3.60	.002	
	Parietal incompatible N200 amplitude	-.050	.019	-.46	-2.67	.016	

SE, Standard error

**Table 8:** Linear mixed model predicting tic severity following CBT

Predictor variables	B	95% CI	t	p
Baseline tic severity (YGTSS/50)	.732	0.481 – 0.983	6.16	< .001
Incompatible sLRP onset	-.037	-0.064 – -0.010	-2.88	.010
Parietal incompatible N200 amplitude	.730	0.037 – 1.791	2.20	.042

CI, confidence interval

Unlike the delayed sLRP onset, the overactive motor processes (rLRP peak) reported in TD patients pre-CBT did not evolve from some adaptive mechanism, since they were associated to more severe phonic tics. The CBT allowed a selective reduction of the incompatible rLRP peak. Interestingly, this reduction in incompatible rLRP peak amplitude was strongly correlated to the decrease in phonic tic severity induced by CBT.

There is some debate in the literature regarding the necessity to distinguish motor and phonic tics, since phonic tics involve laryngeal, oral, or nasal movements (Cohen et al., 2013; Robertson, 2008). Consistently, the association between rLRP peak amplitude and phonic tic symptoms confirms the involvement of the cortical motor areas in the pathophysiology of phonic tics. However, our results also showed that motor and phonic tics were specifically associated with different stages of motor processing. Such distinction is consistent with animal models of TD. In macaque monkeys, the sensorimotor CSTC and cerebellar circuits seem involved in motor tic generation (McCairn et al., 2009; McCairn et al., 2013), while phonic tics are suggested to arise from motor and limbic circuits (McCairn et al., 2016).

CBT effects were specific to pre-motor and motor processes, as there was no change in N200 and P300 amplitude. Despite the pre-post stability of the N200, our prediction analyses revealed that patients with larger pre-CBT N200 showed more phonic tic improvement post-CBT. In SRC paradigms, the N200 is generally larger during incompatible stimuli and is thought to reflect cognitive control and conflict monitoring (Folstein et Van Petten, 2008). Comorbid ADHD was found to decrease an otherwise intact N200 amplitude among TD patients (Shephard et al., 2016a). Such results are consistent with ours, given the low rate of comorbid ADHD in our sample. In a therapeutic context, it seems plausible

that patients who put more effort into cognitive control have better chances to successfully apply the principles learned during CBT. In anxiety disorders, it was found that patients who improved following CBT had larger N200 amplitude increase pre-post therapy, which is attributed to more cognitive resources recruited to effectively implement CBT strategies (Hum et al., 2013). In our investigation, patients showing an enhanced N200 to incompatible stimuli pre-CBT were more likely to respond successfully to the treatment. This suggests that in TD patients, this increased attribution of cerebral resources to cognitive control should be present before CBT to maximize the chances of success.

In healthy controls, the No-Go P300 showed a typical central distribution. In TD patients, it was shifted over frontal electrodes, which replicated earlier findings regarding the No-Go-Anteriorization effect (Johannes et al., 2001a; Morand-Beaulieu et al., 2015; Thibault et al., 2009). This effect is produced by an overactive frontal network during inhibition of motor responses, which is consistent with previous studies of TD patients reporting cortical motor inhibitory anomalies (Polyanska et al., 2017). In presence of normal behavioral performance, an overactivation of this network during response inhibition was thought to be adaptive (Serrien et al., 2005). This network was also thought to be involved in the voluntary suppression of tics. However, our analyses showed that smaller No-Go P300 was correlated with larger improvement in tic symptoms following CBT. Therefore, our results might be more consistent with the findings of Jung et al. (2013), who reported that frontal cortex overactivity could lead to a long-term hyperexcitability of the sensorimotor cortex, which would in turn lead to the occurrence of tics.

Even though multiple treatment options for TD exist, finding the right treatment remains a challenge. Having reliable predictors of pharmacotherapy or CBT response would allow a better allocation of available resources. Our prediction model allowed the explanation of 43% of the variance of tic reduction following CBT. This suggests that an important factor accounting for CBT outcome is how the TD patients' brain processes the interference between stimulus and response. In our patients, behavioral performance was not associated to treatment outcome, which is similar to the findings of Abramovitch et al. (2017) and Chang et al. (2018). According to our results, markers of brain activity elicited during inhibition or interference control tasks might reveal predictors of treatment outcome in these cohorts.

As it can be seen in **Figure 11**, few patients showed a worsening of either motor or phonic tics. Yet, there was a decrease in YGTSS global score for all patients included in this study. Therefore, a worsening of motor tic severity could come with an improvement in phonic tic severity, or vice versa, or even a reduction in tic impairment. While we argue that CBT must be considered as a first-line treatment option for TD – just as medication – we are aware that not all patients respond significantly to CBT. Identifying patients who are unlikely to respond to this specific CBT before it begins would allow patients and healthcare professionals to save time, money, and energy. It would also allow them to find alternative solutions. This study is the first to identify psychophysiological markers predicting CBT success in TD

patients. In future years, these markers could be used in combination with other biomarkers to refine treatment outcome prediction. Furthermore, identifying predictors of treatment response could allow to tailor the treatment specifically to the patient's needs and in accord with his neurocognitive profile. Given the potential of cognitive enhancers to improve SRC performance and since they can boost therapeutic outcome in other psychiatric disorders (McGuire et al., 2014a), one could test if they could also improve CBT outcome in TD patients with low treatment response.

While our results are promising, future replication studies with larger samples could possibly explain a greater part of the variance of tic reduction following CBT. Also, while having a control group that was assessed twice allowed to control for possible confounds, adding a group of untreated patients in a natural wait-list would allow comparing the practice and time effects in both healthy controls and TD patients. It would also allow to ascertain that treatment effects on brain functioning are not attributable to the "waxing and waning" nature of tics. These analyses could also be performed in a non-medicated sample, to completely rule out the possible contribution of medication. Finally, the low prevalence of comorbid ADHD in our sample limits the potential confounds induced by this disorder, but also limits the generalizability of our results to other samples.

In summary, the current study suggests that CBT impacts on motor processes that we previously observed are not attributable to a practice effect. We also extended our previous findings and identified specific relations between sLRP onset and motor tics, and rLRP peak amplitude and phonic tics. Finally, SRC processing in TD patients is predictive of their potential to benefit from CBT.

### **3.2.6. Funding source**

This project was funded by grants from the Canadian Institutes for Health Research (CIHR; #93556) and the *Fonds de recherche du Québec – Santé* (FRQS; #20573), awarded to KPO, MEL and PJB. SMB was supported by the *Étudiant-chercheur étoile* award and a doctoral scholarship from the FRQS (#32114), as well as the the Robert-Élie doctoral award from the *Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal*.

### **3.2.7. Acknowledgements**

We wish to express our gratitude to Martine Germain for electrophysiological recordings, to Karine Bergeron and Natalia Koszegi for clinical coordination, and to Charles-Édouard Giguère for his assistance with statistical analyses. We also want to thank all the participants who were involved in this study.

### **3.2.8. Contributors**

KPO, MEL and PJB designed the study and obtained the necessary funding to conduct the experiment. SMB contributed to the electrophysiological recordings, performed the statistical analyses, and prepared the first draft of the manuscript. PJB performed the neurological evaluation to confirm the TD diagnosis. KPO supervised the CBT administration. MEL supervised the electrophysiological recordings and the statistical analyses. All authors revised and approved the final draft of the manuscript.

### **3.2.9 Declaration of interest**

KPO receives book royalties from Wiley-Blackwell, Elsevier and MultiMonde publishers. MEL receives book royalties from Wiley-Blackwell. PJB receives an honorarium from UCB Pharma Canada and speaker fees from Novartis Pharma Canada. SMB reports no biomedical financial interests or potential conflicts of interest.



### 3.3. Étude #2 - Conclusion

Les résultats comportementaux de l'**étude #2** sont en accord avec ceux de la méta-analyse : les patients atteints du SGT ne présentent pas de déficits, ni dans la portion compatibilité stimulus-réponse, ni dans la portion No-Go. Bien qu'ils inhibent correctement les stimuli No-Go, les patients atteints du SGT présentent une suractivité frontale lors de cette inhibition. Ils doivent donc recruter davantage de ressources cérébrales au niveau de cette région pour pouvoir correctement inhiber un mouvement ou une action automatique. Cette suractivité est toutefois problématique pour certains patients : ceux qui ont une plus grande amplitude frontale de la P300 durant les stimuli No-Go sont ceux dont les tics diminuent le moins après la thérapie cognitive-comportementale. Nous avons aussi découvert que d'autres composantes permettaient aussi de prédire le succès de la thérapie. Une analyse de régression multiple indique que l'amorce incompatible du sLRP ainsi que l'amplitude de la N200 pariétale incompatible expliquaient 43% de la variance liée à l'amélioration des tics suite à la thérapie.

Dans l'**étude #1**, nous avons rapporté que les patients atteints du SGT et du TDAH avaient des déficits d'inhibition plus importants que les patients atteints uniquement du SGT. Dans l'**étude #2**, nous n'avons pas été en mesure d'étudier l'impact du TDAH sur la suractivité frontale associée à l'inhibition de stimuli No-Go chez les patients atteints du SGT, puisque notre échantillon ne comprenait qu'un patient atteint des deux conditions. Cela constitue donc une limite de l'étude, puisqu'on pourrait s'attendre à ce que cette composante soit modulée par la présence d'un TDAH concomitant au SGT.

L'**étude #2** a aussi permis d'évaluer les processus moteurs des patients atteints du SGT, ainsi que le lien entre ces processus et la sévérité des tics. Le délai observé relativement à l'amorce du sLRP était associé à des tics moteurs moins sévères, suggérant ainsi que ce délai constitue un mécanisme pour réduire la sévérité des tics : certains patients ralentissent inconsciemment la préparation de leurs mouvements, et ont ainsi un meilleur contrôle de leurs tics. Ils sont aussi plus en mesure d'adopter les stratégies enseignées durant la thérapie. L'amplitude du rLRP, qui représente l'activité corticale au moment de l'exécution motrice, était significativement et positivement corrélée à la sévérité des tics phoniques. Ainsi, les tics moteurs et phoniques étaient respectivement associés à différents stades de préparation et exécution motrice.

En ajoutant un groupe contrôle ayant lui aussi été testé à deux reprises à quatre mois d'intervalle, l'**étude #2** confirme aussi que la normalisation des processus moteurs que nous avons précédemment observée n'est pas due à un effet de pratique (Morand-Beaulieu et al., 2015). L'amorce du sLRP et l'amplitude du rLRP n'ont pas significativement changé durant l'intervalle de quatre mois chez les participants contrôles, ce qui suggère que la thérapie induit bel et bien une normalisation des processus moteurs.

## Chapitre 4 – Étude #3 : The impact of a cognitive-behavioral therapy on event-related potentials in patients with tic disorders or body-focused repetitive behaviors

### 4.1. Étude #3 – Préface

Ayant démontré que la thérapie cognitive-comportementale permettait de modifier l'activité électrophysiologique liée à la préparation et l'exécution motrice, nous avons voulu évaluer si cette thérapie permettait la normalisation de l'activité électrophysiologique liée à d'autres fonctions cognitives. Dans l'**étude #3** nous avons soumis notre groupe de patients atteints du SGT à deux versions de la tâche oddball : une tâche oddball visuelle et une tâche oddball motrice. Les tâches de type oddball sont parmi les plus fréquemment utilisées en potentiels évoqués. Dans ces tâches, deux types de stimuli sont généralement présentés : des stimuli non-cibles, dont l'apparition est fréquente, et des stimuli cibles, dont l'apparition est rare. La composante la plus étudiée durant ce type de tâche est la P300, qui permet d'évaluer les capacités de détection, d'évaluation, et de catégorisation des stimuli. On appelle « effet oddball » le phénomène selon lequel l'amplitude de la P300 est plus grande pour les stimuli rares que pour les stimuli fréquents. Tel que mentionné dans la section 1.5, plusieurs études ont rapporté que les patients atteints du SGT présentaient une onde P300 de moins grande amplitude que les participants contrôles. Nous voulions donc d'abord déterminer si la P300 était effectivement diminuée chez les patients atteints du SGT, puis évaluer si la thérapie cognitive-comportementale permettait de normaliser l'amplitude de la P300.

Ici, nous avons également introduit un groupe de comparaison atteint d'un trouble de santé mentale qui ressemble au SGT en certains points, soit les comportements répétitifs centrés sur le corps (CRCC)<sup>7</sup>. Les tics complexes et les CRCC peuvent parfois se ressembler beaucoup, ce qui peut compliquer le diagnostic différentiel. De plus, on peut utiliser la même thérapie cognitive-comportementale pour traiter les deux conditions. Ainsi, en contrastant les potentiels évoqués moteurs et non-moteurs, nous avons voulu évaluer les similarités et les différences électrophysiologiques chez ces deux groupes de patients. L'**étude #3** est publiée dans *Frontiers in Psychiatry* (Morand-Beaulieu et al., 2016).

---

<sup>7</sup> Traduction française de *body-focused repetitive behaviors* (BFRB).

## 4.2. Étude #3 – Manuscrit

### **The impact of a cognitive-behavioral therapy on event-related potentials in patients with tic disorders or body-focused repetitive behaviors**

Simon Morand-Beaulieu<sup>1, 2, 3</sup>, Kieron P. O'Connor<sup>2, 4</sup>, Maxime Richard<sup>1, 2, 3</sup>, Geneviève Sauvé<sup>1, 2</sup>, Julie B. Leclerc<sup>2, 5</sup>, Pierre J. Blanchet<sup>2, 6</sup>, Marc E. Lavoie<sup>\*1, 2, 4</sup>

<sup>1</sup> Laboratoire de psychophysiology cognitive et sociale, Montreal, QC, Canada

<sup>2</sup> Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Montreal, QC, Canada

<sup>3</sup> Département de neurosciences, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

<sup>4</sup> Département de psychiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

<sup>5</sup> Département de psychologie, Faculté des sciences humaines, Université du Québec à Montréal, Montreal, QC, Canada

<sup>6</sup> Département de stomatologie, Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada

\* Corresponding author

### 4.2.1. Abstract

**Context:** Tic disorders (TD) are characterized by the presence of non-voluntary contractions of functionally related groups of skeletal muscles in one or multiple body parts. Patients with body-focused repetitive behaviors (BFRB) present frequent and repetitive behaviors, such as nail biting or hair pulling. TD and BFRB can be treated with a cognitive-behavioral therapy (CBT) that regulates the excessive amount of sensorimotor activation and muscular tension. Our CBT, which is called the cognitive-psycho-physiological therapy (CoPs), targets motor execution and inhibition, and it was reported to modify brain activity in TD. However, psychophysiological effects of therapy are still poorly understood in TD and BFRB patients. Our goals were to compare the event-related potentials (ERP) of TD and BFRB patients to control participants, and to investigate the effects of the CoPs therapy on the P200, N200 and P300 components during a motor and non-motor oddball task.

**Method:** ERP components were compared in 26 TD patients, 27 BFRB patients and 27 control participants. ERP were obtained from 63 EEG electrodes during two oddball tasks. In the non-motor task, participants had to count rare stimuli. In the motor task, participants had to respond with a left or right button press for rare and frequent stimuli, respectively. ERP measures were recorded before and after therapy in both patients groups.

**Results:** CoPs therapy improved symptoms similarly in both clinical groups. Before therapy, TD and BFRB patients had lower P300 oddball effect during the non-motor task, in comparison with controls participants. An increase in the P300 oddball effect was observed post therapy. This increase was distributed over the whole cortex in BFRB patients, but localized in the parietal area in TD patients.

**Discussion:** These results suggest a modification of neural processes following CoPs therapy in TD and BFRB patients. CoPs therapy seems to impact patients' attentional processes and context updating capacities in working memory (i.e. P300 component). Our results are consistent with a possible role of the prefrontal cortex and corpus callosum in mediating inter-hemispheric interference in TD.

**Keywords:** Tourette syndrome, tic disorders, body-focused repetitive behaviors, habit disorder, cognitive-behavioral therapy, cognitive-psycho-physiological therapy, event-related potentials, electrophysiology

## 4.2.2. Introduction

Tic disorders (TD) are characterized by repetitive non-voluntary contractions of functionally related groups of skeletal muscles in one or more parts of the body including blinking, cheek twitches and head or knee jerks among others. Tics can also be more complex and take the form of self-inflicted repetitive actions such as teeth grinding, head slapping or tense-release hand gripping cycles. They also appear as more purposive and stereotyped movements of longer duration, such as facial gestures and grooming-like movements. Furthermore, tics can be vocal, and they range from simple sounds such as sniffing, coughing or barking, to more complex vocalizations such as echolalia or coprolalia. The tics may wax and wane over the course of weeks, months and years. They can appear in bouts many times a day with onset longer than a year and arise prior to 18 years old with a peak in symptoms intensity around 12 years old. Tourette syndrome, which is the most known tic disorder, involves multiple motor tics and at least one vocal tic. In comparison, persistent tic disorder implies either motor or phonic tics, but not both. Tourette syndrome and persistent tic disorder patients are often pooled together as a sole group, and the need for a distinction between both has been debated, since phonic tics have an inherent motor component (Frechede et McIntosh, 2009).

Recent brain imaging investigations have revealed impairment in cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) pathways, which assure the communication between the basal ganglia and the motor cortex (Felling et Singer, 2011; Miller et al., 2010; Wang et al., 2011). At the cortical level, an overactivity of the supplementary motor area (SMA) was also observed in TD. The SMA is an important structure related, in large part, to the generation of tics and also to sensory urges (Bohlhalter et al., 2006; Hampson et al., 2009). Consistent with these findings, grey matter thinning was also found within the SMA and this was also correlated to the severity of tics (Sowell et al., 2008) and premonitory urges (Gosselin et al., 2006)

The large majority of patients with TD also face various comorbidities (Freeman et al., 2000), which include obsessive-compulsive disorder (OCD) or at least some obsessive-compulsive symptoms (OCS), attention deficit hyperactivity disorder (ADHD), depression and anxiety disorders. Another pathology often associated with TD is body-focused repetitive behaviors (BFRB), also known as habit disorder. BFRB represent a clinical term that include various diagnoses, such as trichotillomania, skin-picking, onychophagia, etc. Despite the heterogeneity of symptoms comprised in the BFRB category, their main symptoms are directed toward the body, in reaction to feelings of discomfort, which is often present in TD. In the DSM-IV-TR, trichotillomania was categorized as an impulse control disorder, not elsewhere classified, and was associated with skin picking and onychophagia (American Psychiatric Association, 2000). In the DSM-5, trichotillomania and skin picking are now classified within the obsessive-compulsive and related disorders category, while onychophagia and dermatophagia are mentioned as “other specified obsessive-compulsive and related disorders”. Despite the fact that these disorders have been relocated to the obsessive-compulsive category, impulse control and feeling of

sensory discomfort remain an important communality of their profile. This incapacity to resist a specific impulse or urge is a characteristic shared with TD patients. Both groups also show heightened levels of sensorimotor activation (Biswal et al., 1998; Morand-Beaulieu et al., 2015; O'Connor, 2002). However, even though BFRB resemble to TD in certain ways and these two disorders sometimes co-occur with one another, it must be noted that are different diagnoses.

There is a clear benefit in distinguishing between TD and BFRB, for the reason that the relationship between these two entities is sometimes clinically unclear, because the presence of complex movements in BFRB can often be confounded with complex tics. We propose that a reasonable method of differentiating these two groups would be to compare directly their brain activity during the performance of contrasting tasks with different levels of motor demand. For instance, O'Connor et al. (2005) reported that TD and BFRB patients both failed to adequately adjust their hand responses to automated or controlled movements. More precisely, TD patients had the most severe impairment in synchronizing motor-related brain activity with their actual response time, followed by the BFRB and the control groups. These findings give support to a dimensional model of classification with BFRB falling between TD and controls along a continuum of motor arousal.

Recent brain imaging investigations on trichotillomania suggest that BFRB could share common impaired neural networks with TD, affecting mainly motor processing. For instance, increased gray matter density in the left striatum, the left amygdalo-hippocampal formation, the cingulate gyrus, the SMA and the frontal cortex was found in trichotillomania (Chamberlain et al., 2008). Furthermore, BFRB patients with trichotillomania or skin-picking as their main habit have less fractional anisotropy in the anterior cingulate and temporal areas, which indicate lower fiber density, axonal diameter, and myelination in white matter tracts involved in motor habits generation and suppression (Chamberlain et al., 2010; Grant et al., 2013). Additional circuits seem affected in unmedicated TD, where engagement in habit formation behavior correlated with greater connectivity of motor structures in the right hemisphere and stronger structural connectivity between the SMA and the putamen, which predicted more severe tics (Delorme et al., 2016). All in all, aberrant reinforcement signals to the sensorimotor cortex and the striatum might be crucial for habit formation and tic generation as well. These areas are all known to be involved in cognition and habit learning, and could contribute to development of pathological habits, but more research is needed to incorporate other types of impulse control disorders.

Another good reason to characterize TD and BFRB is mainly related to their response to treatment. Currently, cognitive-behavioral therapy (CBT) constitute an effective line of treatment for adults with both TD (McGuire et al., 2014b; Wile et Pringsheim, 2013) and BFRB (Bloch et al., 2007; Gelinias et Gagnon, 2013; McGuire et al., 2014c; Woods et Houghton, 2015), but the cognitive-behavioral and physiological outcome are not well understood. The therapy proposed by our group is based on the cognitive-physiological model (CoPs), and aims at regulating the high level of sensorimotor activation present in these populations and preventing the build-up of tension that leads to tic bursts or to the

compulsive habit related to BFRB (Lavoie et al., 2013; O'Connor, 2002; O'Connor et al., 2016b). Its effectiveness in treating adults affected by either disorder has been demonstrated many times (O'Connor et al., 2001b; O'Connor et al., 2009; O'Connor et al., 2016b). The positive effects of the CoPs therapy in TD patients are also reflected at the cerebral level. This was first reported with a TD group, which showed reduced electrocortical activity related to the inhibition of automatic motor responses. It was shown that the motor-related brain response during automatic inhibition, normalized following successful CoPs therapy (Lavoie et al., 2011). These results are also consistent with fMRI recordings during a motor inhibition task, which found a significant decrease in putamen activation after cognitive-behavioral treatment in adult TD (Deckersbach et al., 2014). More recently, the CoPs therapy induced a reduction of the lateralized readiness potentials, a brain electrical potential partly generated by the SMA and the basal ganglia (Morand-Beaulieu et al., 2015). These results are thus, strongly consistent with the cortical-striatal and basal ganglia impairment hypothesis in TD. More importantly, these results showed that psychological treatments have the potential to induce changes in behavior and cognitive process that are followed by modification in brain activity. The next question to explore is the cerebral impact of therapy in the BFRB.

One effective way to follow various levels of cognitive and electrocortical activity within milliseconds accuracy is the use of event-related potentials (ERPs). Thus, we specifically aimed at the investigation of three ERP components, the P200, the N200 and the P300 recorded at pre and post therapy. The P200 is a component that indexes evaluation of stimuli salience and its task-related adequacy (Potts et al., 2004; Potts et Tucker, 2001). The N200 indexes target detection and conflict monitoring (Bocquillon et al., 2014), while the P300, is related to stimulus evaluation and context updating in working memory (Donchin et Coles, 1988). To our knowledge, no study has so far investigated the ERPs in BFRB patients, although several have studied TD patients (Johannes et al., 1997; Johannes et al., 2001a; Johannes et al., 2002; Oades et al., 1996; Thibault et al., 2008; van de Wetering et al., 1985; van Woerkom et al., 1988a; van Woerkom et al., 1994). Thus, our first goal is to compare specific ERP components in TD and BFRB patients before any treatment. Our second aim is to focus on cerebral changes that accompany behavioral and cognitive modification, after CoPs therapy. We expect an improvement in tics and habits symptoms in TD and BFRB patients, respectively. The main hypothesis predicts that TD and BFRB patients will show intact early evaluation of salience as reflected by the P200 (Potts et al., 2004; Potts et Tucker, 2001), while showing larger target detection and conflict monitoring as indexed by a larger N200 (Bocquillon et al., 2014), which is consistent with earlier clinical findings with TD reporting an intact P200 amplitude (Thibault et al., 2008), and larger N200 amplitude (Johannes et al., 1997). Finally, we hypothesize a reduced P300 oddball effect in our clinical groups, which was also consistently found in TD patients with obsessive-compulsive symptoms (Thibault et al., 2008), with OCD (Kim et al., 2003; Miyata et al., 1998; Sanz et al., 2001; Towey et al., 1994) and without comorbidity (Johannes et al., 1997; Johannes et al., 2001b). Such reduced P300 would indicate a decrease in

memory updating processes (Donchin et Coles, 1988) in both disorders. We propose to contrast ERPs across motor and non-motor oddball tasks, which will ascribe the contribution of motor responses. Earlier studies involving healthy participants with the counting and the motor oddball task, showed activation of the SMA, the cerebellum, the thalamus, and the parietal cortex. However, activation of the middle frontal gyrus central opercular cortex and parietal operculum was specific to the motor oddball task, suggesting a specific contribution of these region in action execution (Warbrick et al., 2013). Finally, we hypothesize an equivalent normalization of the P300 in both patient groups after treatment.

### 4.2.3. Material and Methods

#### 4.2.3.1. Participants

Patients with either TD or BFRB were recruited by the *Centre d'études sur les troubles obsessionnels-compulsifs et les tics* from the *Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal* to participate in this study. Patients with tic disorders as their main concern were assigned to the TD group. Therefore, the TD group was composed of 26 patients who met the DSM-IV-TR criteria for either Tourette syndrome (307.23) or chronic tic disorder (307.22) (American Psychiatric Association, 2000). Patients with BFRB as their main concern were assigned to the BFRB group. The latter group was composed of 27 patients with specific habit disorders, such as trichotillomania (n=12), onychophagia (n=8), skin picking (n=5) and bruxism (n=2). These two patients' groups were matched to a group of 27 healthy controls on the basis of age, intelligence (Raven), and laterality<sup>8</sup>. The project was approved by the ethics committee of the *Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal*, and all participants granted their written informed consent, in accordance with the Declaration of Helsinki. Seven TD patients and four BFRB patients were under medication during the study. Those medication were  $\alpha$ 2-adrenergic agonists (n=1),  $\beta$ 2-adrenergic agonists (n=1), antidepressants (n=7), benzodiazepine (n=3) and non-benzodiazepine (n=1) hypnotics, neuroleptics (n=2), and lithium (n=1). However, to be included in our study, their medication had to remain stable throughout the entire process. Socio-demographic characteristics of our participants can be found in **Table 9**.

---

<sup>8</sup> Twenty of the 26 TS patients and 19 of the 27 controls included in this study were also included in one of our previous study, but with a different experimental task (Morand-Beaulieu et al., 2015).



**Table 9:** Socio-demographic and clinical characteristics

	TD (n=26)		BFRB (n=27)		Controls (n=27)		F	p	Group difference
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD			
Age	38	11.9	40	14.4	36	13.0	0.48	ns	
Sex (% of males)	65%	N/A	26%	N/A	41%	N/A	<b>4.60*</b>	<b>&lt;.05</b>	TD > BFRB
Intelligence (percentiles)	88	13.8	80	17.2	84	17.1	1.49	ns	
Laterality (R:L:A)	24:2:0	N/A	24:3:0	N/A	25:0:3	N/A	5.42 <sup>1</sup>	ns	
OCS (Padua)	32	32.1	35	25.8	17	15.6	<b>4.14*</b>	<b>&lt;.05</b>	BFRB > Controls
Depression (BDI)	11	10.2	14	7.8	3	3.8	<b>15.70***</b>	<b>&lt;.001</b>	TD & BFRB > Controls
Anxiety (BAI)	8	5.9	11	6.6	5	4.6	<b>7.19**</b>	<b>&lt;.01</b>	BFRB > Controls
Impulsivity (BIS-10) <sup>2</sup>	71	8.8	72	7.9	64	8.7	<b>5.82**</b>	<b>&lt;.01</b>	TD & BFRB > Controls

SD: Standard deviation. Laterality: R: right handed, L: left handed, A: ambidextrous. Intelligence: Raven's matrices percentiles. OCS: obsessive-compulsive symptoms. BDI: Beck Depression Inventory. BAI: Beck Anxiety Inventory, BIS-10: Barratt impulsiveness scale, ns: not statistically significant. \*: p<.05, \*\*: p<.01, \*\*\*: p<.001.

<sup>1</sup> Fisher's exact test was used to analyze categorical data with cells containing an expected count below 5.

<sup>2</sup> One TD patient and 8 controls with missing data.

Exclusion criteria consisted of the presence of a psychiatric diagnosis such as schizophrenia, mood disorders, somatoform disorders, dissociative disorders and substance related disorders. The presence of personality disorders was screened with the personality diagnostic questionnaire-4th Ed (Hyler, 1994; Rodgers et al., 2004; Wilberg et al., 2000), and participants with personality disorders were excluded. Other medical conditions, such as neurological diseases were screened by a neurologist (PJB) and were also a criterion for exclusion.

#### 4.2.3.2. Procedures

##### 4.2.3.2.1. Clinical assessment

Patients underwent a battery of psychological tests to assess symptoms. The Tourette Syndrome Global Scale (TSGS; Harcherik et al., 1984) and the Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS; Leckman et al., 1989) were used to assess tics symptoms in TD patients. We adapted the TSGS and the YGTSS to assess the presence of habit disorders in the BFRB group. In these adapted versions of both questionnaires, the word "tic" was replaced by the word "habit". These questionnaires were adapted to quantify both tics and habits on the same metric uniformly. This adaptation has been validated in a prior research from our group (O'Connor et al., 2014).

We also used the *Massachusetts General Hospital Hair Pulling Scale* (MGH-HPS; Keuthen et al., 1995) to assess BFRB severity. The MGH-HPS is a seven-point inventory measuring the severity of trichotillomania symptoms. Again, an adaptation of this scale was proposed to assess onychophagia, skin picking and skin scratching. Therefore, the current data reported in the MGH-scale column reflected the severity score of the principal habit of each BFRB patient. Good convergent validity was found between TSGS and MGH-scales, as prior research found correlations between TSGS tic scores and the

MGH-HPS [ $r=.49$ ,  $p<.05$ ], as well as the MGH-scales adapted for nail biting and skin-picking [ $r=.52$ ,  $p<.05$ ] (O'Connor et al., 2014).

Obsessive-compulsive symptoms were assessed with the Padua inventory (Barbic et al., 2005). The 10<sup>th</sup> version of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS-10) was administered to assess impulsivity in our participants (Chetty et al., 1981). The Beck Anxiety inventory (BAI; Beck et al., 1988) and the Beck Depression Inventory (BDI; Beck et al., 1961) were used to assess anxiety and depression symptomatology, respectively. The occurrence of anxiety disorders was assessed by a structured interview with the anxiety disorders interview schedule (Brown et al., 1994). Psychosocial stressors, such as current behavioral, social or familial problems; any severe stressor (e.g., marital rupture; recent funeral), time availability or any other psychological problems requiring attention were also screened.

