



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Revue de la littérature

Syndrome de Gilles de la Tourette : défis de la recherche pour améliorer la pratique clinique

Tourette syndrome: Research challenges to improve clinical practice

S. Morand-Beaulieu^{a,b,c,*}, J.B. Leclerc^{b,d}

^a Child Study Center, Yale School of Medicine, New Haven, CT, USA

^b Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal, Montréal, QC, Canada

^c Département de neurosciences, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

^d Département de psychologie, Université du Québec à Montréal, Montréal, QC, Canada

IN F O A R T I C L E

Historique de l'article :

Reçu le 18 avril 2019

Accepté le 20 octobre 2019

Disponible sur Internet le xxx

Mots clés :

Syndrome de Gilles de la Tourette

Tics

Traitement

Développement

Symptomatologie

Keywords:

Tourette syndrome

Tics

Treatment

Development

Symptomatology

R É S U M É

Le syndrome de Gilles de la Tourette est un trouble neurodéveloppemental qui est caractérisé par la présence de tics moteurs et sonores. Ces tics sont généralement plus présents durant l'enfance, et atteignent une sévérité maximale entre 10 et 12 ans. Les tics tendent à diminuer durant la fin de l'adolescence et l'âge adulte chez une majorité de patients. Toutefois, ce n'est pas le cas pour tous, et la trajectoire développementale menant à la persistance des tics à l'âge adulte est encore mal comprise. Il n'existe que très peu d'éléments qui permettent de prédire l'évolution des symptômes au fil du temps. Par ailleurs, bien qu'on ne puisse guérir complètement le syndrome de Gilles de la Tourette, il existe plusieurs options de traitement permettant de diminuer les tics. Les principaux traitements sont la pharmacothérapie et les thérapies comportementales et cognitives-comportementales. Toutefois, on semble avoir atteint une limite quant à la proportion de tics qu'on peut traiter, puisque la plupart des traitements offrent une diminution moyenne des tics qui ne dépasse pas 50 %. Ainsi, dans un premier temps, cet article passe en revue les récentes avancées en termes de traitements et d'évolution des symptômes. Ensuite, nous proposons certaines pistes de recherche pour améliorer la prise en charge et le traitement des personnes atteintes du syndrome de Gilles de la Tourette.

© 2020 L'Encéphale, Paris.

A B S T R A C T

Tourette syndrome is a neurodevelopmental disorder which is characterized by the presence of motor and phonic tics. These tics are generally more prevalent in childhood. Tics typically reach their maximum severity before puberty, around age 10 to 12. In most patients, tic severity usually decreases during late adolescence and adulthood. However, this is not true for all individuals. To date, the developmental trajectory leading to the persistence of tics into adulthood is still poorly understood. There are very few markers that can predict the evolution of tic symptoms from childhood to adulthood. Yet, while we cannot cure Tourette syndrome, it is possible to reduce tic severity with various treatments. The most common treatments are pharmacotherapy and behavioral and cognitive-behavioral therapy. However, there appears to be a limit to the proportion of tics that can be treated, since most treatments offer an average reduction in tics of no more than 50%. Thus, at first, this article reviews recent advances in treatment and symptom progression. Next, we propose some lines of research to improve the management and treatment of people with Tourette syndrome.

© 2020 L'Encéphale, Paris.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : simon.morand-beaulieu@yale.edu (S. Morand-Beaulieu).

<https://doi.org/10.1016/j.encep.2019.10.002>

0013-7006/© 2020 L'Encéphale, Paris.

1. Introduction

1.1. Le syndrome de Gilles de la Tourette : signes et symptômes

Le DSM-5 classe le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) comme un trouble moteur, au sein de la catégorie des troubles neurodéveloppementaux [1]. Ce qui caractérise le SGT, c'est la présence de plusieurs tics moteurs et d'au moins un tic sonore. Ces tics sont des mouvements ou des vocalisations non-volontaires, soudains, et récurrents. Ils peuvent prendre plusieurs formes, comme des clignements des yeux, des contractions des muscles du visage, des renflements ou des raclements de gorge [1]. Plusieurs individus atteints du SGT rapportent un sentiment d'inconfort ou une certaine tension musculaire avant la survenue d'un tic. Ce phénomène, qualifié de « sensation prémonitoire », est décrit comme étant une sensation intrusive, qui peut être focalisée ou généralisée, et qui est relâchée lorsque le tic est effectué [2].

Chez plusieurs personnes, les tics ne sont que la pointe de l'iceberg. Effectivement, plusieurs troubles sont concomitants au SGT ; les plus communs étant le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) et le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) [3,4]. Ces deux troubles affectent au moins 20 % à 30 % des individus atteints du SGT [5]. Ces taux augmentent encore plus lorsqu'on étudie des échantillons issus de milieux cliniques. Par exemple, plus de 55 % des personnes ayant consulté un professionnel de la santé pour leurs tics présenteraient un TDAH concomitant au SGT [3]. Bien que le TOC et le TDAH soient les deux principaux troubles concomitants au SGT, on retrouve une panoplie d'autres problématiques pouvant s'y rapporter, comme des troubles anxieux, de l'humeur, d'apprentissage, ou de comportement, entre autres [3,4,6].

1.2. Trajectoire développementale du SGT

De manière générale, les symptômes du SGT apparaissent vers l'âge de sept ans, et ils peuvent apparaître plus tôt lorsque le TDAH est également présent [3]. On observe généralement une augmentation des tics entre l'âge de 10 et 12 ans, pour ensuite voir une stabilisation ou une diminution durant l'adolescence et l'âge adulte [7,8]. Cette trajectoire développementale est celle qui décrit mieux l'évolution du SGT pour une majorité d'individu [8,9]. Cependant, les symptômes du SGT n'évoluent pas de la même façon pour tous. Chez environ 20 % à 30 % des individus, la sévérité demeurera sensiblement la même une fois rendu à l'âge adulte [10,11]. Une augmentation de la sévérité des tics peut même s'observer chez 10 % à 17 % des individus [10,11].

