



**HAL**  
open science

# Syndrome de Gilles de la Tourette et troubles anxieux Revue de la littérature et méta-analyse des données de prévalence issues de la base de données Pubmed

Marie Lapeyre

► **To cite this version:**

Marie Lapeyre. Syndrome de Gilles de la Tourette et troubles anxieux Revue de la littérature et méta-analyse des données de prévalence issues de la base de données Pubmed. *Psychiatrie et santé mentale*. 2020. dumas-03249902

**HAL Id: dumas-03249902**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-03249902v1>**

Submitted on 4 Jun 2021

**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 DE CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
PAR

LAPEYRE Marie

Présentée et soutenue publiquement le 7 décembre 2020

SYNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE  
ET TROUBLES ANXIEUX

REVUE DE LA LITTERATURE ET META-ANALYSE DES DONNEES DE PREVALENCE  
ISSUES DE LA BASE DE DONNEES PUB MED

Directrice de thèse et Présidente du jury :

Madame, JALENQUES Isabelle, Professeure, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur DURIF Franck, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur AUTHIER Nicolas, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame BERTAUT Sandra, Docteure, CHU Clermont Ferrand, Centre Ressource Autisme





UNIVERSITE DE CLERMONT AUVERGNE  
UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

THESE D'EXERCICE  
pour le  
DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE  
PAR

LAPEYRE Marie

Présentée et soutenue publiquement le 7 décembre 2020

SYNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE  
ET TROUBLES ANXIEUX

REVUE DE LA LITTERATURE ET META-ANALYSE DES DONNEES DE PREVALENCE  
ISSUES DE LA BASE DE DONNEES PUB MED

Directrice de thèse et Présidente du jury :

Madame, JALENQUES Isabelle, Professeure, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Membres du jury :

Monsieur DURIF Franck, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Monsieur AUTHIER Nicolas, Professeur, UFR de Médecine et des Professions paramédicales de Clermont-Ferrand

Madame BERTAUT Sandra, Docteure, CHU Clermont Ferrand, Centre Ressource Autisme



## UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

---

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE D'AUVERGNE

: **JOYON** Louis  
: **DOLY** Michel  
: **TURPIN** Dominique  
: **VEYRE** Annie  
: **DULBECCO** Philippe  
: **ESCHALIER** Alain

PRESIDENTS HONORAIRES  
UNIVERSITE BLAISE PASCAL

: **CABANES** Pierre  
: **FONTAINE** Jacques  
: **BOUTIN** Christian  
: **MONTEIL** Jean-Marc  
: **ODOUARD** Albert  
: **LAVIGNOTTE** Nadine

PRESIDENT DE L'UNIVERSITE et  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE PLENIER  
PRESIDENT DU CONSEIL ACADEMIQUE RESTREINT  
VICE-PRESIDENT DU CONSEIL D'ADMINISTRATION  
VICE-PRESIDENT DE LA COMMISSION DE LA RECHERCHE  
VICE PRESIDENTE DE LA COMMISSION DE LA  
FORMATION ET DE LA VIE UNIVERSITAIRE  
DIRECTEUR GENERAL DES SERVICES

: **BERNARD** Mathias  
: **DEQUIEDT** Vianney  
: **WILLIAMS** Benjamin  
: **HENRARD** Pierre  
: **PEYRARD** Françoise  
: **PAQUIS** François



## UFR DE MEDECINE ET DES PROFESSIONS PARAMEDICALES

DOYENS HONORAIRES

: **DETEIX** Patrice  
: **CHAZAL** Jean

DOYEN  
RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

: **CLAVELOU** Pierre  
: **ROBERT** Gaëlle

## **LISTE DU PERSONNEL ENSEIGNANT**

### **PROFESSEURS HONORAIRES :**

MM. BACIN Franck - BEGUE René-Jean - BOUCHER Daniel - BOURGES Michel - BUSSIERE Jean-Louis - CANO Noël - CASSAGNES Jean - CATILINA Pierre - CHABANNES Jacques - CHAZAL Jean - CHIPPONI Jacques - CHOLLET Philippe - COUDERT Jean - DASTUGUE Bernard - DAUPLAT Jacques - DECHELOTTE Pierre - DEMEOCQ François - DE RIBEROLLES Charles - ESCANDE Georges - Mme FONCK Yvette - MM. GENTOU Claude - GLANDDIER Gérard - Mme GLANDDIER Phyllis - M. JACQUETIN Bernard - Mme LAVARENNE Jeanine - MM. LAVERAN Henri - LESOURD Bruno - LEVAI Jean-Paul - MAGE Gérard - MALPUECH Georges - MARCHEIX Jean-Claude - MICHEL Jean-Luc - MOLINA Claude - MONDIE Jean-Michel - PERI Georges - PETIT Georges - PHILIPPE Pierre - PLAGNE Robert - PLANCHE Roger - PONSONNAILLE Jean - REY Michel - Mme RIGAL Danièle - MM. ROZAN Raymond - SCHOEFFLER Pierre - SIROT Jacques - SOUTEYRAND Pierre - TANGUY Alain - TERVER Sylvain - THIEBLOT Philippe - TOURNILHAC Michel - VANNEUVILLE Guy - VIALLET Jean-François - Mlle VEYRE Annie

### **PROFESSEURS EMERITES :**

MM. - BEYTOU Jean - BOITEUX Jean-Paul - BOMMELAER Gilles - CHAMOIX Alain - DETEIX Patrice - DUBRAY Claude - ESCHALIER Alain - IRTHUM Bernard - KEMENY Jean-Louis - LABBE André - Mme LAFEUILLE Hélène - MM. LEMERY Didier - LUSSON Jean-René - RIBAL Jean-Pierre

## **PROFESSEURS DES UNIVERSITES-PRATICIENS HOSPITALIERS**

### **PROFESSEURS DE CLASSE EXCEPTIONNELLE**

M. VAGO Philippe	Histologie-Embryologie Cytogénétique
M. AUMAITRE Olivier	Médecine Interne
M. LABBE André	Pédiatrie
M. AVAN Paul	Biophysique et Traitement de l'Image
M. DURIF Franck	Neurologie
M. BOIRE Jean-Yves	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. BOYER Louis	Radiologie et Imagerie Médicale option Clinique
M. POULY Jean-Luc	Gynécologie et Obstétrique
M. CANIS Michel	Gynécologie-Obstétrique
Mme PENNAULT-LLORCA Frédérique	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M. BAZIN Jean-Etienne	Anesthésiologie et Réanimation Chirurgicale
M. BIGNON Yves Jean	Cancérologie option Biologique
M. BOIRIE Yves	Nutrition Humaine
M. CLAVELOU Pierre	Neurologie
M. DUBRAY Claude	Pharmacologie Clinique

M.	GILAIN Laurent	O.R.L.
M.	LEMAIRE Jean-Jacques	Neurochirurgie
M.	CAMILLERI Lionel	Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	DAPOIGNY Michel	Gastro-Entérologie
M.	LLORCA Pierre-Michel	Psychiatrie d'Adultes
M.	PEZET Denis	Chirurgie Digestive
M.	SOUWEINE Bertrand	Réanimation Médicale
M.	BOISGARD Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
Mme	DUCLOS Martine	Physiologie
M.	SCHMIDT Jeannot	Thérapeutique
M.	BERGER Marc	Hématologie
M.	GARCIER Jean-Marc	Anatomie-Radiologie et Imagerie Médicale
M.	ROSSET Eugénio	Chirurgie Vasculaire
M.	SOUBRIER Martin	Rhumatologie

**PROFESSEURS DE  
1<sup>ère</sup> CLASSE**

M.	CAILLAUD Denis	Pneumo-phtisiologie
M.	VERRELLE Pierre	Radiothérapie option Clinique
M.	CITRON Bernard	Cardiologie et Maladies Vasculaires
M.	D'INCAN Michel	Dermatologie -Vénérologie
Mme	JALENQUES Isabelle	Psychiatrie d'Adultes
Mle	BARTHELEMY Isabelle	Chirurgie Maxillo-Faciale
M.	GERBAUD Laurent	Epidémiologie, Economie de la Santé et Prévention
M.	TAUVERON Igor	Endocrinologie et Maladies Métaboliques
M.	MOM Thierry	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	RICHARD Ruddy	Physiologie
M.	RUIVARD Marc	Médecine Interne
M.	SAPIN Vincent	Biochimie et Biologie Moléculaire
M.	BAY Jacques-Olivier	Cancérologie
M.	COUDEYRE Emmanuel	Médecine Physique et de Réadaptation
Mme	GODFRAIND Catherine	Anatomie et Cytologie Pathologiques
M.	ABERGEL Amando	Hépatologie
M.	LAURICHESSE Henri	Maladies Infectieuses et Tropicales
M.	TOURNILHAC Olivier	Hématologie
M.	CHIAMBARETTA Frédéric	Ophthalmologie
M.	FILAIRE Marc	Anatomie – Chirurgie Thoracique et Cardio-Vasculaire
M.	GALLOT Denis	Gynécologie-Obstétrique
M.	GUY Laurent	Urologie
M.	TRAORE Ousmane	Hygiène Hospitalière
M.	ANDRE Marc	Médecine Interne
M.	BONNET Richard	Bactériologie, Virologie
M.	CACHIN Florent	Biophysique et Médecine Nucléaire
M.	COSTES Frédéric	Physiologie
M.	FUTIER Emmanuel	Anesthésiologie-Réanimation
Mme	HENG Anne-Elisabeth	Néphrologie
M.	MOTREFF Pascal	Cardiologie
Mme	PICKERING Gisèle	Pharmacologie Clinique
M.	RABISCHONG Benoît	Gynécologie Obstétrique

**PROFESSEURS DE  
2ème CLASSE**

Mme CREVEAUX Isabelle	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. FAICT Thierry	Médecine Légale et Droit de la Santé
Mme KANOLD LASTAWIECKA Justyna	Pédiatrie
M. TCHIRKOV André	Cytologie et Histologie
M. CORNELIS François	Génétique
M. DESCAMPS Stéphane	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
M. POMEL Christophe	Cancérologie – Chirurgie Générale
M. CANAVESE Frédéric	Chirurgie Infantile
M. LESENS Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
M. AUTHIER Nicolas	Pharmacologie Médicale
M. BROUSSE Georges	Psychiatrie Adultes/Addictologie
M. BUC Emmanuel	Chirurgie Digestive
M. CHABROT Pascal	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LAUTRETTE Alexandre	Néphrologie Réanimation Médicale
M. AZARNOUSH Kasra	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire
Mme BRUGNON Florence	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
Mme HENQUELL Cécile	Bactériologie Virologie
M. ESCHALIER Romain	Cardiologie
M. MERLIN Etienne	Pédiatrie
Mme TOURNADRE Arne	Rhumatologie
M. DURANDO Xavier	Cancérologie
M. DUTHEIL Frédéric	Médecine et Santé au Travail
Mme FANTINI Maria Livia	Neurologie
M. SAKKA Laurent	Anatomie – Neurochirurgie
M. BOURDEL Nicolas	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIEZE Romain	Hématologie
M. POINCLOUX Laurent	Gastroentérologie
M. SOUTEYRAND Géraud	Cardiologie
M. EVRARD Bertrand	Immunologie
M. POIRIER Philippe	Parasitologie et Mycologie

**PROFESSEURS DES UNIVERSITES**

M. CLEMENT Gilles	Médecine Générale
Mme MALPUECH-BRUGERE Corinne	Nutrition Humaine
M. VORILHON Philippe	Médecine Générale

**PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES**

Mme BOTTET-MAULOUBIER Anne	Médecine Générale
M. CAMBON Benoît	Médecine Générale
M. TANGUY Gilles	Médecine Générale

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

### *MAITRES DE CONFERENCES HORS CLASSE*

Mme CHAMBON Martine	Bactériologie Virologie
Mme BOUTELOUP Corinne	Nutrition

### *MAITRES DE CONFERENCES DE 1ère CLASSE*

M. MORVAN Daniel	Biophysique et Traitement de l'Image
Mle GOUMY Carole	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
Mme FOGLI Anne	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GOUAS Laetitia	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. MARCEAU Geoffroy	Biochimie Biologie Moléculaire
Mme MINET-QUINARD Régine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. ROBIN Frédéric	Bactériologie
Mle VERONESE Lauren	Cytologie et Histologie, Cytogénétique
M. DELMAS Julien	Bactériologie
Mle MIRAND Audrey	Bactériologie Virologie
M. OUCHCHANE Lemlih	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication
M. LIBERT Frédéric	Pharmacologie Médicale
Mle COSTE Karen	Pédiatrie
Mle AUMERAN Claire	Hygiène Hospitalière
Mme CASSAGNES Lucie	Radiologie et Imagerie Médicale
M. LEBRETON Aurélien	Hématologie
M. BUISSON Anthony	Gastroentérologie

### *MAITRES DE CONFERENCES DE 2ème CLASSE*

Mme PONS Hanaë	Biologie et Médecine du Développement et de la Reproduction
M. JABAUDON-GANDET Matthieu	Anesthésiologie – Réanimation Chirurgicale
M. BOUVIER Damien	Biochimie et Biologie Moléculaire
M. COLL Guillaume	Neurochirurgie
Mme SARRET Catherine	Pédiatrie
M. MAQDASY Salwan	Endocrinologie, Diabète et Maladies Métaboliques
Mme NOURRISSON Céline	Parasitologie - Mycologie

## MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme VAURS-BARRIERE Catherine	Biochimie Biologie Moléculaire
M. BAILLY Jean-Luc	Bactériologie Virologie
Mle AUBEL Corinne	Oncologie Moléculaire
M. BLANCHON Loïc	Biochimie Biologie Moléculaire
Mle GUILLET Christelle	Nutrition Humaine
M. BIDET Yannick	Oncogénétique
M. MARCHAND Fabien	Pharmacologie Médicale
M. DALMASSO Guillaume	Bactériologie
M. SOLER Cédric	Biochimie Biologie Moléculaire
M. GIRAUDET Fabrice	Biophysique et Traitement de l'Image
Mme VAILLANT-ROUSSEL Hélène	Médecine Générale
Mme LAPORTE Catherine	Médecine Générale
M. LOLIGNIER Stéphane	Neurosciences – Neuropharmacologie
Mme MARTEIL Gaëlle	Biologie de la Reproduction
M. PINEL Alexandre	Nutrition Humaine
M. PIZON Frank	Santé Publique

## MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES

M. BERNARD Pierre	Médecine Générale
Mme ESCHALIER Bénédicte	Médecine Générale
Mme RICHARD Amélie	Médecine Générale
M. TESSIERES Frédéric	Médecine Générale

## **Remerciements**

A notre Directrice de thèse et Présidente du jury :

**Madame la Professeure JALENQUES Isabelle**

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury et d'avoir accepté de diriger mon travail de thèse. Je vous suis reconnaissante pour votre accompagnement, vos conseils et votre disponibilité depuis le début externat.

Je vous prie de trouver ici le témoignage de mon profond respect.

Aux membres de notre jury :

**Monsieur le Professeur DURIF Franck**

Pour votre disponibilité et l'honneur que vous me faites d'accepter de siéger au sein de ce jury. En espérant que ce travail saura se montrer digne de votre expertise.

Veillez trouver ici un témoignage de mon estime.

**Monsieur le Professeur AUTHIER Nicolas**

Pour votre disponibilité et l'honneur que vous me faites de juger mon travail et de siéger au sein de mon jury de thèse.

Veillez trouver ici le témoignage de ma profonde considération.

**Madame le Docteur BERTAUT Sandra**

Pour ta bienveillance à mon égard dès l'externat. Pour la qualité de ton encadrement, ta patience et tes conseils. Je tiens aussi à t'exprimer ma gratitude pour le temps et les efforts que tu déploies dans la transmission de tes connaissances. Sois assurée, non seulement de mon plus grand respect mais également de ma sympathie la plus sincère.

## **Dédicaces**

Aux équipes médicales et paramédicales, pour leur accompagnement et leur enseignement,

En particulier l'équipe de recherche du CMP-A, pour l'aide et le temps consacré à ce projet,

A mes co-internes, pour leur solidarité,

A mes amis, pour leur soutien infaillible,

A ma famille et ma belle-famille, pour leur appui inégalable,

A mes parents, à mes grands-parents, à Paul et à Estelle, mes piliers depuis toujours,

A Virgile et à Léon, mes « petits cœurs », mes plus belles créations,

Enfin à toi Pierre-Louis, mon amour pour toujours, pour la vie que nous partageons et le

bonheur que tu m'apportes au quotidien.

## **Liste des abréviations**

- ACTH : hormone adrénocorticotrophine
- ADIS : Anxiety Disorder Interview Schedule
- AVP : arginine vasopressine
- BAI : Beck Anxiety Inventory
- BSI : Brief Symptoms Inventory
- CCA : cortex cingulaire antérieur
- COF : cortex orbito frontal
- CPFDL : cortex préfrontal dorso-latéral
- CRH : corticotropin releasing hormone
- CSTC : Cortico Striato Thalamo Corticale
- DBS : Deep Brain Stimulation
- DSM : Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders
- ESEMeD : European Study of Mental Disorders
- GABA : Acide  $\gamma$ -aminobutyrique
- Gpe : segment externe du pallidum
- Gpi : segment interne du pallidum
- HADSA : Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety
- HAS : Haute Autorité de Santé
- HHS : hypothalamo-hypophyso-surénalien
- HMVTS : Hopkins Motor and Vocal Tic Scale
- IRM : Imagerie par résonance magnétique
- LOI : Leyton Obsessional Inventory
- MAOA : Mono Amine Oxydase A
- MAS : Manifest Anxiety Scale
- MASC : Multidimensional Anxiety Scale for Children
- MINI Test : Mini International Neuropsychiatric Interview

- MOCI : Maudsley Obsessive Compulsive Inventory
- MOVES : Motor tic, Obsessions and compulsions, Vocal tic Evaluation Scale
- MTA SNAP-IV : Swanson, Noland and Pelham-IV
- NHIS : National Hospital Interview Schedule
- OCI : The Obsessive–Compulsive Inventory
- OR : Odd Ratio
- PANDAS : Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections
- PNDS : Protocole National de Diagnostic et de Soins
- PTQ : Parent Tic Questionnaire
- PUTS : Premonitory Urge for Tics Scale
- SCL-90-R : Symptom Checklist-90 Revised
- SGPA : substance grise péri-aqueducule du tronc cérébral
- SGT : Syndrome de Gilles de la Tourette
- SLITRK1 : SLIT and NTRK-like family, member 1
- SMA : Aire motrice supplémentaire
- SNr : Substance Noire pars reticulata
- STAI : State-Trait Anxiety Inventory
- TAG : trouble anxieux généralité
- TDAH : trouble déficit de l'attention avec hyperactivité
- TOC : troubles obsessionnels compulsif
- TSA : troubles du spectre de l'autisme
- VMAT2 : Vesicular monoamine transporter type 2
- Y-BOCS : Yale-Brown Obsessive–Compulsive Scale
- YGTSS : Yale Global Tics Severity Rating Scale

## Liste des figures

Figure 1 : Degré de comorbidité entre les trois types de troubles étudiés dans l'étude ESEMeD de Lépine et al. (dépressifs, anxieux et liés à l'alcool) sur les douze derniers mois et au cours de la vie.....	33
Figure 2 : Schéma des circuits impliqués dans le sentiment de peur, d'après MS Stahl. ....	36
Figure 3: Schéma des circuits impliqués dans l'évitement, d'après MS Stahl.....	36
Figure 4: Schéma des circuits impliqués dans les manifestations endocriniennes de la peur, d'après SM Stahl .....	37
Figure 5 : Schéma des circuits impliqués dans les manifestations respiratoires de la peur, d'après SM Stahl .....	37
Figure 6 : Schéma des manifestations autonomiques de la peur, d'après SM Stahl .....	39
Figure 7: Schéma des boucles CSTC et de la neurobiologie de l'inquiétude, d'après SM Stahl .....	40
Figure 8 : Schéma résumant la physiopathologie du stress, d'après Moisan et al. 2012.....	41
Figure 9 Georges Gilles de la Tourette (1857-1904).....	47
Figure 10 "Une leçon à la clinique Salpêtrière", par Andrés Brouillet (1887), Georges Gilles de la Tourette assis en face de son maître Jean Martin Charcot (1825-1893), devant les autres étudiants, participant à la démonstration clinique de Charcot .....	47
Figure 11 Evénements clés dans l'histoire du syndrome de Gilles de la Tourette, d'après Robertson et al. 2017 .....	48
Figure 12: Circuit cortico-striato-thalamo-cortical, d'après Robertson et al. 2017.....	52
Figure 13: Régulation immunitaire dans le SGT, d'après Martino et al. 2015.....	56
Figure 14: Evolution neuro immunitaire du SGT, d'après Martino et al. 2015.....	57
Figure 15: Architecture génétique du SGT, d'après Robertson et al. 2017 .....	59
Figure 16 Evolution de la sévérité des tics dans le Syndrome de Gilles de la Tourette, d'après Leckman et al. 1998 .....	61

Figure 17: Différents domaines de qualité de vie (QOL) impactés par le SGT, d'après Robertson et al. 2017 .....	73
Figure 18 : Domaines de qualité de vie évalués par la GTS-QOL, d'après Cavanna et al, 2008 .....	73
Figure 19: Arbre décisionnel dans la prise en charge du SGT, d'après Roessner et al. 2011 .....	75
Figure 20 : Différents traitements du SGT, algorithme décisionnel, d'après Quezada et al, 2018 .....	82
Figure 21: Traitements pharmacologiques disponibles en France dans le traitement des tics, d'après le PNDS SGT, 2016.....	84
Figure 22: Flow Chart la méta-analyse .....	94
Figure 23 : Méta-analyse des données de prévalence par trouble anxieux.....	100
Figure 24 : Méta analyse des données concernant les troubles anxieux non spécifiés, répartition par méthode utilisée .....	107
Figure 25 : Méta-analyse des données concernant l'anxiété de séparation, répartition par méthode utilisée .....	110
Figure 26: Méta-analyse des données concernant les phobies spécifiques, répartition par méthode utilisée .....	112
Figure 27 : Méta analyse des données concernant l'anxiété sociale, répartition par méthode utilisée.....	115
Figure 28 : Méta analyse des données concernant les troubles paniques, répartition par méthode utilisée .....	117
Figure 29 : Méta analyse des données concernant l'agoraphobie, répartition par méthode utilisée.....	120
Figure 30: Méta analyse des données concernant les troubles anxieux généralisés, répartition par méthode utilisée .....	122
Figure 31: Méta analyse des données concernant les Odd Ratio, répartition par troubles anxieux.....	125

Figure 32 : Méta analyse des données concernant les Odd Ratio, répartition par trouble après exclusion de deux études ..... 126

## Liste des tableaux

Tableau 1 : Prévalence des troubles anxieux dans l'étude ESEMeD de Lépine et al.....	28
Tableau 2: Caractéristiques démographiques des sujets présentant au moins un trouble sur douze mois. D'après l'étude ESEMeD de Lépine et al. ....	30
Tableau 3 : Prévalences des troubles anxieux sur 12 mois et sur la vie entière d'après l'étude ESEMeD d'Alonso et al .....	30
Tableau 4 : Prévalences sur 12 mois des troubles anxieux, selon le DSM-5 (12).....	32
Tableau 5 : tableau regroupant différentes échelles d'évaluation des troubles anxieux .....	42
Tableau 6 : traitements ayant l'AMM pour les troubles anxieux selon la HAS .....	45
Tableau 7: Critères PANDAS, d'après Hartmann et al. 2011 .....	54
Tableau 8 Critères diagnostiques du DSM-5 pour les différents tics .....	61
Tableau 9 Résumé des différences diagnostiques entre SGT, tics chroniques et tics transitoires, d'après Cavanna et al. 2018.....	63
Tableau 10: Synthèse clinique du Syndrome de Gilles de la Tourette, d'après Tribolet et al.	65
Tableau 11 : Différents troubles du mouvement .....	66
Tableau 12: Echelles d'évaluation clinique dans le SGT, d'après Robertson et al. 2017.....	68
Tableau 13:Thérapies comportementales utilisées dans le SGT, d'après Robertson et al, 2017. ....	76
Tableau 14: Synthèse sur les différents traitements du SGT, adapté, d'après Robertson et al. 2017 .....	80
Tableau 15: Synthèse des données de prévalence des troubles comorbides au SGT .....	87
Tableau 16: Différentes échelles de comorbidités psychiatriques utilisées dans le SGT, d'après Martino et al 2018.....	88
Tableau 17 : Caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée .....	95
Tableau 18 : Caractéristiques liées au SGT et à ses comorbidités .....	95
Tableau 19 : Répartition géographique des différentes études .....	96
Tableau 20 : Répartition des études selon les effectifs des patients .....	97

Tableau 21 : Méthodes diagnostiques utilisées .....	97
Tableau 22 : Résultats des variations de prévalence selon le type de trouble anxieux étudié, par rapport à l'étude des troubles anxieux non spécifiés (pour les 38 études sélectionnées) .....	103
Tableau 23 : Caractéristiques principales des études et de la population étudiées pour les troubles anxieux non spécifiés.....	105
Tableau 24 : Résultats des variations de prévalence selon le type de méthode utilisée par rapport à l'utilisation d'interviews dans l'évaluation des troubles anxieux non spécifiés (avec IC95 et I <sup>2</sup> après exclusion des articles).....	108
Tableau 25 : Résultats des variations de prévalence selon la comorbidité associée, par rapport à une absence de comorbidité pour les troubles anxieux non spécifiés (avec IC95 et I <sup>2</sup> après exclusion des articles) .....	108
Tableau 26 : Caractéristiques principales des études et de la population étudiées pour les phobies spécifiques.....	111
Tableau 27 : Résultats des variations de prévalence selon les comorbidités associées par rapport à l'absence de comorbidité pour les phobies spécifiques (IC95 et I <sup>2</sup> après exclusion des articles).....	113
Tableau 28 : Caractéristiques principales des études et de la population étudiées pour l'anxiété sociale.....	114
Tableau 29 : Caractéristiques principales des études et de la population étudiées pour les troubles paniques .....	116
Tableau 30 : Résultats des variations de prévalence selon le risque de biais, par rapport à un biais élevé, pour le trouble panique (avec IC95 et I <sup>2</sup> après exclusion des articles).....	118
Tableau 31 : Résultats des variations de prévalence selon la catégorie d'âge par rapport à une population d'enfants uniquement, pour le trouble panique (avec IC95 et I <sup>2</sup> après exclusion des articles).....	118
Tableau 32: Caractéristiques principales des études et de la population étudiées pour les troubles anxieux généralisés .....	121

Tableau 33: Résultats des variations de prévalence selon la catégorie d'âge étudiée, par rapport à une population d'enfants uniquement, pour le trouble anxieux généralisé (avec IC95 et I <sup>2</sup> après exclusion des articles) .....	123
Tableau 34: Résultats des variations de prévalence selon les comorbidités associées, par rapport à l'absence de comorbidité, pour le trouble anxieux généralisé (avec IC95 et I <sup>2</sup> après exclusion des articles) .....	124
Tableau 35: Caractéristiques sociodémographiques des études cas témoins .....	124
Tableau 36: Synthèse des résultats de prévalence obtenus pour l'anxiété et les troubles anxieux dans leur ensemble et par trouble (avec l'hétérogénéité) .....	128
Tableau 37 : synthèse des différents facteurs qui influencent de manière significative la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble chez les patients atteints de SGT (avec IC95% et p-value) .....	129
Tableau 38 : Synthèse des résultats des odds ratio (OR) obtenus pour l'anxiété et les troubles anxieux dans leur ensemble et par trouble pour les études cas témoins (avec l'hétérogénéité) .....	131
Tableau 39 : Comparaison de la prévalence des troubles anxieux chez les patients avec un SGT par rapport à la population générale, selon l'âge et la localisation géographique (d'après 12, 15-17).....	133
Tableau 40: Comparaison des prévalences des troubles anxieux chez les patients avec un SGT par rapport aux patients avec un TDAH, un TSA ou un TOC.....	139

## **Table des matières**

Remerciements .....	9
Dédicaces .....	11
Liste des abréviations.....	12
Liste des figures .....	14
Liste des tableaux .....	17
Table des matières.....	20
1. Introduction .....	23
2. Rappel et données de la littérature.....	25
2.1. Anxiété et troubles anxieux .....	25
2.1.1. Historique et définitions .....	25
2.1.2. Classification des troubles anxieux.....	26
2.1.3. Epidémiologie des troubles anxieux .....	27
2.1.4. Etiologie / physiopathologie des troubles anxieux .....	35
2.1.5. Evaluation des troubles anxieux (échelles).....	41
2.1.6. Traitements des troubles anxieux.....	44
2.2. Syndrome de Gilles de la Tourette .....	46
2.2.1. Historique.....	46
2.2.2. Définitions .....	48
2.2.3. Etiologie / Physiopathologie du SGT .....	50
2.2.4. Epidémiologie du SGT .....	60
2.2.5. Classification du SGT.....	61
2.2.6. Diagnostic / Clinique du SGT .....	63

2.2.7.	Diagnosics différentiels du SGT .....	65
2.2.8.	Evaluation du SGT (échelles).....	67
2.2.9.	Impact du SGT sur la qualité de vie.....	70
2.2.10.	Traitements du SGT .....	74
2.3.	Syndrome de Gilles de la Tourette et comorbidités .....	85
2.3.1.	Comorbidités liées au SGT.....	85
2.3.2.	Comorbidités coexistantes au SGT .....	85
2.3.3.	Troubles anxieux comorbides du SGT.....	86
2.3.4.	Synthèse sur les données de prévalence des comorbidités du SGT .....	87
2.3.5.	Evaluation des comorbidités chez les patients avec un SGT .....	88
2.4.	Synthèse des données de littérature et objectifs de l'étude .....	90
3.	Méta-analyse : prévalence des troubles anxieux et syndrome de Gilles de la Tourette .	91
3.1.	Matériels et méthodes .....	91
3.1.1.	Stratégie de recherche .....	91
3.1.2.	Sélection des études .....	91
3.1.3.	Extraction des données.....	92
3.1.4.	Analyse statistique .....	92
3.1.5.	Flow Chart.....	93
3.1.6.	Description de la population .....	94
3.1.7.	Description des études.....	96
3.2.	Résultats .....	99
3.2.1.	Prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble .....	99

3.2.2.	Analyse de la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble .....	101
3.2.3.	Prévalence de l'anxiété par trouble anxieux .....	104
3.2.4.	Prévalence des études cas témoins .....	124
3.2.5.	Synthèse des résultats : méta-analyse de la prévalence des troubles anxieux chez les patients avec un SGT .....	127
3.3.	Discussion.....	132
3.3.1.	Points essentiels de la méta-analyse .....	132
3.3.2.	Facteurs influençant la prévalence .....	135
3.3.3.	Etudes cas témoins.....	141
3.3.4.	Points forts et limites de l'étude .....	142
4.	Conclusion .....	145
5.	Références bibliographiques .....	147
6.	Annexe.....	155
1.	Outils d'évaluation du risque de biais de Hoy.....	155
2.	Résumé des caractéristiques des études incluses.....	157
3.	Grades des recommandations selon l'HAS et l'ANAES .....	161
7.	Serments d'Hippocrate .....	162

## **1. Introduction**

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est un trouble neuropsychiatrique développemental à composante génétique associant des tics moteurs et vocaux chroniques, involontaires, soudains, brefs et intermittents. C'est une maladie chronique, débutant dans l'enfance ou l'adolescence, d'intensité fluctuante et de sévérité variable, avec un impact important sur la qualité de vie.

Le SGT s'accompagne dans 50% à 90% des cas de comorbidités (trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), troubles obsessionnels compulsifs (TOC), troubles anxieux, troubles du spectre de l'autisme (TSA), dépressions...). Elles peuvent apparaître avant les premiers tics, simultanément ou après. Ce sont souvent elles qui représentent le problème le plus préoccupant, motivant la consultation et nécessitant une prise en charge thérapeutique (1). Dans la littérature, les données de prévalence concernant les troubles anxieux et le syndrome de Gilles de la Tourette sont très variables (2,1% à 67%, selon les études (2,3)).

Les troubles anxieux sont répartis en plusieurs catégories dans le DSM-5 par : l'anxiété de séparation, le mutisme sélectif, la phobie spécifique, l'anxiété sociale, le trouble panique, l'agoraphobie, l'anxiété généralisée, troubles anxieux induits par une substance ou un médicament, les troubles anxieux dû à une autre affection médicale et les autres troubles anxieux ou les troubles anxieux non spécifiés. Ils constituent un véritable problème de santé publique de par leur prévalence (il s'agit d'une des pathologies psychiatriques les plus fréquentes) et leur impact important sur la qualité de vie des patients. L'étiologie précise de ces troubles est en cours d'évaluation et plusieurs hypothèses fortes sont en faveur de modèles immunopathologiques et inflammatoires.

L'objectif principal de notre thèse était de réaliser une méta-analyse des données de la littérature, issues de la base de données Pubmed, concernant la prévalence de l'association SGT et troubles anxieux.

Les objectifs secondaires étaient la recherche des facteurs influençant cette prévalence et de caractériser les troubles anxieux dans le SGT.

Dans la première partie de notre travail, nous reviendrons de manière générale sur les troubles anxieux et le syndrome de Gilles de la Tourette : leurs définitions, leurs mécanismes physiopathologiques, leurs diagnostics, leurs traitements et leur prise en charge. Nous préciserons ensuite les comorbidités retrouvées chez les patients atteints de syndrome de Gilles de la Tourette.

Dans la deuxième partie, nous présenterons notre méta-analyse. Nous exposerons dans un premier temps notre méthodologie de recherche, puis nos résultats que nous discuterons.

## **2. Rappel et données de la littérature**

### **2.1. Anxiété et troubles anxieux**

#### **2.1.1. Historique et définitions**

Depuis l'Antiquité, l'anxiété et la dépression sont associées, notamment en raison des nombreux symptômes qu'elles ont en commun (troubles du sommeil, difficultés de concentration, fatigue...). Ce n'est qu'à partir des années 1960, qu'une séparation a pu être formalisée.

Le concept psychobiologique du stress s'est construit progressivement depuis les années 1930, la compréhension de ses mécanismes neurobiologiques a connu une évolution spectaculaire ces dernières années.

Aujourd'hui il convient de distinguer l'anxiété et l'angoisse, de la peur et du stress, dont les origines biologiques sont de mieux en mieux connues, mais dont les définitions peuvent prêter à confusion de par l'utilisation médiatique de ces termes.

- La peur est la réaction qui accompagne la perception d'un danger réel.
- Le stress est la réaction d'adaptation physiologique de l'organisme face à une agression physique, psychologique ou sociale (le stressor). Cette réaction est à la fois physique et psychologique, elle peut être aiguë (adaptative, nécessaire à la survie) ou chronique (effet néfaste dû à la dérégulation des systèmes de stress et donc à l'origine de pathologies).
- L'anxiété est un sentiment plus ou moins pénible d'attente ou d'appréhension douloureuse d'un danger, qu'il soit précis et identifié ou vague et incertain.
- L'angoisse servait autrefois à désigner l'ensemble des sensations et des réactions somatiques qui accompagnent l'anxiété. Aujourd'hui « anxiété » et « angoisse » sont utilisées comme synonymes.

Ainsi peur et anxiété sont des émotions, des phénomènes psychiques normaux souvent maîtrisés par le sujet. Elles peuvent devenir pathologiques dans différentes situations :

- Lorsqu'elles surviennent sans lien direct avec un danger réel, immédiat ou anticipé.
- Lorsqu'elles surviennent de manière disproportionnée par rapport à ce danger ou lorsqu'elles persistent malgré la disparition du danger.
- Lorsqu'elles sont intenses, au point de perturber la vie du sujet et son adaptation socioprofessionnelle.

Cela peut alors s'inscrire en tant que symptôme d'une pathologie psychiatrique ou dans un trouble psychiatrique à part entière : les « troubles anxieux » (4–10).

### **2.1.2. Classification des troubles anxieux**

Les troubles anxieux désignent un groupe d'affections mentales caractérisées essentiellement par une anxiété, une peur, un comportement d'évitement et des rituels compulsifs excessifs. Ils partagent tous des symptômes clefs de peur et d'inquiétude, en l'absence d'affection cérébrale organique, d'utilisation de substance psychoactive ou d'autres troubles psychiatriques. Ils sont divisés en plusieurs troubles dans le DSM-5 :

- L'anxiété de séparation, qui correspond à la peur excessive et inappropriée au stade de développement concernant la séparation d'avec les personnes auxquelles le sujet est attaché.
- Le mutisme sélectif, qui est une incapacité régulière à parler dans des situations sociales spécifiques.
- Les phobies spécifiques, qui correspondent à la peur intense, mais limitée à une situation précise (animal, sang, objet, environnement, etc.).
- L'anxiété sociale, qui est la peur intense du regard et du jugement de l'autre, par crainte d'un jugement négatif ou d'une humiliation
- Le trouble panique, qui se caractérise par la répétition d'attaques de panique, correspondant à des manifestations anxieuses paroxystiques.

- L'agoraphobie, qui est la peur intense de lieux ou de situations dans lesquelles un malaise ou un incident pourrait survenir et être dangereux, sans échappatoire ni aide possible.
- L'anxiété généralisée, marquée par une évolution chronique des symptômes anxieux, dont la caractéristique centrale est représentée par les inquiétudes permanentes vis-à-vis des problèmes pouvant survenir dans l'avenir.
- L'anxiété réactionnelle, en lien avec un facteur déclenchant, contextuel ou psychologique.

Depuis le DSM-5, le syndrome de stress post-traumatique et les troubles obsessionnels compulsifs ne font plus partie des troubles anxieux au sein du DSM (6,10,11).

Le DSM-5 intègre également au sein des troubles anxieux (12) :

- Les troubles anxieux induits par une substance/un médicament.
- Les troubles anxieux dus à une autre affection médicale.
- Les troubles anxieux non spécifiés, lorsque la présentation clinique dans laquelle les symptômes caractéristiques d'un trouble anxieux entraînent une détresse cliniquement significative ou une altération du fonctionnement ; mais qu'ils ne remplissent pas complètement les critères d'un autre trouble de la classe des troubles anxieux.

Selon Stahl (10), l'anxiété peut être scindée en deux symptômes clefs de peur et d'inquiétude. Ces symptômes sont présents dans tous les troubles anxieux, bien que ce qui les déclenche puisse varier d'un trouble à l'autre.

### **2.1.3. Epidémiologie des troubles anxieux**

#### **2.1.3.1. Prévalence des troubles anxieux en population générale**

La prévalence des troubles anxieux est variable selon les études. Il s'agirait du trouble psychiatrique le plus fréquent. La grande variabilité des données de prévalence, serait expliquée par l'origine géographique, le genre, l'âge, le statut économique et social et le niveau d'urbanisme (13–16).

En effet, une méta-analyse réalisée en 2013 par Baxter et al. (15) a réalisé une revue de la littérature et une méta-régression des études concernant la prévalence des troubles anxieux en population générale publiées entre 1980 et 2009 à partir de 87 études réalisées dans 44 pays différents. Ils trouvaient une prévalence globale des troubles anxieux entre 0.9 et 28.3 % qui, après réajustement était de 7,3 % ; variant entre 5,3% en Afrique et 10,4% en Europe.

D'après les résultats de plusieurs études et méta-analyses, dont celle de Wittchen et al. (14), en 2005 incluant 150 000 sujets issus de 16 pays différents et l'étude européenne ESEMeD (European Study of Mental Disorders) (13,16) évaluant de 2001 à 2003 près de 21 000 sujets issus de 6 pays différents, environ 10 à 20% de la population générale présenterait à un moment ou à un autre de sa vie un trouble anxieux.

L'étude ESEMeD de Lépine et al. (13) montrait, pour une population de 2 894 patients français, les résultats de prévalence notifiés dans le tableau 1.

Tableau 1 : Prévalence des troubles anxieux dans l'étude ESEMeD de Lépine et al.

