

## **Le Syndrome de Gilles de la Tourette**

Sylvain Chouinard MD, FRCPC & François Richer PhD

Service de Neurologie, Hotel-Dieu du CHUM, Montréal, Québec, Canada

À la fin du XIX<sup>e</sup> siècle, le neurologue français Georges Gilles de la Tourette a décrit la maladie qui porte maintenant son nom. Dans sa description initiale, celui-ci spéculait qu'il s'agissait d'une condition neurologique avec une composante héréditaire. Toutefois, ce syndrome fut par la suite perçu comme étant principalement d'origine psychogène et ce n'est que depuis environ 1960 avec l'avènement des neuroleptiques que les bases organiques du syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) ont été confirmées. Le SGT est maintenant considéré comme un trouble neuropsychiatrique héréditaire lié à des circuits cérébraux impliquant les noyaux gris centraux.

Le SGT est caractérisé par la présence de tics chroniques qui apparaissent avant l'âge de 21 ans (Tourette Syndrome Classification Study Group, 1993). La prévalence du SGT demeure imprécise étant donné le manque de marqueurs biologiques. Selon certaines études, elle est estimée entre 1 et 3 % dans la population d'âge scolaire (Hornse, Banerjee, Zeitlin, & Robertson, 2001). Par comparaison, la prévalence des tics transitoires de l'enfance est beaucoup plus élevée (de 5 à 18%) (Lapouse & Monk, 1964). Le SGT affecte beaucoup plus les garçons que les filles (de 2 à 8 garçons pour 1 fille) et se retrouve chez toutes les populations.

## **MANIFESTATIONS CLINIQUES**

Selon les critères du Tourette Syndrome Classification Study Group, un diagnostic de SGT peut être posé s'il y a présence de tics moteurs et sonores d'une manière fluctuante pendant

au moins un an (Leckman, King, & Cohen, 1999) (voir encadré 1). Le diagnostic est fait en fonction de l'histoire et de la présence de tics à l'examen. Il n'existe pas de test diagnostic et les examens radiologiques ne sont utiles que si le tableau est atypique ou l'examen neurologique anormal. Les mesures d'EEG et de potentiels évoqués sont généralement normales (Drake, Hietter, Bogner, & Andrews, 1992; Drake, Hietter, Padamadan, & Bogner, 1991). Le diagnostic différentiel inclut: le tic transitoire, le tic moteur ou sonore chronique, la compulsion, ainsi que la stéréotypie.

L'âge moyen de présentation du SGT est de 7 ans, mais des symptômes peuvent apparaître beaucoup plus tôt. Les tics transitoires sont aussi très fréquents chez les enfants en bas âge. Cette coïncidence SGT-tics transitoires suggère que des processus cérébraux associés aux tics transitoires, comme le développement des noyaux gris centraux, puissent aussi être impliqués dans l'apparition du SGT. Bien que les critères diagnostiques comportent un début avant l'âge de 21 ans, il existe aussi de rares cas où les tics se manifestent principalement à l'âge adulte (Chouinard & Ford, 2000). Une évolution en dents de scie est caractéristique du syndrome, avec des périodes d'exacerbation entrecoupées de rémissions. Deux pics de sévérité sont observés, soit vers l'âge de 7 ans et vers l'âge de 11 ans. Dans la majorité des cas, les symptômes fluctuent durant l'enfance et se stabilisent ou se résorbent à la fin de l'adolescence.

Le SGT se manifeste d'une façon hautement variable. De nombreuses personnes atteintes ne consulteront jamais pour ce trouble à cause de la nature intermittente de leurs symptômes, de l'ignorance du syndrome ou du peu d'impact de la maladie sur leur fonctionnement. Ceux qui consultent ont souvent les symptômes les plus sévères. Il arrive aussi que l'enfant soit amené en consultation pour des co-morbidités telles un trouble

d'apprentissage, des manies ou un trouble du comportement (hyperactivité, trouble oppositionnel, trouble de conduite, pertes de contrôle). Ce n'est qu'en découvrant la présence de tics que le médecin associera plutôt ces motifs de consultations à des symptômes de co-morbidités menant à un diagnostic de SGT.

## **LES TICS**

Les tics sont des manifestations motrices ou sonores, soudaines et répétitives qui surviennent de façon semi-volontaire en réponse à une sensation ou une envie. Les tics se présentent de façon simple ou complexe et sont classifiés en tics moteurs ou sonores. Les tics moteurs se manifestent habituellement d'abord au niveau de la tête puis migrent vers les parties distales du corps au cours de l'évolution du syndrome. Les tics moteurs les plus fréquents sont le clignement des yeux et les grimaces faciales. Parmi les tics sonores, on retrouve le reniflement, le dérhument ainsi que les cris et autres vocalisations.