La compréhension des éléments influençant la trajectoire développementale du SGT bénéficierait d'une collaboration accrue entre chercheurs et cliniciens. Jusqu'à présent, peu d'études ont identifié des marqueurs prédisant l'évolution des symptômes, ce qui limite les cliniciens quant à l'établissement d'un pronostic éclairé lié à l'évolution des tics chez un individu. Actuellement, la littérature scientifique montre qu'une plus grande sévérité des tics durant l'enfance est associée à des tics plus sévères à l'adolescence et au début de l'âge adulte [11,12]. D'autres prédicteurs de la sévérité des tics à l'âge adulte ont été identifiés, comme le fait d'avoir été ridiculisé à cause des tics durant l'enfance [11]. Bien qu'un diagnostic de TDAH à l'enfance ne soit pas associé à des tics plus sévères une fois adultes [12], il semble qu'avoir un historique familial de SGT+TDAH+TOC [11] ou recevoir un diagnostic de TOC durant l'adolescence [13] prédise une plus grande sévérité des tics à l'âge adulte. Ainsi, grandir avec un TOC concomitant au SGT (plutôt qu'un TDAH) pourrait être associé à une plus grande sévérité des tics une fois adulte. Par ailleurs, les symptômes dépressifs et le stress psychosocial sont des facteurs contextuels pouvant influencer la future sévérité des tics [14].

En plus des études évaluant la symptomatologie, les études de neurosciences offrent certains indices permettant de prédire la persistance des symptômes. Effectivement, un plus petit noyau caudé durant l'enfance est associé à des tics plus sévères à la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte [15]. De plus, une moins bonne dextérité fine est associée à des tics plus sévères et un moins bon fonctionnement psychosocial à l'âge adulte [16].

Comme pour les tics, la sévérité des troubles concomitants à l'âge adulte est souvent associée à leur sévérité durant l'enfance. Par exemple, une intelligence élevée [12] ainsi que des tics plus sévères durant l'enfance [13] constituent des facteurs de risque pour le développement de symptômes de TOC à l'âge adulte. Aussi, plus les symptômes de TOC sont élevés à l'enfance, plus ils ont de chance de persister à l'âge adulte [11]. Et de manière similaire aux tics, un plus petit volume du noyau caudé durant l'enfance prédit aussi des symptômes de TOC plus sévères à la fin de l'adolescence et au début de l'âge adulte [15]. En ce qui a trait au TDAH, plus les symptômes sont élevés durant l'enfance et l'adolescence, plus ils ont de chance de persister à l'âge adulte [13].

Il semble donc que certains facteurs bio-psycho-sociaux influencent les trajectoires développementales du SGT. Toutefois, d'autres études sont nécessaires afin de bien comprendre de quelle manière les symptômes du SGT évoluent jusqu'à l'âge adulte. L'identification des éléments clés influençant ces trajectoires permettrait d'intervenir à des moments stratégiques du développement de la symptomatologie.

1.3. Traitements

À l'heure actuelle, les lignes directrices canadiennes reconnaissent deux grandes catégories de traitement du SGT, soit la pharmacothérapie et les thérapies cognitives et/ou comportementales. Les principaux médicaments sont les neuroleptiques, qui agissent sur le système dopaminergique, et les agonistes des récepteurs alpha-2, qui agissent sur le système noradrénergique [17]. Bien que peu utilisés, les neuroleptiques typiques, comme l'halopéridol ou le pimozide, sont les médicaments les plus efficaces pour traiter les tics. Ils permettent une diminution des tics avoisinant les 50 % à 60 % [18,19]. Par contre, ces médicaments peuvent entraîner certains effets secondaires indésirables, comme une prise de poids, une hyperprolactinémie, ou des symptômes extrapyramidaux [20]. Leur utilisation n'est donc recommandée que comme traitement de troisième ligne pour les cas sévères [21]. Les neuroleptiques atypiques, comme la rispéridone ou l'aripiprazole, constituent des traitements de secondes lignes [21]. Ils ont une efficacité moyenne de l'ordre de 40 % à 50 % [19,22], et sont moins à risque d'induire des symptômes extrapyramidaux que les neuroleptiques typiques. Ils ont toutefois d'autres effets secondaires potentiels, comme la prise de poids, la sédation, l'hypotension, et les effets métaboliques indésirables [23]. Puisqu'ils induisent des effets secondaires moins importants que les neuroleptiques, les agonistes des récepteurs alpha-2 constituent souvent le traitement pharmacologique de première ligne employé par les cliniciens [21]. Parmi cette catégorie de médicaments, les plus utilisés pour traiter le SGT sont la clonidine et la guanfacine. Ces deux médicaments induisent une diminution moyenne des tics d'environ 35 %, et leurs principaux effets secondaires possibles comprennent la sédation, l'assèchement de la bouche, l'irritabilité, les maux de tête, et l'insomnie [19] (Tableau 1).

Les lignes directrices recommandent les thérapies cognitives et/ou comportementales comme traitement de première ligne, seule ou conjointement à la médication si nécessaire [21]. Ces thérapies prennent différentes formes en fonction de la conceptualisation des tics (Tableau 2).

