



HAL
open science

Syndrome de Gilles de la Tourette et thérapeutiques : revue de littérature

Xavier Henry

► **To cite this version:**

Xavier Henry. Syndrome de Gilles de la Tourette et thérapeutiques : revue de littérature . Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01499890

HAL Id: dumas-01499890

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01499890v1>

Submitted on 1 Apr 2017

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE BORDEAUX II - VICTOR SEGALEN

U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES

ANNEE 2017

THESE N° 3004

Thèse pour l'obtention du

DIPLOME d'ETAT de DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

le 16 février 2017

par

Xavier HENRY

né le 23 mai 1988

SYNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE ET THERAPEUTIQUES :

REVUE DE LITTERATURE

Directeur de thèse : Docteur Jean-Philippe RENERIC

Rapporteur : Docteur Christine BREFEL-COURBON

JURY

Monsieur le Professeur Bruno AOUIZERATE

Président

Monsieur le Professeur Pierre BURBAUD

Juge

Monsieur le Professeur Cédric GALERA

Juge

Monsieur le Docteur Sébastien CABASSON

Juge



**UNIVERSITÉ
BORDEAUX
S E G A L E N**

Monsieur le Professeur Aouizerate,

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et je vous remercie de l'intérêt que vous avez bien voulu porter à ce travail.

Les deux semestres passés dans votre pôle ont été riches d'enseignements et de rencontres professionnelles marquantes.

Veillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements et de mon profond respect.

Monsieur le Professeur Burbaud,

Merci pour votre enseignement théorique dispensé en neurosciences intégratives, ainsi que l'initiation à la consultation multidisciplinaire du syndrome de Gilles de la Tourette.

Je suis ravi d'avoir pu, grâce à ce travail de thèse, souligner et illustrer les liens existant entre la neurologie et la psychiatrie *via* l'étude de cette maladie.

Veillez trouver ici l'expression de mon estime et de ma reconnaissance.

Monsieur le Professeur Galéra,

Je vous remercie de m'avoir fait l'honneur d'accepter de juger mon travail.

Nous n'avons pas eu l'occasion de travailler en collaboration étroite durant mes stages d'interne à Bordeaux, et vous avez pourtant pris le temps d'évaluer cette thèse.

Veillez trouver ici l'expression de ma gratitude.

Monsieur le Docteur Cabasson,

Merci pour ton initiation à la neuropédiatrie béarnaise, à travers une pratique clinique riche et humaine.

La relation que tu entretiens avec tes patients et les familles restera un modèle.

C'est un plaisir et un honneur de te compter dans ce jury.

Monsieur le Docteur Rénéric,

Vous m'avez fait l'honneur de bien vouloir diriger ce travail de thèse.

L'enseignement clinique reçu à la consultation multidisciplinaire du syndrome de Gilles de la Tourette me sera utile.

Veillez trouver ici l'expression de mon respect et de mes sincères remerciements.

A mes parents, pour ce qu'ils sont et ce qu'ils forment.

Au Dr Larivière, premier mentor rencontré dans la discipline.

A Sébastien Gard, pour ce semestre passé à tes côtés et bien plus.

A Sébastien Cabasson, pour ton enseignement dynamique et instructif
de la neuropédiatrie.

A Jérémie, pour m'avoir permis d'apprivoiser les frontières mystérieuses
et amovibles entre la neurologie et la psychiatrie.

TABLE DES MATIERES

INTRODUCTION	12
I. Première partie : le Syndrome de Gilles de la Tourette et ses comorbidités	14
A. Syndrome de Gilles de la Tourette (SGT)	14
1. Historique.....	14
2. Tics : définition, diagnostic différentiel, sous-types et caractéristiques.....	16
3. Définition DSM-5 et épidémiologie du SGT	21
4. Organisation anatomique et fonctions des noyaux gris centraux	24
5. Anatomie pathologique.....	26
6. Données d'imagerie	27
7. Physiopathologie	29
8. Etiologie et génétique.....	31
9. Sensations prémonitoires	34
B. Comorbidités	35
1. Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité.....	36
2. Trouble Obsessionnel Compulsif.....	42
3. Autres comorbidités.....	46
C. Qualité de vie.....	48
1. QoL altérée par les tics	48
2. QoL altérée par les comorbidités	49
II. Deuxième partie : revue de littérature thérapeutique	54
A. Thérapies cognitivo-comportementales et acupuncture	55
1. Comprehensive Behavioral Intervention for Tics	56
2. Exposition avec prévention de la réponse	59
3. Acupuncture.....	62

B. Pharmacothérapie	63
1. Médicaments anti-dopaminergiques.....	64
haloperidol	66
pimozide	66
tiapride.....	67
fluphénazine	67
tetrabenazine	68
rispéridone.....	69
aripiprazole	70
2. Médicaments non anti-dopaminergiques	73
a) Anti-épileptiques	73
b) Système des cannabinoïdes	74
c) Agonistes alpha2-adrénergiques.....	74
d) N-acétyl cystéine	75
e) Toxine botulique	76
C. Stimulation cérébrale profonde.....	79
DISCUSSION.....	90
LISTE DES ABREVIATIONS.....	93
BIBLIOGRAPHIE.....	95

INTRODUCTION

Il existe une augmentation importante et linéaire des publications scientifiques sur le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) depuis 1960, trouble connu depuis plus d'un siècle (1). Si les classifications diagnostiques ont peu évolué ces dernières décennies, et s'accordent sur la présence chronique de tics, la question du traitement reste essentielle à ce jour. Le manque de consensus thérapeutique sur la prise en charge médicale à proposer aux patients atteints par cette pathologie est apparu, et nous a conduit à effectuer cette revue de littérature scientifique.

Pour mener ce travail, nous commencerons par situer l'apparition du SGT dans la littérature médicale à l'aide d'un bref historique. Nous préciserons la physiopathologie ainsi que la génétique du trouble. Nous aborderons ensuite ses comorbidités psychiatriques les plus fréquentes, en priorité le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) et le trouble obsessionnel compulsif (TOC).

Puis nous détaillerons les thérapeutiques du SGT, aboutissement de notre travail, *via* une revue de littérature médicale. Des techniques cognitivo-comportementales, jusqu'à la stimulation cérébrale profonde en passant par la pharmacologie - pierre angulaire de la prise en charge de ce trouble.

Nous terminerons par une discussion sur le traitement de cette pathologie, de ses formes mineures jusqu'à celles les plus sévères.

La revue de littérature de ce travail s'est appuyée sur la base internationale de données médicales PubMed, les revues Cochrane, le site en ligne *sciencedirect.com* et la base française médicale CiSMeF. Les articles relatifs au SGT en général furent inclus de 1825 jusqu'à 2016. Quant à elle, la revue de littérature thérapeutique s'est concentrée sur le demi-siècle passé, de 1961 jusqu'à nos jours.

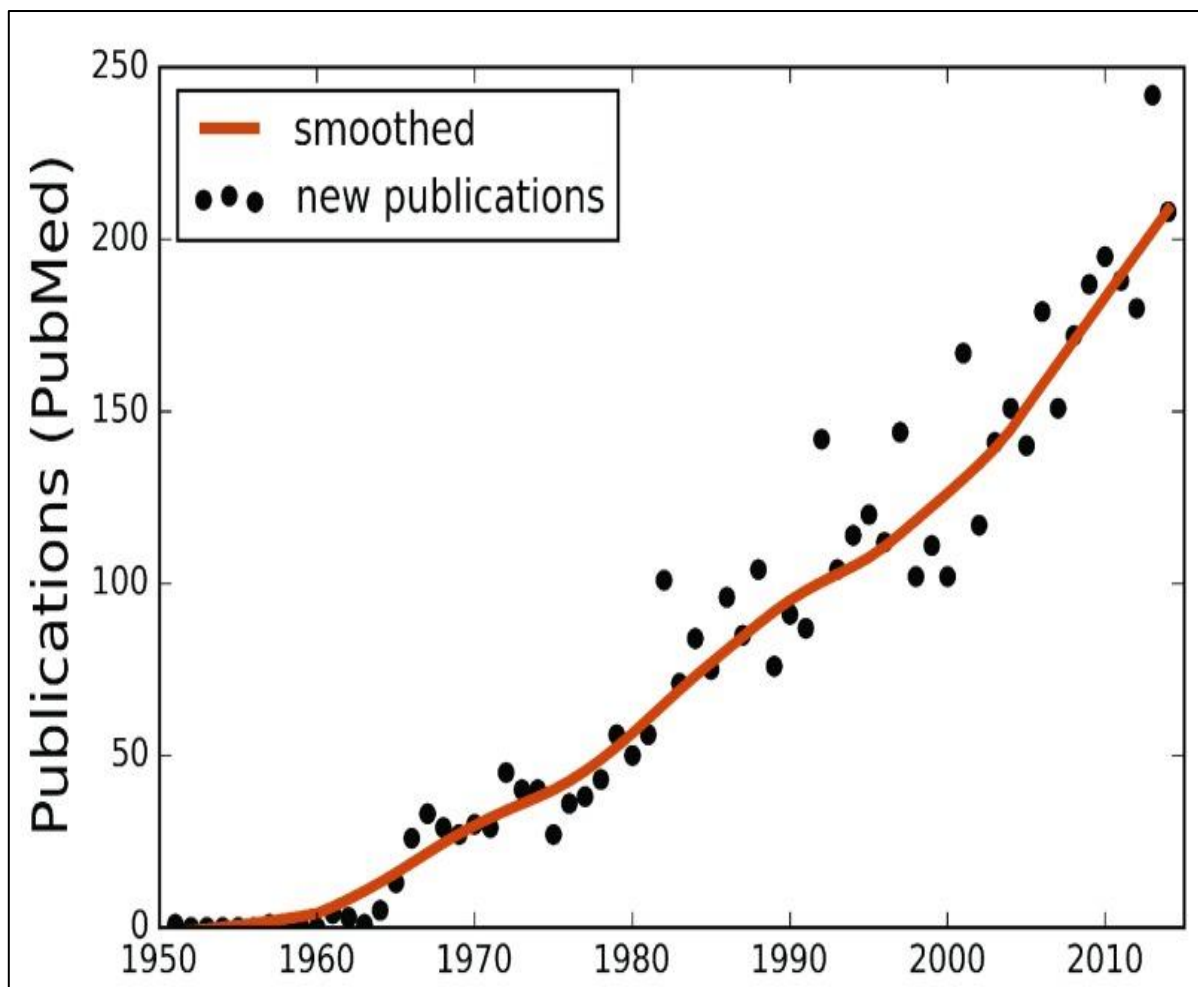


Figure 1 - Evolution du nombre de publications scientifiques sur le SGT depuis 1950

I. Première partie : le Syndrome de Gilles de la Tourette et ses comorbidités

A. Syndrome de Gilles de la Tourette (SGT)

1. Historique

Quelques cas furent décrits au Moyen Âge, où l'on évoquait une forme de « possession démoniaque » pour les individus proférant des insultes en public, sans raison. Une des premières publications médicales sur les tics remonte à 1771 : Boissier de Sauvage décrit alors une vingtaine de tics faciaux, convulsions et spasmes.

En 1825, une observation médicale relative à des tics caractéristiques est communiquée par le Dr Jean Itard, et constituera un des fondements du futur syndrome (2). Il rapporta le cas d'une jeune patiente de 26 ans, la Marquise de Dampierre, dont l'affection avait débuté à l'âge de 7 ans et comportait « des spasmes involontaires convulsifs, des contorsions » auxquelles participaient « les muscles des épaules, du cou et de la face ». Il désigne alors par « coprolalie et écholalie » les mots orduriers et la répétition de sons chez cette patiente. Elle est ensuite devenue célèbre par la publication de son cas à la fin du XIXe siècle par le médecin qui donnera son nom à la maladie, Dr Gilles de la Tourette. La Marquise de Dampierre vécut jusqu'à l'âge de 85 ans, atteinte de tics persistants jusqu'à la fin de sa vie.

La première description véritablement séméiologique des tics doit être attribuée au Dr Armand Trousseau, en 1868 (3). S'il n'a pas contribué directement à la recherche nosographique sur le SGT, ses travaux dans la caractérisation neurologique des tics méritent d'être soulignés. Leur description clinique précise apporte son intérêt dans le diagnostic différentiel des tics par rapport à d'autres mouvements neurologiques anormaux, que nous évoquerons.

Puis l'année 1885 marque un tournant majeur : Dr Gilles de la Tourette, un disciple du Dr Charcot, publie une étude de neuf cas atteints de « tics compulsifs », dont la Marquise de Dampierre fait partie (4). Il désigne cette présentation clinique comme un trouble neurologique caractérisé par « une incoordination motrice associée avec une écholalie et une coprolalie » (5). Il nomme alors ce trouble *Maladie des Tics*. La place centrale du tic dans le syndrome devient officielle, et reste majeure aujourd'hui.



De la fin du XIXe siècle jusqu'aux années 1950, le SGT ne fera l'objet que de rares publications. On compte en effet seulement cinquante cas de SGT rapportés dans la littérature médicale durant cette période, ce qui fit d'ailleurs remettre en cause l'existence de ce syndrome par certains experts.

A partir des années 1950, des auteurs tels que Abuzzahab et Anderson (6) émettent l'hypothèse organique de la maladie de Gilles de la Tourette et relancent ainsi la recherche médicale.

En 1961, un psychiatre français, J.N. Seignot, publie *Un cas de maladie de Gilles de la Tourette guéri par l'halopéridol* et relance l'intérêt médical pour cette pathologie (7). Cet intérêt est entretenu en 1978 lorsqu'une publication scientifique recensant 485 cas de SGT paraît aux Etats-Unis (8).

Puis les classifications internationales des maladies intègrent ce trouble avec des critères scientifiques rigoureux, permettant ainsi une recherche mondiale avec une définition officielle et consensuelle du SGT.

2. Tics : définition, diagnostic différentiel, sous-types et caractéristiques

Définition

Les tics correspondent à des mouvements ou à des émissions vocales, par contraction musculaire soudaine, brève, intermittente et répétitive. Ils sont contrôlables transitoirement par l'individu, mais leur réalisation, elle, n'est pas volontaire. Leur réalisation dans un contexte inapproprié provoque souvent l'étonnement de l'entourage.

Ils appartiennent à la catégorie des mouvements anormaux, dont nous allons voir les spécificités.

Diagnostiques différentiels des tics : les autres mouvements anormaux

*Mouvements choréiformes : mouvement arythmique, brusque, imprévisible et souvent de rotation, touchant des territoires variés, survenant sur un fond d'hypotonie. Quand il touche les racines des membres et présente une grande amplitude, on parle de ballisme.

*Dystonies : contractions musculaires involontaires soutenues. Elles sont à l'origine de mouvements répétitifs de torsions, et donnent des postures anormales.

*Mouvements myocloniques : contractions musculaires brusques, brèves, involontaires et non synergiques, génératrices ou non d'un déplacement segmentaire.

*Mouvements athétosiques : oscillations lentes entre des attitudes extrêmes d'hyperextension et de flexion réalisant un aspect de reptation, prédominant au niveau des extrémités et de la face.

*Mouvements hémiballiques : mouvements très brusques de grande amplitude, prédominant à la racine des membres, qui sont projetés en dehors et en avant, avec une tendance à la flexion et à l'enroulement sur son axe.

*Stéréotypies : les stéréotypies sont des mouvements involontaires, répétitifs, rythmés, sans orientation précise mais ressemblant à des séquences gestuelles ritualisées, touchant la tête, le tronc ou les extrémités. Elles font partie du large spectre des mouvements anormaux paroxystiques non épileptiques. Elles surviennent chez des enfants ayant un développement psychomoteur normal, où elles sont plus rares et moins sévères (stéréotypies primaires). Elles peuvent aussi se rencontrer chez des enfants ayant une pathologie associée du spectre autistique, où elles sont plus graves et plus fréquentes (stéréotypies secondaires).

*Balancements : il s'agit de balancements latéraux de la tête, puis du corps à quatre pattes d'avant en arrière, puis en position assise et même debout. Ils semblent bercer l'enfant, notamment dans les moments d'endormissement, de solitude ou d'ennui. Ils s'observent plus fréquemment chez les enfants affectivement carencés, avec une déficience mentale ou un trouble envahissant du développement (TED).

*Tremblement : oscillation rythmique involontaire de tout ou une partie du corps autour de sa position d'équilibre. On distingue deux grands types de tremblement : ceux qui surviennent sur des muscles au repos (caractéristiques de la maladie de Parkinson), et ceux qui surviennent sur des muscles activés, avec composantes posturale et cinétique souvent associées.

*Syncinésies : exagération de l'hypertonie de tout un membre, voire de tout l'hémicorps à l'occasion d'un mouvement volontaire. Se dit aussi d'un mouvement involontaire accompagnant un mouvement volontaire.

*Dyskinésies : mouvements anormaux complexes et anarchiques, mêlant différentes composantes précédemment citées, volontiers des mouvements choréiques et dystoniques. Ils sont habituellement iatrogènes :

- par les neuroleptiques : dyskinésies précoces ou tardives ;
- par la L-dopamine : dyskinésies touchant plutôt le tronc et les membres.

Après s'être assuré de correctement différencier les tics des autres mouvements anormaux, nous distinguerons à présent les tics simples et complexes, puis les tics mentaux et automutilations.

Sous-types de tics

MOTEUR : tics simples et complexes

Le tic moteur simple affecte un groupe musculaire, isolément. Ceci correspond par exemple à un clignement des yeux, tic parmi les plus fréquents et d'apparition précoce chez l'enfant.

Le tic moteur complexe désigne des mouvements coordonnés, en séquence, ressemblant à des comportements normaux, mais dont les caractères intenses et inappropriés sont caractéristiques. Se taper la poitrine en rabattant son propre poing avec force est un tic moteur complexe, et aussi une forme d'automutilation sur laquelle nous reviendrons (9).

Exemples de tics moteurs

- simples : clignement des yeux, grimaces faciales, hochement de tête, roulement ou haussement des épaules, étirement de la mâchoire, du cou
- complexes : mouvements brusques d'un ou des membres, se toucher ou toucher des objets, se sentir les mains ou sentir des objets, sautiller, trépigner, donner un coup de pied, s'accroupir
- ou une séquence de gestes ritualisés :
 - échopraxie : imitation des mouvements d'une personne
 - copropraxie : gestes obscènes (doigt ou bras d'honneur), touchers obscènes à caractère sexuel

Localisation des tics moteurs : visage - 95% ; tête, cou, épaules - 90% ; autres - 40 à 80%.

VOCAL : tics simples et complexes

Le tic vocal ne survient pas d'emblée, mais plutôt à un moment donné dans l'évolution des tics moteurs. Il se manifeste dans un premier temps à des émissions sonores brèves telles qu'un reniflement, un raclement de gorge ou de petits cris. L'évolution naturelle du tic vocal peut conduire à l'émission d'insultes et insanités, désignées médicalement sous le terme de coprolalie. Si ce symptôme connu du grand public a souvent été identifié comme le signe principal du SGT, nous tenons à rappeler ici que la coprolalie n'est en aucun cas pathognomonique de la maladie. Elle provoque par contre un handicap social majeur pour le patient, et son entourage.

Exemples de tics sonores

- simples : reniflement, grognement, éclaircissement de la voix, toussotement, murmures, petits cris stridents, sifflement, clappement avec la langue, aboiement

- complexes : phrases ou mots complets
 - écholalie (40 %) : répétition de paroles ou syllabes prononcées par un interlocuteur

 - coprolalie (35 %) : utilisation d'un langage grossier ou obscène

 - palilalie : répétition de ses propres paroles ou syllabes, en position finale du mot ou de la phrase

La coprolalie, signe vu comme pathognomonique du SGT, n'est pas une vocalisation indispensable pour poser le diagnostic du trouble (10).

MENTAL

Il s'agit de tics sans mouvement physique objectivable, mais plutôt de l'ordre d'une opération mentale que le sujet se sent obligé de réaliser. Nous citerons comme exemples : se rejouer un air musical en boucle sans vocalisation, compter mentalement dans sa tête sans raison. La distinction avec le TOC n'est pas toujours claire, et il importe d'éliminer la présence d'une obsession pour affirmer qu'il s'agit réellement d'un tic mental.

AUTOMUTILATION

Les automutilations constituent un symptôme caractéristique du SGT, mais peuvent aussi être observées dans d'autres maladies psychiatriques comme la schizophrénie. Dans le SGT, les automutilations sont corrélées principalement avec la sévérité des tics – ce qui suggère qu'il s'agit probablement d'une forme extrême de tics. Nous citerons comme exemples : se cogner la tête ou le corps, se lacérer ou se brûler la peau. Notons que la sévérité des automutilations est également corrélée à la présence d'une psychopathologie et d'une forme d'obsessionnalité chez le sujet concerné.

Apparition et évolution des tics

Dans l'évolution chronologique classique, les premiers tics moteurs apparaissent généralement entre 5 et 7 ans, au niveau du visage (clignement des yeux, grimaces du nez et de la bouche) pour s'étendre à la nuque puis aux épaules. Les membres supérieurs et inférieurs sont ensuite également atteints.

Il est important de distinguer les tics moteurs transitoires, non pathologiques et liés à un défaut de maturation du cortex cérébral. Ils peuvent survenir chez n'importe quel enfant à partir de l'âge de trois ans. L'évolution spontanée va vers leur disparition.

Les tics sont universels, et leur prévalence est élevée. Ils touchent 5% des hommes et 2% des femmes, et peuvent atteindre jusqu'à 8% des individus en milieu spécialisé.

A contrario, le maintien voire l'aggravation de ces tics oriente vers la pathologie : le trouble des tics persistants, principalement le SGT.

Contrôle et fluctuation des tics

Les tics sont transitoirement contrôlés par la volonté du sujet, mais leur réalisation, elle, n'est pas volontaire. Ils augmentent en cas de stress, de fatigue et de situations provoquant de l'anxiété. Les psychostimulants (méthylphénidate - MPH) exacerbent les tics mais ne sont plus formellement contre-indiqués dans la prise en charge globale du SGT, s'il y a nécessité de traiter un TDA/H comorbide. Ils diminuent lors des activités requérant de la concentration, lors de la relaxation, avec l'hyperthermie et la consommation d'alcool.

L'évolution est fluctuante et intermittente sur une journée, de même sur plusieurs jours voire semaines. Ils sont souvent précédés d'une sensation prémonitoire ou d'un besoin de bouger, que nous détaillerons plus loin.

3. Définition DSM-5 et épidémiologie du SGT

Le SGT est un trouble neuro-développemental survenant chez l'enfant ou le jeune adolescent. Il représente la forme chronique la plus fréquente d'un ensemble de maladies caractérisées par des tics.

Son diagnostic est clinique :

- le SGT comporte la présence de tics moteurs multiples, au minimum deux.
- il doit exister au moins un tic vocal dans l'évolution des symptômes.

Les tics moteurs et vocal ou vocaux débutent avant l'âge de 18 ans, et durent au minimum une année. Ils surviennent simultanément ou successivement pendant le développement de la maladie. Ces tics ne sont pas attribuables aux effets d'un médicament ou d'une substance psychotrope, ni à une autre affection médicale comme une maladie de Huntington ou une encéphalite virale.

(Diagnostic and statistical manual of mental disorders : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux - DSM 5e édition, 2013)

La présence quotidienne d'au moins un tic vocal, ou vocalisation, est donc indispensable pour poser le diagnostic positif de SGT.

Les deux diagnostics différentiels principaux à retenir sont :

- le tic moteur ou vocal chronique, trouble dans lequel l'enfant ou l'adolescent présente des tics isolés ou multiples, exclusivement moteurs ou vocaux, pendant plus d'une année
- le tic transitoire, lorsque des tics moteurs et/ou vocaux persistent pendant moins d'une année

La prévalence du SGT se situe entre 0,5 et 0,9% des enfants en âge scolaire (11) . Pour ces enfants, les tics moteurs transitoires apportent une confusion pour identifier avec certitude un SGT, et il importe d'insister que sans vocalisation, le diagnostic ne peut pas être posé.

La maladie commence dans l'enfance généralement entre 5 et 7 ans, avec des tics moteurs, vocaux puis rapidement d'autres comorbidités psychiatriques apparaissent, parfois même avant les premiers symptômes du SGT. Le maximum de sévérité des tics survient entre 9 et 14 ans, soit au début de l'adolescence, période considérée difficile même en l'absence de ce syndrome. En témoigne le sommet de la courbe de la figure 2 ci-dessous.

20% des patients présentant dans l'enfance un SGT sévère conserveront cette forme à l'âge adulte (12). Par contre, la plupart des patients continueront de produire des tics une fois majeurs, dont une majorité connaîtra une réduction significative des symptômes.