Les tics sont appelés complexes quand ils impliquent plusieurs segments ou comportent un but spécifique comme toucher, sentir, frapper, imiter des actions (échopraxie) ou répéter des mots (écholalie). La coprolalie, une verbalisation involontaire de mots obscènes ou scatologiques, n'apparaît que chez une minorité des sujets atteints du SGT et il s'agit souvent d'une manifestation passagère. Les tics sont souvent précédés d'une sensation localisée ou d'un sentiment d'inconfort général qui est soulagé par la production du tic. Ces sensations sont surtout rapportées chez les enfants de plus de 10 ans, possiblement à cause d'une maturation cognitive permettant de mieux déceler ces signes avant-coureurs (Banaschewski, Woerner, & Rothenberger, 2003).

Une caractéristique fondamentale des tics est que ceux-ci peuvent être volontairement inhibés pendant un court moment, mais au prix d'une augmentation du besoin de faire des

tics. Cette suppressibilité temporaire peut donner l'impression que les tics sont en partie volontaires et peut de ce fait augmenter la culpabilité liée au fait qu'on ne peut les inhiber indéfiniment. Les tics peuvent être exacerbés par le stress et ils peuvent être réduits par des facteurs comme la concentration ou la relaxation. Les tics montrent aussi une grande plasticité. De nouveaux tics peuvent se développer au détriment des anciens sur une courte période et une personne peut adopter les tics d'une autre personne. Cette plasticité suggère que la phénoménologie des tics soit liée à des déséquilibres d'activité dans les circuits cérébraux associés à la sélection des mouvements. La sévérité des tics diminue souvent à l'âge adulte, mais de nombreux adultes SGT montrent encore des tics (quoique plus discrets) à l'âge adulte.

## **CO-MORBIDITÉS**

Il arrive souvent que certains troubles cognitifs et comportementaux (co-morbidités) se greffent aux tics du SGT. En fait, on a estimé à 12% la proportion de personnes SGT sans co-morbidités. Les co-morbidités les plus fréquentes sont le déficit d'attention-hyperactivité (TDAH), le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) et des troubles du comportement (ex: opposition, trouble de conduites, crises de colère). La qualité de vie et l'adaptation chez le sujet SGT est plus liée à la présence de TDAH et de TOC qu'à la sévérité des tics (Bernard et al., 2003). Ces manifestations peuvent apparaître avant les tics, simultanément aux tics ou après l'apparition des premiers tics. Comme pour les tics, le degré de sévérité des co-morbidités est très variable d'un sujet à l'autre et a tendance à diminuer à l'âge adulte.

On observe souvent des symptômes obsessionnels-compulsifs (SOC) chez les personnes atteintes du SGT (Leckman et al., 1999). Il s'agit de pensées ou envies d'agir soudaines,

intrusives et répétitives. Les préoccupations associées à la symétrie, au sentiment de perfection (just-right), et à la vérification sont fréquentes. Les obsessions liées à la contamination sont moins fréquentes que dans le trouble obsessionnel-compulsif (TOC) sans SGT. L'association SGT-SOC semble être plus fréquente chez les filles. Des études suggèrent que le SGT et le TOC soient deux troubles apparentés sur le plan étiologique qui reflèteraient la même vulnérabilité génétique (Leckman et al., 1999).

Le déficit d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) est fortement associé au SGT (40 à 60% de TDAH chez les sujets SGT vus en clinique). Cependant, le lien étiologique entre ces syndromes n'est pas très bien défini. Le TDAH est-il une manifestation primaire du SGT, est-ce une co-morbidité secondaire avec ou sans lien génétique ou est-ce tout simplement une association fortuite liée à une prévalence plus élevée que le syndrome lui-même? Ainsi, on retrouverait dans la population pédiatrique en milieu scolaire, de 2 à 10 % d'enfants présentant un TDAH (Swanson et al., 1998) et certaines données suggèrent que le taux de TDAH dans les populations scolaires d'enfants SGT n'est pas beaucoup plus élevé que chez les enfants non-SGT (Apter et al., 1993). Par ailleurs, le diagnostic d'un déficit d'attention peut être difficile à poser dans certains cas. En effet, le fait d'avoir des obsessions ou encore de tenter de supprimer des tics peut être interprété comme une difficulté à maintenir son attention.

### **Problèmes cognitifs**

Plusieurs études impliquant de grands échantillons bien sélectionnés ont observé un rendement cognitif normal chez les personnes atteintes d'un SGT surtout lorsqu'elles ne

montrent pas de co-morbidités (Bornstein, 1990). Les mesures d'intelligence montrent une distribution similaire à la population générale. Chez les personnes SGT sans TDAH la différence entre les QI performance et QI verbal est aussi généralement dans les limites de la normale. Cependant, plusieurs personnes SGT peuvent montrer des QIs performance faibles dus à des problèmes d'intégration visuomotrice ou des problèmes de perception visuelle, surtout quand un TDAH est présent. Les enfants SGT+TDAH ont aussi plus de chance de montrer des troubles d'apprentissage affectant surtout les mathématiques mais aussi la lecture.