<b>Au cours des douze derniers mois</b>	<b>Au cours de la vie</b>
<b>9,8 % pour tout trouble anxieux</b>	<b>22,4 % pour tout trouble anxieux</b>
<ul style="list-style-type: none"> <li>- 4,7 % pour la phobie spécifique</li> <li>- 2,1 % pour l'anxiété généralisée</li> <li>- 1,7 % pour la phobie sociale</li> <li>- 1,2 % pour le trouble panique</li> <li>- 0,6 % pour l'agoraphobie</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- 11,6 % pour la phobie spécifique</li> <li>- 6,0 % pour l'anxiété généralisée,</li> <li>- 4,7 % pour la phobie sociale,</li> <li>- 3,0 % pour le trouble panique,</li> <li>- 1,8 % pour l'agoraphobie</li> </ul>

Toujours dans la population française, cette étude a également montré que :

- Les troubles anxieux sont significativement plus fréquents chez les femmes :
  - o Sur les 12 derniers mois : 14.2% des femmes auraient un trouble anxieux, contre 5.0% chez les hommes

- Sur la vie entière : 28.7% des femmes auraient un trouble anxieux, contre 15.6% chez les hommes
- La prévalence des troubles anxieux est accrue chez les moins de 65 ans : 11,1 % chez les 18-24 ans, 10,8 % chez les 25-34 ans, 12,1 % chez les 35-49 ans, 11,3 % chez les 50-64 ans et 3,2 % chez les plus de 65 ans.
- La prévalence des troubles anxieux est moins importante chez les sujets vivant en milieu rural (7,5 % chez les sujets habitant dans des communes de moins de 10 000 habitants et 13,8 % chez les sujets habitant dans des communes de plus de 100 000 habitants).
- Les troubles mixtes anxio-dépressifs étaient plus fréquents chez les sujets sans emploi rémunéré (1,8 % en cas d'emploi rémunéré contre 3,0 % chez les patients sans emploi rémunéré).
- Le taux de comorbidités chez les sujets présentant des troubles anxieux était de 25,7% sans différence entre les sexes.

Les caractéristiques démographiques des sujets de cette étude sont reproduites dans le tableau 2.

Tableau 2: Caractéristiques démographiques des sujets présentant au moins un trouble sur douze mois. D'après l'étude ESEMeD de Lépine et al.

	Ensemble des troubles N = 397 (14,5 %)	Troubles dépressifs N = 186 (6,7 %)	Troubles anxieux N = 254 (9,8 %)	Troubles liés à l'alcool N = 39 (0,8 %)	Comorbidité de troubles dépressifs et anxieux N = 67 (2,3 %)
<b>Sexe</b>					
Homme	134 (9,7 %)	54 (4,7 %)	66 (5,0 %)	35 (1,5 %)	10 (0,8 %)
Femme	263 (18,9 %)	132 (8,5 %)	188 (14,2 %)	4 (0,1 %)	57 (3,7 %)
<b>Âge</b>					
18-24 ans	47 (20,4 %)	21 (12,9 %)	28 (11,1 %)	12 (3,4 %)	10 (5,5 %)
25-34 ans	87 (14,5 %)	35 (5,7 %)	58 (10,8 %)	13 (0,6 %)	14 (2,1 %)
35-49 ans	141 (16,2 %)	70 (6,3 %)	94 (12,1 %)	8 (0,4 %)	28 (2,3 %)
50-64 ans	93 (16,9 %)	43 (7,3 %)	59 (11,3 %)	6 (0,6 %)	12 (2,1 %)
≥ 65 ans	29 (6,2 %)	17 (3,9 %)	15 (3,2 %)	-	3 (0,9 %)
<b>Lieu d'habitation</b>					
< 10 000 habitants	177 (10,8 %)	80 (5,5 %)	117 (7,5 %)	19 (0,7 %)	32 (2,4 %)
10 000-100 000 habitants	135 (17,0 %)	71 (8,0 %)	83 (11,1 %)	10 (0,4 %)	26 (2,3 %)
> 100 000 habitants	85 (20,5 %)	35 (7,5 %)	54 (13,8 %)	10 (1,9 %)	9 (2,0 %)
<b>Statut matrimonial</b>					
Marié, vie maritale	235 (12,9 %)	103 (5,6 %)	154 (9,0 %)	18 (0,4 %)	35 (1,9 %)
Précédemment marié	62 (15,6 %)	37 (8,6 %)	41 (11,0 %)	4 (0,3 %)	17 (3,9 %)
Jamais marié	100 (20,1 %)	46 (9,7 %)	59 (12,0 %)	17 (2,6 %)	15 (2,8 %)
<b>Situation professionnelle</b>					
Emploi rémunéré	242 (13,5 %)	102 (5,9 %)	156 (9,3 %)	28 (0,7 %)	33 (1,8 %)
Autres	155 (16,0 %)	84 (7,9 %)	98 (10,5 %)	11 (0,8 %)	34 (3,0 %)

n non pondérés, % pondérés. Pour chaque trouble, les différences significatives (au seuil de 5 %) entre les classes démographiques sont indiquées en gras.

**Troubles dépressifs** : dysthymie, EDM (épisode dépressif majeur) ;

**Troubles anxieux** : agoraphobie, TAG (trouble anxieux généralisé), trouble panique, ESPT (état de stress post-traumatique), phobie sociale, phobie spécifique ;

**Trouble lié à l'alcool** : abus d'alcool, dépendance alcoolique.

En Europe, les prévalences, totales et selon le sexe, sur 12 mois et sur la vie entière sont décrites dans l'étude ESEMeD d'Alonso et al. (16) portant sur 21 425 patients. Certains résultats sont reproduits dans le tableau 3.

Tableau 3 : Prévalences des troubles anxieux sur 12 mois et sur la vie entière d'après l'étude ESEMeD d'Alonso et al

Prévalence au cours des douze derniers mois (en % de la population européenne)	Prévalence au cours de la vie (en % de la population européenne)
<b>6,4 % pour tout trouble anxieux</b>	<b>13,6 % pour tout trouble anxieux</b>
- 3,5 % pour la phobie spécifique	- 7,7 % pour la phobie spécifique
- 1,2 % pour la phobie sociale	- 2,8 % pour l'anxiété généralisée
- 1 % pour l'anxiété généralisée	- 2,4 % pour la phobie sociale
- 0,8 % pour le trouble panique	- 2,1 % pour le trouble panique
- 0,4 % pour l'agoraphobie	- 0,9 % pour l'agoraphobie

De même que dans la population française, la prévalence des troubles anxieux est significativement plus importante chez les femmes au cours des 12 derniers mois (8,7% contre 3,8% chez les hommes) et au cours de la vie entière (17,5% contre 9,5% chez les hommes) (16).

La revue de la littérature de Remes et al en 2016 (17), donne une évaluation de la prévalence des troubles anxieux dans le monde, à partir de 48 revues préexistantes. Ils mettent en évidence une prévalence plus importante des troubles anxieux chez les individus de culture européenne (3,8 à 10,4 %) par rapport aux individus de culture asiatique (2,8 %), africaine (4,4 %), ibéro / latine (6,2 %), d'Europe centrale / orientale (3,2 %) et d'Afrique du Nord / Moyen Orient (4,9 %).

Les données de prévalences pour les troubles anxieux, issues du DSM-5 (12), sont reproduites dans le tableau 4.

Le trouble anxieux le plus prévalent chez les enfants est l'anxiété de séparation, elle est plus présente chez les jeunes garçons alors que dans la population générale, il y a une prédominance de femmes (12).

Tableau 4 : Prévalences sur 12 mois des troubles anxieux, selon le DSM-5 (12)

Type de trouble anxieux	Prévalence aux Etats-Unis en population générale adulte	Prévalence aux Etats-Unis chez les enfants et les adolescents	Sexe ratio	Autres localisations géographiques
<b>Anxiété de séparation</b>	0,9 à 1,9 %	Enfants : 4 % Adolescents : 1,6%	Prédominance féminine	
<b>Mutisme sélectif</b>	0,03 à 1 %			
<b>Phobie spécifique</b>	7 à 9 %	Enfants : 5 % 13-17 ans : 16 % Sujets âgés : 3 à 5 %	Prédominance féminine : 2/1	Europe : 6 % Asie, Afrique, Amérique latine : 2 à 4 %
<b>Anxiété sociale</b>	7 %	Comme l'adulte		Europe : 2,3 %
<b>Trouble panique</b>	2 à 3 %	Moins de 14 ans : <0,4 %	Prédominance féminine : 2/1	
<b>Agoraphobie</b>	1,7 % Sujets âgés : 0,4 %		Prédominance féminine : 2/1	
<b>Trouble anxieux généralisé</b>	2,9 %	Adolescent : 0,9 %	Prédominance féminine : 2/1	Autres pays : 0,4 à 3,6 %

### 2.1.3.2. Prévalence des troubles anxieux comorbides

La survenue de troubles anxieux peut s'inscrire dans une autre pathologie psychiatrique ou addictologique, comme la dépression, le trouble lié à l'usage d'alcool, le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH), les troubles obsessionnels compulsif (TOC) ou les troubles du spectre de l'autisme (TSA).

### Troubles anxieux, dépression et trouble lié à l'usage d'alcool

Dans l'étude ESEMeD, Lépine et al. (13) analysent le degré de comorbidité entre les trois types de troubles étudiés (dépressifs, anxieux et liés à l'alcool) sur les douze derniers mois et au cours de la vie. Ils montrent que 25.7% des sujets présentant un trouble anxieux avait au moins un diagnostic comorbide dans les douze derniers mois, sans différence significative selon le sexe (cf figure 1)

L'association dépression-anxiété était le type de comorbidité le plus fréquemment rencontré (2,3 % de l'échantillon au cours des douze mois précédents). Des associations significatives étaient observées au cours de la vie, entre l'abus d'alcool et les troubles anxieux en général (1,4% des patients avec un trouble anxieux), et, également, entre les troubles liés à l'alcool et chaque trouble anxieux individuel.

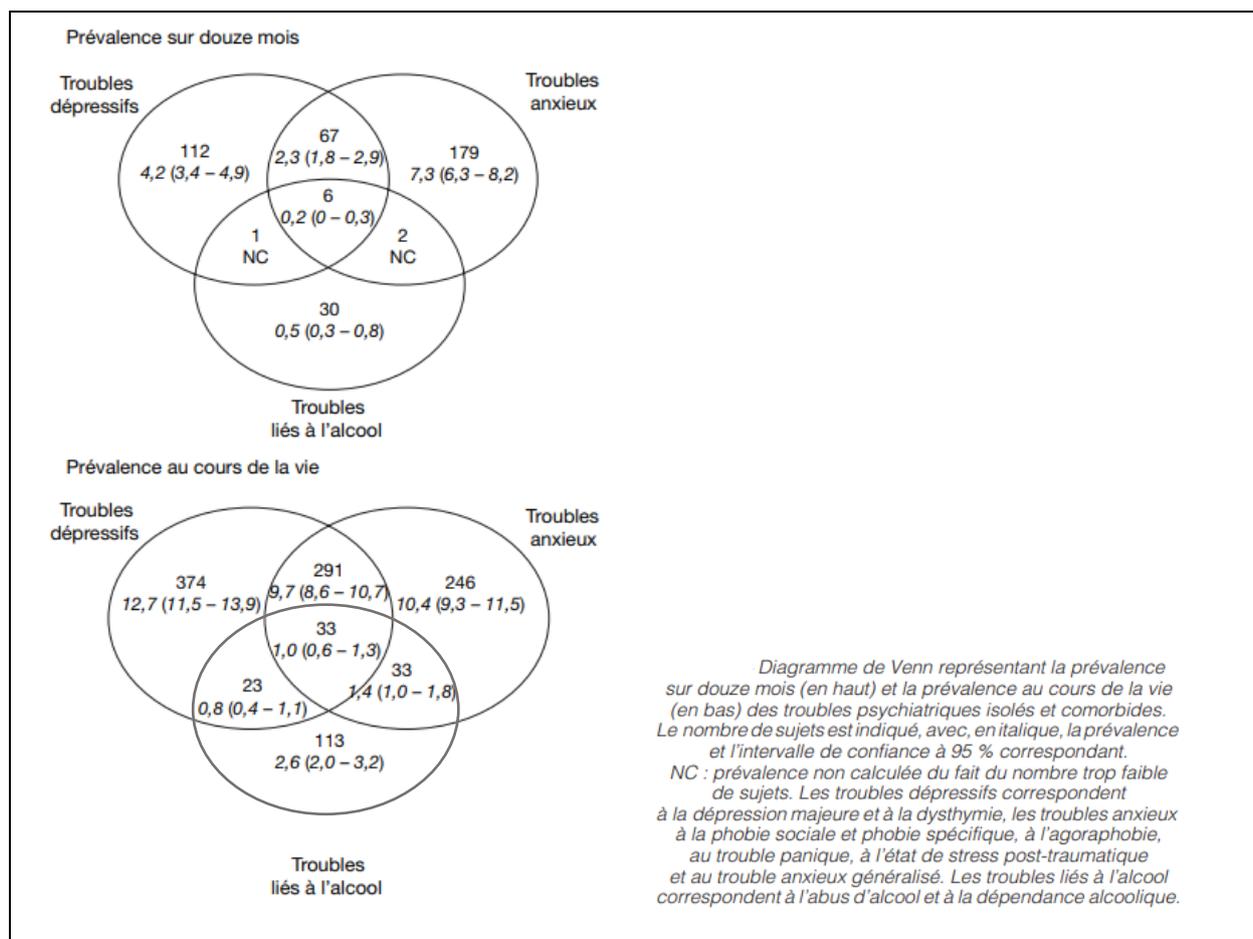


Figure 1 : Degré de comorbidité entre les trois types de troubles étudiés dans l'étude ESEMeD de Lépine et al. (dépressifs, anxieux et liés à l'alcool) sur les douze derniers mois et au cours de la vie

### **Troubles anxieux et trouble du spectre de l'autisme**

La prévalence des troubles anxieux chez les patients avec un trouble du spectre de l'autisme est variable d'une étude à l'autre, allant de 3,4% à 64% selon les troubles anxieux et les études (18).

Selon l'étude à partir du programme de surveillance du CDC (Centers for Disease Control and Prevention), réalisée aux États-Unis et portant sur 2 568 enfants âgés de 8 ans avec TSA ; 3,4% de ces enfants avaient un trouble anxieux associé (19).

La revue systématique de Skokauskas et al. en 2010 a rapporté des prévalences d'anxiété généralisée de 5 à 35 %, de phobie simple de 10 à 64 %. Cette revue a inclus 27 études dont seulement huit publiées depuis l'année 2000, réalisées à partir d'échantillons de petite taille, sélectionnés, provenant de centres spécialisés accueillant des cas complexes avec des comorbidités multiples (20).

Dans la revue systématique de Van Steensel et al., de 2011 avec méta-analyse, 39,6 % des jeunes de moins de 18 ans avec TSA avaient au moins un trouble anxieux. Les plus fréquents de ces troubles étaient la phobie spécifique (29,8 %), le trouble obsessionnel compulsif (17,4 %) et le trouble d'anxiété sociale (16,6 %). Cette revue a inclus 31 études portant sur 2121 jeunes (21).

### **Troubles anxieux et trouble déficit de l'attention avec hyperactivité**

L'anxiété est concomitante au TDAH dans 33 % des cas, cette association aggrave les symptômes d'inattention et la distractibilité. Par ailleurs, les troubles de la concentration, l'irritabilité, les troubles du sommeil et l'agitation peuvent être causés par l'anxiété et non par le TDAH. Parmi les troubles anxieux, l'anxiété généralisée reste l'affection la plus courante

(61,7 %), suivie de l'agoraphobie (22,2 %), du trouble panique (17,2 %), et de la phobie sociale (11,1 %) (22,23).

### **Troubles anxieux et troubles obsessionnels compulsifs**

Environ 50 % des patients avec un trouble obsessionnel compulsif ont une autre pathologie psychiatrique associée (24). Les troubles anxieux les plus souvent associés aux TOC sont représentés par le trouble anxieux généralisé (31%), le trouble panique (22%), l'anxiété sociale (17%) et les phobies spécifiques (15%) (25).

Selon le DSM-5 (12), 76% des patients avec un TOC ont un jour un diagnostic de trouble anxieux associé.

#### **2.1.4. Etiologie / physiopathologie des troubles anxieux**

Tous les troubles anxieux ont en commun des symptômes de peur et/ou d'anxiété et d'inquiétude. La peur et l'anxiété pourraient être expliquées par un dysfonctionnement de l'amygdale et des circuits neurobiologiques qui lui sont connectés. L'inquiétude, quant à elle, viendrait d'un dysfonctionnement du circuit cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC). Ce qui différencie un trouble anxieux d'un autre serait un dysfonctionnement précis au sein d'un de ces circuits. Ainsi, dans le trouble anxieux généralisé (TAG), un dysfonctionnement de l'amygdale et des boucles CSTC de l'inquiétude pourrait se répéter de façon incessante mais peu sévère. Dans le trouble panique (TP) ce dysfonctionnement serait en théorie intermittent mais catastrophique et surviendrait de façon inattendue. Dans la phobie sociale (PS) ce dysfonctionnement surviendrait de manière attendue (10).

##### **2.1.4.1. Amygdale et neurobiologie de la peur**

L'amygdale est un centre cérébral localisé près de l'hippocampe. Elle comporte de nombreuses connexions anatomiques permettant d'intégrer les informations cognitives et sensorielles afin de déterminer une réponse de peur.

Le sentiment de peur peut être régulé via des connexions que l'amygdale partage avec le cortex orbito frontal (COF) et le cortex cingulaire antérieur (CCA) (figure 2). La réponse de peur peut également inclure des manifestations motrices (paralysie, fuite...), qui sont régulées via des connexions entre l'amygdale et la substance grise péri-aqueducale du tronc cérébral (SGPA) (figure 3).

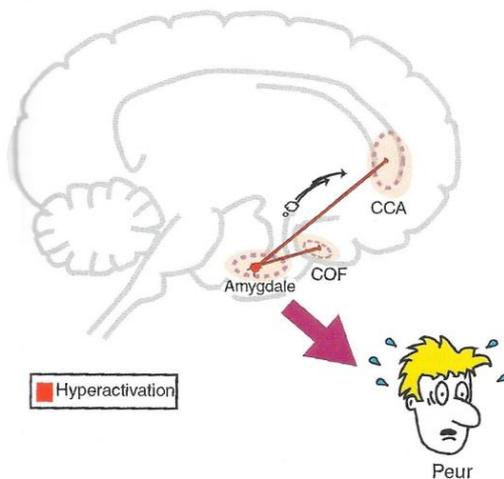


Figure 2 : Schéma des circuits impliqués dans le sentiment de peur, d'après MS Stahl.

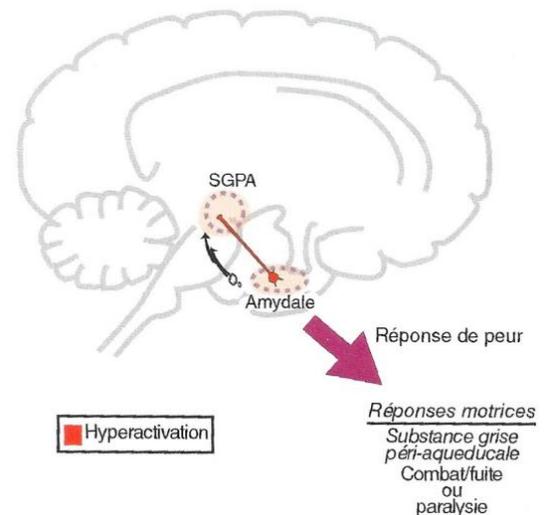


Figure 3 : Schéma des circuits impliqués dans l'évitement, d'après MS Stahl

Il y a aussi des réactions endocriniennes accompagnant la peur, dues en parties à des connexions entre l'amygdale et l'hypothalamus, à l'origine de modifications de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS) et donc du taux de cortisol.

En effet, la stimulation de l'amygdale active l'axe corticotrope en provoquant la synthèse de corticolibérine (appelée CRH pour corticotropin releasing hormone) dans l'hypothalamus. La CRH et d'autres sécrétagogues dont l'arginine vasopressine (AVP) vont être transportés de l'hypothalamus vers l'hypophyse via le système porte et conduire à la libération d'adrénocorticotrophine (ACTH) dans le sang. À son tour, l'ACTH va stimuler la synthèse et la libération des hormones glucocorticoïdes (cortisol) à partir du cortex des glandes surrénales.

En périphérie, les hormones du stress (glucocorticoïdes et catécholamines) vont agir en augmentant le tonus vasculaire, la pression artérielle et la fréquence respiratoire. Ces mêmes hormones vont mobiliser les facteurs énergétiques (par leur action catabolique sur les protéines et les lipides) et les diriger vers les muscles et le cerveau afin de subvenir aux besoins des réponses comportementales (par exemple la fuite ou le combat). Enfin, les hormones du stress vont transitoirement accroître l'immunité et inhiber, également transitoirement, des fonctions coûteuses en énergie telles que la digestion, la croissance et la reproduction (9).

Ainsi une brève décharge de cortisol peut augmenter les chances de survie face à une menace réelle, mais une activation chronique peut entraîner des pathologies (diabète de type 2, accidents vasculaires cérébraux, coronaropathies...) (figure 4).

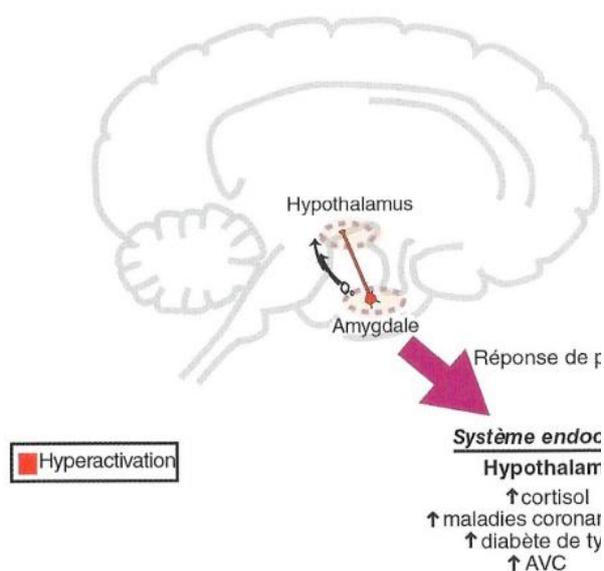


Figure 4: Schéma des circuits impliqués dans les manifestations endocriniennes de la peur, d'après SM Stahl

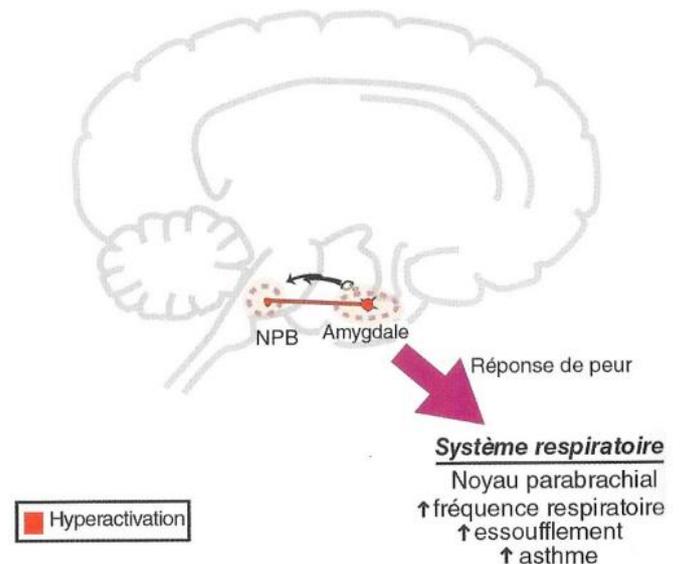


Figure 5 : Schéma des circuits impliqués dans les manifestations respiratoires de la peur, d'après SM Stahl

Les modifications de la respiration en réponse à la peur sont expliquées par les connexions de l'amygdale au noyau parabrachial du tronc cérébral. Un excès de cette réponse peut entraîner une sensation erronée d'étouffement, un essoufflement ; tous les symptômes courants d'anxiété et de crises d'angoisse (figure 5).

Le système nerveux autonome est aussi sensible à la peur et peut déclencher une réponse du système cardiovasculaire (augmentation du pouls et de la pression artérielle) lors de réactions adaptatives à la peur en cas de menace réelle. Ces réponses sont contrôlées par les connexions de l'amygdale avec le locus coeruleus (siège des corps cellulaires de neurones noradrénergiques) (figure 6).

En effet, la stimulation du locus coeruleus active le cortex préfrontal par le biais de ses nombreuses projections noradrénergiques. La stimulation de l'amygdale entraîne la libération rapide de neurotransmetteurs tels que la dopamine, l'acétylcholine, la sérotonine et la noradrénaline, et de peptides tels que la CRH dont les cellules productrices sont interconnectées avec le locus coeruleus. Ces facteurs permettent un éveil émotionnel, une augmentation de la vigilance et du traitement des informations reçues, et conduisent à un choix de la stratégie optimale pour faire face au stress. La réponse biologique de stress se propage dans le reste du corps par l'action de la CRH. En agissant sur le locus coeruleus, la CRH conduit à la synthèse et la libération d'adrénaline et de noradrénaline par la médulla des glandes surrénales, ainsi qu'à la libération de noradrénaline par les nerfs terminaux sympathiques dans tout le corps. (9)

En cas de trouble anxieux et de réponses inadaptées ou chroniques de ces régions, le risque cardiovasculaire augmente.

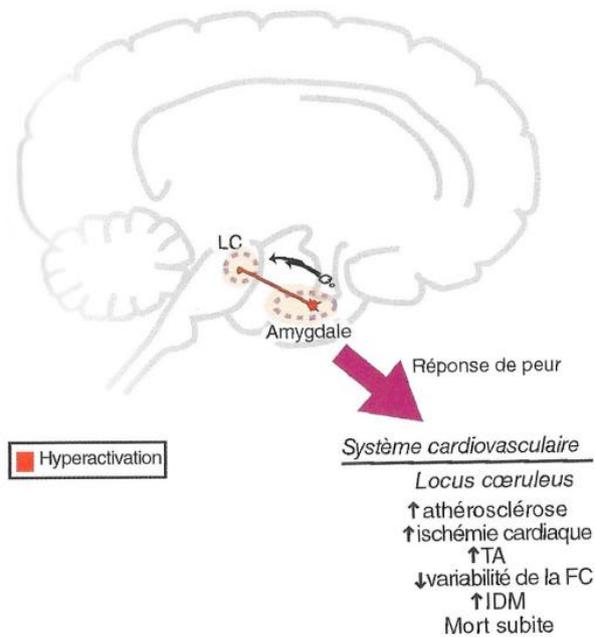


Figure 6 : Schéma des manifestations autonomiques de la peur, d'après SM Stahl

Les figures 2 à 6, d'après Stahl (10) résument les liens entre l'amygdale et la réponse biologique de peur.

#### 2.1.4.2. Boucle cortico-striato-thalamo-corticale (CSTC) et neurobiologie de l'inquiétude

Le deuxième symptôme clef des troubles anxieux est l'inquiétude, qui implique le circuit CSTC. Cette inquiétude peut se manifester par une souffrance anxieuse, l'appréhension de l'avenir, le catastrophisme et les obsessions. Elle est liée à l'hyperactivation des boucles de rétrocontrôle cortico-striato-thalamo-corticale du cortex préfrontal dorso-latéral (CPF DL), qui sont régulées par plusieurs neurotransmetteurs (sérotonine, GABA, dopamine, noradrénaline, glutamate). La figure 7 illustre ce dysfonctionnement (10).

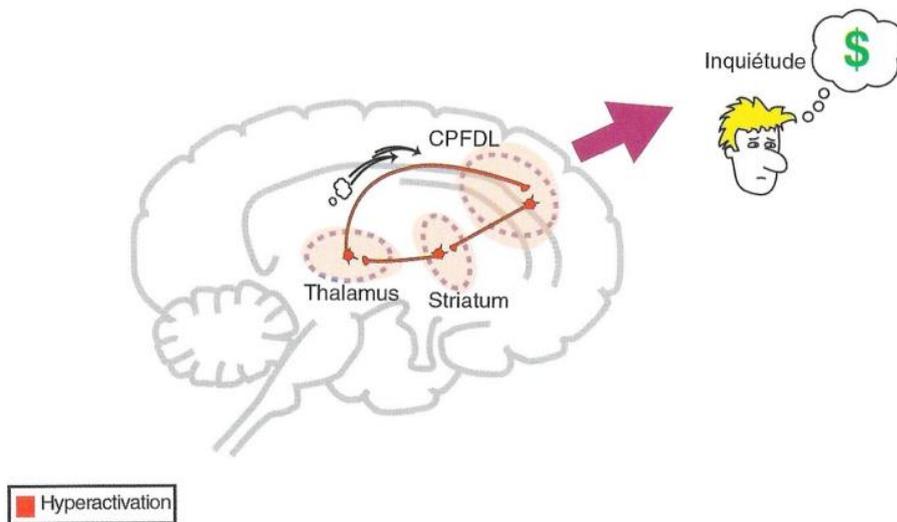


Figure 7: Schéma des boucles CSTC et de la neurobiologie de l'inquiétude, d'après SM Stahl

Ainsi la réponse au stress est régulée par l'amygdale et la boucle CSTC via l'intervention de neurotransmetteurs comme l'acide  $\gamma$ -aminobutyrique (GABA), la sérotonine et la noradrénaline. Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur qui diminue l'activation de l'amygdale et de la boucle CSTC alors que la dopamine, la sérotonine, le glutamate et la noradrénaline ont une action activatrice. Certains anxiolytiques agissent sur ces neurotransmetteurs (10).

La figure 8 illustre la réponse biologique au stress, d'après Moisan et al. (9).

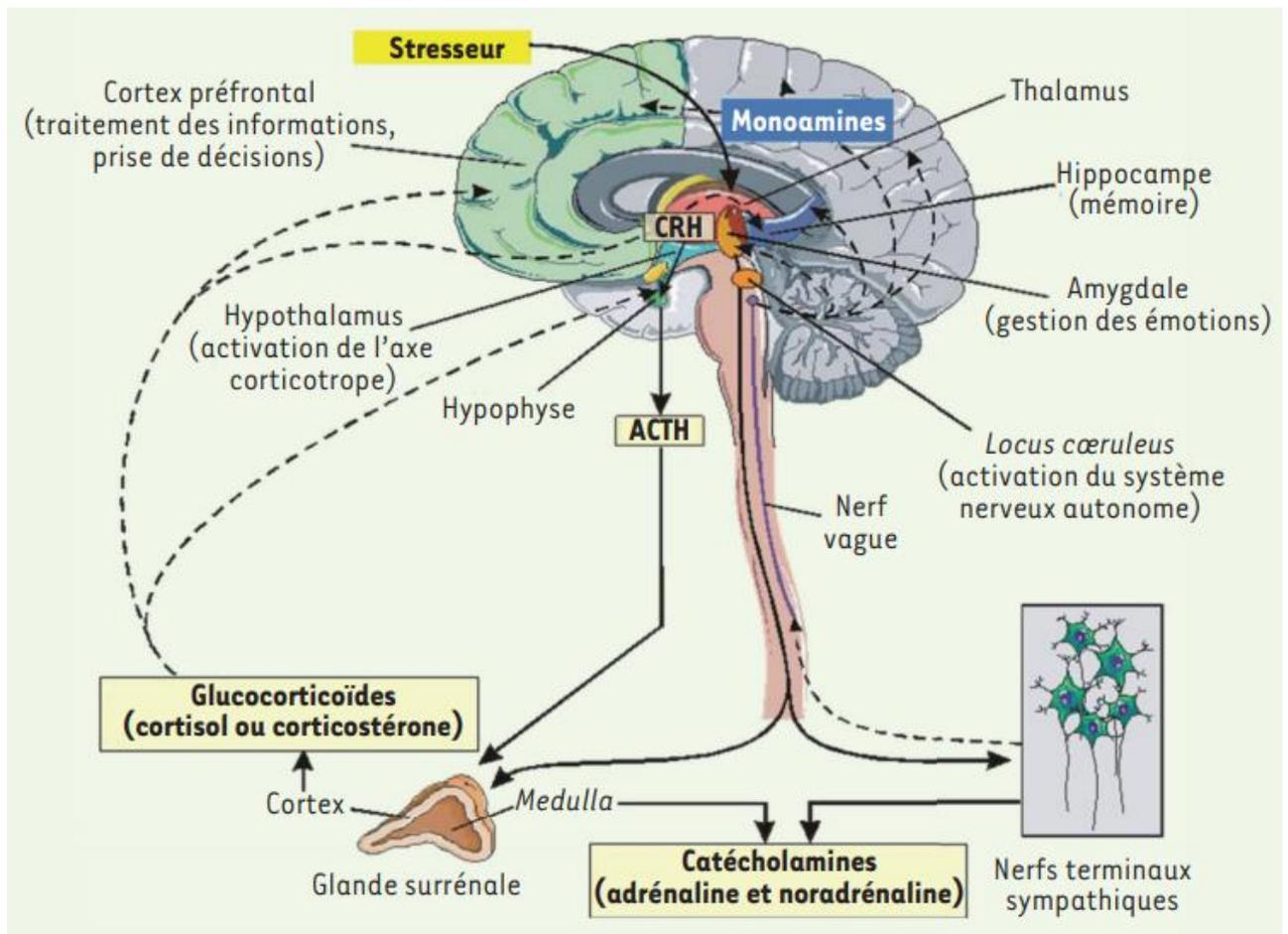


Figure 8 : Schéma résumant la physiopathologie du stress, d'après Moisan et al. 2012

### 2.1.5. Evaluation des troubles anxieux (échelles)

Plusieurs échelles sont fréquemment retrouvées dans la littérature pour évaluer les troubles anxieux : la State-Trait Anxiety Inventory (STAI), la Beck Anxiety Inventory (BAI) et la Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A) sont les plus utilisées (26).

Les différentes échelles sont présentées dans le tableau 5.

Tableau 5 : tableau regroupant différentes échelles d'évaluation des troubles anxieux

Echelle	Commentaire
<p><b>State-Trait Anxiety Inventory (STAI)</b></p>	<p>Questionnaire d'auto-évaluation pour estimer l'anxiété en tant que trait de personnalité et en tant qu'état émotionnel. Elle comprend 2 échelles distinctes (STAI forme Y-A et STAI forme Y-B). Chacune comprend 20 propositions : l'échelle E pour évaluer ce que les sujets ressentent sur le moment, l'échelle T pour saisir ce que les sujets ressentent généralement. En général les scores varient entre 20 et 80. Les scores obtenus sont classés en cinq niveaux : supérieur à 65 (très élevée), de 56 à 65 (élevée), 46 à 55 (moyen), 36 à 45 (faible), inférieur à 35 (très faible) (26,27).</p>
<p><b>Echelle de Beck : Beck Anxiety Inventory (BAI)</b></p>	<p>Auto-questionnaire comportant 21 items, cotés de 0 à 3. Un score entre 0 et 25 correspond à une anxiété légère, entre 26 et 35 à une anxiété modérée et sévère si supérieure ou égale à 36 (28,29).</p>
<p><b>Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A)</b></p>	<p>Auto-évaluation par un questionnaire pour obtenir un score d'anxiété entre 0 et 21. L'anxiété est considérée comme pathologique au-dessus de 8 (probable) et surtout au-dessus de 10 (30).</p>
<p><b>Manifest Anxiety Scale (MAS)</b></p>	<p>Auto-questionnaire comportant 36 items sur les inquiétudes, le stress dans les relations sociales, l'hypersensibilité (31).</p>
<p><b>Brief Symptoms Inventory (BSI)</b></p>	<p>Auto-questionnaire avec 53 items sur 9 symptômes : somatisation, comportement obsessionnel-compulsif, susceptibilité</p>

	interpersonnelle, dépression, angoisse, hostilité, peur phobique, idées paranoïaques et psychose cotés de 0 (pas de perturbation) à 4 (perturbation importante) (32).
<b>Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI Test)</b>	Entretien diagnostique structuré, d'une durée brève explorant de façon standardisée, les principaux troubles psychiatriques de l'Axe I du DSM-IV (33).
<b>Anxiety Disorder Interview Schedule (ADIS)</b>	Entretien structuré pour évaluer les épisodes actuels de troubles anxieux et pour permettre un diagnostic différentiel parmi les différents troubles anxieux selon les critères du DSM (34).
<b>Social Avoidance and Distress Scale (SADS)</b>	Questionnaire comprenant 28 items vrai / faux qui a été développé pour quantifier l'anxiété sociale en mesurant 4 expériences (détresse, inconfort, peur et anxiété) et les situations sociales évitées (35,36).
<b>Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC)</b>	Questionnaire d'auto-évaluation normalisé en 39 éléments qui évalue l'anxiété chez les enfants et les adolescents. Il utilise quatre échelles de base (symptômes physiques, évitement, anxiété sociale et anxiété de séparation) et une échelle mesurant l'anxiété totale. On demande aux participants d'évaluer leur propre comportement sur une échelle de 4 points allant de 0 (jamais vrai) à 3 (souvent vrai). Cela peut être utilisé à partir de 8 ans (37).
<b>National Hospital Interview Schedule (NHIS)</b>	Entretien semi structuré pour l'évaluation du SGT et de ses comorbidités (38).

<b>Symptom Checklist- 90 Revised  (SCL-90-R)</b>	Instrument d'auto-évaluation conçu pour évaluer la symptomatologie psychologique et la détresse chez les adolescents et les adultes. Elle est considérée comme une mesure valide de la détresse psychologique générale. Les participants répondent à 90 items correspondant à une liste de symptômes qu'ils cotent selon la gêne occasionnée sur 5 points ; en environ 15 minutes.(39)
--	--

### **2.1.6. Traitements des troubles anxieux**

#### **2.1.6.1. *Traitement psychothérapeutique***

Sur le plan psychothérapeutique, les thérapies les plus étudiées dans la prise en charge des troubles anxieux sont les thérapies cognitivo-comportementales, qui peuvent être associées ou non à la pharmacothérapie. (6)

D'autres psychothérapies peuvent être utilisées, comme des thérapies centrées sur l'individu et ses conflits psychiques (psychothérapie d'inspiration analytique, psychanalyse, etc.). La gestion de l'anxiété par le sujet lui-même, met l'accent sur l'information du patient et les moyens de changer par lui-même. La plupart des programmes incluent un ouvrage pratique conçu comme un guide d'autothérapie avec des objectifs dirigés vers les symptômes : anxieux, somatiques, émotionnels, cognitifs et comportementaux. Ils proposent des exercices concrets à faire soi-même (relaxation, contrôle respiratoire, gestion émotionnelle, d'exposition et d'affirmation de soi, etc.) (40).

#### **2.1.6.2. *Traitement médicamenteux***

Sur le plan pharmacologique, les traitements des troubles anxieux sont séparés entre traitement de crise et traitement de fond.

Les traitements de la crise sont principalement représentés par la classe des benzodiazépines mais ces molécules peuvent entraîner un rebond de l'anxiété à l'arrêt, si elles ne sont pas

diminuées progressivement et elles peuvent entraîner une dépendance physique et psychique. D'autres molécules à effet anxiolytique sont utilisées, comme l'hydroxyzine, la buspirone ou certains antipsychotiques sédatifs (40).

Le traitement de fond des troubles anxieux consiste en la mise en place d'un antidépresseur. Selon la HAS, certains inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et certains inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNA) sont recommandés en première intention. Les traitements ayant l'AMM selon la HAS sont reportés dans le tableau 6 (40).

Tableau 6 : traitements ayant l'AMM pour les troubles anxieux selon la HAS

Trouble anxieux	Médicament ayant l'AMM, selon la HAS	
	Antidépresseurs	Anxiolytiques
<b>Phobie spécifique</b>	Aucun	Hydroxyzine ou benzodiazépines ponctuellement
<b>Trouble panique</b>	Paroxétine, escitalopram, citalopram, venlafaxine, clomipramine	
<b>Agoraphobie</b>	Paroxétine, escitalopram	
<b>Phobie sociale</b>	Paroxétine, escitalopram, venlafaxine	
<b>Trouble anxieux généralisé</b>	Paroxétine, escitalopram, venlafaxine	Hydroxyzine ou benzodiazépines ponctuellement  Buspirone, prégabaline

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

### **2.2.1. Historique**

Les premières allusions aux tics se retrouvent dans la littérature médiévale. En 1489, Sprenger et Kraemer (docteur en théologie et moine inquisiteur du XV<sup>ème</sup> siècle) rapportent dans leur ouvrage « *Malleus Maleficarum* » (« Le Marteau des sorcières ») le cas d'un prêtre qui ne pouvait s'empêcher de tirer la langue et d'émettre des sons à chaque fois qu'il priait la Vierge. Plus tard, un autre cas est évocateur de ce syndrome : celui du prince de Condé, qui utilisait tous les objets à portée de main pour se bâillonner et s'empêcher de proférer des insanités lorsqu'il était en présence de Louis XIV. Il n'est pas impossible qu'à l'époque, de tels patients aient été traités par exorcisme(41–43).