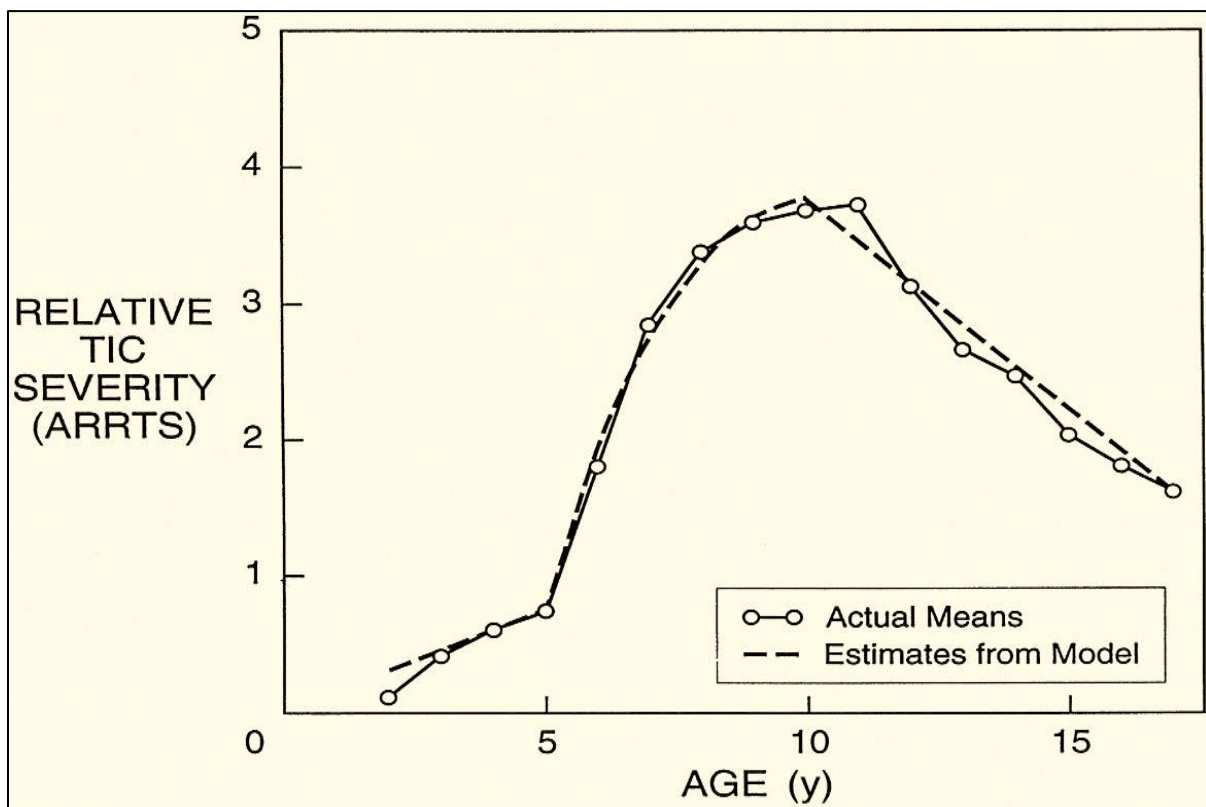


Figure 2 - Evolution naturelle des tics chez les patients atteints du SGT

Le sex-ratio est de 3 à 4 garçons pour 1 fille. Le SGT est présent dans le monde entier et semble avoir les mêmes caractéristiques dans toutes les cultures. Le quotient intellectuel de l'individu n'est pas affecté par ce syndrome, ni l'espérance de vie.

Face à des cas d'incertitudes diagnostiques multiples, la création du Tourette Syndrome Diagnostic Confidence Index (DCI) a vu le jour à la fin du XXe siècle, créé par un groupe expert de cliniciens, établissant un score côté de 0 à 100. Il permet de quantifier la probabilité d'être ou d'avoir été atteint du SGT à un moment dans sa vie (13). Nous garderons cependant les critères du DSM-5 comme définition diagnostique dans notre revue de littérature médicale.

Ce trouble touche les sphères comportementales, émotionnelles et sociales, *via* l'atteinte des noyaux gris centraux (NGC). Elles sont sources de retentissement fonctionnel et souffrances chez le patient. D'où l'intérêt de la mise en place d'un traitement, dont nous détaillerons l'intérêt et les indications. La diversité des symptômes associés au SGT, en plus des comorbidités, serait expliquée par l'étendue des territoires fonctionnels touchés au sein des NGC. Ce dysfonctionnement serait le résultat d'un défaut de contrôle des mécanismes inhibiteurs locaux, en particulier au niveau du striatum – le siège de la mémoire procédurale (14).

4. Organisation anatomique et fonctions des noyaux gris centraux

Les noyaux gris centraux (NGC) sont, en neuro-anatomie, un ensemble de structures de substance grise sous-corticale, dérivées du télencéphale appartenant au système extra-pyramidal. Egalement appelés ganglions de la base, ces structures interconnectées entre elles et avec le cortex cérébral permettent de réguler le démarrage des mouvements et sont associés à des fonctions motrices. Les NGC engendrent des mouvement harmonieux et coordonnées. Ils sont donc un élément clef de la motricité, et permettent de moduler le mouvement, en particulier les mouvements appris et exécutés par la suite de façon automatique.

La figure 3 ci-dessous montre les NGC, qui comprennent :

- le striatum, noyau caudé et putamen
- le pallidum, segments externe (Gpe) et interne (Gpi)
- la substance noire pars reticulata (SNr)
- le noyau sous-thalamique (NST)

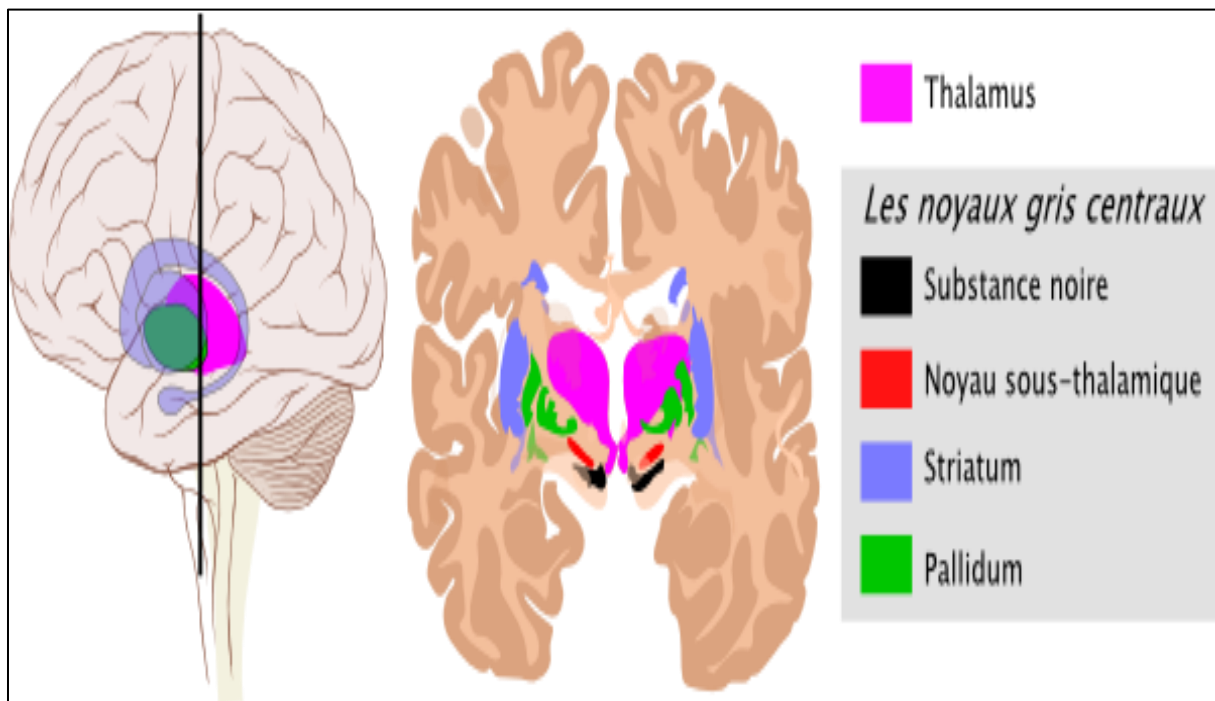


Figure 3 - Noyaux gris centraux : coupes sagittale et frontale

Le putamen et le noyau caudé sont traversés par les axones myélinisés de la capsule interne. Ces faisceaux de substance blanche forment des stries qui contrastent avec la matière grise des noyaux qu'ils parcourent. D'où le terme de *corpus striatum*, souvent employé à tort pour désigner l'ensemble de ces structures nerveuses. La forme du putamen associé au globus pallidus (interne et externe) ressemble à celle d'une lentille. D'où le terme de noyau lenticulaire donné à ces deux NGC pris ensemble.

Les NGC reçoivent des afférences du cortex et s'organisent en boucles :

- sensorimotrices : provenant du cortex sensorimoteur
- associatives : provenant du cortex préfrontal dorsolatéral, l'aire motrice supplémentaire (AMS) et pré-AMS
- limbiques : provenant principalement du cortex orbitofrontal (COF) et cortex cingulaire antérieur (CCA)

Nous rappelons ici deux fonctions principales du CCA : il détermine l'intentionnalité du mouvement, en coopération avec d'autres structures cérébrales. Il constitue aussi une faculté attentionnelle tournée vers l'action. Ces deux fonctions ne peuvent pas s'appliquer conjointement – ce qui explique qu'un sujet concentré est transitoirement libéré de ses tics.

Le thalamus, structure paire située de part et d'autre du troisième ventricule est, selon certains auteurs, exclu des ganglions de la base à l'inverse du noyau sous thalamique. Chaque thalamus, de forme ovoïde, est divisé par de minces cloisons en trois masses : les noyaux antérieurs, postérieurs et latéraux. C'est le noyau ventro-latéral qui entre dans l'organisation motrice en activant le programme moteur. On distingue aussi le complexe central du thalamus incluant le centre médian (CM) et le noyau parafasciculaire (Pf).

Rouler à vélo se déroule sans intervention de la volonté une fois l'activité apprise, et constitue un exemple de ces mouvements automatiques. Cela mobilise la mémoire des habiletés motrices acquises, on parle aussi de mémoire du «savoir-faire». Le striatum est le siège même de la mémoire procédurale, à l'origine de l'acquisition d'habiletés et d'amélioration des performances motrices. Elle est la mémoire implicite la mieux connue, et permet de conduire sa voiture ou manger sans devoir être concentré sur ces tâches.

5. Anatomie pathologique

Des analyses cérébrales post-mortem de cinq individus sévèrement affectés par le SGT ont démontré une réduction jusqu'à 60% des neurones toniques cholinergiques (NTC) et d'interneurones GABAergiques (ING), dans le noyau caudé et le putamen (14). Les NTC et les ING jouent un rôle important dans la modulation du signal issu des neurones spinaux, qui constituent la majorité de cellules présentes dans le striatum (15). Ils reçoivent des signaux excitateurs glutamatergiques provenant du cortex, et projettent ensuite des signaux inhibiteurs GABAergiques hors du striatum, vers le globus pallidus et la substance noire (16), ainsi que l'illustre la figure 4 ci-dessous. La diminution de l'influence inhibitrice des NTC et ING faciliterait ainsi la diffusion de signaux corticaux sensorimoteurs activateurs des neurones spinaux, favorisant ainsi la sensation du besoin irrésistible d'extérioriser une séquence de tics.

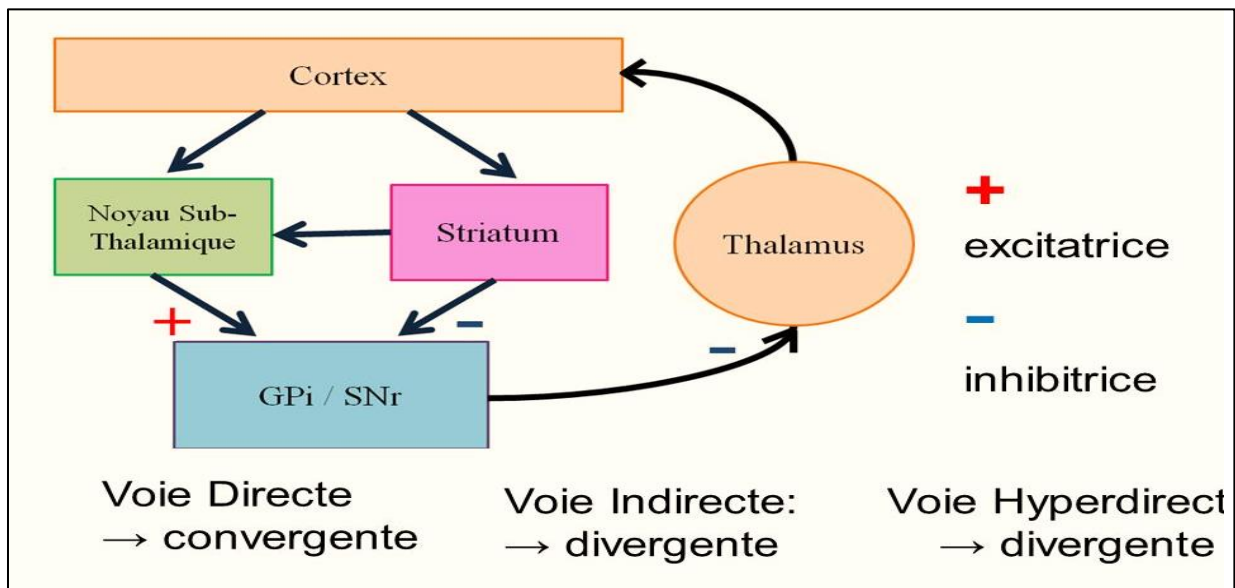


Figure 4 - Schéma fonctionnel des voies directe et indirecte du cortex aux NGC

6. Données d'imagerie

L'hypothèse d'un dysfonctionnement cortico-souscortico-thalamo-cortical (CSTC) chez le patient atteint du SGT se base sur plusieurs études qui ont observé un changement de l'activité et du métabolisme associés à ces régions. Des études d'imagerie cérébrale par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) chez ces patients ont permis d'identifier que les NGC, le cortex préfrontal et le thalamus étaient impliqués lors des tentatives de suppression consciente des tics (17).

Ces éléments suggèrent que les tics seraient donc en rapport avec le dysfonctionnement des NGC du cerveau, aboutissant à une mauvaise planification des comportements, également retrouvée dans le TDA/H. Certains mouvements ne seraient plus inhibés, ce qui ferait émerger des comportements moteurs aberrants appelés tics, répétés dans le temps et sans rythme caractéristique. Une étude plus récente – les tics, une mauvaise habitude qui persiste – renforce cette hypothèse (18).

C'est donc une perturbation des systèmes neuronaux reliant le cortex préfrontal aux NGC qui sous-tendrait le mécanisme des tics, et nous verrons par la suite quelles possibilités thérapeutiques découlent. Car si les NGC ont une influence inhibitrice sur certains comportements moteurs, et permettent de réguler la gestion des fonctions exécutives en facilitant le choix et l'exécution de certains mouvements, le défaut de contrôle de ces structures sous-corticales par le cortex préfrontal entraîne d'autres conséquences, multiples. Les modèles neuroanatomiques impliquent des lésions des circuits reliant le cortex et le subcortex dans le cerveau, et les techniques d'imagerie médicale montrent une implication à la fois des NGC et du cortex frontal.

L'existence d'anomalies de maturation et de projections cortico-striatales se révèle en imagerie cérébrale de deux manières :

- quantitativement : par une diminution importante de certaines projections
- qualitativement : par une perte de la sélectivité de ces projections

Depuis une dizaine d'années, l'imagerie fonctionnelle a montré que les tics sont causés par deux éléments :

- un amincissement de la couche corticale au niveau du cortex préfrontal, notamment orbitofrontal et cingulaire antérieur
- une diminution des projections entre le cortex frontal et le striatum

Les tics seraient donc en rapport avec un dysfonctionnement des structures sous-corticales du cerveau, aboutissant à une mauvaise planification des comportements. Au cours du développement normal, le cortex cérébral colonise progressivement les ganglions de la base, régulant ainsi leur fonctionnement (cf figure 5). Chez les sujets présentant des tics, ce processus semble altéré. Ces mouvements anormaux résulteraient de dysfonctionnements dans les régions corticales et sous-corticales : le cortex frontal, le thalamus et les NGC.

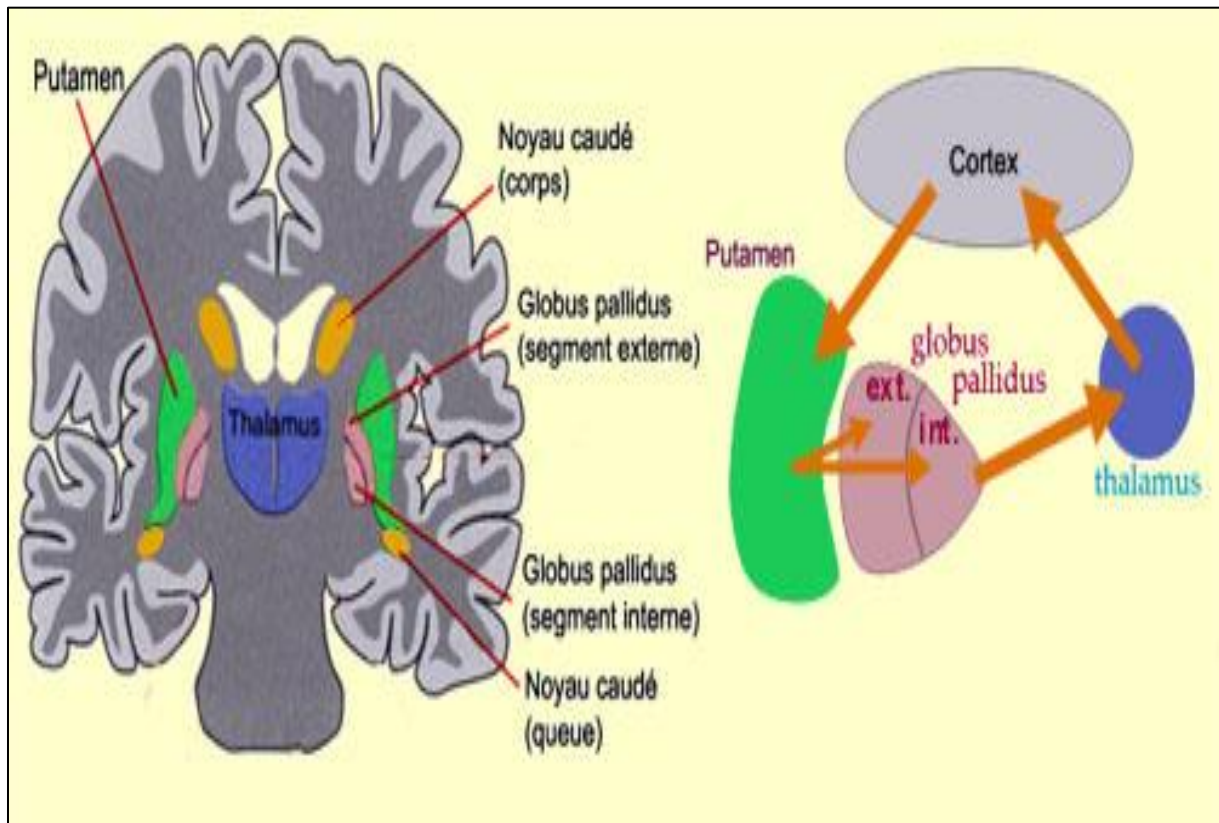


Figure 5 - Relation entre le cortex cérébral et les NGC

En IRM fonctionnelle, l'activité cérébrale a été étudiée lors de la génération spontanée de tics, ou lors de leur inhibition volontaire par le patient. La survenue de tic est corrélée à une activation des régions corticales préfrontales, frontales, prémotrices, motrices et cingulaires ainsi que des NGC. La suppression volontaire des tics est liée à une activation partielle du cortex préfrontal en plus des noyaux caudés, et à une désactivation bilatérale du putamen ainsi que le pallidum (19).

7. Physiopathologie

Au plan anatomique, plusieurs arguments laissent à penser que les tics relèvent du contrôle des impulsions. Le CCA est une région du lobe frontal du cerveau avec un rôle essentiel dans le contrôle des impulsions. Ce cortex détermine l'intentionnalité du mouvement et intervient dans l'attention tournée vers l'action, sans pouvoir gérer ces deux fonctions en même temps. Ainsi, lorsque qu'un sujet focalise son attention visuelle sur un détail, il supprime automatiquement ses tics. Les applications pragmatiques de cette incompatibilité sont notamment reprises dans les techniques de thérapie cognitivo-comportementale appliquées à la suppression des tics.

Revenons à présent aux NGC, et leur dysfonctionnement dans le SGT. Ils s'organisent en plusieurs boucles, lesquelles sont en relation étroite avec le lobe frontal afin d'initier et de réaliser des mouvements complexes.

Nous retenons trois types de boucles :

- les boucles sensorimotrices : servent à réaliser un mouvement à partir d'une information sensorielle, en réaction à notre environnement. L'organe sensoriel ayant reçu cette information mobilise le cortex pré-moteur où s'initie et s'organise l'action ; puis le cortex primaire prend le relais pour réaliser l'action ; l'aire motrice supplémentaire (AMS) intervient enfin pour coordonner les muscles impliqués permettant la réalisation de ces gestes complexes
- les boucles associatives : régulent l'initiation et l'arrêt de ces processus. Elles impliquent la mémoire de travail, l'attention, la planification
- les boucles limbiques : régulent le comportement émotionnel et la motivation

Chacune de ces boucles sous-tend certains types de mouvements et de comportements qui peuvent être altérés dans le SGT. Une défaillance de sélection des mécanismes de sélection des programmes moteurs a été avancée. En l'absence de pathologie, lors de l'exécution d'un programme moteur, d'autres programmes concurrentiels sont inhibés au niveau du Gpi et du SNr : lorsque les NGC reçoivent une information, les faisceaux électriques des boucles s'expriment afin de traiter cette information et d'y apporter une réponse.

Dans la situation des tics et autres comportements répétitifs, un mécanisme d'inhibition striatale est altéré. Dans le cerveau d'un sujet atteint du SGT, l'action de ces faisceaux électriques est perturbée par d'autres signaux parasites concurrentiels qui ne sont pas inhibés, et ne peut apporter une réponse adéquate. Ceci explique la survenue de tics et de comportements répétitifs, avec un phénomène d'auto-entretien que le sujet ne parvient pas à enrayer. On considère alors la boucle sensorimotrice défaillante lors de l'apparition des tics. Ce défaut d'inhibition peut s'étendre au cortex cérébral, comme l'ont confirmé certaines études électrophysiologiques, qui montrent la diminution d'inhibition intracorticale chez les patients atteints de SGT.

Au niveau neurochimique, la dopamine striatale et ses variations joueraient un rôle dans la genèse des tics. Ces anomalies comprennent le métabolisme, le relargage et la sensibilité des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques. Des neurotransmetteurs, tels que le GABA, la sérotonine, l'acétylcholine et autres neuropeptides ont un rôle qui reste à déterminer, et qui pourrait expliquer partiellement l'efficacité des médicaments non neuroleptiques utilisés dans le traitement des tics.

Au niveau électrophysiologique, les anomalies neuroanatomiques et neurochimiques mises en évidence chez les patients avec SGT et leurs modèles ont pour résultats diverses altérations : une excitation striatale et thalamocorticale excessive couplée à une inhibition corticale défaillante (19).

Dans l'étude de Hartmann et Worbe, qui s'intéresse à la formation des habitudes chez les patients atteints du SGT, les auteurs mettent en évidence la 'sur-formation' d'habitudes chez des sujets non traités comparés à ceux traités pharmacologiquement. Des signaux de renforcement aberrants, du cortex moteur supplémentaire vers le striatum sensorimoteur, seraient impliqués dans la formation de réponses stimuli qui contribueraient à la création d'habitudes comportementales et tics propres au syndrome (18).

Dès lors, un dysfonctionnement de ces circuits pourrait contribuer à la formation des comportements fragmentaires semi-autonomes, caractéristiques des tics (20). Une altération au niveau du striatum peut également induire des dysfonctionnements au sein du circuit frontostriatal - cortex orbitofrontal latéral, cortex préfrontal dorsolatéral, et le CCA - nécessaire au bon fonctionnement cognitif (21).

8. Etiologie et génétique

La cause exacte du SGT n'est pas connue. Cette maladie présente vraisemblablement une forte composante génétique, à l'origine d'un terrain familial. Dr Gilles de la Tourette, le premier médecin à avoir décrit les caractéristiques cliniques du syndrome, avait lui-même déjà remarqué sa tendance à l'agrégation familiale. Plusieurs gènes sont impliqués, mais n'ont pas encore été formellement identifiés. Cette composante génétique du SGT est importante, et un pourcentage élevé de personnes atteintes par ce syndrome a un ou plusieurs parents touchés, au premier et deuxième degrés. Dans certains cas, les tics ne sont apparemment pas transmis génétiquement et l'on parle alors de forme sporadique du syndrome. Le SGT reste aujourd'hui une maladie génétique polygénique, s'inscrivant dans un tableau complexe, dont nous allons voir les caractéristiques.

Facteurs génétiques

Plusieurs gènes sont impliqués dans l'expression du SGT, dont un nommé SLITRK1 a retenu l'attention des généticiens depuis plusieurs années. Une anomalie sur la protéine SLITRK1 est suspectée : la mutation du gène (par variant nucléotidique 321) codant pour une enzyme intervenant dans le métabolisme de l'histidine, est associée avec le syndrome (22). La découverte d'une inversion sur le chromosome 13 chez un patient a conduit une équipe américaine à cribler le gène SLITRK1, situé à proximité du point de cassure, ce qui leur a permis d'identifier une mutation tronquante et un variant localisé dans une région non codante du gène chez trois autres patients. Son adresse complète est la suivante : chromosome 13, site 31.3 (13q31).

SLITRK1 est un gène codant pour une kinase, qui serait impliquée dans régulation de la croissance des neurites. Son expression étant très répandue dans le cerveau pendant la période de développement, ce qui renforce l'hypothèse d'un trouble neuro-développemental – lié plus particulièrement à l'établissement des connexions entre neurones durant les premières années de vie. Toutefois, l'implication de ce gène dans le SGT reste actuellement controversée car le variant localisé dans les régions non codantes pourrait être un polymorphisme rare spécifique de certaines populations de patients, et aucune autre mutation n'a pu être mise en évidence par d'autres équipes. Elle ne concernerait qu'un très faible pourcentage des patients présentant un SGT. Les autres gènes impliqués dans la maladie ne sont pas précisément localisés dans le génome.

Il existe une pénétrance variable de la maladie, et l'influence du sexe du sujet atteint sur l'expression des symptômes est probable. Dans les études de jumeaux, une concordance de 50% est retenue chez des jumeaux monozygotes (23) et seulement de 8% chez les apparentés au premier degré. Cette concordance importante implique une forte composante héréditaire impliquée dans ce trouble, qui n'est pas uniquement lié à des facteurs environnementaux - partagés autant par les jumeaux que les apparentés au premier degré.

Par ailleurs, des patients avec SGT et des patients présentant des tics chroniques plus modérés coexistent souvent au sein des familles, suggérant que les tics modérés et le SGT constituent un *continuum* clinique, le SGT se situant à l'extrémité la plus sévère du spectre. Une autre caractéristique intéressante est le déséquilibre du ratio des sexes, celui-ci étant nettement en faveur des garçons puisqu'on compte trois garçons atteints pour une fille atteinte. Cette observation suggère que des gènes situés sur les chromosomes sexuels pourraient modifier l'expression de la maladie. Les études récentes favorisent dans l'ensemble l'hypothèse d'une hérédité polygénique, sans que l'intervention d'un gène majeur ne soit écartée.