Les patients atteints d'une forme plus sévère du syndrome montrent généralement plus de problèmes cognitifs que les patients ayant un SGT plus simple (Harris et al., 1995; Schuerholz, Singer, & Denckla, 1998; Sherman, Shepard, Joschko, & Freeman, 1998). Quand des troubles cognitifs sont présents, on observe généralement des problèmes similaires à ceux produits par les atteintes frontales ou striatales, soit des troubles d'attention et de contrôle cognitif (planification, organisation, régulation des réponses cognitives et comportementales) (Sutherland, Kolb, Schoel, Whishaw, & Davies, 1982; Yeates & Bornstein, 1996). Ces problèmes apparaissent souvent dans des situations nouvelles dans lesquelles les habiletés sont encore peu développées ou encore dans des situations comportant un niveau de distraction élevé, des réponses complexes, ou une contrainte de temps. Lors de l'évaluation, les problèmes de contrôle cognitif s'observent dans des mesures comme l'évocation de mots spécifiés par consigne (fluence verbale), le repérage ou la substitution de symboles visuels, ou les tests de réponses conflictuelles (ex: test de Stroop). On a aussi observé un ralentissement significatif des réponses, une plus grande variabilité du temps de réaction chez des patients SGT avec ou sans TDAH (Harris

et al., 1995; Shucard, Benedict, Tekok-Kilic, & Lichter, 1997). Quand des troubles de contrôle cognitif sont présents, leur impact peut être réduit par un programme d'encadrement systématique et de contrôle de l'environnement (ex: réduction des distracteurs, focalisation sur un objectif à la fois, rappel continu des consignes, réduction des contraintes temporelles). Chez les sujets SGT+TDAH la distractibilité comportementale, la réactivité émotionnelle et l'impulsivité entraînent des problèmes dans les tâches qui exigent une attention soutenue et une attention aux détails. En plus, l'impulsivité du TDAH contribue à rendre les réponses plus approximatives et moins adaptées aux consignes et une plus grande réactivité émotionnelle a un impact négatif sur la persévérance et l'application dans les tâches. Ces problèmes peuvent conduire à des performances scolaires inférieures au potentiel cognitif.

Les enfants SGT peuvent également montrer des problèmes dans des tâches de coordination visuomotrice fine. Par exemple, on a montré des problèmes dans des tâches comme l'insertion de petits objets dans des fentes de différentes orientations et ces problèmes semblent indépendants des tics. De plus, la copie de formes complexes est souvent faible, surtout les enfants SGT+TDAH (Brookshire, Butler, Ewing-Cobbs, & Fletcher, 1994; Como, 2001; Schultz et al., 1998). Cependant, comme la copie de dessins fait entre autre appel aux fonctions de contrôle cognitif, la spécificité de ce problème visuomoteur n'est pas claire. Finalement, l'apprentissage et le rappel de l'information sémantique et épisodique sont généralement adéquats dans le SGT mais chez certains enfants on peut observer des problèmes d'apprentissage sensorimoteur.

### **Autres co-morbidités**



En plus de symptômes liés au TOC ou au TDAH, plusieurs autres co-morbidités ont été documentées dans le SGT. Certaines d'entre elles peuvent être secondaires au degré d'adaptation du sujet à sa maladie, d'autres peuvent être primaires. Le SGT est en outre associé à des troubles de sommeil incluant des mouvements fréquents et une baisse de la qualité du sommeil (Cohrs et al., 2001). Les troubles du sommeil sont corrélés avec la sévérité du SGT et ils peuvent exacerber les symptômes associés au TDAH quand ils sont présents. L'adaptation sociale de l'enfant SGT peut aussi être affectée par un trouble oppositionnel (provocation, susceptibilité, argumentation,...) ou une dépression majeure. Certains enfants montrent des symptômes de trouble envahissant du développement (autisme). Finalement, certains enfants peuvent développer des troubles anxieux dont la phobie scolaire.

## **GÉNÉTIQUE ET ENVIRONNEMENT**

La figure 1 résume un modèle préliminaire de la pathogénèse du SGT. Ce modèle postule que le SGT est dû à des interactions réciproques entre des facteurs génétiques et environnementaux qui provoquent des effets variables sur plusieurs systèmes biologiques et leur développement. Ces interactions multiples seraient responsables de la variabilité importante du phénotype SGT entre les individus ainsi que des fluctuations dans les symptômes.

Plusieurs études ont confirmé la présence d'une composante génétique importante dans le SGT. Alors que plus de 50% des jumeaux identiques montrent une concordance pour le

SGT, moins de 10% des jumeaux fraternels sont concordants. Ces données suggèrent une héritabilité entre 54 et 86%. Les études des familles des patients SGT révèlent que le risque relatif chez un proche de premier degré est de 8,3% pour un SGT et de 16,3% pour le syndrome de tics chroniques. Jusqu'à maintenant, aucun gène majeur de vulnérabilité n'a été identifié pour le SGT, mais plusieurs gènes montrent une association statistique significative avec ce syndrome. Il est probable que le SGT soit un trait complexe qui implique plusieurs gènes ayant un effet additif (Hasstedt, Leppert, Filloux, van de Wetering, & McMahon, 1995; Walkup et al., 1996).