#### 4.2.3.2.2. *Cognitive-behavioral therapy based on the cognitive-psychophysiological model (CoPs)*

The two clinical groups, composed of 26 patients with TD and 27 patients with BFRB, underwent the same CBT, based on the cognitive-psychophysiological (CoPs) model (O'Connor, 2002). This treatment, while including some classic principles of symptom awareness and habit reversal therapy, focus on cognitive and behavioral restructuring in situations presenting a high risk for tic bouts. The therapy was delivered by two licensed psychologist (supervised by KPO) on a weekly one-to-one basis. The treatment program includes basic clinical steps, which are cumulative and administered over 14 60-minutes sessions: awareness training (psychoeducation, daily diary, video, situational profile), muscle discrimination (gradation of tension, normalize contractions), muscular relaxation, reducing sensorimotor activation, modifying background style of action, cognitive and behavioral restructuring (development of alternative goal driven responses using cognitive and behavioral strategies), generalization and preventing relapse<sup>9</sup>. At the end of the 14 weeks, there is a home-based practice period lasting four weeks with weekly phone contact with the therapist to ensure compliance and deal with trouble shooting. Therefore, there was a time lapse of 18 weeks between the beginning of the program and the post-treatment evaluation. Conditions of treatment delivery, duration, homework and treatment monitoring were equivalent and supervised for integrity.

#### 4.2.3.2.3. *Oddball paradigms*

Two types of oddball paradigms were used in this study. During both oddball tasks, 200 black letters (X and O on a white background) were randomly presented during 100 ms on a computer screen (Viewsonic SVGA 17" monitor), with a random 1700 - 2200 ms inter-trial interval. The frequent stimulus (the letter "O") was presented 80% of the time ( $n=160$ ), while the rare stimulus (the letter "X") was presented with a 20% probability ( $n=40$ ). The first task is a counting oddball task, which presented the

---

<sup>9</sup> Contact the authors for more information about the CoPs program. Also, see Lavoie et al. (2013) or O'Connor et al. (2016b) for further details.

same stimuli, but this time participants must only count the number of rare stimuli. At the end of the experiment, the participants had to report the exact amount of rare stimuli (n=40). The second task is a *motor oddball task*, where participants pressed the keyboard left arrow key with their left index finger when frequent stimuli were presented, and pressed the right arrow key with their right index finger, when the rare stimuli were presented. The order of presentation of the counting and the motor tasks was counterbalanced across participants.

#### **4.2.3.3. Electrophysiological recordings**

The EEG was recorded during both oddball tasks, with a digital amplifier (Sensorium Inc, Charlotte, VT). EEG signal was recorded from 63 Ag/AgCl electrodes mounted in a lycra cap (Electrode Arrays, El Paso, TX | <http://www.electrodearrays.com>) and placed according to standard EEG guidelines (American EEG Society, 1994). All electrodes were referenced to the nose. The signal was sampled continuously at 500 Hz and recorded with 0.01 Hz high-pass filter and a 100 Hz low-pass filter (60 Hz notch filter). Impedance was kept below 5 K $\Omega$ , using an electrolyte gel (JNetDirect Biosciences, Herndon, VA). Bipolar electro-oculogram (EOG) was recorded to clear EEG from eye artifacts, such as blinks and eye movements. Electrodes were placed at the outer canthus of each eye (horizontal EOG) and below and above left eye (vertical EOG). The stimuli were monitored by Presentation (Neurobehavioral Systems, Albany, CA | <http://www.neurobs.com/>), and the signal was recorded with IWave (InstEP Systems, Montréal, QC) running on two PCs.

#### **4.2.3.4. ERP extraction from raw EEG signal**

Ocular artefacts were corrected offline with the Gratton algorithm (Gratton et al., 1983). Raw signals were averaged offline and time-locked to the stimulus onset, in a time window of 100 ms prior to stimulus onset until 900 ms after stimulus onset. Stimuli were categorized across frequent and rare conditions. ERP data were filtered offline with a 0.30 Hz high-pass filter and a 30 Hz low-pass filter. During the averaging procedure, clippings due to amplifiers saturation and remaining epochs exceeding 100  $\mu$ V were removed. Finally, participants had to have at least 20 valid trials in each condition to be included in the analyses.

The amplitude of the P200 was calculated as the maximum peak during the 150-300 ms interval, while the amplitude of the N200 was calculated as the lowest peak during the same interval. The amplitude of the P300 component was calculated as the mean amplitude in the 300-550 ms interval. Thirty electrodes were used to analyze each of these components: AF1, AF2, AF3, AF4, F1, F2, F3, F4, F5, F6 (frontal region), FC1, FC2, FC3, FC4, C1, C2, C3, C4, C5, C6 (central region), CP1, CP2, CP5, CP6, P1, P2, P3, P4, P5, P6 (parietal region).

#### 4.2.3.5. Statistical analyses

Since the control group was only tested once, two separate sets of analyses were performed. The first set of analyses compared the TD, BFRB and control groups at baseline, while a second set of analyses compared the TD and BFRB groups at baseline and after CoPs therapy. Therefore, we performed each ANOVA twice, first with the between-group factor Group (TD/BFRB/controls), and then the within-group factor Therapy (pre/post) was added. The between-group factor Group only contained two levels in this second set of analyses (TD/BFRB). Independent samples t-tests were performed to compare the two groups on age, intelligence, depression and anxiety scores. Paired samples t-tests were also performed to compare TSGS, YGTSS, BDI and BAI scores before and after the therapy.

To compare TD and BFRB patients with controls on N200, P200 and P300 peak amplitude, repeated-measures ANOVAs were performed with the between-group factor Group (TD/BFRB/controls), and three within-group factors: Condition (frequent/rare), Region (frontal/central/parietal), and Hemisphere (left/right). To assess the therapy effects, a within-group factor Therapy was added (pre/post) in the second set of analyses. Significant interactions in all components were further analyzed with paired and independent samples t-tests. Further analyses were performed on each clinical group (TD and BFRB) to examine if the impact of CoPs therapy differed between groups. Huynh-Feldt corrections for repeated-measures analyses were performed when required. Tukey's test was used to assess differences between-groups differences before therapy.

#### 4.2.4. Results

##### 4.2.4.1. Impact of CoPs therapy on clinical measures

The therapy induced a reduction in tics and habits symptoms in TD and BFRB patients, respectively. In both groups, there were reductions in TSGS [ $F(1,51)=67.09$ ,  $p<.001$ ] and YGTSS total scores [ $F(1,51)=89.13$ ,  $p<.001$ ]. Reductions in TSGS total score remained significant when covarying for depression [ $F(1,51)=26.39$ ,  $p<.001$ ] and anxiety [ $F(1,51)=23.99$ ,  $p<.001$ ]. With impulsivity as a covariant, there was a trend toward a significant reduction in TSGS score [ $F(1,50)=3.23$ ,  $p=.078$ ]. Reductions in YGTSS total score remained significant when covarying for depression [ $F(1,51)=31.16$ ,  $p<.001$ ], anxiety [ $F(1,51)=17.07$ ,  $p<.001$ ], and impulsivity [ $F(1,50)=5.15$ ,  $p<.05$ ].

There were also reductions in YTGSS tics/habits impairment [ $F(1,51)=60.42$ ,  $p<.001$ ] and motor tics/habits subscales [ $F(1,51)=55.84$ ,  $p<.001$ ]. Moreover, there was a therapy by group interaction on the YGTSS motor tics/habits subscale [ $F(1,51)=5.84$ ,  $p<.05$ ], which showed that motor tics/habits severity decrease following CoPs therapy in both patients groups, but improvements were more pronounced in the BFRB group. Moreover, the therapy induced a significant improvement in YGTSS scores on the phonic tic subscale in TD patients [ $F(1,25)=19.30$ ,  $p<.001$ ], as well as reduced MGH-scales scores for BFRB patients [ $F(1,23)=25.90$ ,  $p<.001$ ]. Following therapy, anxiety and depressive symptoms were also

diminished in both patients groups, as shown by significant reductions in BAI [ $F(1,51)=6.29$ ,  $p<.05$ ] and BDI scores [ $F(1,51)=26.69$ ,  $p<.001$ ]. The CoPs therapy had no impact on impulsivity. Clinical results are shown in **Table 2**.

**Table 10:** CBT impact on clinical scales

	Pre				Post				F	p	d	Group difference		
	TD (n=26)		BFRB (n=27)		TD (n=26)		BFRB (n=27)							
	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD						
Depression (BDI)	11	10.2	14	7.8	6	6.5	7	6.0	<b>26.69***</b>	<b>&lt;.001</b>	0.73	TD & BFRB: pre > post		
Anxiety (BAI)	8	5.9	11	6.6	6	6.5	8	4.7	<b>6.29*</b>	<b>&lt;.05</b>	0.41	TD & BFRB: pre > post		
OCS (Padua) <sup>1</sup>	30	30.9	35	25.8	28	23.5	35	24.4	0.22	ns	0.04			
Tic severity	TSGS total score		18	9.8	17	9.7	9	8.6	7	7.0	<b>67.09***</b>	<b>&lt;.001</b>	1.06	TD & BFRB: pre > post
	YGTSS	Total	40	15.3	28	10.8	26	11.2	16	9.3	<b>89.13***</b>	<b>&lt;.001</b>	1.04	TD & BFRB: pre > post
		Tics/habits impairment	20	10.5	14	5.9	10	5.0	7	5.2	<b>60.42***</b>	<b>&lt;.001</b>	1.11	TD & BFRB: pre > post
		Motor tics/habits severity	13	4.3	13	3.5	11	4.6	8	4.4	<b>55.84***</b>	<b>&lt;.001</b>	0.86	TD & BFRB: pre > post
	Phonic tics severity <sup>2</sup>	7	5.6	N/A	N/A	5	4.7	N/A	N/A	<b>19.30***</b>	<b>&lt;.001</b>	0.53	TD: pre > post	
MGH scales <sup>3</sup>	N/A	N/A	17	3.6	N/A	N/A	10	5.6	<b>25.90***</b>	<b>&lt;.001</b>	1.49	BFRB: pre > post		
Impulsivity (BIS-10) <sup>4</sup>	71	8.8	72	7.9	69	9.0	71	7.4	2.76	ns	0.13			

SD: Standard deviation. BDI: Beck Depression Inventory. BAI: Beck Anxiety Inventory. OCS: obsessive-compulsive symptoms. TSGS: Tourette's Syndrome Global Scale. YGTSS: Yale Global Tic Severity Scale. MGH-scales: Massachusetts General Hospital Hairpulling Scale and its adapted versions for other BFRB. ns: not statistically significant. \*:  $p<.05$ , \*\*:  $p<.01$ , \*\*\*:  $p<.001$ . d: Cohen's d were calculated with both clinical groups pooled together, except for YGTSS phonic tics subscale (TD only) and MGH scales (BFRB only).

<sup>1</sup> 11 TD patients and five BFRB patients with missing data.

<sup>2</sup> Only for TD patients.

<sup>3</sup> Only for BFRB patients. Three patients with missing data.

<sup>4</sup> One TD patient with missing data.

#### 4.2.4.2. Counting oddball task

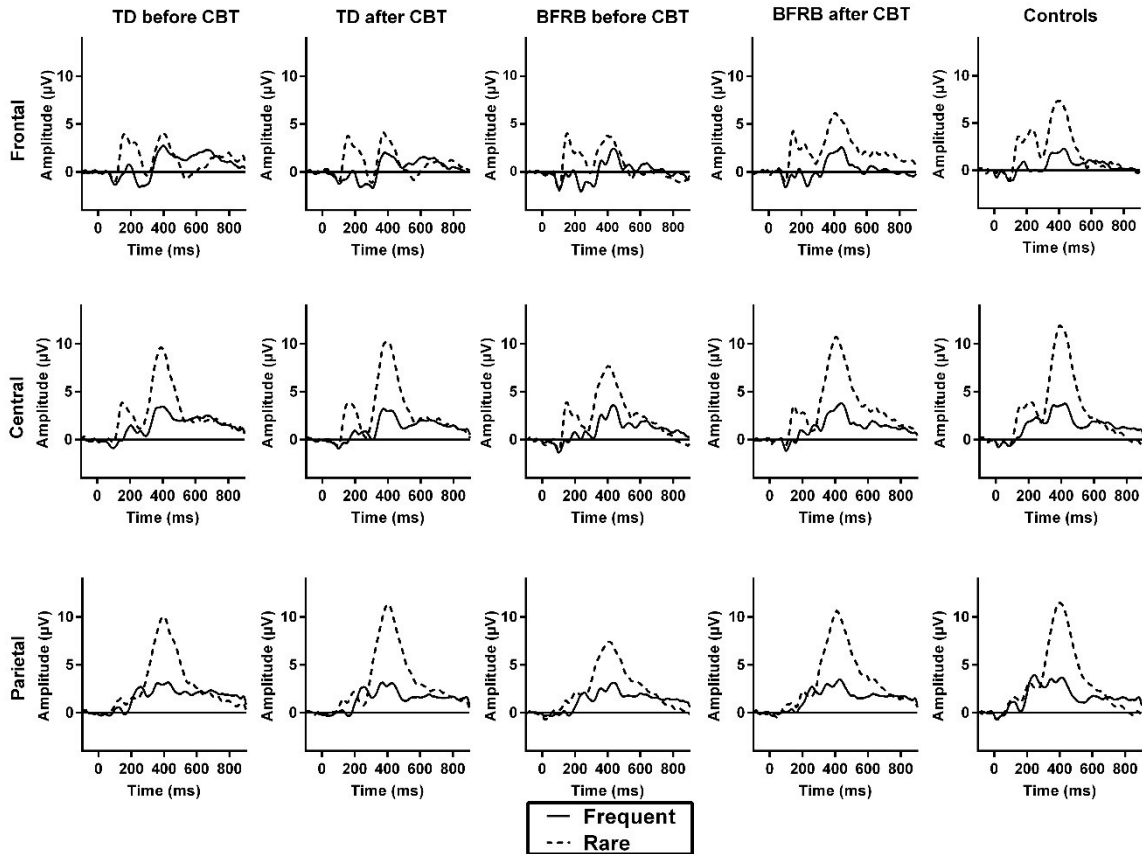
##### 4.2.4.2.1. P200 component

Before CoPs therapy, there were main effects of condition [ $F(1,77)=170.52$ ,  $p<.001$ ], region [ $F(2,76)=7.30$ ,  $p<.005$ ] and hemisphere [ $F(1,77)=15.80$ ,  $p<.001$ ]. The rare-frequent oddball effect was larger over central region in all groups, which lead to a condition by region interaction [ $F(2,76)=80.50$ ,  $p<.001$ ]. There was no group main effect or interaction for that component. No therapy effect reached statistical significance. ERP waveforms for the counting oddball task are shown in **Figure 12**.

##### 4.2.4.2.2. N200 component

Before CoPs therapy, there was a region main effect [ $F(2,76)=12.71$ ,  $p<.001$ ], as well as condition by region [ $F(2,76)=13.86$ ,  $p<.001$ ] and region by hemisphere [ $F(2,76)=4.58$ ,  $p<.05$ ] interactions. There was also a condition by region by hemisphere by group interaction [ $F(3.89, 149.63)=23.65$ ,  $p<.05$ ] which

## Counting oddball task



**Figure 12:** ERP waveforms during the counting oddball task

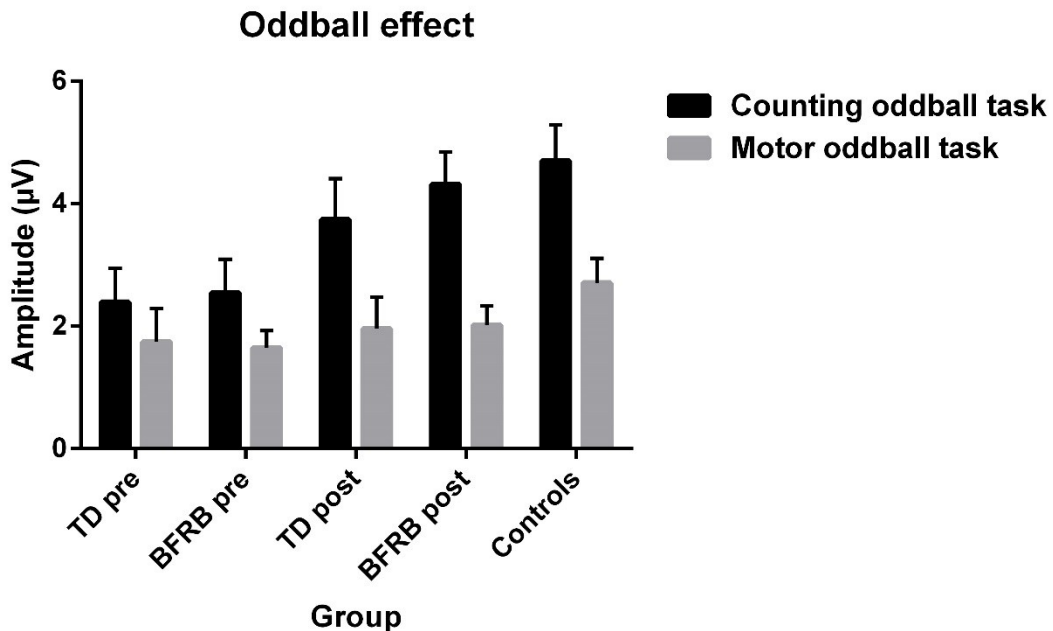
The initial positive deflection that rises about 200 ms after stimulus presentation corresponds to the P200 component. The negative deflection that follows is the N200, which is then followed by the P300, a positive deflection that emerges 300 ms after stimulus presentation. The oddball effect is represented by the P300 amplitude to rare (dotted line) minus frequent (solid line) stimuli. Before therapy, TD and BFRB patients had lower P300 amplitude than controls during rare trials. A significant amplitude increase was induced by the CoPs therapy. This increase occurred in all three regions in BFRB patients, but was more localized in the parietal region in TD patients.

revealed that BFRB patients had a larger N200 amplitude than controls over the right central region during frequent stimuli [ $F(2,77)=3.36$ ,  $p<.05$ , Tukey:  $p<.05$ ], thus reducing the N200 oddball effect. No significant change due to therapy was noted.

#### 4.2.4.2.3. P300 component

Before CoPs therapy, there were main effects of condition [ $F(1,77)=97.94$ ,  $p<.001$ ], region [ $F(1.30,100.32)=51.46$ ,  $p<.001$ ], and hemisphere [ $F(1,77)=4.31$ ,  $p<.05$ ], as well as condition by region [ $F(1.34,103.02)=45.58$ ,  $p<.001$ ] and condition by hemisphere [ $F(1,77)=4.75$ ,  $p<.05$ ] interactions.

Most importantly, there was a condition by group [ $F(2,77)=5.26$ ,  $p<.01$ ] interaction, which revealed smaller P300 amplitude during rare trials for both clinical groups, in comparison with the control group (**Figure 13**). This interaction remained significant even when covarying for medication [ $F(2,76)=4.65$ ,  $p<.05$ ]. There was also a condition by region by hemisphere by group four-way interaction [ $F(3.34,128.65)=3.20$ ,  $p<.05$ ], which revealed that there were significant between group differences during rare trials over the left frontal [ $F(2,77)=3.25$ ,  $p<.05$ ], left [ $F(2,77)=3.56$ ,  $p<.05$ ] and right central [ $F(2,77)=3.34$ ,  $p<.05$ ] and right parietal [ $F(2,77)=3.35$ ,  $p<.05$ ] regions. There were no such group differences during frequent trials.



**Figure 13:** The P300 oddball effect (therapy by condition)

The P300 oddball effect represents the subtraction of frequent condition from the rare condition across all scalp regions. With the counting oddball task, the oddball effect was significantly reduced in both clinical groups at pre-therapy (black). However, there was no significant differences across groups during the motor task (grey) and no effect of therapy reached significance. At post-therapy, a normalization of the oddball effect was induced during the counting oddball task (black), especially in BFRB patients, where it almost reaches the level of control participants. Note: error bars represent the standard error of the mean.

When clinical groups were pooled together, the TSGS global score was negatively correlated with the P300 oddball effect in the right central [ $r=-.28$ ,  $p<.05$ ] and the left [ $r=-.27$ ,  $p<.05$ ] and right [ $r=-.28$ ,  $p<.05$ ] parietal regions. In the TD group, the P300 oddball effect was positively correlated with the BIS-10 score in the left central [ $r=.43$ ,  $p<.05$ ] and parietal regions [ $r=.48$ ,  $p<.05$ ]. There was no such correlation in the BFRB or the control group.

There was a main effect of therapy [ $F(1,51)=5.20$ ,  $p<.05$ ], and a therapy by condition interaction [ $F(1,51)=10.63$ ,  $p<.005$ ], which revealed an increase in amplitude during rare trials following therapy (see **Figure 13**). When covarying with medication, the therapy main effect was no longer significant, but the therapy by condition interaction remained significant [ $F(1,50)=5.42$ ,  $p<.05$ ]. Also, when we analyzed groups separately, there was a therapy main effect [ $F(1,26)=4.61$ ,  $p<.05$ ] and a therapy by condition interaction [ $F(1,26)=8.17$ ,  $p<.01$ ] in the BFRB group (which also revealed amplitude increase in rare trials). In comparison, there was only a trend toward a therapy by condition interaction in the TD group [ $F(1,25)=3.39$ ,  $p=.078$ ], when analyzing the entire cortex. However, there was a localized therapy by condition interaction in the left parietal region [ $F(1,25)=3.88$ ,  $p<.05$ ] in TD patients, revealing an amplitude increase during rare trials and thus, a larger oddball effect in this region after CoPs therapy (**Figure 14**).

#### 4.2.4.3. Motor oddball task

##### 4.2.4.3.1. Reaction times

Before CoPs therapy, there was a main effect of condition [ $F(1,77)=169.37$ ,  $p<.001$ ], which indicated that all participants responded faster to frequent than to rare stimuli. There was also a group main effect [ $F(2,77)=4.02$ ,  $p<.05$ ] on median reaction times, which revealed that BFRB patients reaction times were delayed compared to the control group [Tukey:  $p<.05$ ]. There was no significant difference between TD patients and controls and no significant effect of therapy *per se* on reaction times.

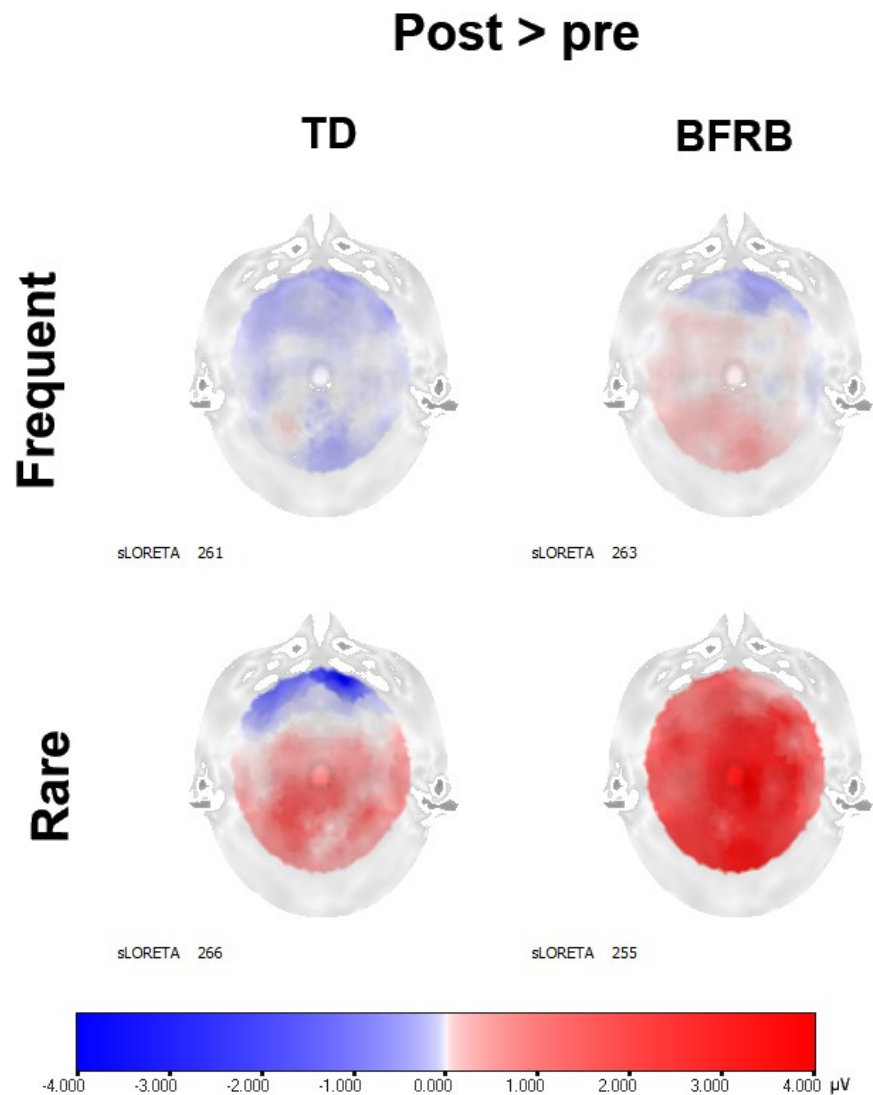
##### 4.2.4.3.2. P200

ERP waveforms for the motor oddball task are shown in **Figure 15**. Before CoPs therapy, there were condition by region [ $F(2,76)=98.10$ ,  $p<.001$ ], condition by hemisphere [ $F(1,77)=16.45$ ,  $p<.001$ ], and region by hemisphere [ $F(2,76)=10.87$ ,  $p<.001$ ] interactions.

##### 4.2.4.3.3. N200

Before CoPs therapy, there were condition by region [ $F(2,76)=10.44$ ,  $p<.001$ ] and condition by hemisphere [ $F(1,77)=12.62$ ,  $p<.01$ ] interactions, which revealed a larger condition effect over the frontal left hemisphere.

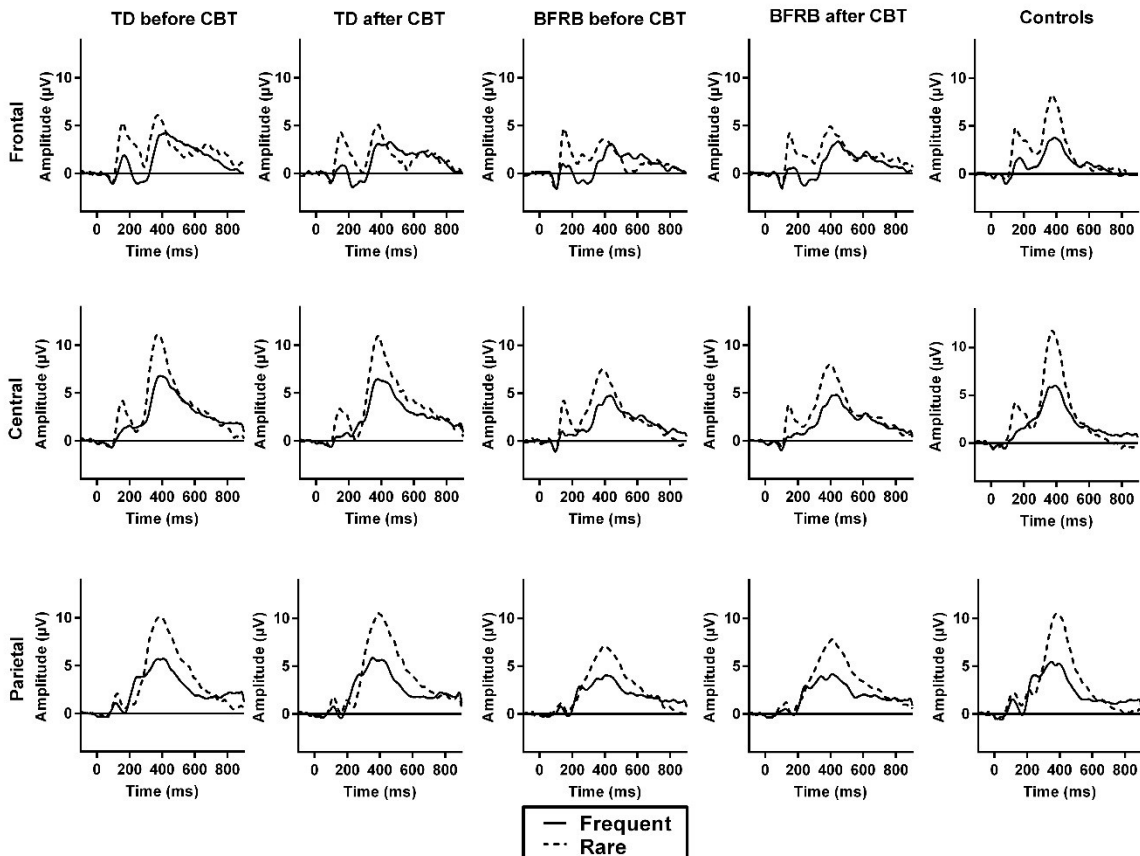




**Figure 14:** P300 scalp topographies of activation changes induced by CoPs therapy

P300 data before therapy were subtracted from P300 data after CoPs therapy to illustrate the activation changes induced by CoPs therapy in frequent and rare conditions. Red color represents an activation increase following CoPs therapy, while blue color represents a decrease in activation in microvolts ( $\mu\text{V}$ ). The SLORETA number indicates the timeframe of each scalp. Timeframes were selected as the maximum peak during the 300-550 ms interval following stimulus presentation, for the frequent and rare condition. For both groups, scalp topographies show that most of the pre-post therapy difference in P300 activation occurred during rare condition. In TD patients, the activation increase was localized in the parietal area, especially the central and left hemisphere. In BFRB patients, the increase was generalized to the whole cortex. Scalp topographies were obtained through LORETA (McKeon et al., 2013).

## Motor oddball task



**Figure 15:** ERP waveforms during the motor oddball task

No significant group differences were observed during the motor oddball task.

### 4.2.4.3.4. P300

Before CoPs therapy, there were main effects of condition [ $F(1,77)=71.57, p<.001$ ], and region [ $F(2,76)=41.45, p<.001$ ] followed by condition by region [ $F(2,76)=13.65, p<.001$ ] and condition by hemisphere [ $F(1,77)=45.81, p<.001$ ] interactions. There was no significant group difference or effect of therapy in all three components during the motor oddball task. (see **Figure 14**).

## 4.2.5. Discussion

The main goal was to compare brain function in TD and BFRB patients during two oddball tasks, and to record the effect of the CoPs therapy on clinical measures and brain functioning. To achieve this goal, we used ERP, a technique with high temporal resolution, which is well suited to follow complex stages of the processing stream. We expected that the CoPs therapy would induce a significant reduction

in tic symptom severity in both clinical groups, whereas an increase in P300 amplitude was hypothesized to accompany that clinical improvement.

Our results showed that the P300 oddball effect was reduced in both clinical groups. Then, the CoPs therapy induced a normalization of the P300 oddball effect. The clinical change following therapy confirmed our hypothesis with a significant reduction in tics and habit disorders scale scores. Moreover, anxiety and depression symptoms also improved following therapy. These results were observed only in the counting oddball where no motor response was required.

#### **4.2.5.1. Counting oddball task**

Habit symptoms induced an increase in N200 amplitude over the right central region, during the counting oddball task. Indeed, in BFRB patients, the N200 was larger for frequent stimuli, thus reducing the oddball effect. In an oddball paradigm, the N200 is traditionally representative of attention and detection processes (Folstein et Van Petten, 2008). At a functional level, this central N200 is generated by the anterior cingulate cortex and is related to conflict monitoring and cognitive control (Folstein et Van Petten, 2008; Warren et al., 2011). The observed N200 asymmetry toward the right hemisphere could be caused by the impaired functioning of the corpus callosum (Plessen et al., 2007). The corpus callosum and the prefrontal cortex have a role in mediating interhemispheric interference (Spohn et al., 1988). Smaller corpus callosum could be due to accelerated pruning, whereas axonal pruning is reduced in the frontal cortex of TD patients (Ross et al., 1998). Therefore, such reports are consistent with our results of hemispheric discrepancy in the frontal and central regions and the BFRB group seems to share that characteristic with the TD.