Facteurs environnementaux

Le taux de concordance, loin de 100% pour les vrais jumeaux, montre que des facteurs environnementaux jouent également un rôle comme facteur de risque de développer la maladie. Il a été observé que un peu plus de 50% des jumeaux monozygotes et 8% des fratries simples montrent une concordance pour le SGT. Ceci implique le rôle de facteurs environnementaux dans le développement et l'expression du trouble.

Il est fortement suggéré que certains facteurs environnementaux contribuent à l'apparition de ce syndrome, particulièrement ceux présents autour de la naissance de l'enfant (24). Ces principaux facteurs retrouvés chez les sujets atteints de SGT sont pré- et périnataux : la consommation de nicotine, alcool, psychostimulants par la mère pendant la grossesse, et un poids de naissance inférieur à 2 kg ainsi qu'une hypoxie périnatale.

Le PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections) forme une hypothèse immunologique post-infectieuse pour expliquer la genèse des tics. Une bataille immunitaire est déclenchée par une infection au streptocoque (25). Des anticorps anti-neuronaux sont sécrétés et envoyés pour combattre l'infection - ils se dirigeraient alors contre certaines structures des ganglions de la base. Ils pourraient contribuer ainsi à l'apparition des tics. Le SGT semblerait en effet plus fréquent chez des enfants ayant présenté des infections streptococciques à répétition durant l'enfance, telles que des angines. Néanmoins, ce lien de causalité entre l'infection et les tics n'est pas formellement démontré.

Transmission et expression de la maladie

Le mode de transmission du SGT n'est pas connu avec certitude. Il a été suggéré une transmission autosomique dominante, avec un risque global de 10% à 15 % pour les apparentés de premier degré (26). Les patients atteints par le SGT ne transmettront pas forcément la maladie à leurs enfants ; si c'est le cas, aucune prédiction sur l'intensité du syndrome porté par l'enfant n'est possible. De plus, les différents gènes suspectés pourraient, selon leur provenance du père ou de la mère, influencer différemment la sévérité des manifestations de la maladie. Le sexe de l'enfant a lui aussi une importance sur l'expression éventuelle de tics futurs, et des comorbidités éventuelles. Le déséquilibre du ratio des sexes, étant nettement en faveur des du genre masculin, suggère que des gènes situés sur les chromosomes sexuels pourraient modifier l'expression de la maladie. Actuellement, il n'est pas possible de réaliser un diagnostic prénatal puisque les gènes impliqués dans le SGT ne sont pas identifiés.

La pénétrance est variable : des apparentés peuvent être atteints à des degrés de sévérité très différents, ou ne pas être touchés du tout. Les gènes peuvent s'exprimer comme lors d'un SGT dit classique, c'est-à-dire des tics chroniques, ou comme un TOC sans tic. Davantage d'études génétiques et cliniques devront préciser ces caractéristiques dans le futur.

En somme, l'ensemble des études génétiques relatives au SGT a fortement suggéré que le syndrome est génétiquement hétérogène, avec probablement un grand nombre de gènes, voire plusieurs modes de transmission impliqués. Toutefois, en dépit de ces nombreuses études, les gènes en cause demeurent encore largement inconnus. Les études familiales ont conclu que la transmission de ce syndrome est probablement complexe et multifactorielle, c'est-à-dire faisant intervenir à la fois des facteurs génétiques, qui pourraient être différents d'une famille à l'autre soit une hétérogénéité génétique, et des facteurs environnementaux.

Il est donc vraisemblable que le SGT a une origine polygénique dans de nombreux cas. Ce serait la combinaison de différents variants alléliques, rares ou fréquents, qui déterminerait la susceptibilité des sujets à développer les tics, en accord avec certains facteurs environnementaux.

9. Sensations prémonitoires

Les sensations prémonitoires sont des phénomènes sensoriels ou mentaux jugés gênants par le patient, qui surviennent avant la réalisation du tic. Elles se traduisent par une sensation d'inconfort physique ou psychologique, source de désagrément chez le sujet. Elles ressemblent à une tension interne croissante vécue sans repos (27) - assimilable à une sensation désagréable poussant à éternuer. Elles se comparent également à une piquûre de moustique qui donnerait envie de se gratter - la sensation prémonitoire. La réalisation du tic serait l'action de se gratter. Elles sont précurseurs au tic, et seule la réalisation de ce dernier soulagera le sujet de la tension interne ressentie. Ainsi, les tics sont renforcés négativement.

Ces sensations prémonitoires s'expriment généralement à partir de l'âge de 10 ans chez les patients atteints d'un SGT ; auparavant les sujets sont trop jeunes pour identifier et exprimer spontanément ces sensations prémonitoires. De 80% à 93% des sujets de 9 ans et plus atteints d'un trouble chronique de tic font état de ces sensations prémonitoires. La recherche suggère que les enfants plus jeunes éprouvent vraisemblablement aussi ces sensations prémonitoires, mais qu'ils sont moins aptes à les remarquer ou à les signaler à leur entourage. Elles impliquent un muscle, un groupe musculaire ou une topographie précise du corps.

Elles se mesurent par l'échelle Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS) de Douglas Woods, créée en 2005. Cette échelle fait preuve d'une bonne consistance interne. Elle est reproductible dans le temps et a une validité externe reconnue (28). Elle met en évidence la relation proportionnelle entre ces sensations prémonitoires et la sévérité des tics. Nous mentionnerons également l'échelle de Mc Guire parue en 2016, relative aux sensations prémonitoires, mais encore peu utilisée en pratique clinique (29).

Certains auteurs ont d'ailleurs comparé ces sensations prémonitoires aux obsessions présentes dans le TOC, provoquant ce besoin impérieux de réaliser le tic, comme l'obsession impose la réalisation de la compulsion. Le vécu anxiolytique, apporté par le tic ou la compulsion, est également similaire dans les deux troubles.

B. Comorbidités

Définition

«Association de deux ou même plusieurs maladies ou troubles différents et indépendants, tels qu'ils sont individualisés par les classifications en cours. Ainsi, une affection comorbide a existé ou peut survenir durant l'évolution clinique d'un patient qui a une maladie étudiée.» (A.R. Feinstein, 1970).

La comorbidité des troubles, qui peut apparaître en psychiatrie comme la règle plutôt que l'exception, est fortement vérifiée dans ce trouble neuro-développemental. Face à un sujet atteint du SGT, la question que le praticien doit se poser n'est donc pas – existe-t-il une comorbidité psychiatrique chez ce patient ? – mais plutôt, quelle est ou quelles sont ce(s) comorbidité(s) ?

L'étude du lien entre pathologies comorbides peut améliorer certaines de nos connaissances étiopathogéniques. Il convient de toujours préciser :

- la période de temps prise en considération : le moment présent, sur un mois, plusieurs mois ou années, la vie entière
- la population étudiée : un seul sujet ou un échantillon de patients
- le type de cette association : biais de sélection au sein de populations particulières, relation de causalité entre un trouble et l'autre, facteurs étiologiques communs, manifestations distinctes d'un même trouble ou stades différents d'une même maladie ?

Cette notion née de l'épidémiologie a souvent des implications pronostiques particulières : un trouble psychiatrique isolé répondra probablement mieux à une thérapeutique donnée, que s'il est associé à un deuxième trouble psychiatrique, possiblement considéré comme facteur de résistance. La comorbidité des troubles orientera donc le praticien à opter pour certaines thérapeutiques spécifiques.

Le taux de comorbidités psychiatriques associées au SGT est très élevé. Sur une prévalence vie entière, un sujet atteint de SGT aura plus de 85% de probabilités d'avoir une comorbidité psychiatrique un jour. Au moins un sujet sur deux souffrira en plus d'une deuxième comorbidité. Le TDA/H et le TOC sont comorbides du SGT de 54% et 50%, respectivement, d'après l'article de Hirschritt et son équipe paru en 2015 (30).

1. Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

Définition et critères diagnostiques

Le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) est un trouble neuro-développemental, et se définit par un déficit de l'attention du sujet en rapport avec le niveau de développement général de sa classe d'âge. Il persiste plusieurs mois dans différents domaines de sa vie : familial, scolaire et social.

Son diagnostic est clinique, et fait appel à l'anamnèse des troubles comportementaux de l'enfant. Il nécessite de recueillir des informations d'ordre médical, éducatif, social et psychologique. Il faut donc faire appel à l'entourage de l'enfant : parents, enseignants, assistante maternelle, éducateurs sportifs.

Les symptômes majeurs du trouble sont :

- *le déficit attentionnel*, caractérisé par l'incapacité à terminer une tâche, la distractibilité, le refus ou l'évitement des activités exigeant une attention soutenue

- *l'hyperactivité motrice*, ou instabilité motrice, constituée d'une agitation physique incessante, d'une incapacité à rester en place quand les conditions l'exigent, notamment en milieu scolaire, et d'une activité désordonnée et inefficace

- *l'impulsivité*, définie par la difficulté à attendre, le besoin d'agir et la tendance à interrompre les activités d'autrui

Le TDA/H est caractérisé dans le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de l'Association américaine de psychiatrie (APA, DSM-5), et dans la classification internationale des maladies de l'OMS (CIM-10). Les deux classifications requièrent la présence d'un nombre suffisant de symptômes d'inattention et d'hyperactivité/impulsivité non congruents avec le niveau de développement général de l'enfant, et persistant plusieurs mois. Par ailleurs, ces symptômes doivent être observables dans plusieurs contextes (à la maison, à l'école, lors d'activités extra-scolaires) et être associés à des troubles de l'adaptation et du fonctionnement social de l'enfant.

Il n'existe pas de test diagnostique paraclinique pour poser un diagnostic positif avec certitude. C'est un trouble neuro-développemental souvent comorbide du SGT, présentant des caractéristiques cliniques communes, et une épidémiologie comparable.

Nous distinguerons trois types principaux de TDA/H, avec :

- inattention prédominante (TDA)
- hyperactivité-impulsivité prédominante
- inattention, impulsivité et hyperactivité ou forme mixte

Dans les formes dites classiques, le repérage du TDA/H se fait assez facilement, notamment en milieu scolaire. Le trouble apparaît précocement, avant l'âge de 7 ans, et l'instabilité motrice est prédominante. Le passage à l'école primaire est très problématique, notamment par l'obligation de rester assis en classe, et la mise en route difficile des apprentissages.

Dans les formes plus atypiques, en particulier lorsque les signes d'instabilité motrice sont faibles ou absents, la gêne en lien avec le déficit attentionnel n'est pas toujours bien repérée, bien que source de difficultés scolaires ou d'un retard d'autonomie à la maison. Ceci est particulièrement vérifié chez les filles en école primaire, dont le trouble attentionnel n'est pas constaté car peu souvent accompagné des symptômes d'hyperactivité-impulsivité plus bruyants.

Si le diagnostic de ce trouble est clinique, il ne dispense pas pour autant de réaliser un bilan pour évaluer le fonctionnement général de l'enfant :

- bilan psychométrique : fait dans les consultations spécialisées, il permet d'obtenir une appréciation des compétences globales et renseigne aussi sur un retard mental ou un haut potentiel
- bilan orthophonique : à visée diagnostique, car les troubles du langage écrit et oral sont fréquents chez les enfants atteints du TDA/H. Il permettra d'envisager une rééducation si nécessaire

- bilan psychomoteur : à demander selon les signes d'appel, spécialement si l'enfant est gêné dans les activités motrices fines ou le graphisme. On pourra détecter une dyspraxie ou une dysgraphie
- bilan biologique : variable selon les équipes médicales, souvent à visée pré-thérapeutique

Epidémiologie et étiologie

L'état des connaissances actuelles nous démontre assez clairement un taux de prévalence uniforme de TDA/H à travers le monde oscillant entre 5% et 7% des enfants (31). La meilleure explication scientifique de l'origine du TDA/H serait génétique, avec l'héritabilité de certains gènes qui affecterait de manière uniforme tous les humains, où qu'ils soient, et que cette tare génétique programmerait le développement du cerveau de manière à ce qu'il y ait un sous-développement des aires préfrontales du cerveau.

D'autres facteurs, environnementaux, contribueraient aussi à la manifestation d'un TDA/H, tels que la prématurité, ou la consommation de substances (drogues, tabac, alcool) pendant la grossesse. Le cerveau serait particulièrement vulnérable chez le fœtus en développement, lorsque la mère enceinte est exposée à ces toxiques.

Le TDA/H serait présent presque autant chez les garçons que chez les filles, dans des proportions équivalentes. L'hyperactivité est souvent le symptôme le plus perçu chez ces patients, et l'hyperactivité est davantage un problème de garçon que de filles. L'expression des symptômes de ce trouble est différente en fonction du sexe, particulièrement en bas âge. Les garçons présentent davantage une instabilité avec impulsivité, alors que les filles sont plus gênées par le déficit attentionnel. Les symptômes moins bruyants chez la fille expliquent le retard diagnostique pendant l'enfance.

Atteintes cérébrales dans le TDA/H

L'atteinte observée au niveau des lobes frontaux explique certains symptômes de la maladie. En effet, les mécanismes d'inhibition sont altérés chez le sujet atteint, de même que les capacités d'organisation. Les fonctions cognitives d'attention et de mémoire à court terme impactées sont sources de troubles des apprentissages, car le sujet est handicapé pour acquérir correctement de nouvelles informations.

Evolution du TDA/H : de l'enfance à l'âge adulte

Aujourd'hui, des études récentes et robustes laissent entrevoir de bien meilleurs espoirs quant au pronostic de ce syndrome. Il semble maintenant qu'environ la moitié des jeunes patients atteints du TDA/H ne présentent plus de problème d'inattention incapacitant, une fois devenus adultes (32). Le substrat génétique de ces évolutions hétérogènes serait entre autres expliqué par la co-expression de divers gènes, différents de ceux impliqués dans l'expression initiale des symptômes du trouble (31).

Il reste cependant 50% des enfants atteints du TDA/H pour qui la problématique persiste à l'âge adulte. Les symptômes ont tendance à changer, ou l'individu s'y adapte et leur expression se modifie. L'hyperactivité motrice peut s'apaiser, et le besoin de bouger est souvent canalisé dans les sports ou au sein d'un travail actif. On parle chez l'adulte d'un trouble plus exécutif qu'attentionnel, affectant principalement l'organisation, la planification, et la capacité à mener à terme ce qui est entamé.

Le neuropsychologue R. Barkley, spécialiste du TDA/H, a établi une liste de huit symptômes qui caractérisent l'adulte chez qui le trouble persiste :

- distrait par des stimuli extérieurs
- prend des décisions impulsives
- a de la difficulté à cesser une activité ou un comportement, même lorsqu'il/elle le devrait
- débute un projet ou une tâche sans lire ou écouter les instructions correctement
- a de la difficulté à faire les choses dans le bon ordre
- sujet à commettre des erreurs d'inattention dans sa vie quotidienne
- difficulté à soutenir son attention sur une tâche ou une activité de loisir
- difficulté à organiser et planifier ses tâches et ses activités

Comorbidité psychiatrique

Plus de deux tiers des patients ont présenté ou présenteront un ou plusieurs troubles psychiatriques associés au TDA/H. Il est indispensable de dépister et traiter ces pathologies comorbides puisque leur présence peut nécessiter des approches et des traitements différents. Tout comme un TDA/H non traité, les comorbidités non traitées peuvent, elles aussi, causer des problèmes durables et provoquer des souffrances chez l'enfant puis chez l'adulte.

Troubles spécifiques d'apprentissage

Les troubles d'apprentissage se caractérisent par un dysfonctionnement dans le processus d'acquisition des connaissances, au cours du développement de l'individu. Ils sont spécifiques de la fonction cognitive touchée : ainsi, il existe des troubles d'apprentissage reliés au langage – la dysphasie ; aux compétences spécifiques telles que la lecture – la dyslexie ; à l'orthographe – la dysorthographe ; à l'arithmétique – la dyscalculie ; à l'écriture et au dessin – la dysgraphie.

Troubles de l'humeur et risque de suicide

Indépendamment des troubles de l'humeur, il a été démontré dans l'étude *Youth Gazel Cohort* un risque augmenté de suicide pour les sujets de sexe masculin atteints d'un TDA/H, de manière significative par rapport à leurs homologues de la population générale. Les symptômes d'hyperactivité-inattention étaient jugés responsables des tentatives de suicide, ainsi que des suicides aboutis sur une période vie entière évaluée (33).

Troubles addictifs ou troubles liés à l'usage de substance(s)

L'addiction désigne l'attachement nocif ou l'asservissement de la personne à une substance, alcool, tabac et autres psychotropes ou à une activité - jeu compulsif, jeu vidéo ou jeu en ligne. Le risque de conséquences liées à la consommation de substances addictives est deux à trois fois plus élevé chez un patient atteint de TDA/H non diagnostiqué, et non traité. L'impulsivité et l'anxiété, associées au manque de sens critique, poussent le sujet à rechercher un apaisement. Psychotropes et jeux vidéos lui procurent par exemple un état de bien être qu'il a du mal à ressentir au naturel. L'individu soulage ainsi un état de malaise non identifié. Diagnostiquer et traiter dès que possible le TDA/H permet de réduire nettement ces risques d'addiction chez ces patients.

Comorbidité avec le SGT

Le SGT s'accompagne majoritairement d'un trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité, de 55% à 75% selon les dernières études (30). La réciproque n'est pas vérifiée.

Les deux pathologies ont en commun :

* le trouble neurodéveloppemental : diagnostic posé dans l'enfance d'une maladie avec une composante génétique forte, dont l'évolution des symptômes est généralement naturellement favorable à l'âge adulte

* une atteinte du lobe frontal - avec des troubles de l'inhibition, de l'impulsivité et des fonctions exécutives

* la variabilité et fluctuation des symptômes : l'exacerbation des tics et du déficit attentionnel par le stress, les émotions, la fatigue et leur disparition lors d'activités requérant de la concentration

Avant d'aborder la deuxième comorbidité la plus fréquemment associée au SGT, la figure 6 ci-dessous illustre le début et l'évolution des symptômes appartenant au TDA/H et au TOC, parallèlement à la survenue des tics. On remarque que les signes d'hyperactivité sont les plus précoces, et souvent antérieurs à l'apparition des premiers tics.

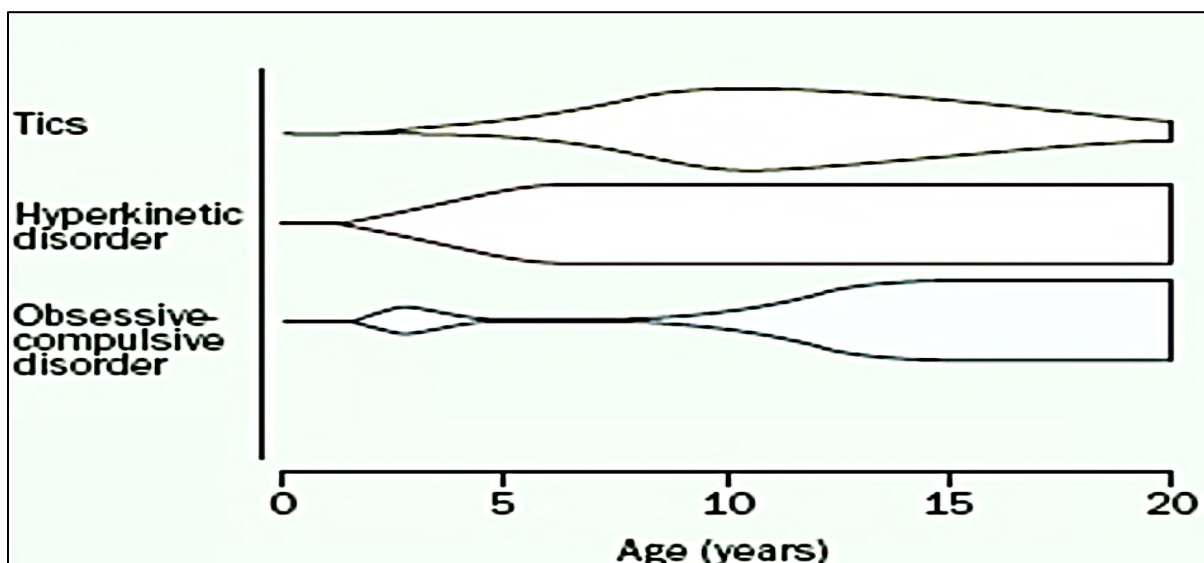


Figure 6 - Début et évolution des symptômes du SGT, du TDA/H et du TOC (34)

2. Trouble Obsessionnel Compulsif

Définition et critères diagnostiques

Le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) se définit par la présence d'obsessions et de compulsions. Les obsessions sont des pensées, images répétitives et persistantes ressenties comme intrusives et inopportunes. Elles entraînent une anxiété ou une détresse importantes chez le sujet atteint, qui s'efforce de les ignorer ou réprimer. Les compulsions consécutives sont des comportements ou actes mentaux répétitifs que le sujet se sent poussé à accomplir, en réponse aux obsessions, selon certaines règles inflexibles. Elles ont pour but de neutraliser, diminuer l'anxiété et le sentiment de détresse liés à l'obsession. Elles sont parfois destinées à empêcher un évènement ou une situation redoutés, sans relation réaliste ni manifestation excessive (critère A). Les obsessions ou compulsions provoquent une perte de temps considérable, généralement au moins une heure par jour. Une souffrance cliniquement significative avec altération du fonctionnement social, professionnel ou tout autre domaine important apparaît (critère B). Ces symptômes ne sont pas dus aux effets physiologiques d'une substance, ni la conséquence d'une autre affection médicale que le TOC (critère C).

Cette perturbation de fonctionnement du sujet n'est pas mieux expliquée par la présence d'un trouble mental (critère D). Il existe une prise de conscience du sujet relative à ses symptômes. (critères diagnostiques du DSM-5)

Considérations nosographiques du TOC chez le mineur

En pratique, les enfants les plus jeunes n'ont qu'une perception partielle du caractère morbide de ces pensées obsessionnelles intégrées dans ce syndrome, et sont souvent en difficulté pour exprimer leur sentiment de malaise relatif à leurs obsessions. Ce vécu est comparable avec celui des sensations prémonitoires, rarement verbalisées avant l'âge de 10ans. Le TOC s'exprime alors fréquemment par des manifestations non spécifiques telles que l'agitation, l'agressivité ou des difficultés scolaires. L'évocation d'un diagnostic de TOC est donc importante face à ce type de symptômes, au risque de l'ignorer. Chez les enfants plus âgés et les adolescents, la reconnaissance du caractère morbide de l'obsession ou du rituel entraîne fréquemment un sentiment intense de culpabilité, et de honte qui les conduit à dissimuler leurs sensations à leurs proches.

L'emploi de questionnaires standardisés (Leyton obsessive-compulsive inventory for children OCI-CV, Yale-Brown obsessive compulsive scale for children YBOCS), disponibles en français et adaptés à l'enfant, est particulièrement utile (35). Cette évaluation permet de rechercher systématiquement les différents symptômes, et d'en quantifier l'intensité. Le TOC concernerait, selon les études, 0,5% à 1,2% de la population générale infanto-juvénile. Une étude de la prévalence vie entière menée chez les adolescents retrouve des chiffres de 1,8% (36).

Différents arguments épidémiologiques plaident en faveur d'une continuité du trouble de l'enfance à l'âge adulte. Ainsi, on note une prévalence du TOC chez 1% à 3% dans la population générale adulte. Par ailleurs, des études rétrospectives montrent que 30% à 50% des patients ayant un TOC ont débuté leur trouble pendant l'enfance. Cette observation est retrouvée dans les études menées en population d'adolescents chez lesquels on trouve un âge moyen de début du TOC se situant aux alentours de 10 ans. Le début des troubles serait plus précoce chez le garçon que chez la fille, bien que le sex-ratio s'équilibre par la suite.

Évolution du TOC chez l'enfant et l'adolescent

Les études récentes suggèrent que l'évolution du trouble chez l'enfant et l'adolescent est comparable par la gravité, la chronicité et les complications à celle décrite chez l'adulte. Ces données montrent la persistance du trouble dans le temps, près de la moitié des patients ayant encore un diagnostic de TOC après quatre années de suivi, et seulement 4 % des enfants ne présentant plus de diagnostic psychiatrique au terme de l'observation. Les manifestations du trouble semblent évoluer au cours du temps, le plus souvent vers un enrichissement de la symptomatologie, passant de celle de l'enfant vers celle de l'adulte (37).

Différents facteurs prédictifs d'une mauvaise évolution du TOC ont été proposés : persistance de symptômes d'intensité sévère après une période pourtant suffisamment longue de traitement par la clomipramine ; existence ou apparition de tics chroniques ; présence d'un trouble psychiatrique chez l'un des parents biologiques. À la lumière de l'ensemble de ces données, il apparaît que le trouble obsessionnel-compulsif chez l'enfant est volontiers chronique, handicapant pour son développement et son adaptation ultérieure.

Comorbidité avec le SGT

La comorbidité du TOC associée au SGT est bien connue. Les recherches les plus récentes se sont concentrées plus précisément sur sa prévalence et sa chronologie d'apparition chez les sujets atteints de SGT. L'étude parue dans le JAMA en 2015 décrit une prévalence vingt-cinq pour cent de TOC comorbide, c'est-à-dire qu'un patient sur deux avec le diagnostic de SGT développera un TOC au cours de sa vie. Le TOC est certes un trouble légèrement moins prévalent que le TDA/H chez le patient avec un SGT, mais il ne peut être ignoré dans l'histoire et le développement de la maladie. Ses symptômes cardinaux, l'obsession et la compulsion, apparaissent plus tôt que ce qu'on pensait, parfois moins d'un an après le premier tic vocal.

Une des associations particulières chez l'enfant est l'association du TOC et du SGT. Il existe aujourd'hui un certain nombre d'arguments suggérant que cette comorbidité n'est pas le fait du seul hasard. Sur le plan épidémiologique, 40% à 60% des patients ayant un SGT présentent des manifestations obsessionnelles ou compulsives, la fréquence variant selon les critères de repérage des symptômes obsessionnels et compulsifs utilisés. Si l'existence de tics moteurs chez les patients présentant un TOC est fréquente, entre 20% et 30%, la présence d'un véritable SGT est toutefois plus rare, de 5% à 10%. Cependant, cette prévalence est nettement supérieure à celle décrite en population générale.