C'est Jean-Marc Itard (médecin français) qui, en 1825 décrit pour la première fois les tics. Il rapporte le cas d'une jeune patiente de 26 ans, la Marquise de Dampierre, dont l'affection avait débutée 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 ». Plus tard, il fut étonné par la « propagation » des spasmes « aux organes de la voix et de la parole », faisant produire à la patiente « des cris bizarres et des mots qui n'avaient aucun sens, mais sans délire et sans troubles des facultés mentales ». Ces comportements avaient alors une connotation très péjorative et on les surnommait la « maladie de l'enfant sauvage » (41–43).

Soixante ans plus tard, en 1885, le Docteur Georges Gilles de la Tourette (élève de Charcot) s'intéresse particulièrement à ce syndrome et publie un rapport sur neuf patients (« Etude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie »). Tous les patients avaient des mouvements involontaires brefs et soudains, six produisaient des sons, cinq proféraient des obscénités et deux répétaient en écho les mots. Il souligne la normalité de l'état mental des patients et évoque une origine psychogène. Il conclut au besoin de définir une nouvelle pathologie pour catégoriser cet ensemble de

symptômes. Le nom choisi par Charcot est finalement celui de « maladie de Gilles de La Tourette », en hommage à son élève. (41–43)

Pendant plus de cinquante ans, une approche psychanalytique est privilégiée. Par exemple, en 1921, Ferenczi (psychanalyste Hongrois) considérait les tics comme « une expression symbolique de la masturbation ». Jusqu'au courant du vingtième siècle où la possibilité que les troubles du mouvement, dont le syndrome de Gilles de La Tourette, puissent être d'origine organique est envisagée lorsqu'une épidémie d'encéphalites dans les années 1920 entraîne ensuite une épidémie de troubles du mouvement et de tics.

Il faut attendre les années 1960, avec l'utilisation de l'Halopéridol pour atténuer ces tics et 1978 avec la parution de la troisième édition du Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM) pour que le syndrome de Gilles de la Tourette soit considéré comme une pathologie neuropsychiatrique à part entière. (41–43)



Figure 9 Georges Gilles de la Tourette (1857-1904)



Figure 10 "Une leçon à la clinique Salpêtrière", par André Brouillet (1887), Georges Gilles de la Tourette assis en face de son maître Jean Martin Charcot (1825-1893), devant les autres étudiants, participant à la démonstration clinique de Charcot

La figure 11 retrace les événements clés dans l'histoire du syndrome de Gilles de la Tourette.(41)

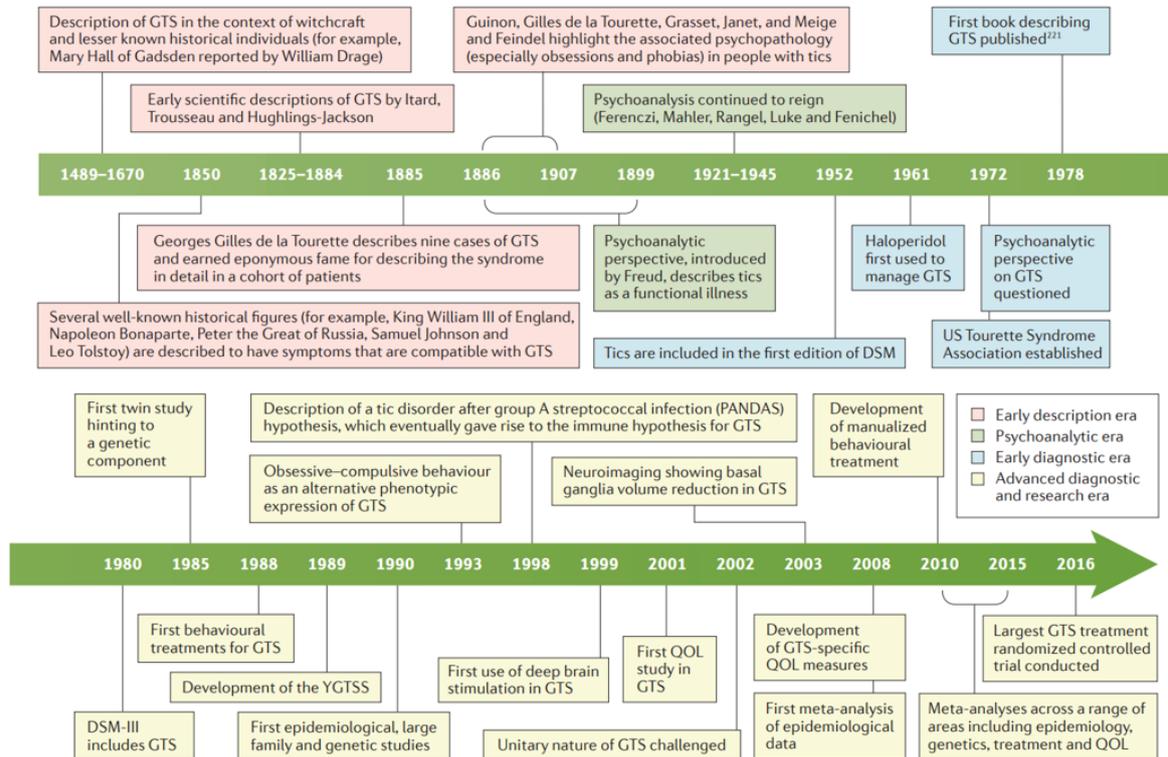


Figure 11 Événements clés dans l'histoire du syndrome de Gilles de la Tourette, d'après Robertson et al. 2017

## 2.2.2. Définitions

### 2.2.2.1. Les tics

Les tics sont des contractions musculaires non intentionnelles, irrésistibles, ayant une forme stéréotypée, une vitesse rapide et une durée brève.

L'apparition de ces contractions est soudaine et inattendue. Ces contractions sont répétitives, les mouvements se succédant à intervalles de temps différents séparés de temps de repos. Plus souvent spontanés, les tics peuvent être provoqués par imitation (échophilie).

Les tics sont précédés d'une sensation de tension, d'inconfort ou de besoin, difficile à décrire par le patient, soulagée par la production du tic. On parle de sensation prémonitoire.

Généralement les tics disparaissent dans le sommeil mais dans certains cas ils peuvent persister de façon discrète.

Ils surviennent par accès, dont les intervalles varient de quelques minutes à plusieurs heures ou même beaucoup plus. Malgré le caractère généralement irrésistible, certains tics peuvent être contrôlés pendant un temps limité ; mais cette inhibition est souvent associée à un état

anxieux, une tension intérieure. Ils sont accentués par le stress, l'excitation, la fatigue, la survenue d'un épisode infectieux, et peuvent être transitoirement suspendus lors d'activités qui requièrent de la concentration. Cette suppressibilité temporaire peut donner l'impression que les tics sont en partie volontaires et peuvent de ce fait augmenter la culpabilité liée au fait qu'on ne peut pas les inhiber indéfiniment.

Il faut souligner leur plasticité, pouvant passer d'une forme à une autre.

Ils peuvent aussi se manifester par des comportements ou des propos compulsifs qui ne sont pas obscènes, mais socialement inappropriés (par exemple, crier « bombe ! » dans un aéroport). (1,44,45)

Il y a trois types de tics distincts : (45)

- **Les tics moteurs** : divisés en deux catégories :
  - Les tics moteurs simples : il s'agit de tics concernant très peu de groupes musculaires : clignements des yeux, secousses de la tête, haussement des épaules, mimiques faciales grimaçantes, mouvements des lèvres.
  - Les tics moteurs multiples : il s'agit de tics à l'origine de mouvements coordonnés, compliqués, donnant l'apparence d'une intention : se taper, se toucher, sauter, se sentir les mains, toucher les autres, sentir les objets, faire des gestes obscènes, piétiner, s'accroupir, une échopraxie...
- **Les tics vocaux** : il s'agit de l'émission de bruits, de sons ; ils sont divisés en deux catégories :
  - Les tics vocaux simples : raclement de gorge, grognements, reniflements, petites toux, cris perçants, reniflements forts, cris, aboiement, accentuations de mots, bruits aigus...
  - Les tics vocaux multiples : lorsqu'il s'agit d'émissions de mots ou de parties de mots : « bien », « n'est-ce pas », « comment dirai-je », « ma foi » ...
- **Les tics sensoriels** : il s'agit de sensations corporelles pénibles, spontanées, articulaires, osseuses, musculaires ou originaires d'autres régions du corps. Les

impressions ressenties peuvent être une lourdeur, une légèreté, une sensation de froid, de chaud, de démangeaisons. Apparaît alors un mouvement dans l'intention de se débarrasser de cette sensation, par exemple des mouvements sonores pour supprimer une impression ressentie dans la gorge ou le larynx.

#### **2.2.2.2. *Le syndrome de Gilles de la Tourette***

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est un trouble neuropsychiatrique développemental à composante génétique associant des tics moteurs et vocaux chroniques, involontaires, soudains, brefs et intermittents. C'est une maladie chronique, débutant dans l'enfance ou l'adolescence (avant 18 ans selon les critères du DSM-5), d'intensité fluctuante et de sévérité variable, souvent perturbante en particulier en raison de son impact sur les relations sociales (1).

#### **2.2.2.3. *Autres troubles moteurs avec tics***

Les DSM-5 distinguent différentes pathologies avec des tics, selon leur durée et le type de tics impliqués (11) :

- Les tics moteurs ou vocaux persistants : présence de tics moteurs ou vocaux, uniques ou multiples mais pas les deux à la fois, pour une durée d'au moins un an.
- Les tics provisoires : présence de tics moteurs et/ou vocaux, uniques ou multiples, pour une durée inférieure à un an.

Les critères diagnostiques du DSM-5 seront détaillés dans un prochain paragraphe.

#### **2.2.3. *Etiologie / Physiopathologie du SGT***

La cause du syndrome de Gilles de la Tourette n'est pas connue. Cette maladie présente une forte composante génétique. Il s'agit d'une maladie polygénique dont les gènes impliqués ne sont pas clairement identifiés. Il est fortement suggéré que certains facteurs environnementaux contribuent à l'apparition de ce syndrome : événements ayant eu lieu avant, pendant ou juste après la naissance, facteurs toxiques, stress, réaction immunitaire. Pour ce dernier facteur, il semblerait qu'une réponse anormale du système immunitaire lors

d'infections répétées à streptocoques, pourrait être à l'origine de tics. Ainsi, l'interaction entre facteurs génétiques, immunitaires et environnementaux serait responsable de la variabilité des manifestations du SGT.

### **2.2.3.1. Circuit cortico-striato-thalamo-cortical et neurotransmetteurs**

De nombreuses études en génétique, imagerie cérébrale et post-mortem de patients atteints du SGT ont permis d'établir l'origine organique de ce syndrome et de mettre en évidence des structures cérébrales impliquées dans la génération des symptômes. (41,46)

Au niveau anatomique, deux structures cérébrales ainsi que les circuits les reliant ont été mis en cause : les ganglions de la base et le cortex.

Les ganglions de la base, qui ont pour rôle de supprimer les mouvements non-désirés et de déclencher et maintenir le mouvement normal, comprennent :

- Le striatum (noyau caudé et putamen),
- Le pallidum (segment externe [Gpe], segment interne [Gpi]),
- La substance noire pars reticulata (SNr)
- Le noyau subthalamique.

Ils reçoivent des afférences du cortex et sont organisés en boucles :

- Sensorimotrices (provenant du cortex sensorimoteur),
- Associatives (provenant du cortex préfrontal dorsolatéral, l'aire motrice supplémentaire [SMA] et pré-SMA)
- Limbiques (provenant principalement du cortex orbitofrontal et du cortex cingulaire antérieur)

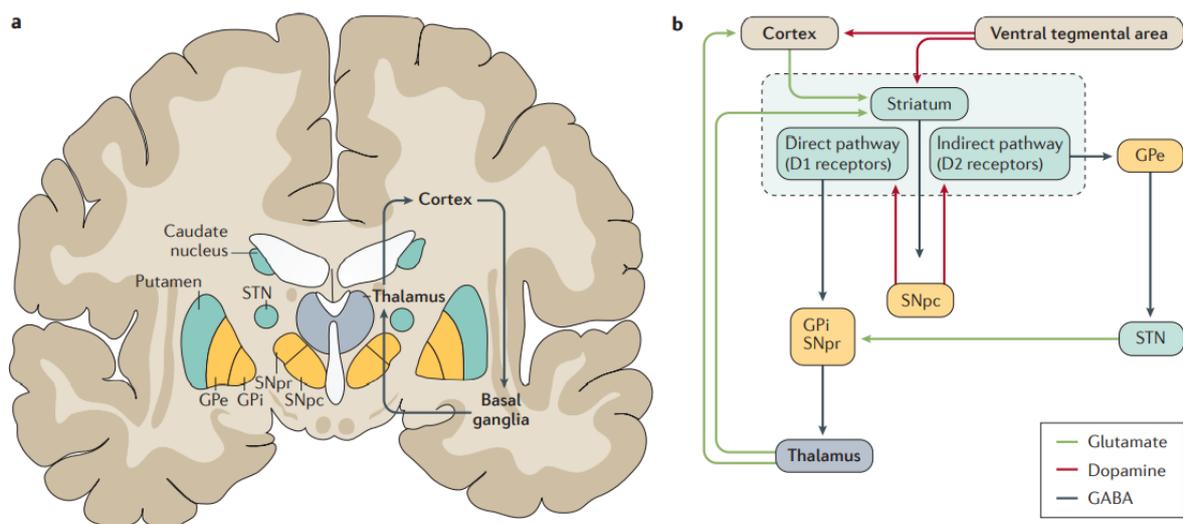
Chacune de ces boucles sous-tend certains types de mouvement et de comportement qui peuvent être altérés dans le SGT.

Il s'agirait d'une défaillance des mécanismes de sélection des programmes moteurs des ganglions de la base. Ainsi, lors de l'exécution d'un programme moteur, d'autres programmes concurrentiels sont inhibés au niveau du Gpi et de la SNr. Si ce mécanisme d'inhibition striatal

est altéré, tics et autres comportements répétitifs anormaux peuvent alors survenir (41,46,47). Ce défaut d'inhibition peut s'étendre au cortex et a été indirectement confirmé par les études électrophysiologiques, montrant la diminution d'inhibition intra-corticale chez les patients atteints de SGT. (41,46,48).

Au niveau neurochimique, la dopamine striatale joue un rôle dans la genèse des tics. Ces anomalies peuvent concerner le métabolisme, le relargage et la sensibilité des récepteurs dopaminergiques postsynaptiques. Mais d'autres neurotransmetteurs, tels que le GABA, la sérotonine, l'acétylcholine et certains neuropeptides jouent un rôle qui reste à spécifier et qui pourrait expliquer l'efficacité de certains médicaments non antagonistes dopaminergiques utilisés dans le traitement des tics.

La figure 12 montre un schéma des circuits CSTC impliqués dans le SGT. (41,46)



**CSTC circuit. a** | The cortico-striato-thalamo-cortical (CSTC) circuit is a complex interconnection between the cortex, basal ganglia and thalamus, which regulates complex behaviours and involves many neurotransmitters (including dopamine, glutamate and  $\gamma$ -aminobutyric acid (GABA)). An imbalance in one or more of these neurotransmitters might explain some of the characteristics of Gilles de la Tourette syndrome (GTS). **b** | A simplified CSTC circuit includes projections from excitatory glutamatergic pyramidal neurons located in the frontal cortex to GABAergic medium spiny neurons (MSNs) in the striatum. Striatal output pathways include a direct pathway that transmits striatal information monosynaptically to the globus pallidus interna (GPi) and substantia nigra pars reticulata (SNpr) and an indirect pathway that conveys information to these same regions via a disynaptic relay from the globus pallidus

externa (GPe) to the subthalamic nucleus (STN). Direct pathway MSNs express dopamine D1 receptors, muscarinic M1 and M4 acetylcholine receptors and the neuropeptide substance P. Indirect pathway MSNs express dopamine D2 receptors, muscarinic M1 receptors, adenosine  $A_{2A}$  receptors and enkephalin. Each pathway has an opposing effect on GABAergic GPi and SNpr output neurons: the direct pathway inhibits and the indirect pathway stimulates. Consequently, these pathways have a reverse effect on excitatory projections from thalamic neurons to the frontal cortex and striatum, and, in turn, the facilitation of motor activity. Specifically, activation of the direct pathway facilitates motor activity, whereas activation of the indirect pathway reduces motor activity. The dopaminergic pathway, which is likely to be involved in GTS, is also indicated. SNpc, substantia nigra pars compacta.

Figure 12: Circuit cortico-striato-thalamo-cortical, d'après Robertson et al. 2017

En résumé, les anomalies neuroanatomiques et neurochimiques mises en évidence dans le SGT et ses modèles ont pour résultats des altérations multiples : une excitation striatale et thalamocorticale excessive et/ou une inhibition corticale défaillante (41,46,49).

#### **2.2.3.2. Facteurs environnementaux et immunologiques**

A l'instar d'autres troubles neurodéveloppementaux ; de plus en plus d'études montrent l'existence d'un lien entre la neurogénèse et les voies de l'immunité dans la pathogenèse du SGT (41).

Des facteurs prénataux et périnataux (infections, stress maternel pendant la grossesse et tabagisme gestationnel par exemple) pourraient, avec une susceptibilité génétique accrue, déclencher l'activation de la microglie (cellules gliales appartenant à la lignée monocytaire / macrophagique impliquée dans la formation et l'élimination des synapses). Parallèlement, des facteurs de stress psychosociaux ou des infections pourraient, au niveau central, activer aussi cette microglie, influençant ainsi la plasticité synaptique impliquée dans l'apparition des symptômes et des réponses immunitaires ou inflammatoires périphériques. Cela pourrait influencer l'aggravation ou l'amélioration des tics. (41,50–52)

Par exemple, les tics et les compulsions deviennent trois fois plus forts lorsqu'une infection (telle qu'une infection streptococcique du groupe A) co-survient avec un stress psychosocial accru. Il s'agit d'une des hypothèses qui concerne le trouble neuropsychiatrique autoimmun pédiatrique associé à une infection streptococcique (pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections : PANDAS). L'émergence des tics serait due à la production d'anticorps antineuronaux dirigés contre les ganglions de la base, issus d'une réaction croisée avec streptocoque A. Les critères nécessaires au diagnostic du PANDAS sont résumés dans le Tableau 7. La valeur thérapeutique potentielle (traitement par plasmaphérèse ou immunoglobuline) de cette hypothèse, reste ouverte. En revanche, elle renforce la notion d'un rôle majeur des ganglions de la base dans la genèse des tics avec, pour atout, une

composante environnementale qui pourrait contribuer aux fluctuations des tics en fonction du statut immunitaire du patient.(46,53)

Tableau 7: Critères PANDAS, d'après Hartmann et al. 2011

<b>Critères PANDAS</b>
TOC et/ou tics
Début pré-pubertaire des symptômes
Début soudain et exacerbations abruptes
Anomalies neurologiques associées (mouvements aléatoires, chorée, hyperactivité motrice)
Association temporelle entre exacerbation des symptômes et infection streptococcique

Une étude utilisant un registre danois a montré que des antécédents maternels de maladies auto-immunes sont associés à un risque de 29% plus élevé de SGT dans la descendance de sexe masculin mais pas dans la descendance de sexe féminin, cette constatation ne précise pas si cette association, dépend de facteurs génétiques héréditaires, si cela implique un transfert transplacentaire d'anticorps ou d'autres molécules effectrices ou s'il s'agit d'un épiphénomène.(54)

D'autres études soutiennent l'hypothèse selon laquelle les cellules neurales immunitaires joueraient un rôle important dans la physiopathologie du SGT à différentes périodes, selon les interactions fonctionnelles avec les circuits cortex-ganglions de la base (du début de la synaptogenèse à la formation de circuits post-développementaux).(41,52,55)

L'analyse des cellules immunitaires lymphoïdes et myéloïdes d'enfants et d'adolescents atteints de SGT, par rapport à des cas témoins, indique une régulation positive des gènes codant pour les protéines impliquées dans la reconnaissance des agents pathogènes et la réponse innée et adaptative à médiation cellulaire. Certains de ces gènes codent pour des protéines impliquées dans les signalisations cholinergiques et noradrénergique (qui sont impliquées dans la reconnaissance des agents pathogènes), ainsi que dans la signalisation

du GABA (qui a des propriétés immunosuppressives tant au niveau central qu'au niveau périphérique).

De plus, des études cliniques ont rapporté plusieurs changements immunologiques périphériques (par exemple, dysgammaglobulinémie, diminution du nombre de Lymphocytes T et une réponse accrue des anticorps aux agents pathogènes) chez les patients atteints de SGT, ce qui suggère l'hyperactivité de mécanismes immunitaires innés et adaptatifs. (41,56–58)

La figure 13 représente un schéma des anomalies de la régulation immunitaire détectées dans le syndrome de Tourette. Les résultats sont divisés en anomalies principalement liées aux réponses immunitaires innées et anomalies principalement liées aux réponses immunitaires adaptatives. (52)

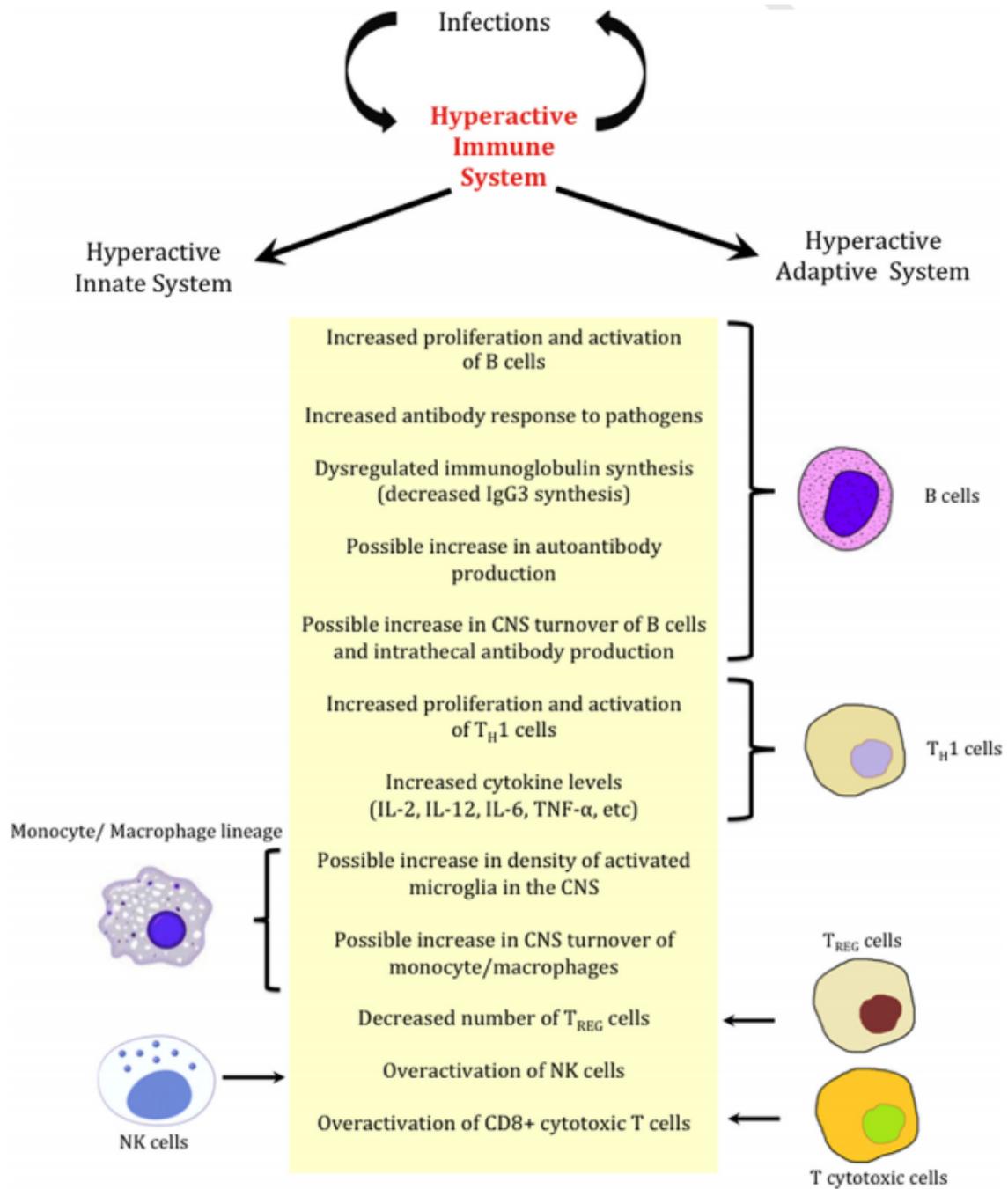


Figure 13: Régulation immunitaire dans le SGT, d'après Martino et al. 2015

La figure 14 représente l'évolution neuro immunitaire du SGT de la conception à l'adolescence.

(52)

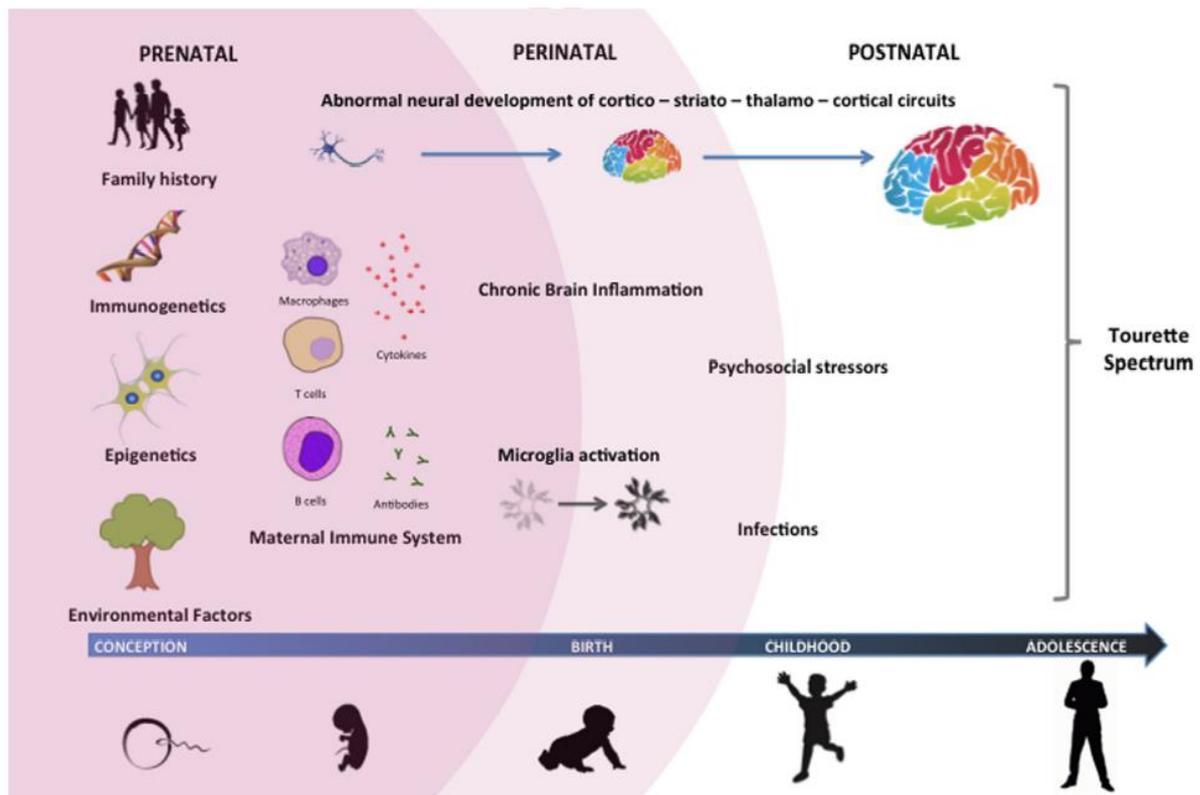


Figure 14: Evolution neuro immunitaire du SGT, d'après Martino et al. 2015

### 2.2.3.3. Mécanismes génétiques

Plusieurs études sur des familles de jumeaux ont montré que la Syndrome de Gilles de la Tourette était une pathologie neuropsychiatrique à transmission génétique non mendélienne. Son héritabilité est estimée à 0,77 (IC à 95% : 0,70–0,85), avec une valeur de 1 suggérant une héritabilité de 100%. L'association du SGT avec un tic chronique (parfois analysé ensemble, dans le cadre d'un spectre tic plus large) a été multipliée par 15 chez les frères et sœurs des patients avec un SGT par rapport à la population générale. (59,60)

Cependant, aucun gène spécifique du SGT n'a été identifié, seuls certains loci (régions du génome) ont été potentiellement associés à la présence de tics dans les familles de SGT. Il s'agit d'une pathologie polygénique. Les variations interindividuelles de la charge polygénique, combinées à des mutations de novo, ainsi que des facteurs environnementaux pourraient expliquer l'hétérogénéité du phénotype et l'étiologie complexe du SGT. Cette base génétique est semblable à celle d'autres troubles psychiatriques, comme la schizophrénie et le trouble déficit de l'attention avec hyperactivité (TDAH). (41,46)

Une seconde approche a consisté à caractériser des anomalies chromosomiques visibles au caryotype ou par des techniques de cytogénétique dans des cas sporadiques de SGT. Ces études ont également permis de proposer plusieurs régions chromosomiques candidates. (41,46) Une étude (61) a proposé le gène SLITRK1 (SLIT and NTRK-like family, member 1) comme responsable du SGT chez un petit nombre de patients : Abelson et al. ont d'abord identifié une inversion de novo sur le bras long du chromosome 13 chez un enfant avec un SGT. Le gène SLITRK1, membre d'une famille de gènes impliqués dans les processus de formation et de repousse des dendrites, est localisé à proximité des points de cassure de l'inversion. Une mutation ponctuelle de ce gène, entraînant un décalage du cadre de lecture et une protéine déficiente, a par la suite été identifiée chez un second patient avec SGT et sa mère, atteinte de trichotillomanie. L'expression de SLITRK1 étant très répandue dans le cerveau pendant la période de développement, ces données renforcent l'hypothèse selon laquelle des troubles de développement, liés plus particulièrement à l'établissement des connexions entre neurones, pourraient être une cause physiopathologique du SGT. Néanmoins, plusieurs autres études n'ont pas pu confirmer l'implication réelle du gène SLITRK1 dans de larges cohortes et le rôle de celui-ci dans le SGT reste donc controversé. (41,46,62–64)

La dernière approche visant à caractériser les gènes en cause dans le SGT a consisté à réaliser des études d'association pour identifier des gènes de susceptibilité (dans l'hypothèse d'une hérédité polygénique où l'association de variants fréquents favorise la survenue de la maladie). Des gènes candidats, dont les récepteurs à la dopamine et des gènes impliqués dans le métabolisme de la dopamine, ont plus particulièrement été étudiés. Seuls deux gènes ont été associés de manière significative avec le SGT : les gènes DRD4, codant pour un récepteur à la dopamine, et MAOA, codant pour la monoamine oxydase A et localisé sur le chromosome X. (41,46,65)

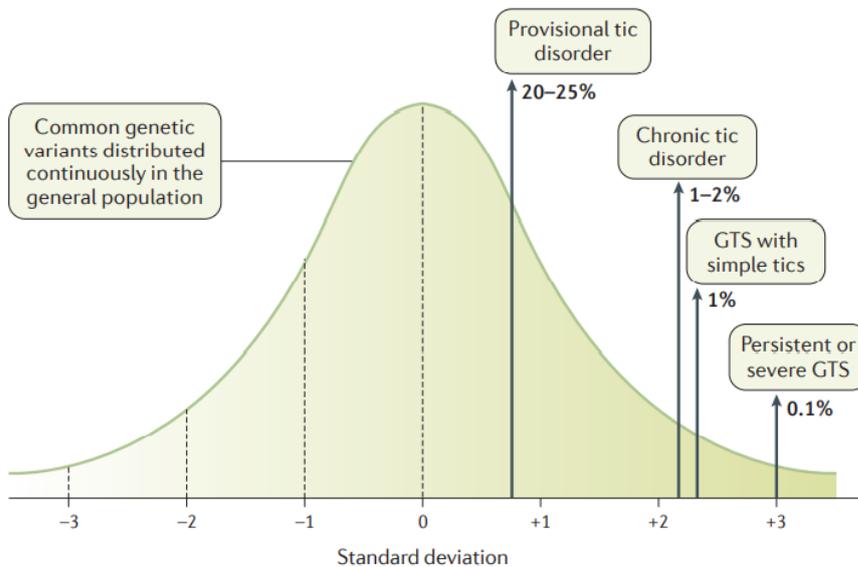


Figure 15: Architecture génétique du SGT, d'après Robertson et al. 2017

La figure 15 représente le modèle de risque polygénique, selon lequel le risque génétique survient à partir d'une charge cumulative de centaines de variants génétiques. Chaque individu dans la population générale a un certain degré de risque génétique, mais ne développe des symptômes que lorsqu'un seuil de risque est dépassé. Sous cette hypothèse, les mêmes facteurs de risque génétiques pourraient contribuer au développement de chacun des tics, avec une charge plus élevée de variants pathologiques entraînant une maladie plus grave ou persistante. Le SGT pourrait résulter de niveaux élevés de risque polygénique.

#### 2.2.3.4. **Résumé sur les mécanismes impliqués**

Le SGT est un trouble neurodéveloppemental dont l'étiologie et les mécanismes précis ne sont pas complètement déterminés. L'origine polygénique avec facteurs environnementaux et immunologiques favorisant est probablement la principale étiologie. Le cortex, et plus particulièrement le système des ganglions de la base, sont les deux principaux systèmes impliqués dans la physiopathologie du SGT (41,46).

Il est possible d'émettre deux hypothèses physiopathologiques sur l'origine du syndrome :

- Il s'agirait d'une anomalie du développement au sein de ces systèmes qui serait à l'origine de dysfonctionnements d'activités neuronales et qui entraîneraient la production des symptômes. L'existence d'anomalies de maturation des projections

corticostriatales chez ces patients peut être supposée. Ces anomalies de maturation pourrait s'exprimer de deux façons : soit par une perte de la sélectivité des projections, soit par une modification quantitative de l'importance de certaines projections.

- La diversité des symptômes présents dans le SGT serait due à l'étendue des territoires fonctionnels touchés par ce même dysfonctionnement au sein des ganglions de la base. Ce dysfonctionnement pourrait être le résultat d'un mauvais contrôle des mécanismes inhibiteurs locaux au sein de ganglions de la base et plus particulièrement au sein du striatum.

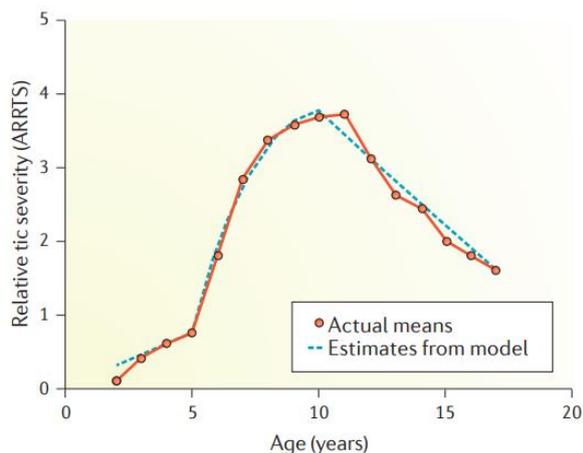
#### **2.2.4. Epidémiologie du SGT**

Le Syndrome de Gilles de la Tourette était considéré comme une maladie rare jusque dans les années 1990 lorsque Comings et al ont rapporté une prévalence d'environ 1% avec un ratio homme femme à 3-4/1. (66) Cette prévalence varie selon la population étudiée. La prévalence estimée dans le DSM-5 (12) varie entre 3 et 8 pour 1 000 chez les enfants d'âge scolaire et la fréquence de cas identifiés serait plus faible chez les Afro-Américains et chez les Hispano-Américains, probablement suite à un défaut d'accès aux soins (12).

Ce syndrome est généralement diagnostiqué chez des patients âgés de 2 à 15 ans avec un début des troubles en moyenne entre 5 et 7 ans et une sévérité maximale vers 10-12 ans puis une amélioration tout au long de l'adolescence. Les tics peuvent persister à l'âge adulte et les cas les plus graves et les plus invalidants sont ceux qui persistent après 18 ans. Ce qui explique pourquoi les études épidémiologiques sont conduites préférentiellement chez des enfants et pourquoi l'âge est important lors de l'interprétation des résultats. (66,67)

Une rémission complète des tics moteurs et des tics vocaux peut survenir à l'âge adulte, mais les estimations varient considérablement d'une étude à l'autre, avec un taux de rémission allant de 30 à 50%. (68,69)

La figure 16 montre l'évolution de la sévérité des tics dans le Syndrome de Gilles de la Tourette en fonction de l'âge, d'après Leckman et al. 1998. (68)



**Course of tic severity in Gilles de la Tourette syndrome.** Plot of average tic severity in a cohort of 36 children 1–18 years of age with Gilles de la Tourette syndrome (GTS). The Annual Rating of Relative Tic Severity (ARRTS) is a scale that is rated by the parent, which uses a six-point ordinal scale ranging from the absence of tics (0 points) to most severe tics (6 points). Similar data are also available from an independent cohort<sup>128</sup>. From REF. 129; reproduced with permission from Pediatrics, Vol. 102, Pages 14–19, Copyright © 1998 by the AAP.

Figure 16 Evolution de la sévérité des tics dans le Syndrome de Gilles de la Tourette, d'après Leckman et al. 1998

### 2.2.5. Classification du SGT

Le syndrome de Gilles de la Tourette est classé dans le DSM depuis sa troisième édition en 1978.

Dans le DSM-5 il s'agit d'un trouble moteur classé parmi les tics. Il appartient aux troubles neurodéveloppementaux comme le handicap psychique, les troubles du spectre de l'autisme, les troubles spécifiques des apprentissages et les troubles déficits de l'attention/hyperactivité.

(11)

Le tableau 8 représente les différents tics selon le DSM-5.

Tableau 8 Critères diagnostiques du DSM-5 pour les différents tics

<b>Syndrome de Gilles de la Tourette</b>	<b>Tics moteurs ou vocaux persistants (chroniques)</b>	<b>Tics provisoires</b>
--	--	-------------------------

<p>A/ Présence de tics moteurs multiples et d'un ou plusieurs tics vocaux, à un moment quelconque au cours de l'évolution de la maladie mais pas nécessairement de façon simultanée.</p> <p>B/ La fréquence des tics peut croître et décroître mais ils persistent depuis plus d'une année après leur première apparition.</p> <p>C/ Le début est avant l'âge de 18 ans.</p> <p>D/ La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple cocaïne) ou à une autre affection médicale (par exemple encéphalite virale, maladie de Huntington)</p>	<p>A/ Présence soit de tics moteurs soit de tics vocaux, uniques ou multiples, au cours de la maladie, mais pas à la fois moteurs et vocaux.</p> <p>B/ La fréquence des tics peut croître et décroître mais ils persistent depuis plus d'une année après leur première apparition.</p> <p>C/ Le début est avant l'âge de 18 ans.</p> <p>D/ La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple cocaïne) ou à une autre affection médicale (par exemple encéphalite virale, maladie de Huntington)</p> <p>E/ Les critères du syndrome de Gilles de la Tourette n'ont jamais été remplis.</p>	<p>A/ Tics moteurs et/ou vocaux uniques ou multiples.</p> <p>B/ Les tics sont présents depuis moins d'une année après leur première apparition.</p> <p>C/ Le début est avant l'âge de 18 ans.</p> <p>D/ La perturbation n'est pas imputable aux effets physiologiques d'une substance (par exemple cocaïne) ou à une autre affection médicale (par exemple encéphalite virale, maladie de Huntington)</p> <p>E/ Les critères du syndrome de Gilles de la Tourette n'ont jamais été remplis, ni ceux des tics moteurs ou vocaux persistants (chroniques).</p>
--	--	--

Le tableau 9 est un résumé des différences diagnostiques entre SGT, tics chroniques et tics transitoires. (70)

Tableau 9 Résumé des différences diagnostiques entre SGT, tics chroniques et tics transitoires, d'après Cavanna et al. 2018

Tics	Tics moteurs	Tics vocaux	Tics chroniques
SGT	Au moins 2	Au moins 1	Oui
Tic moteur persistant	Au moins 1	Non	Oui
Tic vocal persistant	Non	Au moins 1	Oui
Tic provisoire	Non / au moins 1	Non / au moins 1	Non

### 2.2.6. Diagnostic / Clinique du SGT

Le diagnostic du syndrome de Gilles de la Tourette est strictement clinique.

#### 2.2.6.1. Tics moteurs dans le SGT(45)

Les tics moteurs du SGT sont des mouvements anormaux concernant au début les muscles du visage (régions péri-oculaire et péri-buccale) et s'étendant progressivement vers la région cervicale, ainsi que les épaules, les jambes et le tronc (la progression est descendante).