Since the N200 reflects monitoring and control, an increase in N200 amplitude could be considered as a function of the amount of effort that the individual put into regulating the urge to perform their habits and/or tics. However, the fact that the therapy failed to affect the N200 oddball effect could mean that despite better tics/habits awareness and modification of action style, this is not reflected by cerebral activity, at least in that ERP temporal window.

Later in the processing stream, for both patients groups, there were significant reduction of the P300 oddball effect, particularly over the left anterior hemisphere (frontal and central) and the right posterior hemisphere (central and parietal). Moreover, the P300 oddball effect in the right central region and bilaterally in the parietal region was negatively correlated with TSGS score, showing that the P300 oddball effect was reduced when tic/habits symptoms were more severe. Such correlation was not found with the YGTSS total score or one of its subscales. This could be explained by the fact that the TSGS has a more detailed behavioral subscale, including individual rating of learning problems, occupational problems and motor restlessness (Harcherik et al., 1984). On the other side, the YGTSS has a 0-50 impairment subscale in which global impairment caused by TD is scored (Leckman et al., 1989).

Therefore, this difference between those two scales could explain why we found correlations between the P300 oddball effect with the TSGS but not with the YGTSS.

The P300, which indexes processes of stimulus evaluation and categorization (Bledowski et al., 2004; Kok, 2001), is generated by a network that includes the prefrontal cortex, the temporoparietal junction, the inferior parietal lobule, the supramarginal gyrus and the cingulate gyrus (Bledowski et al., 2004; Linden, 2005). In a study on a specific subtype of BFRB (i.e. trichotillomania) with MRI, it was reported that patients show higher levels of grey matter in the cingulate and parietal regions, in comparison with healthy controls (Chamberlain et al., 2008). Trichotillomania patients also showed impairments in white matter tracts in the anterior cingulate gyrus, as shown by reduced fractional anisotropy in that region (Chamberlain et al., 2010). In comparison, TD patients showed decrease grey matter in the anterior cingulate gyrus and the sensorimotor areas, and reductions in white matter in the right cingulate gyrus (Muller-Vahl et al., 2009). The P300 reduction has been related to impairments in grey matter of these regions (Ford et al., 1994), whereas another study reported positive correlations between P300 amplitude and white matter volumes in the prefrontal cortex and the temporo-parietal junction, which were found in both healthy controls and patients at risk for psychosis (Fusar-Poli et al., 2011). Therefore, P300 reduction could potentially reflect reduced white or grey matter of the prefrontal cortex and sensorimotor regions of the brain that in turn affect tics/habit symptoms.

Interestingly, the non-motor P300 oddball effect increased in both clinical groups following therapy. While this enhancement was found over the entire cortex in BFRB patients, it was localized to the parietal cortex in TD patients. One component of CoPs treatment model for tics and habits is awareness training, in which patients learn to better integrate information from the social, geographical, physical and emotional context (O'Connor, 2002). Hence, the larger P300 oddball effect, found after therapy during a non-motor task, may depict enhance cognitive resources mobilized for working memory and contextual updating processes acquired through persistent training, during the CoPs therapy and practice sessions. Thus, the treatment may promote normalization of aberrant cortical pathways in adults with TD and BFRB. The change in P300 oddball effect could also represent an adaptive mechanism to update information in working memory despite reduced grey and white matter in sensorimotor and prefrontal areas (Bellon, 2005; Gosselin et al., 2006; Muller-Vahl et al., 2009; Sowell et al., 2008). Our findings are also consistent with recent findings in fMRI, which revealed that patients with greater tic severity reduction had higher activity in the inferior frontal gyrus (Deckersbach et al., 2014). The authors argue that since the inferior frontal gyrus is involved in task-switching and set-shifting, greater activity of this region could be associated with less impairment in TD patients. However, these results were obtained from a motor inhibition priming task, which differ from our own non-motor oddball task that mobilize cerebral structures such as the cerebellum, the thalamus and the frontal and parietal cortex (Warbrick et al., 2013). Intriguingly, our post-therapy increase was found only with the counting oddball task, which

could suggest that the non-motor P300 amplitude forms a good marker of tic/habits normalization that accompanies change in cortical activation.

#### **4.2.5.2. Motor oddball task**

Consistently, our ERP results during the motor oddball task confirmed that there were no significant group differences in all components during the motor oddball task and these ERP components, along with the reaction times, were also not affected by the CoPs therapy. While all participants showed slower reaction times for rare than for frequent stimuli, which is expected with this type of motor oddball task, both clinical groups' reaction times were not significantly different from controls. This is consistent with prior findings with similar oddball paradigms in TD patients (Johannes et al., 1997). Intact reaction times in adults with TD have also been found in Go/NoGo motor inhibition tasks (Biermann-Ruben et al., 2012; Roessner et al., 2008a) and during a stimulus-response compatibility paradigm (Morand-Beaulieu et al., 2015; Thibault et al., 2009).

As seen in Figure 2, the oddball effect is generally smaller in the motor than the counting task, in all groups. The amplitude of the P300 oddball effect during the motor task does not differ between groups. Motor-related potentials have been reported to overlap with the P300 and thus, motor responses can have an attenuating effect on P300 component (Kok, 1988; Salisbury et al., 2001). This could explain, in part, why that motor-related P300 was not significantly affected by tic/habit symptoms or by therapy in the motor oddball task. This suggests that TD and BFRB patients do not differ from healthy controls in the evaluation of stimuli salience and its task-related adequacy (N200/P200) in the context of a motor oddball task. Again, this is consistent with prior research on adults with TD that also showed intact P200 in counting oddball paradigm (Thibault et al., 2008).

#### **4.2.5.3. Limitations**

The principal limitation of the current study is the fact that the control group was only tested once. Ideally, controls could have been tested a second time, with the same time interval between electrophysiological recordings than our patients groups. However, previous investigations showed good test-retest reliability of the P300 amplitude over time (Debener et al., 2002; Williams et al., 2005), suggesting that control participants' electrocortical activity would not differ significantly in a second recording. Another limitation is that there were more males in the TD group and more females in the BFRB group, but this is consistent with the inherent gender ratio of both disorders (Freeman et al., 2000; Weingarden et al., 2016). Literature on this matter does not reveal significant gender difference on P300 amplitude in oddball paradigms (De Beaumont et al., 2007; De Beaumont et al., 2009; Hardy et al., 2007).

Also, some patients were under medication, and others had sub-clinical comorbid disorders. Even though some of our results could be explained by these factors, we chose to include patients with

comorbidities to have a better ecological validity, since comorbidities are the norm rather than the exception in TD (Freeman et al., 2000; Robertson, 2012) and BFRB as well (Snorrason et al., 2012; Stein et al., 2008). Finally, clinical scales were administered by unblinded clinicians, which could have affected the rating of symptom severity.

#### **4.2.6. Conclusion**

Our findings constitute one of many building blocks that seek integration of psychophysiological measures into evidence-based treatment of TD and BFRB. Consistent with that approach, the CoPs model considers the release of tension as a part of a general regulation system, which postulate that the evaluation of tics must focus further on situational triggers and on a particular style of action characterized by sensorimotor functioning that tends to increase muscular activation and tension. Our results allow to improve the cerebral and cognitive outcome following the CoPs therapy, for these clinical groups. In conclusion, we demonstrated that TD and BFRB patients have smaller P300 oddball effect, reflecting impairments in attention and working memory. We also found a modification of this neural process after therapy, which was generalized throughout all brain regions in BFRB patients and more localized in the parietal motor area in TD patients.

#### **4.2.7. Funding**

This research was funded by an operating grant from the Canadian Institutes of Health Research (CIHR #93556) and a team grant from the Fonds de Recherche du Québec – Santé (FRQS #20573) awarded to MEL, KPO and PJB. SMB and GS both received doctoral scholarships from the FRQS for their work related to this article.

#### **4.2.8. Acknowledgements**

We wish to express our gratitude to Martine Germain for electrophysiological recordings, to Maite Hernandez for psychological testing and to Karine Bergeron and Natalia Koszegi for clinical coordination. We also want to thank all the participants for their participation in our study.

#### **4.2.9. Conflict of interest statement**

The authors have no conflict of interest to declare.

### 4.3. Étude #3 – Conclusion

L'**étude #3** visait à étudier les potentiels évoqués durant des tâches oddball motrices et visuelles, et à évaluer l'impact d'une thérapie sur le plan électrophysiologique. Nous voulions également évaluer si les potentiels évoqués des patients atteints du SGT différaient de ceux des patients atteints de CRCC.

Avant la thérapie, la différence principale entre les patients et les participants contrôle concernait l'amplitude de la P300 élicitée durant la tâche oddball visuelle. Ainsi, l'effet de la thérapie s'est limité à cette composante. Cet effet était généralisé à tout le cortex chez les patients présentant des CRCC, mais était localisé au niveau du cortex pariétal chez les patients atteints du SGT. La thérapie n'a pas eu d'impact sur les autres composantes mesurées durant la tâche oddball visuelle, et sur aucune des composantes élicitées par la tâche oddball motrice.

Cependant, les potentiels évoqués élicités par les tâches oddball motrice et visuelle avant la thérapie n'étaient pas en mesure de prédire la diminution de la sévérité des tics après la thérapie.

## Chapitre 5 – Discussion générale

Dans cette thèse, nous avons abordé trois volets du SGT. Dans les deux premiers volets, nous avons investigué les capacités d'inhibition et les fonctions motrices des patients atteints du SGT, ainsi que les corrélats électrophysiologiques de ces fonctions. Nous avons aussi voulu comprendre comment la symptomatologie du SGT étaient associée à ces corrélats. Le troisième volet de cette thèse visait à comprendre l'impact d'une TCC sur ces fonctions. Nous voulions évaluer quel serait l'impact d'une thérapie non-médicamenteuse sur le fonctionnement du cerveau des patients. Ainsi, nous avons comparé les mesures électrophysiologiques prises avant et après le traitement. Un autre objectif poursuivi par ce volet était l'identification de marqueurs permettant de prédire le succès de la TCC. Les résultats de chacun des trois volets seront discutés dans les sections qui suivent.

### 5.1. Volet #1 – Capacités d'inhibition

Le volet #1 visait à investiguer les capacités d'inhibition des patients atteints du SGT. Ce volet a d'abord été abordé d'ans l'**étude #1**, puis dans l'**étude #2**. L'**étude #1** a démontré que les patients atteints du SGT présentaient bel et bien des capacités d'inhibition diminuées, en comparaison avec les participants contrôles. Sans surprise, les patients présentant un TDAH concomitant au SGT avaient des déficits d'inhibition plus sévères que les patients présentant uniquement des tics. Cependant, des déficits d'inhibition sont tout de même présents chez ces derniers, mais sont moins sévères. Nous n'avons pas été en mesure d'évaluer le rôle du TOC quant aux capacités d'inhibition, puisque peu d'études neuropsychologiques ont inclus un groupe de patients SGT+TOC. Étant donné l'implication du TOC dans certains comportements de nature impulsive parmi les patients atteints du SGT, comme les épisodes explosifs (Budman et al., 2003), il serait très pertinent d'examiner la contribution du TOC aux déficits d'inhibition propres au SGT. La sévérité des tics était aussi négativement corrélée aux capacités d'inhibition des patients. Finalement, autant parmi les enfants que les adultes, les déficits ont tendance à diminuer avec l'âge.

Puisque les capacités d'inhibition durant des tâches neuropsychologiques ont souvent été associées aux capacités de contrôler les tics, plusieurs études ont évalué les corrélats neuronaux de ces fonctions. Une étude d'imagerie fonctionnelle a rapporté que l'activité des circuits fronto-striataux était négativement associée à la performance durant la tâche de Stroop (Marsh et al., 2007). Selon les auteurs, cette plus grande activation représenterait la compensation d'une certaine inefficacité relative au traitement neuronal de la part des patients atteints du SGT, pour tenter de maintenir une bonne performance durant la tâche de Stroop. Cette réponse compensatoire serait aussi associée à la régulation des tics. Une telle suractivation des circuits fronto-striataux a aussi été observées durant l'inhibition de clignements d'yeux chez des patients atteints du SGT, suggérant également que ce mécanisme serait adaptatif (Mazzone et al., 2010).



Dans une tâche Go/No-Go, les patients qui faisaient plus d'erreurs de commissions avaient une plus grande connectivité entre le putamen et le cortex moteur (Delorme et al., 2016). Une connectivité accrue entre ces régions a aussi été associée à des tics plus sévères (Worbe et al., 2015b). Une autre étude ayant utilisé ce genre de tâche a rapporté qu'il existerait une réorganisation compensatrice au niveau des circuits fronto-pariétaux, qui résulterait d'une suractivité des circuits CSTC (Thomalla et al., 2014). Cette réorganisation permettrait aux patients d'avoir un meilleur contrôle sur leurs tics, mais engendrerait un certain ralentissement dans une tâche expérimentale.

Ganos et al. (2014) ont découvert un patron d'activité cérébrale particulier chez des patients atteints du SGT durant la tâche de type *stop-signal*. Ces derniers présentaient une plus forte activation du cortex prémoteur dorsal durant la présentation des stimuli Go que durant la présentation des stimuli Stop. Les auteurs ont toutefois observé l'opposé chez les participants contrôles. Il semble que chez les patients atteints du SGT, ce soit plutôt l'aire motrice supplémentaire qui agisse comme mécanisme global d'inhibition. Cette activation de l'aire motrice supplémentaire durant les essais Stop était corrélée à la fréquence des tics. Ainsi, plus une personne a tendance à avoir des tics, plus de ressources sont nécessaires pour correctement les inhiber. Ce mécanisme est donc impliqué à la fois dans l'inhibition des tics et des mouvements volontaires.

Quelques études de neuroimagerie ont aussi utilisé des tâches de type compatibilité stimulus-réponse pour évaluer les capacités d'inhibitions des patients atteints du SGT. Baym et al. (2008) ont rapporté que les enfants atteints du SGT, surtout ceux avec des tics plus sévères, présentaient une activation plus importante du cortex préfrontal lors de la tâche. Cette découverte est cohérente avec les résultats de Marsh et al. (2007), qui ont trouvé une association positive entre la sévérité des tics l'activation du cortex préfrontal durant une tâche de Stroop. Une autre étude ayant utilisé une tâche de type compatibilité stimulus-réponse a révélé que chez les patients atteints du SGT, une plus grande activation de l'aire motrice supplémentaire, du cortex sensorimoteur, et du cortex préfrontal était associée à une moins bonne performance durant la tâche (Jung et al., 2013). Cette association se trouvait uniquement au sein du groupe SGT et n'était pas présente parmi les participants contrôles. De plus, une telle suractivation était aussi associée à des tics plus sévères. Ces résultats s'opposent donc à ceux qui proposent que la suractivation du cortex préfrontal permettrait un meilleur contrôle des mouvements et des tics. Selon Jung et al. (2013), la suractivation du cortex préfrontal chez les patients atteints du SGT pourrait contribuer à l'hyperexcitabilité des aires motrices du cerveau, et ainsi mener à la génération des tics. Ils proposent donc que le mécanisme compensatoire permettant des meilleures capacités d'inhibition serait davantage relié à certains changements spécifiques relatifs à l'excitabilité corticale.

Il semble donc exister certaines contradictions quant aux corrélats neuronaux des capacités d'inhibition des patients atteints du SGT. Le cortex préfrontal semble être constamment impliqué dans cette fonction, mais son rôle quant au contrôle des mouvements et des tics demeure nébuleux. Ainsi,

dans l'**étude #2**, nous avons voulu investiguer les corrélats électrophysiologiques de l'inhibition et tenter de comprendre leur relation avec les tics. Les déficits que nous avons décelés dans l'**étude #1** étaient présents dans quatre tâches, soit les tests de complétion de phrases, le test de tracement de cercles, la tâche de Stroop, et le CPT. Nous avons également décelé une tendance vers un déficit dans la tâche de type Stop-signal. Ainsi, nous n'avons pas trouvé de différence entre les patients atteints du SGT et les participants contrôles durant les tâches de compatibilité stimulus-réponse et Go/No-Go. Nous avons donc voulu comprendre les mécanismes qui permettaient aux patients de bien réussir ces tâches. Dans l'**étude #2**, nous avons utilisé une tâche expérimentale qui combinait des éléments de ces deux types de tâches. Tout comme dans l'**étude #1**, nous n'avons pas noté de différence inter-groupe relative à la performance durant la tâche. Par contre, nous avons décelé une différence relative à l'activité corticale associée au traitement des stimuli No-Go. Chez les patients atteints du SGT, la P300 No-Go était préminente au niveau du cortex frontal, alors que cette composante était principalement localisée au niveau des électrodes centrales chez les participants contrôles. Plusieurs études précédentes en électrophysiologie cognitive ayant fait état d'une inhibition tout à fait normale de stimuli No/Go chez des patients atteints du SGT ont trouvé une plus grande activité préfrontale (Johannes et al., 2001a; Morand-Beaulieu et al., 2015; Serrien et al., 2005; Thibault et al., 2009). Toutefois, dans l'étude de Shephard et al. (2016a), on ne retrouve pas cette antériorisation de l'activité cérébrale en réponse aux stimuli No-Go, ni chez les patients atteints du SGT, ni chez les participants contrôles. Cette différence est peut-être due au fait que cette étude n'incluait que des enfants et des adolescents, alors que les études ayant observées cette antériorisation de la P300 No-Go au sein du SGT ont été effectuées chez les adultes. Les patients ayant participé à l'**étude #2** sont des adultes pour qui les tics sont suffisamment sévères pour qu'un traitement soit requis. Typiquement, les symptômes du SGT diminuent grandement vers la fin de l'adolescence, ce qui fait que plusieurs adultes n'ont plus besoin de traitement pour gérer leurs tics. Ainsi, il est possible que ce phénomène d'antériorisation de la P300 No-Go soit spécifique aux patients dont les symptômes persistent de manière modérée ou sévère à l'âge adulte. Il a été proposé que la diminution de la sévérité des tics au début de l'âge adulte coïncide en fait avec la maturation des mécanismes impliqués dans l'inhibition (Wylie et al., 2016). Chez les patients qui présentent toujours des tics importants à l'âge adulte, cette suractivation préfrontale pourrait représenter un effort accru pour tenter d'inhiber certaines actions. Ce mécanisme pourrait toutefois causer un préjudice aux patients, puisqu'il a été proposé que la suractivation des régions préfrontales pourrait entraîner une hyperexcitabilité du cortex moteur et ainsi augmenter la sévérité des tics (Jung et al., 2013).

Parmi les patients atteints du SGT inclus dans notre étude, 85% d'entre eux ont obtenu une performance parfaite durant la condition No-Go avant la thérapie. Lors de l'évaluation post-traitement, ce pourcentage était de 88%. À cause de cet effet plafond, il nous est impossible d'établir une quelconque relation entre la performance durant cette condition et la P300 No-Go. En ce qui a trait à la symptomatologie du SGT, nous n'avons pas trouvé de corrélation entre cette composante et la sévérité

des tics lors de l'évaluation pré-traitement. À ce point-ci, il n'est pas possible de préciser si cette suractivation frontale est adaptative ou non. Toutefois, nous avons observé certains liens entre la P300 No-Go et la TCC, qui seront discutés dans la section 5.3.

## 5.2. Volet #2 – Processus moteurs

L'objectif du volet #2 était d'évaluer les corrélats électrophysiologiques des processus moteurs au sein du SGT, étant donné les possibles déficits relatifs à la motricité présenté dans l'introduction. Nous voulions notamment comprendre comment ces processus étaient associés à la sévérité des tics moteurs et phoniques. Le volet #2 était uniquement abordé dans l'**étude #2**. Avant la TCC, les patients atteints du SGT présentaient un délai relatif à l'amorce du sLRP ainsi qu'une amplitude accrue du rLRP, en comparaison avec les participants contrôles. Ces deux mesures étaient aussi corrélées avec la sévérité des tics moteurs et phoniques, respectivement. Ainsi, les patients qui présentaient un délai de l'amorce du sLRP plus important étaient ceux qui avait les tics moteurs les moins sévères. Cela suggère donc que ce délai pourrait être la conséquence d'un mécanisme adaptatif permettant un meilleur contrôle des tics. Ainsi, un meilleur contrôle moteur permettrait un meilleur contrôle des tics, mais viendrait avec un certain coût quant à la vitesse de planification des mouvements. Le fait que les patients avec une amorce du sLRP plus lente soient ceux qui présentent la plus importante réduction des tics moteurs suite à la TCC (voir section 5.3.) constitue un autre appui à la théorie que ce délai soit adaptatif.

De plus, les patients qui présentaient une plus grande amplitude du rLRP étaient ceux qui avaient les tics phoniques les plus sévères. La réduction de la sévérité des tics phoniques induite par la TCC était aussi fortement corrélée à la réduction en amplitude du rLRP. Ces associations suggèrent que les aires motrices du cerveau jouent un rôle prépondérant dans la pathophysiologie des tics phoniques. De plus, nos résultats suggèrent que les tics moteurs et phoniques seraient spécifiquement associés à différents stages de la planification motrice. Certaines études utilisant des modèles animaux ont rapporté des différences quant aux circuits impliqués dans la génération des tics moteurs et phoniques. Alors que les circuits CSTC sensorimoteurs et les circuits cérébelleux seraient dans la génération des tics moteurs (McCairn et al., 2009), les tics phoniques seraient plutôt générés par les circuits moteurs et limbiques (McCairn et al., 2016). Cette association entre la sévérité des tics et les LRP semble tout à fait logique. Tel qu'expliqué durant l'introduction, les LRP sont générés principalement par les aires motrices du cerveau. Une récente méta-analyse d'études de neuroimagerie a révélé que la sévérité des tics étaient positivement associée à l'activité de plusieurs régions motrices, notamment le cortex prémoteur et l'aire motrice supplémentaire (Polyanska et al., 2017).

Étant donné leur précision temporelle, les LRP constituent une mesure très pertinente pour évaluer les différentes étapes liées à la préparation des mouvements. La magnétoencéphalographie offre une résolution temporelle similaire, et quelques études l'ont utilisé pour étudier la préparation motrice au sein du SGT. Durant la phase de préparation et d'exécution des mouvements volontaires,

(Franzkowiak et al., 2010) ont rapporté une augmentation de l'activité du cortex moteur primaire controlatéral à la main effectuant le mouvement, en comparaison avec les participants contrôles. Une fois que le mouvement était effectué, les patients atteints du SGT présentaient toutefois une plus grande inhibition de l'activité du cortex moteur primaire. Les auteurs indiquent que cette inhibition cortical accrue pourrait représenter une recalibration de l'activité cérébrale post-mouvement. Le même groupe de recherche a ensuite effectué une analyse de connectivité cérébrale pour tenter d'identifier le circuit responsable de cette activation. Ils ont trouvé une plus grande connectivité entre le cortex moteur primaire et de l'aire motrice supplémentaire chez les patients atteints du SGT (Franzkowiak et al., 2012). Ces résultats sont cohérents avec une étude de neuroimagerie fonctionnelle qui a aussi identifié une telle connectivité entre ces deux régions lors de la survenue des tics (Hampson et al., 2009).

D'autres études ont aussi évalué ce qui se produisait dans le cerveau des patients atteints du SGT avant la production d'un tic. Tel que décrit dans la section 1.5.12., certaines études ont décelé la présence d'un BP avant la survenue d'un tic, suggérant que ces derniers ne seraient pas totalement involontaires, mais plutôt quasi-volitionnel (Duggal et Nizamie, 2002; Karp et al., 1996).

Draper et al. (2015) ont utilisé une tâche Go/No-Go pour évaluer l'excitabilité corticospinale précédant l'exécution d'un mouvement. Ils ont rapporté que les patients atteints du SGT avaient une excitabilité corticospinale réduite avant d'effectuer un mouvement, ce qui suggère que l'inhibition de l'excitabilité du cortex moteur serait essentiel pour un contrôle soutenu des tics et des mouvements volontaires. Une étude de magnétoencéphalographie a évalué le *motor field* (MF) et le *movement evoked field* (MEF), deux composantes qui se produisent respectivement juste avant et juste après un mouvement (Biermann-Ruben et al., 2012). Ces deux composantes ont été évaluées durant deux tâches, soit une tâche Go/No-Go et une tâche de mouvement auto-rythmés. Dans les deux tâches, les patients atteints du SGT présentaient un MEF plus large que les participants contrôles, mais il n'y avait aucune différence relative à l'amplitude du MF. L'amplitude du MEF était aussi inversement corrélé avec la fréquence et la sévérité des tics moteurs. Les auteurs suggèrent donc que les patients atteints du SGT ont une meilleure rétroaction sensorielle que les participants contrôles. L'absence de différence inter-groupe relativement à l'amplitude du MF diverge avec nos résultats. Cette dernière composante pourrait en quelque sorte être désignée comme étant l'équivalent magnétoencéphalographique de l'amplitude du LRP, puisque les deux composantes sont présentes juste avant la production d'un mouvement. Ainsi, contrairement à nous, ils n'ont pas trouvé de suractivité des aires motrices avant la survenue d'un mouvement. Toutefois, cette dernière étude comportait un petit échantillon (n = 12). Ces résultats doivent donc être interprétés prudemment.

Dans une tâche de *finger tapping*, Roessner et al. (2013) ont démontré que l'activité cérébrale des patients dépendait de la main avec laquelle ils effectuaient la tâche. Pour la main dominante, ils ont trouvé une plus grande activation du lobule pariétal inférieur gauche chez les patients atteints du SGT. Pour la main non-dominante, ils ont trouvé chez les patients atteints du SGT l'activation d'un

réseau neuronal impliquant plusieurs régions liées à la préparation et au contrôle moteur, comme le cortex préfrontal dorsolatéral, le lobule pariétal inférieur gauche, le gyrus précentral et la pré-aire motrice supplémentaire. La sévérité des tics était aussi corrélée avec l'activité de certaines régions du cerveau, et notamment la pré-aire motrice supplémentaire. Étant donné la nature des LRP, il était impossible de prendre en compte la dominance manuelle des patients dans l'étude #2. Les LRP représente l'activation préférentielle d'une réponse au détriment d'une autre. Dans le cas qui nous intéresse, il s'agit d'un mouvement d'un côté du corps versus l'autre côté. Pour obtenir des LRP dans une tâche manuelle, il faut donc présenter des stimuli qui nécessitent des réponses autant de la main dominante que de la main non-dominante. Toutefois, certaines des régions recrutées dans la tâche de *finger tapping* effectuée avec la main dominante sont cohérentes avec la plus grande amplitude des LRP observées chez nos patients atteints du SGT.

Une étude a évalué l'activité cérébrale des patients atteints du SGT durant l'exécution de mouvements volontaires, ainsi lorsque les patients imaginaient effectuer ces mouvements (Zapparoli et al., 2016). Les mouvements exécutés par les patients étaient de toucher, en séquence, le pouce avec l'index, le majeur, l'annulaire, puis l'auriculaire. Ils devaient ensuite imaginer qu'ils effectuaient ces mêmes mouvements. Dans ces deux conditions, les patients atteints du SGT présentaient plusieurs hyperactivations, en comparaison avec le groupe contrôle, dans les régions préfrontales et prémotrices. L'activité des régions prémotrices et de l'aire motrice supplémentaire était également positivement corrélée à la sévérité des tics. D'autres chercheurs ont utilisé une tâche similaire et ont trouvé que davantage de régions étaient recrutées pour le contrôle moteur lorsque la complexité de la tâche augmentait (Werner et al., 2011). Lorsque les patients devaient effectuer la séquence avec leur main non-dominante ou les deux mains en même temps, ils présentaient une plus grande activation de plusieurs régions en comparaison avec les participants contrôles. Ces régions incluaient notamment le cortex cingulaire postérieur, le précunéus, le cortex pariétal, et le cortex préfrontal.

Toutes ces altérations du fonctionnement moteur suggèrent une possible association avec le trouble développemental de la coordination, aussi appelé dyspraxie. Cette comorbidité demeure peu étudiée, mais certaines études suggèrent une prévalence se situant qu'entre 10 et 20% des enfants atteints du SGT présenterait aussi un trouble développemental de la coordination (Freeman, 2007; Khalifa et von Knorring, 2006). Il y a lieu de se demander s'il s'agit vraiment d'une comorbidité, ou si tous les patients atteints du SGT peuvent présenter divers niveaux de difficulté avec la coordination des mouvements. Ainsi, ceux avec les niveaux les plus élevés répondraient aux critères du diagnostic de trouble développemental de la coordination. Quoiqu'il en soit, les patients qui sont aux prises avec ces problèmes de coordination motrice pourraient assurément bénéficier d'une évaluation et d'un traitement en ergothérapie (Khalifa et Eklund, 2017).

### 5.3. Volet #3 – Thérapie cognitive-comportementale

Un des objectifs du volet #3 était d'évaluer l'impact de la thérapie cognitive-comportementale sur le fonctionnement du cerveau des patients atteints du SGT. Jusqu'à présent, peu d'études ont investigué les corrélats neurophysiologiques de la TCC utilisée pour traiter le SGT. Une étude menée par notre groupe de recherche a révélé que l'activité cérébrale observée après l'inhibition d'un mouvement était normalisée suite à la TCC (Lavoie et al., 2011). Dans l'**étude #2**, nous nous sommes surtout intéressés à ce qui se produisait avant qu'un mouvement soit effectué. Nous avons noté une normalisation de l'amorce du sLRP, une mesure de préparation motrice. Nous avons aussi observé une normalisation de l'amplitude du rLRP, un potentiel qui survient environ 200 ms avant qu'un mouvement soit effectué. De plus, le design expérimental utilisé dans l'**étude #2** nous a permis de nous assurer que ces changements étaient bel et bien attribuables à la TCC et non à un effet de pratique. Dans une de nos études précédentes (Morand-Beaulieu et al., 2015) et dans l'**étude #3**, notre groupe contrôle n'a été évalué qu'à une seule reprise. Par contre, dans l'**étude #2**, nous avons enregistré les potentiels évoqués des participants contrôles à deux reprises, avant et après un intervalle de quatre mois. Cet intervalle correspond à la durée de la TCC chez les patients atteints du SGT. Chez nos participants contrôles, nous n'avons recensé aucun changement significatif entre les deux évaluations en ce qui a trait à l'amorce du sLRP et l'amplitude du rLRP.

L'impact de divers types de thérapies comportementales a aussi été évalué dans plusieurs autres troubles psychiatriques ou psychologiques. Par exemple, au sein des patients présentant un trouble d'utilisation des substances, Parvaz et al. (2017) ont rapporté qu'un traitement de désintoxication permettait de renverser un biais attentionnel. Avant le traitement, les utilisateurs de cocaïne présentaient une plus grande amplitude de la *late positive potential* (LPP) pour les stimuli reliés à la drogue, en comparaison avec les stimuli plaisants. Le portrait était toutefois inversé après le traitement. De plus, la diminution d'amplitude de la LPP en lien au stimuli reliés à la drogue était associée à des envies de drogue moins sévères après le traitement. On retrouve aussi des changements dans d'autres troubles d'addiction. Chez des individus avec une addiction à l'internet, un traitement de 24 sessions de TCC sur une période de trois mois permettait de normaliser la latence de la P3a et la P3b, qui était précédemment retardées (Ge et al., 2011). De plus, une combinaison de TCC et d'électro-acupuncture permettrait d'augmenter l'amplitude de la MMN chez ces individus (Zhu et al., 2012).