Terrain génétique TOC/SGT

Les études de génétique épidémiologique confirment l'agrégation familiale de ces deux troubles. Ainsi, le risque de développer un SGT est augmenté chez les apparentés de patients présentant un TOC. A l'inverse, la prévalence des manifestations obsessionnelles ou compulsives est nettement augmentée chez les apparentés de patients ayant un SGT ou une maladie des tics moteurs chroniques (38).

Après avoir présenté les deux pathologies que sont le SGT et le TOC distinctement, il semblerait que l'on puisse dégager une troisième entité clinique regroupant le TOC et le SGT.

Par rapport à chacun des deux troubles isolé, elle a pour caractéristiques :

- une précocité des symptômes, dès l'âge de 5 ans
- un terrain génétique prédisposant, notamment l'existence d'un trouble psychiatrique présent chez au moins un parent
- une résistance aux traitements médicamenteux efficaces sur un trouble non comorbide, c'est-à-dire sur un TOC ou un SGT isolé

Certaines formes de TOC pourraient être génétiquement liées au SGT. Un sous-ensemble de TOC est souvent considéré étiologiquement associé à la maladie de Gilles de la Tourette, et pourrait être une expression différente des mêmes facteurs qui provoquent l'expression des tics (30).

Le lien étroit entre ces deux troubles se caractérise aussi par l'échec à résister ou contrôler des pensées intrusives, qui conduisent à des comportements répétitifs contrôlables seulement au prix d'efforts considérables (39). Les fonctions cognitives et d'inhibition comportementale se trouvent altérées dans ces deux pathologies. Ce concept du spectre lié au TOC plaide pour une approche davantage dimensionnelle du trouble, incluant entre autres le SGT. Cette considération se trouve renforcée lorsque l'on s'intéresse aux données épidémiologiques, génétiques et physiopathologiques communes aux deux troubles.

Des symptômes dits obsessionnels-compulsifs sont présents chez 28% à 68% des patients avec un syndrome de Gilles de la Tourette. Inversement, les tics sont présents chez 20 % des patients avec un TOC. La phénoménologie des comportements répétitifs observés chez les patients avec un SGT n'est pourtant pas comparable à celle des patients atteints d'un TOC (40).

Dans le SGT, les comportements répétitifs comportent plus fréquemment une tendance répétitive à toucher, à rechercher une certaine symétrie, et à l'hétéro-agressivité ou l'automutilation. Inversement, dans les TOC dits purs, c'est-à-dire sans tics associés, des obsessions de propreté et d'hygiène avec des rituels de lavage sont au premier plan. Les patients ayant à la fois un TOC et des tics semblent se situer de manière intermédiaire et expriment plutôt des pensées ou images violentes - des impulsions - qui s'imposent à eux, la crainte de dire des choses inappropriées en public, ainsi que des comportements de comptage et de vérification.

Cette diversité phénoménologique suggère que les comportements répétitifs du SGT s'inscrivent dans le cadre d'un spectre clinique – selon la nature de l'expérience subjective qui leur est associée.

La compulsion consécutive à l'obsession a été l'objet de nombreuses études, et recherches physiopathologiques, en comparaison au tic faisant suite à la sensation prémonitoire. La différence n'est pas toujours clairement établie, et on peut évoquer un recouvrement des deux syndromes, avec au niveau striatal des récepteurs D2/D3 communs moins disponibles dans les deux tableaux (41). Cette étude confirme ainsi les taux augmentés endogènes de dopamine dans le striatum ventral. Ceci est d'autant plus pertinent chez les sujets présentant un TOC comorbide d'un SGT, notamment pour déterminer le choix thérapeutique, et à reconsidérer dans les cas de résistance aux traitements.

3. Autres comorbidités

Après exclusion du TDA/H et du TOC, soit les deux comorbidités les plus fréquemment associées, la probabilité de développer un jour un trouble comorbide pour un patient atteint du SGT reste élevée à 45%. Les plus représentés sont les troubles de l'humeur et du comportement, ainsi que les troubles anxieux (cf figure 7 ci-dessous).

Dans la même étude épidémiologique de Hirschtritt, les auteurs mettent en évidence que la tranche d'âge de risque accru d'apparition d'une première comorbidité se situerait entre 4 et 10 ans (33). La surveillance d'un enfant présentant des tics chroniques par un pédiatre ou un pédopsychiatre avant 10 ans est alors nécessaire, afin de détecter le plus précocement possible la survenue d'une comorbidité.

A noter qu'il n'existe pas de risque accru de trouble lié à l'usage de substance en lien avec le SGT, quel que soit le sexe du patient. Il n'existe pas d'association significative non plus entre un trouble psychotique et le SGT.

Comorbid Disorder	No./Total No. With Available Data (%)			P Value ^a
	All TS-Affected Participants	Sex		
		Male	Female	
Obsessive-compulsive spectrum ^b	904/1368 (66.1)	645/1001 (64.4)	259/367 (70.6)	.03
Attention-deficit/hyperactivity	713/1314 (54.3)	564/962 (58.6)	149/352 (42.3)	<.001
Mood ^c	277/930 (29.8)	184/690 (26.7)	93/240 (38.8)	<.001
Anxiety ^d	343/949 (36.1)	225/703 (32.0)	118/246 (48.0)	<.001
Disruptive behavior ^e	185/622 (29.7)	157/493 (31.8)	28/129 (21.7)	.03
Eating ^f	19/937 (2.0)	2/693 (0.3)	17/244 (7.0)	<.001
Psychotic ^g	7/931 (0.8)	5/689 (0.7)	2/242 (0.8)	.88
Substance use ^h	59/948 (6.2)	42/701 (6.0)	17/247 (6.9)	.62
Elimination ⁱ	108/668 (16.2)	90/531 (17.0)	18/137 (13.1)	.28

Abbreviation: TS, Tourette syndrome.

^a The χ^2 or Fisher exact test was used to compare rates of each disorder in males vs females.

^b Obsessive-compulsive disorder and subclinical obsessive-compulsive disorder.

^c Major depressive disorder, dysthymia, and bipolar disorder I and II.

^d Oppositional defiant and conduct disorders.

^e Anorexia and bulimia nervosa.

^f Schizophrenia and psychotic disorder, not otherwise specified.

^g Alcohol and other substance use or dependence, excluding tobacco use.

^h Enuresis and encopresis.

Figure 7 - Prévalence vie entière des comorbidités chez les sujets atteints du SGT

Anxiété

L'anxiété est comorbide du trouble, et s'inscrit dans le spectre du TOC – maladie classée dans la catégorie des troubles anxieux. Elle pourrait aussi être une conséquence des obsessions continues, ou encore des tics retenus à cause de la peur d'être moqué par l'entourage. L'anxiété est souvent présente chez les jeunes patients, parfois dès leur plus jeune âge.

Défaut d'inhibition

Il n'est pas rare de voir un enfant atteint du SGT désirant faire tout ce qui est interdit. Toute règle ou consigne expliquée à l'enfant peut provoquer un comportement contraire à ce qu'on lui demande. De plus, l'enfant SGT présente un déficit d'inhibition. Il ne retient pas ses paroles ou ses gestes. Tout ce qu'il pense va être dit et tout ce qu'il ressent va être exprimé. Certains enfants se plaignent de ne plus arriver à penser par eux-mêmes.

Troubles des apprentissages

Ils peuvent être une conséquence simple du déficit de l'attention, ou de la difficulté à se consacrer à une tâche à cause des tics ou des obsessions. Certains patients ont un trouble d'apprentissage associé. On retrouve entre autres une difficulté à s'organiser dans le temps, un stress élevé quand des limites de temps sont imposées et des problèmes graphomoteurs.

Troubles comportementaux

L'enfant atteint du SGT a peu de contrôle sur lui-même. Il en vient à avoir une image très négative de sa propre personne à force de ne pas pouvoir répondre aux exigences de son entourage. L'estime de soi peut être fortement touchée. Il n'est pas rare non plus de voir un enfant atteint du SGT mentir. Comme il n'arrive pas à suivre les consignes scolaires ou familiales et qu'il est souvent pris en défaut, il commencera à mentir pour protéger son estime de soi. Certains iront même jusqu'à fabriquer.

C. Qualité de vie

La qualité de vie (Quality of Life – QoL en anglais) des individus atteints par le SGT, et de leur entourage, est un sujet de préoccupation relativement récent. Elle est documentée dans la littérature médicale depuis une quinzaine d'années. Elle apparaît aujourd'hui essentielle pour estimer le bien-être global du patient, c'est-à-dire sa santé physique et psychique, et constitue un critère d'évaluation de l'efficacité de la prise en charge médicale.

Sans surprise, diverses études démontrent la QoL diminuée chez les patients avec un SGT, comparés à la population générale indemne de toute pathologie (42) + (43). Le travail de Jalenques et son équipe, paru en 2012, met en évidence chez 167 patients de plus de 16 ans, appariés sur l'âge et le sexe avec des sujets sains, une diminution significative de cette QoL sur l'échelle WHOQOL-26 (44). On estime qu'un tiers de ces patients souffrent d'un problème d'interaction sociale, principalement à cause de coprophénomènes - coprolalie et gestes obscènes proférés en public. D'autres patients présentent des automutilations, sources de douleurs et lésions organiques. Ces difficultés, mêlées à de la honte, mènent également à une désocialisation en dehors du cadre familial. Leurs relations avec leurs camarades en milieu scolaire sont moins fréquentes, et peu durables. La capacité d'un patient atteint du SGT à se faire des amis se trouve fortement impactée.

Dans cette partie, nous distinguerons l'altération de la QoL liée aux tics, puis en lien avec les comorbidités du SGT.

1. QoL altérée par les tics

La douleur d'un ou plusieurs tics est la première gêne évoquée par les patients, susceptible d'expliquer leur QoL diminuée. Non seulement la réalisation ponctuelle du tic provoque cette douleur, mais en plus une douleur chronique apparaît – et constituera une indication de traitement.

Les conséquences sociales des tics sont primordiales à prendre en compte, particulièrement les coprolalies (10) : elles provoquent des sentiments de honte, de culpabilité voire d'humiliation chez les tiqueurs. Les moqueries et rejets sont fréquents de la part de l'entourage. Leur stigmatisation, et parfois exclusion sociale, semblerait également mettre en cause une mauvaise perception de leur trouble par l'entourage en général. Plus particulièrement dans le cadre scolaire par leurs pairs et quelques professeurs qui ne comprennent pas leurs comportements involontaires (45). Les conséquences directes liées aux tics altèrent leur qualité de vie, constat prouvé maintenant par diverses publications scientifiques.

La gêne liée au tic apparaît également bien avant sa réalisation, notamment en public lorsque l'individu souffre d'une anxiété anticipatoire par crainte de produire le tic, et ce particulièrement lorsqu'il est exposé à des personnes inconnues (46). L'interaction complexe entre tics et fonctions cognitives du sujet, probable facteur diminuant sa QoL, est un sujet d'intérêt en cours d'étude dans les recherches menées actuellement sur la qualité de vie de ces patients.

Mais les efforts produits par le sujet en pré-tic pour l'inhiber doivent aussi être considérés. Sa lutte permanente pour dompter ses sensations prémonitoires est non seulement fatigante, mais génératrice d'anxiété (47). Le travail et l'autocontrôle requis pour ce faire diminuent la sensation de bien-être global de l'individu (46). Sa capacité à interagir avec son environnement, au niveau social et professionnel, se trouve appauvrie.

Intéressons-nous à présent au lien entre la présence de comorbidités et l'altération de cette qualité de vie.

2. QoL altérée par les comorbidités

Outre les tics, ce sont les comorbidités du SGT qui sont source d'une QoL moindre par rapport à des individus sains de la population générale. Nous nous concentrerons principalement sur le TDA/H, le TOC et le trouble dépressif pour l'illustrer.

TDA/H

Le manque de concentration, l'impulsivité et la difficulté à terminer une tâche prolongée sont quelques-unes des facultés cognitives altérées réduisant la QoL de ces patients, que nous retrouvons expliquées par la présence d'un TDA/H. Les troubles de la concentration sont augmentés chez ces patients, directement par la comorbidité du TDA/H, dont le symptôme central est précisément le déficit attentionnel. La distractibilité de l'individu est invalidante dans ses apprentissages ou sa vie professionnelle, et souvent incapacitante.

TOC

Pareillement, le TOC - qui peut amener le patient à produire des compulsions de type vérification renouvelée ou recherche de la perfection - handicape grandement le sujet malade dans la réalisation de tâches quotidiennes qu'il n'arrive pas à terminer. Il est source de perte de temps, et surtout générateur d'anxiété, elle-même provoquant une majoration des tics.

Trouble dépressif

L'étude sus-citée de Jalenques (44) montre un lien fort entre la dépression et une qualité de vie diminuée. Ce trouble de l'humeur apparaît comme un facteur prédictif significatif d'une QoL affaiblie dans les sphères psychologique et physique du sujet, ainsi que ses interactions sociales. La présence d'un épisode dépressif amoindrit la qualité de vie du patient, et sa prise en charge spécifique devient indispensable. Le recours à un psychiatre, conjointement au traitement des tics et autres comorbidités du SGT, est alors nécessaire. Nous citerons en plus une étude récente se penchant sur les idéations suicidaires des patients mineurs atteints du SGT : ce sont bien les comorbidités - symptômes anxieux et diagnostic d'un trouble dépressif - qui augmentent le risque pour un jeune patient de présenter des idées suicidaires (48). Les auteurs de l'étude tiennent à souligner que la sévérité des tics n'a pas d'influence directe sur le risque de suicide chez ces patients.

En somme, la qualité de vie d'un patient atteint du SGT se trouve diminuée par rapport à un individu sain de population générale, d'âge et de sexe comparables. Les tics eux-mêmes sont sources de souffrance physique et psychique. Mais les efforts pour les contrôler, ainsi que les conséquences sociales, participent aussi au mal-être général décrit par ces patients. Le trouble dépressif a été prouvé être un indicateur prédictif fiable de cette QoL altérée. Les comorbidités psychiatriques les plus communes du SGT, le TDA/H et le TOC, constituent une explication supplémentaire de la diminution de la qualité de vie des patients.

Suite à la présentation du SGT dans son ensemble, de ses origines jusqu'à ses conséquences les plus néfastes, nous souhaitons apporter une touche d'optimisme en décrivant brièvement deux personnes célèbres atteintes par ce syndrome. Si le SGT provoque le rire de l'entourage par certains symptômes, le quotidien des patients n'a rien d'amusant. Entre la honte de crier en public, des mots parfois obscènes et la gêne à répéter des gestes orduriers, «la maladie provoque l'isolement» - décrit le président de l'Association française du syndrome Gilles de la Tourette (AFSGT). Certains, pourtant, ont réussi à surmonter ce handicap. Voici deux personnes connues, André Malraux et Tim Howard, qui sont source d'espoir pour tous les patients d'aujourd'hui. Malgré la maladie, leur biographie laisse entrevoir une vie publique palpitante avec réalisation de nombreux projets personnels.

Nous enchaînerons par la deuxième partie de notre travail : les thérapeutiques du SGT.

André Malraux

L'écrivain et politicien souffrait du syndrome. Ceci ne l'a pas empêché de mener une vie publique riche et épanouie. Il devint même Ministre de la Culture sous la présidence du Général de Gaulle, et ses qualités d'orateur exceptionnel surpassaient tous ses tics. Olivier Todd, auteur d'un ouvrage biographique à propos de Malraux, raconte même que «ses tics lui conféraient, paradoxalement, un pouvoir de séduction. D'abord, ils fascinaient, puis, souvent, dès qu'il était emporté par ce qu'il disait, ils disparaissaient, ce qui était tout aussi fascinant.»

André Malraux. Une vie de O.Todd aux éditions Gallimard (49)

On retrouve dans cette description l'effacement des tics lorsque le sujet est impliqué dans une activité requérant de la concentration.



Tim Howard

Premier Américain à avoir porté les couleurs du club de football de renommée mondiale, Manchester United, le gardien de but est atteint du SGT depuis l'enfance. Un TOC comorbide l'a aussi handicapé avant l'âge de 10 ans (50). «J'étais trop jeune pour comprendre vraiment ce qu'il m'arrivait quand les symptômes ont commencé, et ça m'a pris longtemps pour appréhender ce qui se passait dans mon corps», a raconté celui qui est devenu titulaire de l'équipe nationale des Etats-Unis.

Ses performances de haut niveau en tant que footballeur professionnel sont un exemple pour les jeunes patients atteints du SGT. Ses tics ne se remarquent pas lorsqu'il est sur le terrain, et son rôle de dernier rempart de l'équipe n'a jamais été remis en cause par sa maladie.

«Plus le ballon s'approchait de moi, et plus les symptômes s'en allaient. Les tics, les pensées loufoques, les messages mentaux contradictoires – pouf ! Disparus d'un coup.»

Tim Howard a beaucoup œuvré en faveur de la Tourette Syndrome Association (TSA) dans son pays, contribuant à démocratiser ce trouble et à améliorer sa compréhension dans la population générale.



II. Deuxième partie : revue de littérature thérapeutique

Avant d'évoquer la mise en place d'un traitement adapté pour le SGT, il importe de connaître et détailler ses indications.

Les recommandations de bonnes pratiques européennes émises en 2011 ont retenu quatre indications principales (51) :

- * en cas de gêne subjective par les tics - douleur ou lésion organique
- * en cas de retentissement social des tics dans la vie du patient - isolement ou victimisation
- * en cas de conséquences pathologiques liées aux tics, de type symptômes dépressifs
- * en cas d'un retentissement fonctionnel dû aux tics

Afin d'évaluer les effets bénéfiques dans leur ensemble de ces traitements, nous considérons trois mesures principales, reprises dans les études que nous présenterons :

- l'échelle YGTSS d'évaluation de fréquence et d'intensité des tics (52)
- l'évaluation de la qualité de vie par différentes échelles
- l'amélioration clinique globale post-traitement

Nous commencerons par présenter les thérapies cognitives et comportementales appliquées dans le SGT.

A. Thérapies cognitivo-comportementales et acupuncture

Parmi les thérapeutiques non pharmacologiques adaptées pour le SGT, les thérapies cognitivo-comportementales (TCC), issues des théories du conditionnement et de l'apprentissage, ouvrent des perspectives intéressantes. Elles ne sont pas nouvelles car, depuis les années 1970, leur utilisation dans le traitement des tics est documentée. Alors que le but princeps était le contrôle absolu des tics, les objectifs se sont assouplis au fil des dernières décennies pour viser une amélioration de la qualité de vie des patients, davantage qu'obtenir une disparition absolue des tics. Le principe général des TCC consiste à aider le sujet à connaître, appréhender et surtout à vivre avec son trouble.

Elles s'appliquent pour des tics de «faible intensité et non invalidants» (53).

1. Comprehensive Behavioral Intervention for Tics

L'intervention comportementale et éducative pour les tics en français, que nous abrègerons CBIT, s'appuie sur la thérapie du renversement d'habitude ou théorie d'inversion des habitudes (TIH). Elle inclut également de la psychoéducation relative au SGT. Des exercices de relaxation sont proposés en vue de diminuer l'impact du stress sur l'apparition des tics, ainsi que quelques ajustements fonctionnels sur les routines quotidiennes. L'objectif est d'entraîner le patient à prendre conscience des situations dans lesquelles la fréquence de ses tics est la plus élevée, pour qu'il modifie ensuite ses habitudes comportementales.

Ce programme est composé de plusieurs éléments qui aident le patient à mieux comprendre son trouble, et agir voire anticiper contre ses manifestations. Commençons par détailler la TIH.

Théorie d'Inversion des Habitudes (TIH)

Cette méthode, développée initialement par Azrin et Nunn, implique au sujet d'avoir une conscience de son trouble - le tic et sa sensation prémonitoire - pour lui opposer une réaction inhibitrice. On demande au patient dans un premier temps d'identifier tous ses tics en détails, l'endroit où ils surviennent dans son corps et même quels muscles sont impliqués.

Dans un second temps, le patient désigne le tic le plus handicapant. Le thérapeute intervient alors pour l'aider à prendre conscience du moment où ce tic est sur le point de survenir. Chaque tic est alors travaillé séparément.

Le sujet devient conscient qu'il a cette envie de faire le tic, et il doit apporter une réponse compétitive pour empêcher l'arrivée de ce tic. La «réponse concurrentielle» unique est utilisée pour anéantir le tic ciblé. On parle aussi de mouvement antagoniste.

L'individu apprend à empêcher l'apparition du tic dès que la sensation prémonitoire est palpable ou identifiable, par un mouvement précis. Ce dernier ne doit pas ressembler au tic - c'est-à-dire paraître bizarre, bruyant ou choquant - ni gêner le patient dans son activité. L'idéal est d'autonomiser le patient dans sa recherche, qu'il trouve par lui-même le mouvement réponse à la survenue imminente du tic.

Prenons un exemple concret : celui d'un jeune garçon présentant la copropraxie de faire des doigts d'honneur en public, pour qui la réponse concurrentielle consiste à serrer fort le poing le long de sa cuisse. Ainsi, le tic invalidant socialement est supprimé, et remplacé par un geste anodin, facile à effectuer.

L'objectif à terme est de rendre cette réaction automatique, pour que le sujet n'ait plus le souci de ses tics en public, et qu'il puisse se consacrer aux activités de son quotidien.

De façon optimale, les réponses concurrentes sont utilisées à chaque fois que la sensation prémonitoire prend naissance pour un tic en particulier. L'utilisation de la réponse concurrente après qu'un tic se soit «échappé» est également conseillée afin de prévenir le déclenchement d'un symptôme ultérieur. La TIH est une forme de thérapie comportementale qui a été identifiée en 2007 comme une pratique «bien établie» sur des données probantes pour le traitement des tics, correspondant aux critères de l'association de psychologie américaine.

D'après une étude par Deckersbach et son équipe, la TIH comparée à une psychothérapie de soutien diminuait davantage les tics chez les patients adultes inclus, lors d'un essai contrôlé et randomisé (54). Ils ont aussi montré que l'habileté d'un sujet à proposer un mouvement concurrentiel précocément dans la thérapie était un facteur prédictif de diminution des tics à l'issue du protocole de TIH.

D'après les recommandations de Cara Verdellen, psychologue clinicienne et co-fondatrice de BT-Tics aux Pays-Bas, un seul tic devrait être ciblé à la fois. Après une période initiale intense de quelques jours, le tic ciblé se résorbera de façon spectaculaire. La vigilance est de rigueur, étant donné que souvent le symptôme réapparaît, mais chaque fois plus brièvement et à une intensité réduite. Avec le temps, le tic ciblé peut disparaître complètement de la symptomatologie du sujet. Si les tics inhibés successivement ont suffisamment diminué au fil des sessions, la thérapie comportementale peut être arrêtée, et le sujet continuera par lui-même à pratiquer les réponses concurrentielles adaptées.

Deux études ces dernières années ont prouvé l'amélioration significative des tics grâce à cette technique, aussi bien chez l'enfant que chez l'adulte. Piacentini et son équipe l'ont appliqué dès 2010 chez les enfants, puis Wilhelm et Peterson ont réalisé un essai randomisé chez des patients adultes (20) concluant à une bonne efficacité de cette thérapie comportementale.

La principale limite d'application de la TIH tient à l'âge du patient, qui n'a pas conscience de la sensation prémonitoire au tic avant 10 ans en moyenne. Comme mentionné auparavant, cette technique de TIH s'intègre dans le programme plus vaste nommé CBIT, lequel est composé de plusieurs éléments qui aident le patient à mieux comprendre son trouble, et agir voire anticiper contre ses manifestations.

La psychoéducation donne des informations sur les causes, et le caractère neurologique du SGT. Il explique la genèse des tics, le terrain neurologique d'un patient atteint du SGT et les comorbidités psychiatriques les plus couramment rencontrées. Ceci l'aide à mieux appréhender sa pathologie et devenir acteur des soins, tout en replaçant le tic comme un trouble neurologique qu'il peut combattre, et qui ne fait pas partie de lui-même. Expliquer au sujet que les tics ne sont pas une fatalité est primordial.

L'intervention fonctionnelle liste les facteurs environnementaux ou éléments extérieurs qui augmentent l'intensité des tics, ou allongent leur durée. Elle éclaire également sur les moments précédant la réalisation du tic – la sensation prémonitoire, et après. Ceci comprend les cognitions, sensations et émotions que le patient éprouve dans certaines situations, ainsi que la réaction de l'entourage face aux tics. Le thérapeute est là pour aider le patient à réduire ces situations à risque de tic. Il lui donne un recul sur son propre état, et l'informe des techniques de relaxation possibles.

Les deux études sus-citées montrent à la fois la bonne tolérance et l'efficacité de la CBIT. Plus de la moitié des enfants traités avaient des tics moins sévères sur l'échelle YGTSS, et bénéficiaient d'une meilleure autonomie. Chez les adultes, 38% des sujets étaient décrits «améliorés ou très améliorés» sur le plan des tics. Les auteurs rappellent cependant que ce traitement n'est pas curatif, mais plutôt un outil permettant au patient de mieux gérer ses tics et réduire les conséquences quotidiennes de ceux-ci.

2. Exposition avec prévention de la réponse

L'exposition avec prévention de la réponse (EPR) constitue une seconde thérapie comportementale, moins utilisée actuellement que la CBIT dans le traitement des tics. Le principe est d'exposer l'individu à la sensation prémonitoire au tic, et d'évaluer sa capacité à ne pas réaliser le tic pendant le plus de temps possible. Cette durée est mesurée lors de la première séance et va croissante au fur et à mesure du suivi. Cette approche comportementale favorise l'habituation du sujet à la sensation prémonitoire, et diminue en parallèle l'intensité perçue de cette sensation prémonitoire. Plusieurs résultats suggèrent que l'EPR serait davantage indiquée chez les sujets présentant de nombreux tics, d'où son application dans le SGT.