Etant donné le nombre élevé de jumeaux identiques discordants pour le SGT, il est probable que les facteurs de vulnérabilité génétique interagissent avec des facteurs épigénétiques et environnementaux. Plusieurs de ces facteurs sont associés au SGT incluant des événements prénataux et périnataux, des hormones, des réactions immunitaires, et les stressseurs. Par exemple, certaines données suggèrent que l'ischémie cérébrale périnatale augmente significativement le risque de tics et de TDAH (Whitaker et al., 1997). La prévalence beaucoup plus élevée du SGT chez les garçons suggère que les hormones stéroïdes (DHEA des surrénales, hormones sexuelles) ont peut-être un rôle à jouer dans le SGT (Peterson et al., 1992). Ces hormones ont plusieurs effets sur l'organisation cérébrale durant le développement fœtal et post-natal notamment dans le système limbique. Elles pourraient donc contribuer au développement des tics et de certaines co-morbidités, mais il n'y a pas encore beaucoup d'évidences directes de cette contribution. De plus, la grande sensibilité des tics au stress suggère que les hormones liées au stress (cortisol, noradrénaline) affectent l'expression des tics. Finalement, plusieurs données suggèrent que

les réponses auto-immunes post-infections puissent contribuer au SGT. Par exemple, certains sujets SGT ont des anticorps anti-neuronaux (Singer et al., 1998). On a aussi décrit un syndrome nommé PANDAS (post-infectious autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infection) suite à une infection streptococcique (Swedo et al., 1998) qui consiste en une apparition soudaine de tics ou compulsions suite à une infection à streptocoque de type bêta-hémolytique. Ce syndrome demeure toutefois controversé.

## **NEUROBIOLOGIE**

Aucun indice neuropathologique évident n'est observable à l'autopsie des patients SGT. Les données de neuroimagerie et de neurochimie suggèrent clairement l'implication des circuits fronto-striés reliant le cortex frontal et les noyaux gris centraux, dans la pathogénèse du SGT (Leckman, Cohen, Goetz, & Jankovic, 2001). Les études volumétriques en imagerie par résonance magnétique (IRM) montrent des différences significatives dans le striatum et dans le pallidum des patients SGT en comparaison avec des volontaires sains (Hyde et al., 1995; Peterson et al., 2003; Singer et al., 1993; Zheng et al., 2003). Une réduction de la dynorphine dans les fibres striato-pallidales (Haber, Kowall, Vonsattel, Bird, & Richardson, 1986) a également été rapporté chez ces patients. Certains ont suggéré qu'une réduction de l'input inhibiteur du striatum sur le pallidum serait à l'origine des tics. Enfin, des lésions isolées du pallidum et du cortex orbitofrontal ont été associées à des symptômes du SGT dans des études de cas (Demirkol, Erdem, Inan, Yigit, & Guney, 1999; McAbee, Wark, & Manning, 1999).

Les données de neuroimagerie fonctionnelle vont aussi dans le sens d'un dysfonctionnement des systèmes fronto-striés dans le SGT. Les études de flux sanguin

utilisant la scintigraphie par émission de photons uniques (SPECT) montrent une hypoactivité striatale (Riddle, Rasmussen, Woods, & Hoffer, 1992). Les études utilisant la tomographie par émission de positrons (TEP) rapportent des changements de métabolisme dans le striatum, le lobe frontal et le gyrus cingulaire (Baxter et al., 1992; Braun et al., 1995; Stoetter et al., 1992). Chez l'adulte, la sévérité des tics semble être reliée à la réduction du métabolisme dans le cortex frontal (Chase et al., 1984). Une étude a observé une activation cérébrale synchronisée à l'apparition des tics dans de nombreuses régions dont les cortex sensorimoteur, prémoteur, préfrontal, cingulaire et pariétal ainsi que les noyaux gris centraux et l'insula (Stern et al., 2000). De plus, l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) suggère que la suppression volontaire des tics affecte l'activité dans le striatum, le thalamus et le cortex frontal (Peterson et al., 1998). Les patients SGT peuvent aussi présenter une hyperactivation des cortex sensorimoteurs et prémoteurs pendant des mouvements volontaires répétitifs (Biswal et al., 1998).

Au plan neurochimique, le SGT semble caractérisé par une dysfonction des systèmes dopaminergiques (Butler, Koslow, Seifert, Caprioli, & Singer, 1979; Malison et al., 1995; Singer, Butler, Tune, Seifert, & Coyle, 1982; Singer, Hahn, & Moran, 1991; Wolf et al., 1996). Des études de tomographie SPECT ont montré une corrélation négative entre la sévérité des tics et la liaison d'un ligand associé au transporteur de la dopamine (B-CIT) dans le thalamus et le mésencéphale (Heinz et al., 1998). Par contre, les données de TEP se sont révélées contradictoires concernant l'implication des systèmes dopaminergiques dans la pathophysiologie du SGT (Meyer et al., 1999; Singer et al., 2002; Turjanski et al., 1994; Wong et al., 1997). Les systèmes dopaminergiques sont souvent associés aux fonctions de

sélection et de renforcement des actions ou pensées. Pour cette raison, plusieurs ont proposé que les symptômes fondamentaux du SGT (tics, obsessions-compulsions) proviennent en partie de la modulation anormale de l'activité du striatum et du lobe frontal par l'input dopaminergique. Ces hypothèses, encore très préliminaires, sont similaires à certains modèles de la physiopathologie du TDAH, du TOC et d'autres troubles neuropsychiatriques. Plusieurs travaux suggèrent aussi des contributions d'autres systèmes de neuromodulation incluant les systèmes noradrénergiques, sérotoninergiques, et les systèmes de neuropeptides (Leckman, 2003).