Le renversement d'habitude (RH), qui vise l'enseignement de stratégies d'autocontrôle, a été le premier traitement

Tableau 1
Traitements pharmacologiques.

| Catégorie | Exemples de médicaments | Avantages | Inconvénients |
|----------------------------------|---------------------------|--|---|
| Neuroleptiques typiques | Halopéridol, pimozide | Très grande efficacité (diminution moyenne des tics de 50 % à 60 %). | Effets secondaires importants et fréquents (prise de poids, hyperprolactinémie, symptômes extrapyramidaux). |
| Neuroleptiques atypiques | Rispéridone, aripiprazole | Grande efficacité (diminution moyenne des tics d'environ 50 %). | Effets secondaires possibles (prise de poids, sédation, hypotension, effets métaboliques indésirables). |
| Agonistes des récepteurs alpha-2 | Clonidine, guanfacine | Efficacité modérée (diminution moyenne des tics d'environ 35 %). | Effets secondaires possibles (sédation, assèchement de la bouche, irritabilité, maux de tête, insomnie). |

Tableau 2
Thérapies comportementales et cognitive-comportementales.

| Thérapie | Description sommaire | Avantages | Inconvénients |
|---|--|--|--|
| Renversement d'habitude | Développement d'une réponse incompatible au tic. | Pas d'effets secondaires physiques. Efficacité modérée (diminution moyenne des tics d'environ 30 %). | Ne fonctionne pas pour tous. Peu utilisée (désormais intégré au sein du CBIT). Requière plus d'engagement de la part des individus, en comparaison avec la médication. |
| Comprehensive Behavioral Intervention for Tics (CBIT) | Développement d'une réponse incompatible au tic, psychoéducation, intervention fonctionnelle. | Pas d'effets secondaires physiques. Efficacité modérée (diminution moyenne des tics d'environ 30 %). | Ne fonctionne pas pour tous. Requière plus d'engagement de la part des individus, en comparaison avec la médication. |
| Exposition avec prévention de la réponse | Habituation aux sensations prémonitoires (briser le renforcement négatif). | Pas d'effets secondaires physiques. Efficacité modérée (diminution moyenne des tics d'environ 30 %). | Ne fonctionne pas pour tous. Peut créer un inconfort chez certains individus. Requière plus d'engagement de la part des individus, en comparaison avec la médication. |
| Thérapie cognitive-comportementale et psychophysiologique | Vise les facteurs cognitifs, comportementaux, et psychophysiologiques liés au déclenchement et au maintien des tics. | Pas d'effets secondaires physiques. Efficacité modérée (diminution moyenne des tics de 30 % à 35 %). | Ne fonctionne pas pour tous. Requière plus d'engagement de la part des individus, en comparaison avec la médication. |

comportemental utilisé pour traiter le SGT [24,25]. Le modèle du RH considère que les tics constituent une réaction normale, qui est toutefois accentuée en termes de fréquence et maintenue par un processus de conditionnement. Ce traitement comprend l'entraînement à la prise de conscience, à la relaxation musculaire progressive et au développement d'une réponse incompatible au tic. La gestion de la contingence et la généralisation des acquis font aussi parties du processus [26]. Bien qu'efficace [27,28], le RH n'est plus fréquemment utilisé, puisqu'il a été intégré dans un nouveau modèle de traitement : le *Comprehensive Behavioral Intervention for Tics* (CBIT ; [29]). Le CBIT inclut donc les principes de base du RH, auxquels des étapes d'éducation psychologique et d'intervention fonctionnelle ont été ajoutées. Ainsi, ce modèle tient compte des éléments antécédents et conséquents aux tics qui influencent la variabilité de leur expression [30,31]. Son efficacité a été démontrée chez les enfants [32] et les adultes [33], avec une diminution moyenne des tics d'environ 30 %. Cette thérapie constitue un traitement de première ligne aux États-Unis, mais peu de cliniciens sont en mesure de l'offrir au Québec.

D'autres modèles d'intervention ciblent la dynamique physiologique qui sous-tend les tics. L'exposition avec prévention de la réponse (EPR) se base sur le principe que les tics se déclenchent et se maintiennent par un processus de renforcement négatif où le tic permet la neutralisation d'une sensation désagréable et la réduction de la tension musculaire [34-36]. L'intervention, qui montre des effets intéressants, vise à identifier la sensation prémonitoire puis à la tolérer, tout en résistant à la manifestation du tic [37]. Il y a moins de données concernant l'EPR que le CBIT dans la littérature scientifique, mais un essai contrôlé suggère une

diminution moyenne des tics similaires entre les deux interventions [34].

Un modèle d'intervention plus récent et québécois cible à la fois les facteurs cognitifs, comportementaux et psychophysiologiques inhérents au déclenchement et au maintien des tics [38,39]. Puisque les tics sont reconnus pour leur fluctuation en termes de fréquence, d'intensité et de localisation [1], l'identification des processus sous-jacents revêt un intérêt clinique particulier. Les études révèlent que les adultes ayant des tics présentent un mode de planification de l'action qui augmente l'activation sensorimotrice et la tension musculaire [40-42]. Les tics permettent temporairement de relâcher la tension musculaire, par un processus d'autorégulation sensori-motrice, mais ceci tend à renforcer le cycle des tics à moyen terme. Ainsi, la thérapie cognitive-comportementale et psychophysiologique (CoPs) est issue de ce modèle. Cette thérapie vise une restructuration globale du comportement et une rééducation de la pensée liée à la planification du mouvement et conséquemment, une diminution des tics [39]. Les études montrent de bons résultats quant à la diminution des tics, autant chez les adultes [40,43,44] que chez les enfants [45,46].

Bien que plusieurs traitements soient efficaces pour diminuer les tics, il semble y avoir une certaine limite à la proportion de tics que l'on peut traiter. À l'exception de certains neuroleptiques typiques, qui ne sont qu'utilisés comme traitement de troisième ligne, il n'y a pas de traitement qui démontre une diminution moyenne des tics nettement supérieure à 50 %. De plus, les tics semblent diminuer naturellement au fil du temps, mais ils demeurent un problème pour une bonne proportion d'adultes.