Chez des patients dépressifs, on remarque une diminution de l'amplitude de la N170 en réponse à des visages effrayés suite à une thérapie d'acceptation et d'engagement Vanhatalo (2009). Cela pourrait suggérer que moins de ressources corticales sont impliquées dans le traitement des émotions négatives après ce traitement. Au sein du trouble de stress post-traumatique (TSPT), l'impact électrophysiologique des traitements psychologiques n'a pas souvent été étudié. Bien que controversé, le traitement par intégration neuro-émotionnelle par les mouvements oculaires (eye movement

desensitization and reprocessing; EMDR) semble être efficace pour traiter le TSPT (Moreno-Alcázar et al., 2017) et est souvent utilisé en clinique. Chez les patients atteints de PTSD, le traitement par EMDR permet de réduire l'amplitude de la P3a (Lamprecht et al., 2004). Cela suggère que les patients atteints de PTSD allouaient moins de ressources cérébrales à l'orientation vers des stimuli nouveaux et présentaient un niveau de réactivité réduite suite au traitement par EMDR.

Certains de ces changements pourraient être propres au traitement et non à un trouble particulier. Dans l'**étude #3**, nous avons utilisé la même thérapie pour traiter le SGT et les CRCC, et avons obtenu des résultats similaires dans les deux troubles. En effet, les patients des deux groupes ont montré une normalisation de l'amplitude de la P300. Cette normalisation s'est étendue des régions frontales aux régions pariétales chez les patients atteints de CRCC, alors qu'elle était localisée à la région pariétale chez les patients TD. Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que l'amplitude de la P300 avait tendance à être plus basse dans le groupe CRCC que dans le groupe SGT. Ainsi, l'augmentation de l'amplitude de la P300 semble être plus importante dans ce groupe. De plus, la normalisation de la P300 observée dans l'**étude #3** pourrait être associée de manière générale à une diminution de la sévérité des symptômes, plus qu'à l'effet spécifique d'un traitement. Au sein du TOC, les antidépresseurs tricycliques, seuls (Sanz et al., 2001) ou en combinaison avec une psychothérapie (Yamamuro et al., 2016), semblent permettre de normaliser une P300 auparavant réduite en amplitude. De plus, la réduction de l'amplitude de la P300 qu'on retrouve souvent parmi les patients dépressifs semblent être liées à leurs symptômes, puisque l'amélioration clinique chez ces derniers s'accompagnent souvent d'une normalisation de l'amplitude de la P300 (Bruder et al., 2012).

L'autre objectif principal du volet #3 était d'identifier des marqueurs pouvant prédire le succès de la thérapie cognitive-comportementale pour traiter le SGT<sup>10</sup>. Les études évaluant le traitement du SGT rapportent généralement un taux de succès représentant la moyenne des participants. Il y a donc des gens qui répondent moins bien au traitement, et d'autres qui présentent une importante diminution des tics. Une avenue permettant de réduire davantage les tics serait d'identifier des éléments chez un individu qui permettent de prédire s'il répondra bien au traitement. Sur ce plan, la recherche portant sur le SGT demeure déficitaire.

En comparaison à la médication, les thérapies cognitive-comportementales présentent l'avantage majeur d'outiller les gens de manière durable. Leurs bienfaits ont été documentés jusqu'à 6 mois après la fin du traitement (O'Connor et al., 2016a; O'Connor et al., 2016b; Piacentini et al., 2010; Wilhelm et al., 2012). De plus, ces thérapies n'induisent pas d'effets secondaires sur le plan physique, contrairement à plusieurs médicaments utilisés pour traiter le SGT. Toutefois, les thérapies cognitive-comportementales requièrent davantage d'engagement. Pour obtenir des bénéfices, un effort est requis de la part du patient. Aussi, tel que mentionné dans l'**étude #2**, la thérapie n'entraîne pas une diminution

---

<sup>10</sup> Cette section comprend certains segments du manuscrit suivant : Morand-Beaulieu et Leclerc (accepté).

des tics chez tous les patients. Chez certains, il est même possible d'observer une augmentation des tics durant la période de traitement. Cette augmentation pourrait résulter de la fluctuation naturelle des tics au fil du temps, ou du fait que de porter attention à ses propres tics peut en augmenter leur fréquence. Quoiqu'il en soit, l'identification de marqueurs du succès thérapeutique est particulièrement importante pour ces thérapies. Il semble notamment que le succès de certaines interventions (CBIT, psychoéducation et thérapie de soutien) puisse être prédit par la sévérité des tics, ainsi que les attentes envers les bénéfices du traitement (Sukhodolsky et al., 2017). Toutefois, une grande sévérité des sensations prémonitoires et la présence des troubles anxieux seraient associées à une moins bonne efficacité de ces thérapies. Bien que dans l'étude de Sukhodolsky et al. (2017), un TDAH concomitant au SGT ne modérait pas la réponse au traitement, la méta-analyse de McGuire et al. (2014b) a identifié une légère association entre la présence d'un TDAH et une moins bonne réponse au traitement comportemental. De plus, il semble que le nombre de sessions de traitements, ainsi que l'âge des individus atteints du SGT soient positivement associés à la réponse au traitement.

Les fonctions cognitives peuvent potentiellement influencer le résultat du traitement. La capacité à supprimer ses tics, qui est impliquée dans les thérapies comportementales EPR et CBIT, est influencée par les capacités attentionnelles mesurées lors d'un *Continuous Performance Test* (Woods et al., 2008a). De plus, Deckersbach et al. (2006) ont trouvé que des adultes présentant des déficits d'inhibition lors d'une tâche d'amorçage visuospatial répondaient moins bien au traitement de renversement d'habitude. Cependant, deux récentes études semblent indiquer que les résultats aux tests neuropsychologiques ne constituent pas des prédicteurs efficaces du succès des thérapies comportementales (Abramovitch et al., 2017; Chang et al., 2018). En comparaison avec l'étude de Deckersbach et al. (2006), ces deux études présentent de très grands échantillons, ces derniers étant issus d'essais cliniques randomisés évaluant l'effet du CBIT chez les enfants (Piacentini et al., 2010) et les adultes (Wilhelm et al., 2012). Ainsi, Abramovitch et al. (2017) ont démontré que les capacités d'inhibition ne réussissaient pas à prédire le succès du CBIT chez les adultes atteints du SGT. Les fonctions motrices mesurées ne constituaient pas un prédicteur efficace non plus. Chez les enfants, des tests neuropsychologiques mesurant l'inhibition, la mémoire de travail, et l'apprentissage ne prédisaient pas le succès de la thérapie non plus (Chang et al., 2018). Ainsi, il semble que la mesure des fonctions cognitives offerte par les tests neuropsychologiques ne permette pas de prédire efficacement le succès du CBIT. Toutefois, cette thérapie tire ses origines de la tradition behavioriste; il est donc possible que les capacités cognitives ne modulent que peu la réponse au traitement. Les réponses psychologiques et physiologiques élicitées par un paradigme de conditionnement pourraient potentiellement constituer des meilleurs prédicteurs pour le CBIT.

La thérapie CoPs inclut davantage d'éléments cognitifs que le CBIT. On pourrait donc croire que certaines tâches neuropsychologiques permettraient d'identifier les fonctions cognitives associées à une



meilleure réponse à ce type de traitement. Par exemple, chez des personnes atteintes d'un TOC, certaines fonctions cognitives comme la mémoire, l'inhibition, la flexibilité cognitive, ainsi que les capacités intellectuelles prédisent une meilleure réponse à une thérapie cognitive-comportementale (D'Alcante et al., 2012; Flessner et al., 2010).

Dans l'**étude #2**, nous avons démontré que l'activité cérébrale sous-tendant certaines fonctions cognitives pouvait aussi être associée à la diminution des tics après une thérapie. À l'aide d'une régression linéaire multiple, nous avons montré que l'activité cérébrale liée aux processus de préparation motrice (amorce du sLRP) et de contrôle cognitif (N200) permettait de prédire 43 % de la variance liée à la réduction des tics après la thérapie CoPs. En plus des composantes incluses dans ce modèle, d'autres potentiels évoqués étaient individuellement associés à une plus grande réduction des tics moteurs (P300 compatible) et phoniques (P300 incompatible et No-Go frontale, amplitude du rLRP). Il semble donc qu'un facteur important relatif au succès de la thérapie CoPs soit la façon dont le cerveau des patients atteints du SGT traite l'interférence entre le stimulus et la réponse.

Tel qu'expliqué dans la section 5.1, la P300 No-Go n'était pas associée à la sévérité des tics avant la thérapie. Toutefois, une plus grande amplitude de cette composante est associée à une moins grande réduction des tics moteurs suite à la thérapie. Dans une analyse supplémentaire de l'étude #2 (voir Annexe 2), nous avons aussi remarqué qu'en post-traitement, l'amplitude de la P300 No-Go frontale était positivement corrélée à la sévérité des tics. Cela suggère que les patients qui présentent une plus grande sévérité des tics après la TCC sont ceux qui ont la plus importante suractivité du cortex préfrontal. Ces deux résultats indiquent donc que cette activité du cortex préfrontal dans les processus d'inhibition comportementale est un obstacle au contrôle et à la diminution des tics via la TCC. Cette découverte s'oppose à la vision du cortex préfrontal suractivé qui servirait de mécanisme compensatoire permettant un meilleur contrôle des tics. Nos résultats sont donc davantage en concordance avec ceux de Jung et al. (2013), qui suggèrent que cette suractivité du cortex préfrontal mène à une suractivité des aires motrices du cerveau et à une plus grande expression des tics.

Dans d'autres conditions, les potentiels évoqués commencent aussi à être utilisés pour prédire la réponse au traitement. Par exemple, une très bonne recension des écrits concernant l'utilité des potentiels évoqués en tant que biomarqueurs pour prédire le succès de divers traitements des troubles d'utilisation des substances a été réalisée par Houston et Schlienz (2018). Ils ont notamment rapporté qu'une P3a réduite prédisait la non-complétion d'un programme de désintoxication (Anderson et al., 2011; Fink et al., 2016). D'autres études utilisant des traitements non-pharmacologiques ont indiqué qu'une amplitude réduite de la P3a ou la P3b était aussi liée à la non-complétion du programme de traitement ou à un plus grand risque de rechute (Bauer, 1997; Wan et al., 2010). Parmi des individus dépendants à la cocaïne qui suivaient un traitement de désintoxication incluant de la psychoéducation et une TCC, une ERN réduite prédisait l'utilisation de cocaïne trois mois après la fin du traitement

(Marhe et al., 2013). Ces personnes avec des capacités réduites de monitoring des erreurs démontreraient moins de contrôle cognitif et seraient ainsi plus à risque de rechuter.

Chez des patients présentant des problèmes de dépression ou anxiété, ceux dont la LPP élicitée par des stimuli aversifs était la plus ample étaient ceux qui réussissaient le mieux la TCC (Stange et al., 2017a). Ici, les auteurs proposent qu'une LPP plus ample puisse refléter moins d'évitement des émotions difficiles. De plus, il semble que ceux qui répondent le mieux à la TCC soient aussi ceux qui présentent la plus grande adaptabilité cerveau-comportement (Stange et al., 2017b). Selon les auteurs, cette plus grande adaptabilité était démontrée par une plus petite LPP suite à une réponse comportementale rapide. De plus, toujours chez des patients anxieux ou dépressifs, ceux qui réussissaient le mieux la TCC étaient ceux qui présentaient une positivité liée à la récompense (reward positivity) réduite (Burkhouse et al., 2016). Cette positivité liée à la récompense est une composante de polarité positive qui suit la rétroaction durant les tâches évaluant la prise de risque et les récompenses. Ainsi, les patients qui présentaient un moins bon traitement des stimuli liés à la récompense avant la TCC étaient les plus susceptibles de démontrer une amélioration clinique suite au traitement. Toutefois, la composante N2 ne prédisait pas le succès thérapeutique. Dans une tâche Go/No-Go émotionnelle, les enfants anxieux répondant au traitement présentaient une P1 d'amplitude réduite, à la fois avant et après la TCC (Hum et al., 2013). Ces résultats suggèrent donc qu'une attention accrue aux stimuli émotionnels soient associés à une moins bonne réponse à la TCC. Dans la même étude, les auteurs ont aussi trouvé que les patients dont les symptômes avaient le plus diminué suite à la TCC étaient aussi ceux dont l'amplitude de la N200 avaient le plus augmenté. Cela serait attribué à davantage de ressources cognitives recrutées pour correctement implanter les stratégies de la TCC. Cette dernière découverte va dans le même sens que ce que nous avons trouvé dans l'**étude #2**, où une N200 plus ample présidait une réduction des tics phoniques plus importante.

Ainsi, nos résultats constituent un premier pas vers l'utilisation de biomarqueurs pour favoriser une meilleure allocation des ressources de traitement pour le SGT. Dans les prochaines années, il faudra combiner ces marqueurs électrophysiologiques avec d'autres biomarqueurs pour améliorer la prédiction du succès de la thérapie cognitive-comportementale. De plus, de telles études seront également nécessaires pour les autres types de traitement comportementaux, comme le CBIT, ainsi que pour les différentes médications utilisées pour traiter le SGT.

## **5.4. Limites des présentes études**

Les résultats de cette thèse doivent être interprétés en fonction de quelques limites. Dans l'**étude #1**, nous faisons face à des limites propres aux méta-analyses : nous n'avons accès qu'à ce qui a été mesuré et rapporté dans les différentes études incluses. Ainsi, nous n'avons pu effectuer nos analyses de méta-régression relatives à la sévérité des tics chez seulement un sous-échantillon des

études incluses. De plus, nous n'avons pas été en mesure d'investiguer l'impact qu'a un TOC concomitant au SGT sur les capacités d'inhibition, puisque très peu d'études ont rapporté séparément des données neuropsychologiques pour ce groupe de patients. Dans les **études #2 et #3**, notre échantillon de 26 patients atteints du SGT était comparable à ce qu'on peut retrouver dans d'autres études électrophysiologiques du SGT. Toutefois, il serait souhaitable d'avoir un échantillon encore plus important. Cela permettrait notamment de mieux comprendre les facteurs intra-groupes qui influencent les différences inter-groupes. Le SGT étant un trouble hautement hétérogène dans la présentation des symptômes et des troubles associés, notre échantillon ne nous permettait pas de réaliser de telles analyses plus poussées. Finalement, les résultats des **études #2 et #3** portent uniquement sur des patients adultes. Ces patients, chez qui les tics persistent suffisamment durant l'âge adulte pour qu'un traitement soit nécessaire, diffèrent peut-être des patients adultes qui présentent des symptômes réduits et des enfants. Des études longitudinales seraient nécessaires pour bien comprendre comment les marqueurs électrophysiologiques que nous avons identifiés évoluent au fil du temps et en lien avec la fluctuation des symptômes.

## 5.5. Perspectives futures

La section précédente mettait l'accent sur la nécessité d'identifier des marqueurs permettant de prédire le succès thérapeutique au sein du SGT<sup>11</sup>. L'identification du traitement optimal est surtout primordiale durant l'enfance et au début de l'adolescence, puisque c'est à ce moment que les symptômes sont les plus sévères. Le décours temporel des tics généralement observé chez les personnes atteintes du SGT suggère une diminution des tics vers la fin de l'adolescence ou le début de l'âge adulte (Leckman et al., 1998). Toutefois, chez certaines personnes, les tics conservent la même sévérité, ou peuvent même empirer. Ainsi, un autre aspect de la recherche sur le SGT qui mériterait d'être davantage approfondi est l'identification de marqueurs prédisant la trajectoire développementale du SGT. Jusqu'à présent, on ne connaît que peu de facteurs associés à la symptomatologie adulte.

Tel que mentionné précédemment, la sévérité des tics à l'enfance est un des plus importants prédicteurs de la sévérité du SGT chez l'adulte. À ce jour, le lien entre les traitements durant l'enfance et la sévérité des symptômes à l'âge adulte n'a jamais été étudié. En ce qui a trait à la médication, il serait utopique de croire qu'un traitement donné pendant l'enfance aurait un impact réel sur la symptomatologie adulte. De manière générale, les bienfaits du traitement médicamenteux s'estompent dès qu'il est cessé. Du côté des thérapies cognitives et/ou comportementales, on sait que leurs bienfaits persistent au moins six mois après la fin du traitement (O'Connor et al., 2016b; Piacentini et al., 2010; Wilhelm et al., 2012). Toutefois, un suivi longitudinal des enfants ayant suivi ces traitements serait nécessaire pour connaître leur impact sur la trajectoire développementale des symptômes.

---

<sup>11</sup> Cette section comprend certains segments du manuscrit suivant : Morand-Beaulieu et Leclerc (accepté).

Outre les tics, il semble que le développement d'un TOC durant l'enfance ou l'adolescence soit associé à des tics plus sévères à l'âge adulte (Groth, 2018; Peterson et al., 2001). Cette sévérité accrue pourrait donc être associée à certains facteurs biologiques ou psychologiques de vulnérabilité au développement du TOC qui sont également impliqués dans la persistance des tics à l'âge adulte. Il serait donc pertinent d'évaluer si un traitement précoce des symptômes du TOC pourrait avoir un impact sur la sévérité future des tics.

Bien que le focus principal de cette thèse soit les patients atteints du SGT, cette condition affecte également l'entourage des patients, et les effets délétères qu'elle peut avoir sur les proches des patients ne doivent pas être négligés. Les parents des enfants atteints du SGT font souvent face à un important stress parental (Gousse et al., 2016; Ludlow et al., 2016; Stewart et al., 2015). Il semble toutefois que ce soit les troubles concomitants, comme le TDAH ou le TOC, plutôt que les tics, qui soient associés à ce stress chez les parents d'enfants atteints du SGT (Stewart et al., 2015). Lorsque présents, les épisodes explosifs sont souvent considérés comme le problème causant le plus de détresse à l'entourage du patient (Dooley et al., 1999). Puisque le SGT est à la source de plusieurs problématiques au niveau du noyau familial, il serait très pertinent que les études cliniques évaluent l'impact des traitements du SGT non seulement chez les patients, mais aussi chez leurs proches. Étant donné ces niveaux de stress élevés, il serait intéressant d'évaluer l'impact d'un traitement pour le SGT sur les niveaux de cortisol basal des enfants et de leurs parents.

## **5.6. Conclusion**

En conclusion, nous avons d'abord démontré que les patients atteints du SGT présentaient des déficits d'inhibition dans plusieurs tâches neuropsychologiques, et que ces déficits étaient positivement associés à la sévérité des tics. Bien que les patients puissent bien performer dans certaines tâches mesurant l'inhibition, ils démontrent un patron d'activité cérébrale bien différent des participants contrôles. Ensuite, quand un mouvement est effectué au lieu d'être inhibé, l'activité cérébrale des patients diffère également. Nous avons remarqué que les patients atteints du SGT recrutent davantage les régions motrices lorsqu'ils doivent effectuer un mouvement. Toutefois, ce patron d'activité cérébrale se normalise suite à une TCC. De plus, l'activité cérébrale associée à certains processus de mémoire de travail est aussi normalisée après le traitement. Finalement, nous avons été en mesure d'identifier certains marqueurs du fonctionnement cérébral qui permettent de prédire quels seront les patients qui obtiendront une diminution de tics plus importante après le traitement. Davantage de recherche sera nécessaire avant de pouvoir offrir des traitements personnalisés aux patients, mais ces travaux constituent un premier pas vers cette direction.

## Bibliographie

Abdulkadir, M., Mathews, C.A., Scharf, J.M., Yu, D., Tischfield, J.A., Heiman, G.A., Hoekstra, P.J., Dietrich, A., 2018. Polygenic Risk Scores Derived From a Tourette Syndrome Genome-wide Association Study Predict Presence of Tics in the Avon Longitudinal Study of Parents and Children Cohort. *Biological Psychiatry*.

Abelson, J.F., Kwan, K.Y., O'Roak, B.J., Baek, D.Y., Stillman, A.A., Morgan, T.M., Mathews, C.A., Pauls, D.L., Rasin, M.R., Gunel, M., Davis, N.R., Ercan-Sencicek, A.G., Guez, D.H., Spertus, J.A., Leckman, J.F., Dure, L.S.t., Kurlan, R., Singer, H.S., Gilbert, D.L., Farhi, A., Louvi, A., Lifton, R.P., Sestan, N., State, M.W., 2005. Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. *Science* 310, 317-320.

Abramovitch, A., Hallion, L.S., Reese, H.E., Woods, D.W., Peterson, A., Walkup, J.T., Piacentini, J., Scahill, L., Deckersbach, T., Wilhelm, S., 2017. Neurocognitive predictors of treatment response to randomized treatment in adults with tic disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 74, 9-14.

Abwender, D.A., Como, P.G., Kurlan, R., Parry, K., Fett, K.A., Cui, L., Plumb, S., Deeley, C., 1996. School problems in Tourette's syndrome. *Arch Neurol* 53, 509-511.

Aichert, D.S., Wostmann, N.M., Costa, A., Macare, C., Wenig, J.R., Moller, H.J., Rubia, K., Ettinger, U., 2012. Associations between trait impulsivity and prepotent response inhibition. *J Clin Exp Neuropsychol* 34, 1016-1032.

Albin, R.L., 2018. Tourette syndrome: a disorder of the social decision-making network. *Brain* 141, 332-347.

Albin, R.L., Young, A.B., Penney, J.B., 1989. The functional anatomy of basal ganglia disorders. *Trends in neurosciences* 12, 366-375.

Alsobrook, J.P., 2nd, Pauls, D.L., 2002. A factor analysis of tic symptoms in Gilles de la Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 159, 291-296.

American EEG Society, 1994. Guideline thirteen: guidelines for standard electrode position nomenclature. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* 11, 111-113.

American Psychiatric Association, 1980. *Diagnostic and statistic manual of mental disorders*, 3rd ed. Author, Washington, DC.

American Psychiatric Association, 2000. *Diagnostic and statistic manual of mental disorders*. Author, Washington, DC.

American Psychiatric Association, 2013. *Diagnostic and statistic manual of mental disorders*, 5th ed. Author, Arlington, VA.

Anderson, N.E., Baldrige, R.M., Stanford, M.S., 2011. P3a Amplitude Predicts Successful Treatment Program Completion in Substance-Dependent Individuals. *Substance use & misuse* 46, 669-677.

Antshel, K.M., Peebles, J., AbdulSabur, N., Higgins, A.M., Roizen, N., Shprintzen, R., Fremont, W.P., Nastasi, R., Kates, W.R., 2008. Associations between performance on the Rey-Osterrieth Complex

Figure and regional brain volumes in children with and without velocardiofacial syndrome. *Developmental neuropsychology* 33, 601-622.

Arzeno Ferrao, Y., Almeida, V.P., Bedin, N.R., Rosa, R., D'Arrigo Busnello, E., 2006. Impulsivity and compulsivity in patients with trichotillomania or skin picking compared with patients with obsessive-compulsive disorder. *Comprehensive psychiatry* 47, 282-288.

Atkinson, R.C., Shiffrin, R.M., 1968. Human Memory: A Proposed System and its Control Processes<sup>1</sup>, in: Kenneth, W.S., Janet Taylor, S. (Eds.), *Psychology of Learning and Motivation*. Academic Press, pp. 89-195.

Avila, C., Cuenca, I., Felix, V., Parcet, M.A., Miranda, A., 2004. Measuring impulsivity in school-aged boys and examining its relationship with ADHD and ODD ratings. *Journal of abnormal child psychology* 32, 295-304.

Azrin, N.H., Nunn, R.G., 1973. Habit-reversal: a method of eliminating nervous habits and tics. *Behav Res Ther* 11, 619-628.

Azrin, N.H., Peterson, A.L., 1988. Habit reversal for the treatment of Tourette syndrome. *Behav Res Ther* 26, 347-351.

Baddeley, A.D., Warrington, E.K., 1970. Amnesia and the distinction between long- and short-term memory. *Journal of Verbal Learning and Verbal Behavior* 9, 176-189.

Baglioni, V., Neri, V., Silvestri, P.R., Miraglia, D., Vanacore, N., Cardona, F., 2013. Motor ability and visual-motor integration in children affected by tic disorder. *Prevention & Research* 2, 22-26.

Baldermann, J.C., Schuller, T., Huys, D., Becker, I., Timmermann, L., Jessen, F., Visser-Vandewalle, V., Kuhn, J., 2016. Deep Brain Stimulation for Tourette-Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain stimulation* 9, 296-304.

Barbic, D., Pater, J., Brison, R.J., 2005. Comparison of mouth guard designs and concussion prevention in contact sports: a multicenter randomized controlled trial. *Clinical journal of sport medicine : official journal of the Canadian Academy of Sport Medicine* 15, 294-298.

Bari, A., Robbins, T.W., 2013. Inhibition and impulsivity: Behavioral and neural basis of response control. *Progress in neurobiology* 108, 44-79.

Baron-Cohen, S., Jolliffe, T., Mortimore, C., Robertson, M., 1997. Another advanced test of theory of mind: evidence from very high functioning adults with autism or asperger syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 38, 813-822.

Barrett, L., Henzi, P., Rendall, D., 2007. Social brains, simple minds: does social complexity really require cognitive complexity? *Philosophical transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological sciences* 362, 561-575.

Bates, M.E., Lemay, E.P., 2004. The d2 Test of Attention: Construct validity and extensions in scoring techniques. *Journal of the International Neuropsychological Society* 10, 392-400.

Bauer, L.O., 1997. Frontal P300 decrements, childhood conduct disorder, family history, and the prediction of relapse among abstinent cocaine abusers. *Drug and alcohol dependence* 44, 1-10.

Bayle, F.J., Bourdel, M.C., Caci, H., Gorwood, P., Chignon, J.M., Ades, J., Loo, H., 2000. [Factor analysis of french translation of the Barratt impulsivity scale (BIS-10)]. *Can J Psychiatry* 45, 156-165.

- Baym, C.L., Corbett, B.A., Wright, S.B., Bunge, S.A., 2008. Neural correlates of tic severity and cognitive control in children with Tourette syndrome. *Brain* 131, 165-179.
- Beauchamp, M.H., Anderson, V., 2010. SOCIAL: an integrative framework for the development of social skills. *Psychological bulletin* 136, 39-64.
- 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. *Arch Gen Psychiatry* 4, 561-571.
- Beery, K.E., Buktenica, N.A., Beery, N.A., 2010. The Beery-Buktenica developmental test of visual-motor integration: Administration, scoring, and teaching manual, 6th ed. NSC Pearson, Minneapolis, MN.
- Behler, N., Leitner, B., Mezger, E., Weidinger, E., Musil, R., Blum, B., Kirsch, B., Wulf, L., Löhrs, L., Winter, C., Padberg, F., Palm, U., 2018. Cathodal tDCS Over Motor Cortex Does Not Improve Tourette Syndrome: Lessons Learned From a Case Series. *Frontiers in behavioral neuroscience* 12, 194-194.
- Bellon, R., 2005. A question of merit: John Hutton Balfour, Joseph Hooker and the 'concussion' over the Edinburgh chair of botany. *Studies in history and philosophy of biological and biomedical sciences* 36, 25-54.
- Bennett, K.B., Flach, J.M., 1992. Graphical displays: implications for divided attention, focused attention, and problem solving. *Human factors* 34, 513-533.
- Benton, A.L., Hamsher, d.S.K., Sivan, A.B., 1983. Multilingual aphasia examination, 2nd ed. ed. AJA Associates, Iowa City, IA.
- Berg, E.A., 1948. A simple objective technique for measuring flexibility in thinking. *The Journal of general psychology* 39, 15-22.
- Berlin, H.A., Rolls, E.T., Kischka, U., 2004. Impulsivity, time perception, emotion and reinforcement sensitivity in patients with orbitofrontal cortex lesions. *Brain* 127, 1108-1126.
- Biermann-Ruben, K., Miller, A., Franzkowiak, S., Finis, J., Pollok, B., Wach, C., Sudmeyer, M., Jonas, M., Thomalla, G., Muller-Vahl, K., Munchau, A., Schnitzler, A., 2012. Increased sensory feedback in Tourette syndrome. *Neuroimage* 63, 119-125.
- Biswal, B., Ulmer, J.L., Krippendorf, R.L., Harsch, H.H., Daniels, D.L., Hyde, J.S., Haughton, V.M., 1998. Abnormal cerebral activation associated with a motor task in Tourette syndrome. *Am J Neuroradiol* 19, 1509-1512.
- Bledowski, C., Prvulovic, D., Goebel, R., Zanella, F.E., Linden, D.E.J., 2004. Attentional systems in target and distractor processing: a combined ERP and fMRI study. *NeuroImage* 22, 530-540.
- Bliss, J., Cohen, D.J., Freedman, D.X., 1980. Sensory experiences of Gilles de la Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 37, 1343-1347.
- Bloch, M.H., Landeros-Weisenberger, A., Dombrowski, P., Kelmendi, B., Wegner, R., Nudel, J., Pittenger, C., Leckman, J.F., Coric, V., 2007. Systematic review: pharmacological and behavioral treatment for trichotillomania. *Biol Psychiatry* 62, 839-846.

- Bloch, M.H., Leckman, J.F., Zhu, H., Peterson, B.S., 2005. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. *Neurology* 65, 1253-1258.
- Bloch, M.H., Peterson, B.S., Scahill, L., et al., 2006a. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with tourette syndrome. *Archives of pediatrics & adolescent medicine* 160, 65-69.
- Bloch, M.H., Sukhodolsky, D.G., Leckman, J.F., Schultz, R.T., 2006b. Fine-motor skill deficits in childhood predict adulthood tic severity and global psychosocial functioning in Tourette's syndrome. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines* 47, 551-559.
- Bocquillon, P., Bourriez, J.L., Palmero-Soler, E., Molaee-Ardekani, B., Derambure, P., Dujardin, K., 2014. The spatiotemporal dynamics of early attention processes: A high-resolution electroencephalographic study of N2 subcomponent sources. *Neuroscience* 271, 9-22.
- Bohlhalter, S., Goldfine, A., Matteson, S., Garraux, G., Hanakawa, T., Kansaku, K., Wurzman, R., Hallett, M., 2006. Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. *Brain* 129, 2029-2037.
- Borenstein, M., Hedges, L.V., Higgins, J.P., Rothstein, H., 2005. *Comprehensive Meta-Analysis*, 2 ed. Biostat, Inc., Englewood, NJ.
- Bornstein, R.A., 1990. Neuropsychological performance in children with Tourette's syndrome. *Psychiatry Research* 33, 73-81.
- Bornstein, R.A., 1991a. Neuropsychological correlates of obsessive characteristics in Tourette syndrome. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences* 3, 157-162.
- Bornstein, R.A., 1991b. Neuropsychological performance in adults with Tourette's syndrome. *Psychiatry Research* 37, 229-236.
- Bornstein, R.A., Yang, V., 1991. Neuropsychological performance in medicated and unmedicated patients with Tourette's disorder. *American Journal of Psychiatry* 148, 468-471.
- Bour, L.J., Ackermans, L., Foncke, E.M.J., Cath, D., van der Linden, C., Visser Vandewalle, V., Tijssen, M.A., 2015. Tic related local field potentials in the thalamus and the effect of deep brain stimulation in Tourette syndrome: Report of three cases. *Clin Neurophysiol* 126, 1578-1588.
- Brand, N., Geenen, R., Oudenhoven, M., Lindenborn, B., van der Ree, A., Cohen-Kettenis, P., Buitelaar, J.K., 2002. Brief report: cognitive functioning in children with Tourette's syndrome with and without comorbid ADHD. *Journal of pediatric psychology* 27, 203-208.
- Brandt, V.C., Stock, A.K., Munchau, A., Beste, C., 2017. Evidence for enhanced multi-component behaviour in Tourette syndrome - an EEG study. *Scientific reports* 7, 7722.
- Braver, T.S., Barch, D.M., Gray, J.R., Molfese, D.L., Snyder, A., 2001. Anterior cingulate cortex and response conflict: effects of frequency, inhibition and errors. *Cerebral cortex* 11, 825-836.
- 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 & Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society* 16, 289-302.



