

ACADÉMIE D'ORLÉANS-TOURS

UNIVERSITÉ DE TOURS

FACULTE DE PHARMACIE « Philippe-Maupas »

Année 2024-2025

N° 46

THÈSE D'EXERCICE

pour le

DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Par

Dassile LALLOUCHE

Née le 18/02/2000 à CHARTRES

**ACCOMPAGNEMENT ET PRISE EN CHARGE DU
SYNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE EN OFFICINE**

PRÉSENTÉE ET SOUTENUE PUBLIQUEMENT LE 07/07/2025

JURY

Président : M. BREDELOUX Pierre, Pharmacien, Maître de conférences, Faculté de pharmacie – TOURS

Membres :

M. TULOUP Vianney, Pharmacien, Assistant hospitalo-universitaire, CHRU - TOURS

M. HARTMANN Andreas, Neurologue, Centre de référence Syndrome Gilles de la Tourette, APHP - PARIS

Mme N'BOUZID Naïma, Pharmacien, Pharmacie du Cadran – CHATEAUDUN

ANNEE : 2024 - 2025

Directeur : Pr Denys BRAND

Directeur Adjoint : M. Matthieu JUSTE

Assesseurs : M. Gildas PRIE, Mme Mélanie BOUVIN PLEY, Mme Emilie ALLARD-VANNIER, M. Bruno GIRAUDAU, Mme Claire POUPLARD, Mme Audrey OUDIN, Mme GERMON Stéphanie

ENSEIGNANTS

16 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ

ALLARD-VANNIER	Emilie	PHARMACIE GALENIQUE
ALLOUCHI	Hassan	CHIMIE PHYSIQUE
BOUDESOCQUE-DELAYE	Leslie	PHARMACOGNOSIE
BRAND	Denys	MICROBIOLOGIE
BRAIBANT	Martine	MICROBIOLOGIE
CHEVALIER	Stéphane	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
CHOURPA	Igor	CHIMIE ANALYTIQUE
CLASTRE	Marc	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
DIMIER-POISSON	Isabelle	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
ENGUEHARD-GUEIFFIER	Cécile	CHIMIE THERAPEUTIQUE
MAHEO	Karine	PHYSIOLOGIE
MAUPOIL-DAVID	Veronique	PHARMACOLOGIE
MUNNIER	Émilie	PHARMACIE GALENIQUE
TAUBER	Clovis	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VELGE-ROUSSEL	Florence	IMMUNOLOGIE PARASITAIRE
VIAUD-MASSUARD	Marie-Claude	CHIMIE ORGANIQUE

6 PROFESSEURS D'UNIVERSITÉ ET PRATICIENS HOSPITALIERS

ANTIER	Daniel	PHARMACIE CLINIQUE
ARLICOT	Nicolas	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
EMOND	Patrick	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
GIRAUDAU	Bruno	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
LANOTTE	Philippe	MICROBIOLOGIE
POUPLARD	Claire	HEMATOLOGIE

2 PROFESSEURS ÉMERITES

BARIN	Francis	MICROBIOLOGIE
THIBAUT	Gilles	IMMUNOLOGIE

33 MAITRES DE CONFÉRENCES

AUBREY	Nicolas	BIOCHIMIE GENERALE & BIOTHERAPIE
BESSON	Pierre	PHYSIOLOGIE
BIRER-WILLIAMS	Caroline	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
BONNIER (disponibilité)	Franck	CHIMIE ANALYTIQUE
BORDY	Romain	PHARMACOLOGIE & TOXICOLOGIE
BOUVIN-PLEY	Mélanie	MICROBIOLOGIE
BREDELOUX	Pierre	PHARMACOLOGIE
DAVID	Stéphanie	PHARMACIE GALENIQUE
DEBIERRE-GROCKIEGO	Françoise	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
DELAYE	Pierre-Olivier	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DENEVAULT	Caroline	CHIMIE THERAPEUTIQUE
DOUZIECH-EYROLLES	Laurence	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE

DUMAS	Jean-François	BIOCHIMIE GENERALE ET BIOTHERAPIE
GERMON	Stéphanie	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
GLEVAREC	Gaëlle	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
HERVE-AUBERT	Katel	CHIMIE ANALYTIQUE
JUSTE	Matthieu	PARASITOLOGIE & MYCOLOGIE MEDICALES, IMMUNITE ANTI-
LAJOIE	Laurie	IMMUNOLOGIE
LANOUE	Arnaud	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
MARC	Jillian	BIOMOLECULES ET BIOTECHNOLOGIES VEGETALES
MAVEL	Sylvie	CHIMIE THERAPEUTIQUE
ODIN	Audrey	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
POUPET	Cyril	BIOLOGIE CELLULAIRE & BIOCHIMIE VEGETALE
PASQUALIN	Côme	PHARMACOLOGIE
PRIE	Gildas	CHIMIE ORGANIQUE
SAHLI	Ramla	PHARMACOGNOSIE
SIEROCKI	Pierre	CHIMIE ORGANIQUE
SOUCE	Martin	CHIMIE ANALYTIQUE
VERCOULLIE	Johnny	BIOPHYSIQUE & BIOINFORMATIQUE
VERGER	Alexis	PHARMACIE GALENIQUE
VERGOTE	Jackie	AFFAIRE REGLEMENTAIRE ET MANAGEMENT DE LA QUALITE
VIERRON	Emilie	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
ZHANG	Bei-Li	PHARMACOLOGIE

1 MAST

CAMUS GABRIEL	Mathilde	Filière Officine
---------------	----------	------------------

5 MAITRES DE CONFÉRENCES ET PRATICIENS HOSPITALIERS

FOUCAULT-FRUCHARD	Laura	PHARMACIE CLINIQUE
FOUCAULT	Amélie	HEMATOLOGIE
MARLET	Julien	MICROBIOLOGIE
POUPIN	Pierre	SANTÉ PUBLIQUE, BIostatistique & ÉPIDÉMIOLOGIE
VEYRAT DUREBEX	Charlotte	BIOCHIMIE CLINIQUE