À l'instar des tics, les co-morbidités telles le TDAH et le TOC, ont aussi été associées à des anomalies des circuits fronto-striés (Bornstein, 1991; Sherman et al., 1998). Le SGT et ses co-morbidités représentent donc un modèle pathologique de la contribution des circuits fronto-striés aux troubles neuropsychiatriques développementaux.

## **TRAITEMENT**

La première approche thérapeutique dans le SGT est l'éducation et la démystification des symptômes. L'entourage de l'enfant doit être informé sur les tics, les fluctuations et les co-morbidités possibles. Il est important de rappeler que les tics étant semi-volontaires, il devient inutile de demander répétitivement à l'enfant d'essayer de les contrôler. Une telle demande crée une tension qui bien souvent amplifie les manifestations du syndrome. Il faut tenter d'améliorer la tolérance des symptômes et l'on pourra utiliser à l'occasion des mesures spéciales (ex: limiter les situations stressantes ou embarrassantes, prévoir des examens ou évaluations privés,...). Certaines co-morbidités, comme les troubles

d'apprentissage et les troubles du comportement peuvent faire l'objet d'une intervention psycho-sociale ou orthopédagogique ciblée.

La majorité des individus atteints n'auront besoin d'aucun traitement pharmacologique pour les tics. Par contre, si le patient est incommodé par ceux-ci, on pourra alors suggérer l'utilisation de neuroleptiques. Les neuroleptiques atypiques tels la rispéridone (0.5 à 4 mg) (Bruun & Budman, 1996) ou l'olanzapine (2.5 à 10 mg) seront privilégiées, puisqu'ils diminuent les risques d'effets extra-pyramidaux. La tétrabénazine (12.5 mg à dose croissante avec un maximum de 25 mg TID) est un dépléteur monoaminergique qui agit principalement en inhibant la libération de dopamine. Ce médicament est efficace pour le traitement des tics, et à l'instar des neuroleptiques atypiques, il ne comporte aucun risque à long terme (Jankovic, Glaze, & Frost, 1984). Toutefois, à hautes doses, il peut occasionner de la dépression ou du parkinsonisme.

Un questionnaire minutieux doit permettre de vérifier la présence d'obsessions, de compulsions ou d'un déficit d'attention. Le déficit d'attention se corrige avec un stimulant tel le méthylphénidate (Ritalin, Concerta); cette médication peut exacerber les tics pendant une certaine période, mais elle n'en est pas la cause. Dans certains cas où les pertes de contrôle sont aussi problématiques que l'hyperactivité et l'inattention, la prescription de clonidine de façon progressive de 0,025 mg à 0,1 mg die répartie en trois doses est recommandée. Parfois, il peut même être utile de combiner un stimulant et de la clonidine. Le TOC est bien traité avec un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), tels que le citalopram (Celexa ; 10 à 20 mg die) ou la venlafaxine (Effexor ; 37.5 mg die)

(Como & Kurlan, 1991). Notre expérience chez l'enfant est qu'il faut débiter ces médicaments aux plus petites doses possible. S'il y a une faible réponse, on peut opter pour la clomipramine ou potentialiser avec un neuroleptique atypique.

## **CONCLUSIONS**

Le SGT est un modèle prototypique d'un syndrome neuropsychiatrique développemental avec une forte composante héréditaire. Cependant, c'est aussi un syndrome complexe. Il fait partie d'une large spectre qui s'étend des symptômes typiques de la population normale (tics transitoires) jusqu'aux troubles de comportement sévères. De plus, il dépend probablement d'interactions entre de nombreux facteurs étiologiques agissant sur un cerveau en développement, ce qui pourrait expliquer la grande variabilité phénotypique du syndrome. Finalement, le SGT est aussi caractérisé par de grande fluctuations et une plasticité des symptômes, ce qui laisse croire que la dynamique cellulaire sous-jacente est modifiable.