L'objectif de cet article est de proposer certaines pistes de solutions qui permettraient une plus grande réduction des symptômes. Nous discuterons notamment des possibilités pour améliorer le traitement, mais aussi des moments clés du développement où l'intervention permettrait une symptomatologie réduite à l'âge adulte.

2. Optimisation du traitement

Dans la section précédente, nous avons rapporté les taux de succès, exprimés en pourcentage, de plusieurs types de traitements pour le SGT. Ces pourcentages représentent le taux moyen de diminution des tics pour l'ensemble des individus atteints du SGT. Il y a donc des gens qui répondent moins bien au traitement, et d'autres qui présentent une importante diminution des tics. Une avenue permettant de réduire davantage les tics serait d'identifier des éléments chez un individu qui permettent de prédire s'il répondra bien au traitement. Sur ce plan, la recherche portant sur le SGT demeure déficiente.

2.1. Pharmacothérapie

La prescription de médication pour traiter le SGT se fait souvent par essais-erreurs. La variation naturelle des tics complique aussi ce procédé. Ainsi, les tics peuvent augmenter à la suite de l'administration d'un nouveau médicament, sans que le médicament en question ne soit la cause de cette augmentation. Par exemple, on a longtemps cru que les psychostimulants pouvaient induire une augmentation de la sévérité des tics, ou en déclencher leur apparition. Toutefois, peu importe si on administre un psychostimulant, un placebo, ou de la clonidine, on observera un pourcentage similaire d'individus qui démontreront une augmentation des tics [47]. Lors de l'évaluation de l'efficacité d'un traitement, il est donc important de prendre en compte la fluctuation de la sévérité des tics pouvant suggérer un effet plutôt lié à une contingence.

Outre cette fluctuation, il est important de garder en tête qu'un même médicament ne fonctionne pas de la même manière pour tous. Des marqueurs permettant de prédire la réponse à la pharmacothérapie ont été identifiés pour d'autres troubles psychiatriques. Par exemple, il semble qu'une activité cérébrale réduite au niveau du cortex orbitofrontal et accrue au niveau du noyau caudé prédisent une meilleure efficacité de divers antidépresseurs et anxiolytiques utilisés pour traiter le TOC [48].

En joignant les évaluations de plusieurs cliniciens en appui aux protocoles de recherche standardisés, il serait éventuellement possible de dresser des portraits des individus chez qui certaines classes de médicaments sont les plus susceptibles de fonctionner. Ainsi, la collaboration entre les chercheurs et les cliniciens est cruciale si on veut améliorer davantage le traitement des personnes atteintes du SGT.

2.2. Thérapies comportementales et cognitive-comportementales

Peu d'études ont identifié des moyens de prédire le succès des thérapies comportementales ou cognitives-comportementales et ces études portent sur certains modèles d'intervention spécifiques. En comparaison à la médication, ces thérapies présentent l'avantage majeur de ne pas induire d'effets secondaires indésirables et d'outiller les gens de manière durable. Toutefois, elles requièrent davantage d'engagement. Ainsi, l'identification de marqueurs du succès thérapeutique est particulièrement importante pour ces thérapies.

2.2.1. Éléments cliniques

Il semble que le succès de certaines interventions (CBIT, psychoéducation et thérapie de soutien) puisse être prédit par la sévérité des tics, ainsi que les attentes envers les bénéfices du traitement [49]. Toutefois, une grande sévérité des sensations prémonitoires et la présence des troubles anxieux seraient associées à une moins bonne efficacité de ces thérapies. Bien que dans l'étude de Sukhodolsky et al. [49], un TDAH concomitant au SGT ne modérait pas la réponse au traitement, la méta-analyse de McGuire et al. [50] a identifié une légère association entre la présence d'un TDAH et une moins bonne réponse au traitement comportemental. De plus, il semble que le nombre de sessions de traitements, ainsi que l'âge des individus atteints du SGT soient positivement associés à la réponse au traitement.

2.2.2. Fonctions cognitives

Les fonctions cognitives peuvent potentiellement influencer le résultat du traitement. La capacité à supprimer ses tics, qui est impliquée dans les thérapies comportementales EPR et CBIT, est influencée par les capacités attentionnelles mesurées lors d'un *Continuous Performance Test* [51]. De plus, Deckersbach et al. [27] ont trouvé que des adultes présentant des déficits d'inhibition lors d'une tâche d'amorçage visuospatial répondaient moins bien au traitement de renversement d'habitude. Cependant, deux récentes études semblent indiquer que les résultats aux tests neuropsychologiques ne constituent pas des prédicteurs efficaces du succès des thérapies comportementales [52,53]. En comparaison avec l'étude de Deckersbach et al. [27], ces deux études présentent de très grands échantillons, ces derniers étant issus d'essais cliniques randomisés évaluant l'effet du CBIT chez les enfants [32] et les adultes [33]. Ainsi, Abramovitch et al. [52] ont démontré que les capacités d'inhibition ne réussaient pas à prédire le succès du CBIT chez les adultes atteints du SGT. Les fonctions motrices mesurées ne constituaient pas un prédicteur efficace non plus. Chez les enfants, des tests neuropsychologiques mesurant l'inhibition, la mémoire de travail, et l'apprentissage ne prédisaient pas le succès de la thérapie non plus [53]. Ainsi, il semble que la mesure des fonctions cognitives offerte par les tests neuropsychologiques ne permette pas de prédire efficacement le succès du CBIT. Toutefois, cette thérapie tire ses origines de la tradition behavioriste ; il est donc possible que les capacités cognitives ne modulent que peu la réponse au traitement. Les réponses psychologiques et physiologiques élicitées par un paradigme de conditionnement pourraient potentiellement constituer des meilleurs prédicteurs pour le CBIT.