3 AHU (Assistant Hospitalier Universitaire)

BOULARD	Pierre	IMMUNOLOGIE
DOUEZ	Emmanuel	PHARMACIE GALENIQUE
TULOUP	Vianney	PHARMACIE CLINIQUE

1 PRAG

WALTERS-GALOPIN	Susan	ANGLAIS
-----------------	-------	---------

1 CONTRAT D'ENSEIGNEMENT

GERBIER	Soledad	ANGLAIS
---------	---------	---------

3 CHARGÉS DE RECHERCHE

EPARDAUD	Mathieu	INRAE
MEVELEC	Marie-Noëlle	INRAE
MOIRE	Nathalie	INRAE



SERMENT DE GALIEN

En présence des Maitres de la Faculté, je fais le serment :

D'honorer ceux qui m'ont instruit(e) dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle aux principes qui m'ont été enseignés et d'actualiser mes connaissances ;

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de Déontologie, de l'honneur, de la probité et du désintéressement ;

De ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers la personne humaine et sa dignité ;

En aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels ;

De ne dévoiler à personne les secrets qui m'auraient été confiés ou dont j'aurais eu connaissance dans l'exercice de ma profession ;

De faire preuve de loyauté et de solidarité envers mes collègues pharmaciens ;

De coopérer avec les autres professionnels de santé ;

Que les Hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses. Que je sois couvert(e) d'opprobre et méprisé(e) de mes confrères si j'y manque.

Date : 07/07/2025

L'étudiant

Dassile LALLOUCHE

Le Doyen de la Faculté

Professeur Denys BRAND

REMERCIEMENTS

À Monsieur Vianney Tuloup,

Je tenais à vous adresser mes sincères remerciements pour avoir accepté d'être mon directeur de thèse avec ce sujet. Merci pour votre accompagnement au cours de cette rédaction ainsi que pour vos enseignements tant à la faculté qu'à l'hôpital lors des staffs et des transmissions qui n'ont fait que confirmer mon attrait pour la pharmacie clinique !

À Monsieur Pierre Bredeloux,

Je vous remercie d'avoir accepté de présider ce jury de thèse. Je garderai également un bon souvenir des cours que vous avez dispensés. Je tiens également à vous remercier de m'avoir initié à la recherche au sein du laboratoire de pharmacologie.

À Monsieur Andreas Hartmann,

Je tiens à vous exprimer ma gratitude pour l'honneur que vous me faites en acceptant de participer à cette thèse. Je vous remercie sincèrement pour l'attention et le temps que vous avez bien voulu lui consacrer. J'adresse également ces remerciements à votre équipe, plus particulièrement à Virginie Czernecki et Julie Moulin, pour le temps qu'elles m'ont accordé et cette opportunité de pouvoir assister à deux de vos consultations pluridisciplinaires qui m'ont beaucoup aidé à mieux appréhender ce sujet.

À Naïma,

Merci d'avoir accepté de faire partie de mon jury et de m'honorer de ta présence lors de ma soutenance ! Merci pour tes précieux conseils durant ces années, tu es un véritable modèle pour moi.

À l'AFSGT,

Merci pour le temps que vous m'avez accordé et pour le travail formidable que vous accomplissez pour les patients.

Aux différentes pharmacies dans lesquelles j'ai travaillé,

Merci pour cet apprentissage pratique durant ces années étudiantes qui m'a plu et orienté vers la filière officine.

Je remercie particulièrement l'équipe de la pharmacie de Saint-Georges-sur-Eure pour ce stage de 6^{ème} année très enrichissant !

À mes amies Asmâa, Asmae, Laïla, Ines, Maryame, Aylin, Busra

Je suis reconnaissante de toutes vous avoir rencontrées, merci pour tous ces bons moments passés et à venir ! Votre écoute, vos conseils, vos encouragements et votre bienveillance ont été pour moi une source de sérénité. Merci également à toutes les belles personnes que j'ai pu récemment rencontrées !

À LAFI BALA,

Merci pour les belles rencontres que tu as permises et les valeurs que tu véhicules. M'engager à tes côtés durant ces années a été une expérience riche et précieuse, tant sur le plan humain que personnel. Tu m'as beaucoup apporté, et je t'en remercie sincèrement.

À ma famille bien-aimée,

Merci du fond du cœur à mes parents pour leur présence indéfectible, leurs sacrifices et les valeurs solides qu'ils m'ont inculquées.

Sans vous, rien de tout cela n'aurait été possible. Je ne pourrai jamais vous remercier à la hauteur de tout ce que vous avez fait pour moi.

Les mots ne suffisent pas pour exprimer combien je vous aime.

Merci à mon frère et mes sœurs pour leur soutien et encouragements.

Merci plus largement à toute ma famille qui malgré la distance m'a toujours soutenu.

Enfin, merci à tous ceux que j'oublie mais qui auront contribué à ces belles années étudiantes !

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION	13
I. Physiopathologie du syndrome de Gilles de la Tourette	14
1.1 Rappels anatomiques et fonctionnels.....	14
1.1.1 Voie dopaminergique directe	15
1.1.2 Voie dopaminergique indirecte	16
1.2 Classification des tics et diagnostic du SGT	18
1.2.1 Classification des tics	18
1.2.2 Diagnostic du SGT	21
1.3 Facteurs de risque	21
1.4 Conséquences du SGT.....	25
1.4.1 Conséquences physiques	25
1.4.2 Conséquences psycho-sociales.....	26
1.4.3 Conséquences scolaires et professionnelles.....	26
1.4.4 Les comorbidités	27
1.4.4.1 Le TDAH.....	27
1.4.4.2 Les TOC	29
II. Prise en charge thérapeutique du syndrome de Gilles de la Tourette	31
2.1 Traitements non pharmacologiques	33
2.1.1 Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)	33
2.1.1.1 La thérapie HRT (Habit Reversal Training)	33
2.1.1.2 La thérapie ERP (Exposure with Response Prevention)	35
2.1.1.3 La thérapie CBIT (Comprehensive Behavioural Intervention for Tics).....	36
2.1.2 Les médecines alternatives.....	38
2.1.2.1 L'acupuncture.....	39
2.1.2.2 La gastrodine	40
2.2 Traitements pharmacologiques	42
2.2.1 Antipsychotiques.....	42
2.2.1.1 Halopéridol.....	43
2.2.1.2 Pimozide.....	46
2.2.1.3 Tiapride	47
2.2.1.4 Risperidone.....	48
2.2.1.5 Aripiprazole.....	50
2.2.1.6 Tétrabénazine	52
2.2.2 Agonistes des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques	54
2.2.2.1 Clonidine	54
2.2.2.2 Guanfacine	56