## Références

- Apter, A., Pauls, D. L., Bleich, A., Zohar, A. H., Kron, S., Ratzoni, G., et al. (1993). An epidemiologic study of Gilles de la Tourette's syndrome in Israel. *Archives of General Psychiatry*, *50*(9), 734-738.
- Banaschewski, T., Woerner, W., & Rothenberger, A. (2003). Premonitory sensory phenomena and suppressibility of tics in Tourette syndrome: developmental aspects in children and adolescents. *Developmental Medicine and Child Neurology*, *45*(10), 700-703.
- Baxter, L. R., Jr., Mazziotta, J. C., Pahl, J. J., Grafton, S. T., St George-Hyslop, P., Haines, J. L., et al. (1992). Psychiatric, genetic, and positron emission tomographic evaluation of persons at risk for Huntington's disease. *Archives of General Psychiatry*, *49*(2), 148-154.
- Bernard, B. A., Stebbins, G. T., Siegel, S., Schults, T. M., Hays, C., Morrissey, M. J., et al. (2003). Determinants of quality of life in Gilles de la Tourette syndrome. *Neurology*, *60*, P03.083, A211.
- Biswal, B., Ulmer, J. L., Krippendorf, R. L., Harsch, H. H., Daniels, D. L., Hyde, J. S., et al. (1998). Abnormal cerebral activation associated with a motor task in Tourette syndrome. *AJNR. American Journal of Neuroradiology*, *19*(8), 1509-1512.
- Bornstein, R. A. (1990). Neuropsychological performance in children with Tourette's syndrome. *Psychiatry Research*, *33*(1), 73-81.
- Bornstein, R. A. (1991). Neuropsychological correlates of obsessive characteristics in Tourette syndrome. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *3*(2), 157-162.
- Braun, A. R., Randolph, C., Stoetter, B., Mohr, E., Cox, C., Vldar, K., et al. (1995). The functional neuroanatomy of Tourette's syndrome: an FDG-PET Study. II: Relationships between regional cerebral metabolism and associated behavioral and cognitive features of the illness. *Neuropsychopharmacology*, *13*(2), 151-168.
- Brookshire, B. L., Butler, I. J., Ewing-Cobbs, L., & Fletcher, J. M. (1994). Neuropsychological characteristics of children with Tourette syndrome: evidence for a nonverbal learning disability? *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *16*(2), 289-302.
- Bruun, R. D., & Budman, C. L. (1996). Risperidone as a treatment for Tourette's syndrome. *Journal of Clinical Psychiatry*, *57*(1), 29-31.
- Butler, I. J., Koslow, S. H., Seifert, W. E., Jr., Caprioli, R. M., & Singer, H. S. (1979). Biogenic amine metabolism in Tourette syndrome. *Annals of Neurology*, *6*(1), 37-39.
- Chase, T. N., Foster, N. L., Fedio, P., Brooks, R., Mansi, L., Kessler, R., et al. (1984). Gilles de la tourette syndrome: studies with the fluorine-18-labeled fluorodeoxyglucose positron emission tomographic method. *Annals of Neurology*, *15 Suppl*, S175.
- Chouinard, S., & Ford, B. (2000). Adult onset tic disorders. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *68*(6), 738-743.
- Cohrs, S., Rasch, T., Altmeyer, S., Kinkelbur, J., Kostanecka, T., Rothenberger, A., et al. (2001). Decreased sleep quality and increased sleep related movements in patients



- with Tourette's syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 70(2), 192-197.
- Como, P. G. (2001). Neuropsychological function in Tourette syndrome. *Advances in Neurology*, 85, 103-111.
- Como, P. G., & Kurlan, R. (1991). An open-label trial of fluoxetine for obsessive-compulsive disorder in Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology*, 41(6), 872-874.
- Demirkol, A., Erdem, H., Inan, L., Yigit, A., & Guney, M. (1999). Bilateral globus pallidus lesions in a patient with Tourette syndrome and related disorders. *Biological Psychiatry*, 46(6), 863-867.
- Drake, M. E., Jr., Hietter, S. A., Bogner, J. E., & Andrews, J. M. (1992). Cassette EEG sleep recordings in Gilles de la Tourette syndrome. *Clinical Electroencephalography*, 23(3), 142-146.
- Drake, M. E., Jr., Hietter, S. A., Padamadan, H., & Bogner, J. E. (1991). Computerized EEG frequency analysis in Gilles de la Tourette syndrome. *Clinical Electroencephalography*, 22(4), 250-253.
- Haber, S. N., Kowall, N. W., Vonsattel, J. P., Bird, E. D., & Richardson, E. P., Jr. (1986). Gilles de la Tourette's syndrome. A postmortem neuropathological and immunohistochemical study. *Journal of the Neurological Sciences*, 75(2), 225-241.
- Harris, E. L., Schuerholz, L. J., Singer, H. S., Reader, M. J., Brown, J. E., Cox, C., et al. (1995). Executive function in children with Tourette syndrome and/or attention deficit hyperactivity disorder. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 1(6), 511-516.
- Hasstedt, S. J., Leppert, M., Filloux, F., van de Wetering, B. J., & McMahon, W. M. (1995). Intermediate inheritance of Tourette syndrome, assuming assortative mating. *American Journal of Human Genetics*, 57(3), 682-689.
- Heinz, A., Knable, M. B., Wolf, S. S., Jones, D. W., Gorey, J. G., Hyde, T. M., et al. (1998). Tourette's syndrome: [I-123]beta-CIT SPECT correlates of vocal tic severity. *Neurology*, 51(4), 1069-1074.
- Hornse, H., Banerjee, S., Zeitlin, H., & Robertson, M. (2001). The prevalence of Tourette syndrome in 13-14-year-olds in mainstream schools. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42(8), 1035-1039.
- Hyde, T. M., Stacey, M. E., Coppola, R., Handel, S. F., Rickler, K. C., & Weinberger, D. R. (1995). Cerebral morphometric abnormalities in Tourette's syndrome: a quantitative MRI study of monozygotic twins. *Neurology*, 45(6), 1176-1182.
- Jankovic, J., Glaze, D. G., & Frost, J. D., Jr. (1984). Effect of tetrabenazine on tics and sleep of Gilles de la Tourette's syndrome. *Neurology*, 34(5), 688-692.
- Lapouse, R., & Monk, M. A. (1964). Behavior Deviations in a Representative Sample of Children: Variation by Sex, Age, Race, Social Class and Family Size. *American Journal of Orthopsychiatry*, 34, 436-446.
- Leckman, J. F. (2003). In search of the pathophysiology of Tourette syndrome. In M. A. Bedard, Y. Agid, S. Chouinard, S. Fahn, A. D. Korczyn & P. Lesperance (Eds.), *Mental and behavioural dysfunction in movement disorders* (pp. 467-476). Totowa: Humana Press.
- Leckman, J. F., Cohen, D. J., Goetz, C. G., & Jankovic, J. (2001). Tourette syndrome: pieces of the puzzle. *Advances in Neurology*, 85, 369-390.