A l'instar d'autres thérapies comportementales relatives aux phobies, l'EPR se divise en :

- l'exposition – exposer le sujet à la sensation prémonitoire

- la prévention de la réponse – capacité du sujet à ne pas produire le tic

La thérapie comportementale la plus répandue dans le traitement du trouble obsessionnel-compulsif est l'exposition avec prévention de la réponse. L'aspect «exposition» de ce traitement consiste dans l'exposition contrôlée – directe ou imaginée – à des objets ou à des situations qui déclenchent des obsessions génératrices d'anxiété. Avec le temps, l'exposition à des indicateurs obsédants permet de ressentir de moins en moins d'anxiété. On appelle «désensibilisation» ce processus de développement d'une «habitude» aux indicateurs obsédants. Par prévention de la réponse, on entend «prévention des comportements ritualisés que les personnes ayant un trouble obsessionnel-compulsif adoptent pour réduire leur anxiété». Grâce à ce traitement, les patients apprennent à résister à la compulsion d'exécuter des rituels et à renoncer enfin à ces comportements.

TABLEAU comparatif des techniques TIH et EPR dans le SGT

	TIH	EPR
<i>Durée moyenne / séance</i>	1 heure	2 heures
<i>Nombre de tic(s) traité(s)</i>	Un seul à la fois	Tous les tics à la fois
<i>Sensations prémonitoires</i>	En prendre conscience pour anticiper le tic, et lui opposer une réponse compétitive	Lui résister le plus longtemps possible, et mesurer ce temps sans faire le tic
<i>Efficacité de la TCC ?</i>	Apporter une réponse compétitive efficace pour inhiber le tic	Par habitude du sujet à la sensation prémonitoire et résister de façon croissante à l'envie de tiquer
<i>Implication des parents ?</i>	Non conseillée	Souhaitable à la maison

L'étude contrôlée menée par Verdellen et son équipe a montré qu'il n'existe pas de différence significative d'efficacité sur les tics entre ces deux techniques (55). C'est donc surtout le nombre de tic(s) à traiter qui guidera le choix de la TCC. Si elles ne sont pas applicables simultanément, ces deux thérapies peuvent se succéder dans la prise en charge du patient.

Les principaux avantages de la TCC sont les suivants :

- elle donne le contrôle au patient sur ses tics, et un rôle actif dans son quotidien
- la compréhension de la pathologie et ses fluctuations
- l'effet prise-en-charge de la thérapie
- l'absence d'effet iatrogène des médicaments

Les principales limites de ces techniques comportementales en pratique tiennent à :

- l'âge de l'enfant, qui avant 10 ans n'a en général pas conscience de ces sensations pré-motrices
- le manque d'offre et de praticiens disponibles
- des tics sévères empêchant une attention et disponibilité suffisantes pour cette thérapie

Des essais de thérapie à distance par vidéo-consultation ont cependant déjà été faits (56), et sembleraient concluants. Ils représentent, avec certaines applications mobiles, des pistes d'avenir prometteuses pour combler ce manque d'accès aux TCC, et généraliser leur diffusion à une majorité de patients.

3. Acupuncture

Il est rapporté dans la littérature médicale que l'acupuncture pourrait «réguler certaines dysfonctionnements pathologiques du cerveau humain et réduire les tics». La première revue systématique chinoise sur le traitement du SGT par l'acupuncture, publiée en 2010, inclut plusieurs essais randomisés contrôlés en comparaison avec des thérapeutiques occidentales classiques (57). Aucun effet bénéfique de réduction des tics n'est objectivé sur l'échelle YGTSS.

Depuis, diverses études supplémentaires ont été menées. Elles sont répertoriées dans la revue systématique publiée en 2016 par l'équipe de Jinna Yu (58). La majorité d'entre elles comparait l'acupuncture à des traitements neuroleptiques, en particulier l'halopéridol, le tiapride et la rispéridone. Seules deux études ont évalué l'acupuncture par rapport à la TCC.

Les résultats de cette méta-analyse montrent en premier lieu que l'acupuncture ne provoque pas d'effet secondaire particulier lorsqu'elle est appliquée à une population de patients atteints de SGT, jusqu'à trois mois après la dernière séance dispensée.

Dans un deuxième temps, si l'acupuncture ne rivalise pas avec les traitements neuroleptiques classiques sur la diminution des tics, il semblerait qu'elle soit un traitement adjuvant intéressant des neuroleptiques, comme l'atteste les scores abaissés sur la YGTSS. En effet, deux études comparant la bithérapie neuroleptique + acupuncture *versus* neuroleptique seul vont dans ce sens. Aucun effet biologique ni physiopathologique de l'acupuncture n'est cependant élucidé dans ces études. Les auteurs soulignent également la difficulté d'application de cette technique chez le jeune enfant, car il s'agit d'une méthode douloureuse exigeant une position fixe prolongée. L'absence d'étude acupuncture *versus* placebo ne permet pas de promouvoir cette technique comme un traitement efficace du SGT.

Les limites des propres auteurs sur leur travail sont les suivantes :

- la taille des échantillons considérés est faible, avec 564 patients inclus sur sept études
- seulement des bases de données en langues chinoise et anglaise furent utilisées
- les différentes méthodes d'acupuncture (manuelle, scalp et autres) n'ont pas été distinguées dans l'évaluation des résultats, par rapport aux pratiques médicales occidentales

De plus, certaines mesures d'efficacité du traitement, telle que la qualité de vie, ne furent utilisées dans aucune étude de cette revue systématique.

B. Pharmacothérapie

Le traitement pharmacologique du SGT vient donc en seconde ligne, ou d'emblée si les tics présentés par le patient sont trop sévères et non accessibles à une TCC. Il s'agit d'un traitement symptomatique, pour diminuer les tics ; il n'est pas curatif. Il se prend en général quotidiennement, sur des périodes prolongées de plusieurs mois. L'évolution naturellement favorable des tics au cours de l'adolescence est à tenir en compte dans l'adaptation de la pharmacothérapie, notamment pour ajuster les posologies du traitement médicamenteux.

Deux questions principales relatives à cette prise en charge se posent : à quel stade de la maladie faut-il initier un traitement médicamenteux ? et avec quel objectif ?

Un traitement médicamenteux est préconisé dès que la TCC n'est plus applicable pour le patient, ou dans le cas où les tics sont d'emblée trop sévères pour initier une TCC, dans le cadre des recommandations de bonnes pratiques européennes émises en 2011 (50).

L'objectif de ce traitement pharmacologique doit être explicité dès son initiation, au patient et à son entourage. Le thérapeute se doit d'être clair quant au but recherché. Une diminution des tics de 30% à 50% apparaît réaliste, et vouloir les éradiquer à tout prix expose à l'inverse le patient au risque de iatrogénie (51).

Parmi les thérapeutiques pharmacologiques, nous distinguerons les traitements anti-dopaminergiques - les neuroleptiques - des autres traitements sans influence sur la dopamine cérébrale. L'année 1961 marque un tournant dans la prise en charge pharmacologique du SGT, puisque pour la première fois un médicament - l'halopéridol - montre une efficacité contre les tics (7). Les neuroleptiques ont donc une place historique dans le traitement de ce trouble, et aujourd'hui encore leur place demeure centrale dans la pharmacothérapie utilisée en pratique clinique.

1. Médicaments anti-dopaminergiques

Si la découverte de l'efficacité de l'halopéridol sur le SGT a été fortuite, on explique aujourd'hui son succès ainsi que ceux des neuroleptiques en général par leur action anti-dopaminergique. Nous avons en effet vu dans la physiopathologie de ce trouble l'existence d'une hyperdopaminergie sous-corticale, particulièrement au niveau du striatum – région cérébrale impliquée dans la régulation des mouvements automatiques. Il est donc logique de proposer à ces patients un médicament visant à réguler cet excès de dopamine sous-corticale.

Un autre effet majeur recherché dans la prescription de neuroleptiques est l'action anti-impulsive. Selon la classe pharmacologique utilisée, elle sera plus ou moins marquée – et il importe de considérer les troubles de l'impulsion avec désinhibition chez les sujets atteints de SGT au moment du choix de la molécule anti-dopaminergique. Enfin, l'effet anxiolytique de certains neuroleptiques présente également un intérêt, particulièrement dans les répercussions des tics mais aussi dans l'anxiété comorbide du SGT qui touche de nombreux sujets.

Avant d'aborder successivement les neuroleptiques efficaces pour traiter le SGT, citons en premier lieu cette revue systématique qui illustre la supériorité de trois molécules anti-dopaminergiques (halopéridol, pimozide et rispéridone) par rapport au placebo (59) pour réduire les tics.

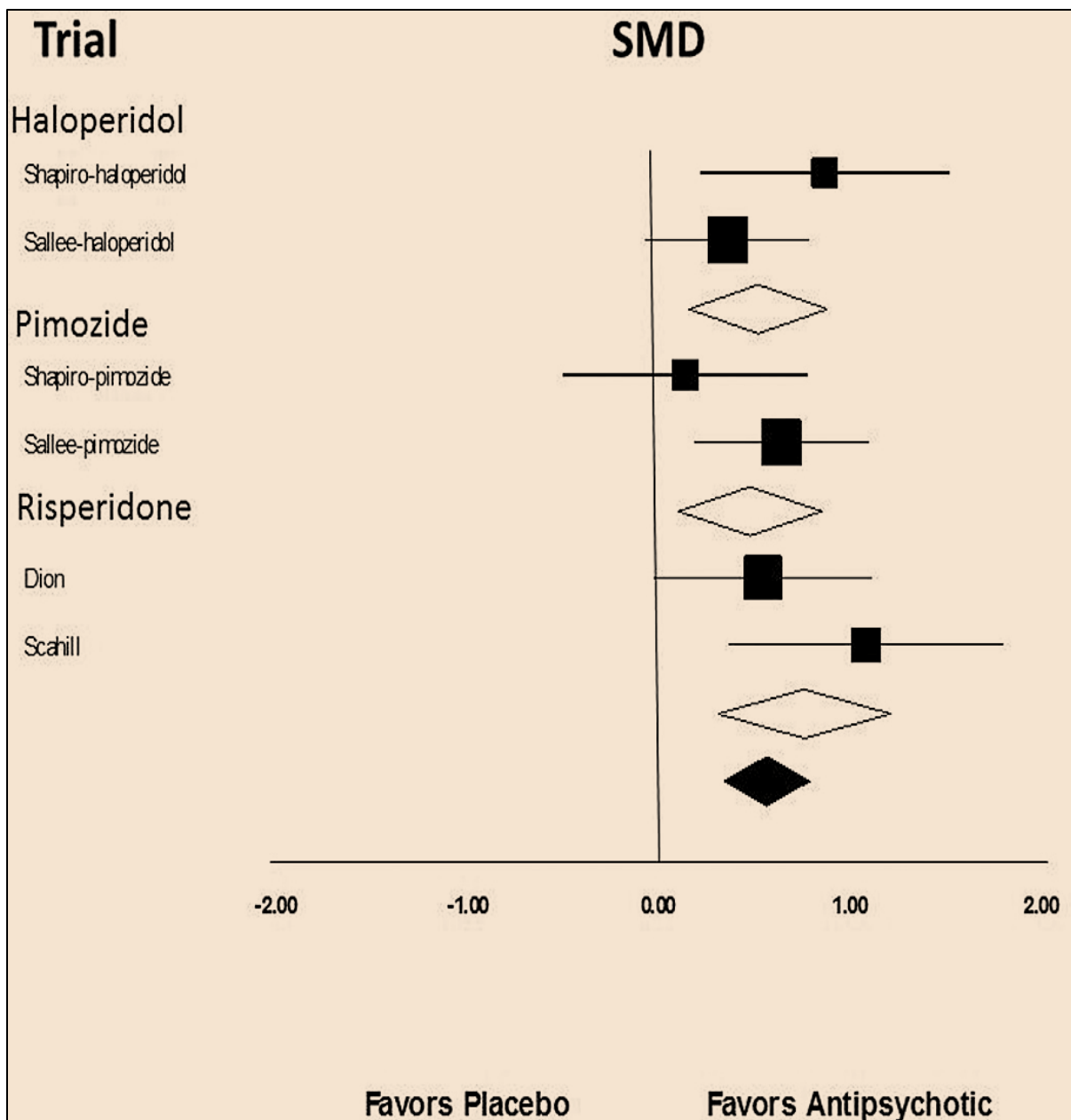


Figure 8 – Comparaison des neuroleptiques *versus* placebo dans le traitement des tics

Selon un fil chronologique, nous examinerons successivement l'intérêt thérapeutique des neuroleptiques de première génération : halopéridol, pimozide et tiapride - seules molécules à posséder une autorisation de mise sur le marché (AMM) dans le traitement des tics. Nous mentionnerons aussi la tétrabénazine, qui a une spécificité d'action unique sur la cinétique de la dopamine cérébrale. Puis nous terminerons par les neuroleptiques plus récents, aussi appelés atypiques par leur action pharmacologique distincte : aripiprazole et rispéridone.

a) Neuroleptiques de première génération

Ces molécules ont une action anti-dopaminergique spécifique, par leur antagonisme préférentiel sur le récepteur post-synaptique D2, ce qui leur vaut aussi le terme de neuroleptiques typiques. Sédation, effet extrapyramidal et dyskinésies sont les effets indésirables principaux de ces neuroleptiques, et nous verrons quelles sont les répercussions sur le choix thérapeutique en pratique clinique.

haloperidol

Paradoxalement, le premier neuroleptique découvert pour traiter les tics dans le SGT manque d'études rétrospectives pour déterminer son efficacité de façon objective et à long terme. S'il réduit beaucoup les tics, c'est au prix d'effets secondaires importants : la sédation et le syndrome extrapyramidal sont les deux plus marqués, souvent responsables d'un arrêt du traitement par le patient. C'est d'ailleurs ce qui lui fait préférer actuellement un autre neuroleptique de première génération, le pimozide.

pimozide

Ce neuroleptique de première génération, antagoniste post-synaptique du récepteur D2, est moins utilisé dans le traitement du SGT depuis l'émergence des neuroleptiques atypiques. Ces derniers présentent moins d'effets secondaires à type de sédation ou d'effet extrapyramidal. Cependant, son efficacité sur les tics reste importante et mérite d'être évaluée.

Une revue de littérature s'y est intéressée *via* les données du registre principal des essais contrôlés de Cochrane, de 1950 jusqu'à 2007. Ce recul de plus d'un demi-siècle est remarquable, puisqu'il nous donne un aperçu conséquent de l'effet de ce neuroleptique depuis ses premières utilisations jusqu'à nos jours (60).

Les six essais contrôlés randomisés retenus devaient permettre de comparer l'efficacité et les effets indésirables du pimozide, par rapport au placebo ou un autre traitement, sur les tics dans le SGT. La population des patients traités comprenait enfants et adultes, de 7 à 53 ans, s'élevant au nombre de 162 sujets.

Dans trois études, le pimozide a montré une supériorité par rapport au placebo sur la diminution des tics chez ces patients. Avec plus d'effets secondaires constatés seulement dans l'une de ces études.

Par rapport à l'halopéridol, premier traitement pharmacologique efficace pour ce syndrome, le pimozide s'est avéré légèrement moins efficace sur la réduction des tics dans une seule étude. En revanche, la meilleure tolérance constatée pour le pimozide lui confère un avantage, et favorise son observance à long terme.

Les auteurs concluent donc que le pimozide demeure un traitement efficace pour les patients atteints par le SGT, plus efficace que le placebo. Ils exigent cependant une meilleure évaluation des effets sur le long terme, c'est-à-dire au-delà de 6 mois, du pimozide par rapport aux neuroleptiques atypiques utilisés pour traiter le SGT. L'utilisation de l'échelle YGTSS, côtant la sévérité et la fréquence des tics, fait défaut dans cette revue systématique alors qu'elle constitue la plupart du temps un critère principal d'évaluation des tics dans les autres études s'intéressant aux thérapeutiques de ce trouble.

tiapride

Pareillement à l'halopéridol, la tiapride possède l'AMM de traitement dans le SGT et ce dès l'âge de 6 ans chez l'enfant (46). De façon surprenante, pour une molécule connue depuis plusieurs décennies, les études rigoureuses d'évaluation de l'efficacité anti-tics manquent à son sujet. Nous citerons cependant son usage préférentiel en Allemagne, chez les enfants, comme en atteste l'article s'intéressant à l'usage de la classe thérapeutique des benzamides (61). L'émergence des neuroleptiques de seconde génération a néanmoins fait diminuer son utilisation ces dix dernières années.

fluphénazine

Ce neuroleptique, d'utilisation moins courante dans le SGT, a tout de même été évalué en efficacité et tolérance avec un recul de 26 années chez des patients atteints du SGT, ce qui nous fait le mentionner dans cette revue (62).

Parmi les 268 patients traités, mineurs et adultes, les auteurs rapportent un effet «moyen à modéré» sur les tics chez 211 sujets soit 80% d'entre eux. Ils évoquent des effets secondaires - sédation et fatigue principalement - chez 70 sujets. Ils ne déplorent par contre aucun cas de dyskinésie tardive sur cette cohorte traitée, sur une période cumulée atteignant seize années consécutives.

tetrabenazine

Il s'agit d'un neuroleptique distinct de toutes les autres classes car il n'a pas d'action post-synaptique. C'est un dépléteur monoaminique d'action pré-synaptique, qui empêche la libération de dopamine dans la fente synaptique. Sa particularité par rapport aux autres neuroleptiques est de ne pas provoquer de dyskinésie tardive, et il n'induit que rarement un syndrome extra-pyramidal.

Dans la revue de littérature s'intéressant à l'effet de la tétrabénazine (TBZ) sur les mouvements hyperkinétiques (63), il ressort un bénéfice clinique sur les tics moteurs et vocaux chez des patients avec le SGT dans neuf des onze études incluses sur ce trouble, chez une population de malades adultes et mineurs.

Deux études rétrospectives avec 183 patients inclus ont montré l'amélioration des tics de 77% à 83% sur l'échelle clinique des tics, avec un suivi s'étalant jusqu'à 23 mois après la première administration de la TBZ. L'efficacité clinique de ce neuroleptique dans ce trouble est vérifiée chez la plupart des patients d'une population élargie en âge, de mineurs à soixantaines, et semble se maintenir sur plusieurs mois.

Ces résultats doivent cependant être pondérés par les effets iatrogènes fréquents que sont : sédation (36,4%), nausées (10,4%), insomnie (7,8%) et dépression (9,1%) dont l'intensité peut être sévère. La diminution voire l'arrêt nécessaire du traitement a permis la régression de ces effets indésirables.

Nous soulignerons que les épisodes dépressifs induits par la TBZ sont à considérer avec la plus grande attention au moment d'instaurer ce traitement, particulièrement chez les patients avec des antécédents de trouble de l'humeur, fréquents dans la population des sujets atteints du SGT. La sévérité de l'épisode dépressif iatrogène incite d'autant plus à la prudence.

Deux autres molécules, inhibitrices du transporteur vésiculaire de monoamines (VMAT2), la deutetrabenazine et la valbenazine, furent analysées pour leur efficacité anti-tics lors d'une revue faite à l'aide du moteur de recherche PubMed. Si leur bénéfice thérapeutique paraît comparable à celui de la tétrabénazine, c'est surtout leur meilleur profil de tolérance qui est souligné. Elles pourraient constituer des thérapeutiques davantage utilisées pour traiter les tics du SGT dans le futur (64).

b) Neuroleptiques de seconde génération

Depuis les années 2000, les neuroleptiques atypiques sont davantage utilisés dans le traitement des tics car ils présentent une efficacité similaire mais avec un meilleur profil de tolérance. Ceci serait notamment expliqué pharmacologiquement par un blocage moins important du récepteur D2 post-synaptique. Les dyskinésies tardives, conséquences à long-terme de l'administration de neuroleptiques, sont moins fréquemment provoquées par cette classe de neuroleptiques de deuxième génération, qui est en revanche responsable de syndromes métaboliques iatrogènes.

rispéridone

La rispéridone a été le premier neuroleptique de seconde génération utilisé avec efficacité contre les tics, au début du XXI^e siècle. Une étude en double-aveugle, contrôlée rispéridone *versus* placebo a non seulement mis en évidence la bonne tolérance de la rispéridone chez les patients adolescents et adultes atteints du SGT (65). Mais elle a surtout prouvé sa supériorité par rapport au placebo : pour une dose moyenne de 2,5mg de rispéridone par jour, plus de 60% des 24 patients recevant le traitement actif gagnaient au moins un point sur une échelle d'amélioration des tics, contre seulement 26% des patients avec le placebo. Cette différence était considérée comme significative ($p < 0,05$) sur l'échelle GRS d'intensité des tics, utilisée dans l'étude. Les effets secondaires connus de fatigue et somnolence imputables à la rispéridone furent constatés, et réversibles à la diminution des posologies.

En plus des faibles effectifs évalués lors de cet essai, la limite des résultats tient surtout à la durée de huit semaines d'évaluation de la rispéridone *versus* placebo.

Un essai similaire - par son protocole, sa durée et ses effectifs - comparant les effets de ce neuroleptique contre placebo a été mené par l'équipe de Scahill et Leckman (66). Des résultats concordants montrent une réduction de 32% dans la sévérité des tics dans le groupe rispéridone comparée à 7% pour le groupe placebo ($p = 0.004$). Là aussi, les résultats se limitent à deux mois de traitement.

Ces deux études de tolérance et d'efficacité de la rispéridone pour les patients atteints du SGT ne se sont pas prolongées suffisamment pour montrer un effet indésirable fréquent de cette molécule, particulièrement chez les adolescents : la prise de poids. Chez cette population déjà sujette à des stigmatisation par leurs pairs (67), l'obésité induite sera une cause d'arrêt probable du traitement. Elle ne fera qu'aggraver l'image négative que les patients ont d'eux-mêmes.

aripiprazole

L'aripiprazole est un neuroleptique atypique qui possède un mécanisme d'action particulier : son activité d'agoniste partiel sur le récepteur dopaminergique D2 - sérotonergique 5-HT1A, couplée à son activité antagoniste sur le récepteur sérotoninergique 5-HT2A, lui confèrent une efficacité contre les tics au moins égale à celle des autres neuroleptiques de seconde génération (68). Cette molécule est considérée comme un stabilisateur de dopamine par son action antagoniste sur les voies mésolimbiques, et aussi un antagoniste sur les voies mésocorticales : ceci a pour effet une régulation dopaminergique, indépendamment du déséquilibre de la neurotransmission. Tous les mécanismes d'action de cette substance ne sont cependant pas connus avec exactitude.

Concernant sa tolérance, les deux effets secondaires les plus courants - sédation et troubles du sommeil - sont doses-dépendants et réversibles à la diminution ou arrêt du traitement. Les faibles posologies courantes utilisées dans le traitement du SGT (de 1mg à 15mg par jour pour la plupart des patients) réduisent considérablement l'apparition de ces effets secondaires. Une caractéristique importante par rapport aux neuroleptiques de première génération est la rareté des syndromes extrapyramidaux induits par cette molécule. Dans l'étude comparant aripiprazole *versus* halopéridol chez une population de mineurs atteints de tics (69), le score ESRS - qui mesure l'intensité du syndrome extrapyramidal - augmente faiblement les deux premières semaines de traitement, puis se stabilise jusqu'à deux mois. Ceci contraste avec l'halopéridol dont le score ESRS augmente linéairement jusqu'à six semaines après l'instauration du traitement, et sera susceptible d'être moins bien observé par le patient (cf figure 9 ci-dessous).

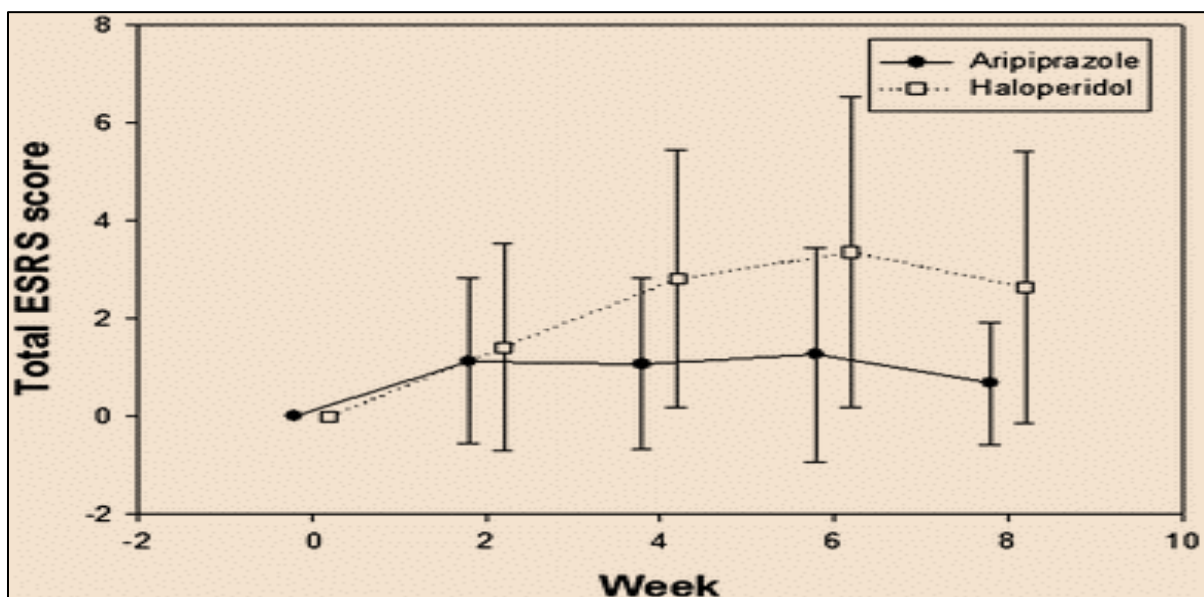


Figure 9 – Comparaison de l'effet extrapyramidal de l'aripiprazole et de l'halopéridol

Concernant l'efficacité de l'aripiprazole, deux études dites pilotes réalisées en Chine ont suggéré son intérêt chez les patients atteints du SGT, dès 2006. Dans un essai ouvert sur huit semaines, incluant 72 patients mineurs, la réduction des tics sur l'échelle YGTSS dépassait 50% avec une amélioration clinique constatée dès les premières semaines de traitement (70).