2.2.3	Anti-épileptiques	57
2.2.3.1	Topiramate	57
2.2.3.2	Lévétiracétam	59
2.2.3.3	Valproate de sodium.....	60
2.2.4	Le cannabis médical.....	62
2.2.5	Toxine botulique	62
2.2.6	Benzodiazépines.....	63
2.2.6.1	Clonazépam.....	63
2.2.7	Vers de nouvelles thérapeutiques : cas de l'écopipam.....	64
2.3	Stimulation Cérébrale Profonde (SCP)	65
III.	Accompagnement des patients atteints du syndrome de Gilles de la Tourette en officine.....	68
3.1	Place du pharmacien dans la prise en charge pluriprofessionnelle.....	68
3.1.1	Pharmacien d'officine : acteur de santé publique	68
3.1.2	Importance dans l'observance thérapeutique.....	69
3.2	Analyse pharmaceutique et suivi thérapeutique au comptoir	71
3.3	Sensibilisation des équipes officinales et hospitalières	75
CONCLUSION.....		83
.....		84
ANNEXE.....		85
ANNEXE 1 : Échelle YGTSS		85
ANNEXE 2 : Échelle PUTS.....		90
ANNEXE 3 : Échelle GTS-QOL		91

Abréviations

AAN : American Academy of Neurology

AESH : Accompagnant des Élèves en Situation de Handicap

AFTSGT : Association Française du Syndrome de Gilles de La Tourette

AMM : Autorisation de Mise sur le Marché

ANSM : Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé

AP : AntiPsychotique

BHE : Barrière Hémato-Encéphalique

BT : Behaviour Therapy

CBD : CannaBiDiol

CBM : Cannabis-Based Medicine

CBIT : Comprehensive Behavioural Intervention for Tics

CGI-I : Clinical Global Impression-Improvement

CoPs : Cognitive Psychophysiological treatment

CRAT : Centre de Référence des Agents Tératogènes

DSM-5 : Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition

ECG : ÉlectroCardioGramme

EEG : ÉlectroEncéphaloGramme

ERP : Exposure and Response Prevention

ESSTS : European Society for the Study of Tourette Syndrome

FINESS : Fichier National des Établissements Sanitaires et Sociaux

GPe : Globus Pallidus externe

GPI : Globus Pallidus interne

GTS-QOL : Gilles de la Tourette Syndrome- Quality of Life

HAS : Haute Autorité de Santé

HRT : Habit Reversal Training

IME : Institut Médico-Éducatif

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

MDPH : Maison Départementale des Personnes Handicapées

MICI : Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin

NGC : Noyaux Gris Centraux

PAP : Plan d'Accompagnement Personnalisé

PUTS : Premonitory Urge for Tics Scale

PT : Pharmacotherapy

QA : Quotient d'Albumine

RPPS : Répertoire Partagé des Professionnels intervenant dans le Système de santé

RQTH : Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé

SGA : Streptocoque du Groupe A

SGT : Syndrome de Gilles de la Tourette

SLITRK1 : SLIT and TRK-like 1

SNC : Système Nerveux Central

SCP : Stimulation Cérébrale Profonde

TCC : Thérapies Cognitivo-Comportementales

TDAH : Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

TEP : Tomographie à Émission de Positons

THC : TétraHydroCannabinol

TOC : Troubles Obsessionnels Compulsifs

VMAT2 : Vesicular monoamine transporter 2

YGTSS : Yale Global Tic Severity Scale

Liste des figures

Figure 1 : Coupe frontale du cerveau mettant en exergue les noyaux gris centraux

Figure 2 : Schéma de la voie directe et indirecte des noyaux gris centraux dans l'initiation d'un mouvement

Figure 3 : Schéma de coupe du système limbique

Figure 4 : Evolution clinique des tics durant l'enfance chez des patients atteints du SGT

Figure 5 : Histogramme représentant l'incidence du SGT, des tics chroniques et des troubles obsessionnels compulsifs en fonction de l'exposition au tabagisme maternel prénatal

Figure 6 : Polysomnographie démontrant l'activité cérébrale lors d'un tic durant un sommeil paradoxal

Figure 7 : Algorithme de prise en charge du SGT

Figure 8 : Les trois étapes nécessaires à la thérapie HRT

Figure 9 : Récepteurs dopaminergiques D2 des ganglions de la base chez des rats par imagerie TEP (Tomographie à Émission de Positons)

Figure 10 : Effet de la gastrodine sur le score de stéréotypies chez des rats présentant des tics ($p < 0,01$) d'après Long et al. 2019

Figure 11 : Histogramme représentant l'évolution de comorbidités psychiatriques associées au SGT avant et après traitement par aripiprazole

Figure 12 : Illustration de la stimulation cérébrale profonde

Figure 13 : Ordonnance prescrite dans le cadre du syndrome de Gilles de la Tourette

Figure 14 : Histogramme représentant l'évolution des publications PUBMED « Tourette » en fonction du temps (années)

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification des tics d'après le DSM-5

Tableau 2 : Critères diagnostiques des PANDAS

Tableau 3 : Avantages et inconvénients des différentes thérapies cognitivo-comportementales

Tableau 4 : Antipsychotiques utilisés dans le traitement du syndrome de Gilles de la Tourette en France

Tableau 5 : Exemple de plan de prise

INTRODUCTION

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) a été décrit pour la première fois au XIX^{ème} siècle par le neurologue français Dr. Georges Gilles de la Tourette. Le premier cas qu'il a examiné puis diagnostiqué est la marquise de Dampierre (1). Cette jeune femme de la noblesse jurait de façon compulsive bien qu'elle ait reçu une éducation exemplaire. Se sentant jugée et incomprise, la marquise s'est alors peu à peu retirée de la société.