La thérapie CoPs inclut davantage d'éléments cognitifs que le CBIT. On pourrait donc croire que certaines tâches neuropsychologiques permettraient d'identifier les fonctions cognitives associées à une meilleure réponse à ce type de traitement. Par exemple, chez des personnes atteintes d'un TOC, certaines fonctions cognitives comme la mémoire, l'inhibition, la flexibilité cognitive, ainsi que les capacités intellectuelles prédisent une meilleure réponse à une thérapie cognitive-comportementale [54,55].

Il semble que de meilleures capacités de flexibilité cognitive soient associées à une plus grande diminution des tics suite à la thérapie CoPs [56]. De plus, l'activité cérébrale sous-tendant certaines fonctions cognitives pourrait aussi être associée à la diminution des tics après une thérapie. Notre groupe de recherche vient de publier une étude montrant l'utilité de l'activité cérébrale pour prédire le succès de la thérapie [42]. À l'aide de l'électrophysiologie cognitive, nous avons montré que l'activité cérébrale liée aux processus de préparation motrice et de contrôle cognitif permettaient de prédire 43 % de la variance liée à la réduction des tics après la thérapie CoPs. Il s'agit d'un premier pas vers l'utilisation de biomarqueurs pour favoriser une meilleure allocation des ressources de traitement. Dans les prochaines années, il faudra combiner ces marqueurs

Tableau 3
Traitements alternatifs.

| Traitement | Avantages | Inconvénients |
|--------------------------------|---|---|
| Cannabinoïdes | Efficaces chez certains individus résistants aux traitements traditionnels. | Non recommandés chez les enfants et les adolescents. Davantage de travaux sont nécessaires pour établir clairement leur efficacité. |
| Stimulation cérébrale profonde | Efficaces chez certains individus résistants aux traitements traditionnels. | Traitement très invasif. |
| Neuromodulation (SMT & STCD) | Efficaces chez certains individus résistants aux traitements traditionnels. | Efficacité à long terme encore mal définie. |

SMT : stimulation magnétique transcrânienne ; STCD : stimulation transcrânienne par courant direct.

électrophysiologiques avec d'autres biomarqueurs pour améliorer la prédiction du succès de la thérapie cognitive-comportementale. De plus, de telles études seront également nécessaires pour les autres types de traitement comportementaux, comme le CBIT, ainsi que pour les différentes médications utilisées pour traiter le SGT.

2.3. Traitements alternatifs

Bien que les thérapies cognitives et/ou comportementales et la pharmacothérapie soient les deux principaux types de traitement utilisés en clinique, il existe de plus en plus d'études visant à approfondir les connaissances relatives à certains traitements alternatifs. Ces interventions sont généralement recommandées seulement lorsque les individus sont résistants aux traitements plus traditionnels, mais elles pourraient éventuellement être de plus en plus utilisées en combinaison avec les traitements de première ligne (Tableau 3). Par exemple, la recherche au sujet des cannabinoïdes suggère qu'ils pourraient constituer un traitement prometteur pour le SGT [57]. Une revue systématique des études dans lesquelles du Δ -9-tétrahydrocannabinol (THC) avait été administré (sous forme de gélule) pour traiter les symptômes du SGT rapporte effectivement une diminution des tics induite par la prise de THC [58]. Toutefois, cette revue ne comprenait que deux études, qui incluaient collectivement 28 individus. Bien que ces résultats soient encourageants, davantage d'études seront nécessaires avant que le THC puisse être considéré comme un traitement de première ligne. Deux récentes études de cas rapportent également que le nabiximols, qui est composé à parts égales de THC et de cannabidiol (CBD), permettrait une diminution significative des tics chez des individus qui étaient autrement résistants aux divers traitements traditionnels [59,60]. La légalisation récente du cannabis au Canada devrait grandement favoriser la poursuite de travaux de recherche pour évaluer l'efficacité de divers cannabinoïdes quant au traitement du SGT.

La stimulation cérébrale profonde est un traitement estimé efficace pour traiter le SGT, mais hautement invasif. Elle consiste à implanter un stimulateur ainsi que des électrodes dans le cerveau pour en stimuler certaines parties [61]. Dans le cadre du traitement du SGT, les régions le plus souvent visées sont le thalamus et le globus pallidus interne [62,63]. L'efficacité de la stimulation cérébrale profonde a été démontrée chez les enfants [63] et les adultes [62]. Toutefois, il est suggéré de procéder avec précaution avant de choisir cette option pour traiter les enfants, étant donné la possibilité de diminution graduelle des tics au cours du développement [63].

D'autres techniques de neurostimulation moins invasives, comme la stimulation magnétique transcrânienne (SMT) ou la

stimulation transcrânienne par courant direct (STCD), pourraient aussi avoir des effets bénéfiques pour les symptômes du SGT. Jusqu'à présent, il n'existe que quelques études de cas relatives à l'utilisation de la STCD pour traiter le SGT. Quelques-unes de ces études font état de diminution des tics moteurs et sonores à la suite du traitement avec la STCD [64-66]. Toutefois, Behler et al. [67] n'ont identifié des effets marginalement positifs que chez un des trois individus chez qui ils ont appliqué la STCD.

Des différences entre les études sont aussi observées quant à la SMT. Certaines études lui ont trouvé des effets bénéfiques, qui pouvaient perdurer quelques mois après le traitement [68-70]. Toutefois, d'autres études ont trouvé des résultats contradictoires [71,72]. Il semble que la SMT soit plus efficace chez les jeunes ayant un TDAH et/ou un TOC concomitant au SGT. De plus, l'aire motrice supplémentaire semble être une meilleure cible que le cortex moteur ou prémoteur [73].