- Brown, T.A., DiNardo, P.A., Barlow, D.H., 1994. Anxiety disorders interview schedule for DSM-IV. Graywind Publications, Boulder, CO.
- Bruder, G.E., Kayser, J., Tenke, C.E., 2012. Event-Related Brain Potentials in Depression: Clinical, Cognitive, and Neurophysiological Implications, in: Kappenman, E.S., Luck, S.J. (Eds.), *The Oxford Handbook of Event-Related Potential Components*. Oxford University Press, New York, NY.
- Budman, C., Coffey, B.J., Shechter, R., Schrock, M., Wieland, N., Spigel, A., Simon, E., 2008. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive outbursts. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 18, 509-515.
- Budman, C.L., 2014. The Role of Atypical Antipsychotics for Treatment of Tourette's Syndrome: An Overview. *Drugs* 74, 1177-1193.
- Budman, C.L., Bruun, R.D., Park, K.S., Lesser, M., Olson, M., 2000. Explosive outbursts in children with Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 39, 1270-1276.
- Budman, C.L., Rockmore, L., Stokes, J., Sossin, M., 2003. Clinical phenomenology of episodic rage in children with Tourette syndrome. *J Psychosom Res* 55, 59-65.
- Burd, L., Freeman, R.D., Klug, M.G., Kerbeshian, J., 2005. Tourette syndrome and learning disabilities. *BMC pediatrics* 5, 34.
- Burd, L., Kauffman, D.W., Kerbeshian, J., 1992. Tourette syndrome and learning disabilities. *Journal of learning disabilities* 25, 598-604.
- 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.
- Burkhouse, K.L., Kujawa, A., Kennedy, A.E., Shankman, S.A., Langenecker, S.A., Phan, K.L., Klumpp, H., 2016. Neural Reactivity to Reward as a Predictor of Cognitive Behavioral Therapy Response in Anxiety and Depression. *Depression and anxiety* 33, 281-288.
- Buse, J., August, J., Bock, N., Dorfel, D., Rothenberger, A., Roessner, V., 2012. Fine motor skills and interhemispheric transfer in treatment-naive male children with Tourette syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology* 54, 629-635.
- Buse, J., Schoenefeld, K., Munchau, A., Roessner, V., 2013. Neuromodulation in Tourette syndrome: dopamine and beyond. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 1069-1084.
- Canitano, R., Vivanti, G., 2007. Tics and Tourette syndrome in autism spectrum disorders. *Autism : the international journal of research and practice* 11, 19-28.
- Capriotti, M.R., Espil, F.M., Conelea, C.A., Woods, D.W., 2013. Environmental factors as potential determinants of premonitory urge severity in youth with Tourette syndrome. *Journal of obsessive-compulsive and related disorders* 2, 37-42.
- Carbon, M., Hsieh, C.H., Kane, J.M., Correll, C.U., 2017. Tardive Dyskinesia Prevalence in the Period of Second-Generation Antipsychotic Use: A Meta-Analysis. *J Clin Psychiatry* 78, e264-e278.
- Carter, A.S., O'Donnell, D.A., Schultz, R.T., Scahill, L., Leckman, J.F., Pauls, D.L., 2000. Social and emotional adjustment in children affected with Gilles de la Tourette's syndrome: associations with ADHD and family functioning. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines* 41, 215-223.

- Carvalho, S., Gonçalves, Ó.F., Soares, J.M., Sampaio, A., Macedo, F., Fregni, F., Leite, J., 2015. Sustained Effects of a Neural-based Intervention in a Refractory Case of Tourette Syndrome. *Brain stimulation* 8, 657-659.
- Castro-Meneses, L.J., Johnson, B.W., Sowman, P.F., 2015. The effects of impulsivity and proactive inhibition on reactive inhibition and the go process: insights from vocal and manual stop signal tasks. *Frontiers in human neuroscience* 9, 529.
- Cavanna, A.E., Critchley, H.D., Orth, M., Stern, J.S., Young, M.B., Robertson, M.M., 2011. Dissecting the Gilles de la Tourette spectrum: a factor analytic study on 639 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 82, 1320-1323.
- Cavanna, A.E., Eddy, C.M., Rickards, H.E., 2009. Cognitive functioning in Tourette syndrome. *Discov* 8, 191-195.
- Chamberlain, S.R., Hampshire, A., Menzies, L.A., Garyfallidis, E., Grant, J.E., Odlaug, B.L., Craig, K., Fineberg, N., Sahakian, B.J., 2010. Reduced brain white matter integrity in trichotillomania: a diffusion tensor imaging study. *Arch Gen Psychiatry* 67, 965-971.
- Chamberlain, S.R., Menzies, L.A., Fineberg, N.A., Del Campo, N., Suckling, J., Craig, K., Muller, U., Robbins, T.W., Bullmore, E.T., Sahakian, B.J., 2008. Grey matter abnormalities in trichotillomania: morphometric magnetic resonance imaging study. *Br J Psychiatry* 193, 216-221.
- Chamberlain, S.R., Sahakian, B.J., 2007. The neuropsychiatry of impulsivity. *Current opinion in psychiatry* 20, 255-261.
- Chan, R.C.K., Shum, D., Touloupoulou, T., Chen, E.Y.H., 2008. Assessment of executive functions: Review of instruments and identification of critical issues. *Archives of Clinical Neuropsychology* 23, 201-216.
- Chang, S.W., McCracken, J.T., Piacentini, J.C., 2007. Neurocognitive correlates of child obsessive compulsive disorder and Tourette syndrome. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology* 29, 724-733.
- Chang, S.W., McGuire, J.F., Walkup, J.T., Woods, D.W., Scahill, L., Wilhelm, S., Peterson, A.L., Dziura, J., Piacentini, J., 2018. Neurocognitive correlates of treatment response in children with Tourette's Disorder. *Psychiatry Res* 261, 464-472.
- Channon, S., Crawford, S., Vakili, K., Robertson, M.M., 2003a. Real-life-type problem solving in Tourette syndrome. *Cogn Behav Neurol* 16, 3-15.
- Channon, S., Drury, H., Gafson, L., Stern, J., Robertson, M.M., 2012. Judgements of social inappropriateness in adults with Tourette's syndrome. *Cogn Neuropsychiatry* 17, 246-261.
- Channon, S., Drury, H., Martinos, M., Robertson, M.M., Orth, M., Crawford, S., 2009. Tourette's syndrome (TS): inhibitory performance in adults with uncomplicated TS. *Neuropsychology* 23, 359-366.
- Channon, S., Flynn, D., Robertson, M.M., 1992. Attentional deficits in Gilles de la Tourette syndrome. *Neuropsychiatry, Neuropsychology, & Behavioral Neurology* 5, 170-177.
- 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., 2003b. Executive function, memory, and learning in Tourette's syndrome. *Neuropsychology* 17, 247-254.
- Channon, S., Sinclair, E., Waller, D., Healey, L., Robertson, M.M., 2004. Social cognition in Tourette's syndrome: intact theory of mind and impaired inhibitory functioning. *Journal of Autism & Developmental Disorders* 34, 669-677.
- Chappell, P.B., Riddle, M.A., Scahill, L., Lynch, K.A., Schultz, R., Arnsten, A., Leckman, J.F., Cohen, D.J., 1995. Guanfacine treatment of comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome: preliminary clinical experience. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 34, 1140-1146.
- Chen, K., Budman, C.L., Diego Herrera, L., Witkin, J.E., Weiss, N.T., Lowe, T.L., Freimer, N.B., Reus, V.I., Mathews, C.A., 2013. Prevalence and clinical correlates of explosive outbursts in Tourette syndrome. *Psychiatry Res* 205, 269-275.
- Chen, Y.J., Chen, S.J., 1997. Comparison of neurobehavioral problems between school children with transient tics and Tourette syndrome. *Acta neurologica Taiwanica* 6, 158-163.
- Cheng, B., Braass, H., Ganos, C., Treszl, A., Biermann-Ruben, K., Hummel, F.C., Müller-Vahl, K., Schnitzler, A., Gerloff, C., Münchau, A., Thomalla, G., 2013. Altered intrahemispheric structural connectivity in Gilles de la Tourette syndrome. *NeuroImage. Clinical* 4, 174-181.
- Cheng, C.H., Chan, P.S., Hsieh, Y.W., Chen, K.F., 2016. A meta-analysis of mismatch negativity in children with attention deficit-hyperactivity disorders. *Neuroscience letters* 612, 132-137.
- Chetty, G.N., Kamalam, A., Thambiah, A.S., 1981. Acquired structural defects of the hair. *International journal of dermatology* 20, 119-121.
- Christodoulou, T., Lewis, M., Ploubidis, G.B., Frangou, S., 2006. The relationship of impulsivity to response inhibition and decision-making in remitted patients with bipolar disorder. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 21, 270-273.
- Chudasama, Y., Passetti, F., Rhodes, S.E., Lopian, D., Desai, A., Robbins, T.W., 2003. Dissociable aspects of performance on the 5-choice serial reaction time task following lesions of the dorsal anterior cingulate, infralimbic and orbitofrontal cortex in the rat: differential effects on selectivity, impulsivity and compulsivity. *Behav Brain Res* 146, 105-119.
- Church, J.A., Fair, D.A., Dosenbach, N.U.F., Cohen, A.L., Miezin, F.M., Petersen, S.E., Schlaggar, B.L., 2009a. Control networks in paediatric Tourette syndrome show immature and anomalous patterns of functional connectivity. *Brain* 132, 225-238.
- Church, J.A., Wenger, K.K., Dosenbach, N.U.F., Miezin, F.M., Petersen, S.E., Schlaggar, B.L., 2009b. Task control signals in pediatric tourette syndrome show evidence of immature and anomalous functional activity. *Frontiers in human neuroscience* 3, 38.
- Cirino, P.T., Chapieski, L.M., Massman, P.J., 2000. Card sorting performance and ADHD symptomatology in children and adolescents with tourette syndrome. *J Clin Exp Neuropsychol* 22, 245-256.
- Cohen, J., 1988. *Statistical Power Analysis for the Behavioral Sciences*, 2nd ed. Lawrence Erlbaum Associates, Hillsdale, NJ.

- Cohen, S.C., Leckman, J.F., Bloch, M.H., 2013. Clinical assessment of Tourette syndrome and tic disorders. *Neurosci Biobehav Rev* 37, 997-1007.
- Coles, M.G., 1989. Modern mind-brain reading: psychophysiology, physiology, and cognition. *Psychophysiology* 26, 251-269.
- Comings, D.E., Comings, B.G., 1985. Tourette syndrome: clinical and psychological aspects of 250 cases. *American journal of human genetics* 37, 435-450.
- Comings, D.E., Comings, B.G., Muhleman, D., Dietz, G., Shahbahrani, B., Tast, D., Knell, E., Kocsis, P., Baumgarten, R., Kovacs, B.W., et al., 1991. The dopamine D2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 266, 1793-1800.
- Como, P.G., 2001. Neuropsychological function in Tourette syndrome. *Advances in Neurology* 85, 103-111.
- Cooper, H., Hedges, L.V., Valentine, J.C., 2009. *The handbook of research synthesis and meta-analysis*, 2nd ed. Russel Sage Foundation, New York, NY.
- Corbetta, M., Shulman, G.L., Miezin, F.M., Petersen, S.E., 1995. Superior Parietal Cortex Activation During Spatial Attention Shifts and Visual Feature Conjunction. *Science* 270, 802-805.
- Correll, C.U., Schenk, E.M., 2008. Tardive dyskinesia and new antipsychotics. *Current opinion in psychiatry* 21, 151-156.
- Coulombe, M.A., Elkaim, L.M., Alotaibi, N.M., Gorman, D.A., Weil, A.G., Fallah, A., Kalia, S.K., Lipsman, N., Lozano, A.M., Ibrahim, G.M., 2018. Deep brain stimulation for Gilles de la Tourette syndrome in children and youth: a meta-analysis with individual participant data. *Journal of neurosurgery. Pediatrics*, 1-11.
- Cowan, N., 2008. What are the differences between long-term, short-term, and working memory? *Progress in brain research* 169, 323-338.
- 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 & Psychiatry & Allied Disciplines* 46, 1327-1336.
- Cross-Villasana, F., Finke, K., Hennig-Fast, K., Kilian, B., Wiegand, I., Müller, H.J., Möller, H.-J., Töllner, T., 2015. The Speed of Visual Attention and Motor-Response Decisions in Adult Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Biological Psychiatry* 78, 107-115.
- Crowe, S.F., 2000. Does the Letter Number Sequencing Task Measure Anything More Than Digit Span? *Assessment* 7, 113-117.
- Cubo, E., Trejo, J., Ausín, V., Sáez, S., Delgado, V., Macarrón, J., Cordero, J., Louis, E.D., Kompolti, K., Benito-León, J., 2013. Association of tic disorders with poor academic performance in central Spain: A population-based study. *The Journal of pediatrics* 163, 217-223.
- Curtis, A., Clarke, C.E., Rickards, H.E., 2009. Cannabinoids for Tourette's Syndrome. *Cochrane database of systematic reviews*.
- D'Alcante, C.C., Diniz, J.B., Fossaluzza, V., Batistuzzo, M.C., Lopes, A.C., Shavitt, R.G., Deckersbach, T., Malloy-Diniz, L., Miguel, E.C., Hoexter, M.Q., 2012. Neuropsychological predictors of response to

randomized treatment in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 39, 310-317.

Darrow, S.M., Grados, M., Sandor, P., Hirschtritt, M.E., Illmann, C., Osiecki, L., Dion, Y., King, R., Pauls, D., Budman, C.L., Cath, D.C., Greenberg, E., Lyon, G.J., McMahon, W.M., Lee, P.C., Delucchi, K.L., Scharf, J.M., Mathews, C.A., 2017. Autism Spectrum Symptoms in a Tourette Syndrome Sample. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*.

De Beaumont, L., Lasseonde, M., Leclerc, S., Theoret, H., 2007. Long-term and cumulative effects of sports concussion on motor cortex inhibition. *Neurosurgery* 61, 329-336; discussion 336-327.

De Beaumont, L., Theoret, H., Mongeon, D., Messier, J., Leclerc, S., Tremblay, S., Ellemberg, D., Lasseonde, M., 2009. Brain function decline in healthy retired athletes who sustained their last sports concussion in early adulthood. *Brain* 132, 695-708.

de Groot, C.M., Yeates, K.O., Baker, G.B., Bornstein, R.A., 1997. Impaired neuropsychological functioning in Tourette's syndrome subjects with co-occurring obsessive-compulsive and attention deficit symptoms. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences* 9, 267-272.

De Monte, V.E., Geffen, G., Carroll, A., Bailey, M., Campling, N., 2007. Dual task performance in children with Tourette syndrome: Controlling for comorbid ADHD. *Brain Impairment* 8, 10-21.

De Nil, L.F., Sasisekaran, J., Van Lieshout, P.H., Sandor, P., 2005. Speech disfluencies in individuals with Tourette syndrome. *J Psychosom Res* 58, 97-102.

Debener, S., Kranczioch, C., Herrmann, C.S., Engel, A.K., 2002. Auditory novelty oddball allows reliable distinction of top-down and bottom-up processes of attention. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 46, 77-84.

Debes, N., Hjalgrim, H., Skov, L., 2010. The presence of attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD) and obsessive-compulsive disorder worsen psychosocial and educational problems in Tourette syndrome. *Journal of Child Neurology* 25, 171-181.

Debes, N.M.M.M., Hansen, A., Skov, L., Larsson, H., 2011a. A functional magnetic resonance imaging study of a large clinical cohort of children with Tourette syndrome. *Journal of Child Neurology* 26, 560-569.

Debes, N.M.M.M., Lange, T., Jessen, T.L., Hjalgrim, H., Skov, L., 2011b. Performance on Wechsler intelligence scales in children with Tourette syndrome. *Europ J Paediatr Neurol* 15, 146-154.

Deckersbach, T., Chou, T., Britton, J.C., Carlson, L.E., Reese, H.E., Siev, J., Scahill, L., Piacentini, J.C., Woods, D.W., Walkup, J.T., Peterson, A.L., Dougherty, D.D., Wilhelm, S., 2014. Neural correlates of behavior therapy for Tourette's disorder. *Psychiatry Res* 224, 269-274.

Deckersbach, T., Rauch, S., Buhlmann, U., Wilhelm, S., 2006. Habit reversal versus supportive psychotherapy in Tourette's disorder: a randomized controlled trial and predictors of treatment response. *Behav Res Ther* 44, 1079-1090.

Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., Ober, B.A., 1987. California Verbal Learning Test: Adult Version. Manual. The Psychological Corporation, San Antonio, TX.

Delorme, A., Makeig, S., 2004. EEGLAB: an open source toolbox for analysis of single-trial EEG dynamics including independent component analysis. *J Neurosci Methods* 134, 9-21.

Delorme, C., Salvador, A., Valabregue, R., Roze, E., Palminteri, S., Vidailhet, M., de Wit, S., Robbins, T., Hartmann, A., Worbe, Y., 2016. Enhanced habit formation in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 139, 605-615.

Deng, H., Le, W.D., Xie, W.J., Jankovic, J., 2006. Examination of the SLITRK1 gene in Caucasian patients with Tourette syndrome. *Acta Neurologica Scandinavica* 114, 400-402.

Diamond, A., 2002. Normal development of prefrontal cortex from birth to young adulthood: Cognitive functions, anatomy, and biochemistry, in: Stuss, D., Knight, R. (Eds.), *Principles of frontal lobe function*. Oxford University Press, New York, NY, pp. 466-503.

Dietrich, D.E., Waller, C., Johannes, S., Wieringa, B.M., Emrich, H.M., Munte, T.F., 2001. Differential effects of emotional content on event-related potentials in word recognition memory. *Neuropsychobiology* 43, 96-101.

Donaher, J.G., 2009. Speech fluency demonstrated by children with Tourette Syndrome. *ProQuest Information & Learning, US*, p. 4713.

Donchin, E., Coles, M.G.H., 1988. Is the P300 component a manifestation of context updating? *The Behavioral and brain sciences* 11, 357-374.

Dooley, J.M., Brna, P.M., Gordon, K.E., 1999. Parent perceptions of symptom severity in Tourette's syndrome. *Archives of disease in childhood* 81, 440-441.

Dougherty, D.M., Bjork, J.M., Harper, R.A., Marsh, D.M., Moeller, F.G., Mathias, C.W., Swann, A.C., 2003. Behavioral impulsivity paradigms: a comparison in hospitalized adolescents with disruptive behavior disorders. *J Child Psychol Psychiatry* 44, 1145-1157.

Draganski, B., Martino, D., Cavanna, A.E., Hutton, C., Orth, M., Robertson, M.M., Critchley, H.D., Frackowiak, R.S., 2010. Multispectral brain morphometry in Tourette syndrome persisting into adulthood. *Brain* 133, 3661-3675.

Drake, M.E., Jr., Hietter, S.A., Padamadan, H., Bogner, J.E., Andrews, J.M., Weate, S., 1992. Auditory evoked potentials in Gilles de la Tourette syndrome. *Clinical EEG* 23, 19-23.

Draper, A., Jude, L., Jackson, G.M., Jackson, S.R., 2015. Motor excitability during movement preparation in Tourette syndrome. *Journal of neuropsychology*.

Drury, H., Channon, S., Barrett, R., Young, M.-B., Stern, J.S., Simmons, H., Crawford, S., 2012. Emotional processing and executive functioning in children and adults with Tourette's syndrome. *Child Neuropsychology* 18, 281-298.

Drury, H., Shah, S., Stern, J.S., Crawford, S., Channon, S., 2017. Comprehension of direct and indirect sarcastic remarks in children and adolescents with Tourette's syndrome. *Child Neuropsychol*, 1-20.

Drury, H., Wilkinson, V., Robertson, M.M., Channon, S., 2016. Self-reported emotion regulation in adults with Tourette's syndrome. *Psychiatry Res* 245, 157-163.

Duggal, H.S., Nizamie, S.H., 2002. Bereitschaftspotential in tic disorders: a preliminary observation. *Neurology India* 50, 487-489.

Dumais-Huber, C., Rothenberger, A., 1992. Psychophysiological correlates of orienting, anticipation and contingency changes in children with psychiatric disorders. *Journal of psychophysiology* 6, 225-239.

- Duncan, C.C., Barry, R.J., Connolly, J.F., Fischer, C., Michie, P.T., Näätänen, R., Polich, J., Reinvang, I., Van Petten, C., 2009. Event-related potentials in clinical research: Guidelines for eliciting, recording, and quantifying mismatch negativity, P300, and N400. *Clin Neurophysiol* 120, 1883-1908.
- Dye, C.D., Walenski, M., Mostofsky, S.H., Ullman, M.T., 2016. A verbal strength in children with Tourette syndrome? Evidence from a non-word repetition task. *Brain & Language* 160, 61-70.
- Dykens, E., Leckman, J., Riddle, M., Hardin, M., Schwartz, S., Cohen, D., 1990. Intellectual, academic, and adaptive functioning of Tourette syndrome children with and without attention deficit disorder. *Journal of abnormal child psychology* 18, 607-615.
- Eagle, D.M., Baunez, C., Hutcheson, D.M., Lehmann, O., Shah, A.P., Robbins, T.W., 2008. Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. *Cerebral cortex* 18, 178-188.
- Eapen, V., Baker, R., Walter, A., Raghupathy, V., Wehrman, J.J., Sowman, P.F., 2017. The Role of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Tourette Syndrome: A Review and Preliminary Findings. *Brain sciences* 7, 161.
- Eapen, V., Črnčec, R., McPherson, S., Snedden, C., 2013. Tic disorders and learning disability: Clinical characteristics, cognitive performance and comorbidity. *Australasian Journal of Special Education* 37, 162-172.
- Eddy, C.M., Cavanna, A.E., 2013. Altered social cognition in Tourette syndrome: nature and implications. *Behavioural neurology* 27, 15-22.
- Eddy, C.M., Cavanna, A.E., 2014a. Do patients with Tourette syndrome jump to conclusions? *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 26, 396-399.
- Eddy, C.M., Cavanna, A.E., 2014b. Set-Shifting Deficits: A Possible Neurocognitive Endophenotype for Tourette Syndrome Without ADHD. *Journal of attention disorders*, 1087054714545536.
- Eddy, C.M., Cavanna, A.E., 2015. Triangles, tricks and tics: Hyper-mentalizing in response to animated shapes in Tourette syndrome. *Cortex* 71, 68-75.
- Eddy, C.M., Macerollo, A., Martino, D., Cavanna, A.E., 2015. Interpersonal reactivity differences in Tourette syndrome. *Psychiatry Research* 228, 932-935.
- Eddy, C.M., Mitchell, I.J., Beck, S.R., Cavanna, A.E., Rickards, H.E., 2010a. Altered attribution of intention in Tourette's syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 22, 348-351.
- Eddy, C.M., Mitchell, I.J., Beck, S.R., Cavanna, A.E., Rickards, H.E., 2010b. Impaired comprehension of nonliteral language in Tourette syndrome. *Cogn Behav Neurol* 23, 178-184.
- Eddy, C.M., Rickards, H.E., Cavanna, A.E., 2011. Treatment strategies for tics in Tourette syndrome. *Therapeutic advances in neurological disorders* 4, 25-45.
- Eddy, C.M., Rickards, H.E., Cavanna, A.E., 2012. Executive functions in uncomplicated Tourette syndrome. *Psychiatry Research* 200, 46-48.
- Eddy, C.M., Rickards, H.E., Cavanna, A.E., 2014. Physiological Awareness Is Negatively Related to Inhibitory Functioning in Tourette Syndrome. *Behavior modification* 38, 319-335.

- Eddy, C.M., Rizzo, R., Cavanna, A.E., 2009. Neuropsychological aspects of Tourette syndrome: a review. *Journal of Psychosomatic Research* 67, 503-513.
- Egger, M., Davey Smith, G., Schneider, M., Minder, C., 1997. Bias in meta-analysis detected by a simple, graphical test. *Bmj* 315, 629-634.
- Eichele, H., Eichele, T., Bjelland, I., Hovik, M.F., Sorensen, L., van Wageningen, H., Worren, M.K., Hugdahl, K., Plessen, K.J., 2016. Performance Monitoring in Medication-Naive Children with Tourette Syndrome. *Frontiers in neuroscience* 10, 50.
- Eichele, H., Eichele, T., Hammar, A., Freyberger, H.J., Hugdahl, K., Plessen, K.J., 2010. Go/NoGo performance in boys with Tourette syndrome. *Child Neuropsychol* 16, 162-168.
- Eichele, H., Eichele, T., Marquardt, L., Adolfsdottir, S., Hugdahl, K., Sorensen, L., Plessen, K.J., 2017. Development of Performance and ERPs in a Flanker Task in Children and Adolescents with Tourette Syndrome-A Follow-Up Study. *Frontiers in neuroscience* 11, 305.
- Erenberg, G., 2005. The relationship between tourette syndrome, attention deficit hyperactivity disorder, and stimulant medication: a critical review. *Seminars in pediatric neurology* 12, 217-221.
- Erenberg, G., Cruse, R.P., Rothner, A.D., 1986. Tourette syndrome: an analysis of 200 pediatric and adolescent cases. *Cleveland Clinic quarterly* 53, 127-131.
- Erenberg, G., Cruse, R.P., Rothner, A.D., 1987. The natural history of Tourette syndrome: a follow-up study. *Ann Neurol* 22, 383-385.
- Evers, R.A.F., van de Wetering, B.J.M., 1994. A treatment model for motor tics based on a specific tension-reduction technique. *Journal of behavior therapy and experimental psychiatry* 25, 255-260.
- Fahim, C., Yoon, U., Das, S., Lyttelton, O., Chen, J., Arnaoutelis, R., Rouleau, G., Sandor, P., Frey, K., Brandner, C., Evans, A.C., 2010. Somatosensory-motor bodily representation cortical thinning in Tourette: Effects of tic severity, age and gender. *Cortex* 46, 750-760.
- Fallgatter, A.J., Strik, W.K., 1999. The NoGo-antteriorization as a neurophysiological standard-index for cognitive response control. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 32, 233-238.
- Fattapposta, F., Restuccia, R., Colonnese, C., Labruna, L., Garreffa, G., Bianco, F., 2005. Gilles de la Tourette syndrome and voluntary movement: A functional MRI study. *Psychiatry Research: Neuroimaging* 138, 269-272.
- Felling, R.J., Singer, H.S., 2011. Neurobiology of tourette syndrome: current status and need for further investigation. *J Neurosci* 31, 12387-12395.
- Ferenczi, S., 1921. Psycho-analytical observations on tic. *The International journal of psycho-analysis* 2, 1-30.
- Fettich, K.C., McCloskey, M.S., Look, A.E., Coccaro, E.F., 2015. Emotion regulation deficits in intermittent explosive disorder. *Aggressive behavior* 41, 25-33.
- Finis, J., Enticott, P.G., Pollok, B., Munchau, A., Schnitzler, A., Fitzgerald, P.B., 2013. Repetitive transcranial magnetic stimulation of the supplementary motor area induces echophenomena. *Cortex* 49, 1978-1982.



- Fink, B.C., Steele, V.R., Maurer, M.J., Fede, S.J., Calhoun, V.D., Kiehl, K.A., 2016. Brain potentials predict substance abuse treatment completion in a prison sample. *Brain and behavior* 6, e00501.
- Flessner, C.A., Allgair, A., Garcia, A., Freeman, J., Sapyta, J., Franklin, M.E., Foa, E., March, J., 2010. The impact of neuropsychological functioning on treatment outcome in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 27, 365-371.
- Flessner, C.A., Knopik, V.S., McGeary, J., 2012. Hair pulling disorder (trichotillomania): Genes, neurobiology, and a model for understanding impulsivity and compulsivity. *Psychiatry Research* 199, 151-158.
- Folstein, J.R., Van Petten, C., 2008. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology* 45, 152-170.
- Ford, J.M., Sullivan, E.V., Marsh, L., White, P.M., Lim, K.O., Pfefferbaum, A., 1994. The relationship between P300 amplitude and regional gray matter volumes depends upon the attentional system engaged. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 90, 214-228.
- Frank, M., Cavanna, A.E., 2013. Behavioural treatments for Tourette syndrome: an evidence-based review. *Behav Neurol* 27, 105-117.
- Frank, M.C., Piedad, J., Rickards, H., Cavanna, A.E., 2011. The role of impulse control disorders in Tourette syndrome: an exploratory study. *J Neurol Sci* 310, 276-278.
- Franzkowiak, S., Pollok, B., Biermann-Ruben, K., Sudmeyer, M., Paszek, J., Jonas, M., Thomalla, G., Baumer, T., Orth, M., Munchau, A., Schnitzler, A., 2010. Altered pattern of motor cortical activation-inhibition during voluntary movements in Tourette syndrome. *Mov Disord* 25, 1960-1966.
- Franzkowiak, S., Pollok, B., Biermann-Ruben, K., Sudmeyer, M., Paszek, J., Thomalla, G., Jonas, M., Orth, M., Munchau, A., Schnitzler, A., 2012. Motor-cortical interaction in Gilles de la Tourette syndrome. *PLoS One* 7, e27850.
- Frechede, B., McIntosh, A.S., 2009. Numerical reconstruction of real-life concussive football impacts. *Medicine and science in sports and exercise* 41, 390-398.
- Freeman, R.D., 2007. Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 16 Suppl 1, 15-23.
- 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.
- Freeman, R.D., Zinner, S.H., Muller-Vahl, K.R., Fast, D.K., Burd, L.J., Kano, Y., Rothenberger, A., Roessner, V., Kerbeshian, J., Stern, J.S., Jankovic, J., Loughin, T., Janik, P., Shady, G., Robertson, M.M., Lang, A.E., Budman, C., Magor, A., Bruun, R., Berlin, C.M., Jr., 2009. Coprophenomena in Tourette syndrome. *Dev Med Child Neurol* 51, 218-227.
- Fried, I., Katz, A., McCarthy, G., Sass, K.J., Williamson, P., Spencer, S.S., Spencer, D.D., 1991. Functional organization of human supplementary motor cortex studied by electrical stimulation. *J Neurosci* 11, 3656-3666.
- Frith, C.D., 2008. Social cognition. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences* 363, 2033-2039.