En effet, lorsque l'on mentionne le syndrome de Gilles de la Tourette, nous avons tous en tête les injures appelées coprolalies que peuvent dire de façon incontrôlée les malades. Ces symptômes beaucoup rapportés par les médias (et plus largement par la culture populaire) ne sont pourtant pas les plus caractéristiques de ce syndrome.

Il s'agit d'un trouble neurologique caractérisé par des tics moteurs et au minimum d'un tic vocal. Ces tics se manifestent par intermittence de façon brève et soudaine selon les critères du DSM-5 (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th Edition*). Ils apparaissent durant l'enfance, entre 6 et 8 ans (2) et touchent 3 fois plus les garçons que les filles. Les personnes qui en souffrent peuvent développer en parallèle d'autres troubles comme un déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité, des troubles du sommeil, troubles anxieux ou dépressifs. Par conséquent, cela génère d'importantes répercussions tant sur leur santé que sur le plan social et psychologique nécessitant alors une prise en charge multidisciplinaire dès le plus jeune âge.

En France, le syndrome de Gilles de la Tourette touche une personne sur 200 (2) ce qui représente 0,5% de la population. Ce trouble neurologique connaît beaucoup de préjugés et est encore très peu connu du grand public mais aussi des pharmaciens.

Ces professionnels de santé ont pourtant un rôle important dans la prise en charge thérapeutique de ce syndrome de par leur relation privilégiée avec les patients, mais encore plus aujourd'hui dans le cadre d'un exercice centré sur le patient avec le développement de la pharmacie clinique, de l'éducation thérapeutique du patient...

Cette thèse est ainsi à visée didactique afin de déconstruire ces préjugés mais aussi et surtout afin de mieux accompagner les patients lors de la transition hôpital-ville.

Pour ce faire, la physiopathologie du SGT sera abordée, nous mettrons ensuite en exergue la prise en charge thérapeutique de ce syndrome ainsi que ses éventuels troubles associés. Enfin, nous nous concentrerons sur l'importance de l'accompagnement pluridisciplinaire et le suivi en officine. Un livret sur la prise en charge thérapeutique sera conçu à destination des pharmaciens d'officine et hospitaliers.

I. Physiopathologie du syndrome de Gilles de la Tourette

1.1 Rappels anatomiques et fonctionnels

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) a un mécanisme physiopathologique complexe et encore peu connu. Il serait lié à un dysfonctionnement des noyaux gris centraux qui produisent de la dopamine en excès impactant alors le système limbique.

Ce neurotransmetteur est libéré par la substance noire et joue un rôle prépondérant dans les circuits moteurs et psychiques. En effet, la dopamine est responsable du contrôle du mouvement, de la régulation du système de la récompense, elle intervient dans les fonctions cognitives (planification, prise de décision, attention, ...) et la régulation de l'humeur. Par conséquent, il s'agit d'une cible thérapeutique majeure pour de nombreux troubles comme le SGT.

Les noyaux gris centraux (NGC), aussi appelés ganglions de la base, sont des structures cérébrales profondes situées sous le cortex. Ils sont au nombre de 4 : le striatum (formé par le noyau caudé et le putamen), le globus pallidus (comprenant un segment interne et un segment externe), le noyau subthalamique et la substance noire (Figure1).

Le striatum (ou corps strié) est une structure située sous le cortex cérébral. Il est impliqué dans le mouvement involontaire (3), la motivation alimentaire ou sexuelle et la gestion de la douleur. Les neurones de cette structure sont GABAergiques donc inhibiteurs. Il s'agit du point d'entrée des noyaux gris centraux.

Le globus pallidus est une structure située sous le cortex cérébral. Il se divise en deux segments : le globus pallidus interne (GPi) et le globus pallidus externe (GPe). Ces derniers sont impliqués dans la régulation du mouvement (4) et interviennent dans la régulation des fonctions cognitives et émotionnelles.

Le noyau subthalamique (NST), également appelé corps de Luys, est situé sous le thalamus, il libère du glutamate, il est donc excitateur. Il est impliqué dans la régulation du mouvement volontaire, intervient dans la prise de décision et l'attention. Une hyperactivité de ce noyau peut notamment être à l'origine de la maladie de Parkinson (5). Il peut être par conséquent la cible de traitements chirurgicaux pour cette pathologie ainsi que pour le syndrome de Gilles de la Tourette.

La substance noire est située sous le noyau subthalamique. Les neurones de la substance noire synthétisent de la dopamine qui est un neurotransmetteur impliqué dans le syndrome mais son lien n'est pas encore réellement établi.

En somme, la composante neuronale majoritaire des noyaux gris centraux est une composante GABAergique, à l'exception des neurones du noyau subthalamique qui sont à prédominance glutamatergiques.

The Basal Nuclei

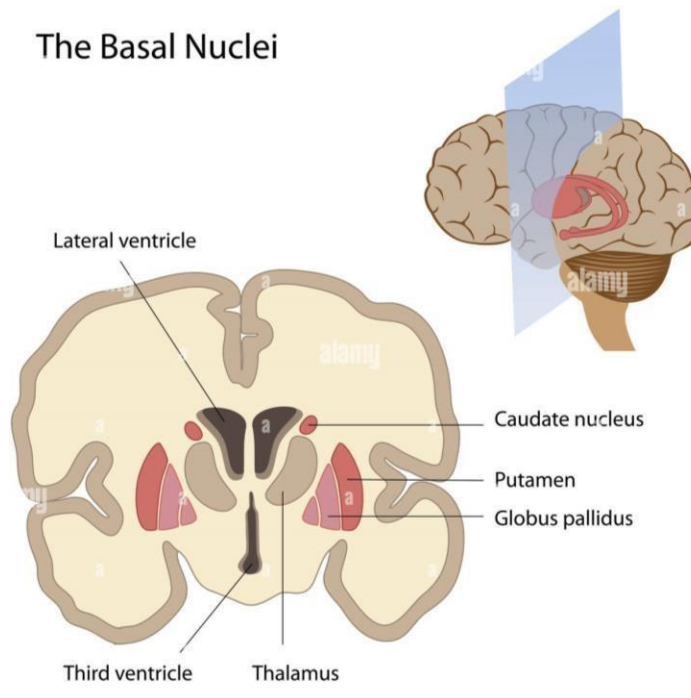


Figure 1 : Coupe frontale du cerveau mettant en exergue les noyaux gris centraux

Ces structures sont étroitement interconnectées et forment un réseau complexe. Elles jouent un rôle crucial dans la coordination et le contrôle des mouvements.