Ainsi, les techniques de neurostimulation non invasives comme la SMT ou la STCD semblent offrir un certain potentiel relatif au traitement du SGT. Toutefois, davantage d'études utilisant un design expérimental plus complet (p. ex., grand échantillon, essai randomisé) seront nécessaires pour mieux évaluer l'impact de ces techniques sur la symptomatologie du SGT [72].

3. Interventions précoces et symptomatologie adulte

L'identification du traitement optimal est surtout primordiale durant l'enfance et au début de l'adolescence, puisque c'est à ce moment que les symptômes sont les plus sévères. Tel que mentionné précédemment, le décours temporel des tics généralement observé chez les personnes atteintes du SGT suggère une diminution des tics vers la fin de l'adolescence ou le début de l'âge adulte [7]. Toutefois, chez certaines personnes, les tics conservent la même sévérité, ou peuvent même empirer. Nous avons recensé plusieurs facteurs développementaux pouvant influencer la sévérité des tics chez les adultes. Ainsi, il serait souhaitable de développer certaines interventions permettant d'agir sur ces facteurs, qui pourraient potentiellement avoir un impact sur la symptomatologie adulte.

Tel que mentionné précédemment, la sévérité des tics à l'enfance est un des plus importants prédicteurs de la sévérité du SGT chez l'adulte. À ce jour, le lien entre les traitements durant l'enfance et la sévérité des symptômes à l'âge adulte n'a jamais été étudié. En ce qui a trait à la médication, il serait utopique de croire qu'un traitement donné pendant l'enfance aurait un impact réel sur la symptomatologie adulte. De manière générale, les bienfaits du traitement médicamenteux s'estompent dès qu'il est cessé. Du côté des thérapies cognitives et/ou comportementales, on sait que leurs bienfaits persistent au moins six mois après la fin du traitement [32,33,40]. Toutefois, un suivi longitudinal des enfants ayant suivi ces traitements serait nécessaire pour connaître leur impact sur la trajectoire développementale des symptômes.

Outre les tics, il semble que le développement d'un TOC durant l'enfance ou l'adolescence soit associé à des tics plus sévères à l'âge adulte [11,13]. Cette sévérité accrue pourrait donc être associée à certains facteurs biologiques ou psychologiques de vulnérabilité au développement du TOC qui sont également impliqués dans la persistance des tics à l'âge adulte. Il serait donc pertinent d'évaluer si un traitement précoce des symptômes du TOC pourrait avoir un impact sur la sévérité future des tics.

De plus, l'identification de marqueurs de persistance des tics à l'âge adulte pourrait influencer le choix de traitement à privilégier. Tel que mentionné précédemment, implanter des électrodes dans le cerveau peut être une décision difficile à prendre, sachant que les tics pourraient s'améliorer d'eux-mêmes en vieillissant. Ainsi, une meilleure connaissance des facteurs influençant le cours

naturel des tics pourrait faciliter la décision de traiter le SGT avec la stimulation cérébrale profonde.

4. Conclusions

Il existe donc plusieurs avenues pouvant potentiellement augmenter la proportion de symptômes du SGT que l'on peut traiter. Il est important de mieux comprendre quels sont les éléments impliqués dans le succès d'un traitement, et aussi de mieux définir les facteurs influençant la persistance des tics et des troubles associés à l'âge adulte. Une collaboration accrue entre chercheurs et cliniciens pourrait grandement favoriser l'avancement des connaissances quant à ces deux aspects du SGT.

Déclaration des liens d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de liens d'intérêts.

Remerciements

Simon Morand-Beaulieu était récipiendaire d'une bourse de fin d'études doctorales octroyée par la faculté des études supérieures et postdoctorales de l'université de Montréal durant l'écriture de cet article.