Une fois l'efficacité constatée de ce traitement chez l'enfant atteint de SGT, son profil de tolérance favorable augmente les probabilités de bonne observance à long terme. Ceci est illustré dans une récente étude de méta-analyse, qui met en évidence la meilleure tolérance de l'aripiprazole comparé à l'halopéridol et le tiapride, à efficacité égale sur les tics (71).

Les années suivantes ont vu l'utilisation majeure de ce neuroleptique contre les tics chez les patients atteints du SGT, mineurs comme adultes. La tolérance et l'efficacité de l'aripiprazole sur les tics de l'enfant et de l'adolescent atteints du SGT ont été étudiées dans une méta-analyse publiée en 2016 (72), incluant dix études de 2000 à 2014, à partir des données de PubMed et de Web of Science. Il s'agissait soit d'essais ouverts, soit d'essai contrôlé randomisé contre placebo.

Au total, 302 patients d'âge moyen de 11 ans avec un diagnostic de SGT basé sur les critères DSM-IV-TR furent inclus, et suivis jusqu'à dix semaines après instauration de l'aripiprazole. Ils devaient recevoir de l'aripiprazole comme traitement de leur SGT, sans dosage consensuel. L'évaluation des tics s'est faite par les échelles YGTSS et la CGI.

Après synthèse des données, l'amélioration des tics fut notable sur les scores de ces deux échelles de manière significative ($p=0,001$), entre l'avant et l'après-traitement par aripiprazole. La dose journalière moyenne administrée oscillait entre 5 mg et 10 mg par jour. Des effets secondaires de l'aripiprazole à type de sédation, nausée et rarement céphalées furent rapportés, sans pour autant provoquer l'arrêt du traitement. Le nombre de patients ne terminant pas le protocole fut en moyenne de 6% sur l'ensemble des études incluses.

La méta-analyse de Yueying conclut donc à une bonne tolérance de l'aripiprazole chez les patients mineurs porteurs du SGT, avec une efficacité démontrée sur la diminution des tics.

Une autre étude, menée en Allemagne et publiée en 2016, a retenu notre attention. Cet essai ouvert prospectif évaluait l'effet de l'aripiprazole, chez des patients avec un SGT, sur la sévérité des tics, les comorbidités, les sensations prémonitoires et la qualité de vie générale des patients (73).

Les 44 patients adultes inclus, âgés de moins de 65 ans, avec un diagnostic de SGT selon les critères diagnostiques DSM-5, recevaient une dose journalière d'aripiprazole allant jusqu'à 30mg par jour au maximum. La mesure des tics via l'échelle YGTSS, ainsi que la recherche de sensations prémonitoires et l'évaluation de la qualité de vie furent effectués avant le traitement. Une évaluation psychiatrique initiale complète recherchait en plus les comorbidités habituelles liées au SGT : TDA/H, TOC, dépression et anxiété.

Les résultats de cette étude ont montré :

- l'amélioration des tics sous aripiprazole sans influence sur les sensations prémonitoires
- l'effet thérapeutique de l'aripiprazole sur les comorbidités, dont les symptômes liés au TOC
- la qualité de vie diminuée surtout par la présence d'un trouble dépressif comorbide

Cette étude montre ainsi la possibilité de l'amélioration des troubles comorbides du SGT par l'aripiprazole, en plus de la diminution des tics. Le profil pharmacologique atypique de cette molécule est mis en avant, notamment par son influence sur d'autres neurotransmetteurs que la dopamine.

Pour dernière étude s'intéressant à l'aripiprazole comme traitement des tics, nous mentionnons brièvement l'essai contrôlé randomisé comparant des mineurs recevant cette molécule soit quotidiennement, soit deux fois par semaine avec ajustement des posologies (74). Menée durant deux mois, pour la première fois a été mis en évidence que l'administration journalière ou bi-hebdomadaire d'aripiprazole pouvait se révéler aussi efficace sur les tics chez l'enfant. Les auteurs soulignent notamment la moindre sédation dans le groupe de mineurs recevant l'aripiprazole seulement deux fois par semaine. Cet essai a néanmoins pour limite d'avoir été conduit en ouvert, sur quelques semaines.

En somme, l'efficacité thérapeutique importante associée à une bonne tolérance font de l'aripiprazole le neuroleptique de premier choix actuellement pour traiter les tics chez un sujet, mineur comme adulte, atteint du SGT.

Après avoir passé en revue les neuroleptiques utiles pour traiter les tics dans le SGT, *via* leur action sur la dopamine cérébrale, nous abordons à présent les médicaments dits non-dopaminergiques, afin d'évaluer leur intérêt chez les patients atteints du SGT.

2. Médicaments non anti-dopaminergiques

a) *Anti-épileptiques*

* **Valproate de sodium**

Une méta-analyse s'est penchée sur l'utilisation du valproate de sodium (VS) chez les enfants présentant un SGT, en évaluant sa tolérance et son efficacité (75). Cinq essais randomisés contrôlés ont été retenus. Un seul d'entre eux comprenant 93 patients évalués sur l'échelle YGTSS a montré une différence en faveur du médicament testé, soit une réduction significative du score YGTSS entre le valproate et le groupe contrôle ($p < 0.01$). Les autres études incluses ne mettent pas en évidence une telle différence.

Aucun effet secondaire majeur n'est déploré par les auteurs, qui concluent à une non-recommandation du VS chez cette population de patients. La preuve de son efficacité est insuffisante, et on espère dans l'avenir des essais contrôlés mieux conduits, avec une meilleure évaluation à long-terme du médicament chez ces enfants.

* **Topiramate**

Une méta-analyse plus importante en nombre de patients, avec les mêmes objectifs que pour le VS, a été publiée sur le topiramate en 2013. Plus de 1000 enfants (de 2 à 17 ans) furent inclus, en respectant le sex-ratio du SGT, sur une période allant de trois semaines jusqu'à un an. Quatorze essais, comparant topiramate contre un neuroleptique de première génération - haloperidol ou tiapride - en randomisé, constituaient les études de cette méta-analyse (76).

Seuls trois essais ont évoqué une différence significative du topiramate par rapport au groupe contrôle sur l'échelle YGTSS ($p = -7,74$, IC 95% [-10.49.-4.99]). Le reste des études ne montre aucune différence en faveur du topiramate sur les tics (RR=1,36 IC95% [0,90.2,06]). Des effets secondaires liés au topiramate sont rapportés dans 13 des 14 essais de cette méta-analyse : sédation, perte d'appétit et troubles cognitifs par ralentissement psychomoteur furent constatés chez 5% à 15% des sujets.

La mauvaise tolérance du topiramate chez ces enfants, l'absence de preuve sur son efficacité par rapport à des thérapeutiques ayant l'AMM et la nécessité de contrôle *versus* placebo constituent un frein majeur à son utilisation comme traitement du SGT chez cette population.

b) Système des cannabinoïdes

L'émergence d'une littérature médicale relative au cannabis comme traitement symptomatique de symptômes handicapants liés à diverses maladies chroniques a vu le jour au XXI^e siècle. Particulièrement concernant des symptômes douloureux et invalidants, comme les tics le sont dans le SGT. L'idée d'utiliser le tétrahydrocannabinol (THC) pour les patients souffrant de tics vient du constat empirique que ceux-ci diminuent lors de la consommation de *marijuana*, et pas à cause de l'effet sédatif de cette substance. L'interaction des systèmes cannabinoïdes et dopaminergiques au niveau des NGC (77) est un argument supplémentaire pour s'intéresser à la piste thérapeutique du THC comme un possible traitement anti-tic.

Il n'existe que deux essais contrôlés comparant le THC par voie orale *versus* placebo dans le traitement des tics chez des patients porteurs du SGT. Ces deux études cumulent 12 et 24 patients adultes, respectivement. La non-représentativité de ces échantillons, leurs faibles effectifs et les nombreux sujets perdus de vue ne permettent pas de conclure quant à l'efficacité du THC sur les tics (78). Les auteurs souhaitent eux-mêmes des études avec un plus grand nombre de sujets inclus, et des périodes d'évaluations prolongées, afin de garantir d'une bonne tolérance, et de l'efficacité de cette substance pour traiter les patients atteints du SGT.

Cependant, le statut du THC dans la majorité des pays européens et nombreux Etats en Amérique - doté d'un pouvoir addictogène important et soumis à une législation stricte - limite la recherche à son sujet, y compris dans le domaine médical. Le cannabis en tant que traitement du SGT n'est donc pas considéré comme une piste d'avenir. De plus, dans les conduites de bonnes pratiques canadiennes émises en 2012, il existe une non-recommandation de l'utilisation du THC pour traiter les tics (79).

c) Agonistes alpha2-adrénergiques

Les agonistes adrénergiques, des antihypertenseurs centraux, ont aussi été étudiés dans le traitement du SGT. Si les recommandations canadiennes louent leur bonne tolérance, notamment chez l'enfant (79), leur efficacité clinique réelle sur les tics reste à prouver. Nous ne retrouvons pas d'étude avec un niveau de preuve solide permettant d'instaurer ni la clonidine ni la guanfacine en première intention chez un sujet atteint du SGT, et présentant des tics requérant un traitement pharmacologique.

Il existe en revanche quelques essais montrant l'intérêt de ces molécules, particulièrement la clonidine, chez les enfants présentant un TDA/H comorbide avec des troubles du comportement au premier plan. Nous mentionnerons principalement l'étude parue en 2013 qui restreint l'utilisation de la clonidine chez les patients avec un TDA/H (80).

L'effet secondaire principal des alpha2-adrénergiques est l'hypotension artérielle. Son mécanisme d'action précis sur le déficit attentionnel et les tics n'est pas connu.

d) N-acétyl cystéine

La N-acétyl-cystéine (NAC) a été utilisée comme agent antioxydant depuis plusieurs décennies, avec peu d'effets secondaires. Elle constitue un acide aminé naturellement présent chez l'être humain. Elle aurait un rôle régulateur dans les systèmes glutamatergiques, qui sont impliqués dans la physiopathologie du SGT. Son utilisation croissante ces dernières années dans le TOC a conduit à cette étude : un essai randomisé, contrôlé NAC *versus* placebo en double aveugle, chez une population de mineurs âgés de 8 à 17 ans atteints du SGT. La rigueur du protocole, appliqué sur trois mois consécutifs, a retenu notre attention (81).

Sur cette période, le sujet mineur recevait indifféremment la NAC ou le placebo. Les 31 patients répartis sur ces deux groupes étaient appariés sur l'âge et le sexe. Le critère principal évalué était l'évolution de la sévérité des tics sur le score YGTSS. Les critères secondaires s'intéressaient aux comorbidités - la dépression, l'anxiété, le TOC et le TDA/H.

Parmi les 31 sujets randomisés, aucune différence significative de diminution des tics n'a été observée entre ceux ayant reçu la NAC par rapport à ceux traités par le placebo. Les critères secondaires non plus.

Cependant, les résultats ne sont pas concluants : aucune preuve de l'efficacité de la NAC contre les tics, chez les mineurs porteurs du syndrome, n'est mise en évidence. La faible taille de l'échantillon peut expliquer la difficulté à montrer un bénéfice, ne serait-ce que modeste, de cette molécule. La NAC ne représente pas une molécule prometteuse pour les malades souffrant du SGT.

e) *Toxine botulique*

La toxine botulique de type A est produite par *Clostridium botulinum*, bactérie responsable du botulisme, une toxi-infection alimentaire généralement contractée lors de la consommation de conserves et responsable de paralysies musculaires. Après un certain temps, la formation de nouvelles terminaisons nerveuses rétablit une conduction synaptique normale.

Le principal effet pharmacodynamique de la toxine botulique de type A est lié à la dénervation chimique du muscle traité, en bloquant la libération présynaptique d'acétylcholine dans la jonction neuromusculaire. Ceci entraîne une dégénérescence des terminaisons nerveuses et donc une paralysie, conduisant à une diminution mesurable du potentiel d'action musculaire. La conséquence est alors une diminution localisée, voire une paralysie de l'activité musculaire. C'est l'effet recherché en thérapeutique.

Le rétablissement complet de la conduction nerveuse et de la fonction motrice intervient normalement en l'espace de 3 à 6 mois, lorsque les terminaisons nerveuses se régénèrent et rétablissent leurs connexions avec la plaque motrice. L'effet thérapeutique de l'injection de toxine botulique est donc réversible.

Quel que soit son type, la toxine botulique agit sur la terminaison nerveuse pré-synaptique cholinergique. Si ce mode d'action concerne surtout la jonction neuromusculaire, la toxine est aussi à même de bloquer les terminaisons pré- et post-synaptiques ganglionnaires du système nerveux autonome. Actuellement, l'utilisation thérapeutique est limitée à l'injection locale des toxines de sérotypes A et plus récemment B, au cours de nombreuses pathologies où existent un excès de la transmission neuromusculaire et de la contraction musculaire consécutive. Les dystonies font partie de ces pathologies, ainsi que les tics.

Application thérapeutique pour les tics

La toxine botulique (BTX) présente un intérêt particulier dans les tics isolés avec potentiel de séquelles physiques, comme certains tics de la nuque qui exposent au risque douleurs musculaires chroniques. Son efficacité est particulièrement soulignée pour des tics non complexes et bien localisés dans l'espace. Une observation notable est la diminution voire disparition des sensations prémonitoires au tic, après plusieurs mois de traitement par la BTX. L'administration de la toxine botulique se fait par une injection en voie intramusculaire, ou dans les cordes vocales.

Elle est indiquée pour un type particulier de tic, qui doit être :

- isolé
- douloureux
- avec un retentissement fonctionnel et social important

Ce tic peut être aussi bien moteur que vocal.

Par exemple, un mouvement brusque et fréquent de la nuque avec risque de myélopathie cervicale est un tic éligible pour cette thérapeutique. De même, un tic vocal isolé comme une coprolalie peut être traité par la toxine botulique, du fait des conséquences sociales invalidantes de ce symptôme.

La tolérance de ce traitement, lorsqu'il est donné dans les indications adéquates, est bonne. Quelques cas d'hématomes au niveau du point d'injection sont rapportés, résorbables en quelques jours. Certains patients ont connu une hypophonie consécutive à l'injection, réversible après rééducation orthophonique. Cette hypophonie est parfois préférable à une coprolalie pour certains patients. Fatigue et faiblesse musculaire ont été décrites, mais transitoires et d'intensité faible. Il n'existe pas d'effet indésirable à long terme d'après les études publiées.

Les différentes séries de cas de patients montrent une réduction significative du tic par l'injection proposée, avec un bénéfice clinique constaté allant de trois à six mois, conformément à la pharmacocinétique de la toxine.

Dans une série de 30 patients, recevant 2,5UI de BTX-A dans les deux cordes vocales pour un tic phonatoire invalidant, 93% ont répondu positivement dont la moitié ne présentant plus de tic vocal. La réponse médiane était inférieure à une semaine post-injection, pour une durée moyenne efficace de traitement de 102 jours. Les sensations prémonitoires à la vocalisation chutaient parallèlement de 53% à 20% en intensité (82).

Une autre observation faite sur ces cas est donc la diminution voire disparition des sensations prémonitoires, dont le mécanisme n'est pas bien élucidé. On suppose un renforcement par rétrocontrôle négatif de la disparition du tic sur les sensations prémonitoires. Cette piste est d'autant plus intéressante à explorer qu'elle fait écho au fonctionnement de certaines TCC dans le SGT.

Sur un échantillon de 35 patients, mineurs et adultes, présentant des tics moteurs en majorité et quelques vocalisations (4 patients), l'effet bénéfique retenu concerne principalement la moindre fréquence des tics. De nouveau, la disparition complète des sensations prémonitoires chez 84% des patients qui en présentaient initialement (soit 21 patients de l'étude) est à souligner, car source d'un soulagement important (83).

En somme, l'injection de toxine botulique s'avère efficace pour traiter un tic isolé invalidant socialement et avec un risque somatique, qu'il soit moteur ou vocal. Ce peut être un traitement adjuvant de thérapies systémiques, ou symptomatique avant la pose d'un stimulateur cérébral profond chez les patients résistants. Son action fléchit au bout de quelques mois, ce qui n'empêche pas de réaliser une nouvelle injection si un bénéfice clinique est constaté pour le patient.

C. Stimulation cérébrale profonde

Depuis les années 1980, l'application thérapeutique de la stimulation cérébrale profonde (SCP) consistait à inhiber une structure défaillante du circuit nigro-strio-pallido-thalamique, dont l'hyperactivation était considérée comme responsable de mouvements anormaux. Son indication était réservée à des pathologies du mouvement comme la maladie de Parkinson idiopathique, le tremblement essentiel ou certaines dystonies. D'autres maladies dites psychiatriques ont ensuite à leur tour bénéficié de cette technique novatrice, principalement le trouble dépressif sévère et le TOC résistants. Puis le SGT à la fin du XXe siècle (84).

La SCP est une option thérapeutique récente pour traiter le SGT, puisqu'elle a été utilisée à cet effet pour la première fois en 1999, menant à une première publication d'un cas de SGT stimulé au niveau du centre médian – noyau parafasciculaire du thalamus (CM-Pf).

En 2015, l'association du syndrome du Gilles de la Tourette américaine (Tourette Syndrome Association - TSA) a réuni les données de 120 patients atteints de SGT dans le monde, ayant été traités par la SCP (85), ce qui a permis de mener une étude rétrospective de tolérance plus rigoureuse, avec davantage de puissance statistique.

Nous nous intéresserons dans un premier temps au type de patient éligible à cette technique, aux modalités de la SCP et la cible sous-corticale préférentielle à stimuler. Puis nous précisons les études attestant de l'efficacité de cette thérapeutique. Enfin nous évoquerons les effets obtenus sur les comorbidités psychiatriques par la SCP, et son utilisation future.

Quels patients ?

Les patients éligibles à la SCP sont ceux présentant un handicap fonctionnel majeur lié aux tics, ayant résisté à toutes les autres thérapies - TCC et pharmacologie, successivement ou conjointement. La résistance pharmacologique a été définie par la TSA comme l'inefficacité de deux neuroleptiques (un de première et un de deuxième génération) ainsi qu'un agoniste adrénergique. Au moins une technique de TCC doit avoir été essayée. Il n'existe pas de critères stricts et quantitatifs, tels que l'âge ou un score élevé sur l'échelle YGTSS, qui permettrait de proposer ou non au patient cette option thérapeutique.

Une conférence de consensus parue en 2006 encourageait le patient d'attendre l'âge de 25 ans avant d'envisager la SCP (86), et de bénéficier de l'évolution naturelle favorable des tics sans traitement auparavant. Néanmoins, des cas de SGT très sévères avec déscolarisation et désocialisation complètes ont remis en cause cette affirmation. Le patient, même mineur, peut aujourd'hui être traité par la SCP.

Le handicap fonctionnel lié aux tics, résistant à la TCC et à la pharmacologie, reste donc le critère principal pour bénéficier de la SCP dans ce trouble.

Modalités du traitement

La SCP nécessite l'implantation d'une ou deux électrodes (stimulation dite uni- ou bilatérale) dans les noyaux cibles du cerveau, les noyaux gris centraux, afin de les stimuler à haute fréquence. Ceci provoque une inhibition des séquences de signaux électriques aberrants observés dans le SGT, au niveau des structures sous-corticales.

L'implantation dans le cerveau des électrodes fait appel à une technique chirurgicale nécessitant plusieurs heures d'opération, appelée stéréotaxie. Elle demande un repérage radiologique qui s'effectue à l'aide d'imageries cérébrales, par une IRM et un scanner. Ceci permet de cibler précisément ces zones cérébrales sous-corticales, et de diminuer les tics et manifestations de certaines pathologies comorbides du SGT.

La SCP consiste à envoyer un courant de haute fréquence ciblé sur les structures sous-corticales défaillantes de l'individu malade. Ces impulsions électriques visent à contrer la perturbation liée au déséquilibre de la transmission neuronale dans les boucles cortico-sous-corticales, observée dans le SGT. Ce courant est fourni par une pile, logée dans un boîtier au niveau du muscle pectoral (cf figure 10).

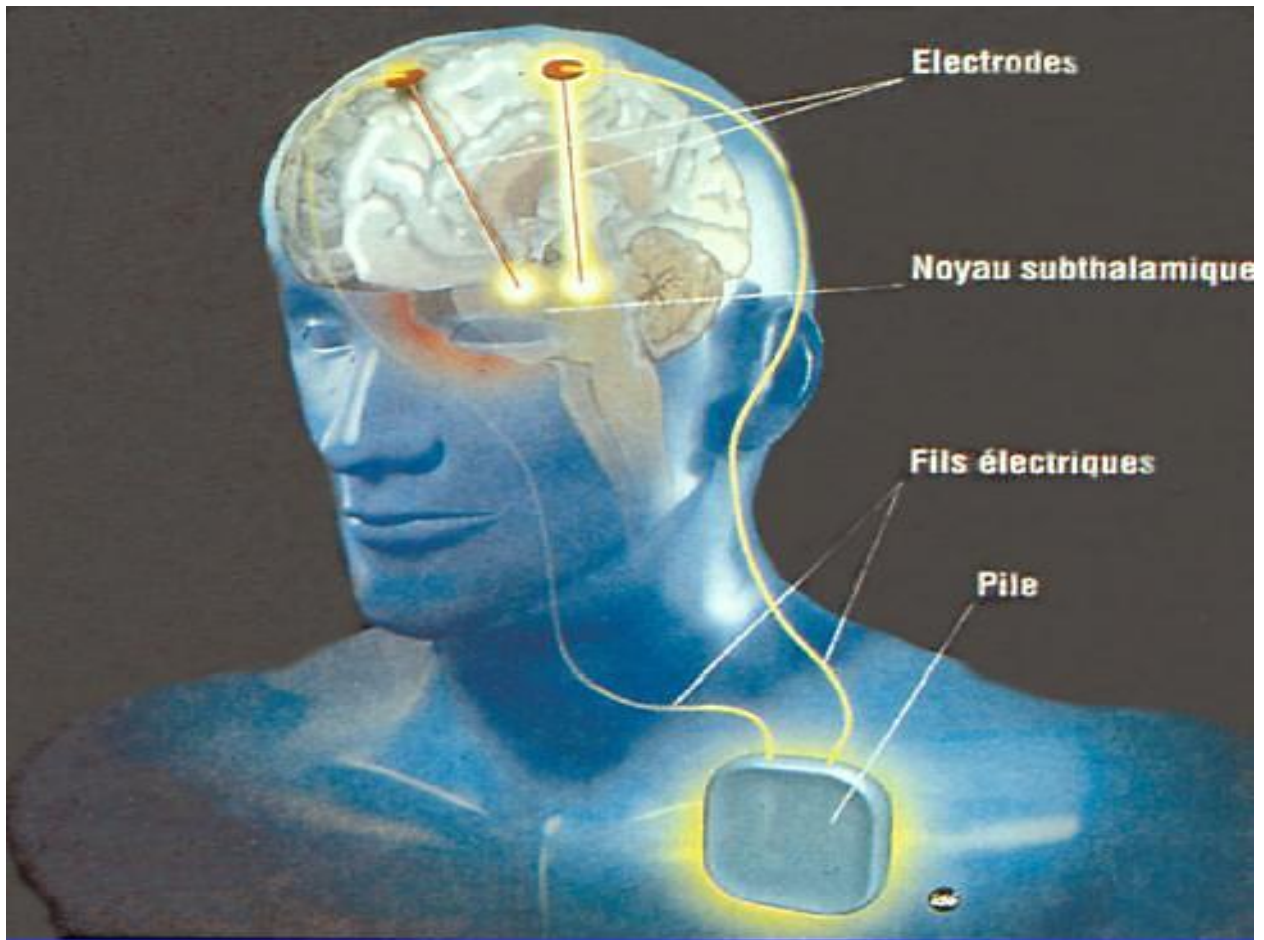


Figure 10 - Stimulation cérébrale profonde

Quelles cibles sous-corticales ?

Depuis 1999, neuf sites sous-corticaux ont été essayés en SCP pour traiter les cas résistants atteints du SGT (87). Les localisations anatomiques retenues préférentiellement en termes de tolérance et d'efficacité sur la symptomatologie du syndrome sont le noyau thalamique, ainsi que le GPi - antéromédial et postéroventral (12) (cf figure 11). Parmi les patients stimulés et répertoriés dans les bases de données internationales, environ 80% à 85% furent opérés sur l'une de ces deux cibles. Ces sites sont d'ailleurs les plus étudiés ces dernières années dans les essais thérapeutiques.