Leur fonctionnement dans le mouvement peut être compris à travers deux voies principales : la voie directe et la voie indirecte (6). La voie directe permet d'initier un mouvement volontaire tandis que la voie indirecte va inhiber le déclenchement de mouvements volontaires. Ces voies dépendent de certains neurotransmetteurs comme la dopamine et le GABA (Figure 2).

1.1.1 Voie dopaminergique directe

Lorsqu'une personne décide d'initier un mouvement, les signaux sont créés dans le cortex cérébral qui est responsable de la planification du mouvement. Ces signaux atteignent le striatum. Pour rappel, le striatum possède des neurones GABAergiques donc inhibiteurs. Il va donc inhiber le globus pallidus interne (GPI) et la substance noire qui sont des structures inhibitrices. Leur inhibition a pour effet de lever l'inhibition sur le thalamus, structure transmettant les signaux vers le cortex moteur.

La voie directe aussi appelée voie excitatrice facilite alors le mouvement en permettant au cortex moteur de s'activer plus librement.

Cette voie est modulée par la dopamine (issue de la substance noire), une augmentation de ce neurotransmetteur contribue au mouvement en diminuant l'activité inhibitrice du GPI/substance noire. En effet, les neurones du striatum expriment également à leur surface des récepteurs dopaminergiques D1 qui envoient des projections excitatrices vers le complexe GPI/substance noire. In fine, l'activation des récepteurs D1 permet l'initiation et l'exécution des mouvements.

1.1.2 Voie dopaminergique indirecte

La voie indirecte régule l'activité motrice en s'opposant à la voie directe. En effet, elle va augmenter l'inhibition du thalamus. Pour ce faire, elle implique également le striatum qui va inhiber cette fois-ci le globus pallidus externe (GPe), une structure qui vise normalement à inhiber le noyau subthalamique.

Par conséquent, l'inhibition du GPe lève l'inhibition sur le noyau subthalamique qui devient alors plus actif.

Dès lors, le noyau subthalamique active le complexe GPi/substance noire ce qui entraîne une inhibition plus significative du thalamus.

La voie indirecte a donc un effet modérateur en rendant plus difficile l'activation du cortex moteur. Elle entraîne une inhibition des mouvements.

Cette voie est également modulée par la dopamine avec un rôle inhibiteur sur les récepteurs dopaminergiques D2 qui sont également exprimés par le striatum. Ce dernier est donc moins stimulé entraînant une réduction de l'inhibition du GPe augmentant alors l'activité du GPi/substance noire ce qui inhibe davantage les mouvements. Les récepteurs D2 inhibent donc la voie indirecte.

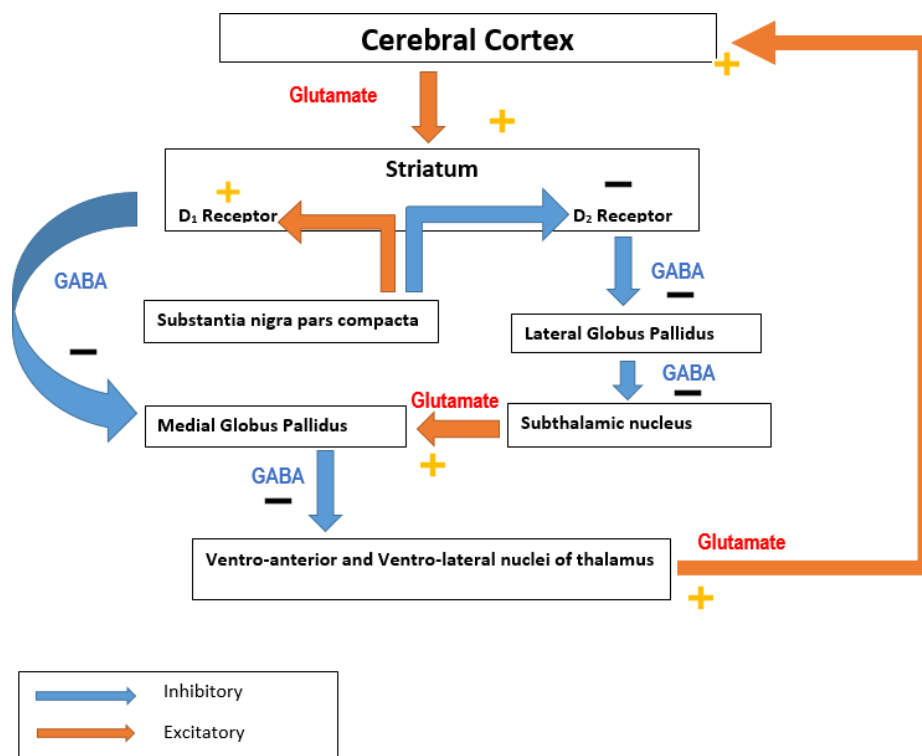


Figure 2 : Schéma de la voie directe et indirecte des noyaux gris centraux dans l'initiation d'un mouvement, d'après Roshan et al, *The Open Neurology Journal*, 2016

Ainsi, le dysfonctionnement des noyaux gris centraux peut entraîner des troubles moteurs : soit une hyperactivité motrice appelée hyperkinésie qui a lieu dans le syndrome de Gilles de la Tourette et dans le TDAH (Trouble du Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité). Dans le cas contraire, leur dysfonctionnement peut entraîner une akinésie, qui est une difficulté à réaliser des mouvements, retrouvée notamment dans la maladie de Parkinson.