- Fusar-Poli, P., Crossley, N., Woolley, J., Carletti, F., Perez-Iglesias, R., Broome, M., Johns, L., Tabraham, P., Bramon, E., McGuire, P., 2011. White matter alterations related to P300 abnormalities in individuals at high risk for psychosis: an MRI-EEG study. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 36, 239-248.
- Gagné, J.-P., 2019. The psychology of Tourette disorder: Revisiting the past and moving toward a cognitively-oriented future. *Clinical psychology review* 67, 11-21.
- Ganos, C., Kuhn, S., Kahl, U., Schunke, O., Feldheim, J., Gerloff, C., Roessner, V., Baumer, T., Thomalla, G., Haggard, P., Munchau, A., 2014. Action inhibition in Tourette syndrome. *Mov Disord*.
- Ganos, C., Martino, D., 2015. Tics and tourette syndrome. *Neurologic clinics* 33, 115-136.
- Ganos, C., Rothwell, J., Haggard, P., 2018. Voluntary inhibitory motor control over involuntary tic movements. *Mov Disord*.
- Garrido, M.I., Kilner, J.M., Stephan, K.E., Friston, K.J., 2009. The mismatch negativity: A review of underlying mechanisms. *Clin Neurophysiol* 120, 453-463.
- Ge, L., Ge, X., Xu, Y., Zhang, K., Zhao, J., Kong, X., 2011. P300 change and cognitive behavioral therapy in subjects with Internet addiction disorder: A 3-month follow-up study. *Neural regeneration research* 6, 2037-2041.
- Gelinas, B.L., Gagnon, M.M., 2013. Pharmacological and psychological treatments of pathological skin-picking: A preliminary meta-analysis. *Journal of obsessive-compulsive and related disorders* 2, 167-175.
- Georgiou-Karistianis, N., Gardner, B., Vardy, Y., Evans, N., Bradshaw, J.L., Shapiro, K., Sheppard, D., 2006. Attentional blink in adults with Tourette syndrome. *Australian Journal of Psychology* 58, 151-158.
- Georgiou, N., Bradshaw, J.L., Phillips, J.G., 1998. Directed attention in Gilles de la Tourette syndrome. *Behavioural neurology* 11, 85-91.
- 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., Chiu, E., 1996. The effect of Huntington's disease and Gilles de la Tourette's syndrome on the ability to hold and shift attention. *Neuropsychologia* 34, 843-851.
- Gilbert, D.L., Jankovic, J., 2014. Pharmacological treatment of Tourette syndrome. *Journal of obsessive-compulsive and related disorders* 3, 407-414.
- Gilles de la Tourette, G., 1885. Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie (Jumping, Latah, Myriachit). *Archives de neurologie* 9, 19-42, 158-200.
- Godefroy, O., 2003. Frontal syndrome and disorders of executive functions. *J Neurol* 250, 1-6.
- Godey, B., Schwartz, D., de Graaf, J.B., Chauvel, P., Liegeois-Chauvel, C., 2001. Neuromagnetic source localization of auditory evoked fields and intracerebral evoked potentials: a comparison of data in the same patients. *Clin Neurophysiol* 112, 1850-1859.
- Goel, V., Dolan, R.J., 2003. Reciprocal neural response within lateral and ventral medial prefrontal cortex during hot and cold reasoning. *Neuroimage* 20, 2314-2321.

- Gosselin, N., Theriault, M., Leclerc, S., Montplaisir, J., Lassonde, M., 2006. Neurophysiological anomalies in symptomatic and asymptomatic concussed athletes. *Neurosurgery* 58, 1151-1161; discussion 1151-1161.
- Goudriaan, A.E., Oosterlaan, J., de Beurs, E., van den Brink, W., 2005. Decision making in pathological gambling: a comparison between pathological gamblers, alcohol dependents, persons with Tourette syndrome, and normal controls. *Brain Res Cogn Brain Res* 23, 137-151.
- Goudriaan, A.E., Oosterlaan, J., de Beurs, E., van den Brink, W., 2006. Neurocognitive functions in pathological gambling: a comparison with alcohol dependence, Tourette syndrome and normal controls. *Addiction* 101, 534-547.
- Gousse, V., Czernecki, V., Denis, P., Stilgenbauer, J.L., Deniau, E., Hartmann, A., 2016. Impact of Perceived Stress, Anxiety-Depression and Social Support on Coping Strategies of Parents Having A Child With Gilles de la Tourette Syndrome. *Archives of psychiatric nursing* 30, 109-113.
- Grados, M., Huselid, R., Duque-Serrano, L., 2018. Transcranial Magnetic Stimulation in Tourette Syndrome: A Historical Perspective, Its Current Use and the Influence of Comorbidities in Treatment Response. *Brain sciences* 8, 129.
- Grant, J.E., Odlaug, B.L., Hampshire, A., Schreiber, L.R., Chamberlain, S.R., 2013. White matter abnormalities in skin picking disorder: a diffusion tensor imaging study. *Neuropsychopharmacology* 38, 763-769.
- Gratton, G., Coles, M.G., Donchin, E., 1983. A new method for off-line removal of ocular artifact. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 55, 468-484.
- Gray, R., Gaska, J., Winterbottom, M., 2016. Relationship between sustained, orientated, divided, and selective attention and simulated aviation performance: Training & pressure effects. *Journal of Applied Research in Memory and Cognition* 5, 34-42.
- Greene, D.J., Williams lii, A.C., Koller, J.M., Schlaggar, B.L., Black, K.J., 2017. Brain structure in pediatric Tourette syndrome. *Molecular psychiatry* 22, 972-980.
- Greimel, E., Herpertz-Dahlmann, B., Gunther, T., Vitt, C., Konrad, K., 2008. Attentional functions in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder with and without comorbid tic disorder. *Journal of neural transmission* 115, 191-200.
- Greimel, E., Wanderer, S., Rothenberger, A., Herpertz-Dahlmann, B., Konrad, K., Roessner, V., 2011. Attentional performance in children and adolescents with tic disorder and co-occurring attention-deficit/hyperactivity disorder: New insights from a 2 × 2 factorial design study. *Journal of abnormal child psychology* 39, 819-828.
- Groth, C., 2018. Tourette syndrome in a longitudinal perspective. Clinical course of tics and comorbidities, coexisting psychopathologies, phenotypes and predictors. *Danish medical journal* 65, B5465.
- Gruner, P., 2009. Neuropsychological functioning in obsessive-compulsive disorder: A comparison of patients with and without a history of tics. *ProQuest Information & Learning, US*, p. 2573.
- Gruner, P., McKay, D., 2013. Differences in performance on the Wisconsin card sorting test (WCST) between patients with tic related OCD and non-tic related OCD: A preliminary investigation. *Journal of obsessive-compulsive and related disorders* 2, 444-447.

- Guler, A.S., Berkem, M., Yazgan, Y., Kalaca, S., 2015. Cognitive Flexibility and Social Responsiveness in Children and Adolescents with Tourette Syndrome. *Child psychiatry and human development* 46, 940-950.
- Hahn, B., Wolkenberg, F.A., Ross, T.J., Myers, C.S., Heishman, S.J., Stein, D.J., Kurup, P.K., Stein, E.A., 2008. Divided versus selective attention: evidence for common processing mechanisms. *Brain research* 1215, 137-146.
- Halperin, J.M., Wolf, L.E., Greenblatt, E.R., Young, J.G., 1991. Subtype analysis of commission errors on the continuous performance test in children. *Developmental neuropsychology* 7, 207-217.
- Halperin, J.M., Wolf, L.E., Pascualvaca, D.M., Newcorn, J.H., Healey, J.M., O'Brien, J.D., Morganstein, A., Young, J.G., 1988. Differential assessment of attention and impulsivity in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 27, 326-329.
- Hamano, T., Luders, H.O., Ikeda, A., Collura, T.F., Comair, Y.G., Shibasaki, H., 1997. The cortical generators of the contingent negative variation in humans: a study with subdural electrodes. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 104, 257-268.
- Hampson, M., Tokoglu, F., King, R.A., Constable, R.T., Leckman, J.F., 2009. Brain areas coactivating with motor cortex during chronic motor tics and intentional movements. *Biol Psychiatry* 65, 594-599.
- Hanna, G.L., Carrasco, M., Harbin, S.M., Nienhuis, J.K., LaRosa, C.E., Chen, P., Fitzgerald, K.D., Gehring, W.J., 2012. Error-related negativity and tic history in pediatric obsessive-compulsive disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51, 902-910.
- Harcherik, D.F., Leckman, J.F., Detlor, J., Cohen, D.J., 1984. A new instrument for clinical studies of Tourette's syndrome. *Journal of the American Academy of Child Psychiatry* 23, 153-160.
- Hardy, P., Johnston, K.M., De Beaumont, L., Montgomery, D.L., Lecomte, J.M., Soucy, J.P., Bourbonnais, D., Lassonde, M., 2007. Pilot case study of the therapeutic potential of hyperbaric oxygen therapy on chronic brain injury. *J Neurol Sci* 253, 94-105.
- 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. *Journal of the International Neuropsychological Society* 1, 511-516.
- Hege, M.A., Stingl, K.T., Kullmann, S., Schag, K., Giel, K.E., Zipfel, S., Preissl, H., 2015. Attentional impulsivity in binge eating disorder modulates response inhibition performance and frontal brain networks. *International journal of obesity* 39, 353-360.
- Herrmann, C.S., Knight, R.T., 2001. Mechanisms of human attention: event-related potentials and oscillations. *Neurosci Biobehav Rev* 25, 465-476.
- Hershey, T., Black, K.J., Hartlein, J., Braver, T.S., Barch, D.M., Carl, J.L., Perlmutter, J.S., 2004. Dopaminergic modulation of response inhibition: an fMRI study. *Brain Res Cogn Brain Res* 20, 438-448.
- Herzberg, I., Valencia-Duarte, A.V., Kay, V.A., White, D.J., Muller, H., Rivas, I.C., Mesa, S.C., Cuartas, M., Garcia, J., Bedoya, G., Cornejo, W., Ruiz-Linares, A., Kremeyer, B., 2010. Association of DRD2 variants and Gilles de la Tourette syndrome in a family-based sample from a South American population isolate. *Psychiatr Genet* 20, 179-183.

- Heym, N., Kantini, E., Checkley, H.L., Cassaday, H.J., 2014. Tourette-like behaviors in the normal population are associated with hyperactive/impulsive ADHD-like behaviors but do not relate to deficits in conditioned inhibition or response inhibition. *Frontiers in psychology* 5, 946.
- Higgins, J.P., Thompson, S.G., Deeks, J.J., Altman, D.G., 2003. Measuring inconsistency in meta-analyses. *Bmj* 327, 557-560.
- Himle, M.B., Capriotti, M.R., Hayes, L.P., Ramanujam, K., Scahill, L., Sukhodolsky, D.G., Wilhelm, S., Deckersbach, T., Peterson, A.L., Specht, M.W., Walkup, J.T., Chang, S., Piacentini, J., 2014. Variables Associated With Tic Exacerbation in Children With Chronic Tic Disorders. *Behavior modification* 38, 163-183.
- Hirschtritt, M.E., Darrow, S.M., Illmann, C., Osiecki, L., Grados, M., Sandor, P., Dion, Y., King, R.A., Pauls, D.L., Budman, C.L., Cath, D.C., Greenberg, E., Lyon, G.J., Yu, D., McGrath, L.M., McMahon, W.M., Lee, P.C., Delucchi, K.L., Scharf, J.M., Mathews, C.A., 2016. Social disinhibition is a heritable subphenotype of tics in Tourette syndrome. *Neurology* 87, 497-504.
- Hongwanishkul, D., Happaney, K.R., Lee, W.S., Zelazo, P.D., 2005. Assessment of hot and cool executive function in young children: age-related changes and individual differences. *Developmental neuropsychology* 28, 617-644.
- Hoogduin, K., Verdellen, C., Cath, D., 1997. Exposure and Response Prevention in the Treatment of Gilles de la Tourette's Syndrome: Four Case Studies. *Clinical psychology & psychotherapy* 4, 125-135.
- Houston, R.J., Schliez, N.J., 2018. Event-Related Potentials as Biomarkers of Behavior Change Mechanisms in Substance Use Disorder Treatment. *Biological Psychiatry: Cognitive Neuroscience and Neuroimaging* 3, 30-40.
- Hovik, K.T., Plessen, K.J., Cavanna, A.E., Skogli, E.W., Andersen, P.N., Øie, M., 2015. Cognition, emotion and behavior in children with Tourette's syndrome and children with ADHD-combined subtype—A two-year follow-up study. *PLoS ONE* 10.
- Howells, D., Georgiou-Karistianis, N., Bradshaw, J., 1998. The ability to orient attention in Gilles de la Tourette syndrome. *Behavioural neurology* 11, 205-209.
- Howson, A.L., Batth, S., Ilivitsky, V., Boisjoli, A., Jaworski, M., Mahoney, C., Knott, V.J., 2004. Clinical and attentional effects of acute nicotine treatment in Tourette's syndrome. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists* 19, 102-112.
- Hozo, S.P., Djulbegovic, B., Hozo, I., 2005. Estimating the mean and variance from the median, range, and the size of a sample. *BMC medical research methodology* 5, 13.
- Huckeba, W., Chapieski, L., Hiscock, M., Glaze, D., 2008. Arithmetic performance in children with Tourette syndrome: relative contribution of cognitive and attentional factors. *Journal of Clinical & Experimental Neuropsychology: Official Journal of the International Neuropsychological Society* 30, 410-420.
- Hultin, L., Rossini, P., Romani, G.L., Hogstedt, P., Tecchio, F., Pizzella, V., 1996. Neuromagnetic localization of the late component of the contingent negative variation. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 98, 435-448.
- Hum, K.M., Manassis, K., Lewis, M.D., 2013. Neurophysiological markers that predict and track treatment outcomes in childhood anxiety. *Journal of abnormal child psychology* 41, 1243-1255.

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.

Hyler, S.E., 1994. Personality Questionnaire PDQ-41. New York State Psychiatric Institute, New York.

Inai, A., Tochigi, M., Kuwabara, H., Nishimura, F., Kato, K., Eriguchi, Y., Shimada, T., Furukawa, M., Kawamura, Y., Sasaki, T., Kakiuchi, C., Kasai, K., Kano, Y., 2015. Analysis of SLITRK1 in Japanese patients with Tourette syndrome using a next-generation sequencer. *Psychiatric Genetics* 25, 256-258.

Itard, J.M.G., 1825. Mémoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion, de la préhension et de la voix. *Archives générales de médecine* 8, 385-407.

Itier, R.J., Taylor, M.J., 2004. Source analysis of the N170 to faces and objects. *Neuroreport* 15, 1261-1265.

Jackson, S.R., Parkinson, A., Jung, J., Ryan, S.E., Morgan, P.S., Hollis, C., Jackson, G.M., 2011. Compensatory neural reorganization in Tourette syndrome. *Curr Biol* 21, 580-585.

Jankovic, J., 1997. Tourette syndrome. Phenomenology and classification of tics. *Neurologic clinics* 15, 267-275.

Jeter, C.B., Patel, S.S., Morris, J.S., Chuang, A.Z., Butler, I.J., Sereno, A.B., 2015. Oculomotor executive function abnormalities with increased tic severity in Tourette syndrome. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines* 56, 193-202.

Ji, W.-D., Zhou, J.-X., Yang, C., Huang, X.-Q., Yao, J., Guo, T.-Y., Guo, L.-T., Liu, X.-H., 2010. The executive function in Han Chinese children with Tourette's syndrome and its association with the polymorphism of DRD4exonIII48bp VNTR. [The executive function in Han Chinese children with Tourette's syndrome and its association with the polymorphism of DRD4exonIII48bp VNTR.]. *Chinese Mental Health Journal* 24, 568-573.

Johannes, S., 1999. Evidence for changed recognition of emotionally charged words in patients with Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder. *Cogn Neuropsychiatry* 4, 37-53.

Johannes, S., Weber, A., Muller-Vahl, K.R., Kolbe, H., Dengler, R., Munte, T.F., 1997. Event-related brain potentials show changed attentional mechanisms in Gilles de la Tourette Syndrome. *Eur J Neurol* 4, 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 Neurol Scand* 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. *Eur J Neurol* 8, 253-260.

Johannes, S., Wieringa, B.M., Nager, W., Muller-Vahl, K.R., Dengler, R., Munte, T.F., 2002. Excessive action monitoring in Tourette syndrome. *J Neurol* 249, 961-966.

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 [correction of mechanisms] of frontal inhibition but dissimilar target evaluation processes. *Behav Neurol* 14, 9-17.

- Johnson, S.B., Blum, R.W., Giedd, J.N., 2009. Adolescent Maturity and the Brain: The Promise and Pitfalls of Neuroscience Research in Adolescent Health Policy. *The Journal of adolescent health : official publication of the Society for Adolescent Medicine* 45, 216-221.
- Johnstone, S.J., Dimoska, A., Smith, J.L., Barry, R.J., Pleffer, C.B., Chiswick, D., Clarke, A.R., 2007. The development of stop-signal and Go/Nogo response inhibition in children aged 7–12 years: Performance and event-related potential indices. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 63, 25-38.
- Jovic, N.J., Milovanovic, V., Knezevic, L., 1996. Neuropsychologic analysis of children with tics. *Psihijatrija Danas* 28, 397-410.
- Jung, J., Jackson, S.R., Parkinson, A., Jackson, G.M., 2013. Cognitive control over motor output in Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev*.
- Kalsi, N., Tambelli, R., Aceto, P., Lai, C., 2015. Are Motor Skills and Motor Inhibitions Impaired in Tourette Syndrome? A Review. *J* 9, 57-65.
- Kalsi, N., Tambelli, R., Altavilla, D., Trentini, C., Panunzi, S., Stanca, M., Aceto, P., Cardona, F., Lai, C., 2018. Neurophysiological correlate of emotional regulation in cognitive and motor deficits in Tourette's Syndrome. *World J Biol Psychiatry*, 1-35.
- Kanaan, A.S., Jakubovski, E., Müller-Vahl, K., 2017. Significant Tic Reduction in An Otherwise Treatment-Resistant Patient with Gilles de la Tourette Syndrome Following Treatment with Nabiximols. *Brain sciences* 7, 47.
- Karagiannidis, I., Rizzo, R., Tarnok, Z., Wolanczyk, T., Hebebrand, J., Nöthen, M.M., Lehmkuhl, G., Farkas, L., Nagy, P., Barta, C., Szymanska, U., Panteloglou, G., Miranda, D.M., Feng, Y., Sandor, P., Barr, C., TsgeneSee, Paschou, P., 2011. Replication of association between a SLITRK1 haplotype and Tourette Syndrome in a large sample of families. *Molecular psychiatry* 17, 665.
- Karp, B.I., Porter, S., Toro, C., Hallett, M., 1996. Simple motor tics may be preceded by a premotor potential. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 61, 103-106.
- Kathmann, N., Jonitz, L., Engel, R.R., 1990. Cognitive determinants of the postimperative negative variation. *Psychophysiology* 27, 256-263.
- Kertzman, S., Lowengrub, K., Aizer, A., Nahum, Z.B., Kotler, M., Dannon, P.N., 2006. Stroop performance in pathological gamblers. *Psychiatry Res* 142, 1-10.
- Keuthen, N.J., O'Sullivan, R.L., Ricciardi, J.N., Shera, D., Savage, C.R., Borgmann, A.S., Jenike, M.A., Baer, L., 1995. The Massachusetts General Hospital (MGH) Hairpulling Scale: 1. development and factor analyses. *Psychotherapy and psychosomatics* 64, 141-145.
- Khalifa, N., Dalan, M., Rydell, A.-M., 2010. Tourette syndrome in the general child population: cognitive functioning and self- perception. *Nordic journal of psychiatry* 64, 11-18.
- Khalifa, N., Eklund, S., 2017. Fine motor functioning and perception in children with Tourette Syndrome. *Journal of Childhood & Developmental Disorders* 3, 18.
- Khalifa, N., von Knorring, A.L., 2005. Tourette syndrome and other tic disorders in a total population of children: clinical assessment and background. *Acta paediatrica* 94, 1608-1614.

- Khalifa, N., von Knorring, A.L., 2006. Psychopathology in a Swedish population of school children with tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 45, 1346-1353.
- Kim, M.S., Kang, S.S., Youn, T., Kang, D.H., Kim, J.J., Kwon, J.S., 2003. Neuropsychological correlates of P300 abnormalities in patients with schizophrenia and obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Res* 123, 109-123.
- Kim, S., Greene, D.J., Bihun, E.C., Koller, J.M., Hampton, J.M., Acevedo, H., Reiersen, A.M., Schlaggar, B.L., Black, K.J., 2018. Transient Tics Aren't: Outcome of Recent-onset Tic Disorder at One Year OSF Preprints.
- Knight, T., Steeves, T., Day, L., Lowerison, M., Jette, N., Pringsheim, T., 2012. Prevalence of tic disorders: a systematic review and meta-analysis. *Pediatr Neurol* 47, 77-90.
- Kok, A., 1988. Overlap between P300 and movement-related-potentials: a response to Verleger. *Biological psychology* 27, 51-58.
- Kok, A., 2001. On the utility of P3 amplitude as a measure of processing capacity. *Psychophysiology* 38, 557-577.
- Konishi, S., Nakajima, K., Uchida, I., Kikyo, H., Kameyama, M., Miyashita, Y., 1999. Common inhibitory mechanism in human inferior prefrontal cortex revealed by event-related functional MRI. *Brain* 122 ( Pt 5), 981-991.
- Krause, D., Folkerts, M., Karch, S., Keeser, D., Chrobok, A.I., Zaudig, M., Hegerl, U., Juckel, G., Pogarell, O., 2015. Prediction of Treatment Outcome in Patients with Obsessive-Compulsive Disorder with Low-Resolution Brain Electromagnetic Tomography: A Prospective EEG Study. *Frontiers in psychology* 6, 1993.
- Kret, M.E., Bocanegra, B.R., 2016. Editorial: Adaptive Hot Cognition: How Emotion Drives Information Processing and Cognition Steers Affective Processing. *Frontiers in psychology* 7, 1920.
- Kringelbach, M.L., Jenkinson, N., Owen, S.L.F., Aziz, T.Z., 2007. Translational principles of deep brain stimulation. *Nature reviews. Neuroscience* 8, 623.
- Kropp, P., Kiewitt, A., Gobel, H., Vetter, P., Gerber, W.D., 2000. Reliability and stability of contingent negative variation. *Applied psychophysiology and biofeedback* 25, 33-41.
- Kutas, M., Federmeier, K.D., 2011. Thirty years and counting: Finding meaning in the N400 component of the event related brain potential (ERP). *Annual review of psychology* 62, 621-647.
- Kwon, H.J., Lim, W.S., Lim, M.H., Lee, S.J., Hyun, J.K., Chae, J.H., Paik, K.C., 2011. 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome. *Neuroscience letters* 492, 1-4.
- Lamprecht, F., Köhnke, C., Lempa, W., Sack, M., Matzke, M., Münte, T.F., 2004. Event-related potentials and EMDR treatment of post-traumatic stress disorder. *Neuroscience research* 49, 267-272.
- Landeros-Weisenberger, A., Mantovani, A., Motlagh, M.G., de Alvarenga, P.G., Katsovich, L., Leckman, J.F., Lisanby, S.H., 2015. Randomized Sham Controlled Double-blind Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Adults With Severe Tourette Syndrome. *Brain stimulation* 8, 574-581.
- Lange, F., Seer, C., Muller-Vahl, K., Kopp, B., 2017. Cognitive flexibility and its electrophysiological correlates in Gilles de la Tourette syndrome. *Developmental cognitive neuroscience* 27, 78-90.



- Langleben, D.D., Monterosso, J., Elman, I., Ash, B., Krikorian, G., Austin, G., 2006. Effect of methylphenidate on Stroop Color-Word task performance in children with attention deficit hyperactivity disorder. *Psychiatry Res* 141, 315-320.
- Lansbergen, M.M., Kenemans, J.L., van Engeland, H., 2007. Stroop interference and attention-deficit/hyperactivity disorder: a review and meta-analysis. *Neuropsychology* 21, 251-262.
- Lanser, J.B., Van Santen, W.H., Jennekens-Schinkel, A., Roos, R.A., 1993. Tourette's syndrome and right hemisphere dysfunction. *Br J Psychiatry* 163, 116-118.
- Lavoie, M.E., Imbriglio, T.V., Stip, E., O'Connor, K.P., 2011. Neurocognitive Changes Following Cognitive-Behavioral Treatment in Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorder. *Int J Cogn Ther* 4, 34-50.
- Lavoie, M.E., Leclerc, J., O'Connor, K.P., 2013. Bridging neuroscience and clinical psychology: cognitive behavioral and psychophysiological models in the evaluation and treatment of Gilles de la Tourette syndrome. *Neuropsychiatry* 3, 75-87.
- Lavoie, M.E., Thibault, G., Stip, E., O'Connor, K.P., 2007. Memory and executive functions in adults with Gilles de la Tourette syndrome and chronic tic disorder. *Cogn Neuropsychiatry* 12, 165-181.
- Lazzaro, I., Gordon, E., Whitmont, S., Meares, R., Clarke, S., 2001. The Modulation of Late Component Event Related Potentials by Pre-Stimulus EEG Theta Activity in ADHD. *Int J Neurosci* 107, 247-264.
- Le, K., Liu, L., Sun, M., Hu, L., Xiao, N., 2013. Transcranial magnetic stimulation at 1 Hertz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 20, 257-262.
- 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., Laverdure, A., Forget, J., O'Connor, K.P., Lavoie, M.E., 2010. Intervention spécialisée pour la gestion des épisodes explosifs auprès d'un enfant atteint du syndrome de Gilles de la Tourette et d'un trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité. *Journal de Thérapie Comportementale et Cognitive* 20, 104-111.
- Leclerc, J.B., O'Connor, K.P., J.-Nolin, G., Valois, P., Lavoie, M.E., 2016a. The Effect of a New Therapy for Children with Tics Targeting Underlying Cognitive, Behavioral, and Physiological Processes. *Frontiers in psychiatry* 7, 135.
- Leclerc, J.B., Valois, P., J.-Nolin, G., Bombardier, M., Ouellette, S., O'Connor, K.P., 2016b. A Therapy for Tics in Children Managing Underlying Processes: a Pilot Study. *Journal of developmental and physical disabilities* 28, 581-593.
- Lee, C.-C., Chou, I.C., Tsai, C.-H., Wang, T.-R., Li, T.-C., Tsai, F.-J., 2005. Dopamine Receptor D2 Gene Polymorphisms Are Associated in Taiwanese Children With Tourette Syndrome. *Pediatric Neurology* 33, 272-276.

- Lee, C.-H., Chiu, C.-C., Chiu, C.-H., Chang, C.-J., Tang, H.-S., 2009. Continuous performance test in drug-naïve patients with obsessive-compulsive disorder: A case-controlled study. *Psychiatry Research* 169, 183-185.
- Lichter, D.G., Jackson, L.A., 1996. Predictors of clonidine response in Tourette syndrome: implications and inferences. *J Child Neurol* 11, 93-97.
- Lin, Y.-J., Lai, M.-C., Gau, S.S.-F., 2012. Youths with ADHD with and without tic disorders: comorbid psychopathology, executive function and social adjustment. *Research in developmental disabilities* 33, 951-963.
- Linden, D.E., 2005. The P300: where in the brain is it produced and what does it tell us? *The Neuroscientist : a review journal bringing neurobiology, neurology and psychiatry* 11, 563-576.
- Logan, G.D., Schachar, R.J., Tannock, R., 1997. Impulsivity and Inhibitory Control. *Psychological science* 8, 60-64.
- Losier, B.J., McGrath, P.J., Klein, R.M., 1996. Error patterns on the continuous performance test in non-medicated and medicated samples of children with and without ADHD: a meta-analytic review. *J Child Psychol Psychiatry* 37, 971-987.
- Luck, S.J., 2005. *An Introduction to the Event-Related Potential Technique*. MIT Press, Cambridge.
- Lucke, I.M., Lin, C., Conteh, F., Federline, A., Sung, H., Specht, M., Grados, M.A., 2015. Continuous performance test in pediatric obsessive-compulsive disorder and tic disorders: the role of sustained attention. *CNS spectrums* 20, 479-489.
- Ludlow, A.K., Brown, R., Schulz, J., 2016. A qualitative exploration of the daily experiences and challenges faced by parents and caregivers of children with Tourette's syndrome. *Journal of health psychology* 23, 1790-1799.
- Mahone, E.M., Cirino, P.T., Cutting, L.E., Cerrone, P.M., Hagelthorn, K.M., Hiemenz, J.R., Singer, H.S., Denckla, M.B., 2002. Validity of the behavior rating inventory of executive function in children with ADHD and/or Tourette syndrome. *Archives of Clinical Neuropsychology* 17, 643-662.
- 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. *Journal of the International Neuropsychological Society* 7, 102-111.
- Makki, M.I., Behen, M., Bhatt, A., Wilson, B., Chugani, H.T., 2008. Microstructural abnormalities of striatum and thalamus in children with Tourette syndrome. *Mov Disord* 23, 2349-2356.
- Mantovani, A., Leckman, J.F., Grantz, H., King, R.A., Sporn, A.L., Lisanby, S.H., 2007. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation of the Supplementary Motor Area in the treatment of Tourette Syndrome: report of two cases. *Clin Neurophysiol* 118, 2314-2315.
- Mantovani, A., Lisanby, S.H., Pieraccini, F., Ulivelli, M., Castrogiovanni, P., Rossi, S., 2006. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *The international journal of neuropsychopharmacology / official scientific journal of the Collegium Internationale Neuropsychopharmacologicum* 9, 95-100.
- Margolis, A., Donkervoort, M., Kinsbourne, M., Peterson, B.S., 2006. Interhemispheric connectivity and executive functioning in adults with Tourette syndrome. *Neuropsychology* 20, 66-76.