Les tics sont variés d'un patient à l'autre mais aussi pour un même patient chez qui l'intensité et la topographie des zones musculaires atteintes peuvent varier. Parfois ils sont très sévères au point de faire tomber le patient de sa chaise.

Ils peuvent disparaître pendant le sommeil. Pendant la journée ils persistent indépendamment de la présence ou non de l'entourage du patient.

Ils sont généralement bilatéraux mais peuvent parfois être plus prononcés d'un côté. Ils peuvent parfois avoir une signification obscène.

Ils se manifestent aussi par des grimaces et des froncements de front. Le tableau clinique peut se compléter par une mimique exacerbée avec des clignements des yeux qui constituent le symptôme le plus fréquent au début. Peuvent apparaître, associés aux grimaces et aux plissements du front, un tremblement des narines, une morsure de lèvres, une protrusion de la langue, des signes de la tête, une torsion du cou, un balancement de la tête et des bras, les poings fermés, des sauts, des haussements d'épaule, une torsion du tronc, des hoquets, des

gémissements, un bâillement, un reniflement, un raclement de la voix, le patient montre ses dents.

On peut parfois noter des blessures voire un décollement de la rétine dans les cas de tics sévères.

Ces mouvements anormaux peuvent être le seul symptôme du syndrome pendant des années.

#### **2.2.6.2. Tics vocaux dans le SGT (45)**

Le deuxième symptôme qui apparaît est, l'émission de sons inarticulés (tics vocaux).

Ces tics vocaux apparaissent généralement à l'acmé des tics moteurs et se caractérisent par l'émission de sons ressemblant à un aboiement ou à un rugissement. Ils progressent vers des sons de plus en plus articulés, des sons monosyllabiques jusqu'à des phrases complètes. Au degré maximal, on peut constater des cris compulsifs d'obscénités (coprolalie).

Il faut noter que la coprolalie, manifestation quasi pathognomonique de la maladie de Gilles de la Tourette, n'existe cependant que dans moins de 20% des cas. De surcroît certains patients essaient de cacher la coprolalie en changeant de ton ou en toussant, d'autres se retirent de la vie sociale, s'isolent et mènent une vie recluse. Par ailleurs la coprolalie mentale (compulsion de penser des obscénités) est plus fréquente dans la pratique que la coprolalie comme tic vocal.

Il est rare que les tics vocaux précèdent les tics moteurs multiples. Parfois ils sont présents de façon simultanée.

Les échophénomènes consistent en la répétition compulsive de mots prononcés par d'autres (écholalie) ou par le patient lui-même (pallilalie) ou consistent aussi en l'imitation compulsive de mouvements (échokinésie), de gestes (échopraxie) de personnes de l'entourage.

Le patient pousse des cris très perturbants pour son entourage. Parfois les muscles du larynx sont atteints, le patient émet alors des sons expiratoires : ah, euh.

Les mots et les phrases obscènes sont proférés à voix haute sous forme de vociférations et de cris.

L'écriture du patient peut être illisible à cause des mouvements anormaux, mais en aucun cas il existe des écrits compulsifs obscènes.

### 2.2.6.3. Synthèse sur la clinique du Syndrome de Gilles de la Tourette (45)

Le tableau 10 représente une synthèse sur la clinique du syndrome de Gilles de la Tourette.

Tableau 10: Synthèse clinique du Syndrome de Gilles de la Tourette, d'après Tribolet et al.

<b>Tics généralisés</b>	<p>Premiers symptômes de la maladie.</p> <p>Atteinte des muscles de la face au début des troubles.</p> <p>Progression descendante vers la région cervicale, les épaules, les bras, les mains, le tronc.</p> <p>Le larynx est parfois concerné.</p> <p>Souvent bilatéraux. Parfois signification obscène.</p> <p>Diminution ou disparition lors du sommeil.</p>
<b>Tics vocaux</b>	<p>Au début : émission de sons inarticulés, cris, aboiements, mots monosyllabiques obscènes, puis phrases complètes obscènes (coprolalie).</p> <p>Survenue lors de l'acmé des tics moteurs.</p> <p>Disparition lors du sommeil.</p> <p>Aggravation en présence des autres.</p>
<b>Echophénomènes</b>	<p>Echolalie / Echokinésie / Echopraxie.</p>

### 2.2.7. Diagnostics différentiels du SGT

Les tics doivent être distingués d'autres troubles du mouvement comme les stéréotypies, la chorée, les myoclonies et les dyskinésies ; qui peuvent être liés à des troubles envahissants du développement, un retard mental, une paralysie cérébrale, des troubles psychomoteurs d'origine médicamenteuse ou à d'autres maladies neurologiques, telles que la maladie

Huntington, la maladie de Parkinson, ou la maladie de Wilson. Ces pathologies sont très rares chez les enfants et les adolescents, mais doivent être éliminées, en particulier chez les adultes. Le diagnostic différentiel doit également distinguer les tics des troubles du mouvement dissociatifs et des comportements compulsifs. Certains de ces troubles du mouvement sont détaillés dans le tableau 11. Le diagnostic différentiel du syndrome de Gilles de la Tourette comprend également les tics transitoires, les tics moteurs ou vocaux persistants (71,72).

Tableau 11 : Différents troubles du mouvement

<b>Mouvements</b>	<b>Symptômes</b>	<b>Etiologies</b>
<b>Tics</b>	Mouvements soudains, rapides, récurrents, non rythmiques, involontaires, parfois précédés de sensation prémonitoire, renforcés par le stress, suppressibles temporairement.	Syndrome de Gilles de la Tourette Tics persistants Tics transitoires
<b>Stéréotypies</b>	Mouvements stéréotypés affectant souvent les bras, les mains, le tronc. Mouvements instables et intermittents. Commencent tôt dans la vie. Vécus comme agréables.	Troubles du spectre de l'autisme. Déficience intellectuelle
<b>Tremblements</b>	Mouvements involontaires, rythmiques.	Infections Iatrogénie Tremblements essentiels Maladie de Parkinson
<b>Athétose</b>	Mouvements involontaires, continus. Plus lents que les tics. Touchent souvent les mains et les pieds.	Iatrogénie
<b>Chorées</b>	Mouvement brusque, aléatoire, anarchique, souvent à type de rotation ou de flexion/extension, non stéréotypé, arythmique, sans finalité, touchant des territoires variés (visage, cou, tronc, membres), présent au repos et à l'action, survenant sur un fond d'hypotonie.	Maladie de Huntington Autres chorées : vasculaires, iatrogènes, infectieuses, métaboliques, inflammatoires...

<b>Akathisies</b>	Sensation d'agitation volontaire, avec un état de nervosité.	latrogénie.
<b>Dystonie</b>	Contraction musculaire involontaire, prolongée, responsable d'une posture anormale et/ou de mouvements répétitifs, aggravée par les mouvements et habituellement stéréotypée	latrogénie Maladie de Wilson
<b>Myoclonies</b>	Secousses musculaires brusques, prenant leur origine au niveau du système nerveux central. Elles peuvent être segmentaires (focales ou multifocales) ou généralisées, isolées (arythmiques) ou répétitives (rythmiques, pouvant donner l'impression d'un tremblement, mais irrégulier).	Encéphalopathie latrogénie Maladie neurodégénérative (maladie de Creutzfeldt Jacob) Epilepsie

### 2.2.8. Evaluation du SGT (échelles)

La sévérité des tics peut varier énormément d'un individu à l'autre et chez le même individu selon le cadre, l'activité et l'âge mais également parce que de nombreuses personnes atteintes de SGT peuvent supprimer leurs symptômes pendant de courtes périodes. Une mesure objective est donc importante. À cette fin, une gamme d'échelles d'évaluation clinique a été développée et sont représentées dans le tableau 12.

L'échelle de gravité globale des tics de Yale (Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)) est l'outil d'évaluation le plus utilisé. Elle enregistre le répertoire actuel de tics de l'individu et permet une cotation de ces tics. C'est l'instrument de référence dans les études cliniques portant sur les tics.

Le Motor tic, Obsessions and compulsions, Vocal tic Evaluation Survey (MOVES) est une autre échelle d'auto-évaluation qui permet d'évaluer la gravité des tics et des phénomènes sensoriels associés observés dans le SGT. Il existe une version française validée (73).

Tableau 12: Echelles d'évaluation clinique dans le SGT, d'après Robertson et al. 2017

Echelle	Mesures	Commentaires
<b>Tics et caractéristiques du SGT</b>		
<p><b>Yale Global Tics Severity Rating Scale (YGTSS)</b></p>	<p>Gravité des tics (50 points sur 100) et conséquences des tics (50 points sur 100) la semaine précédente.</p>	<p>Gold-standard pour évaluer la sévérité des tics. Echelle la plus utilisée. Estime la sévérité des tics selon le nombre, la fréquence, l'intensité, la complexité et les conséquences des tics. Le score total allant de 0 à 100, rapporté par le clinicien.</p>
<p><b>Hopkins Motor and Vocal Tic Scale (HMVTS)</b></p>	<p>Présence, type et sévérité du tic en utilisant une échelle visuelle analogique (score allant de 0 à 10).</p>	<p>Evaluation simple, précise et complexe, utilisable par un clinicien ou un parent.</p>
<p><b>Parent Tic Questionnaire (PTQ)</b></p>	<p>Conçue pour une utilisation chez les enfants et les adolescents. Les parents évaluent le nombre de tics à partir d'une liste de 14 tics communs, présents la semaine précédente. Fréquence et intensité sont notées sur une échelle de 4 points (0 = tic non présent ; 8 = tics constants et intenses)</p>	<p>Utilisée pour les jeunes enfants. Surtout aux Etats-Unis.</p>
<p><b>National Hospital Interview Schedule (NHIS)</b></p>	<p>Données sur les tics, TOC, TDAH, antécédents familiaux, physiques et santé psychologique et toxicomanie.</p>	<p>Trop longue et détaillée pour une utilisation régulière en pratique. Nécessité d'être formé.</p>
<p><b>Motor tic, Obsessions and compulsions, Vocal tic Evaluation Scale (MOVES)</b></p>	<p>Concerne les tics moteurs et vocaux, les obsessions et compulsions. Auto-questionnaire basé sur 16 questions qui</p>	<p>Bonne corrélation avec la YGTSS. Utilisable pour des études épidémiologiques. Version française validée.</p>

	gènèrent 5 sous échelles (notées de 0 à 3)	
<b>Diagnostic Confidence Index</b>	Système de notation allant de 0 à 100 basé sur la présence de symptômes positifs (coprolalie, échophénomènes, évolution, sensations prémonitoires, soulagement...) et de symptômes négatifs (absence de problèmes médicaux qui pourraient causer les tics...)	Effectuée par un clinicien.
<b>Modified Rush Video-based Rating Scale</b>	Echelle et protocole vidéo associés à un système de notation allant de 0 à 4 sur 5 catégories de tics et sur le handicap noté de 0 à 20.	
<b>Sensations prémonitoires</b>		
<b>Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS)</b>	Echelle brève, contenant 10 descriptions des sensations prémonitoires. La sévérité de ces sensations est notée sur une échelle de 4 points allant de 1 à (pas du tout vrai) à 4 (tout à fait vrai).	Auto-questionnaire chez les patients jeunes et les adultes.
<b>University of São Paulo Sensory Phenomena Scale</b>	Mesure les expériences sensorielles déclenchées à l'extérieur et les perceptions internes. Gravité évaluée par une échelle de 6 points (score maximal de 15)	Effectuée par un clinicien. Bonne corrélation avec la PUTS.
<b>Comorbidités et symptômes</b>		
<b>Y-BOCS (Yale-Brown Obsessive–Compulsive Scale) ou C Y-BOCS (Children’s Yale Brown</b>	TOC actuels ou passés	Effectuée par un clinicien

<b>Obsessive– Compulsive Scale)</b>		
<b>Leyton Obsessional Inventory (LOI) short questionnaire form</b>	Symptomatologie obsessionnelle et compulsive	Auto questionnaire
<b>Maudsley Obsessive Compulsive Inventory (MOCI)</b>	Symptomatologie obsessionnelle et compulsive	Auto questionnaire de 30 items dans 4 sous-groupes
<b>The Obsessive– Compulsive Inventory (OCI)</b>	Concerne les TOC. Auto évaluation composée de 42 éléments pour lesquels les patients sont invités à évaluer la présence de leurs symptômes au cours du mois précédent sur une échelle de 5 points.	Il existe une version courte (OCI-R) composée de 18 items.
<b>Swanson, Noland and Pelham-IV (MTA SNAP- IV) Scale</b>	Symptômes de TDAH et de trouble oppositionnel avec provocation.	Auto évaluation, ou remplie par le parent ou le professeur.
<b>Conners ADHD Rating Scales</b>	Symptômes de TDAH chez les enfants ou les adultes	Auto évaluation, ou remplie par le parent ou le professeur.

### 2.2.9. Impact du SGT sur la qualité de vie

La qualité de vie est une construction multidimensionnelle et comprend des domaines de fonctionnement non liés à la santé et liés à la santé (health related quality of life = HR-QoL).

La qualité de vie liée à la santé se réfère à la perception physique, mentale et sociale des effets d'une maladie au fil du temps (74).

Les patients atteints de SGT ont une moins bonne qualité de vie que la population générale.

En effet, la première étude s'intéressant à la qualité de vie des patients atteints du SGT date de 2001 avec Elstner et al. (75) et concerne une population de 103 patients atteints de SGT.

Ils ont tous participé à un entretien semi-dirigé portant sur la qualité de vie (physique, psychologique, sociale, quotidienne et cognitive) et 90 remplissaient des questionnaires évaluant la gravité des tics ainsi que la présence de comorbidités (dépression, d'anxiété et de comportements obsessionnels-compulsifs). La qualité de vie était mesurée avec la Medical Outcomes Study 36-Item Short-Form Health Survey (SF-36) et la Quality of Life Assessment Schedule (QOLAS). Cette étude a montré une atténuation de la qualité de vie chez ces patients. Les facteurs qui l'influençaient, étaient la présence de comorbidités, la gravité des tics et le fait d'être sans emploi. Les tics moteurs étaient considérés comme gênants quand ils entraînaient des conséquences physiques. 35% des patients mentionnaient être gênés par leurs tics vocaux. Seulement 7% étaient gênés par la coprolalie alors que 31% des patients inclus en avaient. 71% des participants de l'étude se disaient heureux en mariage et soutenus par leur famille. Les autres participants (29%) ont mentionné leurs difficultés à accepter leur syndrome, leur incapacité à en parler, la présence de tensions dans leurs relations avec leur pairs et leurs difficultés à se faire un réseau social (75,76).

Aujourd'hui d'autres études ont confirmé les résultats d'Elsner et al. (74,75,77-79)

L'impact du SGT sur la qualité de vie des patients est variable, selon les individus et chez un même individu en fonction de son âge et de l'évolution de la maladie. Les patients avec un SGT pur ont une qualité de vie plus agréable que les patients avec un SGT avec comorbidités (74,75). Certains s'adaptent plus facilement que d'autres, en utilisant certaines capacités comme la créativité ou l'humour, ou en se concentrant sur d'autres activités (loisirs, sports, activités académiques ou artistiques). Cependant, chez les personnes atteintes de formes sévères de la maladie et/ou avec des comorbidités graves, l'impact sur la vie quotidienne est important.

La qualité de vie des patients avec un SGT peut varier au cours de leur vie, chez les enfants, l'impact est plus fort en cas de TDAH associé ou de tics sévères alors que chez les adultes, l'impact est plus important en cas d'anxiété comorbide ou dépression (79,80).

L'impact du SGT sur la qualité de vie des patients concerne plusieurs domaines comme la scolarité, la vie professionnelle, les capacités d'indépendance, les relations interpersonnelles...

Afin d'évaluer de manière objective la qualité de vie des patients avec un SGT, une échelle spécifique a été développée : la Gilles de la Tourette Syndrom – Quality of Life scale (GST-QOL) qui permet une évaluation des différents domaines de qualité de vie impactés par la maladie. Ces domaines sont représentés dans la figure 17.

Il est donc essentiel de traiter les tics et les comorbidités et d'aider le patient à acquérir de meilleures stratégies d'adaptation (78,80,81).

Par exemple, l'agitation peut faire partie des tics ou être due au TDAH voire aux deux. La coprolalie et les comportements perturbateurs peuvent très bien entraîner des conséquences négatives telles que des mesures disciplinaires chez les enfants ou la stigmatisation et la gêne sociale chez les adultes. À cet égard, des environnements favorables et des conseils préventifs sont indiqués pour surmonter les défis auxquels sont confrontés les personnes atteintes de SGT. L'éducation des professionnels de la santé et d'autres professionnels ainsi que la mise en œuvre de programmes de sensibilisation communautaire sont nécessaires, parallèlement à la recherche. Il est donc important de prendre en compte la qualité de vie des patients atteints de SGT tant sur le plan diagnostique que sur le plan thérapeutique.(41,77)

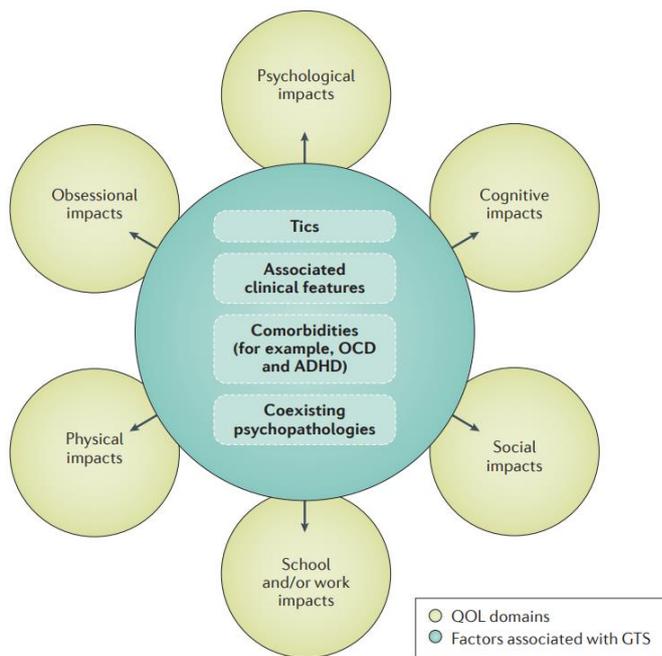


Figure 17: Différents domaines de qualité de vie (QOL) impactés par le SGT, d'après Robertson et al. 2017

La figure 18 montre les différents domaines et items évalués par la GTS-QOL.

Domains and items of the disease-specific Gilles de la Tourette Syndrome-Quality of Life scale (GTS-QOL)

Domain	Items
Psychological	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Anxiety</li> <li>- Depressed mood</li> <li>- Difficulty seeing friends</li> <li>- Frustration</li> <li>- Lack of control over own life</li> <li>- Lack of self-confidence</li> <li>- Lack of social support</li> <li>- Loneliness/isolation</li> <li>- Mood switches</li> <li>- Restlessness</li> <li>- Temper discontrol</li> </ul>
Physical/ADL	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Difficulty in activities of daily living</li> <li>- Difficulty taking part in social activities</li> <li>- Embarrassing gestures</li> <li>- Involuntary swearing</li> <li>- Movement discontrol</li> <li>- Pain or injuries</li> <li>- Phonic tics</li> </ul>
Obsessive-compulsive	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Concerns about poor health</li> <li>- Copying people</li> <li>- Repeating actions</li> <li>- Repeating words</li> <li>- Unpleasant thoughts</li> </ul>
Cognitive	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Difficulty concentrating</li> <li>- Difficulty finishing tasks</li> <li>- Losing important things</li> <li>- Memory problems</li> </ul>

Figure 18 : Domaines de qualité de vie évalués par la GTS-QOL, d'après Cavanna et al, 2008

### **2.2.10. Traitements du SGT**

La stratégie thérapeutique dans la prise en charge des patients avec un SGT, doit prendre en compte la gravité des tics et leurs effets sur le fonctionnement global de l'individu (qualité de vie notamment). Les comorbidités peuvent être plus problématiques que les tics eux-mêmes.

Dans un premier temps, lorsque les tics sont considérés comme légers et qu'ils n'altèrent pas le fonctionnement social de l'individu, la psychoéducation (du patient, des parents, des enseignants et des pairs) est à privilégier. Les stratégies d'adaptation qui en résultent sont souvent suffisantes.

Si les tics sont plus invalidants, les thérapies comportementales représentent le traitement de première intention. Mais le nombre limité de thérapeutes formés et la nécessité d'une prise en charge régulière et engagée constituent les limites de ces interventions.

Les traitements médicamenteux sont recommandés en seconde intention, alors que des approches expérimentales comme la stimulation cérébrale profonde, sont réservés aux cas les plus sévères réfractaires aux traitements pharmacologiques.

Les traitements associant médicaments et thérapies comportementales semblent avoir une action synergique. (41)

La figure 19 illustre l'arbre décisionnel dans la prise en charge des patients avec un SGT.

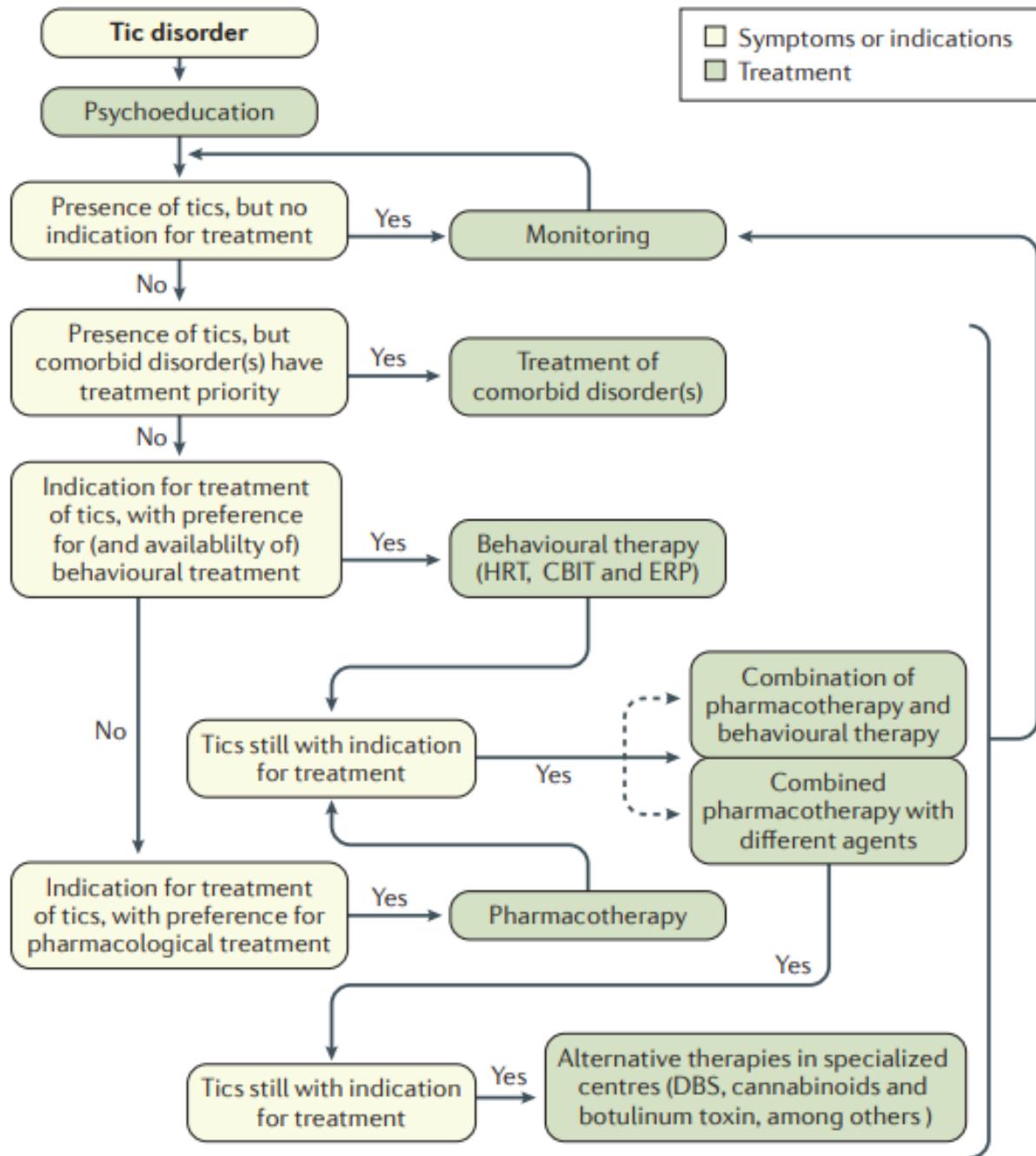


Figure 19: Arbre décisionnel dans la prise en charge du SGT, d'après Roessner et al. 2011

### 2.2.10.1. Thérapies comportementales dans le SGT

Le tableau 13 résume les différentes thérapies comportementales utilisées dans le traitement du SGT en première intention.

Tableau 13:Thérapies comportementales utilisées dans le SGT, d'après Robertson et al, 2017.

<b>Thérapie d'inversion d'habitude (TIH)</b>
<p>Cette thérapie comprend 3 parties principales :</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Sensibilisation : remarquer les sensations prémonitoires ou l'apparition de tics cibles.</li><li>- Réponse concurrente : apprentissage d'une action incompatible avec le tic cible.</li><li>- Soutien : soutien social, renforcement positif des réponses concurrentes.</li></ul> <p>Ces stratégies thérapeutiques visent à réduire la fréquence des tics et/ou leur gravité et sont basées sur l'évaluation des facteurs contextuels qui augmentent de manière fiable les tics et réactions aux tics qui peuvent les renforcer.</p>
<b>Intervention comportementale globale pour les tics</b>
<p>C'est une combinaison de TIH, d'interventions fonctionnelles, d'entraînement à la relaxation, de psychoéducation au SGT et de récompense pour améliorer la compliance au traitement. Elle est efficace et recommandée en première ligne.</p>
<b>Prévention des expositions et des réponses</b>
<p>C'est une technique qui encourage le patient à ressentir pleinement les envies de tic tout en supprimant activement les tics pendant les séances thérapeutiques. Elle se concentre sur tous les tics en même temps que les autres thérapies comportementales sus-situées traitent les tics de manière séquentielle.</p>

### **2.2.10.2. Traitements médicamenteux dans le SGT**

Lorsque les thérapies comportementales sont inefficaces, non adaptées, indisponibles ou selon le souhait du patient, un traitement médicamenteux peut être proposé. Il s'agit d'un traitement symptomatique, non curatif. Il s'agit de traitements de fond, à prendre de manière régulière sur des périodes de plusieurs mois au minimum (82).

Les recommandations européennes, canadiennes et américaines suggèrent que la psychopharmacothérapie spécifique aux tics devrait être prise en compte lorsque les tics causent de la douleur ou des blessures, et des problèmes émotionnels et/ou des difficultés fonctionnelles (par exemple, nuire à la réussite scolaire). Bien que ces directives soient en place, le choix du traitement psychopharmacologique des tics est encore souvent basé sur l'expérience personnelle. Les obstacles au développement d'un algorithme d'une prise en charge médicamenteuse consensuelle sont : l'évolution de la maladie et la présence de troubles comorbides pouvant influencer la sévérité du tic. Les doses requises, le temps de réponse et l'efficacité sont très variables, ce qui ne permet pas de décider quand et comment traiter les tics. (41,83–85)

En cas de non réponse à un traitement psychopharmacologique, le changement vers une autre classe médicamenteuse ou la combinaison de deux molécules permettra en général une amélioration symptomatique.

En ce qui concerne les comorbidités, les pratiques de prescriptions répondent à la prise en charge de ces comorbidités indépendamment du SGT. Il est indispensable de les traiter.

Le but du traitement psychopharmacologique est d'améliorer les tics et le fonctionnement global du patient dès que possible et avec un minimum d'effets indésirables. En moyenne ces médicaments réduisent les tics de 25 à 70% selon la dose, en 2 à 4 semaines (41). Les buts fixés doivent être réalistes, la Haute Autorité de Santé (HAS) recommande une diminution des tics que nous visons à 30-50%. Dans le cas contraire, une auto- et sur-médication est souvent

observée dans le but d'« éradiquer » les tics, ceci au prix d'effets indésirables importants, notamment une majoration des tics, parfois.

### **Traitements bloqueurs des récepteurs de la dopamine**

Dans son « Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) Syndrome Gilles de la Tourette » d'octobre 2016, la HAS donne des recommandations quant au traitement pharmacologique en cas de SGT ; nous allons les développer dans le paragraphe suivant (82).

Historiquement, le traitement des tics est basé sur l'utilisation des antagonistes des récepteurs dopaminergiques (neuroleptiques), en premier lieu l'halopéridol (Haldol®). Parmi les antipsychotiques classiques (en raison de leur affinité particulière pour les récepteurs dopaminergiques D2), le pimozide (Orap®) semble être aussi efficace que l'halopéridol avec moins d'effets secondaires, notamment en termes de sédation et prise de poids, ainsi que la survenue de syndromes extrapyramidaux.

Plus récemment, l'avènement des antipsychotiques atypiques, grâce à un blocage moins puissant des récepteurs D2, a permis de réduire le risque de syndrome parkinsonien et de dyskinésies tardives.

Parmi ceux-ci, la rispéridone offre le meilleur niveau de preuve, mais les effets secondaires métaboliques de ce traitement (prise poids, hyperglycémie, troubles lipidiques et hyperprolactinémie) sont importants et à surveiller.

L'aripiprazole (Abilify®), agoniste partiel des récepteurs D2 et 5-HT1-A et antagoniste des récepteurs 5-HT2-A est efficace sur les tics et avec un profil d'effets indésirables moindre que les autres antipsychotiques atypiques.

La tétrabénazine (Xénazine®) est un dépleteur en monoamines, qui n'induit pas de dyskinésies tardives. Néanmoins, son utilisation est limitée par une sédation importante et un risque de dépression élevé, et ne constitue qu'une molécule de troisième choix.

Concernant les syndromes extrapyramidaux et dyskinésies tardives suite à l'utilisation de neuroleptiques ; les doses utilisées dans le traitement des tics sont dans l'immense majorité des cas très inférieures à celles utilisées dans le traitement des psychoses, ce qui limite potentiellement la survenue de ce type d'effets indésirables.

Il y a très peu de syndromes extrapyramidaux et de dyskinésies tardives chez les mineurs, d'où la question de savoir si le SGT « protégerait » contre ce type d'effets indésirables. Pour l'instant, les études rigoureuses pour trancher cette question manquent.

Les sondages ont révélé que les antipsychotiques les plus couramment utilisés pour traiter les tics étaient la rispéridone et aripiprazole.

### **Autres traitements médicamenteux du SGT**

Un autre groupe de molécules utilisées depuis plusieurs décennies sont les agonistes des récepteurs alpha2, dont la clonidine (Catapressan®). Cette molécule a été évaluée dans des essais cliniques contrôlés et classée efficace dans le traitement des tics. Son efficacité est généralement nettement inférieure à celle des neuroleptiques. Ainsi, son intérêt se situerait plutôt dans le traitement des troubles comportementaux (en particulier l'hyperactivité) que des tics à proprement parler.

La place des agents alternatifs, demeure notamment dans les cas réfractaires aux thérapeutiques classiques.

Des injections locales de toxine botulique peuvent être un traitement efficace pour la colonne cervicale et les tics phoniques, sans effets indésirables systémiques (86).

De plus, de nombreuses autres molécules ont été testées ou sont en cours d'essai, bien qu'aucun de ces agents n'ait fait l'objet d'essais contrôlés de grande puissance. Il s'agit par exemple des cannabinoïdes, de certains antiépileptiques (topiramate, carbamazépine, clonazepam et levetiracetam), du baclofen, de la naloxone et la naltrexone, de certains

inhibiteurs calciques (verapamil, nifedipine et flunarizine), du metoclopramide, de l'ondansetron, du propranolol, des acides gras omega-3 (41,87,88).

### **2.2.10.3. Stimulation cérébrale profonde**

La stimulation cérébrale profonde (DBS pour Deep Brain Stimulation) est réservée aux patients avec un SGT sévère, résistant aux traitements classiques.

Cette technique correspond au traitement des tics par la modulation de l'activité neuronale dans des réseaux cérébraux spécifiques en utilisant un courant électrique haute fréquence délivré par un implant de minuscules électrodes connectées à un neuropacemaker. Cela pourrait être une option pour certains patients atteints de SGT mais le manque de publications, l'hétérogénéité des résultats et le manque de consensus sur la cible cérébrale optimale soulignent le fait que la DBS pour le traitement du SGT n'est pas encore établi (41).

### **2.2.10.4. Synthèse sur les différents traitements du SGT**

Les différents traitements sont résumés dans le tableau 14 (41).

Tableau 14: Synthèse sur les différents traitements du SGT, adapté, d'après Robertson et al. 2017

<b>Thérapie comportementales</b>
<ul style="list-style-type: none"><li>- Thérapies d'inversion d'habitude</li><li>- Interventions comportementales globales pour les tics</li><li>- Prévention des expositions et des réponses</li></ul>
<b>Traitements psychopharmacologiques</b>
<p><u>Antipsychotiques :</u></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Typiques (neuroleptiques) haloperidol et pimozide</li><li>- Atypiques : aripiprazole, risperidone, ziprasidone, olanzapine et quetiapine</li><li>- Benzamides : sulpiride et tiapride</li><li>- Autres neuroleptiques utilisés moins fréquemment : fluphenazine, trifluoperazine, penfluridol et thioproperazine</li></ul>

Autres antagonistes dopaminergiques : tetrabenazine, piquindone et inosine

Agonistes dopaminergiques : pergolide, amantadine, selegiline et pramipexole

Agonistes  $\alpha$ 2-adrenergiques (en cas de comorbidités avec TDAH) : clonidine et guanfacine

Injections de toxines botuliques (en cas de tic simple et stable ou isolé à un groupe musculaire comme un blépharospasme par exemple)

Antiépileptiques : topiramate, carbamazépine, clonazépan et levetiracetam

Autres :

- Cannabinoïdes
- Agent du récepteur  $\gamma$ -aminobutyric acide (GABA) de type B receptor et de l'action des phenylmethylamines : baclofen (enfants seulement)
- Agents agissant sur le système endogène des opioïdes : naloxone et naltrexone
- Bloqueurs calciques : verapamil, nifedipine et flunarizine
- Antagoniste des récepteurs aux androgènes : flutamide
- Benzamide: metoclopramide (enfants seulement)
- Antagoniste sélectif sérotoninergique 5-HT3 : ondansétron
- $\beta$ -Bloqueur : propranolol
- Thérapies alternatives : omega-3 fatty acids

### **Stimulation cérébrale profonde**

Réservée pour les patients avec un SGT sévère, résistant aux traitements classiques.

### **Thérapies émergentes**

- Antagoniste des récepteurs dopaminergiques D1 : ecopipam
- Inhibiteur du transporteur vésiculaire des monoamines : Vesicular monoamine transporter type 2 (VMAT2) inhibitors: deutetrabenazine ou valbenazine
- Antagoniste des récepteurs histaminergiques H3 : AZD5213

La figure 20 est un algorithme de traitement du SGT. Les différentes alternatives thérapeutiques commencent par des méthodes comportant le moins d'effets secondaires pour

aller jusqu'à des thérapeutiques pouvant avoir des effets secondaires importants (89). La figure 21 résume les différentes molécules disponibles en France, selon la HAS.

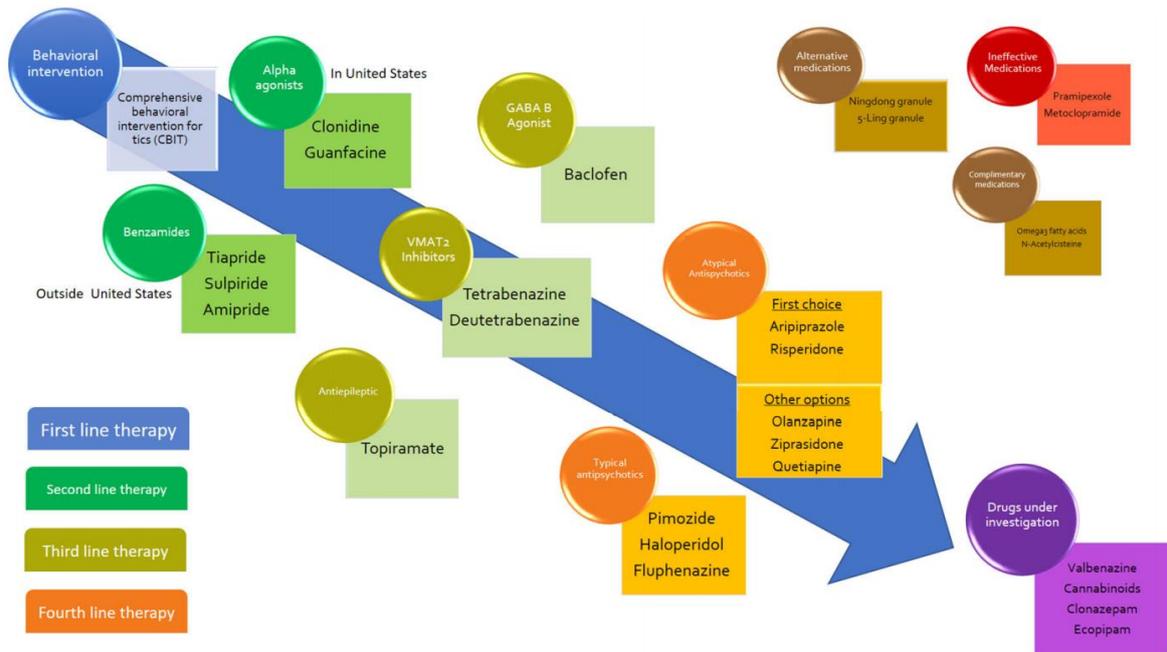


Figure 20 : Différents traitements du SGT, algorithme décisionnel, d'après Quezada et al, 2018

**Niveau de preuve :**

**Catégorie A :** niveau de preuve bon concernant l'efficacité et la tolérance à court terme basé sur au moins deux études randomisées contre placebo.

**Catégorie B :** niveau de preuve moyen concernant l'efficacité et la tolérance à court terme basé sur au moins une étude randomisée contre placebo.

**Catégorie C :** niveau de preuve minimal concernant l'efficacité et la tolérance à court terme basé sur des études ouvertes et l'expérience clinique cumulative.

<b>Neuroleptiques</b>	<b>Support empirique</b>	<b>Doses de début (mg)</b>	<b>Doses thérapeutiques (mg/jour)</b>
Halopéridol	A	0,25-0,5	1-4
Pimozide	A	0,5-1,0	2-8
Risperidone	A	0,25-0,5	1-3
Tiapride	B	50-150	150-500
Aripiprazole	B	0,5-2,5	5-10
<b>Autres</b>			
Clonidine	B	0,0025-0,05	0,1-0,3
Topiramate	B	50-100	100-200
Toxine botulique	B	30-300U/site d'injection	
Tetrabénazine	C	12,5-25	25-150
Clonazepam	C	0,1-0,2	0,5-2,0

*Figure 21: Traitements pharmacologiques disponibles en France dans le traitement des tics, d'après le PNDS SGT, 2016*

### **2.3. Syndrome de Gilles de la Tourette et comorbidités**

La majorité des patients (50 à 90%) atteints de SGT n'ont pas un SGT-pur (c'est-à-dire avec uniquement des tics), mais ont au moins une comorbidité (90). Selon les études, la prévalence des SGT purs, varie entre 8 et 14 % (91). Les types d'association sont multiples, complexes, et sont encore discutés. La synthèse des données de la littérature suggère que certaines de ces comorbidités seraient propres à la maladie (les troubles obsessionnels compulsifs (TOC), le trouble déficit de l'attention-hyperactivité (TDAH) et les comportements d'automutilation). D'autres seraient des comorbidités coexistant avec la maladie, comme les troubles anxieux, les troubles de l'humeur et les troubles de la personnalité par exemple (92).

Parfois l'impact de ces comorbidités est plus important que l'impact de la maladie de Gilles de la Tourette en elle-même. La présence de telles comorbidités prédirait l'impact de la maladie sur la qualité de vie et de manière plus importante que la sévérité des tics eux-mêmes. De plus la sévérité des tics serait corrélée à la présence de comorbidités (93).

#### **2.3.1. Comorbidités liées au SGT**

Les comorbidités liées au SGT sont celles qui présentent des similitudes cliniques et des liens génétiques définis ou supposés avec le SGT. Ces comorbidités sont le plus fréquemment associées.