- Leckman, J. F., King, R. A., & Cohen, D. J. (1999). Tics and tic disorders. In L. J.F. & D. J. Cohen (Eds.), *Tourette's syndrome - Tics, obsessions, compulsions: Developmental psychopathology and clinical care* (pp. 23-42). New York: Wiley & Sons.
- Malison, R. T., McDougle, C. J., van Dyck, C. H., Scahill, L., Baldwin, R. M., Seibyl, J. P., et al. (1995). [123I]beta-CIT SPECT imaging of striatal dopamine transporter binding in Tourette's disorder. *American Journal of Psychiatry*, *152*(9), 1359-1361.
- McAbee, G. N., Wark, J. E., & Manning, A. (1999). Tourette syndrome associated with unilateral cystic changes in the gyrus rectus. *Pediatric Neurology*, *20*(4), 322-324.
- Meyer, P., Bohnen, N. I., Minoshima, S., Koeppe, R. A., Wernette, K., Kilbourn, M. R., et al. (1999). Striatal presynaptic monoaminergic vesicles are not increased in Tourette's syndrome. *Neurology*, *53*(2), 371-374.
- Peterson, B. S., Leckman, J. F., Scahill, L., Naftolin, F., Keefe, D., Charest, N. J., et al. (1992). Steroid hormones and CNS sexual dimorphisms modulate symptom expression in Tourette's syndrome. *Psychoneuroendocrinology*, *17*(6), 553-563.
- Peterson, B. S., Skudlarski, P., Anderson, A. W., Zhang, H., Gatenby, J. C., Lacadie, C. M., et al. (1998). A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry*, *55*(4), 326-333.
- Peterson, B. S., Thomas, P., Kane, M. J., Scahill, L., Zhang, H., Bronen, R., et al. (2003). Basal Ganglia volumes in patients with gilles de la tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry*, *60*(4), 415-424.
- Riddle, M. A., Rasmusson, A. M., Woods, S. W., & Hoffer, P. B. (1992). SPECT imaging of cerebral blood flow in Tourette syndrome. *Advances in Neurology*, *58*, 207-211.
- Schuerholz, L. J., Singer, H. S., & Denckla, M. B. (1998). Gender study of neuropsychological and neuromotor function in children with Tourette syndrome with and without attention-deficit hyperactivity disorder. *Journal of Child Neurology*, *13*(6), 277-282.
- Schultz, R. T., Carter, A. S., Gladstone, M., Scahill, L., Leckman, J. F., Peterson, B. S., et al. (1998). Visual-motor integration functioning in children with Tourette syndrome. *Neuropsychology*, *12*(1), 134-145.
- Sherman, E. M., Shepard, L., Joschko, M., & Freeman, R. D. (1998). Sustained attention and impulsivity in children with Tourette syndrome: comorbidity and confounds. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, *20*(5), 644-657.
- Shucard, D. W., Benedict, R. H., Tekok-Kilic, A., & Lichter, D. G. (1997). Slowed reaction time during a continuous performance test in children with Tourette's syndrome. *Neuropsychology*, *11*(1), 147-155.
- Singer, H. S., Butler, I. J., Tune, L. E., Seifert, W. E., Jr., & Coyle, J. T. (1982). Dopaminergic dysfunction in Tourette syndrome. *Annals of Neurology*, *12*(4), 361-366.
- Singer, H. S., Giuliano, J. D., Hansen, B. H., Hallett, J. J., Laurino, J. P., Benson, M., et al. (1998). Antibodies against human putamen in children with Tourette syndrome. *Neurology*, *50*(6), 1618-1624.
- Singer, H. S., Hahn, I. H., & Moran, T. H. (1991). Abnormal dopamine uptake sites in postmortem striatum from patients with Tourette's syndrome. *Annals of Neurology*, *30*(4), 558-562.