Cette hyperactivité dopaminergique (7) issu des noyaux gris centraux affecte également le système limbique dans le syndrome de Gilles de la Tourette.

Ce système est considéré comme le centre des émotions, de la mémoire et du comportement. Du latin *limbus* signifiant bord/frontière, il sert d'intermédiaire entre la vie végétative et la vie cognitive. Il se compose de plusieurs structures : l'amygdale, l'hippocampe, l'hypothalamus et le cortex cingulaire (Figure 3).

L'amygdale est une structure localisée dans les lobes temporaux du cerveau. Elle intervient dans de nombreuses fonctions liées aux émotions et à la mémoire. En effet, l'amygdale joue un rôle important dans le circuit de la peur, l'anxiété et la colère. Il est également retrouvé dans la réponse au stress et le contrôle des impulsions liées aux émotions fortes. En somme, cet élément permet d'expliquer nos comportements dits primitifs, de survie. Des altérations de l'amygdale ont été observées chez certaines personnes atteintes du syndrome de Gilles de la Tourette.

L'hippocampe est une structure cérébrale également située dans les lobes temporaux du cerveau. Il est responsable du fonctionnement de la mémoire et de l'apprentissage. Un dysfonctionnement de cette structure est retrouvé dans maladie d'Alzheimer.

L'hypothalamus est une structure du système limbique située sous le thalamus. Il s'agit d'un élément fondamental puisqu'il assure l'homéostasie en régulant le système nerveux et le système endocrinien. Il module alors les cycles de sommeil, la fréquence cardiaque, la pression artérielle, les émotions...

Le cortex cingulaire est situé au niveau du cortex au-dessus du corps calleux. Il joue un rôle dans la régulation émotionnelle, la concentration mais participe également à la mémoire et l'interprétation des informations sociales.

Limbic system

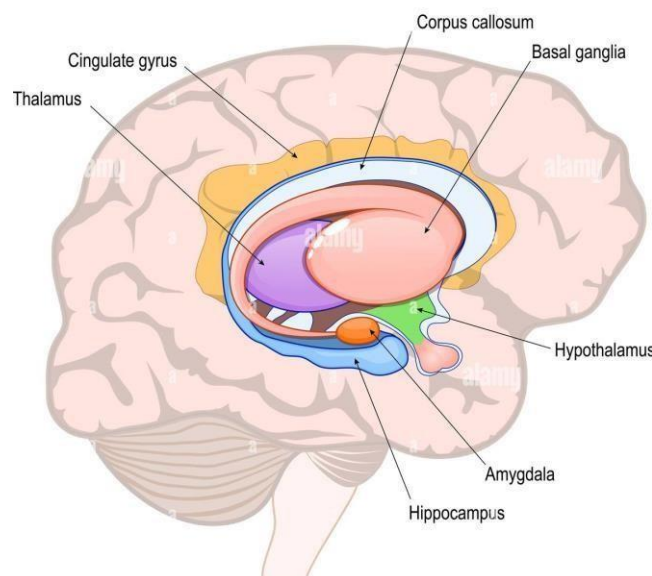


Figure 3 : Schéma de coupe du système limbique

Ce système communique avec d'autres régions cérébrales notamment les noyaux gris centraux en formant des boucles sensorimotrices. Les anomalies de ces boucles peuvent engendrer une sensibilité sensorielle accrue avec une réactivité inappropriée aux stimuli entraînant alors des tics moteurs et verbaux caractéristiques de la pathologie.

1.2 Classification des tics et diagnostic du SGT

1.2.1 Classification des tics

Les tics sont des contractions musculaires involontaires, rapides et répétitives qui surviennent de façon intermittente et impulsive. Ils sont également stéréotypés et non rythmiques. Leur nature, leur durée et leur sévérité varie d'un sujet à l'autre. Un tic est précédé d'une sensation prémonitoire se traduisant par un inconfort, une tension, un besoin qui est résolue par son exécution. Ils peuvent mobiliser toutes les parties du corps bien qu'ils impliquent majoritairement les muscles de la face.

Ils sont le plus souvent provoqués par l'imitation de mots ou de phrases entendu(e)s (écholalie) qui est retrouvée dans un premier temps physiologiquement chez les enfants pour l'apprentissage des mots.

Toutes ces manifestations peuvent être exacerbées par les émotions (anxiété, stress, excitation, colère), la fatigue, la survenue d'un épisode infectieux et parfois l'observation d'un mouvement ou d'un son appelée écho-phénomène.(8)

Toutefois, les tics peuvent être atténués lorsqu'il y a un sujet de distraction ou un effort de concentration autrement dit durant des périodes d'activités concentrées et de calme. En effet, bien que les tics soient des mouvements involontaires, le patient peut partiellement les contrôler. Cet arrêt temporaire peut donner l'impression que les tics sont intentionnels et peuvent de ce fait augmenter la culpabilité liée au fait qu'on ne peut pas les inhiber indéfiniment. Par conséquent, il est important de rappeler que ces tics ne sont pas volontaires et ne doivent donc pas être interprétés hâtivement (notamment pour les tics dits complexes). Ils disparaissent généralement pendant le sommeil.

Ces tics sont classés en 3 catégories (9) par le DSM-5 (Tableau 1). De plus, ils peuvent être distingués par le type de tic : moteur ou vocal et simple ou complexe.

Les tics simples sont définis par des mouvements ou des sons très brefs tandis que les tics complexes vont durer plus longtemps, ils sont plus facilement interprétables et vont paraître avoir une signification sociale.

Les tics vocaux (simples comme complexes) sont très fréquents. Les tics vocaux simples sont caractérisés par des sons et des bruits tels que des raclements de gorge, des reniflements, des sifflements ou encore des grognements. Quant aux tics vocaux complexes, ils incluent des syllabes, des phrases qui sont souvent répétées. Parmi eux, nous relevons l'écholalie, la coprolalie (la prononciation de mots obscènes) qui sont, pour beaucoup, caractéristiques du SGT. En effet, la société a tendance à associer voire caricaturer cette coprolalie à la pathologie. Pourtant, cette dernière ne touche que 10% (10) des patients atteints de ce syndrome.