Les troubles comorbides qui répondent à ces critères sont le TOC (11 à 80% des patients), le TDAH (20 à 90% des patients) et les comportements d'automutilation (15% des patients). Cela pourrait également concerner les troubles du spectre de l'autisme (6.5 à 50% des patients) et la migraine (41,94,95).

Les pathologies psychiatriques comme le TDAH et les TOC tendent à persister ou s'aggraver à l'âge adulte pour ces patients. Chez environ 20% des personnes avec un SGT, ces symptômes ont un impact négatif sur leur vie sociale, professionnelle ou scolaire (90).

#### **2.3.2. Comorbidités coexistantes au SGT**

L'origine de ces comorbidités n'a pas encore été identifiée.

Cela concerne la dépression, l'anxiété, les troubles liés à l'usage de substance, les troubles des conduites, les troubles du sommeil et les troubles des apprentissages.

La dépression affecterait 13 à 76% de tous les patients atteints de SGT (41,94,96). Les échophénomènes et coprophénomènes, les sensations prémonitoires, les troubles du sommeil, les comportements d'automutilation, les troubles des conduites, les TOC et le TDAH sont tous corrélés à la dépression. D'autres comportements ou problèmes émotionnels, tels que l'agression, les difficultés avec le contrôle de la colère, les troubles du sommeil, les comportements d'automutilation et les comportements socialement inappropriés non obscènes se produiraient à des taux plus élevés que prévu chez les personnes avec un SGT que chez les personnes atteintes de tics avec un TDAH ou un TOC. Les comportements socialement inappropriés non obscènes, par exemple, sont observés chez environ 30 à 60% des patients atteints de SGT. (41,94,97)

### **2.3.3. Troubles anxieux comorbides du SGT**

La prévalence des troubles anxieux chez les patients atteints du syndrome de Gilles de la Tourette est variable d'une étude à l'autre (67% à 2.1%, selon les études (2,3)).

Par exemple, l'étude de Comings et al.(98) de 1987, sur 246 patients avec un SGT et 47 sujets sains, cherchait à déterminer la fréquence de diverses manifestations comportementales en cas de SGT. Ils retrouvent une prévalence de survenue d'attaques de paniques de 13%.

Dans sa série de 210 patients avec SGT, Champion et al. retrouvent, en 1988, une prévalence pour l'anxiété chez ces patients de 67%.

En 2001, dans leur étude sur la qualité de vie de 103 patients avec un SGT, Elstner et al. (75) rapportent une prévalence pour l'anxiété de 29% chez ces patients.

En 2005, parmi 48 enfants avec un SGT et afin d'étudier l'héritabilité du SGT et de troubles comorbides associés, Saccomani et al. (2) trouvent une prévalence des troubles anxieux chez ces enfants à 2,1%.

Dans une grande série de 2007, avec 6805 patients avec un SGT, Freeman et al. (99) retrouvent une prévalence de 16,8% pour les troubles anxieux chez ces patients, selon les critères diagnostics du DSM-IV-TR.

Dans une autre grande série de 2015, incluant 1374 patients avec un SGT, Hirschtritt et al. (100) trouvent une prévalence de 22,5% de troubles anxieux chez ces patients.

Cette variabilité s'explique en partie par la variabilité des âges étudiés et des échelles d'évaluation utilisées ainsi que la présence d'autres comorbidités associées comme le TDAH par exemple (93). La survenue de troubles anxieux dans cette pathologie serait corrélée à la sévérité des tics (97).

Les détails concernant ces données de prévalence très variées apparaîtront dans notre étude qui sera une méta-analyse des données de prévalence issues de la base de données Pubmed.

#### **2.3.4. Synthèse sur les données de prévalence des comorbidités du SGT**

Dans une proportion importante de cas, ces comorbidités représentent la principale source de handicap des patients avec un SGT. Il s'agit donc d'une priorité tant sur le plan diagnostique que sur le plan thérapeutique.

Le tableau 15 montre une synthèse sur les données de prévalence des troubles comorbides au SGT.

*Tableau 15: Synthèse des données de prévalence des troubles comorbides au SGT*

<b>Prévalence des troubles comorbides au SGT</b>	
<b>Comorbidités liées au SGT</b>	<b>Comorbidités coexistantes</b>
- TDAH : 20 à 90 % (94)	- Troubles du sommeil : 25 à 75 % (97)

<ul style="list-style-type: none"> <li>- TOC : 11 à 80 % (94)</li> <li>- Comportements d'automutilation : 15 % (94)</li> <li>- TSA : 6,5 à 50 % (94)</li> <li>- Migraine : 25 % (67)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Dépression : 13 à 76 % (96)</li> <li>- Troubles anxieux : 2,1% à 67 % (2,3)</li> <li>- Comportements socialement inappropriés non obscènes : 30 à 60 % (94,97)</li> <li>- Troubles des apprentissages : 14 à 30 % (101)</li> <li>- Trouble oppositionnel avec provocation : 15 % (102)</li> <li>- Trouble des conduites : 8 % (101)</li> <li>- Troubles liés à l'usage de substance : 6,2 % (91)</li> <li>- Troubles psychotiques : 0,8 % (91)</li> </ul>
<p><b>SGT pur : 8 à 14 % (91)</b></p>	

### 2.3.5. Evaluation des comorbidités chez les patients avec un SGT

L'évaluation d'un patient atteint de SGT doit comprendre l'évaluation approfondie de ses comorbidités. Cela peut se faire via l'utilisation d'échelles de notation ou d'entretiens cliniques semi-structurés, qui sont présentés dans le tableau 16 (97).

Tableau 16: Différentes échelles de comorbidités psychiatriques utilisées dans le SGT, d'après Martino et al 2018

<p><b>Trouble obsessionnel compulsif (TOC)</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Yale-Brown Obsessive Compulsive Scales : hétéro-évaluation, entretien structuré</li> <li>- Leyton Obsessionnal Inventory : auto questionnaire</li> <li>- Obsessive Compulsive Inventory : auto questionnaire</li> </ul>
---

**Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité**

- Swanson, Nolan and Pelham Scale (SNAP-VI) : auto questionnaire
- ADHD Rating Scale-IV : hétéro-questionnaire par les parents ou les professeurs
- ADHD Self-report Scale : auto questionnaire
- Conner's ADHD Rating Scales : hétéro- questionnaire

**Dépression**

- Beck Depression Inventory : auto questionnaire
- Hamilton Depression Rating Scale : échelle d'hétéro évaluation
- Children's Depression Inventory : hétéro évaluation
- Children's Depression Rating Scale : échelle d'hétéro évaluation

**Anxiété**

- State-Trait Anxiety Inventory (STAI) : échelle d'auto évaluation
- Hamilton Anxiety Rating Scale : échelle d'hétéro évaluation
- Hospital Anxiety and Depression Scale : auto questionnaire
- Screen for Child Anxiety-Related Disorders : auto questionnaire
- Social Avoidance and Distress Scale : auto questionnaire

**Trouble du spectre de l'autisme**

- Autism Spectrum Screening Questionnaire : hétéro-questionnaire par les parents ou les professeurs

## **2.4. Synthèse des données de littérature et objectifs de l'étude**

Le syndrome de Gilles de la Tourette est un trouble neuropsychiatrique développemental d'origine polygénique avec des facteurs environnementaux et immunogène associant des tics moteurs et vocaux chroniques, qui touche environ 0,3 à 0,8% de la population. C'est une maladie chronique, débutant dans l'enfance ou l'adolescence, d'intensité fluctuante et de sévérité variable, avec un impact important sur la qualité de vie.

Le SGT s'accompagne dans 50% à 90% des cas de comorbidités qui peuvent être au premier plan, motivant la consultation et nécessitant une prise en charge thérapeutique (TOC, TDHA, TDA et troubles anxieux).

Les troubles anxieux désignent un groupe d'affections mentales caractérisées par une anxiété, une peur excessives et des perturbations comportementales qui en résultent. Ils touchent environ 15% de la population générale et ont un impact important sur la qualité de vie, également du fait de leurs comorbidités.

Ces deux troubles neuro-psychiatriques partageraient une physiopathologie commune, impliquant un dysfonctionnement neuronal au niveau de la boucle cortico-striato-thalamo-corticale.

Il existe cependant une forte hétérogénéité dans les données de prévalence retrouvées dans la littérature concernant les troubles anxieux et le syndrome de Gilles de la Tourette (67% à 2.1%, selon les études (2,3)).

Nous proposons dans la deuxième partie de notre travail de réaliser une méta-analyse sur l'association du SGT et la présence de troubles anxieux. L'objectif principal était de déterminer la prévalence des troubles anxieux chez les patients atteints d'un syndrome de Gilles de la Tourette. Les objectifs secondaires étaient de déterminer la prévalence par type de trouble et d'analyser les facteurs pronostiques.

### **3. Méta-analyse : prévalence des troubles anxieux et syndrome de Gilles de la Tourette**

#### **3.1. Matériels et méthodes**

L'objectif de ce travail était de faire une synthèse des résultats de plusieurs études par une méta-analyse quantitative à partir de données publiées.

##### **3.1.1. Stratégie de recherche**

La recherche bibliographique a été effectuée à partir de la base de données Pubmed.

Les mots clés utilisés pour cette recherche étaient :

- « tourette syndrome and anxiety »
- « tourette syndrome and separation anxiety »
- « tourette syndrome and generalized anxiety disorder »
- « tourette syndrome and post traumatic stress disorder »
- « tourette syndrome and phobia »
- « tourette syndrome and panic »

L'extraction des articles à partir de ces mots clés a été réalisée par l'attaché de recherche clinique, Monsieur F. Rondepierre et Madame la Pre I. Jalenques. La présélection des articles sur résumés a été effectuée par Madame la Pre I. Jalenques et moi-même. Aucune exclusion n'a été faite sur la langue de rédaction de l'article. Les articles ont été publiés entre 1969 et 2019.

##### **3.1.2. Sélection des études**

La pré-sélection des articles s'est faite sur titres et résumés à partir de la base de données Pubmed. Parmi 500 articles identifiés, 72 ont été exclus pour cause de doublon entre les différents mots clés. Sur les 428 articles restants, 166 ont été inclus sur titre et résumé.

Pour les articles sélectionnés, une demande de texte intégrale a été faite ; 166 articles ont été obtenus. Au final, 44 articles ont pu être inclus. Les causes d'exclusion étaient :

- Absence de données de prévalence sur l'anxiété chez les patients souffrant de SGT (78 publications).
- Population étudiée ne correspondant pas à des patients avec un SGT ou un SGT pur (35 publications).
- Revue de la littérature (5 publications).
- Doublons (2 publications).
- Doublons de données (2 publications)

### **3.1.3. Extraction des données**

Les données des articles inclus ont été vérifiées et extraites pour l'analyse statistique. La donnée principale était la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble ou d'un trouble anxieux ou d'un trouble anxieux non spécifié ou de symptômes anxieux, ou de l'anxiété sans autre précision ; sur une période donnée ou sur la vie entière de patients atteints de syndrome de Gilles de la Tourette. Chaque fois qu'il était possible, les données concernant la population, les méthodes diagnostiques et les cut-off utilisés, ainsi que de certaines comorbidités (TDAH, TOC notamment), étaient extraites. Le risque de biais a été évalué en utilisant l'outil d'évaluation de Hoy (103), présenté en annexe. Les niveaux de risque étaient répartis entre faibles, modérés ou hauts.

Nous n'avons pas inclus les articles rapportant uniquement la prévalence de TOC chez les patients avec un SGT lorsque ceux-ci étaient considérés comme des troubles anxieux (c'est-à-dire dans le DSM-IV révisé).

### **3.1.4. Analyse statistique**

L'analyse statistique a été effectuée en utilisant le logiciel Stata (version, StataCorp, College Station, USA).

Chacune des études incluses dans le cadre de cette méta-analyse a été résumée et les caractéristiques en ont été présentées sous la forme de moyennes, d'intervalle de confiance à 95% et de nombre (%).

Afin d'estimer la prévalence de l'anxiété et l'intervalle de confiance à 95%, des modèles à effets aléatoires ont été considérés (approche de Der Simonian et Laird). Les analyses stratifiées selon la méthode et la population ont été considérées avec la même approche statistique, de même que celle concernant la comparaison entre cas et témoins.

Différentes méta-régressions considérant les covariances, telles que la population, les méthodes utilisées ou le risque de biais, ont été proposées. Les résultats sont présentés sous la forme de coefficient estimé et intervalle de confiance à 95%.

L'hétérogénéité statistique entre les études a été évaluée par l'examen des *funnel plot*, des intervalles de confiance et du test d'hétérogénéité reposant sur la statistique  $I^2$ , critère le plus couramment utilisé. Les valeurs  $I^2$  sont comprises entre 0 et 100% et sont généralement considérées de la manière suivante :

- Faibles si inférieures à 25%
- Modérées si comprises entre 25 et 50%
- Élevées si supérieures à 50%

Le risque de biais de publication a été évalué grâce au test d'egger. Sa significativité indique un risque de biais important.

Finalement, afin de garantir la représentativité en termes de prévalence des études cas-témoins, une analyse de sensibilité a été réalisée pour étudier l'estimation de la prévalence, uniquement sur les études de ce sous-groupe pour lesquelles une comparaison était possible.

### **3.1.5. Flow Chart**

La figure 22 est le flow chart de l'étude, qui résume les différentes étapes de sélection des articles pour la méta-analyse.

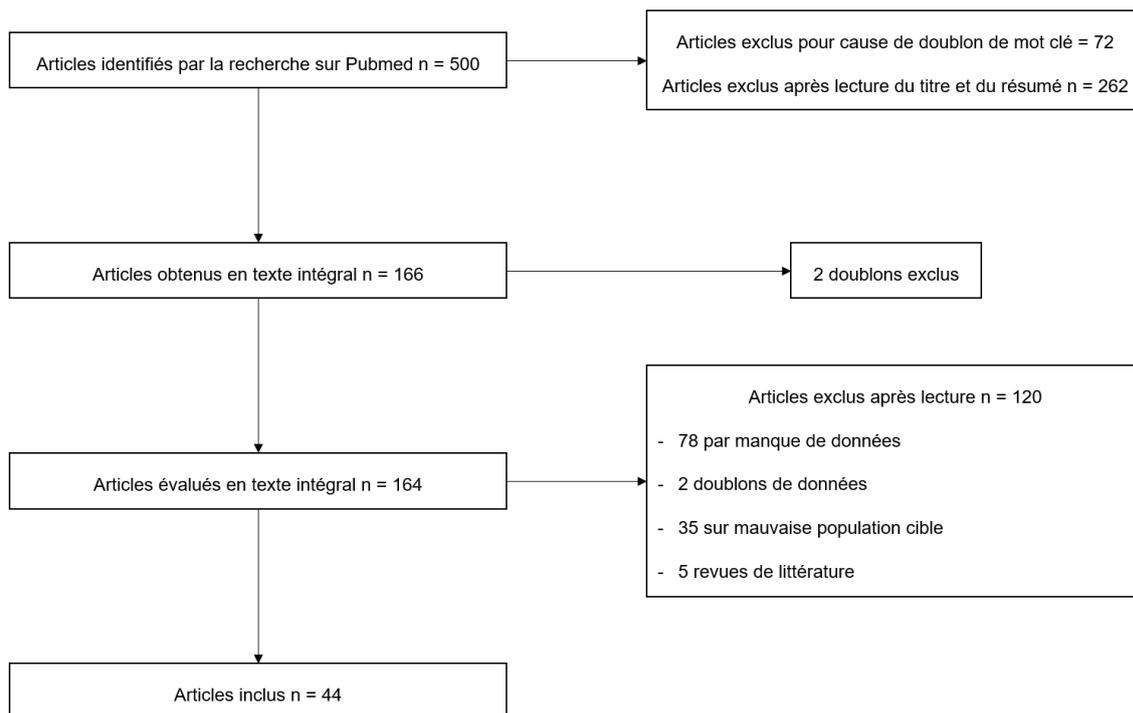


Figure 22: Flow Chart la méta-analyse

Au total 44 études ont été incluses.

Le tableau résumé des principales caractéristiques de ces études se trouve en annexe.

### 3.1.6. Description de la population

Quarante-quatre études ont été incluses représentant un total de 16 848 patients. Le nombre minimal de sujets inclus par étude était de 11 dans l'étude de Canon et al. de 2012 (104) et le nombre maximum de 6 805 dans l'étude de Freeman et al. de 2007 (99). Le nombre moyen de patients par article avec un SGT était de 383.

L'âge moyen des patients sur l'ensemble des études était de 19,8 ans (95% CI 15,6 - 23,9). Le taux de patients représenté par des femmes était de 20% (95% CI 18 – 23), soit un sexe ratio de 0,8.

Le tableau 17 résume les caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée.

Tableau 17 : Caractéristiques socio-démographiques de la population étudiée

Variable	Patient
<b>Total</b> (en nombre de patients SGT)	16 848
<b>Femmes</b> (en %)	20
<b>Âge moyen</b> (en années)	19,8

Lorsque la donnée a pu être extraite (soit pour 7 articles), la durée moyenne du SGT était de 22,5 ans (95% CI 22,1 – 22,9). De la même façon, pour 12 articles, l'âge moyen de début du SGT était de 7,3 ans (95 % CI 6,6 – 8,1).

La sévérité des tics, a été évaluée dans 7 articles par la YGTSS ; dont le score moyen était de 45,5 (95% CI 34,9 – 56,1).

Les comorbidités associées au SGT retrouvées dans les études étaient principalement représentées par :

- Un TDAH : 45 % (95 % CI 35 – 55)
- Un TOC : 37 % (95 % CI 31 – 42)
- Un épisode dépressif caractérisé (EDC) : 18 % (95 % CI 14 – 21)

Le tableau 18 résume les caractéristiques liées au SGT et à ses comorbidités pour la population étudiée.

Tableau 18 : Caractéristiques liées au SGT et à ses comorbidités

Variables	Patients
<b>Âge moyen de début du SGT</b> (en années)	7,3
<b>Durée d'évolution moyenne du SGT</b> (en années)	22,5
<b>Sévérité moyenne du SGT</b> (score à la YGTSS)	45,5

<b>Prévalence moyenne de TDAH associé au SGT (en %)</b>	45
<b>Prévalence moyenne de TOC associé au SGT (en %)</b>	37
<b>Prévalence moyenne d'EDC associé au SGT (en %)</b>	18

Les patients recrutés provenaient majoritairement d'Amérique du nord (45,45 %) et d'Europe (31,82 %). Le tableau 19 résume la répartition géographique des différentes études incluses.

Tableau 19 : Répartition géographique des différentes études

<b>Zones géographiques</b>	<b>Nombre d'études</b>	<b>Pourcentage d'étude</b>
<b>Amérique du nord</b>	20	45,45 %
<b>Europe</b>	14	31,82 %
<b>International</b>	3	6,82 %
<b>Asie</b>	2	4,55 %
<b>Océanie</b>	2	4,55 %
<b>Moyen orient</b>	2	4,55 %
<b>Amérique du nord et du sud</b>	1	2,27 %

Les patients étaient recrutés principalement à l'hôpital : 34 études recrutaient leurs populations à l'hôpital, soit 77,27 % ; 5 études recrutaient leurs populations en dehors du milieu hospitalier, soit 11,36 % ; et 5 autres études les recrutaient en intra et extra hospitalier, soit 11,36 %.

### **3.1.7. Description des études**

Sur le plan du design des études : 8 études soit 18,18 % étaient rétrospectives et 36 soit 81,82 % étaient prospectives.

La majorité des études concernait des enfants : 20 articles (45,45 %) concernaient uniquement des enfants, 11 articles (25 %) uniquement des adultes et 13 articles (29,55 %) des enfants et des adultes.

Les effectifs d'une étude à l'autre, étaient très variables ; le détail en est donné dans le tableau 20.

Tableau 20 : Répartition des études selon les effectifs des patients

Effectif de patients	Nombre d'études	Pourcentage d'étude
< 20	9	20,45 %
20 – 49	12	27,27 %
50 – 99	8	18,18 %
100 – 499	11	25 %
> 500	4	9,09 %

Dans les articles retenus, 21 (47,73 %) utilisaient les interviews comme méthode pour évaluer l'anxiété. Les détails des méthodes utilisées sont donnés dans le tableau 21.

Tableau 21 : Méthodes diagnostiques utilisées

Méthodes diagnostiques	Nombre d'études	Pourcentage d'étude
Interview	21	47,73 %
Dossier médical	8	18,18 %
Auto questionnaires	3	6,82 %
Rapportés par le patient	3	6,82 %
Rapportés par les aidants	1	2,27 %
Non précisée	8	18,18 %

Les entretiens étaient réalisés sous forme d'entretiens semi-structurés, validés, en lien avec le DSM-III-R, le DSM-IV, la 9ème classification internationale des maladies. Ces différences étaient en lien avec l'année de publication de l'article.

Une grande partie des études ne définissait pas précisément la méthode diagnostique utilisée (36,36%) ; c'est-à-dire le type d'interview ou d'auto-questionnaire utilisé par exemple. Parmi ces outils, le plus fréquemment retrouvé était le SADS (15,9 %).

Le risque de biais, évalué par l'outil d'évaluation de Hoy retrouvait 30 études avec un risque de biais élevé, 8 avec un risque modéré et 6 avec un risque faible.

## **3.2. Résultats**

### **3.2.1. Prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble**

La méta-analyse retrouvait une prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble de 23 % [IC95% : 21 – 26] avec une hétérogénéité I<sup>2</sup> à 96,08 %.

Analysées par trouble, les prévalences étaient les suivantes :

- Trouble anxieux non spécifié : 26% [IC95% : 22 – 31] avec une hétérogénéité I<sup>2</sup> à 98,03 %.
- Anxiété de séparation : 25% [IC95% : 19 – 31] avec une hétérogénéité I<sup>2</sup> à 42,98%.
- Phobie spécifique : 24% [IC95% :16 – 31] avec une hétérogénéité I<sup>2</sup> à 80,50%.
- Anxiété sociale : 15% [IC95% :9 – 20] avec une hétérogénéité I<sup>2</sup> à 80,20%.
- Trouble panique : 14% [IC95% : 8 – 19] avec une hétérogénéité I<sup>2</sup> à 83,39%.
- Agoraphobie : 18% [IC95% :12 – 24] avec une hétérogénéité I<sup>2</sup> à 58,01%.
- Anxiété généralisée : 24% [IC95% :16 – 32] avec une hétérogénéité I<sup>2</sup> à 85,11%.

Les détails de l'analyse sont reproduits dans la figure 23.

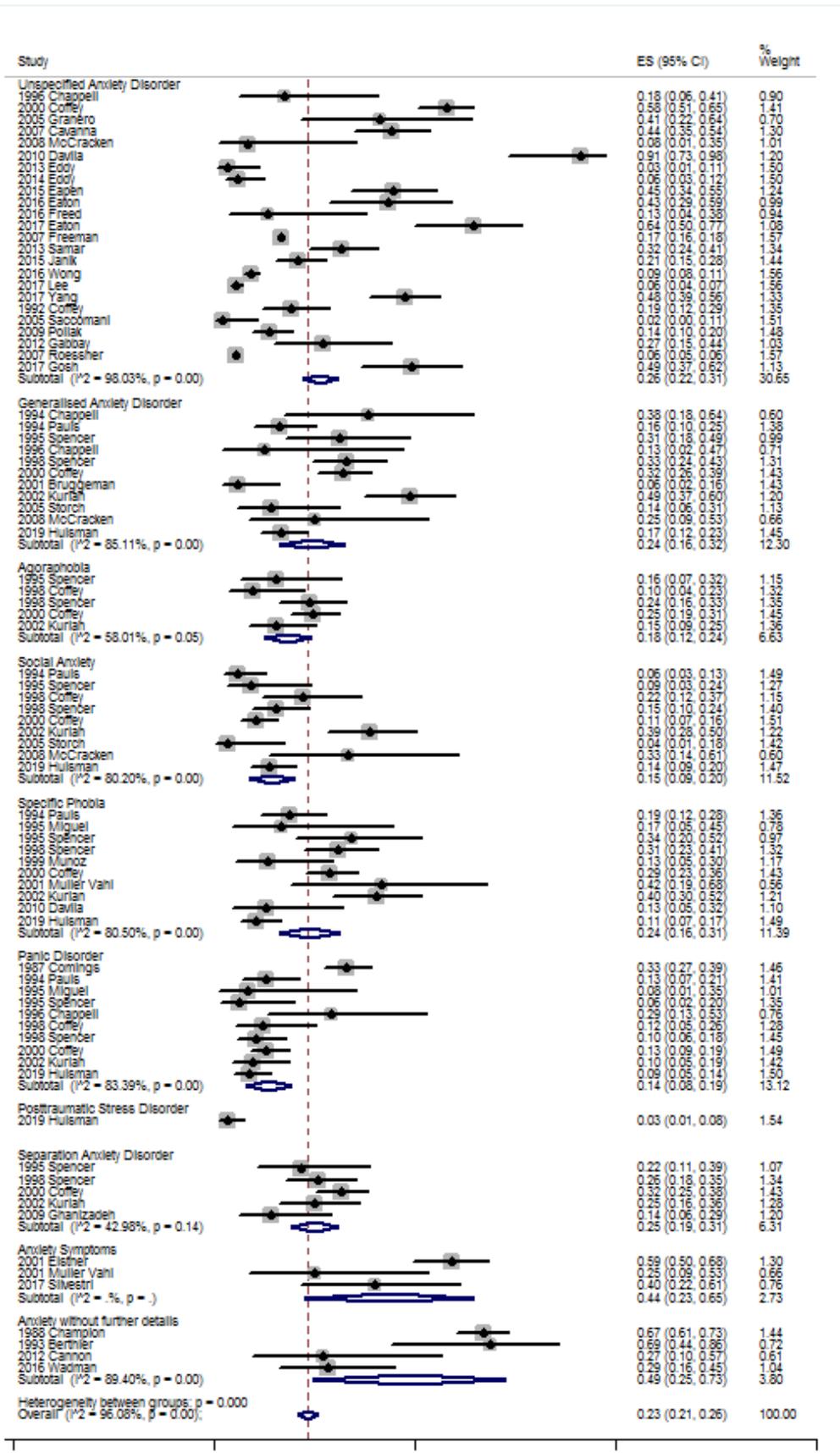


Figure 23 : Méta-analyse des données de prévalence par trouble anxieux

### **3.2.2. Analyse de la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble**

Afin de diminuer l'hétérogénéité et le risque de biais, une analyse par Funnel Plot a été réalisée. Des résultats inattendus voir extrêmes ont été retrouvés dans 6 études qui ont été exclues de l'analyse.

Les 6 études exclues étaient :

- L'étude observationnelle transversale prospective de Coffey et al.(105) en 2000, aux Etats Unis, qui cherchait à montrer que l'association d'un trouble anxieux au SGT était corrélée à une plus grande sévérité des tics. Cette étude a été exclue après relecture car elle concernait 190 patients avec un SGT modéré à sévère ce qui n'était pas représentatif de la population étudiée dans cette méta-analyse. Ils retrouvaient la prévalence importante de 53,0% et 69,6% pour l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble, respectivement, dans leur population de patients avec un SGT modéré et dans leur population de patients avec un SGT sévère.
- L'étude observationnelle transversale prospective de Dávila et al. (106) en 2010, en Espagne, qui recherchait la présence d'anomalies structurales du tronc cérébral par imagerie par résonance magnétique (IRM) chez des patients avec un SGT. Il s'agissait d'une étude incluant 23 patients âgés de 15 à 55 ans (moyenne d'âge : 28,1 ans) avec un SGT. Les patients étaient alors répartis en deux groupes : un avec des anomalies structurales retrouvées (6 patients) et un sans anomalie structurale retrouvée (17 patients). Cette étude a été exclue après relecture car ils retrouvaient une prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble de 83% et 94%, par groupe, respectif, de patient ; ce qui était plus élevé que dans les autres études, possiblement du fait de la non représentativité de cette population.
- L'étude observationnelle transversale prospective d'Eaton et al. (107), en 2017, aux Etats Unis, qui cherchait un lien entre la sévérité des tics chez les enfants avec un SGT et les conséquences environnementales à cette pathologie. Cette étude incluait 45

enfants avec un SGT. Leurs aidants étaient interrogés sur la présence ou non d'un trouble anxieux non spécifié chez ces patients. La prévalence retrouvée était de 65,9%, possiblement du fait d'une sur évaluation de la part des aidants.

- L'étude observationnelle transversale rétrospective de Gosh et al. (108), en 2017, aux Etats Unis, qui avait pour objectifs d'évaluer la relation entre les taux sériques de ferritine et la sévérité des tics, ainsi que son impact sur la qualité de vie, d'enfants atteints de SGT. Elle n'incluait que des enfants ayant eu un bilan sanguin avec un taux sérique de ferritine. L'anxiété et les troubles anxieux dans leur ensemble étaient recherchés sur dossiers médicaux et la prévalence retrouvée, à 59%, était plus élevée que pour d'autres études, possiblement, du fait de la non représentativité de cette population.
- L'étude cas témoin, observationnelle, transversale de Yang et al. (109), en 2017, au Canada, à propos de l'état de santé des personnes atteintes de SGT qui seraient moins bien perçues et associées à des comorbidités psychiatriques. Cette étude sur 122 cas et 122 884 témoins, qui étaient interrogés sur leur perception de leur état de santé et s'ils avaient eu un diagnostic de trouble anxieux, retrouvait un odds ratio (OR) à 17,1. Ce qui est supérieur à la plupart des études cas témoins incluses.
- L'étude cas témoin, interventionnelle, randomisée en simple aveugle, de Spencer et al. (110), en 1998, aux Etats Unis, qui souhaitait comparer les comorbidités associées au SGT et au TDAH en comparant des patients avec un SGT avec ou sans TDAH associés comparés à des témoins sains. Concernant les troubles anxieux non spécifiés associés au SGT, ils retrouvaient un odds ratio (OR) allant de 9 à 21 selon le trouble anxieux étudié. Ce qui est supérieur à la plupart des études cas témoins incluses, possiblement du fait de la non représentativité de cette population de SGT avec TDAH associé.

Sur les 38 études restantes, il a été observé une très légère amélioration de l'hétérogénéité  $I^2$  qui passait de 96,08 % à 95,24 %. Cependant, le risque de biais restait très significatif ;

$p < 0,001$ . La prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble était alors de 21 % [IC95% 19 – 24] ; avec une répartition par trouble qui figure ci-dessous :

- Trouble anxieux non spécifié : 19% [IC95% : 15 – 22] avec une hétérogénéité  $I^2$  à 97,27%.
- Anxiété de séparation : 25% [IC95% : 19 – 31] avec une hétérogénéité  $I^2$  à 42,98%.
- Phobie spécifique : 24% [IC95% : 16 – 31] avec une hétérogénéité  $I^2$  à 80,50%.
- Anxiété sociale : 15 % [IC95% : 9 – 20] avec une hétérogénéité  $I^2$  à 80,20%.
- Trouble panique : 14% [IC95% : 8 – 19] avec une hétérogénéité  $I^2$  à 83,39%.
- Agoraphobie : 18% [IC95% : 12 – 24] avec une hétérogénéité  $I^2$  à 58,01%.
- Anxiété généralisée : 24% [IC95% : 16 – 32] avec une hétérogénéité  $I^2$  à 85,11%.

Pour préciser les variations de la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble dans ces 38 études, il a été réalisé des méta-régressions sur l'influence des différents types de troubles anxieux. Ces résultats sont présentés dans le tableau 22.

Tableau 22 : Résultats des variations de prévalence selon le type de trouble anxieux étudié, par rapport à l'étude des troubles anxieux non spécifiés (pour les 38 études sélectionnées)

Trouble anxieux	Variation % [IC95]	Valeur-p
<b>Anxiété généralisée</b>	4,5 % [-5,3 – 14,4]	0,361
<b>Agoraphobie</b>	-1,17 % [-14,25 – 10,65]	0,774
<b>Phobie sociale</b>	-4,34 % [-14,47 – 5,79]	0,396
<b>Phobie spécifique</b>	4,16 % [-5,96 – 14,28]	0,415
<b>Trouble panique</b>	-5,88 % [-15,58 – 3,81]	0,230
<b>Etat de stress post traumatique</b>	-16,45 % [-40,39 – 7,47]	0,175
<b>Anxiété de séparation</b>	4,24 % [-8,42 – 16,91]	0,506
<b>Symptômes anxieux</b>	25,34 % [7,41 – 43,26]	0,006
<b>Anxiété sans autre précision</b>	30,46 % [14,95 – 45,98]	<0,00001

Cette analyse retrouvait des résultats statistiquement significatifs pour la catégorie symptômes anxieux ( $p=0.006$ ) et anxiété sans autre précision ( $p<0,00001$ ). Il y avait une augmentation statistiquement significative de la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble lorsque les symptômes anxieux ou l'anxiété sans autre précision étaient étudiés par rapport aux troubles anxieux non spécifiés ( $p<0,05$ ). En revanche les différences observées lors de l'étude d'autres troubles anxieux, n'étaient pas statistiquement significatives.

Nous n'avons pas fait de méta-régression sur les autres facteurs influençant pour la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble car certaines études évaluaient plusieurs troubles anxieux concomitamment et les résultats seraient faussés.

En effet, pour une étude qui, par exemple, évaluerait le trouble anxieux généralisé, une phobie spécifique et le trouble panique, cette étude serait comptée trois fois dans la méta-régression pour chaque facteur (sexe, risque de biais, continent...) ... De plus un même facteur dans une même étude pourrait impacter la prévalence différemment.

### **3.2.3. Prévalence de l'anxiété par trouble anxieux**

Pour certains troubles répertoriés dans la figure 23 (symptômes anxieux, état de stress post traumatique), le nombre d'article était insuffisant et limitait l'intérêt de ces résultats. Les résultats concernant ces troubles ne seront donc pas rapportés.

#### **3.2.3.1. Trouble anxieux non spécifié**

##### **Description de la population et des études**

Nous avons inclus 24 articles retrouvant une prévalence pour un trouble anxieux non spécifié chez des patients atteints de SGT.

Les caractéristiques principales de la population et des études pour les troubles anxieux non spécifiés sont reproduites dans le tableau 23.

La majorité de ces articles était menés sur des populations de 100 à 499 patients avec un SGT (29,1 %), qui provenaient principalement d'hôpitaux (91,7 %).

Tableau 23 : Caractéristiques principales des études et de la population étudiées pour les troubles anxieux non spécifiés

<b>Catégories</b>	<b>Nombre</b>	<b>Pourcentage</b>
<b>Design des études</b>		
<b>Etudes prospectives</b>	17	70.8
<b>Etudes rétrospectives</b>	7	29.2
<b>Risque de biais, selon l'outil d'évaluation de Hoy</b>		
<b>Risque élevé</b>	14	58.4
<b>Risque modéré</b>	5	20.8
<b>Risque faible</b>	5	20.8
<b>Catégories d'âge</b>		
<b>Enfants</b>	13	54.12
<b>Adultes</b>	4	16.7
<b>Enfants et adultes</b>	7	29.1
<b>Origine géographique</b>		
<b>Amérique du Nord</b>	10	41.7
<b>Europe</b>	7	29.1
<b>Méthode d'évaluation de l'anxiété</b>		
<b>Interviews</b>	10	41.7
<b>Dossier médical</b>	8	33.3

### **Analyse de la prévalence des troubles anxieux non spécifiés**

La prévalence des troubles anxieux non spécifiés était de 26 % [IC95% : 22 – 31] avec une hétérogénéité  $I^2$  à 98,03 % et un test d' Egger à 0,006. L'hétérogénéité et le risque de biais de publication étaient donc élevés.

L'analyse par Funnel Plot a retrouvé des résultats extrêmes dans 3 études (105–107) obligeant à les retirer de l'analyse.

Sur les 41 études restantes, il a été observé une légère amélioration de l'hétérogénéité  $I^2$  qui passait de 98,03 % à 97,27 % et une meilleure amélioration du risque de biais qui restait significatif ( $p = 0,049$ ).

Après une nouvelle analyse par Funnel Plot et la suppression d'une autre étude (108) ; l'hétérogénéité ne variait pas ( $I^2$  reste à 97,27 %) mais le risque de biais diminuait ( $p = 0,078$  ; non significatif).

Ces 4 études exclues (105–108) de l'analyse étaient les mêmes que pour la prévalence l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble. Elles ont été décrites précédemment.

La prévalence des troubles anxieux non spécifiés était de 19 % [IC95% : 15 – 22] avec une forte hétérogénéité  $I^2$  de 97,27 % et un risque de biais de publication non significatif sur l'ensemble de ces articles.

Selon les méthodes utilisées, l'hétérogénéité restait importante mais moindre lorsque des interviews étaient utilisés : 91,9 % pour les interviews et 98,72 % pour les dossiers médicaux.

Ces résultats sont présentés dans la figure 24.

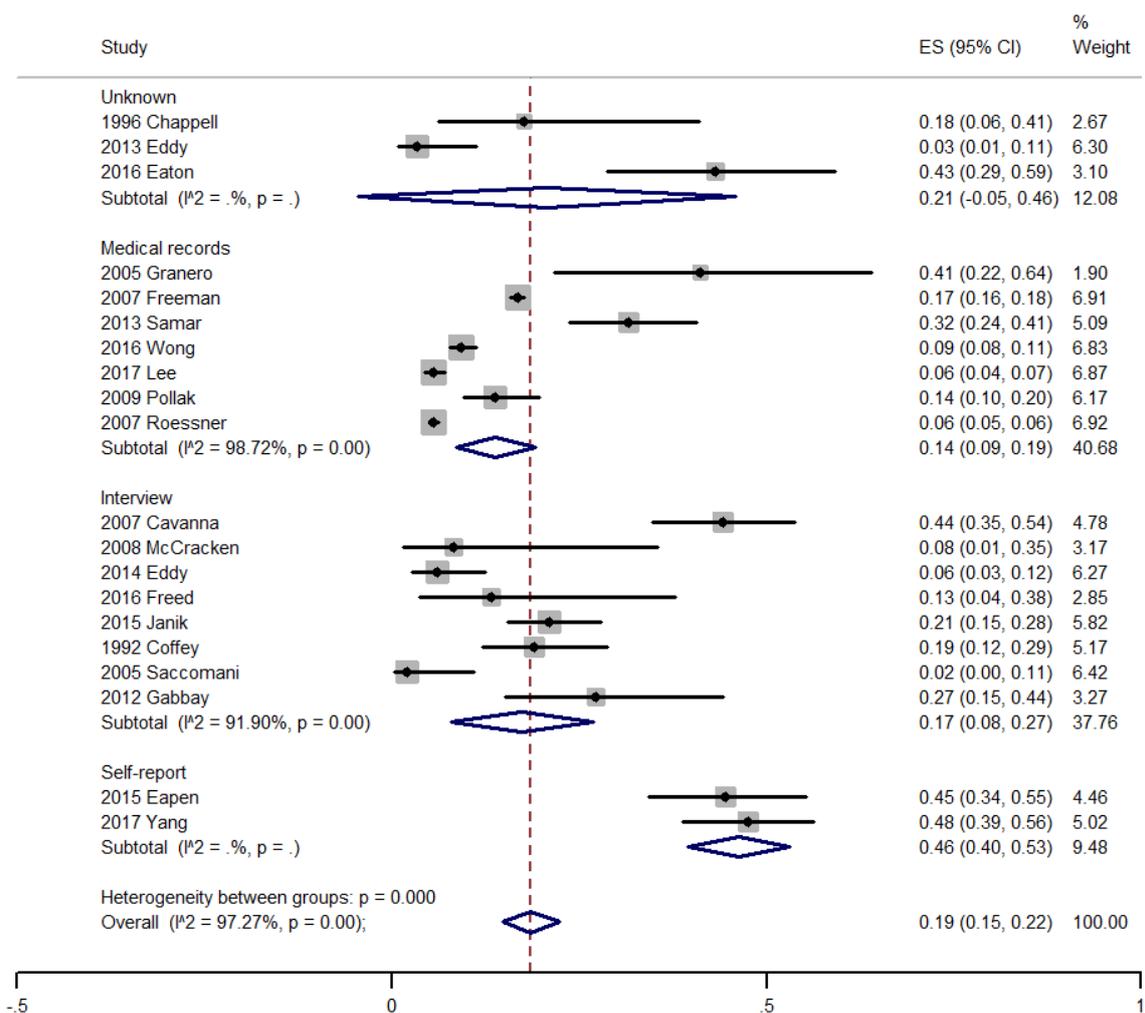


Figure 24 : Méta analyse des données concernant les troubles anxieux non spécifiés, répartition par méthode utilisée

## **Méta-régressions**

Les facteurs influençant la prévalence des troubles anxieux non spécifiés ont été étudiés par une méta-régression.