- Marhe, R., van de Wetering, B.J.M., Franken, I.H.A., 2013. Error-Related Brain Activity Predicts Cocaine Use After Treatment at 3-Month Follow-up. *Biological Psychiatry* 73, 782-788.
- Marsh, R., Alexander, G.M., Packard, M.G., Zhu, H., Peterson, B.S., 2005. Perceptual-motor skill learning in Gilles de la Tourette syndrome. Evidence for multiple procedural learning and memory systems. *Neuropsychologia* 43, 1456-1465.
- 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.
- Martínez, A., Anllo-Vento, L., Sereno, M.I., Frank, L.R., Buxton, R.B., Dubowitz, D.J., Wong, E.C., Hinrichs, H., Heinze, H.J., Hillyard, S.A., 1999. Involvement of striate and extrastriate visual cortical areas in spatial attention. *Nat Neurosci* 2, 364.
- Mathews, C.A., Waller, J., Glidden, D., Lowe, T.L., Herrera, L.D., Budman, C.L., Erenberg, G., Naarden, A., Bruun, R.D., Freimer, N.B., Reus, V.I., 2004. Self injurious behaviour in Tourette syndrome: correlates with impulsivity and impulse control. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 75, 1149-1155.
- Matsuda, N., Kono, T., Nonaka, M., Shishikura, K., Konno, C., Kuwabara, H., Shimada, T., Kano, Y., 2012. Impact of obsessive-compulsive symptoms in Tourette's syndrome on neuropsychological performance. *Psychiatry and clinical neurosciences* 66, 195-202.
- Mazzone, L., Yu, S., Blair, C., Gunter, B.C., Wang, Z., Marsh, R., Peterson, B.S., 2010. An fMRI study of frontostriatal circuits during the inhibition of eye blinking in persons with Tourette syndrome. *Am J Psychiatry* 167, 341-349.
- McCairn, K.W., Bronfeld, M., Bebelovsky, K., Bar-Gad, I., 2009. The neurophysiological correlates of motor tics following focal striatal disinhibition. *Brain* 132, 2125-2138.
- McCairn, K.W., Iriki, A., Isoda, M., 2013. Global Dysrhythmia of Cerebro-Basal Ganglia–Cerebellar Networks Underlies Motor Tics following Striatal Disinhibition. *The Journal of Neuroscience* 33, 697-708.
- McCairn, K.W., Nagai, Y., Hori, Y., Ninomiya, T., Kikuchi, E., Lee, J.Y., Suhara, T., Iriki, A., Minamimoto, T., Takada, M., Isoda, M., Matsumoto, M., 2016. A Primary Role for Nucleus Accumbens and Related Limbic Network in Vocal Tics. *Neuron* 89, 300-307.
- McGuire, J.F., Lewin, A.B., Storch, E.A., 2014a. Enhancing exposure therapy for anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder and post-traumatic stress disorder. *Expert review of neurotherapeutics* 14, 893-910.
- McGuire, J.F., Piacentini, J., Brennan, E.A., Lewin, A.B., Murphy, T.K., Small, B.J., Storch, E.A., 2014b. A meta-analysis of behavior therapy for Tourette Syndrome. *Journal of psychiatric research* 50, 106-112.
- McGuire, J.F., Piacentini, J., Scahill, L., Woods, D.W., Villarreal, R., Wilhelm, S., Walkup, J.T., Peterson, A.L., 2015. Bothersome tics in patients with chronic tic disorders: Characteristics and individualized treatment response to behavior therapy. *Behav Res Ther* 70, 56-63.
- McGuire, J.F., Ung, D., Selles, R.R., Rahman, O., Lewin, A.B., Murphy, T.K., Storch, E.A., 2014c. Treating trichotillomania: a meta-analysis of treatment effects and moderators for behavior therapy and serotonin reuptake inhibitors. *Journal of psychiatric research* 58, 76-83.
- McKeon, J.M., Livingston, S.C., Reed, A., Hosey, R.G., Black, W.S., Bush, H.M., 2013. Trends in concussion return-to-play timelines among high school athletes from 2007 through 2009. *Journal of athletic training* 48, 836-843.

- Meige, H., Feindel, E.C.L., 1902. Les tics et leur traitement. Masson et Cie, Paris.
- Metzler, C., Parkin, A.J., 2000. Reversed negative priming following frontal lobe lesions. *Neuropsychologia* 38, 363-379.
- Miller, A.M., Bansal, R., Hao, X., Sanchez-Pena, J.P., Sobel, L.J., Liu, J., Xu, D., Zhu, H., Chakravarty, M.M., Durkin, K., Ivanov, I., Plessen, K.J., Kellendonk, C.B., Peterson, B.S., 2010. Enlargement of thalamic nuclei in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 67, 955-964.
- Miller, J., Hackley, S.A., 1992. Electrophysiological evidence for temporal overlap among contingent mental processes. *Journal of experimental psychology. General* 121, 195-209.
- Millierey, M., Bouvard, M., Aupetit, J., Cottraux, J., 2000. Sustained attention in patients with obsessive-compulsive disorder: a controlled study. *Psychiatry Res* 96, 199-209.
- Mink, J.W., 2006. Neurobiology of basal ganglia and Tourette syndrome: basal ganglia circuits and thalamocortical outputs. *Adv Neurol* 99, 89-98.
- Miranda, M.C., Barbosa, T., Muszkat, M., Rodrigues, C.C., Sinnes, E.G., Coelho, L.F.S., Rizzuti, S., Palma, S.M.M., Bueno, O.F.A., 2012. Performance patterns in Conners' CPT among children with attention deficit hyperactivity disorder and dyslexia. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 70, 91-96.
- 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.
- Moeller, F.G., Hasan, K.M., Steinberg, J.L., Kramer, L.A., Dougherty, D.M., Santos, R.M., Valdes, I., Swann, A.C., Barratt, E.S., Narayana, P.A., 2005. Reduced anterior corpus callosum white matter integrity is related to increased impulsivity and reduced discriminability in cocaine-dependent subjects: diffusion tensor imaging. *Neuropsychopharmacology* 30, 610-617.
- Moher, D., Liberati, A., Tetzlaff, J., Altman, D.G., Prisma Group, 2009. Preferred reporting items for systematic reviews and meta-analyses: the PRISMA statement. *PLoS medicine* 6, e1000097.
- Moore, A., Malinowski, P., 2009. Meditation, mindfulness and cognitive flexibility. *Consciousness and cognition* 18, 176-186.
- Morand-Beaulieu, S., Grot, S., Lavoie, J., Leclerc, J.B., Luck, D., Lavoie, M.E., 2017a. The puzzling question of inhibitory control in Tourette syndrome: A meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev* 80, 240-262.
- Morand-Beaulieu, S., Leclerc, J.B., accepté. Syndrome de Gilles de la Tourette: défis de la recherche pour améliorer la pratique clinique. *Encephale*.
- Morand-Beaulieu, S., Leclerc, J.B., Valois, P., Lavoie, M.E., O'Connor, K.P., Gauthier, B., 2017b. A Review of the Neuropsychological Dimensions of Tourette Syndrome. *Brain sciences* 7.
- Morand-Beaulieu, S., O'Connor, K.P., Blanchet, P.J., Lavoie, M.E., 2018. Electrophysiological predictors of cognitive-behavioral therapy outcome in tic disorders. *Journal of psychiatric research* 105, 113-122.
- Morand-Beaulieu, S., O'Connor, K.P., Richard, M., Sauve, G., Leclerc, J.B., Blanchet, P.J., Lavoie, M.E., 2016. The Impact of a Cognitive-Behavioral Therapy on Event-Related Potentials in Patients with Tic Disorders or Body-Focused Repetitive Behaviors. *Frontiers in psychiatry* 7, 81.

- Morand-Beaulieu, S., O'Connor, K.P., Sauvé, G., Blanchet, P.J., Lavoie, M.E., 2015. Cognitive-behavioral therapy induces sensorimotor and specific electrocortical changes in chronic tic and Tourette's disorder. *Neuropsychologia* 79, Part B, 310-321.
- 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.
- Moreno-Alcázar, A., Treen, D., Valiente-Gómez, A., Sio-Eroles, A., Pérez, V., Amann, B.L., Radua, J., 2017. Efficacy of Eye Movement Desensitization and Reprocessing in Children and Adolescent with Post-traumatic Stress Disorder: A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Frontiers in psychology* 8, 1750.
- Mostofsky, S.H., Simmonds, D.J., 2008. Response inhibition and response selection: two sides of the same coin. *J Cogn Neurosci* 20, 751-761.
- Mrakic-Sposta, S., Marceglia, S., Mameli, F., Dilena, R., Tadini, L., Priori, A., 2008. Transcranial direct current stimulation in two patients with Tourette syndrome. *Mov Disord* 23, 2259-2261.
- Muller-Vahl, K.R., 2013. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behav Neurol* 27, 119-124.
- Muller-Vahl, K.R., Kaufmann, J., Grosskreutz, J., Dengler, R., Emrich, H.M., Peschel, T., 2009. Prefrontal and anterior cingulate cortex abnormalities in Tourette Syndrome: evidence from voxel-based morphometry and magnetization transfer imaging. *BMC Neurosci* 10, 47.
- Muller-Vahl, K.R., Loeber, G., Kotsiari, A., Muller-Engling, L., Frieling, H., 2017. Gilles de la Tourette syndrome is associated with hypermethylation of the dopamine D2 receptor gene. *Journal of psychiatric research* 86, 1-8.
- Muller, S.V., Johannes, S., Wieringa, B., Weber, A., Muller-Vahl, K., Matzke, M., Kolbe, H., Dengler, R., Munte, T.F., 2003. Disturbed monitoring and response inhibition in patients with Gilles de la Tourette syndrome and co-morbid obsessive compulsive disorder. *Behav Neurol* 14, 29-37.
- Munchau, A., Bloem, B.R., Thilo, K.V., Trimble, M.R., Rothwell, J.C., Robertson, M.M., 2002. Repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome. *Neurology* 59, 1789-1791.
- Naatanen, R., 2000. Mismatch negativity (MMN): perspectives for application. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 37, 3-10.
- Neri, V., Silvestri, P.R., Cardona, F., 2017. Comment on: Tics in the Pediatric Population: Pragmatic Management. *Movement Disorders Clinical Practice*, 1-2.
- Neuner, I., Arrubla, J., Ehlen, C., Janouschek, H., Nordt, C., Fimm, B., Schneider, F., Shah, N.J., Kawohl, W., 2012. Fine motor skills in adult Tourette patients are task-dependent. *BMC neurology* 12, 120.
- O'Connor, K., Lavoie, M., Blanchet, P., St-Pierre-Delorme, M.E., 2016a. Evaluation of a cognitive psychophysiological model for management of tic disorders: an open trial. *Br J Psychiatry* 209, 76-83.
- O'Connor, K., Lavoie, M.E., Robert, M., 2001a. Preparation and motor potentials in chronic tic and Tourette syndromes. *Brain Cogn* 46, 224-226.
- O'Connor, K., St-Pierre-Delorme, M.E., Leclerc, J., Lavoie, M., Blais, M.T., 2014. Meta-cognitions in tourette syndrome, tic disorders, and body-focused repetitive disorder. *Can J Psychiatry* 59, 417-425.

- O'Connor, K.P., 2002. A cognitive-behavioral/psychophysiological model of tic disorders. *Behav Res Ther* 40, 1113-1142.
- O'Connor, K.P., Brault, M., Robillard, S., Loiseau, J., Borgeat, F., Stip, E., 2001b. 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., Laverdure, A., Taillon, A., Stip, E., Borgeat, F., Lavoie, M., 2009. Cognitive behavioral management of Tourette's syndrome and chronic tic disorder in medicated and unmedicated samples. *Behav Res Ther* 47, 1090-1095.
- O'Connor, K.P., Lavoie, M.E., Blanchet, P.J., St-Pierre-Delorme, M.E., 2016b. Evaluation of a cognitive psychophysiological model for management of tic disorders: an open trial. *Br J Psychiatry* 209, 76-83.
- O'Connor, K.P., Lavoie, M.E., Robert, M., Stip, E., Borgeat, F., 2005. Brain-behavior relations during motor processing in chronic tic and habit disorder. *Cogn Behav Neurol* 18, 79-88.
- O'Connor, K.P., Lavoie, M.E., Schoendorff, B., 2017. *Managing Tic and Habit Disorders: A Cognitive Psychophysiological Treatment Approach with Acceptance Strategies*. Wiley Blackwell, Chichester, UK.
- O'Connor, K.P., Lavoie, M.E., Stip, E., Borgeat, F., Laverdure, A., 2008. Cognitive-behaviour therapy and skilled motor performance in adults with chronic tic disorder. *Neuropsychological rehabilitation* 18, 45-64.
- O'Rourke, J.A., Scharf, J.M., Yu, D., Pauls, D.L., 2009. The genetics of Tourette syndrome: a review. *J Psychosom Res* 67, 533-545.
- Oades, R.D., 2000. Differential measures of 'sustained attention' in children with attention-deficit/hyperactivity or tic disorders: relations to monoamine metabolism. *Psychiatry Research* 93, 165-178.
- 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.
- Obeso, J.A., Rothwell, J.C., Marsden, C.D., 1981. Simple tics in Gilles de la Tourette's syndrome are not prefaced by a normal premovement EEG potential. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 44, 735-738.
- Oosterlaan, J., Logan, G.D., Sergeant, J.A., 1998. Response inhibition in AD/HD, CD, comorbid AD/HD + CD, anxious, and control children: a meta-analysis of studies with the stop task. *J Child Psychol Psychiatry* 39, 411-425.
- Osterrieth, P.A., 1944. Le test de copie d'une figure complexe; contribution à l'étude de la perception et de la mémoire. [Test of copying a complex figure; contribution to the study of perception and memory.]. *Archives de Psychologie* 30, 206-356.
- Owen, A.M., 1997. Cognitive planning in humans: neuropsychological, neuroanatomical and neuropharmacological perspectives. *Progress in neurobiology* 53, 431-450.
- Ozomaro, U., Cai, G., Kajiwara, Y., Yoon, S., Makarov, V., Delorme, R., Betancur, C., Ruhrmann, S., Falkai, P., Grabe, H.J., Maier, W., Wagner, M., Lennertz, L., Moessner, R., Murphy, D.L., Buxbaum, J.D., Züchner, S., Grice, D.E., 2013. Characterization of SLITRK1 Variation in Obsessive-Compulsive Disorder. *PLOS ONE* 8, e70376.

- Ozonoff, S., Jensen, J., 1999. Brief report: specific executive function profiles in three neurodevelopmental disorders. *J Autism Dev Disord* 29, 171-177.
- Ozonoff, S., Strayer, D.L., McMahon, W.M., Filloux, F., 1994. Executive function abilities in autism and Tourette syndrome: an information processing approach. *Journal of Child Psychology & Psychiatry & Allied Disciplines* 35, 1015-1032.
- Packer, L.E., 2005. Tic-related school problems: impact on functioning, accommodations, and interventions. *Behavior modification* 29, 876-899.
- Palminteri, S., Lebreton, M., Worbe, Y., Grabli, D., Hartmann, A., Pessiglione, M., 2009. Pharmacological modulation of subliminal learning in Parkinson's and Tourette's syndromes. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 106, 19179-19184.
- Palminteri, S., Lebreton, M., Worbe, Y., Hartmann, A., Lehericy, S., Vidailhet, M., Grabli, D., Pessiglione, M., 2011. Dopamine-dependent reinforcement of motor skill learning: evidence from Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 134, 2287-2301.
- Palumbo, D., Kurlan, R., 2007. Complex obsessive compulsive and impulsive symptoms in Tourette's syndrome. *Neuropsychiatric disease and treatment* 3, 687-693.
- Parvaz, M.A., Moeller, S.J., Malaker, P., Sinha, R., Alia-Klein, N., Goldstein, R.Z., 2017. Abstinence reverses EEG-indexed attention bias between drug-related and pleasant stimuli in cocaine-addicted individuals. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN* 42, 78-86.
- Paschou, P., Fernandez, T.V., Sharp, F., Heiman, G.A., Hoekstra, P.J., 2013. Genetic susceptibility and neurotransmitters in Tourette syndrome. *International review of neurobiology* 112, 155-177.
- Penn, D.L., Corrigan, P.W., Bentall, R.P., Racenstein, J.M., Newman, L., 1997. Social cognition in schizophrenia. *Psychological bulletin* 121, 114-132.
- Peterson, B.S., Choi, H.A., Hao, X., Amat, J.A., Zhu, H., Whiteman, R., Liu, J., Xu, D., Bansal, R., 2007. Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 64, 1281-1291.
- Peterson, B.S., Pine, D.S., Cohen, P., Brook, J.S., 2001. Prospective, longitudinal study of tic, obsessive-compulsive, and attention-deficit/hyperactivity disorders in an epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 40, 685-695.
- 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.
- Petrucio, V., Bodmer, B., Brandt, V.C., Baumung, L., Roessner, V., Munchau, A., Beste, C., 2018. Altered perception-action binding modulates inhibitory control in Gilles de la Tourette syndrome. *J Child Psychol Psychiatry*.
- Piacentini, J., Woods, D.W., Scahill, L., Wilhelm, S., Peterson, A.L., Chang, S., Ginsburg, G.S., Deckersbach, T., Dziura, J., Levi-Pearl, S., Walkup, J.T., 2010. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 303, 1929-1937.

- Plessen, K.J., Lundervold, A., Grüner, R., Hammar, Å., Lundervold, A., Peterson, B.S., Hugdahl, K., 2007. Functional brain asymmetry, attentional modulation, and interhemispheric transfer in boys with Tourette syndrome. *Neuropsychologia* 45, 767-774.
- Polich, J., 2007. Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 118, 2128-2148.
- Polyanska, L., Critchley, H.D., Rae, C.L., 2017. Centrality of prefrontal and motor preparation cortices to Tourette Syndrome revealed by meta-analysis of task-based neuroimaging studies. *NeuroImage : Clinical* 16, 257-267.
- Pontifex, M.B., Scudder, M.R., Brown, M.L., O'Leary, K.C., Wu, C.T., Themanson, J.R., Hillman, C.H., 2010. On the number of trials necessary for stabilization of error-related brain activity across the life span. *Psychophysiology* 47, 767-773.
- Posamentier, M.T., Abdi, H., 2003. Processing faces and facial expressions. *Neuropsychology review* 13, 113-143.
- Potts, G.F., Patel, S.H., Azzam, P.N., 2004. Impact of instructed relevance on the visual ERP. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 52, 197-209.
- Potts, G.F., Tucker, D.M., 2001. Frontal evaluation and posterior representation in target detection. *Brain Res Cogn Brain Res* 11, 147-156.
- Praamstra, P., Schmitz, F., Freund, H.J., Schnitzler, A., 1999. Magneto-encephalographic correlates of the lateralized readiness potential. *Brain Res Cogn Brain Res* 8, 77-85.
- Pringsheim, T., Doja, A., Gorman, D., McKinlay, D., Day, L., Billingham, L., Carroll, A., Dion, Y., Luscombe, S., Steeves, T., Sandor, P., 2012. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. *Can J Psychiatry* 57, 133-143.
- Pringsheim, T., Marras, C., 2009. Pimozide for tics in Tourette's syndrome. *Cochrane database of systematic reviews*, Cd006996.
- Pringsheim, T., Okun, M.S., Müller-Vahl, K., Martino, D., Jankovic, J., Cavanna, A.E., Woods, D.W., Robinson, M., Jarvie, E., Roessner, V., Oskoui, M., Holler-Managan, Y., Piacentini, J., 2019. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurology* 92, 896.
- Rae, C.L., Polyanska, L., Gould van Praag, C.D., Parkinson, J., Bouyagoub, S., Nagai, Y., Seth, A.K., Harrison, N.A., Garfinkel, S.N., Critchley, H.D., 2018. Face perception enhances insula and motor network reactivity in Tourette syndrome. *Brain* 141, 3249-3261.
- Rajagopal, S., Seri, Cavanna, A.E., 2013. Premonitory urges and sensorimotor processing in Tourette syndrome. *Behav Neurol* 27, 65-73.
- Randolph, C., Hyde, T.M., Gold, J.M., Goldberg, T.E., Weinberger, D.R., 1993. Tourette's syndrome in monozygotic twins. Relationship of tic severity to neuropsychological function. *Arch Neurol* 50, 725-728.
- Rasmussen, C., Soleimani, M., Carroll, A., Hodlevskyy, O., 2009. Neuropsychological functioning in children with Tourette syndrome (TS). *Journal of the Canadian Academy of Child & Adolescent Psychiatry* 18, 307-315.



- Rebai, M., Bernard, C., Lannou, J., 1997. The Stroop's test evokes a negative brain potential, the N400. *Int J Neurosci* 91, 85-94.
- Rektor, I., 2002. Scalp-recorded Bereitschaftspotential is the result of the activity of cortical and subcortical generators--a hypothesis. *Clin Neurophysiol* 113, 1998-2005.
- Requin, J., Riehle, A., 1995. Neural correlates of partial transmission of sensorimotor information in the cerebral cortex. *Acta psychologica* 90, 81-95.
- Rey, A., 1941. L'examen psychologique dans les cas d'encéphalopathie traumatique. (Les problèmes.). *Archives de Psychologie* 28, 215-285.
- Rey, A., 1964. L'examen clinique en psychologie. Presses universitaires de France, Paris, France.
- Riccio, C.A., Reynolds, C.R., Lowe, P., Moore, J.J., 2002. The continuous performance test: a window on the neural substrates for attention? *Archives of Clinical Neuropsychology* 17, 235-272.
- Riccio, C.A., Waldrop, J.J., Reynolds, C.R., Lowe, P., 2001. Effects of stimulants on the continuous performance test (CPT): implications for CPT use and interpretation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 13, 326-335.
- Ridderinkhof, K.R., van den Wildenberg, W.P., Wijnen, J., Burle, B., 2004. Response Inhibition in Conflict Tasks Is Revealed in Delta Plots, in: Posner, M.I. (Ed.), *Cognitive neuroscience of attention*. Guilford Press, New York, Ny, pp. 369-377.
- Ripoll, L.H., 2013. Psychopharmacologic treatment of borderline personality disorder. *Dialogues in clinical neuroscience* 15, 213-224.
- Rivera-Navarro, J., Cubo, E., Almazán, J., 2014. The Impact of Tourette's Syndrome in the School and the Family: Perspectives from Three Stakeholder Groups. *International Journal for the Advancement of Counselling* 36, 96-113.
- Rizzo, R., Gulisano, M., Pellico, A., Cali, P.V., Curatolo, P., 2014. Tourette Syndrome and Comorbid Conditions: A Spectrum of Different Severities and Complexities. *J Child Neurol*.
- Rizzo, R., Pellico, A., Silvestri, P.R., Chiarotti, F., Cardona, F., 2018. A Randomized Controlled Trial Comparing Behavioral, Educational, and Pharmacological Treatments in Youths With Chronic Tic Disorder or Tourette Syndrome. *Frontiers in psychiatry* 9.
- Robertson, M.M., 2008. The prevalence and epidemiology of Gilles de la Tourette syndrome. Part 1: the epidemiological and prevalence studies. *J Psychosom Res* 65, 461-472.
- Robertson, M.M., 2012. The Gilles de la Tourette syndrome: the current status. *Archives of disease in childhood. Education and practice edition* 97, 166-175.
- Robertson, M.M., Eapen, V., Singer, H.S., Martino, D., Scharf, J.M., Paschou, P., Roessner, V., Woods, D.W., Hariz, M., Mathews, C.A., Črnčec, R., Leckman, J.F., 2017. Gilles de la Tourette syndrome. *Nature Reviews Disease Primers* 3, 16097.
- Rodgers, R., Callahan, S., Chabrol, H., 2004. [Revision of the translation of certain items in the French version of PDQ-4 (Personality Diagnostic Questionnaire, Hyler, 1994)]. *Encephale* 30, 408-409.
- Roessner, V., Albrecht, B., Dechent, P., Baudewig, J., Rothenberger, A., 2008a. Normal response inhibition in boys with Tourette syndrome. *Behav Brain Funct* 4, 29.

Roessner, V., Banaschewski, T., Fillmer-Otte, A., Becker, A., Albrecht, B., Uebel, H., Sergeant, J., Tannock, R., Rothenberger, A., 2008b. Color perception deficits in co-existing attention-deficit/hyperactivity disorder and chronic tic disorders. *J Neural Transm* 115, 235-239.

Roessner, V., Becker, A., Banaschewski, T., Rothenberger, A., 2007. Executive functions in children with chronic tic disorders with/without ADHD: New insights. *European Child & Adolescent Psychiatry* 16, 36-44.

Roessner, V., Wittfoth, M., August, J.M., Rothenberger, A., Baudewig, J., Dechent, P., 2013. Finger tapping-related activation differences in treatment-naive pediatric Tourette syndrome: a comparison of the preferred and nonpreferred hand. *J Child Psychol Psychiatry* 54, 273-279.

Ross, D.E., Buchanan, R.W., Lahti, A.C., Medoff, D., Bartko, J.J., Compton, A.D., Thaker, G.K., 1998. The relationship between smooth pursuit eye movements and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Schizophrenia research* 31, 141-150.

Rossion, B., Jacques, C., 2008. Does physical interstimulus variance account for early electrophysiological face sensitive responses in the human brain? Ten lessons on the N170. *NeuroImage* 39, 1959-1979.

Rothenberger, A., Banaschewski, T., Heinrich, H., Moll, G.H., Schmidt, M.H., van't Klooster, B., 2000. Comorbidity in ADHD-children: effects of coexisting conduct disorder or tic disorder on event-related brain potentials in an auditory selective-attention task. *European archives of psychiatry and clinical neuroscience* 250, 101-110.

Rubia, K., Oosterlaan, J., Sergeant, J.A., Brandeis, D., v. Leeuwen, T., 1998. Inhibitory dysfunction in hyperactive boys. *Behavioural Brain Research* 94, 25-32.

Salisbury, D.F., Rutherford, B., Shenton, M.E., McCarley, R.W., 2001. Button-pressing affects P300 amplitude and scalp topography. *Clin Neurophysiol* 112, 1676-1684.

Sallee, F.R., Sethuraman, G., Rock, C.M., 1994. Effects of pimozide on cognition in children with Tourette syndrome: interaction with comorbid attention deficit hyperactivity disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 90, 4-9.

Salthouse, T.A., 2010. Is Flanker-Based Inhibition Related to Age? Identifying specific influences of individual differences on neurocognitive variables. *Brain and cognition* 73, 51-61.

Salvador, A., Worbe, Y., Delorme, C., Coricelli, G., Gaillard, R., Robbins, T.W., Hartmann, A., Palminteri, S., 2017. Specific effect of a dopamine partial agonist on counterfactual learning: evidence from Gilles de la Tourette syndrome. *Scientific reports* 7, 6292-6292.

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.

Sauvé, G., Morand-Beaulieu, S., O'Connor, K.P., Blanchet, P.J., Lavoie, M.E., 2017. P300 Source Localization Contrasts in Body-Focused Repetitive Behaviors and Tic Disorders. *Brain sciences* 7.

Scahill, L., Erenberg, G., Berlin, C.M., Jr., Budman, C., Coffey, B.J., Jankovic, J., Kiessling, L., King, R.A., Kurlan, R., Lang, A., Mink, J., Murphy, T., Zinner, S., Walkup, J., Tourette Syndrome Association Medical Advisory Board: Practice, C., 2006. Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx : the journal of the American Society for Experimental NeuroTherapeutics* 3, 192-206.

- Scahill, L., Woods, D.W., Himle, M.B., Peterson, A.L., Wilhelm, S., Piacentini, J.C., McNaught, K., Walkup, J.T., Mink, J.W., 2013. Current controversies on the role of behavior therapy in Tourette syndrome. *Mov Disord* 28, 1179-1183.
- Scharf, J.M., Miller, L.L., Mathews, C.A., Ben-Shlomo, Y., 2012. Prevalence of Tourette syndrome and chronic tics in the population-based Avon longitudinal study of parents and children cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 51, 192-201 e195.
- Scheres, A., Oosterlaan, J., Geurts, H., Morein-Zamir, S., Meiran, N., Schut, H., Vlasveld, L., Sergeant, J.A., 2004. Executive functioning in boys with ADHD: primarily an inhibition deficit? *Archives of Clinical Neuropsychology* 19, 569-594.
- Schmidt, M., 1996. *Rey Auditory and Verbal Learning Test: A handbook*. Western Psychological Services, Los Angeles, CA.
- Schoenberg, M.R., Maddux, B.N., Riley, D.E., Whitney, C.M., Ogrocki, P.K., Gould, D., Maciunas, R.J., 2015. Five-months-postoperative neuropsychological outcome from a pilot prospective randomized clinical trial of thalamic deep brain stimulation for Tourette syndrome. *Neuromodulation : journal of the International Neuromodulation Society* 18, 97-104.
- Schuerholz, L.J., Baumgardner, T.L., Singer, H.S., Reiss, A.L., Denckla, M.B., 1996. Neuropsychological status of children with Tourette's syndrome with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Neurology* 46, 958-965.
- Schuerholz, L.J., Singer, H.S., Denckla, M.B., 1998. Gender study of neuropsychological and neuromotor function in children with Tourette syndrome with and without attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology* 13, 277-282.
- Schuller, T., Gruendler, T.O.J., Huster, R., Baldermann, J.C., Huys, D., Ullsperger, M., Kuhn, J., 2018. Altered electrophysiological correlates of motor inhibition and performance monitoring in Tourette's syndrome. *Clin Neurophysiol* 129, 1866-1872.
- Schultz, R.T., Carter, A.S., Gladstone, M., Scahill, L., Leckman, J.F., Peterson, B.S., Zhang, H., Cohen, D.J., Pauls, D., 1998. Visual-motor integration functioning in children with Tourette syndrome. *Neuropsychology* 12, 134-145.
- Seignot, J.N., 1961. [A case of tic of Gilles de la Tourette cured by R 1625]. *Annales medico-psychologiques* 119(1), 578-579.
- Semrud-Clikeman, M., Kutz, A., 2005. Attention, in: Lee, S.W. (Ed.), *Encyclopedia of School Psychology*. SAGE Publications, Inc., Thousand Oaks, CA, pp. 29-32.
- Senderecka, M., Grabowska, A., Gerc, K., Szewczyk, J., Chmylak, R., 2012. Event-related potentials in children with attention deficit hyperactivity disorder: an investigation using an auditory oddball task. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 85, 106-115.
- 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.
- Shalev, L., Davidesco, I., Mevorach, C., Goelman, G., 2009. Disentangling selective from orienting of attention. *Journal of vision* 9, 83.

- Shao, Z., Janse, E., Visser, K., Meyer, A.S., 2014. What do verbal fluency tasks measure? Predictors of verbal fluency performance in older adults. *Frontiers in psychology* 5, 772.
- Shapiro, A.K., Shapiro, E., 1968. Treatment of Gilles de la Tourette's Syndrome with haloperidol. *Br J Psychiatry* 114, 345-350.
- Sharma, A., Kraus, N., J. McGee, T., Nicol, T.G., 1997. Developmental changes in P1 and N1 central auditory responses elicited by consonant-vowel syllables. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 104, 540-545.
- Shephard, E., Jackson, G.M., Groom, M.J., 2016a. The effects of co-occurring ADHD symptoms on electrophysiological correlates of cognitive control in young people with Tourette syndrome. *Journal of neuropsychology* 10, 223-238.
- Shephard, E., Jackson, G.M., Groom, M.J., 2016b. Electrophysiological correlates of reinforcement learning in young people with Tourette syndrome with and without co-occurring ADHD symptoms. *International journal of developmental neuroscience : the official journal of the International Society for Developmental Neuroscience* 51, 17-27.
- 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.
- Shibata, T., Nishijo, H., Tamura, R., Miyamoto, K., Eifuku, S., Endo, S., Ono, T., 2002. Generators of visual evoked potentials for faces and eyes in the human brain as determined by dipole localization. *Brain topography* 15, 51-63.
- Shin, M.-S., Kim, Y.-H., Cho, S.-C., Kim, B.-N., 2003. Neuropsychologic characteristics of children with attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD), learning disorder, and tic disorder on the Rey-Osterreith Complex Figure. *Journal of Child Neurology* 18, 835-844.
- Shin, M.S., Chung, S.J., Hong, K.E., 2001. Comparative study of the behavioral and neuropsychologic characteristics of tic disorder with or without attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Journal of Child Neurology* 16, 719-726.
- Shucard, D.W., Benedict, R.H., Tekok-Kilic, A., Lichter, D.G., 1997. Slowed reaction time during a continuous performance test in children with Tourette's syndrome. *Neuropsychology* 11, 147-155.
- 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.
- Siniatchkin, M., Kuppe, A., 2011. Neurophysiological determinants of tic severity in children with chronic motor tic disorder. *Applied psychophysiology and biofeedback* 36, 121-127.
- Snorrason, I., Ricketts, E.J., Flessner, C.A., Franklin, M.E., Stein, D.J., Woods, D.W., 2012. Skin picking disorder is associated with other body-focused repetitive behaviors: findings from an internet study. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 24, 292-299.
- Sowell, E.R., Kan, E., Yoshii, J., Thompson, P.M., Bansal, R., Xu, D., Toga, A.W., Peterson, B.S., 2008. Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome. *Nat Neurosci* 11, 637-639.
- Sowell, E.R., Thompson, P.M., Holmes, C.J., Jernigan, T.L., Toga, A.W., 1999. In vivo evidence for post-adolescent brain maturation in frontal and striatal regions. *Nat Neurosci* 2, 859-861.