Les tics moteurs sont également très présents dans ce syndrome. Les tics moteurs simples sont des mouvements brefs qui impliquent un groupe de muscles tels que le clignement des yeux, les grimaces, le haussement des épaules. Les tics moteurs complexes ont une durée plus longue et vont impliquer un ensemble de mouvements simples de façon coordonnée comme l'échopraxie (reproduction du gestuel d'une autre personne), la copropraxie (réalisation de

gestes obscènes), le haussement simultané des deux épaules ou encore la contorsion de l'ensemble du corps.(11)

Tableau 1 : Classification des tics d'après le DSM-5

Tics provisoires	Tics moteurs et/ou vocaux, uniques ou multiples. Les tics vont et viennent pour une durée de moins de 12 mois depuis leur apparition. Début avant l'âge de 18 ans. Absence d'autre cause identifiable : substance (par exemple des stimulants) ou affection médicale générale (chorée de Huntington ou encéphalite virale). Les critères du SGT ou ceux des tics persistants n'ont jamais été remplis.
Tics moteurs ou vocaux persistants	Présence de tics moteurs ou de tics vocaux, uniques ou multiples mais pas les 2 à la fois. La fréquence des tics peut croître et décroître, mais les tics persistent plus d'une année après leur apparition. Début avant l'âge de 18 ans. Absence d'autre cause identifiable : substance (par exemple des stimulants) ou affection médicale générale (chorée de Huntington ou encéphalite virale). Les critères du SGT n'ont jamais été remplis. Spécifier si : tics moteurs exclusivement ou tics vocaux exclusivement.
Syndrome de Gilles de la Tourette	Tics moteurs multiples et un ou plusieurs tics vocaux, à un moment quelconque de l'évolution de la maladie, pas nécessairement de façon simultanée. La fréquence des tics peut croître et décroître, mais les tics persistent plus d'une année après leur apparition. Début avant l'âge de 18 ans. Absence d'autre cause identifiable : substance (par exemple des stimulants) ou affection médicale générale (chorée de Huntington ou encéphalite virale).

Les premiers symptômes du SGT font leur apparition à l'âge de 6-8 ans (12) sous la forme de tics moteurs puis viennent ensuite les tics vocaux. Puis, les patients font face à un pic de sévérité à l'âge de 10-12 ans (Figure 4). En effet, ils débutent durant l'enfance et tendent pour la plupart à diminuer. Néanmoins, ils peuvent également persister à l'âge adulte, il s'agit alors d'un véritable continuum puisque les patients débutent par des tics provisoires puis ces tics deviennent persistants ou parfois ils développent le SGT.

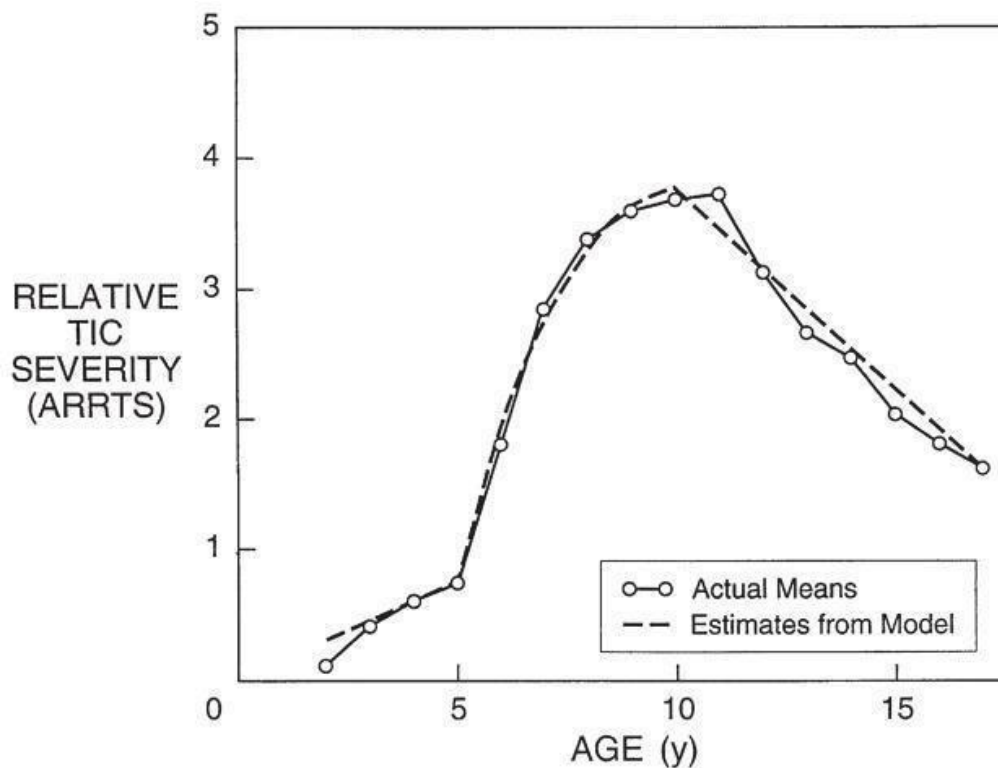


Figure 4 : Evolution clinique des tics durant l'enfance chez des patients atteints du SGT d'après Leckman et al, *Clinical course of Tourette syndrome*, 2009

Le SGT concerne une personne sur 200 (13) en France comme nous l'avons vu précédemment soit 0,5% de la population. Cependant, de nombreuses études ne considèrent plus le SGT comme un trouble rare, il y a en effet un réel sous-diagnostic de la pathologie du fait de son hétérogénéité, l'évolution des symptômes et par la vision de la société. De plus, certains tics sont très discrets notamment les tics simples et passent donc inaperçus comme le clignement des yeux ou bien la contraction des pieds. Les parents vont surtout avoir tendance à remarquer et consulter lorsqu'il y a déjà des comorbidités installées comme le TDAH.