### **Selon les méthodes utilisées**

L'analyse selon les méthodes utilisées retrouvait des résultats statistiquement significatifs ( $p < 0,05$ ) qui sont présentés dans le tableau 24.

Tableau 24 : Résultats des variations de prévalence selon le type de méthode utilisée par rapport à l'utilisation d'interviews dans l'évaluation des troubles anxieux non spécifiés (avec IC95 et I<sup>2</sup> après exclusion des articles)

Méthodes diagnostiques	Variation % [IC95]	Valeur-p
Dossier médical	-1,7 % [-16 – 13]	0,814
Rapportés par le patient	29 % [5 – 52]	0,018
Sans précision	2 % [-18 – 22]	0,837

Il a été observé une augmentation statistiquement significative de la prévalence des troubles anxieux non spécifiés lorsqu'ils sont rapportés par les patients par rapport à l'utilisation d'interview (p>0,05). En revanche les différences observées lors de l'utilisation du dossier médical, n'étaient pas statistiquement significatives.

#### Selon les comorbidités

L'analyse selon les comorbidités retrouvait des résultats statistiquement significatif (p<0,05) pour les TOC et les EDC qui sont présentés dans le tableau 25.

Tableau 25 : Résultats des variations de prévalence selon la comorbidité associée, par rapport à une absence de comorbidité pour les troubles anxieux non spécifiés (avec IC95 et I<sup>2</sup> après exclusion des articles)

Comorbidité	Variation % [IC95]	Valeur-p
TOC	0,4 % [0,005 ; 0,7]	0,047
TDAH	0,2 % [-0,1 ; 0,5]	0,2
EDC	1,3 % [0,6 ; 1,9]	0,003

#### Selon le sexe, le risque de biais, le design, la catégorie d'âge, le nombre de patients et la localisation géographique

Les analyses selon le sexe, le risque de biais, le design de l'étude, la catégorie d'âge étudiée, le nombre de patients et la localisation géographique ne retrouvaient pas de résultat statistiquement significatif pour les troubles anxieux non spécifiés.

### **3.2.3.2. Anxiété de séparation**

#### **Description de la population et des études**

Il a été inclus 5 articles retrouvant une prévalence pour l'anxiété de séparation chez des patients atteints de SGT. Il s'agissait de 5 études prospectives, menées principalement sur des populations de 20 à 100 patients avec un SGT (80 %).

Le risque de biais dans ces études, selon l'outil d'évaluation de Hoy était réparti de cette façon :

- 2 études avec un risque élevé de biais (40 %)
- 0 études avec un risque modéré de biais
- 3 études avec un risque faible de biais (60 %)

Ces articles concernaient uniquement des enfants, recrutés principalement à l'hôpital (80%).

Ils étaient originaires d'Amérique du Nord et du Moyen Orient : 4 études étaient réalisées sur des patients d'Amérique du Nord (80%) et 1 au Moyen Orient (20%).

Les méthodes utilisées pour évaluer l'anxiété de séparation étaient uniquement des interviews.

#### **Analyse de la prévalence de l'anxiété de séparation**

La prévalence de l'anxiété de séparation était de 25 % [19 – 31] avec une hétérogénéité  $I^2$  à 42,98 % et un test d'Egger à 0,079. L'hétérogénéité était modérée et le risque de biais de publication non significatif.

Après visualisation du Funnel plot, aucune étude n'a été exclue. Il était difficile d'expliquer l'hétérogénéité de ces études par méta-régression du fait du faible nombre d'études (seulement 5).

Les résultats sont présentés dans la figure 25.

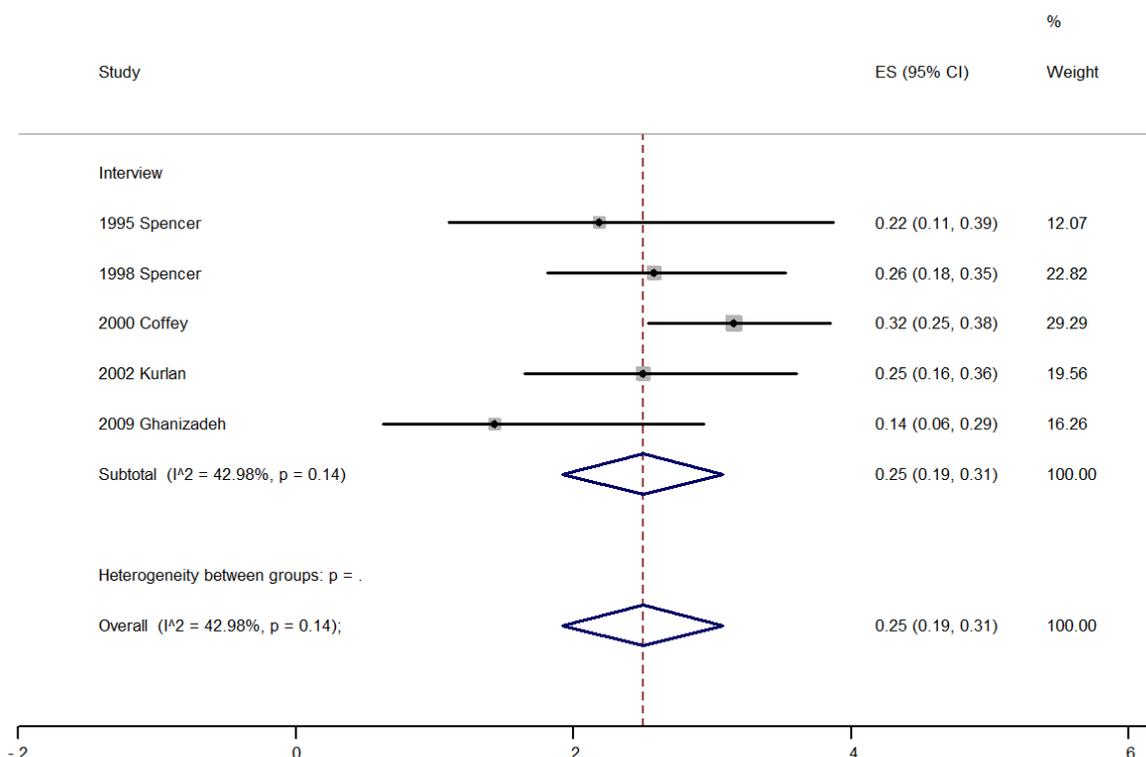


Figure 25 : Méta-analyse des données concernant l'anxiété de séparation, répartition par méthode utilisée

### 3.2.3.3. Phobie spécifique

#### Description de la population et des études

Il a été inclus 10 articles retrouvant une prévalence pour une phobie spécifique chez des patients atteints de SGT. Il s'agissait de 10 études prospectives, menées majoritairement sur des populations de 20 à 100 patients avec un SGT (60 %), qui provenaient principalement d'hôpitaux (70%).

Les caractéristiques principales de la population et des études pour la phobie spécifique sont reproduits dans le tableau 26.

Tableau 26 : Caractéristiques principales des études et de la population étudiées pour les phobies spécifiques

Catégories	Nombre	Pourcentage
<b>Risque de biais, selon l'outil d'évaluation de Hoy</b>		
Risque élevé	6	60
Risque modéré	4	40
Risque faible	0	0
<b>Catégories d'âge</b>		
Enfants	5	50
Adultes	4	40
Enfants et adultes	1	10
<b>Origine géographique</b>		
Amérique du Nord	6	60
Europe	4	40
<b>Méthodes d'évaluation de l'anxiété</b>		
Interviews	8	80
Auto questionnaire	1	10
Sans précision	1	10

### Analyse de la prévalence des phobies spécifiques

Il a été retrouvé une prévalence des phobies spécifiques de 24 % [IC95% :16 – 31] avec une hétérogénéité I<sup>2</sup> à 80,50 % et un test d' Egger à 0,241. L'hétérogénéité était élevée et le risque de biais de publication non significatif.

Après visualisation du Funnel plot, aucune étude n'était exclue.

Ces résultats sont présentés dans la figure 26.

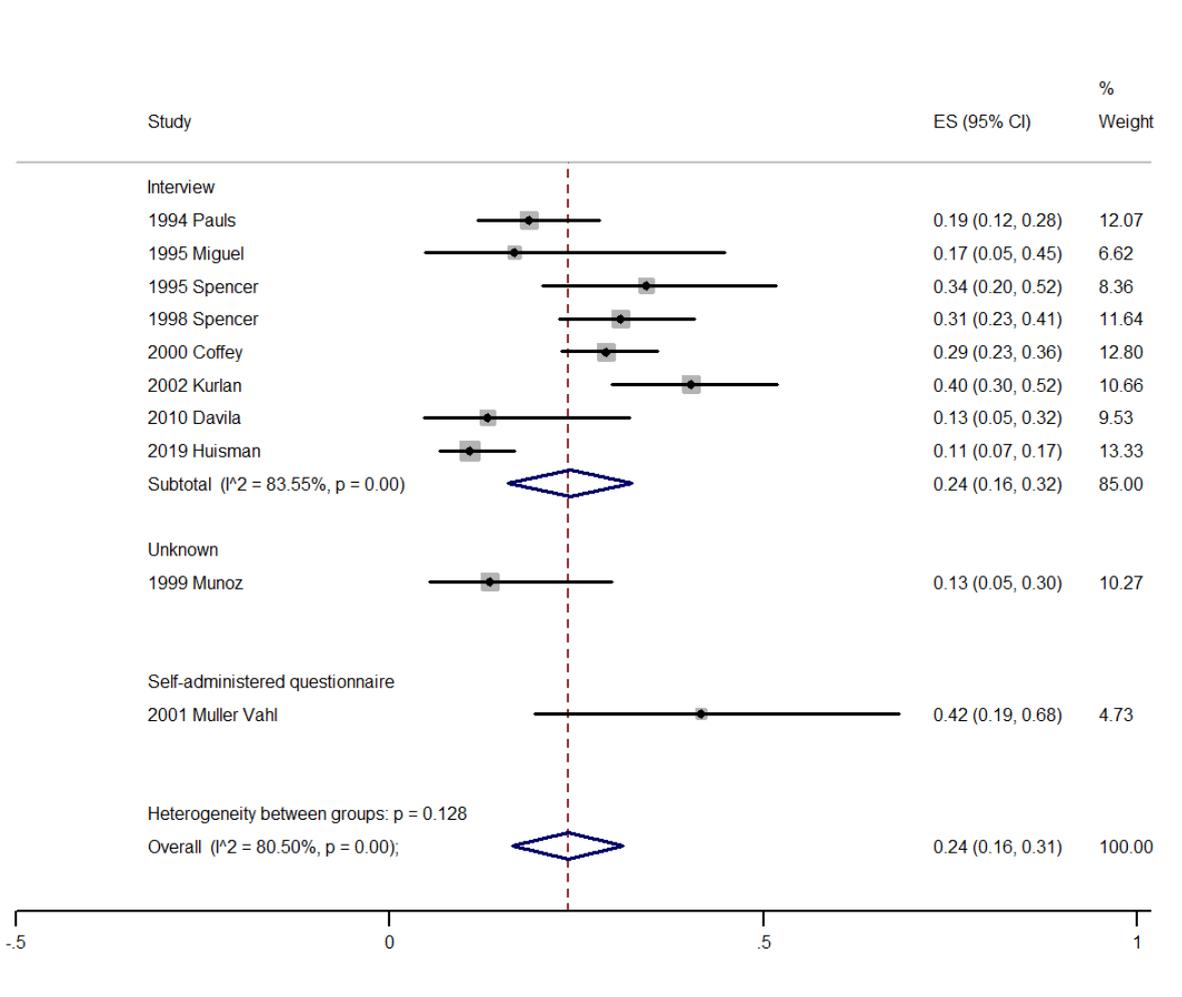


Figure 26: Méta-analyse des données concernant les phobies spécifiques, répartition par méthode utilisée

## Méta-régressions

L'analyse des facteurs influençant la prévalence des phobies spécifiques a été menée au moyen de méta-régressions.

### **Selon la localisation géographique**

L'analyse selon la localisation géographique retrouvait une augmentation de la prévalence des phobies spécifique en Amérique du Nord par rapport à l'Europe de 14,6 % [IC95% : 1,8 – 27,5].

Ces résultats étaient statistiquement significatifs avec  $p = 0,030$ .

### Selon les comorbidités

L'analyse selon les comorbidités retrouvait des résultats statistiquement non significatifs ( $p > 0,05$ ) qui sont présentés dans le tableau 27.

Tableau 27 : Résultats des variations de prévalence selon les comorbidités associées par rapport à l'absence de comorbidité pour les phobies spécifiques (IC95 et P après exclusion des articles)

Comorbidité	Variation % [IC95]	Valeur-p
TOC	- 0,26 % [-0,54 – 0,0086]	0,056
TDAH	0,075 % [-0,56 – 0,71]	0,730
EDC	-0,19 % [-1,01 – 0,62]	0,571

### Selon les méthodes utilisées, le sexe, le risque de biais, la catégorie d'âge et le nombre de patients

Les analyses selon les méthodes utilisées, le sexe, le risque de biais, la catégorie d'âge et le nombre de patients ne retrouvaient pas de résultat statistiquement significatif pour les phobies spécifiques.

#### 3.2.3.4. Anxiété sociale

##### Description de la population et des études

Il a été inclus 9 articles retrouvant une prévalence pour l'anxiété sociale chez des patients atteints de SGT. Il s'agissait de 9 études prospectives, menée majoritairement sur des populations de plus de 20 patients avec un SGT (88,9 %), qui provenaient principalement d'hôpitaux (44.4%).

Les caractéristiques principales de la population et des études pour l'anxiété sociale sont reproduites dans le tableau 28.

Tableau 28 : Caractéristiques principales des études et de la population étudiées pour l'anxiété sociale

Catégories	Nombre	Pourcentage
<b>Risque de biais, selon l'outil d'évaluation de Hoy</b>		
Risque élevé	5	55,6
Risque modéré	4	44,4
Risque faible	0	0
<b>Catégories d'âge</b>		
Enfants	6	66,7
Adultes	2	22,2
Enfants et adultes	1	11,1
<b>Origine géographique</b>		
Amérique du Nord	8	88,9
Europe	1	11,1
<b>Méthodes d'évaluation de l'anxiété</b>		
Interviews	8	88,9
Sans précision	1	11,1

### Analyse de la prévalence de l'anxiété sociale

Il a été retrouvé une prévalence de l'anxiété sociale de 15 % [IC95% : 9 – 20] avec une hétérogénéité  $I^2$  à 80,20 % et un test d' Egger à 0,090. L'hétérogénéité était élevée et le risque de biais de publication n'était pas significatif.

Après visualisation du Funnel plot, aucune étude n'était exclue.

Ces résultats sont présentés dans la figure 27.

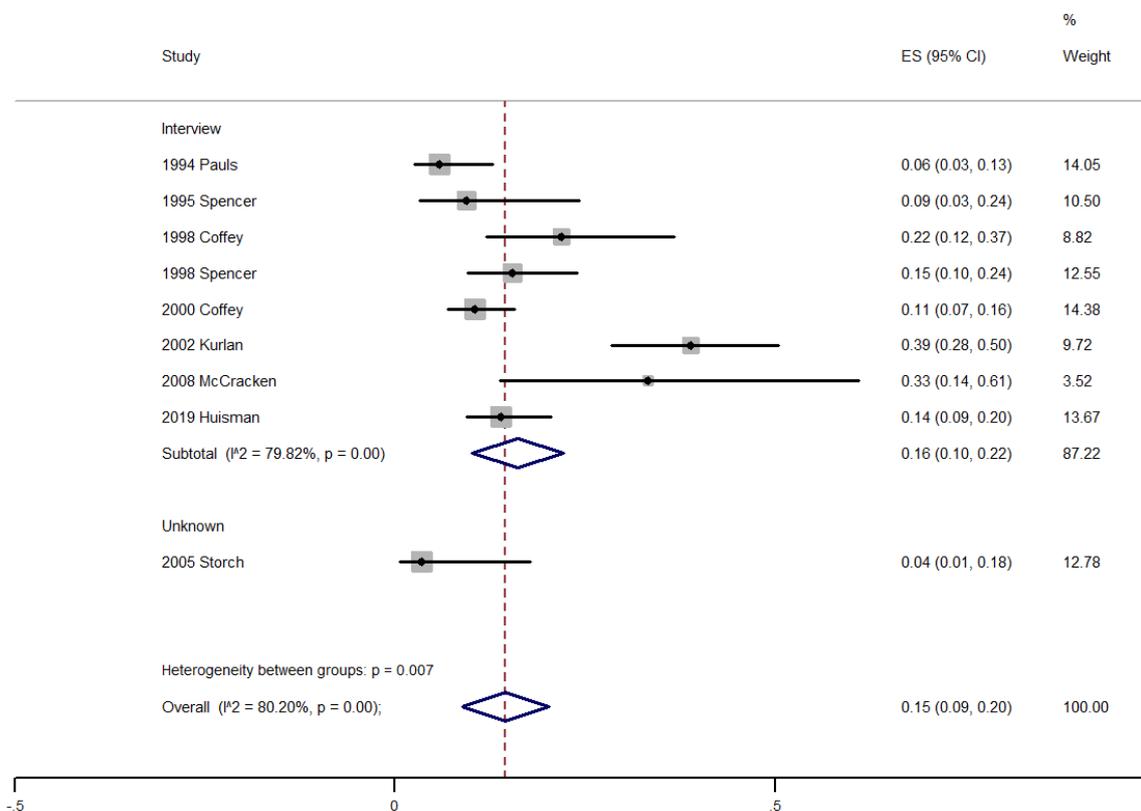


Figure 27 : Méta analyse des données concernant l'anxiété sociale, répartition par méthode utilisée

### Méta-régressions

L'analyse des facteurs influençant la prévalence de l'anxiété sociale, a été menée au moyen de méta-régressions.

Les analyses selon la méthode utilisée, le sexe, le risque de biais, la catégorie d'âge étudiée, le nombre de patients, la localisation géographique et la présence de comorbidité (TOC, TDAH ou EDC) ne retrouvaient pas de résultat statistiquement significatif ( $p > 0,05$ ) pour l'anxiété sociale.

### 3.2.3.5. Trouble panique

#### Description de la population et des études

Il a été inclus 10 articles retrouvant une prévalence pour un trouble panique chez des patients atteints de SGT. Il s'agissait de 10 études prospectives, menées majoritairement sur des populations de 50 à 499 patients avec un SGT (80 %) qui étaient recrutés pour 50% à l'hôpital.

Les caractéristiques principales de la population et des études pour le trouble panique sont reproduites dans le tableau 29.

Tableau 29 : Caractéristiques principales des études et de la population étudiées pour les troubles paniques

Catégories	Nombre	Pourcentage
<b>Risque de biais, selon l'outil d'évaluation de Hoy</b>		
Risque élevé	5	50
Risque modéré	4	40
Risque faible	1	10
<b>Catégories d'âge</b>		
Enfants	4	40
Adultes	3	30
Enfants et adultes	3	30
<b>Origine géographique</b>		
Amérique du Nord	9	90
Europe	1	10
<b>Méthode d'évaluation de l'anxiété</b>		

<b>Interviews</b>	9	90
<b>Sans précision</b>	1	10

### Analyse de la prévalence des troubles panique

La prévalence des troubles panique était de 14 % [8 – 19] avec une hétérogénéité  $I^2$  à 83,39% et un test d' Egger à 0,881. L'hétérogénéité était élevée et le risque de biais de publication n'était pas significatif.

Après visualisation du Funnel plot, aucune étude n'a été exclue.

Ces résultats sont présentés dans la figure 28.

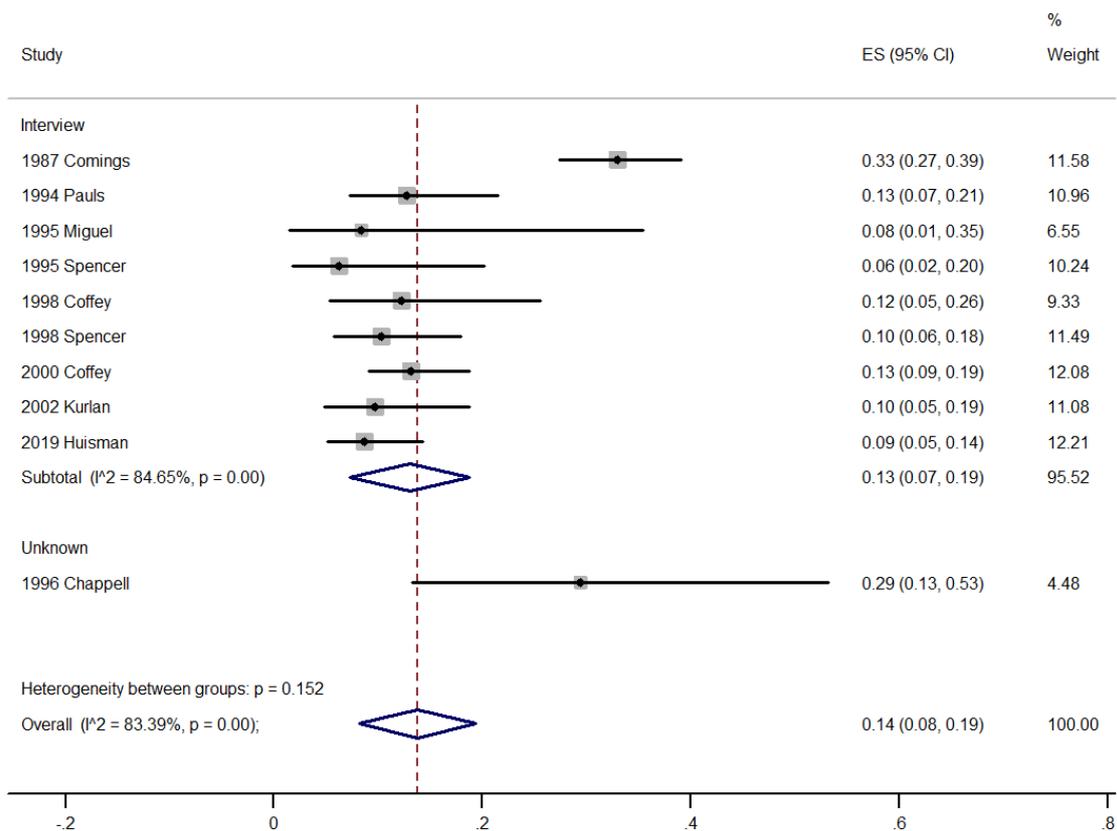


Figure 28 : Méta analyse des données concernant les troubles paniques, répartition par méthode utilisée

### Méta-régressions

L'analyse des facteurs influençant la prévalence des troubles paniques, a été menée par des méta-régressions.

### **Selon le risque de biais**

L'analyse selon le risque de biais retrouvait des résultats statistiquement significatifs ( $p < 0,05$ ) qui sont présentés dans le tableau 30.

*Tableau 30 : Résultats des variations de prévalence selon le risque de biais, par rapport à un biais élevé, pour le trouble panique (avec IC95 et I<sup>2</sup> après exclusion des articles)*

<b>Risque de biais</b>	<b>Variation % [IC95]</b>	<b>Valeur-p</b>
<b>Risque modéré</b>	-21,2 % [-29,3 – -13,2]	<0,0001
<b>Risque élevé</b>	-23,7 % [-31,9 – -15,4]	<0,0001

Il est constaté une diminution statistiquement significative de la prévalence des troubles paniques lorsqu'il s'agissait d'études avec un risque de biais élevé à modéré par rapport à des études avec un risque de biais faible.

### **Selon la catégorie d'âge étudiée (enfant, adulte, les deux)**

L'analyse selon la catégorie d'âge étudiée retrouvait des résultats statistiquement significatifs ( $p < 0,05$ ) qui sont présentés dans le tableau 31.

*Tableau 31 : Résultats des variations de prévalence selon la catégorie d'âge par rapport à une population d'enfants uniquement, pour le trouble panique (avec IC95 et I<sup>2</sup> après exclusion des articles)*

<b>Catégorie d'âge</b>	<b>Variation % [IC95]</b>	<b>Valeur-p</b>
<b>Enfants et adultes</b>	13,9 % [14,7 ; 26,4]	0,033
<b>Adultes</b>	-0,41 % [-12,8 ; 11,9]	0,939

Il a été constaté une augmentation statistiquement significative ( $p = 0,033$ ) de la prévalence des troubles paniques lorsqu'il s'agissait d'études avec des enfants et des adultes par rapport à des études avec des enfants seulement. La différence observée entre les études avec

uniquement des adultes et celles avec des enfants n'était pas statistiquement significatives ( $p=0,939$ ).

### **Selon les méthodes utilisées, le sexe, la localisation géographique, le nombre de patients et les comorbidités**

Les analyses selon les méthodes utilisées, le sexe, la localisation géographique, le nombre de patient et la présence de comorbidités (TDAH, TOC ou EDC) ne retrouvaient pas de résultat statistiquement significatif ( $p>0,05$ ) pour le trouble panique.

#### **3.2.3.6. Agoraphobie**

##### **Description de la population et des études**

Il a été inclus 5 articles retrouvant une prévalence pour l'agoraphobie chez des patients atteints de SGT. Il s'agissait de 5 études prospectives, majoritairement menée sur des populations de 20 à 100 patients avec un SGT (80 %), essentiellement recrutés à l'hôpital (60%).

La majorité de ces articles concernait des enfants seulement (80 %), qui étaient originaires d'Amérique du Nord uniquement.

Le risque de biais dans ces études, selon l'outil d'évaluation de Hoy était réparti de cette façon :

- 2 études avec un risque élevé de biais (40 %)
- 3 études avec un risque modéré de biais (60 %)
- 0 études avec un risque faible de biais

Les méthodes diagnostiques utilisées pour évaluer l'agoraphobie étaient uniquement des interviews.

##### **Analyse de la prévalence de l'agoraphobie**

La prévalence de l'agoraphobie était de 18% [IC95% : 12 – 14] avec une hétérogénéité  $I^2$  à 58,01% et un test d'egger à 0,2534. L'hétérogénéité était modérée et le risque de biais de publication non significatif.

Après visualisation du Funnel plot, aucune étude n'a été exclue. Il était difficile d'expliquer l'hétérogénéité de ces études par méta-régression du fait du faible nombre d'études (seulement 5).

Ces résultats sont présentés dans la figure 29.

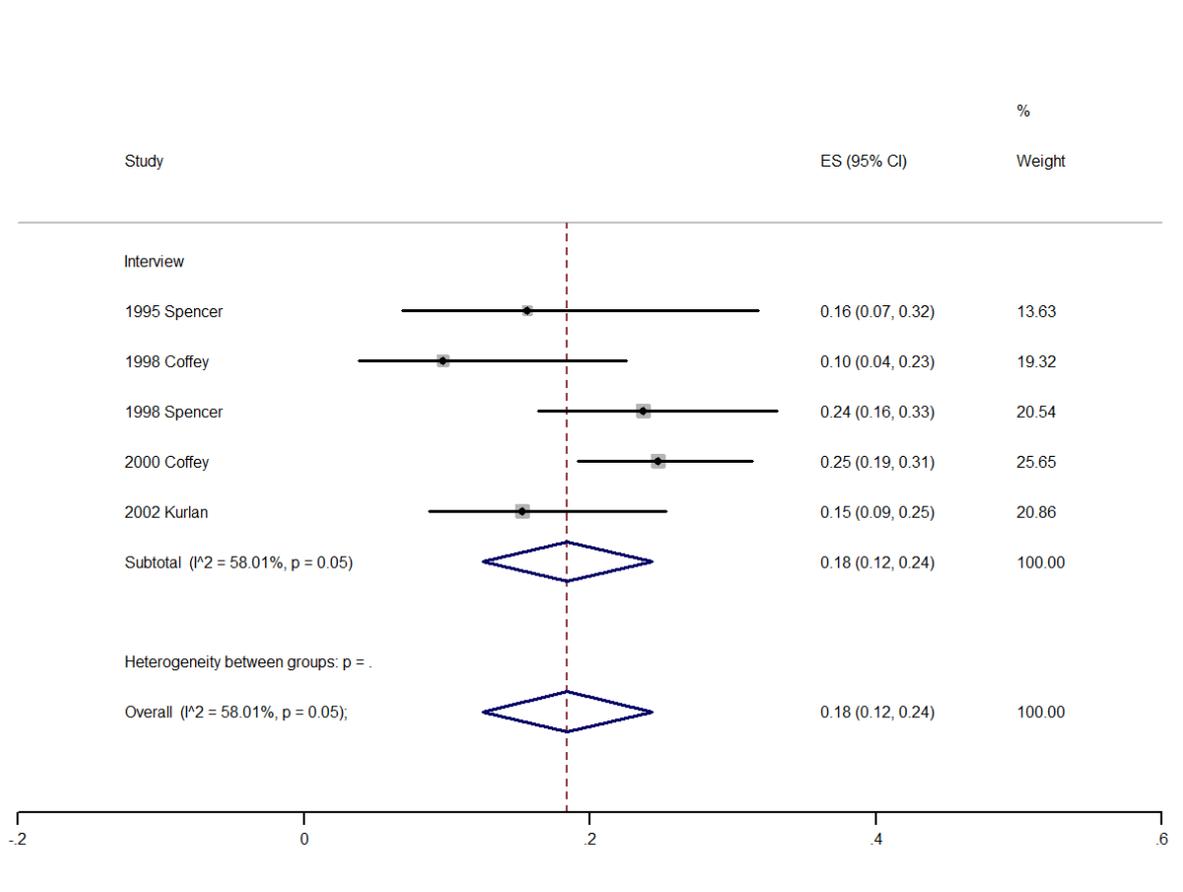


Figure 29 : Méta analyse des données concernant l'agoraphobie, répartition par méthode utilisée

### 3.2.3.7. Anxiété généralisée

#### Description de la population et des études

Il a été inclus 11 articles retrouvant une prévalence pour un trouble anxieux généralisé chez des patients atteints de SGT. Il s'agissait de 11 études prospectives, principalement menées sur des populations de 20 à 499 patients avec un SGT (72,7 %), recrutés majoritairement à l'hôpital (63.6%).

Les caractéristiques principales de la population et des études pour les troubles anxieux généralisés sont reproduites dans le tableau 32.

Tableau 32: Caractéristiques principales des études et de la population étudiées pour les troubles anxieux généralisés

Catégories	Nombre	Pourcentage
<b>Risque de biais, selon l'outil d'évaluation de Hoy</b>		
Risque élevé	7	63,6
Risque modéré	4	36,4
Risque faible	0	0
<b>Catégories d'âge</b>		
Enfants	6	54,5
Adultes	2	18,2
Enfants et adultes	3	27,3
<b>Origine géographique</b>		
Amérique du Nord	9	81,8
Europe	1	9,1
International	1	9,1
<b>Méthode d'évaluation de l'anxiété</b>		

<b>Interviews</b>	8	72,7
<b>Sans précision</b>	3	27,3

### Analyse de la prévalence des troubles anxieux généralisés

La prévalence du trouble anxieux généralisé était de 24 % [IC95% : 16 – 32] avec une hétérogénéité  $I^2$  à 85,11 % et un test d' Egger à 0,384. L'hétérogénéité était élevée et le risque de biais de publication n'était pas significatif.

Après visualisation du Funnel plot, aucune étude n'a été exclue.

Ces résultats sont présentés dans la figure 30.

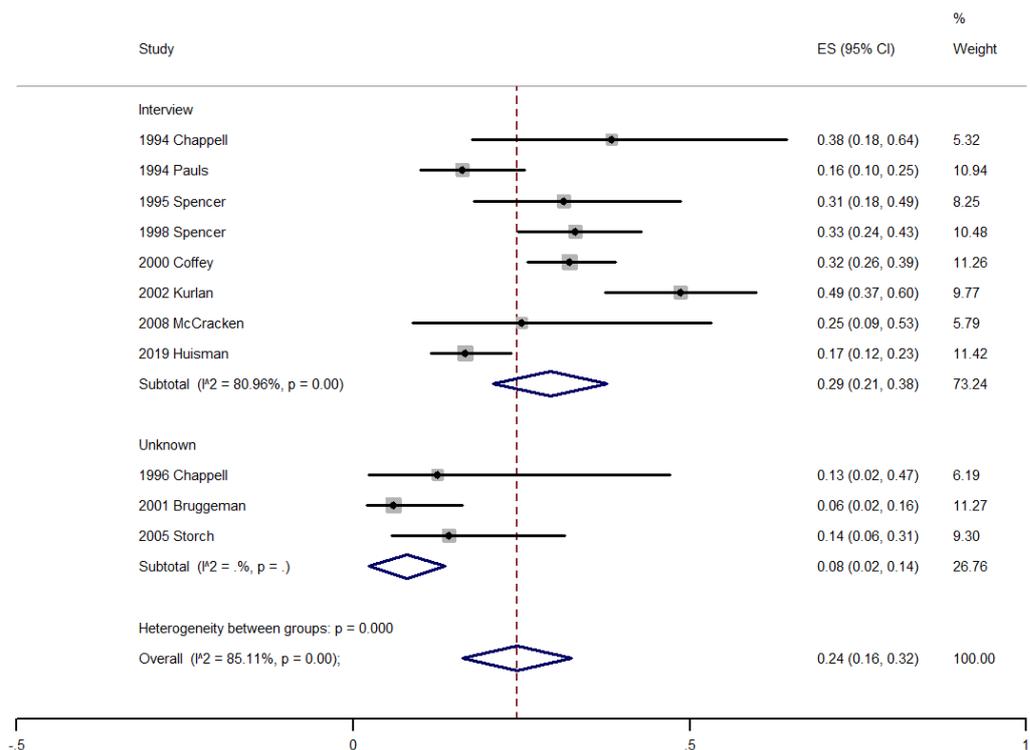


Figure 30: Méta analyse des données concernant les troubles anxieux généralisés, répartition par méthode utilisée

### Méta-régressions

Les facteurs influençant la prévalence des troubles anxieux généralisés, ont été analysés grâce à des méta-régressions.

### **Selon les méthodes utilisées**

L'analyse selon les méthodes utilisées retrouvait une diminution de la prévalence du trouble anxieux généralisé de 19,1 % lorsque la méthode diagnostique n'était pas précisée dans l'article par rapport à l'utilisation d'interview. Ce résultat était statistiquement significatif ( $p=0,035$  avec IC 95% [-36,4 – 1,15]).

### **Selon la catégorie d'âge étudiée (enfant, adulte, les deux)**

L'analyse selon la catégorie d'âge étudiée retrouvait des résultats statistiquement significatifs ( $p<0,05$ ). Cependant il y avait une diminution statistiquement significative ( $p=0,023$ ) de la prévalence des troubles anxieux généralisés lorsqu'il s'agit d'études avec des enfants et des adultes par rapport à des études avec des enfants ; qui sont présentés dans le tableau 33.

*Tableau 33: Résultats des variations de prévalence selon la catégorie d'âge étudiée, par rapport à une population d'enfants uniquement, pour le trouble anxieux généralisé (avec IC95 et P après exclusion des articles)*

<b>Catégorie d'âge</b>	<b>Variation % [IC95]</b>	<b>Valeur-p</b>
<b>Enfants et adultes</b>	-20,4 % [-37,1 – -3,56]	0,023
<b>Adultes</b>	-9,75 % [-30,2 – 10,6]	0,302

Mais la différence observée entre les études avec uniquement des enfants et celles avec des adultes seulement n'est pas statistiquement significative ( $p=0,302$ ).

### **Selon les comorbidités**

L'analyse selon les comorbidités retrouvait des résultats statistiquement significatifs uniquement pour les TOC ( $p=0,014$ ). Les résultats sont précisés dans le tableau 34.

Tableau 34: Résultats des variations de prévalence selon les comorbidités associées, par rapport à l'absence de comorbidité, pour le trouble anxieux généralisé (avec IC95 et I<sup>2</sup> après exclusion des articles)

Comorbidité	Variation % [IC95]	Valeur-p
<b>TOC</b>	-0,84 % [-1,46 – -0,22]	0,014
<b>TDAH</b>	0,34 % [-0,35 – 0,71]	0,067
<b>EDC</b>	-0,014 % [-0,89 – 0,86]	0,968

### Selon le sexe, le risque de biais, le nombre de patient et la localisation

Les analyses selon le sexe, le risque de biais, le nombre de patients et la localisation géographique ne retrouvaient pas de résultat statistiquement significatif pour les troubles anxieux généralisés.

#### 3.2.4. Prévalence des études cas témoins

##### 3.2.4.1. Description de la population

Huit études cas-témoins ont été incluses, ce qui représente une population de 2 841 patients atteints de SGT et 16 406 témoins. Les données sociodémographiques de ces études sont résumées dans le tableau 35.

Tableau 35: Caractéristiques sociodémographiques des études cas témoins

Variable	N ou % [IC95]
<b>Population cas</b>	<b>2 841</b>
<b>Âge moyen</b>	13,9 ans [8 – 19,7]
<b>Pourcentage de femmes</b>	19% [15 – 24]
<b>Population témoins</b>	<b>16 406</b>
<b>Âge moyen</b>	15,6 ans [7,6 – 23,6]
<b>Pourcentage de femmes</b>	31% [14 – 48]

Les populations cas et témoins étaient comparables sur l'âge mais la proportion de femmes était supérieure dans le groupe témoin par rapport aux cas.

### 3.2.4.2. Résultats des analyses

L'analyse des résultats de ces 8 études a permis d'obtenir un Odd Ratio (OR) concernant les données de la prévalence des troubles anxieux des cas versus les témoins de 5,44 [IC95% : 4,02 – 7,35] avec une hétérogénéité  $I^2$  de 72.3 % et un risque de biais de publication significatif ( $p < 0,001$ ).

Ces résultats sont présentés dans la figure 31.

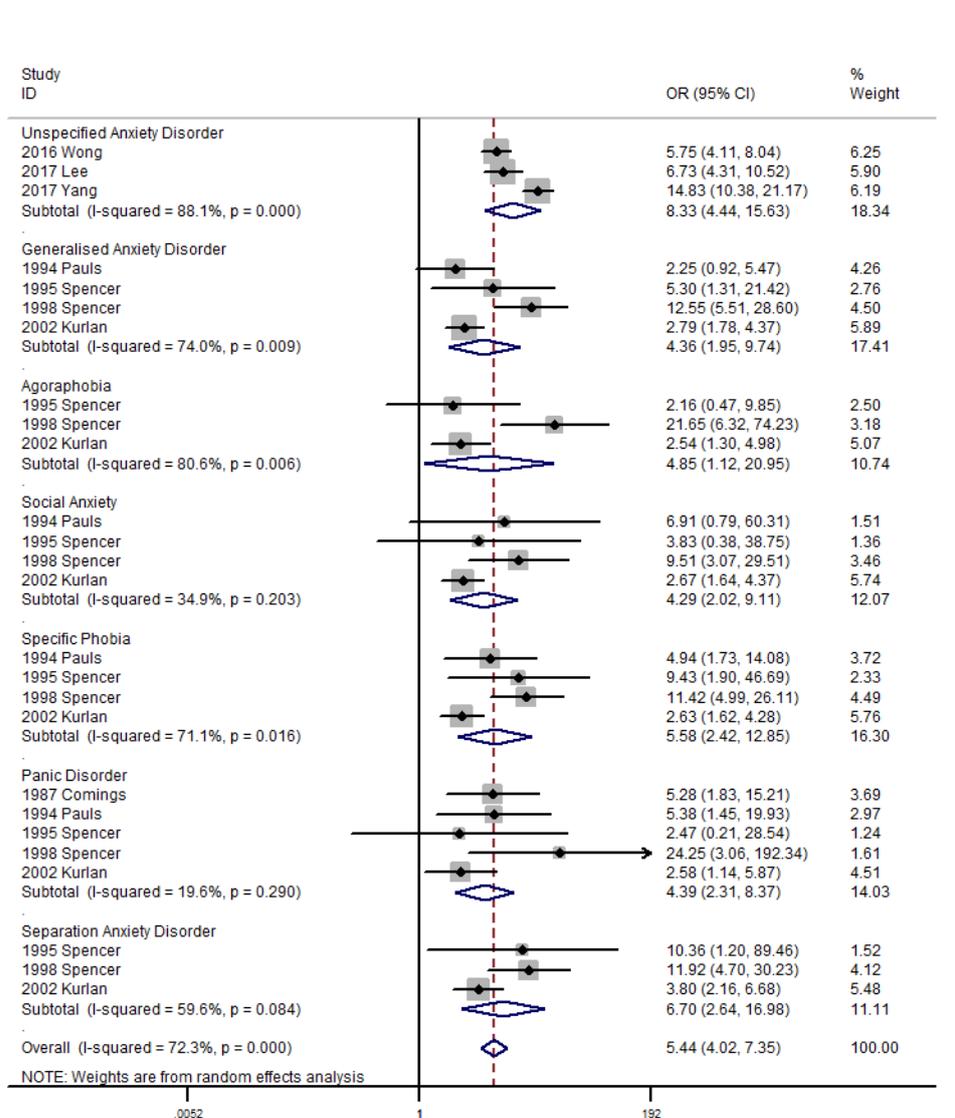


Figure 31: Méta analyse des données concernant les Odd Ratio, répartition par troubles anxieux

Une analyse par Funnel plot a permis l'exclusion de 2 études (109,110) qui avaient des valeurs d'OR trop importante. Il s'agit des mêmes études que pour l'analyse de la prévalence globale, cela a déjà été abordé précédemment.