- Singer, H. S., Reiss, A. L., Brown, J. E., Aylward, E. H., Shih, B., Chee, E., et al. (1993). Volumetric MRI changes in basal ganglia of children with Tourette's syndrome. *Neurology*, *43*(5), 950-956.
- Singer, H. S., Szymanski, S., Giuliano, J., Yokoi, F., Dogan, A. S., Brasic, J. R., et al. (2002). Elevated intrasynaptic dopamine release in Tourette's syndrome measured by PET. *American Journal of Psychiatry*, *159*(8), 1329-1336.
- Stern, E., Silbersweig, D. A., Chee, K. Y., Holmes, A., Robertson, M. M., Trimble, M., et al. (2000). A functional neuroanatomy of tics in Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry*, *57*(8), 741-748.
- Stoetter, B., Braun, A. R., Randolph, C., Gernert, J., Carson, R. E., Herscovitch, P., et al. (1992). Functional neuroanatomy of Tourette syndrome. Limbic-motor interactions studied with FDG PET. *Advances in Neurology*, *58*, 213-226.
- Sutherland, R. J., Kolb, B., Schoel, W. M., Whishaw, I. Q., & Davies, D. (1982). Neuropsychological assessment of children and adults with Tourette syndrome: a comparison with learning disabilities and schizophrenia. *Advances in Neurology*, *35*, 311-322.
- Swanson, J. M., Sergeant, J. A., Taylor, E., Sonuga-Barke, E. J., Jensen, P. S., & Cantwell, D. P. (1998). Attention-deficit hyperactivity disorder and hyperkinetic disorder. *Lancet*, *351*(9100), 429-433.
- Swedo, S. E., Leonard, H. L., Garvey, M., Mittleman, B., Allen, A. J., Perlmutter, S., et al. (1998). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. *American Journal of Psychiatry*, *155*(2), 264-271.
- Tourette Syndrome Classification Study Group. (1993). Definitions and classification of tic disorders. The Tourette Syndrome Classification Study Group. *Archives of Neurology*, *50*(10), 1013-1016.
- Turjanski, N., Sawle, G. V., Playford, E. D., Weeks, R., Lammerstma, A. A., Lees, A. J., et al. (1994). PET studies of the presynaptic and postsynaptic dopaminergic system in Tourette's syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *57*(6), 688-692.
- Walkup, J. T., LaBuda, M. C., Singer, H. S., Brown, J., Riddle, M. A., & Hurko, O. (1996). Family study and segregation analysis of Tourette syndrome: evidence for a mixed model of inheritance. *American Journal of Human Genetics*, *59*(3), 684-693.
- Whitaker, A. H., Van Rossem, R., Feldman, J. F., Schonfeld, I. S., Pinto-Martin, J. A., Tore, C., et al. (1997). Psychiatric outcomes in low-birth-weight children at age 6 years: relation to neonatal cranial ultrasound abnormalities. *Archives of General Psychiatry*, *54*(9), 847-856.
- Wolf, S. S., Jones, D. W., Knable, M. B., Gorey, J. G., Lee, K. S., Hyde, T. M., et al. (1996). Tourette syndrome: prediction of phenotypic variation in monozygotic twins by caudate nucleus D2 receptor binding. *Science*, *273*(5279), 1225-1227.
- Wong, D. F., Singer, H. S., Brandt, J., Shaya, E., Chen, C., Brown, J., et al. (1997). D2-like dopamine receptor density in Tourette syndrome measured by PET. *Journal of Nuclear Medicine*, *38*(8), 1243-1247.
- Yeates, K. O., & Bornstein, R. A. (1996). Neuropsychological correlates of learning disability subtypes in children with Tourette's syndrome. *J Int Neuropsychol Soc*, *2*(5), 375-382.

Zheng, W., DiFiglia, M., Grantz, H., Leckman, J. F., Saper, C. B., & Vaccarino, F. M. (2003). Increased neuron number in the basal ganglia of patients with Tourette's syndrome. *Society for Neuroscience Abstracts*, 960.913.

## Légendes des figures

Figure 1. Modèle préliminaire de la pathogénèse du SGT. Des interactions réciproques entre les facteurs génétiques et environnementaux provoquent des effets variables. Ces effets interagissent aussi avec le développement normal des systèmes neurobiologiques. Les substrats neurobiologiques ont aussi des interactions réciproques avec les différents aspects des phénotypes. Ces interactions multiples seraient responsables de la variabilité du SGT entre les individus et des fluctuations dans les symptômes. Adapté de (Leckman, 2003).

## Pathogénèse du SGT