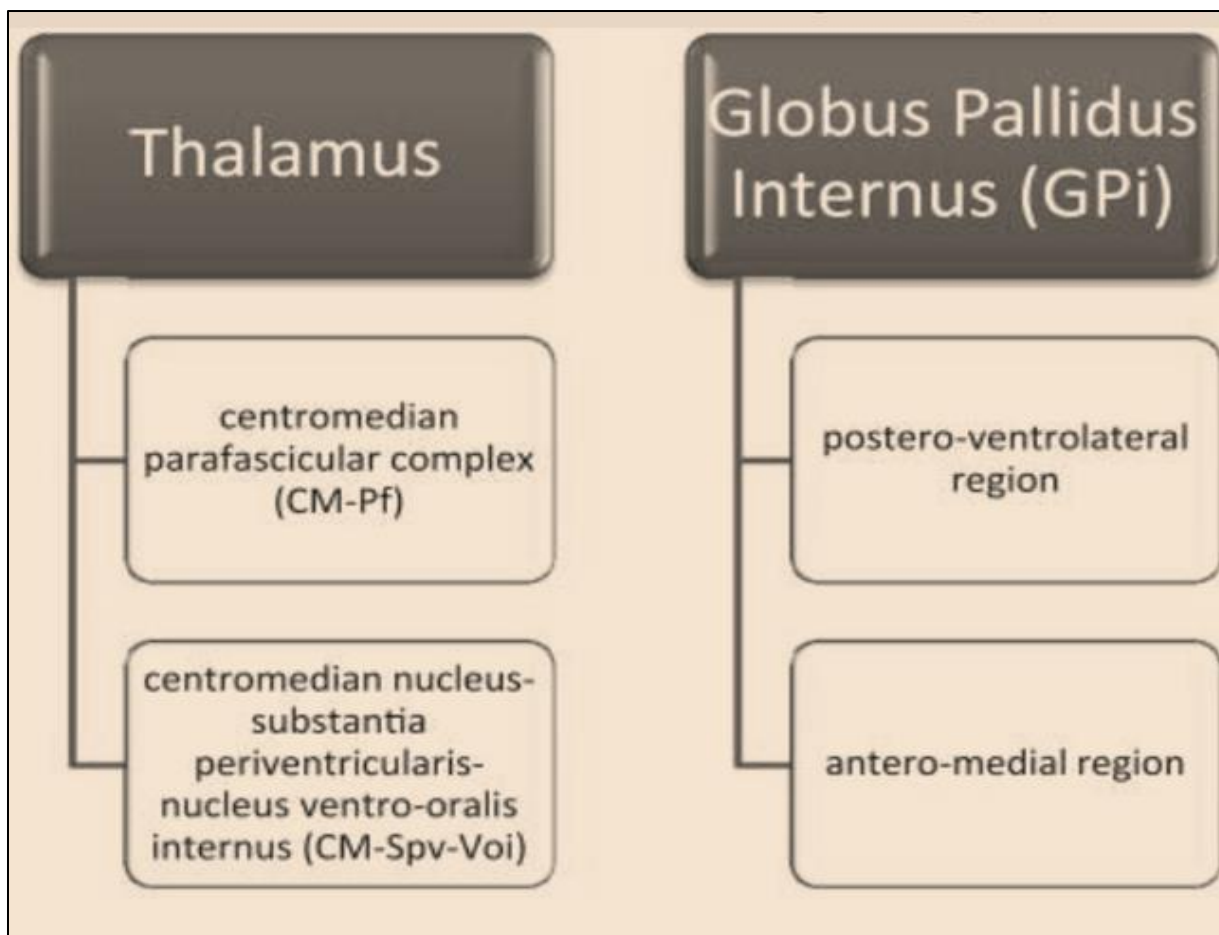


Figure 11 - Cibles sous-corticales principales de la SCP appliquée au SGT

* Thalamus : complexe centromédian parafasciculaire (CM-Pf)

Il constitue la cible la plus fréquente. Ce complexe a une influence au niveau des circuits moteur et limbique dans la boucle cortico-sous-corticale, qui implique les interneurons cholinergiques du striatum.

* Globus Pallidus internus (GPI)

Considéré comme la station de sortie des NGC, son influence inhibitrice sur le thalamus serait altérée chez les sujets atteints du SGT, aboutissant à des mouvements anormaux – les tics – qui ne sont plus supprimés. Les régions postéro-ventrolatérale et antéro-médiale sont distinguées dans le cadre de la stimulation du GPI.

Les effets secondaires de cette technique sont d'une part liés à la chirurgie, et d'autre part à la SCP appliquée en post-opératoire. Nous les listons ci-dessous.

Complications per- et post-chirurgicales :

- liées à l'anesthésie
- hémorragie intra-crânienne (0-10%)
- AVC ischémique (0-2%)
- fracture ou déplacement des électrodes (0-15%)
- infection du matériel implanté

Effets indésirables de la SCP :

- troubles de l'humeur : épisode dépressif ou hypomaniaque
- hallucinations
- apathie
- dysarthrie

Cette technique est néanmoins réversible, c'est-à-dire que les électrodes peuvent être enlevées si la SCP n'est pas assez efficace ou provoque des effets secondaires trop invalidants pour le patient.

La première méta-analyse systématique relative aux effets de la SCP sur les tics dans le SGT, et qui fera référence dans notre revue, a été publiée en 2015 par Baldermann et ses collègues. Au total, ce sont 48 études incluses s'intéressant à 156 patients traités par cette technique, sur diverses cibles sous-corticales durant plusieurs mois (88). La figure 12 détaille le mode de sélection et d'inclusion de ces études dans la méta-analyse.

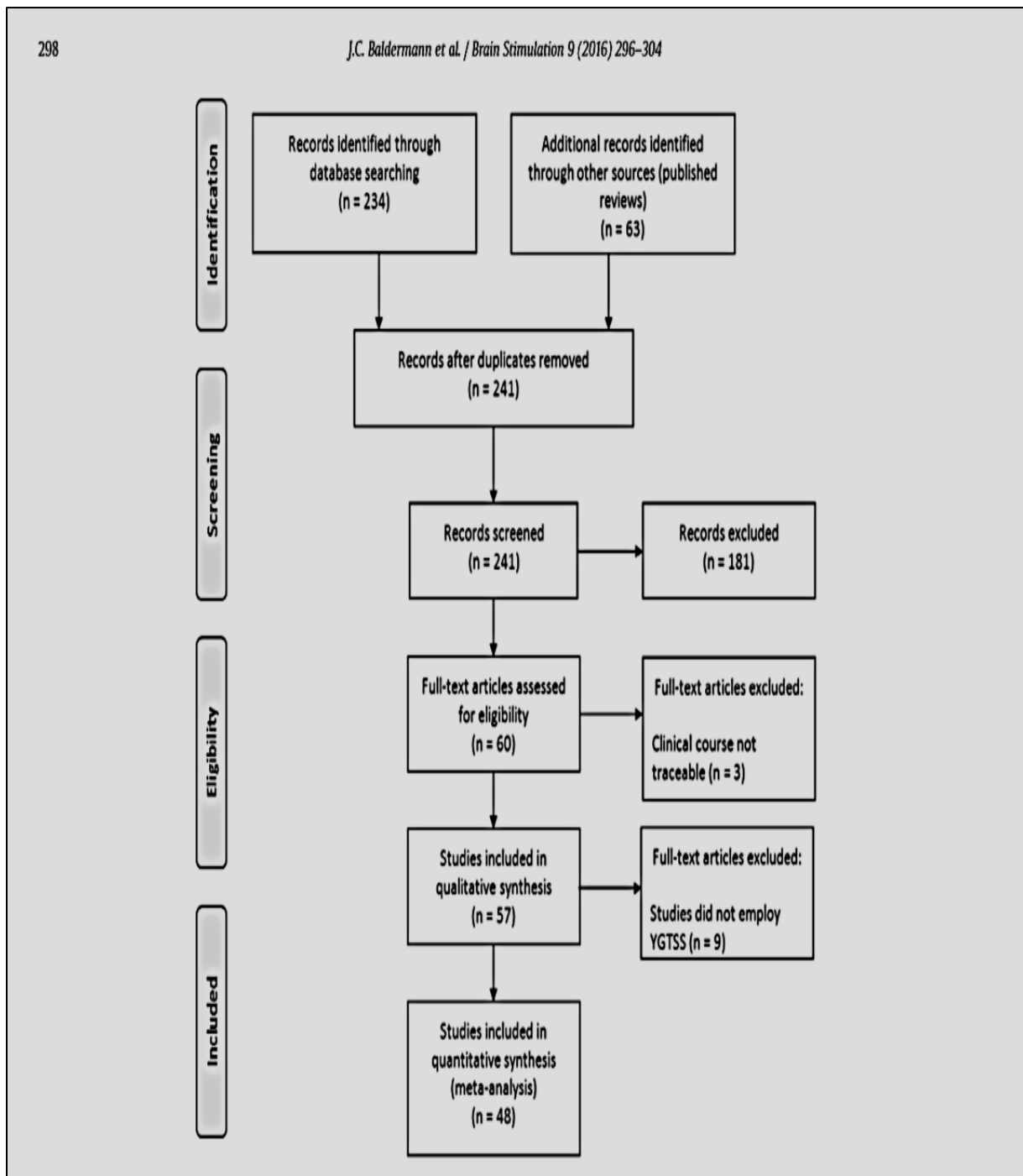


Figure 12 - Méthodologie et revue de littérature pour inclusion des articles à la méta-analyse

L'objectif unique de cette revue est d'évaluer l'efficacité de cette thérapeutique pour les patients atteints de SGT, avec comme critère principal l'échelle YGTSS. L'âge moyen d'opération des malades est de 30 ans, pour un âge moyen de début des symptômes du SGT à 7 ans.

Les résultats principaux de la méta-analyse ont révélé une amélioration statistiquement significative globale de 53% sur l'échelle YGTSS (IC=40-83%). Les auteurs soulignent une discrète amélioration supérieure pour les tics vocaux (51%) par rapport aux tics moteurs (45%).

Sur l'échantillon global des patients de cette revue, plus des trois quarts ont montré une réduction d'au moins 25%, et 54% d'entre eux une réduction supérieure à la moitié sur l'échelle YGTSS. Ces effets bénéfiques sont conséquents, et même supérieurs à l'objectif visé lorsqu'on introduit un traitement pharmacologique. Cette amélioration fut constatée principalement les premiers mois de SCP, avec par la suite une hausse discrète sur le score YGTSS vers le sixième mois, puis de nouveau une amélioration clinique conséquente au bout d'une année de traitement, comme le montre la figure 13 ci-dessous.

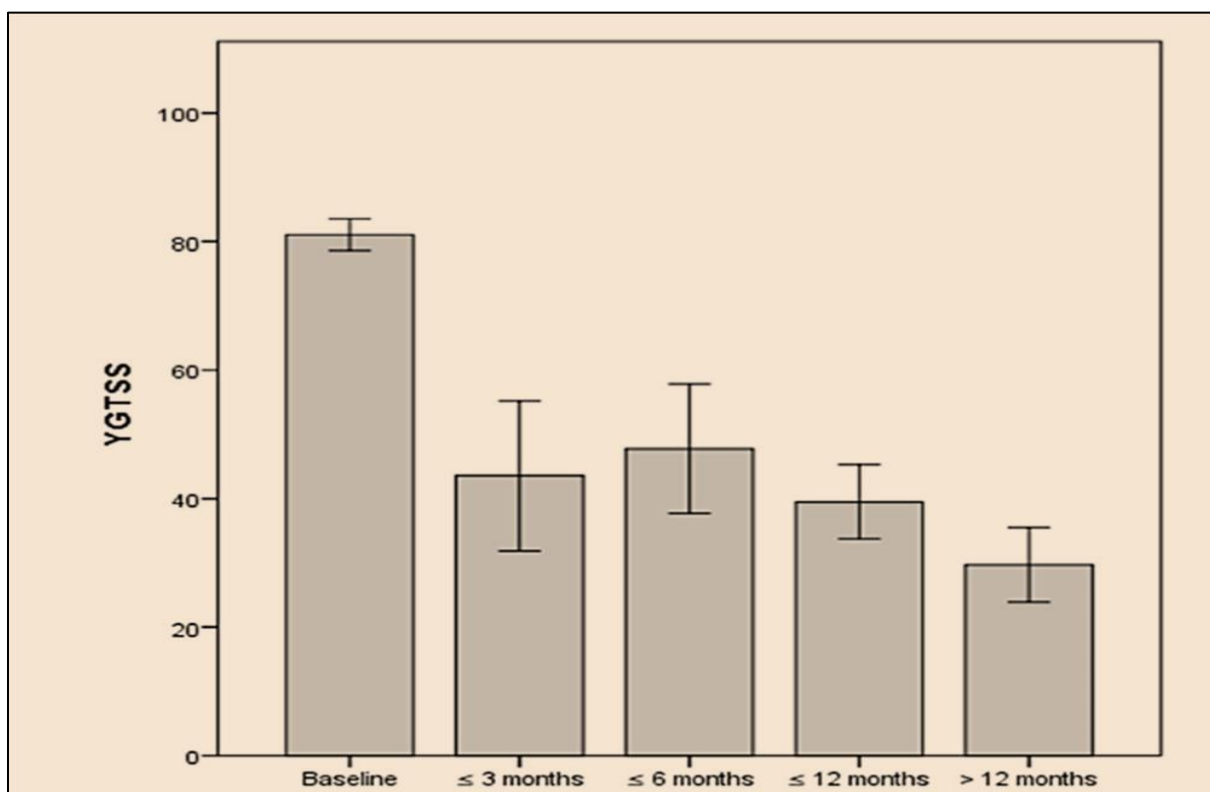


Figure 13 - Evolution du score YGTSS selon la durée de la SCP

(n=156 patients au début ; n=25 avant 3 mois ; n=32 avant 6 mois n=58 avant 12 mois et n=54 après 12 mois)

Sur la figure 14, nous observons les différentes améliorations du score YGTSS selon la cible sous-corticale stimulée. Si les pourcentages de score d'efficacité sur la YGTSS sont comparables selon les structures stimulées, les auteurs soulignent en plus l'amélioration des scores relatifs au TOC et à la sévérité du trouble dépressif, non visibles sur cette figure.

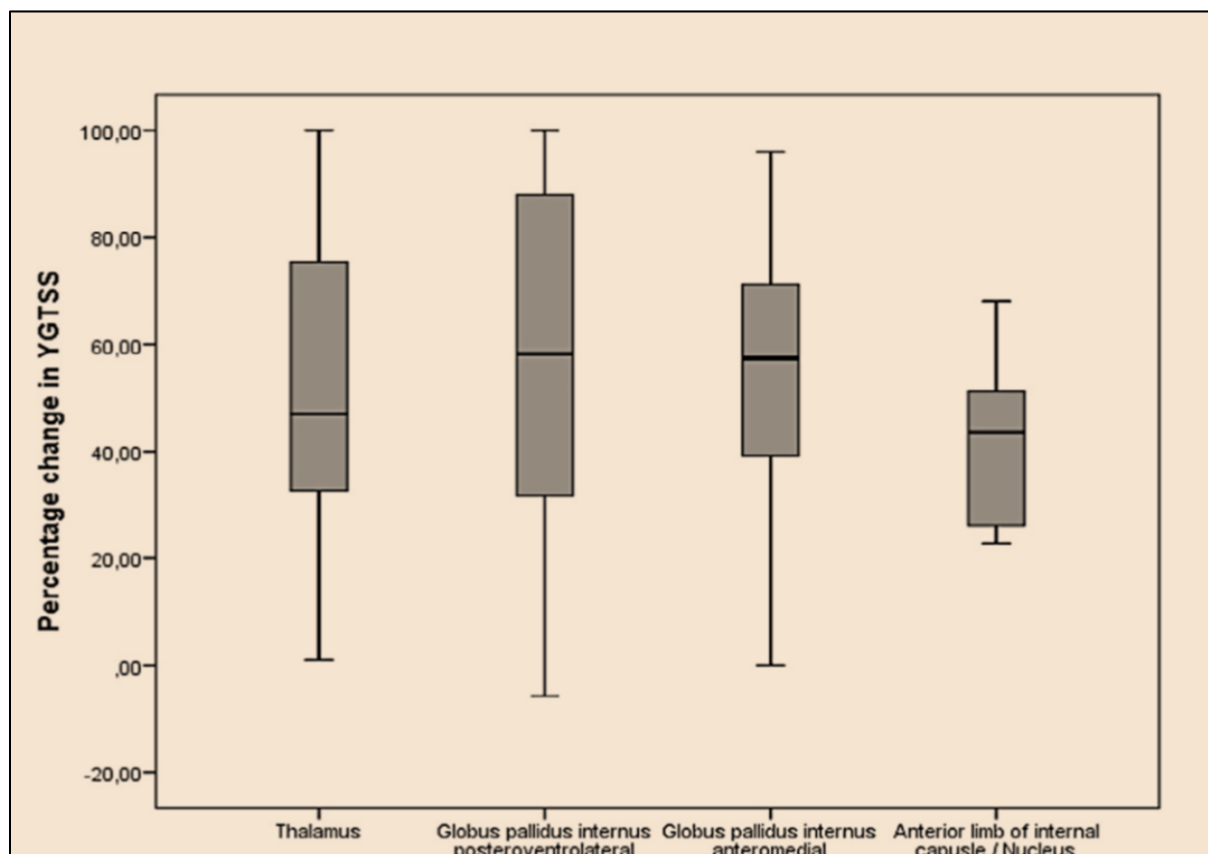


Figure 14 - Score YGTSS, en pourcentage, selon la cible sous-corticale stimulée

Cette méta-analyse relance ainsi le débat sur le meilleur site à choisir avant la SCP, et insiste lors de la discussion qu'il n'est pas indispensable de déterminer «une seule et unique cible à stimuler», probablement inexistante. La réponse et l'évolution à long terme des patients à ce traitement seront des informations supplémentaires à considérer pour le choix de cette cible. Cette technique de dernier recours chez les patients atteints du SGT n'est plus à ce jour de caractère expérimental, mais bel et bien une arme thérapeutique sur laquelle compter. Baldermann apporte une limite à cette méta-analyse, évoquant le manque d'essais contrôlés randomisés avec de larges effectifs qui pourraient permettre de déterminer des profils plus précis de patients répondeurs. Dans l'idéal, une cible sous-corticale pourrait être choisie en fonction du patient et des comorbidités qu'il présente.

Dans une autre revue de la littérature basée sur PubMed, rétrospective sur la période de 2000 à 2015, les termes de «Stimulation cérébrale profonde dans le SGT» ainsi que «gestion chirurgicale du SGT» ont permis d'inclure 201 articles scientifiques contenant études épidémiologiques, rapports de cas et quelques essais contrôlés randomisés (89).

Les résultats ont confirmé que la résistance des tics avec handicap fonctionnel constituait à ce jour la seule indication valable pour proposer une SCP au patient, indépendamment de son âge et ses comorbidités. Les cinq essais contrôlés randomisés retenus, dont le total de patients s'élevait à 32 patients, montrent une bonne tolérance de cette thérapeutique et une efficacité anti-tics durant les premiers mois de stimulation cérébrale. Mais des essais cliniques multicentriques randomisés, impliquant des échantillons plus importants de patients, restent nécessaires pour préciser l'efficacité de la SCP sur les tics et les comorbidités, ainsi que sa tolérance à plus long terme par les patients.

Une étude plus récente, parue au début de l'année 2016, s'est intéressée à la SCP appliquée à 48 patients atteints du SGT - effectif supérieur aux essais pratiqués auparavant (90). L'objectif fut de juger de l'efficacité de la SCP sur les tics dans le SGT, ainsi que sur ses comorbidités. Cette étude de cohorte s'est appuyée sur l'échelle YGTSS, mais aussi les échelles YBOCS, la BDI et la STAI pour évaluer respectivement les comorbidités du TOC, du trouble dépressif et des troubles anxieux. Les auteurs déplorent 11 patients exclus de l'analyse finale, soit pour des complications inflammatoires liées aux électrodes, soit pour un manque de compliance au protocole. Parmi les 37 patients restants, 78% d'entre eux ont bénéficié d'une baisse de plus de 50% sur la YGTSS durant les premiers mois de la SCP. Le manque de communication d'effets sur les comorbidités et la perte de 23% des patients durant le protocole nous fait relativiser ces résultats, pourtant dans la lignée des études menées auparavant.

Hartmann, dans son dernier article relatif à la SCP appliquée pour les patients atteints du SGT, remet au centre du débat la réduction des tics comme objectif principal de ce traitement, pour ensuite envisager la prise en charge des comorbidités par d'autres thérapeutiques adaptées (91). Au lieu de choisir une cible sous-corticale en fonction des comorbidités présentes chez le patient, ce qui pourrait accroître les facteurs confondants et biaiser l'évaluation de l'efficacité de la SCP, seuls les tics et leurs conséquences doivent être considérés au moment de proposer cette thérapeutique. Sans traitement efficace des cas de tics résistant à la TCC et à la pharmacothérapie, Hartmann ne voit pas de place réelle pour une prise en charge globale et raisonnée du patient.

En somme, si les premiers résultats prometteurs depuis une quinzaine d'années incitent à continuer l'utilisation de la SCP chez les patients atteints de tics résistants inscrits dans un SGT, davantage d'essais contrôlés randomisés sont nécessaires. Ils permettraient une meilleure évaluation de l'efficacité de cette thérapeutique, et apporteraient une précision plus fine sur la cible sous-corticale préférentielle à stimuler. Cependant, le handicap fonctionnel principal à corriger est celui lié aux tics, bien que les conséquences des comorbidités restent majeures.

Enfin, la progression dans la compréhension du mécanisme d'action de la SCP appliquée au SGT permettra non seulement son perfectionnement, mais sera aussi une source supplémentaire de renseignement sur la physiopathologie de ce syndrome.

Stimulation magnétique transcrânienne répétitive

Cette technique, qui a comme avantage par rapport à la SCP de ne pas être invasive, est également destinée à un échantillon restreints de patients, avec un SGT qui ne répond pas aux thérapeutiques classiques de TCC et pharmacologie. Seules quelques études conduites en ouvert ont suggéré son application éventuelle pour les patients atteints de tics chroniques.

L'étude randomisée de stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS) contre placebo chez une population de sujets adultes souffrant du SGT a retenu notre attention par son protocole (92). Quinze séances de rTMS (application d'une fréquence = 1Hz durant 30 minutes et 1800 impulsions/jour) ou placebo étaient administrées au niveau de l'aire motrice supplémentaire, sur une période de trois semaines. La population de l'étude, 20 patients adultes (âge moyen = 33,7 années), fut répartie au hasard en 9 sujets assignés aux séances actives de rTMS et les 11 sujets restants au traitement placebo.

Les résultats montrent une réduction supérieure des tics en moyenne dans l'échantillon placebo (17,3% de réduction sur l'échelle YGTSS) comparée à ceux bénéficiaires des séances de rTMS (13,2% de diminution), ce qui ne constitue pas une différence statistiquement significative ($p=0,27$).

Cependant, la poursuite sur trois semaines supplémentaires des séances actives de rTMS, uniquement chez sept des neuf patients initialement assignés à ce groupe et donc sans contrôle, met par la suite en évidence une amélioration considérée comme significative (29,7% de réduction des tics par rapport au début de l'inclusion) de cette méthode par les auteurs de l'essai.

Nous ne retenons pas d'efficacité réelle de la rTMS sur les tics réfractaires grâce à cette étude, tant par son manque de puissance statistique que par son protocole peu rigoureux de comparaison des groupes. Néanmoins, des essais de stimulation par rTMS avec d'autres protocoles et des suivis plus prolongés doivent être envisagés dans de futurs travaux.

DISCUSSION

Nous résumerons brièvement la prise en charge thérapeutique des patients atteints du SGT. Chaque malade est unique et le phénotype SGT ne permet pas d'appliquer un algorithme strict pour traiter une personne touchée par cette maladie. La discussion que nous proposons est donc principalement axée autour de la question suivante : quelle prise en charge proposer à un individu se présentant à la consultation avec des tics, inscrits dans un SGT ?

Ne négligeons pas les cas où l'attitude médicale conseillée est précisément de ne pas traiter ces tics, lorsqu'ils sont légers et sans retentissement sur la vie du sujet. La psychoéducation relative au trouble est un premier recours, couplée à une surveillance de l'évolution des tics.

S'il y a présence de comorbidités invalidantes, au premier rang le TDA/H et le TOC, ces pathologies associées seront la cible première de la prise en charge, dans le cadre d'un suivi médical régulier avec au moins une consultation spécialisée annuelle - par un psychiatre, un pédopsychiatre ou un neurologue.

S'il existe une indication de traitement ciblé des tics, la TCC - dans la limite des disponibilités géographiques de soins - est préconisée. Les psychologues et neuropsychologues sont les professionnels de santé les plus habilités à pratiquer ces thérapies.

Si ces tics sont résistants à la prise en charge par TCC ou trop sévères d'emblée, l'initiation d'une pharmacothérapie est nécessaire, ce qui n'exclut pas pour autant la poursuite de la TCC.

L'aripiprazole est devenu depuis le XXI^e siècle la molécule de premier choix dans le traitement des tics – tant pour son efficacité que pour son excellente tolérance, expliquée entre autres par les faibles posologies utilisées. En cas d'inefficacité de l'aripiprazole sur les tics, la rispéridone, la tétrabénazine ou un neuroleptique de première génération (halopéridol, pimozide, tiapride) est à proposer. Deux neuroleptiques de mécanisme d'action distinct, en bithérapie et à de faibles doses pour éviter le risque iatrogène, pourront être prescrits.

La toxine botulique comporte pour sa part une indication médicale plus spécifique : elle cible des tics moteurs isolés douloureux, ou une coprolalie socialement invalidante. L'injection intramusculaire localisée ou dans les cordes vocales peut alors être pratiquée.

En dernière intention, la persistance d'un handicap fonctionnel majeur lié aux tics, ayant résisté à toutes les autres thérapies (TCC et pharmacologie), oriente le patient vers un traitement chirurgical pour mise en place d'une stimulation cérébrale profonde. Cette technique récente est réservée aux patients les plus sévères.