Références

- [1] American Psychiatric Association. Diagnostic and statistic manual of mental disorders. 5th ed. Arlington, VA: Author; 2013.
- [2] Rajagopal S, Seri S, Cavanna AE. Premonitory urges and sensorimotor processing in Tourette syndrome. *Behav Neurol* 2013;27:65-73.
- [3] Freeman RD. Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2007;16(Suppl 1):15-23.
- [4] Cavanna AE. Gilles de la Tourette syndrome as a paradigmatic neuropsychiatric disorder. *CNS Spectrums* 2018;23:213-8.
- [5] Scharf JM, Miller LL, Mathews CA, et al. Prevalence of Tourette syndrome and chronic tics in the population-based Avon longitudinal study of parents and children cohort. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012;51 [192-201 e5].
- [6] Sambrani T, Jakubowski E, Müller-Vahl KR. New insights into clinical characteristics of Gilles de la Tourette syndrome: findings in 1032 patients from a single German center. *Front Neurosci* 2016;10:415-515.
- [7] Leckman JF, Zhang H, Vitale A, et al. Course of tic severity in Tourette syndrome: the first two decades. *Pediatrics* 1998;102:14-9.
- [8] Bloch MH, Leckman JF. Clinical course of Tourette syndrome. *J Psychosom Res* 2009;67:497-501.
- [9] Leckman JF. Tourette's syndrome. *Lancet* 2002;360:1577-86.
- [10] Burd L, Kerbeshian J, Barth A, et al. Long-term follow-up of an epidemiologically defined cohort of patients with Tourette syndrome. *J Child Neurol* 2001;16:431-7.
- [11] Groth C. Tourette syndrome in a longitudinal perspective. Clinical course of tics and comorbidities, coexisting psychopathologies, phenotypes and predictors. *Dan Med J* 2018;65:B5465.
- [12] Bloch MH, Peterson BS, Scahill L, et al. Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006;160:65-9.
- [13] Peterson BS, Pine DS, Cohen P, et al. Prospective, longitudinal study of tic, obsessive-compulsive, and attention-deficit/hyperactivity disorders in an epidemiological sample. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2001;40:685-95.
- [14] Lin H, Katsovich L, Ghebremichael M, et al. Psychosocial stress predicts future symptom severities in children and adolescents with Tourette syndrome and/or obsessive-compulsive disorder. *J Child Psychol Psychiatry* 2007;48:157-66.
- [15] Bloch MH, Leckman JF, Zhu H, et al. Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. *Neurology* 2005;65:1253-8.
- [16] Bloch MH, Sukhodolsky DG, Leckman JF, et al. Fine-motor skill deficits in childhood predict adulthood tic severity and global psychosocial functioning in Tourette's syndrome. *J Child Psychol Psychiatry* 2006;47:551-9.
- [17] Gilbert DL, Jankovic J. Pharmacological treatment of Tourette syndrome. *J Obsessive Compuls Relat Disord* 2014;3:407-14.
- [18] Pringsheim T, Marras C. Pimozide for tics in Tourette's syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009;2:CD006996.
- [19] Scahill L, Erenberg G, Berlin Jr CM, et al. Contemporary assessment and pharmacotherapy of Tourette syndrome. *NeuroRx* 2006;3:192-206.
- [20] Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. Treatment strategies for tics in Tourette syndrome. *Ther Adv Neurol Disord* 2011;4:25-45.
- [21] Pringsheim T, Doja A, Gorman D, et al. Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. *Can J Psychiatry* 2012;57:133-43.
- [22] Budman C, Coffey BJ, Shechter R, et al. Aripiprazole in children and adolescents with Tourette disorder with and without explosive outbursts. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2008;18:509-15.
- [23] Budman CL. The role of atypical antipsychotics for treatment of Tourette's syndrome: an overview. *Drugs* 2014;74:1177-93.
- [24] Azrin NH, Nunn RG. Habit-reversal: a method of eliminating nervous habits and tics. *Behav Res Ther* 1973;11:619-28.
- [25] Frank M, Cavanna AE. Behavioural treatments for Tourette syndrome: an evidence-based review. *Behav Neurol* 2013;27:105-17.
- [26] Azrin NH, Peterson AL. Habit reversal for the treatment of Tourette syndrome. *Behav Res Ther* 1988;26:347-51.
- [27] Deckersbach T, Rauch S, Buhlmann U, et al. Habit reversal versus supportive psychotherapy in Tourette's disorder: a randomized controlled trial and predictors of treatment response. *Behav Res Ther* 2006;44:1079-90.
- [28] Wilhelm S, Deckersbach T, Coffey BJ, et al. Habit reversal versus supportive psychotherapy for Tourette's disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry* 2003;160:1175-7.
- [29] Woods DW, Piacentini JC, Chang SW, et al. Managing Tourette Syndrome: a behavioral intervention for children and adolescents. New York: Oxford University Press; 2008.
- [30] Capriotti MR, Espil FM, Conelea CA, et al. Environmental factors as potential determinants of premonitory urge severity in youth with Tourette syndrome. *J Obsessive Compuls Relat Disord* 2013;2:37-42.
- [31] Himle MB, Capriotti MR, Hayes LP, et al. Variables associated with tic exacerbation in children with chronic tic disorders. *Behav Modif* 2014;38:163-83.
- [32] Piacentini J, Woods DW, Scahill L, et al. Behavior therapy for children with Tourette disorder: a randomized controlled trial. *JAMA* 2010;303:1929-37.
- [33] Wilhelm S, Peterson AL, Piacentini J, et al. Randomized trial of behavior therapy for adults with Tourette syndrome. *Arch Gen Psychiatry* 2012;69:795-803.
- [34] Verdellen CW, Keijsers GP, Cath DC, et al. Exposure with response prevention versus habit reversal in Tourette's syndrome: a controlled study. *Behav Res Ther* 2004;42:501-11.
- [35] Hoogduin K, Verdellen C, Cath D. Exposure and response prevention in the treatment of Gilles de la Tourette's syndrome: four case studies. *Clin Psychol Psychother* 1997;4:125-35.
- [36] Evers RAF, van de Wetering BJM. A treatment model for motor tics based on a specific tension-reduction technique. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 1994;25:255-60.
- [37] Verdellen CW, van de Griendt J, Hartmann A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part III: behavioural and psychosocial interventions. *Eur Child Adolesc Psychiatry* 2011;20:197-207.
- [38] O'Connor KP. A cognitive-behavioral/psychophysiological model of tic disorders. *Behav Res Ther* 2002;40:1113-42.
- [39] O'Connor KP, Lavoie ME, Schoendorff B. Managing tic and habit disorders: a cognitive psychophysiological treatment approach with acceptance strategies. Chichester, UK: Wiley Blackwell; 2017.
- [40] O'Connor K, Lavoie M, Blanchet P, et al. Evaluation of a cognitive psychophysiological model for management of tic disorders: an open trial. *Br J Psychiatry* 2016;209:76-83.
- [41] O'Connor KP, Lavoie ME, Stip E, et al. Cognitive-behaviour therapy and skilled motor performance in adults with chronic tic disorder. *Neuropsychol Rehabil* 2008;18:45-64.
- [42] Morand-Beaulieu S, O'Connor KP, Blanchet P, et al. Electrophysiological predictors of cognitive-behavioral therapy outcome in tic disorders. *J Psychiatr Res* 2018;105:113-22.
- [43] O'Connor KP, Brault M, Robillard S, et al. Evaluation of a cognitive-behavioural program for the management of chronic tic and habit disorders. *Behav Res Ther* 2001;39:667-81.
- [44] O'Connor KP, Laverdure A, Taillon A, et al. Cognitive behavioral management of Tourette's syndrome and chronic tic disorder in medicated and unmedicated samples. *Behav Res Ther* 2009;47:1090-5.
- [45] Leclerc JB, O'Connor KP, J.-Nolin G, et al. The effect of a new therapy for children with tics targeting underlying cognitive, behavioral, and physiological processes. *Front Psychiatry* 2016;7:135.
- [46] Leclerc JB, Valois P, J.-Nolin G, et al. A therapy for tics in children managing underlying processes: a pilot study. *J Develop Phys Disabil* 2016;28:581-93.
- [47] Cohen SC, Mulqueen JM, Ferracioli-Oda E, et al. Meta-analysis: risk of tics associated with psychostimulant use in randomized, placebo-controlled trials. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015;54:728-36.
- [48] Denys D, de Geus F. Predictors of pharmacotherapy response in anxiety disorders. *Curr Psychiatry Rep* 2005;7:252-7.
- [49] Sukhodolsky DG, Woods DW, Piacentini J, et al. Moderators and predictors of response to behavior therapy for tics in Tourette syndrome. *Neurology* 2017;88:1029-36.
- [50] McGuire JF, Piacentini J, Brennan EA, et al. A meta-analysis of behavior therapy for Tourette Syndrome. *J Psychiatr Res* 2014;50:106-12.
- [51] Woods DW, Himle MB, Miltenberger RG, et al. Durability, negative impact, and neuropsychological predictors of tic suppression in children with chronic tic disorder. *J Abnorm Child Psychol* 2008;36:237-45.
- [52] Abramovitch A, Hallion LS, Reese HE, et al. Neurocognitive predictors of treatment response to randomized treatment in adults with tic disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2017;74:9-14.