Après la suppression de ces 2 études de l'analyse statistique, l'Odd Ratio était de 3,78 [IC95% : 3,05 – 4,69] ; on observait une amélioration de l'hétérogénéité I<sup>2</sup> qui passait de 72,3 % à 30,3 % avec un risque de biais de publication qui n'était plus significatif (p = 0,104).

Les résultats sont détaillés dans la figure 32.

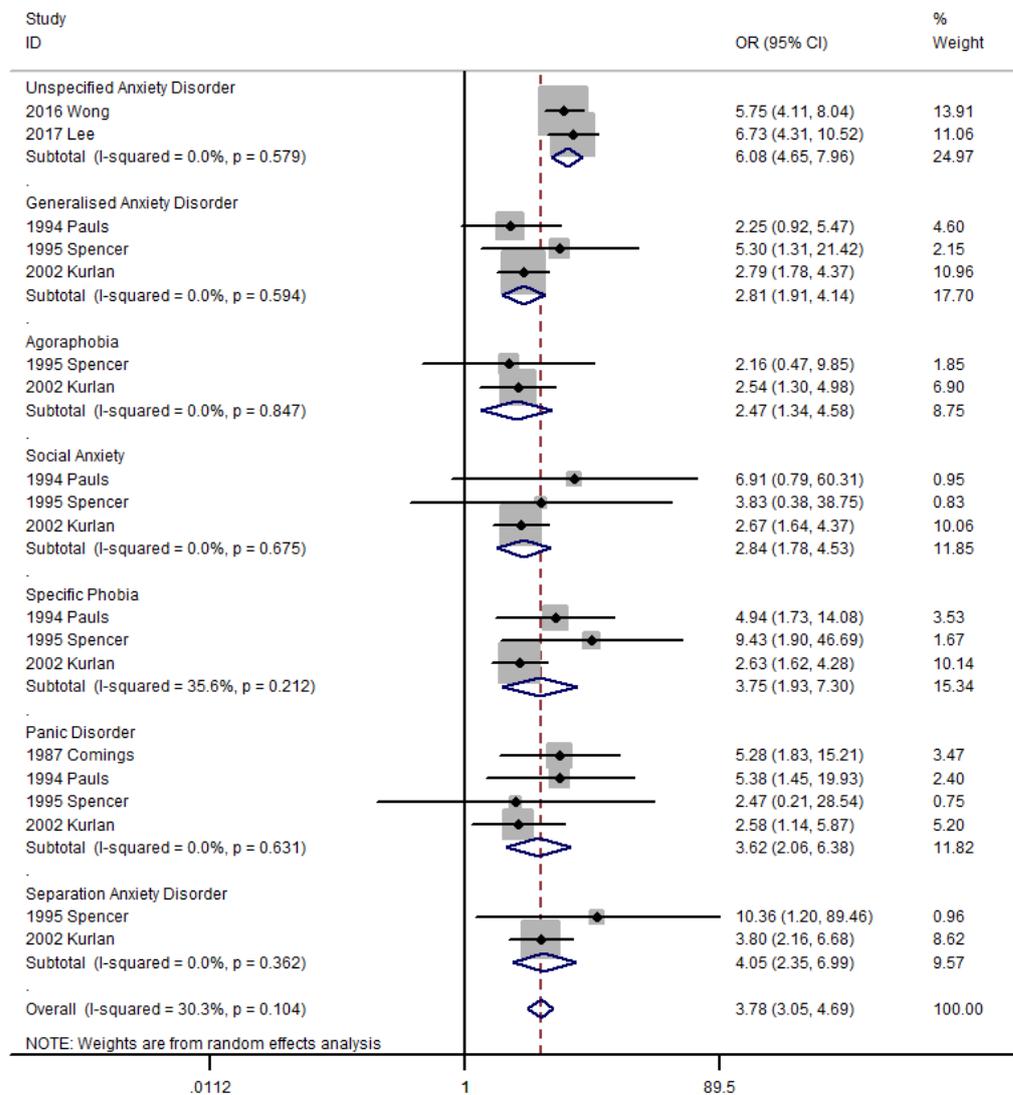


Figure 32 : Méta analyse des données concernant les Odd Ratio, répartition par trouble après exclusion de deux études

Ces données étaient en faveur d'une augmentation du risque de développer un trouble anxieux chez les patients atteints de Syndrome de Gilles de la Tourette par rapport à la population générale.

Concernant la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble dans les études cas témoins, elle était de 14 % [IC95% : 13 – 15] pour ces 8 études cas témoins. Après exclusion de 2 études (109,110), elle était évaluée à 12 % [IC95% : 10 – 13] ; ce qui est inférieur à la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble retrouvée sur l'ensemble des articles de la méta-analyse (23% avant exclusion des 6 études, puis 21%).

### **3.2.5. Synthèse des résultats : méta-analyse de la prévalence des troubles anxieux chez les patients avec un SGT**

#### **3.2.5.1. Pour la prévalence globale et par trouble**

La méta-analyse des 44 études incluses retrouvait une prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble chez les patients avec un SGT de 23% [IC95% : 21 – 26] avec une hétérogénéité  $I^2$  à 96,08%.

Après exclusion de 6 études (105–110) (avec des résultats de prévalences extrêmes) la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble était de 21% [IC95% 19 – 24] avec une hétérogénéité  $I^2$  à 95,24% mais un risque de biais selon le test d' Egger qui restait très significatif ( $p < 0,001$ ).

Les résultats obtenus pour la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble et par trouble sont présentés dans le tableau 36.

Tableau 36: Synthèse des résultats de prévalence obtenus pour l'anxiété et les troubles anxieux dans leur ensemble et par trouble (avec l'hétérogénéité)

Type de trouble anxieux	Pour les 44 études		Après exclusion de 6 études avec des résultats de prévalence extrêmes	
	Prévalence (%) selon IC95%	Hétérogénéité (%)	Prévalence (%) selon IC95%	Hétérogénéité (%)
<b>Anxiété et troubles anxieux dans leur ensemble</b>	23 [21 – 26]	96,08	21 [19 – 24]	95,24
<b>Par trouble anxieux</b>				
<b>Trouble anxieux non spécifié</b>	26 [22 – 31]	98,03	19 [15 – 22]	97,27
<b>Anxiété de séparation</b>	25 [19 – 31]	42,98	25 [19 – 31]	42,98
<b>Phobie spécifique</b>	24 [16 – 31]	80,50	24 [16 – 31]	80,50
<b>Anxiété sociale</b>	15 [9 – 20]	80,20	15 [9 – 20]	80,20
<b>Trouble panique</b>	14 [8 – 19]	83,39	14 [8 -19]	83,39
<b>Agoraphobie</b>	18 [12 – 24]	58,01	18 [12 – 24]	58,01
<b>Anxiété généralisée</b>	24 [16 – 32]	85,11	24 [16 – 32]	85,11

Des méta-régressions ont mis en évidence plusieurs facteurs de risque qui influençaient de manière significative la prévalence des troubles anxieux chez les patients avec un SGT.

Le tableau 37 donne une synthèse de ces différents facteurs qui influencent de manière significative la prévalence des troubles anxieux chez les patients atteints de SGT.

Tableau 37 : synthèse des différents facteurs qui influencent de manière significative la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble chez les patients atteints de SGT (avec IC95% et p-value)

Facteur influençant la prévalence	Variation de la prévalence (% & IC95)	Significativité (p-value)
<b>Selon le type de trouble (par rapport à troubles anxieux non spécifiés)</b>		
Symptômes anxieux	25,34 [7,41 – 43,26]	0,006
Anxiété inconnue	30,46 [14,95 – 45,98]	<0,00001
<b>Pour les troubles anxieux non spécifiés</b>		
Selon la méthode : <i>Rapportés par le patient (par rapport à interview)</i>	29 [5 – 52]	0,018
Selon la présence de TOC	0,4 [0,005 – 0,7]	0,047
Selon la présence d'EDC	1,3 [0,6 – 1,9]	0,003
<b>Pour les phobies spécifiques</b>		
Selon la localisation géographique : <i>Amérique du Nord</i>	14,6 [1,8 – 27,5]	0,030
Selon la présence de TOC	- 0,26 % [-0,54 – 0,0086]	0,056
<b>Pour le trouble panique</b>		
Selon le risque de biais modéré	-21,2 % [-29,3 – -13,2]	<0,0001
Selon le risque de biais élevé	-23,7 % [-31,9 – -15,4]	<0,0001
Selon la catégorie d'âge : <i>enfants et adultes (par rapport à enfants)</i>	13,9 % [14,7 ; 26,4]	0,033
<b>Pour l'anxiété généralisée</b>		
Selon la méthode : <i>non précisée (par rapport à interview)</i>	-19,1 [-36,4 – 1,15]	0,035

<b>Selon la catégorie d'âge : <i>enfants et adultes (par rapport à enfants seuls)</i></b>	-20,4 % [-37,1 – -3,56]	0,023
<b>Selon la présence de TOC</b>	-0,84 % [-1,46 – -0,22]	0,014

### **3.2.5.1. Pour les études cas témoins**

La méta-analyse des 8 études cas témoins incluses retrouvait un OR pour l'anxiété et les troubles anxieux dans leur ensemble de 5,44 [IC95% : 4,02 – 7,35] chez les patients avec un SGT ; avec une hétérogénéité I<sup>2</sup> à 72,3%.

Après exclusion de 2 études (109,110) (avec des résultats de prévalences extrêmes) l'OR pour l'anxiété et les troubles anxieux dans leur ensemble était de 3,78 [IC95% : 3,05 – 4,69] chez les patients avec un SGT ; avec une hétérogénéité I<sup>2</sup> à 30,3% et un risque de biais selon le test d'Egger non significatif.

Concernant la prévalence globale de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble, elle était de 14 % [IC95% : 13 – 15] pour ces 8 études cas témoins. Après exclusion des 2 études (109,110), elle était évaluée à 12 % [IC95% : 10 – 13] ; ce qui est inférieur à la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble retrouvée sur l'ensemble de la méta-analyse (23% avant exclusion des 6 études, puis 21%).

Le tableau 38 donne une synthèse des résultats obtenus sur les odds ratio pour les études cas témoins, avant et après exclusion des études donnant des résultats extrêmes.

Tableau 38 : Synthèse des résultats des odds ratio (OR) obtenus pour l'anxiété et les troubles anxieux dans leur ensemble et par trouble pour les études cas témoins (avec l'hétérogénéité)

Type de trouble anxieux	Pour les 8 études cas témoins		Après exclusion de 2 études avec des résultats d'OR extrêmes	
	OR (n) selon IC95%	Hétérogénéité (%)	OR (n) selon IC95%	Hétérogénéité (%)
<b>Anxiété et troubles anxieux dans leur ensemble</b>	5,44 [4,02 – 7,35]	72,3	3,78 [3,05 – 4,69]	30,3
<b>Par trouble anxieux</b>				
<b>Trouble anxieux non spécifié</b>	8,33 [4,44 – 15,63]	88,1	6,08 [4,65 – 7,96]	0
<b>Anxiété de séparation</b>	6,7 [2,64 – 16,98]	59,6	4,05 [2,35 – 6,99]	0
<b>Phobie spécifique</b>	5,58 [2,42 – 12,85]	71,1	3,75 [1,93 – 7,30]	35,6
<b>Anxiété sociale</b>	4,29 [2,02 – 9,11]	34,9	2,84 [1,78 – 4,53]	0
<b>Trouble panique</b>	4,39 [2,31 – 8,37]	19,6	3,62 [2,06 – 6,38]	0
<b>Agoraphobie</b>	4,85 [1,12 – 20,95]	80,6	2,47 [1,34 – 4,58]	0
<b>Anxiété généralisée</b>	4,36 [1,95 – 9,74]	74	2,81 [1,91 – 4,14]	0

Compte tenu du faible nombre d'études cas témoin, il n'a pas pu être réalisé de méta-régression pour déterminer les facteurs influençant l'OR de ces études.

### **3.3. Discussion**

#### **3.3.1. Points essentiels de la méta-analyse**

Les résultats de la méta-analyse mettent en évidence une augmentation de la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble chez les patients atteints d'un syndrome de Gilles de la Tourette par rapport à la population générale. La prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble chez ces patients est de 21% [IC95% 19 – 24] et l'odds ratio retrouvé dans les études cas-témoins est de 3,78 [IC95% : 3,05 – 4,69].

La prévalence selon le type de trouble anxieux est également augmentée par rapport à la population générale. La prévalence pour le trouble anxieux non spécifié est de 19% [IC95% : 15 – 22], de la phobie spécifique de 24% [IC95% : 16 – 31], de l'anxiété sociale de 15 % [IC95% : 9 – 20], du trouble panique de 14% [IC95% : 8 – 19] et de l'anxiété généralisée de 24% [IC95% : 16 – 32].

Le principal facteur de risque qui augmente la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble chez les patients avec un SGT est le type de trouble étudié : avec une augmentation de la prévalence de 25,34 % lorsqu'il s'agit de l'étude des « symptômes anxieux » ( $p=0,006$ ) et avec une augmentation de la prévalence de 30,46 % lorsqu'il s'agit de l'étude de « l'anxiété sans autre précision » ( $p<0,0001$ ).

Les facteurs qui augmentent la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble sont :

- Pour les troubles anxieux non spécifiés :
  - lorsque l'anxiété ou les troubles anxieux dans leur ensemble, sont rapportés par le patient par rapport à l'utilisation d'interviews ( $p=0,018$ )
  - la présence de TOC comorbides ( $p=0,047$ )
  - la présence d'EDC comorbides ( $p=0,003$ )
- Pour les phobies spécifiques : le fait de vivre en Amérique du Nord par rapport à l'Europe ( $p=0,030$ ). Il faut noter que nous avons également retrouvé une influence de

la présence de TOC sur la prévalence de l'anxiété avec des résultats presque significatifs ( $p=0,056$ ) ; avec l'inclusion d'autres articles issus d'autres bases de données, il se peut que ces résultats deviennent significatifs.

- Pour le trouble panique : les études avec des adultes et des enfants par rapport aux études avec seulement des enfants ( $p=0,033$ ).
- Pour le trouble anxieux généralisé : l'utilisation d'interviews par rapport au fait de ne pas préciser la méthode diagnostique utilisée ( $p=0,035$ ), les études avec des enfants uniquement par rapport aux études avec des enfants et des adultes ( $p=0,023$ ), et la présence de TOC ( $p=0,014$ ).

En comparant les résultats de prévalence obtenus dans notre méta-analyse aux données de la littérature, nous trouvons une augmentation de la prévalence des troubles anxieux chez les patients atteints de SGT par rapport à la population générale ; avec une prévalence qui est nettement plus importante pour l'anxiété sociale, les phobies spécifiques et l'anxiété généralisée dans l'ensemble des études de notre méta-analyse. Concernant l'anxiété et les troubles anxieux dans leur ensemble, notre méta-analyse montre une prévalence de 21%, ce qui est supérieur à la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble en population générale (évaluée entre 2,8 et 13,6% selon les localisations géographiques).

Le tableau 39 compare la prévalence des troubles anxieux chez les patients avec un SGT à la prévalence des troubles anxieux en population générale selon l'âge et la localisation géographique (12,15–17).

*Tableau 39 : Comparaison de la prévalence des troubles anxieux chez les patients avec un SGT par rapport à la population générale, selon l'âge et la localisation géographique (d'après 12, 15-17)*

Type de trouble anxieux	Prévalence en population générale	Prévalence chez les SGT dans notre méta-analyse
-------------------------	-----------------------------------	---

	Population mondiale selon études		Population mondiale selon DSM-5		Prévalences (%)
	Prévalences (%)	Articles (réf)	Prévalences (%) adultes	Prévalences (%) enfants	
<b>Anxiété et troubles anxieux dans leur ensemble</b>	Globale : 7,3 Afrique : 5,3 Anglo-européenne : 10,4	Baxter et al. (15)	/	/	<b>21</b>
	13,6	Alonso et al. (16) (ESEMeD)			
	Anglo-européenne : 3,8 à 10,4 Asie : 2,8 Afrique : 4,4 Amérique latine : 6,2 Europe centrale / orientale : 3,2 Afrique du Nord / Moyen Orient : 4,9	Remes et al (17)			
<b>Trouble anxieux non spécifié</b>	/	/	/	/	<b>19</b>
<b>Anxiété de séparation</b>	/	/	0,9 à 1,9	Enfants : 4 Ado : 1,6	<b>25</b>
<b>Phobie spécifique</b>	7,7	Alonso et al. (16) (ESEMeD)	7 à 9	Enfant : 5 Ado : 16	<b>24</b>
<b>Anxiété sociale</b>	2,4		7	7	<b>15</b>
<b>Trouble panique</b>	2,1		2 à 3	<0,4	<b>14</b>
<b>Agoraphobie</b>	0,9		1,7		<b>18</b>
<b>Anxiété généralisée</b>	2,8		2,9	0,9	<b>24</b>

Le principal facteur de risque qui augmente la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble de manière significative chez les patients avec un SGT est le fait d'étudier des « symptômes anxieux » ou de « l'anxiété sans autre précision » par rapport à un autre

trouble anxieux. Se pose alors la question de la définition des troubles anxieux et de l'anxiété qui peut être source de confusion. En effet, les résultats le plus souvent rapportés sont l'anxiété ou le trouble anxieux ; qui ont été répertoriés sous les termes « symptomatologie anxieuse », « trouble anxieux non spécifié » et « anxiété sans autre précision ». Cela est probablement dû au fait que l'anxiété est, dans ces articles, principalement évaluée avec des méthodes ne permettant pas un diagnostic nosographique précis. Or il existe des différences importantes dans la sémiologie et la psychopathologie des troubles anxieux et il aurait été intéressant de pouvoir évaluer ces données plus précisément.

Concernant la prévalence globale de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble, dans les études cas témoins, elle était de 12 % [IC95% : 10 – 13] ; ce qui est inférieur à la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble retrouvée sur l'ensemble de la méta-analyse (23% avant exclusion des 6 études, puis 21%).

### **3.3.2. Facteurs influençant la prévalence**

#### ***Impact de la méthode diagnostique utilisée***

La prévalence du trouble anxieux non spécifié augmente de manière significative lorsqu'ils sont rapportés par le patient par rapport à l'utilisation d'interviews, chez les patients avec un SGT et la prévalence de l'anxiété généralisée diminue de manière significative lorsque les outils utilisés ne sont pas précisés par rapport à l'utilisation d'interviews.

En effet, il existe des variations importantes dans le type d'évaluation des éléments anxieux. Certains recueils ont été établis avec des échelles d'évaluation validées (interviews, auto questionnaires) ou via un recueil par dossier médical ou rapporté par le patient par exemple.

Nous pouvons supposer que lorsqu'un patient rapporte ses propres symptômes, il peut avoir tendance à les surestimer et il est possible d'émettre l'hypothèse que les méthodes non précisées des articles en question n'étaient peut-être pas validées ou adaptées dans ce contexte.

Ajoutons à cela le fait que les examinateurs n'avaient pas toujours la même formation : psychiatre ou psychologue, ce qui peut induire une différence dans la cotation.

Il existe aussi souvent des différences dans les critères diagnostiques utilisés pour l'anxiété et le SGT : DSM-III-R, DSM-IV-TR ou DSM-5. Nous pouvons expliquer ces variations par les années de réalisation différentes des études et à l'évolution des concepts psychiatriques et donc des critères nosographiques. A noter que certains troubles classés parmi les troubles anxieux dans le DSM-IV-TR ne le sont plus dans le DSM-5, comme par exemple le trouble obsessionnel compulsif ou le syndrome de stress post-traumatique. Cela peut donc influencer la prévalence des troubles anxieux dans les études utilisant la première classification par rapport à celles utilisant la deuxième, bien que nous ayons veillé à ne pas inclure les articles considérant les TOCs comme des troubles anxieux. En effet, nous avons volontairement décidé de ne pas inclure les articles concernant la prévalence des TOCs chez les patients avec un SGT, car ceux-ci ne sont plus des troubles anxieux dans le DSM-5 et font partie des comorbidités propres au SGT avec qui elles partagent une physiopathologie commune (41,94,95).

### ***Impact de l'âge***

A l'instar de la population générale, la prévalence augmentait de manière significative avec l'âge pour les troubles paniques et les troubles anxieux généralisés (cf tableau 39). Les résultats n'étaient pas significatifs pour les autres troubles anxieux étudiés.

Concernant le trouble panique en population générale, la prévalence est basse avant 14ans (<0,4%), puis augmente progressivement durant l'adolescence, peut être suivant l'apparition de la puberté, et culmine à l'âge adulte (2 à 3%) pour diminuer progressivement chez les individus âgés (0,7% chez les plus de 64ans) (12). Cette évolution au cours de la vie, peut-être reflet des changements hormonaux, se retrouve chez les patients avec un SGT qui subissent également ce type de variation au cours de leur vie. Des études sur le trouble

panique chez les patients avec un SGT âgé seraient intéressantes pour confirmer ou infirmer cette hypothèse.

Nous pouvons émettre les mêmes hypothèses pour l'anxiété généralisée, pour qui la prévalence en population générale est de 0,9% à l'adolescence puis augmente à 2,9% à l'âge adulte, pour diminuer aux âges avancés de la vie (12).

### ***Impact de la localisation géographique***

La question de la représentativité des résultats obtenus se pose également sur la sur-représentation de la population de patients originaires d'Amérique du Nord et d'Europe (respectivement 45,45% et 31,82% soit 77,27% de la population étudiée, toutes études confondues).

Les résultats des méta-régressions sur l'influence de l'origine géographique ne sont significatifs que pour les phobies spécifiques avec une prévalence de ce trouble plus importante en Amérique du Nord par rapport à l'Europe. Ce résultat est comparable à ce que nous retrouvons dans la littérature pour les phobies spécifiques en population générale (12). (cf tableau 39).

### ***Impact des effectifs de population des études***

Bien que les études incluses étaient, pour près de la moitié d'entre elles, réalisées sur des effectifs de population de moins de 50 patients (47,72%). Les résultats des méta-régressions sur l'influence du nombre de patients par étude n'étaient pas significatifs quel que soit le trouble anxieux étudié.

### ***Impact du sexe***

Concernant l'impact du sexe sur la prévalence des troubles anxieux ; contrairement à la population générale, nous n'avons pas retrouvé d'impact du sexe sur l'augmentation de la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble chez les patients avec un SGT. En effet, en population générale, la prévalence des troubles anxieux est plus importante

chez les femmes (13,16). Ceci peut s'expliquer par la catégorie d'âge étudiée dans notre méta-analyse, essentiellement représentée par des enfants, qui sont généralement moins impactés par les troubles anxieux que les adultes, en population générale (13,16) et pour lesquels l'influence du sexe sur la prévalence du trouble anxieux est moins importante (voire inexistante) que chez les adultes. Cela concerne en particulier l'anxiété de séparation pour qui le trouble est aussi fréquent chez les filles que chez les garçons ; mais aussi l'anxiété sociale, le trouble panique et l'agoraphobie dont la différence de prévalence selon le sexe apparaît à l'adolescence (12).

### ***Impact du recrutement des patients et de la sévérité des tics***

De nombreuses études utilisent des patients ou des témoins recrutés depuis l'hôpital (77,27 %). Cela permet une sélection plus facile des témoins, avec le plus souvent un appariement, mais cela génère aussi un biais de sélection. En effet, la population consultant un service hospitalier peut présenter des différences avec la population générale. A l'opposé, certaines études ont été réalisées sur des bases de données couvrant la population entière (109).

Concernant ces patients recrutés à l'hôpital, nous pouvons supposer qu'ils souffraient de formes plus sévères de SGT avec des tics plus invalidants nécessitant un suivi hospitalier. Comme cela concerne la majorité des études, il se peut que cela vienne biaiser les résultats de cette étude.

Nous n'avons pas réalisé de méta-régression sur l'impact du lieu de recrutement des patients (hospitalier ou extra hospitalier) car seulement 5 études sur les 44 incluses recrutaient leurs patients en dehors de l'hôpital. Il sera nécessaire de réaliser cette analyse dans la suite de ce travail, lorsque d'autres études, issues d'autres bases de données seront incluses.

Il n'a pas été retrouvé assez de données sur la sévérité des tics chez les patients inclus dans ces études pour réaliser une méta-régression sur ce facteur. En effet, seulement 7 études, sur les 44 études incluses, notifiaient la sévérité des tics (avec la YGTSS) chez les patients avec un SGT qu'elles incluaient. Or le retentissement du SGT sur la qualité de vie est corrélé à la

présence de comorbidité (79,80), il serait donc intéressant d'évaluer la prévalence des troubles anxieux chez les patients avec un SGT en fonction de la sévérité des tics.

### **Impact des comorbidités**

Concernant les comorbidités (TOC, TDAH, EDC notamment), il n'a pas été inclus suffisamment d'études évaluant l'anxiété chez les patients avec un SGT en cas de comorbidité associée (anxiété chez les patients avec un SGT et un TOC comorbide par exemple) pour permettre la réalisation de méta-régression dans ce contexte.

Par ailleurs, en comparant les résultats de prévalence obtenus dans notre méta-analyse aux données de la littérature sur l'association des troubles anxieux aux TOC ou à un autre trouble neurodéveloppemental comme le TDAH ou le TSA, nous remarquons que la prévalence de l'anxiété chez les patients avec un SGT reste légèrement inférieure à la même prévalence chez les patients avec un TDAH, un TOC ou un TSA.

Le tableau 40 compare la prévalence des troubles anxieux chez les patients avec un SGT à la prévalence des troubles anxieux chez les patients avec un TDAH, un TSA ou un TOC.

*Tableau 40: Comparaison des prévalences des troubles anxieux chez les patients avec un SGT par rapport aux patients avec un TDAH, un TSA ou un TOC*

Type de trouble anxieux	Prévalence chez les patients avec un SGT (%)	Prévalence chez les patients avec un TDAH (%)	Prévalence chez les patients avec un TOC (%)	Prévalence chez les patients avec un TSA (%)
-------------------------	--	---	--	--

Source (ref)	Notre méta-analyse	Masi et Gignac (22) Porteret et al. (23)	Torres et al. (25) DSM-5 (12)	Van Steensel et al (21) Skokauskas et al. (20).
<b>Anxiété et troubles anxieux dans leur ensemble</b>	21	33	/	39,6 (21)
<b>TAG</b>	24	61,7	31	5 à 35 (20)
<b>Anxiété sociale</b>	15	11,1	17	16,6 (21)
<b>Agoraphobie</b>	18	22,2	/	/
<b>Phobie spécifique</b>	24	/	15	29,8 (21)
<b>Trouble panique</b>	14	17,2	22	/

De plus, la prévalence pour l'anxiété sociale est comparable à celle retrouvée pour ces mêmes troubles. Il serait intéressant de comparer la prévalence des troubles anxieux selon la pathologie neuro-développementale. En effet, nous savons que certaines comorbidités du SGT sont propres à la maladie (TOC et TDAH notamment) alors que les troubles anxieux feraient partis des comorbidités coexistantes avec le SGT (92). Compte tenu des mécanismes physiopathologies du SGT et des troubles anxieux, qui impliquent tous les deux des voies cortico-striato-thalamo-corticale (10,41,46), comme dans beaucoup d'autres troubles neuro-psychiatriques, il se pourrait qu'il y ait un mécanisme physiopathologique commun à ces troubles ; faisant des troubles anxieux une comorbidité propre au SGT au même titre que les TOC et le TDAH.

### 3.3.3. Etudes cas témoins

Cette étude, a inclus un faible nombre d'étude cas-témoins ; seulement 8 études cas-témoins et il n'a pu être analysé les résultats que pour 6 de ces études.

Ces études retrouvaient une prévalence des troubles anxieux plus basse que celle retrouvée dans l'ensemble des études (20% [IC95% 16 – 23] pour l'ensemble des études contre 12 % [IC95% : 10 – 13] pour les 6 études cas-témoins).

Ce qui peut être expliquée par le fait que parmi ces 8 études, 2 étaient réalisées en Asie (111,112) et retrouvaient respectivement des prévalences de 9,3% et 5,52% pour des troubles anxieux non spécifiés chez des enfants seulement. Ces études étaient menées sur 2 186 cas et 6 558 témoins avec un poids de 12,15% dans la méta-analyse. Or dans l'analyse globale des prévalences des troubles anxieux, il s'agissait des deux seules études avec des populations provenant d'Asie, qui ont alors un poids nettement moins important. Ces résultats sont conformes aux données de la littérature qui ont montré une plus faible prévalence des troubles anxieux en Asie par rapport à des populations d'Amérique du Nord ou d'Europe notamment en population générale (12,17).

Enfin, les populations de cas et de témoins n'étaient pas comparables sur le sexe, avec une proportion de femmes qui était supérieure dans le groupe témoin par rapport aux cas (19% [IC95 : 15 – 24] contre 31% [IC95% : 14 – 48]). En effet, deux études (98,109) ont utilisé des bases de données de leur population générale (respectivement originaires des Etats Unis et du Canada) pour inclure leurs témoins, ces bases de données représentaient environ 50% de témoins de sexe masculins pour 50% de témoins de sexe féminin alors que la proportion dans les patients avec un SGT était plutôt d'environ 20% de patients de sexe féminin pour 80% de patients de sexe masculin. Or la prévalence des troubles anxieux est plus importante chez les femmes que chez les hommes. La prévalence des troubles anxieux est donc plus importante chez les témoins qui ont 50% de femmes par rapports aux cas qui ont 20% de femmes. Donc l'odds ratio est minoré.

Ces deux études avaient un poids de 9,88% ce qui peut expliquer cette différence de comparabilité sur les sexes entre les cas et les témoins.

#### **3.3.4. Points forts et limites de l'étude**

Il s'agit, à notre connaissance, de la première méta-analyse de données de la littérature sur la prévalence des troubles anxieux chez les patients atteints d'un syndrome de Gilles de la Tourette.

Ce type de méta-analyse sur des cohortes de patients ou d'études cas témoins correspond à un niveau de preuve scientifique établie, d'après l'HAS et le rapport d'expert de l'agence nationale d'accréditation et d'évaluation en santé (ANAES) de 2000 (cf annexe). De plus, elle porte sur 44 études avec 16 848 patients ce qui donne une certaine valeur aux résultats obtenus.

La première limite dans cette étude est l'unicité de la base de données utilisée. Les articles inclus dans ce travail, n'ont été recherchés que sur la base de données Pubmed. Il faut savoir qu'il s'agit d'un travail préliminaire et que d'autres articles correspondant aux mêmes mots-clés, seront recrutés sur d'autres bases de données (*PsychINFO, Science Direct et Cochrane* notamment).

Un des biais classique et difficilement évaluable des méta-analyses est le biais de publication, dû à la sur-représentation dans la littérature, des publications présentant des résultats significatifs par rapport aux études avec des résultats non significatifs ou pas de résultats. Cela peut amener à surévaluer la prévalence. Afin de déterminer si ce biais était significatif dans notre étude nous avons appliqué une analyse supplémentaire : le test d' Egger, qui évalue le risque de biais de publication pour les méta-analyses. Les résultats de cette analyse complémentaire ont mis en évidence un risque de biais de publication non significatif pour les études cas témoins et l'analyse de la prévalence par trouble anxieux ; en revanche le risque de biais de publication était significatif pour l'analyse de la prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux dans leur ensemble.

Il est intéressant de noter que la recherche d'articles a été entreprise sans limitation sur les articles ni sur la langue, avec l'exhaustivité la plus importante possible sur la base de données pubmed.

Nous avons utilisé les critères de Hoy (103) pour évaluer le risque de biais de chaque article. Sur les 44 articles inclus dans notre étude, 30 avaient un risque de biais élevé, 8 avaient un risque de biais modéré et 6 un risque de biais faible.

L'association de plusieurs critères peut conduire à un risque de biais élevé : une sélection ne permettant pas d'avoir une bonne représentativité des patients inclus (inclusion unicentrique par exemple), un faible nombre de patients inclus, l'utilisation d'une méthode diagnostique peu fiable. Les méta-régressions réalisées selon le risque de biais ne mettaient pas en évidence de différence statistiquement significative en fonction de celui-ci, sauf pour le trouble panique : avec une diminution statistiquement significative de la prévalence des troubles paniques lorsqu'il s'agissait d'études avec un risque de biais élevé à modéré par rapport à des études avec un risque de biais faible. Cela signifie qu'en utilisant des méthodes diagnostiques fiable, une population représentative et un nombre important de patient la prévalence du trouble panique augmente. Cela paraît logique car il est alors mieux diagnostiqué, mais cela demande à être réévalué lorsque des études issues d'autres bases de données seront incluses dans cette méta-analyse car nous ne trouvons pas d'explication justifiant l'absence de significativité de l'influence du risque de biais sur les autres troubles anxieux.

De plus, nous voulions réaliser une analyse sur la durée d'évolution du trouble anxieux mais cela n'a pas pu être fait car il n'y avait pas de donnée de ce type dans les articles inclus. Il aurait pu être intéressant de préciser si nous étudions l'anxiété ou les troubles anxieux dans leur ensemble sur la vie entière ou sur une période donnée, compte tenu du profil évolutif du SGT.

Enfin, concernant l'ensemble des études incluses, et malgré l'exclusion de 6 d'entre elles (105–110), l'hétérogénéité des données de prévalence de l'anxiété et des troubles anxieux

dans leur ensemble restait élevée (95,24%). Cette hétérogénéité diminuait mais restait importante pour certains troubles anxieux (troubles anxieux non spécifiés (97,27%), phobies spécifiques (80,5%), anxiété sociale (80,20%), trouble panique (83,39%) et anxiété généralisée (85,11%)) ; en revanche elle devenait modérée pour l'anxiété de séparation (42,98%) et l'agoraphobie (58,01%). Cette augmentation de l'homogénéité des résultats des différentes études incluses semble logique lorsque l'on étudie la prévalence par troubles anxieux, car chaque trouble anxieux est différent et a ses propres spécificités. Comparer deux troubles anxieux différents entre eux donne logiquement des résultats hétérogènes. De plus, il nous semble important d'attendre les résultats finaux de cette méta-analyse, avec l'inclusion de plus d'articles, issus d'autres bases de données, pour vérifier si cette hétérogénéité peut diminuer.

Finalement, les études actuelles concernant des patients atteints d'un syndrome de Gilles de la Tourette, gagneraient à :

- Préciser la catégorie d'âge étudiée, en différenciant les enfants des adultes car ils ne présentent pas le même « profil » de SGT et de troubles anxieux,
- Préciser les origines géographiques des patients inclus et réaliser des études en dehors de l'Europe et de l'Amérique du Nord,
- Evaluer systématiquement la sévérité des tics (avec la YGTSS par exemple),
- Définir de manière plus précise les troubles psychiatriques comorbides (troubles anxieux notamment) et leur durée d'évolution (vie entière ou période donnée),
- Utiliser des méthodes d'évaluation diagnostiques fiables et standardisée (privilégier les interviews et les hétéro-questionnaires, réalisés par la même catégorie de professionnels notamment),
- Inclure de plus grands effectifs de patients,
- Réaliser des études cas témoins avec des témoins appariés et comparables aux cas.

#### **4. Conclusion**

Au cours de ce travail de thèse, nous avons étudié les troubles anxieux chez les patients atteints de syndrome de Gilles de la Tourette avec, pour objectif principal, d'en établir la prévalence au travers d'une méta-analyse des données de la littérature de la base de données pubmed.

Dans les deux premières parties, nous avons présenté les généralités concernant les troubles anxieux et le syndrome de Gilles de la Tourette et ses comorbidités au travers d'une revue de la littérature. Nous avons détaillé l'impact important de l'anxiété et des troubles anxieux au cours de l'évolution d'un syndrome de Gilles de la Tourette.

Dans une troisième partie, nous avons présenté notre méta-analyse des données de littérature concernant la prévalence des troubles anxieux chez les patients atteints d'un syndrome de Gilles de la Tourette.

La méthodologie de notre étude a permis l'inclusion de 44 articles. La population globale représentait 16 848 patients avec des caractéristiques démographiques générales proches de la population mondiale.

Les résultats obtenus montraient une prévalence globale des troubles anxieux de 21% [IC95% :19 – 24] avec une forte hétérogénéité  $I^2$  de 95,24% et un risque de biais de publication significatif.

Après méta-régression, il apparaît que le principal facteur qui augmente la prévalence des troubles anxieux chez les patients avec un SGT est le type de trouble étudié : avec une augmentation de la prévalence de 25% lorsqu'il s'agit de l'étude des « symptômes anxieux » ( $p=0,006$ ) et une augmentation de 30% lorsqu'il s'agit de l'étude de « l'anxiété sans précision » ( $p<0,00001$ ). Les autres facteurs influençant de manière significative la prévalence de l'anxiété chez les patients avec un SGT sont : la méthode diagnostique utilisée (pour le trouble anxieux non spécifié et généralisé) et la présence de TOC (pour le trouble anxieux non spécifié et la

phobie) ou d'EDC (pour le trouble anxieux non spécifié), la localisation géographique (pour la phobie), la catégorie d'âge des patients (pour le trouble panique et le trouble anxieux généralisé).

La méta-analyse des 8 études cas-témoins a montré une augmentation de la prévalence des troubles anxieux avec un odds ratio de 3,78 [3,05 – 4,69] avec une hétérogénéité modérée de 30,3%.

Bien que présentant de nombreuses limites, cette méta-analyse est la première à ce sujet et permet de mettre en évidence la prévalence importante des troubles anxieux chez les patients atteints de syndrome de Gilles de la Tourette.

Cette surexpression des troubles anxieux est retrouvée dans d'autres troubles neuro-développementaux, comme le TDAH ou les TSA. Il semble donc intéressant d'approfondir et de mieux comprendre les liens entre anxiété et trouble neuro-développemental afin de mieux prendre en compte cette dimension impactant de manière importante la qualité de vie des patients avec un syndrome de Gilles de la Tourette.

Clermont-Ferrand, le  
Pierre CLAVELOU  
Doyen – Directeur



Clermont-Ferrand, le 20/11/20  
Isabelle JALENQUES  
La Présidente du Jury

## **5. Références bibliographiques**

1. Noton-Durand F, Jalenques I. Clinique du syndrome de Gilles de la Tourette et comorbidités psychiatriques associées chez l'enfant. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* mai 2008;166(4):315-8.
2. Saccomani L, Fabiana V, Manuela B, Giambattista R. Tourette syndrome and chronic tics in a sample of children and adolescents. *Brain Dev.* août 2005;27(5):349-52.
3. Champion LM, Fulton WA, Shady GA. Tourette syndrome and social functioning in a Canadian population. *Neurosci Biobehav Rev.* Fall-Winter 1988;12(3-4):255-7.
4. Dupain P. Histoire du concept d'anxiété : de la théorie des humeurs à la biologie moléculaire. *Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* déc 2014;172(10):831-9.
5. Pelissolo A. Troubles anxieux et névrotiques. *EMC - Traité Médecine AKOS.* juill 2012;7(3):1-11.
6. Pelissolo A. Troubles anxieux et phobiques. 2020;9.
7. Servant D. Sémiologie des troubles anxieux et phobiques. *EMC - Psychiatr.* 2017;7.
8. Tribolet S, Shahidi M. Le syndrome anxieux. In: *Nouveau Précis de Sémiologie des troubles psychiques.* heures de france. 2005. (Guides professionnels de santé mentale).
9. Moisan M-P, Le Moal M. Le stress dans tous ses états. *médecine/sciences.* juin 2012;28(6-7):612-7.
10. Stahl SM. Troubles anxieux et anxiolytiques. In: *Psychopharmacologie essentielle Bases neuroscientifiques et applications pratiques.* 4ème édition. Lavoisier; 2013. p. 388-419. (Médecine Sciences).
11. Crocq M-A, Guelfi JD. *Mini DSM-5 Critères diagnostiques american psychiatric association.* Elsevier Masson. Elsevier Masson; 2016. 347 p.
12. Guelfi J, Crocq M-A. *DSM-5 - Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux.* 5ème. Elsevier Masson; 2015. (American Psychiatric Association).
13. Lépine J-P, Gasquet I, Kovess V, Arbabzadeh-Bouchez S, Nègre-Pagès L, Nachbaur G, et al. Prévalence et comorbidité des troubles psychiatriques dans la population générale française : résultats de l'étude épidémiologique ESEMeD/MHEDEA 2000/ (ESEMeD). *L'Encéphale.* avr 2005;31(2):182-94.
14. Wittchen H-U, Jacobi F. Size and burden of mental disorders in Europe--a critical review and appraisal of 27 studies. *Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol.* août 2005;15(4):357-76.
15. Baxter AJ, Scott KM, Vos T, Whiteford HA. Global prevalence of anxiety disorders: a systematic review and meta-regression. *Psychol Med.* mai 2013;43(5):897-910.
16. The ESEMeD/MHEDEA 2000 Investigators\*, Alonso J, Angermeyer MC, Bernert S, Bruffaerts R, Brugha TS, et al. Prevalence of mental disorders in Europe: results from the European Study of the Epidemiology of Mental Disorders (ESEMeD) project. *Acta Psychiatr Scand.* juin 2004;109(s420):21-7.