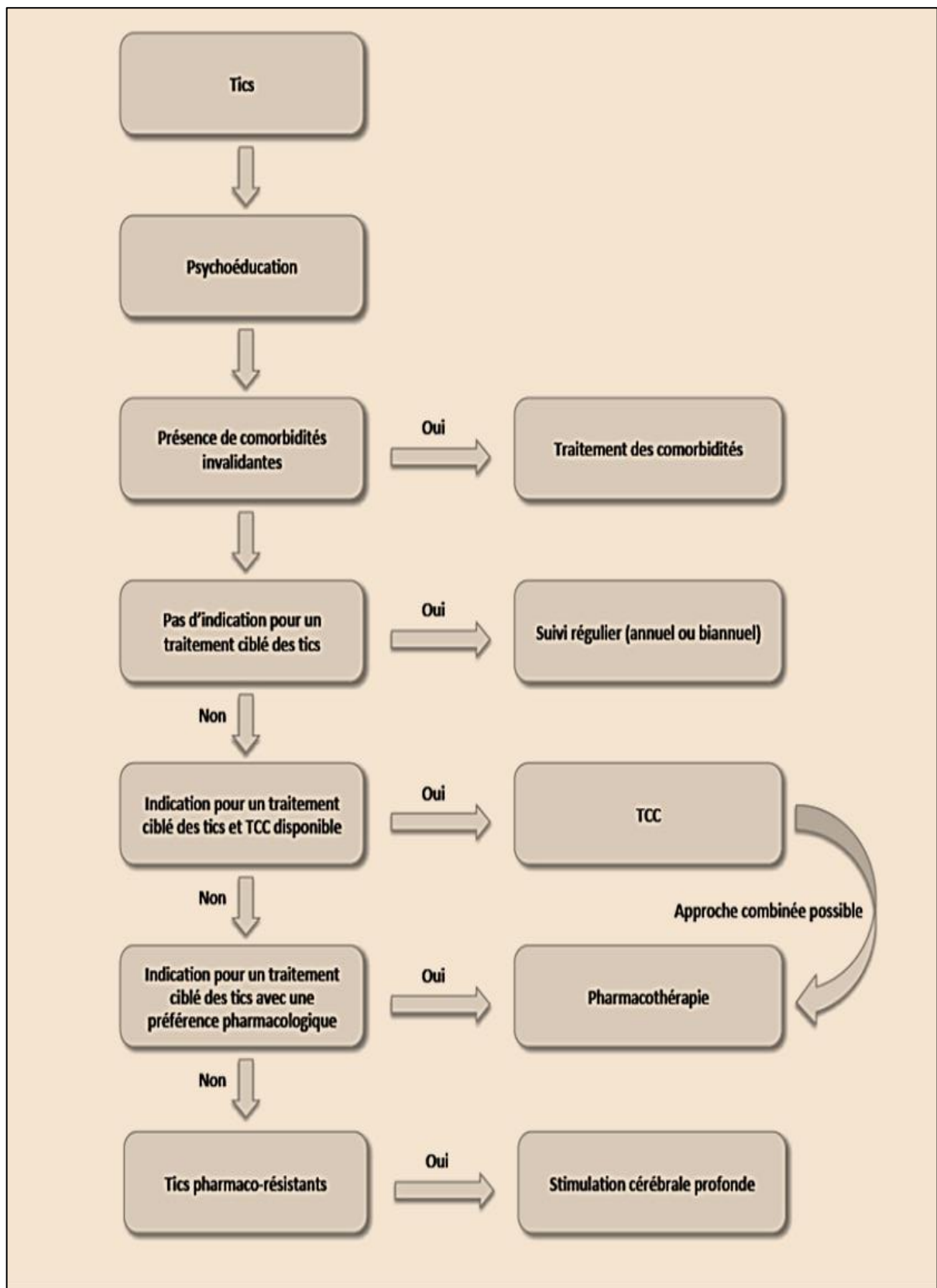


Figure 15 - Arbre thérapeutique décisionnel par la Haute Autorité de Santé (octobre 2016) (93)

Le retentissement et l'évolution des tics sont donc à considérer en priorité lorsqu'un traitement médical est indiqué. Les comorbidités quasi-systématiques et leurs répercussions respectives sont évidemment à prendre en compte, notamment pour le choix de la pharmacothérapie. Enfin, tous les aménagements scolaires et professionnels disponibles seront utiles, pour le patient ainsi que pour son entourage. Moins évoqués lors de notre revue de littérature, mais primordiaux, le suivi médical régulier et un accompagnement psychologique des patients restent des piliers de la prise en charge. Il importe de maintenir une relation régulière et soutenue dans le temps avec ces patients, atteints d'une maladie chronique (94).

LISTE DES ABREVIATIONS

AFSGT Association française du syndrome de Gilles de la Tourette

AMM Autorisation de mise sur le marché

ANSM Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé

CBIT Comprehensive behavioral intervention for tics

CIM-10 Classification internationale des maladies de l'OMS, 10ème révision

DSM-IV-TR Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de la Société américaine de psychiatrie, 4ème édition révisée

DSM-5 Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux de la Société américaine de psychiatrie, 5ème édition, traduction française (2013)

EPR Exposition avec prévention de la réponse

ESSTS European society for the study of Tourette syndrome

HAS Haute autorité de santé

MPH Méthylphénidate

TCC Thérapie cognitive et comportementale

TDA/H Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité

THC Tétrahydrocannabinol

TIH Thérapie d'inversion des habitudes

TOC Trouble obsessionnel compulsif

TSA Tourette syndrome association

YGTSS Yale global tic severity scale

Principales échelles d'évaluation du SGT et de ses comorbidités

BDI Beck depression inventory

Du Paul (version française, 1994)

ESRS Extrapiramidal symptoms rating scale

GTS-QoL Gilles de la Tourette syndrome quality of life scale

OCI Obsessive-compulsive inventory

PUTS Premonitory urge for tics scale

SCL-90 Self-rating questionnaire about psychiatric symptoms

STAI State trait anxiety inventory

TSSS Tourette syndrome severity scale

WHOQOL-26 World Health Organization Quality Of Life

Y-BOCS Yale-Brown obsessive compulsive scale

YGTSS

- Total Tic Severity Score = Motor Tic Severity + Vocal Tic Severity (0-50)
- Total Yale Global Tic Severity Scale Score : Total Tic Severity Score + Impairment (0-100)

BIBLIOGRAPHIE

1. Richards CA, Black KJ. Tourette Syndrome research highlights 2014. F1000Research [Internet]. 14 juill 2015 [cité 27 oct 2016]; Disponible sur: <http://f1000research.com/articles/4-69/v2>
2. Newman S. « Study of several involuntary functions of the apparatus of movement, gripping, and voice » by Jean-Marc Gaspard Itard (1825). *Hist Psychiatry*. sept 2006;17(67 Pt 3):333-9.
3. Rickards H, Woolf I, Cavanna AE. « Trousseau's disease: » a description of the Gilles de la Tourette syndrome 12 years before 1885. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. 30 oct 2010;25(14):2285-9.
4. Lajonchere C, Nortz M, Finger S. Gilles de la Tourette and the discovery of Tourette syndrome. Includes a translation of his 1884 article. *Arch Neurol*. juin 1996;53(6):567-74.
5. Gilles de la Tourette G. Étude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie (jumping, latah, myriachit). Paris: Aux bureaux du Progrès médical : V.-A. Delahaye et Lecrosnier; 1885.
6. Abuzzahab FE, Anderson FO. Gilles de la Tourette's syndrome; international registry. *Minn Med*. juin 1973;56(6):492-6.
7. Seignot JN. [A case of tic of Gilles de la Tourette cured by R 1625]. *Ann Med Psychol (Paris)*. mars 1961;119(1):578-9.
8. Kuran W. [Etiological concepts and treatment of Gilles de la Tourette's syndrome]. *Neurol Neurochir Pol*. déc 1978;12(6):755-60.
9. Jankovic J. Tourette syndrome. Phenomenology and classification of tics. *Neurol Clin*. mai 1997;15(2):267-75.
10. Eddy CM, Cavanna AE. « It »s a curse!': coprolalia in Tourette syndrome. *Eur J Neurol*. nov 2013;20(11):1467-70.
11. Scharf JM, Miller LL, Gauvin CA, Alabiso J, Mathews CA, Ben-Shlomo Y. Population prevalence of Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. févr 2015;30(2):221-8.
12. Akbarian-Tefaghi L, Zrinzo L, Foltynie T. The Use of Deep Brain Stimulation in Tourette Syndrome. *Brain Sci*. 19 août 2016;6(3).
13. Robertson MM, Banerjee S, Kurlan R, Cohen DJ, Leckman JF, McMahon W, et al. The Tourette syndrome diagnostic confidence index: development and clinical associations. *Neurology*. 10 déc 1999;53(9):2108-12.
14. Kataoka Y, Kalanithi PSA, Grantz H, Schwartz ML, Saper C, Leckman JF, et al. Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. *J Comp Neurol*. 1 févr 2010;518(3):277-91.
15. Berke JD, Okatan M, Skurski J, Eichenbaum HB. Oscillatory entrainment of striatal neurons in freely moving rats. *Neuron*. 16 sept 2004;43(6):883-96.

16. Holt DJ, Graybiel AM, Saper CB. Neurochemical architecture of the human striatum. *J Comp Neurol.* 21 juill 1997;384(1):1-25.
17. Wilhelm S, Deckersbach T, Coffey BJ, Bohne A, Peterson AL, Baer L. Habit reversal versus supportive psychotherapy for Tourette's disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* juin 2003;160(6):1175-7.
18. Delorme C, Salvador A, Valabrègue R, Roze E, Palminteri S, Vidailhet M, et al. Enhanced habit formation in Gilles de la Tourette syndrome. *Brain.* févr 2016;139(2):605-15.
19. Peterson BS, Skudlarski P, Anderson AW, Zhang H, Gatenby JC, Lacadie CM, et al. A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry.* avr 1998;55(4):326-33.
20. Leckman JF, Riddle MA. Tourette's syndrome: when habit-forming systems form habits of their own? *Neuron.* nov 2000;28(2):349-54.
21. Rogers RD, Owen AM, Middleton HC, Williams EJ, Pickard JD, Sahakian BJ, et al. Choosing between small, likely rewards and large, unlikely rewards activates inferior and orbital prefrontal cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 15 oct 1999;19(20):9029-38.
22. Abelson JF, Kwan KY, O'Roak BJ, Baek DY, Stillman AA, Morgan TM, et al. Sequence variants in *SLITRK1* are associated with Tourette's syndrome. *Science.* 14 oct 2005;310(5746):317-20.
23. Hyde TM, Aaronson BA, Randolph C, Rickler KC, Weinberger DR. Relationship of birth weight to the phenotypic expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology.* mars 1992;42(3 Pt 1):652-8.
24. Chao T-K, Hu J, Pringsheim T. Prenatal risk factors for Tourette Syndrome: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 30 janv 2014;14:53.
25. Spinello C, Laviola G, Macrì S. Pediatric Autoimmune Disorders Associated with Streptococcal Infections and Tourette's Syndrome in Preclinical Studies. *Front Neurosci.* 2016;10:310.
26. McMahon WM, Carter AS, Fredine N, Pauls DL. Children at familial risk for Tourette's disorder: Child and parent diagnoses. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* 15 août 2003;121B(1):105-11.
27. Kurlan R, Lichter D, Hewitt D. Sensory tics in Tourette's syndrome. *Neurology.* mai 1989;39(5):731-4.
28. Crossley E, Seri S, Stern JS, Robertson MM, Cavanna AE. Premonitory urges for tics in adult patients with Tourette syndrome. *Brain Dev.* janv 2014;36(1):45-50.
29. McGuire JF, McBride N, Piacentini J, Johnco C, Lewin AB, Murphy TK, et al. The premonitory urge revisited: An individualized premonitory urge for tics scale. *J Psychiatr Res.* déc 2016;83:176-83.
30. Hirschtritt ME, Lee PC, Pauls DL, Dion Y, Grados MA, Illmann C, et al. Lifetime prevalence, age of risk, and genetic relationships of comorbid psychiatric disorders in Tourette syndrome. *JAMA Psychiatry.* avr 2015;72(4):325-33.

31. Pingault J-B, Viding E, Galéra C, Greven CU, Zheng Y, Plomin R, et al. Genetic and Environmental Influences on the Developmental Course of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder Symptoms From Childhood to Adolescence. *JAMA Psychiatry*. juill 2015;72(7):651-8.
32. Polanczyk G, de Lima MS, Horta BL, Biederman J, Rohde LA. The worldwide prevalence of ADHD: a systematic review and metaregression analysis. *Am J Psychiatry*. juin 2007;164(6):942-8.
33. Galéra C, Bouvard MP, Encrenaz G, Messiah A, Fombonne E. Hyperactivity-inattention symptoms in childhood and suicidal behaviors in adolescence: the Youth Gazel Cohort. *Acta Psychiatr Scand*. déc 2008;118(6):480-9.
34. Leckman JF. Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. *Brain Dev*. déc 2003;25 Suppl 1:S24-28.
35. Sexton KA, Dugas MJ. Defining distinct negative beliefs about uncertainty: validating the factor structure of the Intolerance of Uncertainty Scale. *Psychol Assess*. juin 2009;21(2):176-86.
36. Flament MF, Whitaker A, Rapoport JL, Davies M, Berg CZ, Kalikow K, et al. Obsessive compulsive disorder in adolescence: an epidemiological study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. nov 1988;27(6):764-71.
37. Leonard HL, Swedo SE, Lenane MC, Rettew DC, Hamburger SD, Bartko JJ, et al. A 2- to 7-year follow-up study of 54 obsessive-compulsive children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry*. juin 1993;50(6):429-39.
38. Pauls DL, Raymond CL, Stevenson JM, Leckman JF. A family study of Gilles de la Tourette syndrome. *Am J Hum Genet*. janv 1991;48(1):154-63.
39. Doumy O, Aouizerate B. [The OCD spectrum disorder revisited. Toward a bipolar impulsion-compulsion configuration]. *Presse Medicale Paris Fr* 1983. févr 2014;43(2):118-23.
40. Worbe Y, Mallet L, Golmard J-L, Béhar C, Durif F, Jalenques I, et al. Repetitive behaviours in patients with Gilles de la Tourette syndrome: tics, compulsions, or both? *PLoS One*. 24 sept 2010;5(9):e12959.
41. Denys D, de Vries F, Cath D, Figeé M, Vulink N, Veltman DJ, et al. Dopaminergic activity in Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. nov 2013;23(11):1423-31.
42. Elstner K, Selai CE, Trimble MR, Robertson MM. Quality of Life (QOL) of patients with Gilles de la Tourette's syndrome. *Acta Psychiatr Scand*. janv 2001;103(1):52-9.
43. Eddy CM, Rizzo R, Gulisano M, Agodi A, Barchitta M, Calì P, et al. Quality of life in young people with Tourette syndrome: a controlled study. *J Neurol*. févr 2011;258(2):291-301.
44. Jalenques I, Galland F, Malet L, Morand D, Legrand G, Auclair C, et al. Quality of life in adults with Gilles de la Tourette Syndrome. *BMC Psychiatry*. 13 août 2012;12:109.
45. Eapen V, Cavanna AE, Robertson MM. Comorbidities, Social Impact, and Quality of Life in Tourette Syndrome. *Front Psychiatry*. 2016;7:97.

46. Crossley E, Cavanna AE. Sensory phenomena: clinical correlates and impact on quality of life in adult patients with Tourette syndrome. *Psychiatry Res.* 30 oct 2013;209(3):705-10.
47. Rozenman M, Johnson OE, Chang SW, Woods DW, Walkup JT, Wilhelm S, et al. Relationships between Premonitory Urge and Anxiety in Youth with Chronic Tic Disorders. *Child Health Care J Assoc Care Child Health.* 1 juill 2015;44(3):235-48.
48. Johnco C, McGuire JF, McBride NM, Murphy TK, Lewin AB, Storch EA. Suicidal ideation in youth with tic disorders. *J Affect Disord.* août 2016;200:204-11.
49. Entretien avec Olivier Todd. André Malraux. Gallimard [Internet]. [cité 10 déc 2016]. Disponible sur: <http://www.gallimard.fr/catalog/Entretiens/01034395.htm>
50. Tim Howard: Growing up with Tourette syndrome and my love of football | Football | The Guardian [Internet]. [cité 11 déc 2016]. Disponible sur: <https://www.theguardian.com/football/2014/dec/06/everton-tim-howard-goalkeeper-tourette-syndrome-ocd-autobiography-the-keeper>
51. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* avr 2011;20(4):173-96.
52. Reliability and validity of the Yale Global Tic Severity Scale. - PubMed - NCBI [Internet]. [cité 10 déc 2016]. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16393016>
53. Piacentini J, Woods DW, Scahill L, Wilhelm S, Peterson AL, Chang S, et al. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA.* 19 mai 2010;303(19):1929-37.
54. Deckersbach T, Rauch S, Buhlmann U, Wilhelm S. Habit reversal versus supportive psychotherapy in Tourette's disorder: a randomized controlled trial and predictors of treatment response. *Behav Res Ther.* août 2006;44(8):1079-90.
55. Verdellen CWJ, Keijsers GPJ, Cath DC, Hoogduin CAL. Exposure with response prevention versus habit reversal in Tourettes's syndrome: a controlled study. *Behav Res Ther.* mai 2004;42(5):501-11.
56. Himle MB, Freitag M, Walther M, Franklin SA, Ely L, Woods DW. A randomized pilot trial comparing videoconference versus face-to-face delivery of behavior therapy for childhood tic disorders. *Behav Res Ther.* sept 2012;50(9):565-70.
57. Zhu B, Shi-fen X, Shan Y. [Clinical study on scalp acupuncture with long needle-retained duration for treatment of Tourette syndrome]. *Zhongguo Zhen Jiu Chin Acupunct Moxibustion.* févr 2009;29(2):115-8.
58. Yu J, Ye Y, Liu J, Wang Y, Peng W, Liu Z. Acupuncture for Tourette Syndrome: A Systematic Review. *Evid-Based Complement Altern Med ECAM.* 2016;2016:1834646.
59. Weisman H, Qureshi IA, Leckman JF, Scahill L, Bloch MH. Systematic review: pharmacological treatment of tic disorders--efficacy of antipsychotic and alpha-2 adrenergic agonist agents. *Neurosci Biobehav Rev.* juill 2013;37(6):1162-71.
60. Pringsheim T, Marras C. Pimozide for tics in Tourette's syndrome. In: *The Cochrane Collaboration, éditeur. Cochrane Database of Systematic Reviews [Internet].* Chichester, UK:

John Wiley & Sons, Ltd; 2009 [cité 22 nov 2016]. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD006996.pub2>

61. Müller-Vahl KR. [The benzamides tiapride, sulpiride, and amisulpride in treatment for Tourette's syndrome]. *Nervenarzt*. mars 2007;78(3):264, 266-8, 270-1.
62. Wijemanne S, Wu LJC, Jankovic J. Long-term efficacy and safety of fluphenazine in patients with Tourette syndrome. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. janv 2014;29(1):126-30.
63. Chen JJ, Ondo WG, Dashtipour K, Swope DM. Tetrabenazine for the treatment of hyperkinetic movement disorders: a review of the literature. *Clin Ther*. juill 2012;34(7):1487-504.
64. Jankovic J. Dopamine depleters in the treatment of hyperkinetic movement disorders. *Expert Opin Pharmacother*. déc 2016;17(18):2461-70.
65. Dion Y, Annable L, Sandor P, Chouinard G. Risperidone in the treatment of tourette syndrome: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2002;22(1):31-9.
66. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsovich L, Peterson BS. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology*. 8 avr 2003;60(7):1130-5.
67. Zinner SH, Conelea CA, Glew GM, Woods DW, Budman CL. Peer victimization in youth with Tourette syndrome and other chronic tic disorders. *Child Psychiatry Hum Dev*. févr 2012;43(1):124-36.
68. Hartmann A, Martino D, Murphy T. Gilles de la Tourette syndrome - A treatable condition? *Rev Neurol (Paris)*. sept 2016;172(8-9):446-54.
69. Yoo HK, Lee J-S, Paik K-W, Choi S-H, Yoon SJ, Kim JE, et al. Open-label study comparing the efficacy and tolerability of aripiprazole and haloperidol in the treatment of pediatric tic disorders. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. mars 2011;20(3):127-35.
70. Cui Y, Zheng Y, Yang Y, Liu J, Li J. Effectiveness and tolerability of aripiprazole in children and adolescents with Tourette's disorder: a pilot study in China. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. août 2010;20(4):291-8.
71. Zheng W, Li X-B, Xiang Y-Q, Zhong B-L, Chiu HFK, Ungvari GS, et al. Aripiprazole for Tourette's syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Hum Psychopharmacol*. janv 2016;31(1):11-8.
72. Liu Y, Ni H, Wang C, Li L, Cheng Z, Weng Z. Effectiveness and Tolerability of Aripiprazole in Children and Adolescents with Tourette's Disorder: A Meta-Analysis. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. juin 2016;26(5):436-41.
73. Gerasch S, Kanaan AS, Jakubovski E, Müller-Vahl KR. Aripiprazole Improves Associated Comorbid Conditions in Addition to Tics in Adult Patients with Gilles de la Tourette Syndrome. *Front Neurosci*. 2016;10:416.
74. Ghanizadeh A. Twice-weekly aripiprazole for treating children and adolescents with tic disorder, a randomized controlled clinical trial. *Ann Gen Psychiatry*. 2016;15(1):21.
75. Yang C-S, Zhang L-L, Lin Y-Z, Guo Q. Sodium valproate for the treatment of Tourette's syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 30 avr 2015;226(2-3):411-7.

76. Yang C-S, Zhang L-L, Zeng L-N, Huang L, Liu Y-T. Topiramate for Tourette's syndrome in children: a meta-analysis. *Pediatr Neurol.* nov 2013;49(5):344-50.
77. Fernández-Ruiz J, Hernández M, Ramos JA. Cannabinoid-dopamine interaction in the pathophysiology and treatment of CNS disorders. *CNS Neurosci Ther.* juin 2010;16(3):e72-91.
78. Curtis A, Clarke CE, Rickards HE. Cannabinoids for Tourette's Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 7 oct 2009;(4):CD006565.
79. Pringsheim T, Doja A, Gorman D, McKinlay D, Day L, Billingham L, et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. *Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr.* mars 2012;57(3):133-43.
80. Roessner V, Schoenefeld K, Buse J, Bender S, Ehrlich S, Münchau A. Pharmacological treatment of tic disorders and Tourette Syndrome. *Neuropharmacology.* mai 2013;68:143-9.
81. Bloch MH, Panza KE, Yaffa A, Alvarenga PG, Jakubovski E, Mulqueen JM, et al. N-Acetylcysteine in the Treatment of Pediatric Tourette Syndrome: Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Add-On Trial. *J Child Adolesc Psychopharmacol.* mai 2016;26(4):327-34.
82. Porta M, Maggioni G, Ottaviani F, Schindler A. Treatment of phonic tics in patients with Tourette's syndrome using botulinum toxin type A. *Neurol Sci Off J Ital Neurol Soc Ital Soc Clin Neurophysiol.* févr 2004;24(6):420-3.
83. Kwak CH, Hanna PA, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of tics. *Arch Neurol.* août 2000;57(8):1190-3.
84. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. Treatment strategies for tics in Tourette syndrome. *Ther Adv Neurol Disord.* janv 2011;4(1):25-45.
85. Deeb W, Rossi PJ, Porta M, Visser-Vandewalle V, Servello D, Silburn P, et al. The International Deep Brain Stimulation Registry and Database for Gilles de la Tourette Syndrome: How Does It Work? *Front Neurosci.* 2016;10:170.
86. Mink JW, Walkup J, Frey KA, Como P, Cath D, DeLong MR, et al. Patient selection and assessment recommendations for deep brain stimulation in Tourette syndrome. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc.* nov 2006;21(11):1831-8.
87. Hariz MI, Robertson MM. Gilles de la Tourette syndrome and deep brain stimulation. *Eur J Neurosci.* oct 2010;32(7):1128-34.
88. Baldermann JC, Schüller T, Huys D, Becker I, Timmermann L, Jessen F, et al. Deep Brain Stimulation for Tourette-Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Brain Stimulat.* avr 2016;9(2):296-304.
89. Frait A, Pal G. Deep Brain Stimulation in Tourette's Syndrome. *Front Neurol.* 2015;6:170.
90. Servello D, Zekaj E, Saleh C, Lange N, Porta M. Deep Brain Stimulation in Gilles de la Tourette Syndrome: What Does the Future Hold? A Cohort of 48 Patients. *Neurosurgery.* janv 2016;78(1):91-100.
91. Hartmann A. Deep brain stimulation in Gilles de la Tourette syndrome: killing several birds with one stone? *F1000Research.* 7 sept 2016;5:2255.

92. Landeros-Weisenberger A, Mantovani A, Motlagh MG, de Alvarenga PG, Katsovich L, Leckman JF, et al. Randomized Sham Controlled Double-blind Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Adults With Severe Tourette Syndrome. *Brain Stimulat.* juin 2015;8(3):574-81.
93. Proposition de présentation des documents de recommandations et références professionnelles SGT - HAS - octobre 2016
94. Nouveau-Guide-Educateur - zotero://attachment/158/ Disponible sur: zotero://attachment/158/

SYNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE ET THERAPEUTIQUES : REVUE DE LITTERATURE

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par la présence de tics chroniques, moteurs et au moins un vocal, survenant pendant plus d'un an avant la majorité. Il est presque toujours associé à des comorbidités psychiatriques : le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDA/H) et le trouble obsessionnel compulsif (TOC) principalement. L'hétérogénéité clinique constatée chez les différents patients pose la question du meilleur traitement disponible aujourd'hui. L'objectif de ce travail est de dégager une prise en charge médicale consensuelle pour traiter un sujet atteint par le SGT, *via* une revue de la littérature médicale. Les techniques de thérapies cognitivo-comportementales (TCC) se trouvent en première ligne pour les individus présentant des tics légers. La pharmacothérapie est recommandée si la TCC n'est pas efficace, ou si les tics sont d'emblée sévères et invalidants. L'aripiprazole est la molécule de référence dans le traitement des tics – tant pour son efficacité que pour son excellente tolérance. D'autres neuroleptiques, tels que la rispéridone ou le pimozide, sont à envisager si l'aripiprazole n'est pas concluant. Enfin, lorsque le sujet continue à présenter un handicap fonctionnel majeur lié aux tics, résistant à la TCC et à la pharmacologie, un traitement chirurgical avec mise en place d'une stimulation cérébrale profonde (SCP) est indiqué.

Mots clés : SGT, tics, TDA/H, TOC, TCC, pharmacothérapie, aripiprazole, SCP.

TOURETTE SYNDROME AND TREATMENT OPTIONS : A REVIEW

Tourette syndrome (TS) is a chronic neurodevelopmental disorder characterised by motor tics and at least one vocal tic, lasting more than one year, with onset before adulthood. Its main comorbidities are psychiatric : Attention Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) and Obsessive Compulsive Disorder (OCD). Treatment choices are complicated by high clinical heterogeneity amongst patients. We have conducted a literature review to determine today's best treatment options for TS depending on the clinical picture. Psychotherapies including Comprehensive Behavioral Intervention for Tics (CBIT) and Exposure Response Prevention (ERP) are effective in patients with mild tics. Pharmacotherapy is required if psychotherapy fails or in the case of disabling tics. Aripiprazole is considered as the first-line anti-tic agent for both its efficiency and accepted tolerance. Other neuroleptics such as risperidone and pimozide are to be considered in case of poor results with aripiprazole. Finally, functionally disabling tics resistant to psychotherapy and pharmacotherapy are an indication for surgical treatment by deep brain stimulation (DBS).

Keywords : TS, tics, ADHD, OCD, psychotherapy, pharmacotherapy, aripiprazole, DBS.

UNIVERSITE DE BORDEAUX – U.F.R. DES SCIENCES MEDICALES