- Spohn, H.E., Coyne, L., Spray, J., 1988. The effect of neuroleptics and tardive dyskinesia on smooth-pursuit eye movement in chronic schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 45, 833-840.
- Squire, L.R., 2009. The Legacy of Patient H.M. for Neuroscience. *Neuron* 61, 6-9.
- Stahl, C., Voss, A., Schmitz, F., Nuszbaum, M., Tuscher, O., Lieb, K., Klauer, K.C., 2014. Behavioral components of impulsivity. *Journal of experimental psychology. General* 143, 850-886.
- Stange, J.P., MacNamara, A., Barnas, O., Kennedy, A.E., Hajcak, G., Phan, K.L., Klumpp, H., 2017a. Neural markers of attention to aversive pictures predict response to cognitive behavioral therapy in anxiety and depression. *Biological psychology* 123, 269-277.
- Stange, J.P., MacNamara, A., Kennedy, A.E., Hajcak, G., Phan, K.L., Klumpp, H., 2017b. Brain-behavioral adaptability predicts response to cognitive behavioral therapy for emotional disorders: A person-centered event-related potential study. *Neuropsychologia*.
- Starcevic, V., 2015. Trichotillomania: Impulsive, compulsive or both? *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 49, 660-661.
- Stebbins, G.T., Singh, J., Weiner, J., Wilson, R.S., Goetz, C.G., Gabrieli, J.D.E., 1995. Selective impairments of memory functioning in unmedicated adults with Gilles de la Tourette's syndrome. *Neuropsychology* 9, 329-337.
- Steffl, M.E., 1984. Mental health needs associated with Tourette syndrome. *American journal of public health* 74, 1310-1313.
- Stein, D.J., Flessner, C.A., Franklin, M., Keuthen, N.J., Lochner, C., Woods, D.W., 2008. Is trichotillomania a stereotypic movement disorder? An analysis of body-focused repetitive behaviors in people with hair-pulling. *Annals of clinical psychiatry : official journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists* 20, 194-198.
- Stein, D.J., Zohar, J.H., Simeon, D., 2002. Compulsive and impulsive aspects of self-injurious behavior, in: Davis, K.L., Charney, D., Coyle, J.T., Nemeroff, C. (Eds.), *Neuropsychopharmacology: the fifth generation of progress*. Lippincott Williams Wilkins, Philadelphia, PA, pp. 1743–1757.
- Stephens, R.J., Sandor, P., 1999. Aggressive behaviour in children with Tourette syndrome and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and obsessive-compulsive disorder. *Can J Psychiatry* 44, 1036-1042.
- Stern, E., Silbersweig, D.A., Chee, K.Y., Holmes, A., Robertson, M.M., Trimble, M., Frith, C.D., Frackowiak, R.S., Dolan, R.J., 2000. A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 57, 741-748.
- Stern, E.R., Blair, C., Peterson, B.S., 2008. Inhibitory deficits in Tourette's syndrome. *Dev Psychobiol* 50, 9-18.
- Stewart, S.B., Greene, D.J., Lessov-Schlaggar, C.N., Church, J.A., Schlaggar, B.L., 2015. Clinical correlates of parenting stress in children with Tourette syndrome and in typically developing children. *The Journal of pediatrics* 166, 1297-1302.e1293.
- Sukhodolsky, D.G., Landeros-Weisenberger, A., Scahill, L., Leckman, J.F., Schultz, R.T., 2010. Neuropsychological functioning in children with Tourette syndrome with and without attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 49, 1155-1164.

- Sukhodolsky, D.G., Scahill, L., Zhang, H., Peterson, B.S., King, R.A., Lombroso, P.J., Katsovich, L., Findley, D., Leckman, J.F., 2003. Disruptive behavior in children with Tourette's syndrome: association with ADHD comorbidity, tic severity, and functional impairment. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 42, 98-105.
- Sukhodolsky, D.G., Woods, D.W., Piacentini, J., Wilhelm, S., Peterson, A.L., Katsovich, L., Dziura, J., Walkup, J.T., Scahill, L., 2017. Moderators and predictors of response to behavior therapy for tics in Tourette syndrome. *Neurology* 88, 1029-1036.
- Surwillo, W.W., 1981. Cortical evoked potentials in Gilles de la Tourette's syndrome--a single case study. *Psychiatry Res* 4, 31-38.
- Swann, A.C., Dougherty, D.M., Pazzaglia, P.J., Pham, M., Moeller, F.G., 2004. Impulsivity: a link between bipolar disorder and substance abuse. *Bipolar disorders* 6, 204-212.
- Swann, A.C., Lijffijt, M., Lane, S.D., Steinberg, J.L., Moeller, F.G., 2009. Trait impulsivity and response inhibition in antisocial personality disorder. *Journal of psychiatric research* 43, 1057-1063.
- Swick, D., Ashley, V., Turken, U., 2011. Are the neural correlates of stopping and not going identical? Quantitative meta-analysis of two response inhibition tasks. *NeuroImage* 56, 1655-1665.
- Tan, Q.-R., Yang, H.-Y., Wang, H.-H., Huang, F.-E., Miao, D.-M., 2003. Study of memory function on Tourette syndrome using process dissociation procedure. *Chinese Journal of Clinical Rehabilitation* 7, 4118-4119.
- Taylor, B.K., Gavin, W.J., Davies, P.L., 2016. The Test-Retest Reliability of the Visually Evoked Contingent Negative Variation (CNV) in Children and Adults. *Developmental neuropsychology* 41, 162-175.
- Termine, C., Luoni, C., Fontolan, S., Selvini, C., Perego, L., Pavone, F., Rossi, G., Balottin, U., Cavanna, A.E., 2016. Impact of co-morbid attention-deficit and hyperactivity disorder on cognitive function in male children with Tourette syndrome: A controlled study. *Psychiatry Res* 243, 263-267.
- Tharp, J.A., Wendelken, C., Mathews, C.A., Marco, E.J., Schreier, H., Bunge, S.A., 2015. Tourette Syndrome: Complementary Insights from Measures of Cognitive Control, Eyeblink Rate, and Pupil Diameter. *Front Psychiatr* 6, 95.
- 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.
- Thibault, G., O'Connor, K.P., Stip, E., Lavoie, M.E., 2009. Electrophysiological manifestations of stimulus evaluation, response inhibition and motor processing in Tourette syndrome patients. *Psychiatry Res* 167, 202-220.
- Thomalla, G., Jonas, M., Baumer, T., Siebner, H.R., Biermann-Ruben, K., Ganos, C., Orth, M., Hummel, F.C., Gerloff, C., Muller-Vahl, K., Schnitzler, A., Munchau, A., 2014. Costs of control: decreased motor cortex engagement during a Go/NoGo task in Tourette's syndrome. *Brain* 137, 122-136.
- Thordarson, D.S., Radomsky, A.S., Rachman, S., Shafran, R., Sawchuk, C.N., Ralph Hakstian, A., 2004. The Vancouver Obsessional Compulsive Inventory (VOCI). *Behav Res Ther* 42, 1289-1314.
- Tiffin, J., Asher, E.J., 1948. The Purdue pegboard; norms and studies of reliability and validity. *The Journal of applied psychology* 32, 234-247.

- Tijssen, M.A., Brown, P., Morris, H.R., Lees, A., 1999. Late onset startle induced tics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67, 782-784.
- Torregrossa, M.M., Quinn, J.J., Taylor, J.R., 2008. Impulsivity, compulsivity, and habit: the role of orbitofrontal cortex revisited. *Biol Psychiatry* 63, 253-255.
- Towey, J.P., Tenke, C.E., Bruder, G.E., Leite, P., Friedman, D., Liebowitz, M., Hollander, E., 1994. Brain event-related potential correlates of overfocused attention in obsessive-compulsive disorder. *Psychophysiology* 31, 535-543.
- Trainor, D., Evans, L., Bird, R., 2016. Severe motor and vocal tics controlled with Sativex(R). *Australasian psychiatry : bulletin of Royal Australian and New Zealand College of Psychiatrists* 24, 541-544.
- Trousseau, A., 1873. Des diverses espèces de chorées. *Clinique Médicale de l'Hôtel Dieu - Paris* 2, 264-271.
- Tsal, Y., Shalev, L., Mevorach, C., 2005. The Diversity of Attention Deficits in ADHD. *Journal of learning disabilities* 38, 142-157.
- Uebel-von Sandersleben, H., Albrecht, B., Rothenberger, A., Fillmer-Heise, A., Roessner, V., Sergeant, J., Tannock, R., Banaschewski, T., 2017. Revisiting the co-existence of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder and Chronic Tic Disorder in childhood—The case of colour discrimination, sustained attention and interference control. *PLOS ONE* 12, e0178866.
- 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 den Wildenberg, W.P.M., Wylie, S.A., Forstmann, B.U., Burle, B., Hasbroucq, T., Ridderinkhof, K.R., 2010. To Head or to Heed? Beyond the Surface of Selective Action Inhibition: A Review. *Frontiers in human neuroscience* 4, 222.
- van der Salm, S.M., Tijssen, M.A., Koelman, J.H., van Rootselaar, A.F., 2012. The Bereitschaftspotential in jerky movement disorders. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 83, 1162-1167.
- Van Petten, C., Luka, B.J., 2006. Neural localization of semantic context effects in electromagnetic and hemodynamic studies. *Brain and language* 97, 279-293.
- Van Veen, V., Carter, C.S., 2002. The timing of action-monitoring processes in the anterior cingulate cortex. *J Cogn Neurosci* 14, 593-602.
- van Woerkom, T.C., Fortgens, C., Rompel-Martens, C.M., van de Wetering, B.J., 1988a. 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., Fortgens, C., van de Wetering, B.J., Martens, C.M., 1988b. Contingent negative variation in adults with Gilles de la Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 51, 630-634.
- 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.

- Vanhatalo, H., 2009. Brief psychological intervention for depression – An ERP study Department of Psychology. University of Jyväskylä, Jyväskylä, Finland, pp. 1-37.
- Verdejo-García, A., Lawrence, A.J., Clark, L., 2008. Impulsivity as a vulnerability marker for substance-use disorders: Review of findings from high-risk research, problem gamblers and genetic association studies. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 32, 777-810.
- Verdellen, C.W., Keijsers, G.P., Cath, D.C., Hoogduin, C.A., 2004. Exposure with response prevention versus habit reversal in Tourettes's syndrome: a controlled study. *Behav Res Ther* 42, 501-511.
- Verdellen, C.W., van de Griendt, J., Hartmann, A., Murphy, T., Group, E.G., 2011. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part III: behavioural and psychosocial interventions. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 20, 197-207.
- Verté, S., Geurts, H.M., Roeyers, H., Oosterlaan, J., Sergeant, J.A., 2005. Executive functioning in children with autism and Tourette syndrome. *Development and Psychopathology* 17, 415-445.
- Vieira, E.T.J., 2017. *Introduction to Real World Statistics: With Step-By-Step SPSS Instructions*. Taylor & Francis, New York, NY.
- Wadman, R., Glazebrook, C., Beer, C., Jackson, G.M., 2016. Difficulties experienced by young people with Tourette syndrome in secondary school: a mixed methods description of self, parent and staff perspectives. *BMC psychiatry* 16, 14.
- Walenski, M., Mostofsky, S.H., Ullman, M.T., 2007. Speeded processing of grammar and tool knowledge in Tourette's syndrome. *Neuropsychologia* 45, 2447-2460.
- Walker, C., Thomas, J., Allen, T.S., 2003. Treating impulsivity, irritability, and aggression of antisocial personality disorder with quetiapine. *International journal of offender therapy and comparative criminology* 47, 556-567.
- Wan, L., Baldridge, R.M., Colby, A.M., Stanford, M.S., 2010. Association of P3 amplitude to treatment completion in substance dependent individuals. *Psychiatry Res* 177, 223-227.
- Wang, S., Mandell, J.D., Kumar, Y., Sun, N., Morris, M.T., Arbelaez, J., Nasello, C., Dong, S., Duhn, C., Zhao, X., Yang, Z., Padmanabhuni, S.S., Yu, D., King, R.A., Dietrich, A., Khalifa, N., Dahl, N., Huang, A.Y., Neale, B.M., Coppola, G., Mathews, C.A., Scharf, J.M., Fernandez, T.V., Buxbaum, J.D., De Rubeis, S., Grice, D.E., Xing, J., Heiman, G.A., Tischfield, J.A., Paschou, P., Willsey, A.J., State, M.W., 2018. De Novo Sequence and Copy Number Variants Are Strongly Associated with Tourette Disorder and Implicate Cell Polarity in Pathogenesis. *Cell reports* 24, 3441-3454.e3412.
- Wang, Z., Maia, T.V., Marsh, R., Colibazzi, T., Gerber, A., Peterson, B.S., 2011. The neural circuits that generate tics in Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry* 168, 1326-1337.
- Warbrick, T., Reske, M., Shah, N.J., 2013. Do EEG paradigms work in fMRI? Varying task demands in the visual oddball paradigm: Implications for task design and results interpretation. *NeuroImage* 77, 177-185.
- Warren, C.M., Tanaka, J.W., Holroyd, C.B., 2011. What can topology changes in the oddball N2 reveal about underlying processes? *Neuroreport* 22, 870-874.
- Watkins, L.H., Sahakian, B.J., Robertson, M.M., Veale, D.M., Rogers, R.D., Pickard, K.M., Aitken, M.R., Robbins, T.W., 2005. Executive function in Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Psychol Med* 35, 571-582.



- Weate, S.J., Newell, S.A., Bogner, J.E., Andrews, J.M., Drake, M.E., Jr., 1993. Contingent negative variation in Gilles de la Tourette syndrome. *Clinical EEG* 24, 188-191.
- Wei, M.-H., 2011. The social adjustment, academic performance, and creativity of Taiwanese children with Tourette's syndrome. *Psychological reports* 108, 791-798.
- Weidacker, K., Whiteford, S., Boy, F., Johnston, S.J., 2017. Response inhibition in the parametric go/no-go task and its relation to impulsivity and subclinical psychopathy. *Quarterly journal of experimental psychology* 70, 473-487.
- Weingarden, H., Renshaw, K.D., Tangney, J.P., Wilhelm, S., 2016. Development and Validation of the Body-Focused Shame and Guilt Scale. *Journal of obsessive-compulsive and related disorders* 8, 9-20.
- Weisman, H., Qureshi, I.A., Leckman, J.F., Scahill, L., Bloch, M.H., 2013. Systematic review: Pharmacological treatment of tic disorders – Efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews* 37, 1162-1171.
- Werner, C.J., Stocker, T., Kellermann, T., Bath, J., Beldoch, M., Schneider, F., Wegener, H.P., Shah, J.N., Neuner, I., 2011. Altered motor network activation and functional connectivity in adult Tourette's syndrome. *Hum Brain Mapp* 32, 2014-2026.
- Wessel, J.R., 2012. Error awareness and the error-related negativity: evaluating the first decade of evidence. *Frontiers in human neuroscience* 6, 88.
- Whittington, C., Pennant, M., Kendall, T., Glazebrook, C., Trayner, P., Groom, M., Hedderly, T., Heyman, I., Jackson, G., Jackson, S., Murphy, T., Rickards, H., Robertson, M., Stern, J., Hollis, C., 2016. Practitioner Review: Treatments for Tourette syndrome in children and young people - a systematic review. *J Child Psychol Psychiatry* 57, 988-1004.
- Wilberg, T., Dammen, T., Friis, S., 2000. Comparing Personality Diagnostic questionnaire-4+ with Longitudinal, Expert, All Data (LEAD) standard diagnoses in a sample with a high prevalence of axis I and axis II disorders. *Compr Psychiatry* 41, 295-302.
- Wile, D.J., Pringsheim, T.M., 2013. Behavior Therapy for Tourette Syndrome: A Systematic Review and Meta-analysis. *Current treatment options in neurology* 15, 385-395.
- Wilhelm, S., Deckersbach, T., Coffey, B.J., Bohne, A., Peterson, A.L., Baer, L., 2003. Habit reversal versus supportive psychotherapy for Tourette's disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 160, 1175-1177.
- Wilhelm, S., Peterson, A.L., Piacentini, J., Woods, D.W., Deckersbach, T., Sukhodolsky, D.G., Chang, S., Liu, H., Dziura, J., Walkup, J.T., Scahill, L., 2012. Randomized trial of behavior therapy for adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 69, 795-803.
- Williams, L.M., Simms, E., Clark, C.R., Paul, R.H., Rowe, D., Gordon, E., 2005. The test-retest reliability of a standardized neurocognitive and neurophysiological test battery: "neuromarker". *Int J Neurosci* 115, 1605-1630.
- Woods, D.W., Himle, M.B., Miltenberger, R.G., Carr, J.E., Osmon, D.C., Karsten, A.M., Jostad, C., Bosch, A., 2008a. Durability, negative impact, and neuropsychological predictors of tic suppression in children with chronic tic disorder. *Journal of abnormal child psychology* 36, 237-245.

Woods, D.W., Himle, M.B., Miltenberger, R.G., Carr, J.E., Osmon, D.C., Karsten, A.M., Jostad, C., Bosch, A., 2008b. Durability, negative impact, and neuropsychological predictors of tic suppression in children with chronic tic disorder. *Journal of abnormal child psychology* 36, 237-245.

Woods, D.W., Houghton, D.C., 2015. Evidence-Based Psychosocial Treatments for Pediatric Body-Focused Repetitive Behavior Disorders. *Journal of clinical child and adolescent psychology : the official journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 1-14.

Woods, D.W., Piacentini, J.C., Chang, S.W., Deckersbach, T., Ginsburg, G.S., Peterson, A.L., Scahill, L.D., Walkup, J.T., Wilhelm, S., 2008c. *Managing Tourette Syndrome: a behavioral intervention for children and adolescents*. Oxford University Press, New York.

Worbe, Y., Lehericy, S., Hartmann, A., 2015a. Neuroimaging of tic genesis: Present status and future perspectives. *Movement Disorders* 30, 1179-1183.

Worbe, Y., Malherbe, C., Hartmann, A., Pelegrini-Issac, M., Messe, A., Vidailhet, M., Lehericy, S., Benali, H., 2012. Functional immaturity of cortico-basal ganglia networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain* 135, 1937-1946.

Worbe, Y., Marrakchi-Kacem, L., Lecomte, S., Valabregue, R., Poupon, F., Guevara, P., Tucholka, A., Mangin, J.-F., Vidailhet, M., Lehericy, S., Hartmann, A., Poupon, C., 2015b. Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain : a journal of neurology* 138, 472-482.

Worbe, Y., Palminteri, S., Hartmann, A., Vidailhet, M., Lehericy, S., Pessiglione, M., 2011. Reinforcement learning and Gilles de la Tourette syndrome: dissociation of clinical phenotypes and pharmacological treatments. *Arch Gen Psychiatry* 68, 1257-1266.

Wright, A., Rickards, H., Cavanna, A.E., 2012. Impulse-control disorders in gilles de la tourette syndrome. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 24, 16-27.

Wylie, S.A., Claassen, D.O., Kanoff, K.E., van Wouwe, N.C., van den Wildenberg, W.P.M., 2016. Stopping Manual and Vocal Actions in Tourette's Syndrome. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 28, 306-311.

Yamamuro, K., Okada, K., Kishimoto, N., Ota, T., Iida, J., Kishimoto, T., 2016. A longitudinal, event-related potential pilot study of adult obsessive-compulsive disorder with 1-year follow-up. *Neuropsychiatric disease and treatment* 12, 2463-2471.

Yamamuro, K., Ota, T., Iida, J., Nakanishi, Y., Uratani, M., Matsuura, H., Kishimoto, N., Tanaka, S., Negoro, H., Kishimoto, T., 2015. Prefrontal dysfunction in pediatric Tourette's disorder as measured by near-infrared spectroscopy. *BMC psychiatry* 15.

Yaniv, A., Benaroya-Milshtein, N., Steinberg, T., Ruhrrman, D., Apter, A., Lavidor, M., 2017. Specific executive control impairments in Tourette syndrome: The role of response inhibition. *Research in developmental disabilities* 61, 1-10.

Yeates, K.O., Bornstein, R.A., 1994. Attention deficit disorder and neuropsychological functioning in children with Tourette's syndrome. *Neuropsychology* 8, 65-74.

Yoon, D.Y., Gause, C.D., Leckman, J.F., Singer, H.S., 2007. Frontal dopaminergic abnormality in Tourette syndrome: a postmortem analysis. *J Neurol Sci* 255, 50-56.

Yordanova, J., Dumais-Huber, C., Rothenberger, A., 1996. Coexistence of tics and hyperactivity in children: no additive at the psychophysiological level. *International journal of psychophysiology : official journal of the International Organization of Psychophysiology* 21, 121-133.

Yordanova, J., Dumais-Huber, C., Rothenberger, A., Woerner, W., 1997. Frontocortical activity in children with comorbidity of tic disorder and attention-deficit hyperactivity disorder. *Biol Psychiatry* 41, 585-594.

Zago, S., Delli Ponti, A., Mastroianni, S., Solca, F., Tomasini, E., Poletti, B., Inglese, S., Sartori, G., Porta, M., 2014. Counterfactual Thinking in Tourette's Syndrome: A Study Using Three Measures. *Behavioural neurology* 2014, 7.

Zapparoli, L., Porta, M., Gandola, M., Invernizzi, P., Colajanni, V., Servello, D., Zerbi, A., Banfi, G., Paulesu, E., 2016. A functional magnetic resonance imaging investigation of motor control in Gilles de la Tourette syndrome during imagined and executed movements. *European Journal of Neuroscience* 43, 494-508.

Zapparoli, L., Porta, M., Paulesu, E., 2015. The anarchic brain in action: the contribution of task-based fMRI studies to the understanding of Gilles de la Tourette syndrome. *Current opinion in neurology* 28, 604-611.

Zelazo, P.D., Carlson, S.M., 2012. Hot and Cool Executive Function in Childhood and Adolescence: Development and Plasticity. *Child development perspectives* 6, 354-360.

Zhu, T.-m., Li, H., Jin, R.-j., Zheng, Z., Luo, Y., Ye, H., Zhu, H.-m., 2012. Effects of electroacupuncture combined psycho-intervention on cognitive function and event-related potentials P300 and mismatch negativity in patients with internet addiction. *Chinese journal of integrative medicine* 18, 146-151.

Zhu, Y., Liu, P.Z., Leung, K.M., Su, L.Y., Wu, D.X., Zhou, M., 2006. P300 differences exist between Tourette's syndrome with and without attention deficiency and hyperactivity disorder in children. *World J Biol Psychiatry* 7, 91-98.

Zuchner, S., Cuccaro, M.L., Tran-Viet, K.N., Cope, H., Krishnan, R.R., Pericak-Vance, M.A., Wright, H.H., Ashley-Koch, A., 2006. SLITRK1 mutations in Trichotillomania. *Molecular psychiatry* 11, 888.

# Annexe 1

## Étude #2 – Supplementary material

**Table S1: Individual characteristics of TD patients (pre-CBT)**

Patient #	Age	Sex	YGTSS global score	BAI	BDI	Psychiatric medication	Comorbidity
1	47	F	36	17	23	-	-
2	44	M	30	5	1	-	Social phobia
3	51	M	28	6	1	-	-
4	39	M	16	0	0	-	-
5	34	M	30	7	1	-	-
6	61	M	47	5	2	-	Panic disorder
7	25	F	47	4	0	-	-
8	19	F	35	1	3	-	-
9	22	M	65	1	2	-	-
10	19	M	55	2	5	Clonidine	-
11	55	F	30	12	24	Venlafaxine	Social anxiety
12	33	M	63	8	6	-	ADHD
13	45	M	48	5	14	-	Social anxiety
14	33	M	52	2	24	-	-
15	46	M	39	3	7	Clonazepam	-
16	24	M	57	14	8	Lorazepam, Paroxetine, Risperidone	-
17	24	M	17	4	3	-	Social anxiety
18	30	M	20	4	0	-	Social and plane phobia
19	41	F	34	10	7	Escitalopram	-
20	46	F	38	3	28	-	MDD
21	38	M	33	18	33	-	-
22	35	F	72	11	16	Citalopram, Zopiclone	-
23	53	F	38	10	20	-	-
24	54	M	60	16	22	-	-
25	37	F	35	7	16	Clonazepam	-
26	29	M	21	22	15	-	-

ADHD, Attention Deficit Hyperactivity Disorder; BAI, Beck Anxiety Inventory; BDI, Beck Depression Inventory; MDD, major depressive disorder; YGTSS, Yale Global Tic Severity Scale.

**Table S2. Correlations between ERP components and tic symptoms**

	YGTSS motor tics		YGTSS phonic tics	
	r	p	r	p
<b>LRP</b>				
sLRP compatible onset	-.234	.307	-.008	.974
sLRP incompatible onset	<b>-.461</b>	<b>.036</b>	.204	.374
sLRP compatible peak	.202	.380	-.303	.182
sLRP incompatible peak	.044	.848	-.216	.347
rLRP compatible onset	-.142	.539	<b>.691</b>	<b>.001</b>
rLRP incompatible onset	-.156	.499	<b>.547</b>	<b>.006</b>
rLRP compatible peak	.188	.415	-.181	.431
rLRP incompatible peak	.351	.119	<b>-.517</b>	<b>.016</b>
<b>N200</b>				
Frontal compatible N200	.066	.748	.051	.805
Central compatible N200	-.003	.989	.097	.636
Parietal compatible N200	-.142	.489	.263	.195
Frontal incompatible N200	.066	.747	.068	.743
Central incompatible N200	-.016	.937	.164	.423
Parietal incompatible N200	-.101	.623	.107	.603
Frontal No-Go N200	.254	.210	-.097	.638
Central No-Go N200	.024	.909	.232	.253
Parietal No-Go N200	-.101	.625	.276	.172
<b>P300</b>				
Frontal compatible P300	-.151	.462	-.113	.584
Central compatible P300	-.267	.187	.102	.621
Parietal compatible P300	-.115	.577	.198	.332
Frontal incompatible P300	-.208	.308	.024	.906
Central incompatible P300	-.139	.499	.063	.759
Parietal incompatible P300	.018	.931	.113	.581
Frontal No-Go P300	-.094	.648	-.018	.932
Central No-Go P300	-.257	.205	.376	.058
Parietal No-Go P300	-.193	.344	<b>.493</b>	<b>.011</b>

ERP, event-related potentials; rLRP, response-locked lateralized readiness potential; sLRP, stimulus-locked lateralized readiness potential; YGTSS, Yale Global Tic Severity Scale.

### Statistical analyses on artifacts

We performed supplementary analyses to evaluate if the numbers of trials rejected due to artifacts differed between conditions, groups, and medicated and non-medicated patients. First, we performed a mixed ANOVA with the between-subjects factor Group (TD/HC) and the within-subjects factors Time (pre/post) and Compatibility (Compatible/Incompatible/No-Go). This analysis revealed no main effect or interaction involving the factors Group, Time, or Compatibility. Overall, there were very few artifacts in both patients and healthy controls. The mean number of trials rejected because of artifacts per session was 1.33 in TD patients and 1.56 in healthy controls.

Secondly, to evaluate if medication status had an impact on the number of trials rejected due to artifacts, we performed a mixed ANOVA within TD patients, with the between-subjects factor Medication status (medicated/non-medicated) and the within-subjects factors Time (pre/post) and Compatibility (Compatible/Incompatible/No-Go). Here again, there was no main effect or interaction involving the factors Group, Time, or Compatibility. There were however trends toward Medication status by Compatibility [ $F(2,48) = 2.52, p = .091$ ] and Medication status by Time [ $F(2,24) = 3.08, p = .092$ ]. These trend toward significant interactions were most probably attributable to a high number of trials with artifacts ( $n = 12$ ) in the incompatible condition at the second assessment in patient #22. Globally, we can conclude that the number of trials rejected because of artifacts did not differ between conditions, groups, and medicated and non-medicated patients.

### **Assessment of the impact of medication**

In order to assess the impact of medication on our findings, analyses that revealed significant effects involving the TD group were repeated while excluding medicated patients.

#### **sLRP onset**

Group effect pre CBT: [ $F(1,35) = 4.87, p = .034, d = .74$ ]

Correlation between incompatible sLRP onset and motor tic severity pre-CBT: [ $r = .03, p = .928$ ]

Time main effect: [ $F(1,35) = 3.00, p = .092, d = .30$ ]

Time main effect within TD group: [ $F(1,13) = 2.55, p = .134, d = .53$ ]

#### **sLRP peak**

Time by group interaction: [ $F(1,35) = 4.66, p = .038, \eta^2 = .118$ ]

#### **rLRP onset**

Time by group by compatibility interaction: [ $F(1,35) = 5.15, p = .030, \eta^2 = .128$ ]

Time by compatibility interaction within TD group: [ $F(1,13) = 2.39, p = .146, \eta^2 = .155$ ]

#### **rLRP peak**

Time by group interaction: [ $F(1,35) = 23.17, p < .001, \eta^2 = .398$ ]

Time by group by compatibility interaction: [ $F(1,35) = 2.85, p = .062, \eta^2 = .096$ ]

Time by compatibility interaction within TD group: [ $F(1,13) = 2.61, p = .130, \eta^2 = .167$ ]

Time main effect within TD group: [ $F(1,13) = 17.73, p = .005, \eta^2 = .474$ ]

Time effect, compatible stimuli within TD group: [ $t(13) = -2.51, p = .026$ ]

Time effect incompatible stimuli within TD group: [ $t(13) = -2.89, p = .013$ ]

Correlation between rLRP peak amplitude and phonic tic severity pre-CBT: [ $r = -.40, p = .154$ ]

Correlation between rLRP peak amplitude reduction and phonic tic severity reduction following CBT: [ $r = .55, p = .043$ ]

#### **N200**

Compatibility by region by group interaction: [ $F(2.61,112.12) = 3.48, p = .023, \eta^2 = .075$ ]

Group main effect, frontal region, compatible condition [ $F(1,43) = 4.85, p = .033, d = .66$ ]

### **P300**

Compatibility by region by group interaction:  $[F(1.61,69.11) = 5.69, p = .009, \eta p^2 = .117]$

Region by group interaction within No-Go condition  $[F(1.12,48.14) = 4.95, p = .027, \eta p^2 = .103]$

### **Correlations with tics improvement**

#### **Motor tics**

Parietal compatible P300:  $[r = -.39, p = .101]$

Incompatible sLRP onset:  $[r = .52, p = .055]$

#### **Phonic tics**

Central incompatible N200:  $[r = -.55, p = .052]$

Parietal incompatible N200:  $[r = -.50, p = .083]$

Central incompatible P300  $[r = -.46, p = .118]$

Frontal No-Go P300  $[r = -.39, p = .193]$

Incompatible rLRP peak  $[r = -.52, p = .152]$

### **Prediction of improvement in the total tic subscale**

Multiple linear regression analysis with the incompatible sLRP onset and the incompatible parietal N200:

$[F(2,11) = 6.09, p = .017, \text{adjusted-}R^2 = .44]$

## Annexe 2

Pour mieux comprendre le rôle de la suractivité frontale dans la présentation des tics, nous avons effectué une analyse supplémentaire pour évaluer s'il existait une association entre la P300 No-Go frontale et les tics moteurs suite à la thérapie. Ces deux mesures étaient effectivement corrélées [ $r = .40$ ,  $p = .041$ ].