- [53] Chang SW, McGuire JF, Walkup JT, et al. Neurocognitive correlates of treatment response in children with Tourette's Disorder. *Psychiatry Res* 2018;261:464–72.
- [54] D'Alcanta CC, Diniz JB, Fossaluza V, et al. Neuropsychological predictors of response to randomized treatment in obsessive-compulsive disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2012;39:310–7.
- [55] Flessner CA, Allgair A, Garcia A, et al. The impact of neuropsychological functioning on treatment outcome in pediatric obsessive-compulsive disorder. *Depress Anxiety* 2010;27:365–71.
- [56] Hamel N. L'impact des capacités d'inhibition et de flexibilité cognitive sur le taux de réussite d'une thérapie cognitivo-comportementale pour les tics chroniques [Thèse de doctorat]. Montréal, Canada: Université de Montréal; 2017.
- [57] Muller-Vahl KR. Treatment of Tourette syndrome with cannabinoids. *Behav Neurol* 2013;27:119–24.
- [58] Curtis A, Clarke CE, Rickards HE. Cannabinoids for Tourette's Syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2009.
- [59] Kanaan AS, Jakubovski E, Müller-Vahl K. Significant tic reduction in an otherwise treatment-resistant patient with Gilles de la Tourette syndrome following treatment with nabiximols. *Brain Sci* 2017;7:47.
- [60] Trainor D, Evans L, Bird R. Severe motor and vocal tics controlled with Sativex(R). *Australas Psychiatry* 2016;24:541–4.
- [61] Kringelbach ML, Jenkinson N, Owen SLF, et al. Translational principles of deep brain stimulation. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:623.
- [62] Baldermann JC, Schuller T, Huys D, et al. Deep brain stimulation for tourette-syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Brain Stimul* 2016;9:296–304.
- [63] Coulombe MA, Elkaim LM, Alotaibi NM, et al. Deep brain stimulation for Gilles de la Tourette syndrome in children and youth: a meta-analysis with individual participant data. *J Neurosurg Pediatr* 2018;23:1–11.
- [64] Mrakic-Spota S, Marceglia S, Mameli F, et al. Transcranial direct current stimulation in two patients with Tourette syndrome. *Mov Disord* 2008;23:2259–61.
- [65] Carvalho S, Gonçalves ÓF, Soares JM, et al. Sustained effects of a neural-based intervention in a refractory case of Tourette syndrome. *Brain Stimul* 2015;8:657–9.
- [66] Eapen V, Baker R, Walter A, et al. The Role of Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) in Tourette Syndrome: a review and preliminary findings. *Brain Sci* 2017;7:161.
- [67] Behler N, Leitner B, Mezger E, et al. Cathodal tDCS Over Motor Cortex Does Not Improve Tourette Syndrome: lessons learned from a case series. *Front Behav Neurosci* 2018;12:194–294.
- [68] Kwon HJ, Lim WS, Lim MH, et al. 1-Hz low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation in children with Tourette's syndrome. *Neurosci Lett* 2011;492:1–4.
- [69] Le K, Liu L, Sun M, et al. Transcranial magnetic stimulation at 1 Hertz improves clinical symptoms in children with Tourette syndrome for at least 6 months. *J Clin Neurosci* 2013;20:257–62.
- [70] Mantovani A, Lisanby SH, Pieraccini F, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) in the treatment of obsessive-compulsive disorder (OCD) and Tourette's syndrome (TS). *Int J Neuropsychopharmacol* 2006;9:95–100.
- [71] Landeros-Weisenberger A, Mantovani A, Motlagh MG, et al. Randomized Sham Controlled Double-blind Trial of Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation for Adults With Severe Tourette Syndrome. *Brain Stimul* 2015;8:574–81.
- [72] Munchau A, Bloem BR, Thilo KV, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation for Tourette syndrome. *Neurology* 2002;59:1789–91.
- [73] Grados M, Huselid R, Duque-Serrano L. Transcranial magnetic stimulation in tourette syndrome: a historical perspective, its current use and the influence of comorbidities in treatment response. *Brain Sci* 2018;8:129.