17. Remes O, Brayne C, van der Linde R, Lafortune L. A systematic review of reviews on the prevalence of anxiety disorders in adult populations. *Brain Behav.* juill 2016;6(7):e00497.
18. Gourbail L. Haute Autorité de santé. 2018;257.
19. Levy SE, Giarelli E, Lee L-C, Schieve LA, Kirby RS, Cunniff C, et al. Autism spectrum disorder and co-occurring developmental, psychiatric, and medical conditions among children in multiple populations of the United States. *J Dev Behav Pediatr JDBP.* mai 2010;31(4):267-75.
20. Skokauskas N, Gallagher L. Psychosis, affective disorders and anxiety in autistic spectrum disorder: prevalence and nosological considerations. *Psychopathology.* 2010;43(1):8-16.
21. van Steensel FJA, Bögels SM, Perrin S. Anxiety Disorders in Children and Adolescents with Autistic Spectrum Disorders: A Meta-Analysis. *Clin Child Fam Psychol Rev.* sept 2011;14(3):302-17.
22. Masi L, Gignac M. TDAH et comorbidités en pédopsychiatrie. *Pathologies psychiatriques, affections médicales, troubles de l'apprentissage et de la coordination. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr.* 1 juin 2017;175(5):422-9.
23. Porteret R, Bouchez J, Baylé FJ, Varescon I. L'impulsivité dans le TDAH : prévalence des troubles du contrôle des impulsions et autres comorbidités, chez 81 adultes présentant un trouble déficit de l'attention/hyperactivité (TDA/H). *L'Encéphale.* 1 avr 2016;42(2):130-7.
24. Abramowitz JS, Taylor S, McKay D. Obsessive-compulsive disorder. *The Lancet.* août 2009;374(9688):491-9.
25. Torres AR, Prince MJ, Bebbington PE, Bhugra D, Brugha TS, Farrell M, et al. Obsessive-compulsive disorder: prevalence, comorbidity, impact, and help-seeking in the British National Psychiatric Morbidity Survey of 2000. *Am J Psychiatry.* nov 2006;163(11):1978-85.
26. Julian LJ. Measures of anxiety: State-Trait Anxiety Inventory (STAI), Beck Anxiety Inventory (BAI), and Hospital Anxiety and Depression Scale-Anxiety (HADS-A). *Arthritis Care Res.* nov 2011;63 Suppl 11:S467-472.
27. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory.* 1970 [cité 18 oct 2020]; Disponible sur: <http://ubir.buffalo.edu/xmlui/handle/10477/2895>
28. Geissner E, Huetteroth A. [Beck Anxiety Inventory German Version - A Reliable, Valid, Patientfriendly Instrument for Measuring Clinical Anxiety]. *Psychother Psychosom Med Psychol.* mars 2018;68(3-4):118-25.
29. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol.* déc 1988;56(6):893-7.
30. Bjelland I, Dahl AA, Haug TT, Neckelmann D. The validity of the Hospital Anxiety and Depression Scale. An updated literature review. *J Psychosom Res.* févr 2002;52(2):69-77.
31. Manifest Anxiety Scale. :2.
32. Cox C. Brief Symptom Inventory. :13.

33. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E, et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry*. 1998;59 Suppl 20:22-33;quiz 34-57.
34. Anxiety Disorder Interview Schedule ADIS-IV-L Combination Specime par Brown, Timothy\ DiNardo, Peter | COOP UQAM [Internet]. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.coopuqam.com/140236-Livres--produit.html>
35. Turner SM, McCanna M, Beidel DC. Validity of the social avoidance and distress and fear of negative evaluation scales. *Behav Res Ther*. 1 janv 1987;25(2):113-5.
36. Social Avoidance and Distress Scale (SADS) [Internet]. Statistics Solutions. [cité 2 nov 2020]. Disponible sur: <https://www.statisticssolutions.com/social-avoidance-and-distress-scale-sads/>
37. March JS, Conners C, Arnold G, Epstein J, Parker J, Hinshaw S, et al. The Multidimensional Anxiety Scale for Children (MASC): Confirmatory factor analysis in a pediatric ADHD sample. *J Atten Disord*. juill 1999;3(2):85-9.
38. Eapen V, Laker M, Anfield A, Dobbs J, Robertson MM. Prevalence of tics and Tourette syndrome in an inpatient adult psychiatry setting. *J Psychiatry Neurosci*. nov 2001;26(5):417-20.
39. Hildenbrand AK, Nicholls EG, Aggarwal R, Brody-Bizar E, Daly BP. Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R). In: Cautin RL, Lilienfeld SO, éditeurs. *The Encyclopedia of Clinical Psychology* [Internet]. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2015 [cité 2 nov 2020]. p. 1-5. Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/9781118625392.wbecp495>
40. ALD n°23 - Troubles anxieux graves [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 19 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_556489/fr/ald-n23-troubles-anxieux-graves](https://www.has-sante.fr/jcms/c_556489/fr/ald-n23-troubles-anxieux-graves)
41. Robertson MM, Eapen V, Singer HS, Martino D, Scharf JM, Paschou P, et al. Gilles de la Tourette syndrome. *Nat Rev Dis Primer*. 2 févr 2017;3:16097.
42. Houeto J-L, Giré P. Tics et syndrome de Gilles de la Tourette : diagnostic, évolution et principes de traitement. *Presse Médicale*. févr 2008;37(2):263-70.
43. Goetz CG, Chmura TA, Lanska DJ. History of tic disorders and Gilles de la Tourette syndrome: part 5 of the MDS-sponsored history of movement disorders exhibit, Barcelona, June 2000. *Mov Disord Off J Mov Disord Soc*. mars 2001;16(2):346-9.
44. Chouinard S, Richer F. Le Syndrome de Gilles de la Tourette. :22.
45. Tribolet S, Shahidi M. Les troubles du mouvement. In: *Nouveau Précis de Séiologie des troubles psychiques*. heure de france. 2005. (Guides professionnels de santé mentale).
46. Hartmann A, van Meerbeeck P, Deniau E, Béhar C, Czernecki V, Depienne C, et al. Tics et syndrome de Gilles de la Tourette. *EMC - Neurol*. janv 2011;8(1):1-9.
47. Albin RL, Mink JW. Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends Neurosci*. mars 2006;29(3):175-82.

48. Orth M, Amann B, Robertson MM, Rothwell JC. Excitability of motor cortex inhibitory circuits in Tourette syndrome before and after single dose nicotine. *Brain J Neurol.* juin 2005;128(Pt 6):1292-300.
49. Minzer K, Lee O, Hong JJ, Singer HS. Increased prefrontal D2 protein in Tourette syndrome: a postmortem analysis of frontal cortex and striatum. *J Neurol Sci.* 15 avr 2004;219(1-2):55-61.
50. Chao T-K, Hu J, Pringsheim T. Prenatal risk factors for Tourette Syndrome: a systematic review. *BMC Pregnancy Childbirth.* 30 janv 2014;14(1):53.
51. Hoekstra PJ, Dietrich A, Edwards MJ, Elamin I, Martino D. Environmental factors in Tourette syndrome. *Neurosci Biobehav Rev.* juill 2013;37(6):1040-9.
52. Martino D, Zis P, Buttiglione M. The role of immune mechanisms in Tourette syndrome. *Brain Res.* 18 août 2015;1617:126-43.
53. Lin H, Williams KA, Katsovich L, Findley DB, Grantz H, Lombroso PJ, et al. Streptococcal upper respiratory tract infections and psychosocial stress predict future tic and obsessive-compulsive symptom severity in children and adolescents with Tourette syndrome and/or obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry.* 1 avr 2010;67(7):684-91.
54. Dalsgaard S, Waltoft BL, Leckman JF, Mortensen PB. Maternal history of autoimmune disease and later development of tourette syndrome in offspring. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* juin 2015;54(6):495-501.e1.
55. Lenington JB, Coppola G, Kataoka-Sasaki Y, Fernandez TV, Palejev D, Li Y, et al. Transcriptome analysis of the human striatum in Tourette syndrome. *Biol Psychiatry.* 1 mars 2016;79(5):372-82.
56. Lit L, Enstrom A, Sharp FR, Gilbert DL. Age-related gene expression in Tourette syndrome. *J Psychiatr Res.* janv 2009;43(3):319-30.
57. Gunther J, Tian Y, Stamova B, Lit L, Corbett B, Ander B, et al. Catecholamine-related gene expression in blood correlates with tic severity in tourette syndrome. *Psychiatry Res.* 30 déc 2012;200(2-3):593-601.
58. GABA- and acetylcholine-related gene expression in blood correlate with tic severity and microarray evidence for alternative splicing in Tourette syndrome: a pilot study - PubMed [Internet]. [cité 4 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21241679/>
59. Pauls DL, Fernandez TV, Mathews CA, State MW, Scharf JM. The Inheritance of Tourette Disorder: A review. *J Obsessive-Compuls Relat Disord.* 1 oct 2014;3(4):380-5.
60. Mataix-Cols D, Isomura K, Pérez-Vigil A, Chang Z, Rück C, Larsson KJ, et al. Familial Risks of Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorders. A Population-Based Cohort Study. *JAMA Psychiatry.* août 2015;72(8):787-93.
61. 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.
62. Scharf JM, Moorjani P, Fagerness J, Platko JV, Illmann C, Galloway B, et al. Lack of association between SLITRK1var321 and Tourette syndrome in a large family-based sample. *Neurology.* 15 avr 2008;70(16 Pt 2):1495-6.

63. Miranda DM, Wigg K, Kabia EM, Feng Y, Sandor P, Barr CL. Association of SLITRK1 to Gilles de la Tourette Syndrome. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2009;150B(4):483-6.
64. O'Roak BJ, Morgan TM, Fishman DO, Saus E, Alonso P, Gratacòs M, et al. Additional support for the association of SLITRK1 var321 and Tourette syndrome. *Mol Psychiatry.* mai 2010;15(5):447-50.
65. Díaz-Anzaldúa A, Joober R, Rivière J-B, Dion Y, Lespérance P, Richer F, et al. Tourette syndrome and dopaminergic genes: a family-based association study in the French Canadian founder population. *Mol Psychiatry.* mars 2004;9(3):272-7.
66. Comings DE, Himes JA, Comings BG. An epidemiologic study of Tourette's syndrome in a single school district. *J Clin Psychiatry.* nov 1990;51(11):463-9.
67. Kumar A, Trescher W, Byler D. Tourette Syndrome and Comorbid Neuropsychiatric Conditions. *Curr Dev Disord Rep.* 2016;3(4):217-21.
68. Leckman JF, Zhang H, Vitale A, Lahnin F, Lynch K, Bondi C, et al. Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics.* juill 1998;102(1 Pt 1):14-9.
69. Bloch MH, Peterson BS, Scahill L, Otko J, Katsovich L, Zhang H, et al. Adulthood Outcome of Tic and Obsessive-Compulsive Symptom Severity in Children With Tourette Syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1 janv 2006;160(1):65.
70. Cavanna AE. Gilles de la Tourette syndrome as a paradigmatic neuropsychiatric disorder. *CNS Spectr.* 2018;23(3):213-8.
71. Tagwerker Gloor F, Walitza S. Tic Disorders and Tourette Syndrome: Current Concepts of Etiology and Treatment in Children and Adolescents. *Neuropediatrics.* avr 2016;47(2):84-96.
72. Mouvements anormaux [Internet]. Collège des Enseignants de Neurologie. 2016 [cité 15 oct 2020]. Disponible sur: <https://www.cen-neurologie.fr/deuxieme-cycle/mouvements-anormaux>
73. Jalenques I, Guiguet-Auclair C, Derost P, Joubert P, Foures L, Hartmann A, et al. The MOVES (Motor tic, Obsessions and compulsions, Vocal tic Evaluation Survey): cross-cultural evaluation of the French version and additional psychometric assessment. *J Neurol.* mars 2018;265(3):678-87.
74. Eapen V, Snedden C, Črnčec R, Pick A, Sachdev P. Tourette syndrome, co-morbidities and quality of life. *Aust N Z J Psychiatry.* janv 2016;50(1):82-93.
75. 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.
76. Gascon L, Nolin P, Lussier F. L'évolution des symptômes et du degré de souffrance associés au syndrome de Gilles de la Tourette de l'enfance à la vie adulte. *Developpements.* 2011;n° 8(2):43-54.
77. Eapen V, Cavanna AE, Robertson MM. Comorbidities, Social Impact, and Quality of Life in Tourette Syndrome. *Front Psychiatry [Internet].* 6 juin 2016 [cité 15 oct 2020];7. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4893483/>

78. Cavanna AE, David K, Bandera V, Termine C, Balottin U, Schrag A, et al. Health-related quality of life in Gilles de la Tourette syndrome: a decade of research. *Behav Neurol.* 2013;27(1):83-93.
79. 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.
80. Evans J, Seri S, Cavanna AE. The effects of Gilles de la Tourette syndrome and other chronic tic disorders on quality of life across the lifespan: a systematic review. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2016;25:939-48.
81. Cavanna AE, Schrag A, Morley D, Orth M, Robertson MM, Joyce E, et al. The Gilles de la Tourette syndrome-quality of life scale (GTS-QOL): development and validation. *Neurology.* 28 oct 2008;71(18):1410-6.
82. Syndrome Gilles de la Tourette [Internet]. Haute Autorité de Santé. [cité 21 oct 2020]. Disponible sur: [https://www.has-sante.fr/jcms/c\\_2679221/fr/syndrome-gilles-de-la-tourette](https://www.has-sante.fr/jcms/c_2679221/fr/syndrome-gilles-de-la-tourette)
83. the ESSTS Guidelines Group, Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, 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.
84. Murphy TK, Lewin AB, Storch EA, Stock S, American Academy of Child and Adolescent Psychiatry (AACAP) Committee on Quality Issues (CQI). Practice parameter for the assessment and treatment of children and adolescents with tic disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* déc 2013;52(12):1341-59.
85. Pringsheim T, Doja A, Gorman D, McKinlay D, Day L, Billingshurst 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.
86. Kwak CH, Hanna PA, Jankovic J. Botulinum toxin in the treatment of tics. *Arch Neurol.* août 2000;57(8):1190-3.
87. Müller-Vahl KR. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behav Neurol.* 2013;27(1):119-24.
88. Shprecher DR, Kious BM, Himle MH. Advances in mechanistic understanding and treatment approaches to Tourette syndrome. *Discov Med.* nov 2015;20(111):295-301.
89. Quezada J, Coffman KA. Current Approaches and New Developments in the Pharmacological Management of Tourette Syndrome. *CNS Drugs.* 2018;32(1):33-45.
90. Roth J. The colorful spectrum of Tourette syndrome and its medical, surgical and behavioral therapies. *Parkinsonism Relat Disord.* janv 2018;46 Suppl 1:S75-9.
91. Groth C. Tourette syndrome in a longitudinal perspective. :25.
92. Stern J, Burza S, Robertson M. Gilles de la Tourette's syndrome and its impact in the UK. *Postgrad Med J.* janv 2005;81(951):12-9.
93. Singer HS. Tics and Tourette Syndrome. *Contin Minneap Minn.* août 2019;25(4):936-58.
94. Martino D, Ganos C, Pringsheim TM. Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorders: The Clinical Spectrum Beyond Tics. *Int Rev Neurobiol.* 2017;134:1461-90.

95. Stern JS. Tourette's syndrome and its borderland. *Pract Neurol*. août 2018;18(4):262-70.
96. Rizzo R, Gulisano M, Martino D, Robertson MM. Gilles de la Tourette Syndrome, Depression, Depressive Illness, and Correlates in a Child and Adolescent Population. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. avr 2017;27(3):243-9.
97. Martino D, Pringsheim TM. Tourette syndrome and other chronic tic disorders: an update on clinical management. *Expert Rev Neurother*. 2018;18(2):125-37.
98. Comings DE, Comings BG. A controlled study of Tourette syndrome. III. Phobias and panic attacks. *Am J Hum Genet*. nov 1987;41(5):761-81.
99. Freeman RD, Tourette Syndrome International Database Consortium. Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. juin 2007;16 Suppl 1:15-23.
100. 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.
101. Cravedi E, Deniau E, Giannitelli M, Xavier J, Hartmann A, Cohen D. Tourette syndrome and other neurodevelopmental disorders: a comprehensive review. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health [Internet]*. 4 déc 2017 [cité 21 oct 2020];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5715991/>
102. Freeman RD, Fast DK, Burd L, Kerbeshian J, Robertson MM, Sandor P. An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. *Dev Med Child Neurol*. juill 2000;42(7):436-47.
103. Hoy D, Brooks P, Woolf A, Blyth F, March L, Bain C, et al. Assessing risk of bias in prevalence studies: modification of an existing tool and evidence of interrater agreement. *J Clin Epidemiol*. sept 2012;65(9):934-9.
104. Cannon E, Silburn P, Coyne T, O'Maley K, Crawford JD, Sachdev PS. Deep brain stimulation of anteromedial globus pallidus interna for severe Tourette's syndrome. *Am J Psychiatry*. août 2012;169(8):860-6.
105. Coffey BJ, Biederman J, Smoller JW, Geller DA, Sarin P, Schwartz S, et al. Anxiety disorders and tic severity in juveniles with Tourette's disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. mai 2000;39(5):562-8.
106. Dávila G, Berthier ML, Kulisevsky J, Asenjo B, Gómez J, Lara JP, et al. Structural abnormalities in the substantia nigra and neighbouring nuclei in Tourette's syndrome. *J Neural Transm Vienna Austria* 1996. avr 2010;117(4):481-8.
107. Eaton CK, Jones AM, Gutierrez-Colina AM, Ivey EK, Carlson O, Melville L, et al. The Influence of Environmental Consequences and Internalizing Symptoms on Children's Tic Severity. *Child Psychiatry Hum Dev*. 1 avr 2017;48(2):327-34.
108. Ghosh D, Burkman E. Relationship of serum ferritin level and tic severity in children with Tourette syndrome. *Childs Nerv Syst ChNS Off J Int Soc Pediatr Neurosurg*. août 2017;33(8):1373-8.

109. Yang J, Hirsch L, Osland S, Martino D, Jette N, Roberts JI, et al. Health status, health related behaviours and chronic health indicators in people with Tourette Syndrome: A Canadian population-based study. *Psychiatry Res.* avr 2017;250:228-33.
110. Spencer T, Biederman J, Harding M, O'Donnell D, Wilens T, Faraone S, et al. Disentangling the overlap between Tourette's disorder and ADHD. *J Child Psychol Psychiatry.* oct 1998;39(7):1037-44.
111. Wong LC, Huang H-L, Weng W-C, Jong Y-J, Yin Y-J, Chen H-A, et al. Increased risk of epilepsy in children with Tourette syndrome: A population-based case-control study. *Res Dev Disabil.* mai 2016;51-52:181-7.
112. Lee W-T, Huang H-L, Wong LC, Weng W-C, Vasylenko T, Jong Y-J, et al. Tourette Syndrome as an Independent Risk Factor for Subsequent Sleep Disorders in Children: A Nationwide Population-Based Case-Control Study. *Sleep.* 1 mars 2017;40(3).

## 6. Annexe

### 1. Outils d'évaluation du risque de biais de Hoy

#### Appendix 1: Risk of Bias Tool

Name of author(s): \_\_\_\_\_ Year of publication: \_\_\_\_\_

Name of paper/study: \_\_\_\_\_

This tool is designed to assess the risk of bias in population-based prevalence studies. Please read the additional notes for each item when initially using the tool. Note: If there is insufficient information in the article to permit a judgement for a particular item, please answer **No (HIGH RISK)** for that particular item.

Risk of bias item	Criteria for answers (please circle one option)	Additional notes and examples
<i>External Validity</i>		
1. Was the study's target population a <b>close representation</b> of the national population in relation to relevant variables, e.g. age, sex, occupation?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Yes (LOW RISK):</b> The study's target population was a <b>close</b> representation of the national population.</li> <li>• <b>No (HIGH RISK):</b> The study's target population was clearly <b>NOT</b> representative of the national population.</li> </ul>	<p>The <b>target population</b> refers to the group of people or entities to which the results of the study will be generalised. Examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The study was a national health survey of people 15 years and over and the sample was drawn from a list that included all individuals in the population aged 15 years and over. The answer is: <b>Yes (LOW RISK)</b>.</li> <li>• The study was conducted in one province only, and it is not clear if this was representative of the national population. The answer is: <b>No (HIGH RISK)</b>.</li> <li>• The study was undertaken in one village only and it is clear this was not representative of the national population. The answer is: <b>No (HIGH RISK)</b>.</li> </ul>
2. Was the sampling frame a <b>true or close representation</b> of the target population?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Yes (LOW RISK):</b> The sampling frame was a <b>true or close</b> representation of the target population.</li> <li>• <b>No (HIGH RISK):</b> The sampling frame was <b>NOT</b> a <b>true or close</b> representation of the target population.</li> </ul>	<p>The <b>sampling frame</b> is a list of the sampling units in the target population and the study sample is drawn from this list. Examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The sampling frame was a list of almost every individual within the target population. The answer is: <b>Yes (LOW RISK)</b>.</li> <li>• The cluster sampling method was used and the sample of clusters/villages was drawn from a list of all villages in the target population. The answer is: <b>Yes (LOW RISK)</b>.</li> <li>• The sampling frame was a list of just one particular ethnic group within the overall target population, which comprised many groups. The answer is: <b>No (HIGH RISK)</b>.</li> </ul>
3. Was some form of <b>random selection</b> used to select the sample, OR, was a census undertaken?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Yes (LOW RISK):</b> A census was undertaken, OR, some form of random selection was used to select the sample (e.g. simple random sampling, stratified random sampling, cluster sampling, systematic sampling).</li> <li>• <b>No (HIGH RISK):</b> A census was <b>NOT</b> undertaken, AND some form of random selection was <b>NOT</b> used to select the sample.</li> </ul>	<p>A census collects information from every unit in the sampling frame. In a survey, only part of the sampling frame is sampled. In these instances, random selection of the sample helps minimise study bias. Examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The sample was selected using simple random sampling. The answer is: <b>Yes (LOW RISK)</b>.</li> <li>• The target population was the village and every person in the village was sampled. The answer is: <b>Yes (LOW RISK)</b>.</li> <li>• The nearest villages to the capital city were selected in order to save on the cost of fuel. The answer is: <b>No (HIGH RISK)</b>.</li> </ul>
4. Was the likelihood of <b>non-response bias minimal?</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Yes (LOW RISK):</b> The response rate for the study was <math>\geq 75\%</math>, OR, an analysis was performed that showed no significant difference in relevant demographic characteristics between responders and non-responders</li> <li>• <b>No (HIGH RISK):</b> The response rate was <math>&lt; 75\%</math>, and if any analysis comparing responders and non-responders was done, it showed a significant difference in relevant demographic characteristics between responders and non-responders.</li> </ul>	<p>Examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• The response rate was 68%; however, the researchers did an analysis and found no significant difference between responders and non-responders in terms of age, sex, occupation and socio-economic status. The answer is: <b>Yes (LOW RISK)</b>.</li> <li>• The response rate was 65% and the researchers did <b>NOT</b> carry out an analysis to compare relevant demographic characteristics between responders and non-responders. The answer is: <b>No (HIGH RISK)</b>.</li> <li>• The response rate was 69% and the researchers did an analysis and found a significant difference in age, sex and socio-economic status between responders and non-responders. The answer is: <b>No (HIGH RISK)</b>.</li> </ul>

<b>Internal Validity</b>		
5. Were data collected <b>directly from the subjects</b> (as opposed to a proxy)?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Yes (LOW RISK):</b> All data were collected directly from the subjects.</li> <li>• <b>No (HIGH RISK):</b> In some instances, data were collected from a proxy.</li> </ul>	<p>A proxy is a representative of the subject. Examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• All eligible subjects in the household were interviewed separately. The answer is: <b>Yes (LOW RISK)</b>.</li> <li>• A representative of the household was interviewed and questioned about the presence of low back pain in each household member. The answer is: <b>No (HIGH RISK)</b>.</li> </ul>
6. Was an acceptable case definition used in the study?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Yes (LOW RISK):</b> An acceptable case definition was used.</li> <li>• <b>No (HIGH RISK):</b> An acceptable case definition was <u>NOT</u> used.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• For a study on low back pain, the following case definition was used: "Low back pain is defined as activity-limiting pain lasting more than one day in the area on the posterior aspect of the body from the bottom of the 12th rib to the lower gluteal folds." The answer is: <b>Yes (LOW RISK)</b>.</li> <li>• For a study on back pain, there was no description of the specific anatomical location 'back' referred to. The answer is: <b>No (HIGH RISK)</b>.</li> <li>• For a study on osteoarthritis, the following case definition was used: "Symptomatic osteoarthritis of the hip or knee, radiologically confirmed as Kellgren-Lawrence grade 2-4". The answer is: <b>LOW RISK</b>.</li> </ul>
7. Was the study instrument that measured the parameter of interest (e.g. prevalence of low back pain) shown to have <b>reliability and validity (if necessary)</b> ?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Yes (LOW RISK):</b> The study instrument had been shown to have reliability and validity (if this was necessary), e.g. test-retest, piloting, validation in a previous study, etc.</li> <li>• <b>No (HIGH RISK):</b> The study instrument had <u>NOT</u> been shown to have reliability or validity (if this was necessary).</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• The authors used the COPCORD questionnaire, which had previously been validated. They also tested the inter-rater reliability of the questionnaire. The answer is: <b>Yes (LOW RISK)</b>.</li> <li>• The authors developed their own questionnaire and did not test this for validity or reliability. The answer is: <b>No (HIGH RISK)</b>.</li> </ul>
8. Was the <b>same mode of data collection</b> used for all subjects?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Yes (LOW RISK):</b> The same mode of data collection was used for all subjects.</li> <li>• <b>No (HIGH RISK):</b> The same mode of data collection was <u>NOT</u> used for all subjects.</li> </ul>	<p>The mode of data collection is the method used for collecting information from the subjects. The most common modes are face-to-face interviews, telephone interviews and self-administered questionnaires. Examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• All eligible subjects had a face-to-face interview. The answer is: <b>Yes (LOW RISK)</b>.</li> <li>• Some subjects were interviewed over the telephone and some filled in postal questionnaires. The answer is: <b>No (HIGH RISK)</b>.</li> </ul>
9. Was the <b>length of the shortest prevalence period</b> for the parameter of interest appropriate?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Yes (LOW RISK):</b> The shortest prevalence period for the parameter of interest was appropriate (e.g. point prevalence, one-week prevalence, one-year prevalence).</li> <li>• <b>No (HIGH RISK):</b> The shortest prevalence period for the parameter of interest was not appropriate (e.g. lifetime prevalence)</li> </ul>	<p>The prevalence period is the period that the subject is asked about e.g. "Have you experienced low back pain over the previous year?" In this example, the prevalence period is one year. The longer the prevalence period, the greater the likelihood of the subject forgetting if they experienced the symptom of interest (e.g. low back pain). Examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Subjects were asked about pain over the past week. The answer is: <b>Yes (LOW RISK)</b>.</li> <li>• Subjects were only asked about pain over the past three years. The answer is: <b>No (HIGH RISK)</b>.</li> </ul>
10. Were the <b>numerator(s) and denominator(s)</b> for the parameter of interest appropriate?	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Yes (LOW RISK):</b> The paper presented appropriate numerator(s) AND denominator(s) for the parameter of interest (e.g. the prevalence of low back pain).</li> <li>• <b>No (HIGH RISK):</b> The paper did present numerator(s) AND denominator(s) for the parameter of interest but one or more of these were inappropriate.</li> </ul>	<p>There may be errors in the calculation and/or reporting of the numerator and/or denominator. Examples:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• There were no errors in the reporting of the numerator(s) AND denominator(s) for the prevalence of low back pain. The answer is: <b>Yes (LOW RISK)</b>.</li> <li>• In reporting the overall prevalence of low back pain (in both men and women), the authors accidentally used the population of women as the denominator rather than the combined population. The answer is: <b>No (HIGH RISK)</b>.</li> </ul>
<b>11. Summary item on the overall risk of study bias</b>		
<ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>LOW RISK OF BIAS:</b> Further research is <u>very unlikely</u> to change our confidence in the estimate.</li> <li>• <b>MODERATE RISK OF BIAS:</b> Further research is <u>likely</u> to have an important impact on our confidence in the estimate and may change the estimate.</li> </ul>		

- **HIGH RISK OF BIAS:** Further research is very likely to have an important impact on our confidence in the estimate and is likely to change the estimate.

## 2. Résumé des caractéristiques des études incluses

Titre	Premier auteur	Année	Pays	Design	Age	Nombre de SGT	Nombre de témoins
A Controlled Study of Tourette Syndrome. III. Phobias and Panic Attacks	Comings	1987	USA	Observationnelle Transversale Cas témoin Prospective	Enfants Adultes	246	47
Tourette syndrome and social functioning in a canadian population	Champion	1988	Canada	Observationnelle Transversale Prospective	Enfants Adultes	210	
Comorbidity, Tourette Syndrome, and Anxiety Disorders	Coffey	1992	USA	Interventionnelle Non randomisée Prospective	Enfants Adultes	84	
Magnetic Resonance Imaging in Patients with Concurrent Tourette's Disorder and Asperger's Syndrome	Berthier	1993	Espagne	Observationnelle Transversale Cas témoin Rétrospective	Enfants Adultes	16	
Enhanced Stress Responsivity of Tourette Syndrome Patients Undergoing Lumbar Puncture	Chappell	1994	USA	Observationnelle Transversale Cas témoin Prospective	Adultes	13	10
Evidence Against a Genetic Relationship between Tourette's Syndrome and Anxiety, Depression, Panic and Phobic Disorders	Pauls	1994	USA	Observationnelle Transversale Cas témoin Prospective	Enfants Adultes	86	113
Phenomenology of interntional repetitive behaviors in obsessive compulsive disorder and tourette's disorder	Miguel	1995	USA	Observationnelle Transversale Cas témoin Prospective	Adultes	12	15
The Relationship between Tic Disorders and Tourette's Syndrome Revisited	Spencer	1995	USA	Observationnelle Transversale Cas témoin Prospective	Enfants	32	38
Elevated Cerebrospinal Fluid Corticotropin-Releasing Factor in Tourette's Syndrome: Comparison to Obsessive Compulsive Disorder and Normal Controls	Chappell	1996	USA	Observationnelle Transversale Cas témoin Prospective	Enfants Adultes	8	

Disentangling the Overlap between Tourette's Disorder and ADHD	Spencer	1998	USA	Interventionnelle Randomisée Simple aveugle Prospective	Enfants	97	212
Tourette's Disorder with and without Obsessive-Compulsive Disorder in Adults: Are They Different	Coffey	1998	USA	Observationnelle Transversale Prospective	Adultes	41	20 (OCD)
Trastornos asociados al síndrome de Gilles de la Tourette	Munoz	1999	Espagne	Observationnelle Longitudinale Prospective	Enfants	30	
Anxiety Disorders and Tic Severity in Juveniles With Tourette's Disorder	Coffey	2000	USA	Observationnelle Transversale Prospective	Enfants	190	
Risperidone versus pimozide in Tourette's Disorder: a comparative double blind parallel group study	Bruggeman	2001	Belgique, pays bas, afrique du sud	Interventionnelle Randomisée Prospective	Enfants Adultes	50	
Quality of Life (QOL) of patients with Gilles de la Tourette's syndrome	Elstner	2001	UK	Observationnelle Transversale Prospective	Adultes	103	
Influence of Treatment of Tourette Syndrome with D9-Tetrahydrocannabinol (D9-THC) on Neuropsychological Performance	Muller Vahl	2001	Allemagne	Interventionnelle Randomisée Double aveugle Prospective	Adultes	12	
The behavioral spectrum of tic disorders A community-based study	Kurlan	2002	USA	Observationnelle Transversale Cas témoin Prospective	Enfants	72	1524
Tratamiento del síndrome de Tourette y su comorbilidad: presentación de 17 casos	Granero	2005	Espagne	Observationnelle Transversale Rétrospective	Enfants	17	
Reliability and Validity of the Yale Global Tic Severity Scale	Storch	2005	USA	Observationnelle Transversale Prospective	Enfants	28	
Tourette syndrome and chronic tics in a sample of children and adolescents	Saccomani	2005	Italie	Observationnelle Transversale Cas témoin Prospective	Enfants	48	30
Developmental psychopathology of children and adolescents with Tourette syndrome – impact of ADHD	Roessner	2007	27 pays	Observationnelle Rétrospective	Enfants	5060	
Schizotypal personality traits in Gilles de la Tourette syndrome	Cavanna	2007	UK	Observationnelle Transversale Prospective	Adultes	102	

Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome	Freeman	2007	Canada	Observationnelle Transversale Rétrospective	Enfants Adultes	6805	
Effectiveness and Tolerability of Open Label Olanzapine in Children and Adolescents with Tourette Syndrome	McCracken	2008	USA	Interventionnelle Non randomisée Prospective	Enfants	12	
Tourette Syndrome Associated psychopathology: roles of comorbid attention deficit hyperactivity disorder and obsessive compulsive disorder	Pollak	2009	Israel	Observationnelle Cohorte Rétrospective	Enfants	180	
Psychiatric disorders and behavioral problems in children and adolescents with Tourette syndrome	Ghanizadeh	2009	Iran	Observationnelle Transversale Prospective	Enfants	35	
Structural abnormalities in the substantia nigra and neighbouring nuclei in Tourette's syndrome	Davila	2010	Espagne	Observationnelle Transversale Prospective	Adultes	23	
Deep Brain Stimulation of Anteromedial Globus Pallidus Interna for Severe Tourette's Syndrome	Cannon	2012	Australie	Interventionnelle Non randomisée Prospective	Adultes	11	
A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Omega-3 Fatty Acids in Tourette's Disorder	Gabbay	2012	USA	Interventionnelle Randomisée Double aveugle Prospective	Enfants	33	
On being your own worst enemy: An investigation of socially inappropriate symptoms in Tourette syndrome	Eddy	2013	UK	Observationnelle Transversale Prospective	Adultes	60	
Children and adolescents with Tourette's disorder in the USA versus Argentina: behavioral differences may reflect cultural factors	Samar	2013	Argentina	Observationnelle Transversale Cohorte Rétrospective	Enfants	111	
Premonitory Urges in Adults With Complicated and Uncomplicated Tourette Syndrome	Eddy	2014	UK	Observationnelle Transversale Prospective	Adultes	100	
Tourette syndrome, co-morbidities and quality of life	Eapen	2015	Australie	Observationnelle Transversale Prospective	Enfants Adultes	83	

Association of ADORA1 rs2228079 and ADORA2A rs5751876 Polymorphisms with Gilles de la Tourette Syndrome in the Polish Population	Janik	2015	Pologne	Observationnelle Transversale Cas témoin Prospective	Enfants Adultes	162	270
Changes in Socio-Emotional and Behavioral Functioning After Attending a Camp for Children with Tourette Syndrome: A Preliminary Investigation	Eaton	2016	USA	Observationnelle Transversale Prospective	Enfants	37	
Decreased Anterior Cingulate Cortex g-Aminobutyric Acid in Youth With Tourette's Disorder	Freed	2016	USA	Observationnelle Transversale Cas témoin Prospective	Enfants Adultes	15	36
Difficulties experienced by young people with Tourette syndrome in secondary school: a mixed methods description of self, parent and staff perspectives	Wadman	2016	UK	Observationnelle Transversale Cohorte Prospective	Enfants	35	
Increased risk of epilepsy in children with Tourette syndrome: A population-based case-control study	Wong	2016	Taiwan	Observationnelle Cohorte Rétrospective	Enfants	1062	3186
Tourette Syndrome as an Independent Risk Factor for Subsequent Sleep Disorders in Children: A Nationwide Population-Based Case-Control Study	Lee	2017	Taiwan	Observationnelle Cohorte Prospective	Enfants	1124	3372
Health status, health related behaviours and chronic health indicators in people with Tourette Syndrome: A Canadian population-based study	Yang	2017	Canada	Observationnelle Transversale Cas témoin Prospective	Enfants Adultes	122	122762
Relationship of serum ferritin level and tic severity in children with Tourette syndrome	Gosh	2017	USA	Observationnelle Transversale Rétrospective	Enfants	57	
A preliminary examination of self-concept in older adolescents and young adults with Gilles de la Tourette syndrome	Silvestri	2017	Italie	Observationnelle Transversale Prospective	Enfants Adultes	20	

The Influence of Environmental Consequences and Internalizing Symptoms on Children's Tic Severity	Eaton	2017	USA	Observationnelle Transversale Cohorte Prospective	Enfants	45	
Effects of comorbidity on Tourette's tic severity and quality of life	Huisman	2019	Pays Bas	Observationnelle Transversale Prospective	Adultes	150	

### **3. Grades des recommandations selon l'HAS et l'ANAES**

Grade des recommandations	Niveau de preuve scientifique fourni par la littérature
A Preuve scientifique établie	Niveau 1 - essais comparatifs randomisés de forte puissance ; - méta-analyse d'essais comparatifs randomisés ; - analyse de décision fondée sur des études bien menées.
B Présomption scientifique	Niveau 2 - essais comparatifs randomisés de faible puissance ; - études comparatives non randomisées bien menées ; - études de cohortes.
C Faible niveau de preuve scientifique	Niveau 3 - études cas-témoins.
	Niveau 4 - études comparatives comportant des biais importants ; - études rétrospectives ; - séries de cas ; - études épidémiologiques descriptives (transversale, longitudinale).

## **7. Serments d'Hippocrate**

### **SERMENT D'HIPPOCRATE**

En présence des Maîtres de cette FACULTE et de mes chers CONDISCIPLES, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'Honneur et de la Probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes MAÎTRES, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les HOMMES m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert d'OPPROBRE et méprisé de mes confrères si j'y manque.

**(Conseil national de l'ordre des médecins)**

**SERMENT D'HIPPOCRATE**

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

**Syndrome de Gilles de la Tourette et Troubles anxieux : Revue de la littérature et méta-analyse des données de prévalence issues de la base de données pubmed.**

**Résumé :**

**CONTEXTE :** Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT), s'accompagne dans 50 à 90% des cas de comorbidités psychiatriques. De nombreuses études tendent à mettre en évidence une augmentation de la prévalence de l'anxiété chez ces patients.

**OBJECTIF :** Réaliser une méta-analyse des données de la littérature, issues de la base de données Pubmed, concernant la prévalence de l'association du SGT et des troubles anxieux. Rechercher les facteurs influençant cette prévalence.

**METHODE :** Notre étude a permis l'inclusion de 44 articles. La population globale représentait 16 848 patients avec des caractéristiques démographiques générales proches de la population mondiale.

**RESULTATS :** La prévalence globale des troubles anxieux est de 21% [IC95% :19 – 24] avec une forte hétérogénéité de 95,24% et un risque de biais de publication significatif. Selon les études cas témoins l'odds ratio de 3,78 [3,05 – 4,69] avec une hétérogénéité modérée de 30,3%. Le principal facteur qui augmente la prévalence des troubles anxieux est le type de trouble étudié.

**CONCLUSION :** L'anxiété apparaît plus fréquente chez les patients atteints de SGT. Il est nécessaire de poursuivre les études dans ce domaine, notamment concernant les mécanismes impliqués.

**Mots-clés :**

- Gilles de la Tourette
- Anxiété
- Prévalence
- Trouble anxieux généralisé
- Tics
- Phobie sociale
- Phobie spécifique
- Trouble panique