Le syndrome touche plus les hommes que les femmes : le sex-ratio est de 3 hommes pour 1 femme (14). Les symptômes ont une sévérité plus importante chez les hommes que chez les femmes, ils sont plus susceptibles de faire des accès de rage tandis que les femmes auront plus tendance à faire des TOC (Troubles Obsessionnels Compulsifs) associés au SGT. La raison de cette différence entre les genres n'est pas encore totalement établie. L'hypothèse retenue par de nombreux chercheurs serait l'augmentation importante de récepteurs dopaminergiques D2 (15) retrouvée chez les hommes de l'enfance à la puberté contrairement aux femmes. De plus, d'après de récentes études, elle pourrait également être expliquée hormonalement avec la présence plus importante de testostérone chez les hommes. Le pic de sévérité des tics a généralement lieu au moment de la puberté lorsque la production d'androgènes augmente (14).

Enfin, le SGT est présent dans le monde entier et a les mêmes caractéristiques quel que soit le milieu. Il n'a aucune incidence sur le quotient intellectuel et l'espérance de vie.

1.2.2 Diagnostic du SGT

Le diagnostic de ce syndrome est clinique et est posé par un neurologue ou pédopsychiatre en évaluant les symptômes des patients ainsi que leur évolution. La sévérité du syndrome est appréciée de façon objective par une échelle d'évaluation de la fréquence et de l'intensité des tics nommée la YGTSS (Yale Global Tic Severity Scale). La qualité de vie spécifique à la pathologie est quant à elle évaluée par l'échelle GTS-QOL (Gilles de la Tourette Syndrome-Quality of Life) (13)

Il n'existe pas de diagnostic prénatal puisque nous ignorons les gènes responsables du SGT ni de test biologique pour confirmer le diagnostic. Néanmoins, des examens complémentaires comme l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ou l'électroencéphalogramme (EEG) peuvent être prescrits pour réaliser un diagnostic différentiel et exclure d'autres pathologies comme l'épilepsie ou encore les TOC.

Selon les critères du DSM-5, le syndrome de Gilles de la Tourette débute avant l'âge de 18 ans, avec coexistence d'au moins deux tics moteurs et un tic vocal qui persistent régulièrement pendant plus d'un an et qui ne sont pas dus à la prise de drogue (cocaïne...), de médicament ou à une autre maladie neurologique (maladie de Huntington...). De plus, d'après cette même définition, il ne peut pas y avoir une période sans tics de plus de 3 mois. Enfin, ces derniers entraînent une altération significative de la qualité de vie sur le plan social, professionnel ou d'autres domaines.

Les chercheurs et cliniciens poursuivent activement leurs recherches pour identifier des marqueurs diagnostiques et pronostics afin de limiter le plus possible les retards de diagnostic.

1.3 Facteurs de risque

Le syndrome de Gilles de la Tourette est considéré comme un syndrome complexe et multifactoriel. Cette pathologie a en effet de nombreuses causes non identifiées faisant l'objet de recherches encore aujourd'hui. Nous retrouvons un facteur neurobiologique vu précédemment avec les noyaux gris centraux mais également des facteurs génétiques et environnementaux.

La première cause largement émise est génétique avec des prédispositions familiales. Il s'est avéré qu'un pourcentage important de patients présentait dans leur famille une ou plusieurs personnes atteintes du SGT. Toutefois, l'hérédité n'est pas entièrement comprise à l'heure actuelle.

D'après plusieurs études de liaison et d'association pangénomique, plusieurs gènes seraient impliqués dans ce syndrome dont le mode de transmission serait autosomique dominant (16) avec pénétrance incomplète, ce qui signifie que le gène responsable peut ne pas toujours provoquer la maladie.

Parmi les gènes responsables, celui qui a été le plus étudié est le gène *Slitrk1* (*Slit and trk-like 1*) retrouvé sur le chromosome 13 (locus : 13q31.1). Ce dernier code pour une protéine transmembranaire chargée de la régulation synaptique et de la croissance neuronale lors du développement cérébral. Une inversion *de novo* du chromosome 13 a été retrouvée chez un enfant atteint du SGT mais les études (17) ont finalement conclu qu'il n'y avait pas de lien majeur entre ce gène et le SGT.

De plus, d'autres gènes seraient potentiellement impliqués comme le gène *Hdc* (18) sur le chromosome 15 codant pour l'histidine décarboxylase qui est une enzyme capitale à la synthèse de l'histamine et donc nécessaire pour les transmissions histaminergiques. Ces transmissions régulent les neurotransmissions dopaminergiques et sérotoninergiques au sein du striatum. Lors

d'une mutation de ce gène, cette régulation subcorticale pourrait alors être altérée et favorisée le SGT. Cependant, une association entre les deux a été retrouvée que dans de très rares cas et semblerait être présente principalement pour les patients caucasiens.

Les chercheurs ont par la suite nuancé ces faits en précisant qu'une association entre ces gènes et la pathologie n'était pas clairement identifiée. Ainsi, le SGT est une pathologie polygénique dont le mécanisme génétique n'est pas élucidé et fait donc encore l'objet de recherches.

Les facteurs environnementaux sont, quant à eux, nombreux et seraient retrouvés pour certains patients dès la période de la grossesse, *in utero* ; certaines études (19) ont montré que le tabagisme maternel (Figure 5) ainsi que la consommation d'alcool, de psychostimulants par la mère augmenteraient le risque de développer un SGT. D'après Browne et al, le risque est augmenté de 66% lorsqu'une femme enceinte fume plus de 10 cigarettes par jour.

Ces substances sont déjà connues pour être délétères par le risque de fausses-couches ou de malformations fœtales par exemple. De ce fait, il est important d'évoquer, lors de la période prénatale, aux futurs parents cette probabilité si ces précautions d'éviction ne sont pas respectées. De plus, il a été démontré que le stress de la femme enceinte pouvait être source plus tard de SGT chez l'enfant. Toutes ces notions pourraient être abordées lors du suivi prénatal par les professionnels de santé parmi lesquels figurent les pharmaciens d'officine avec les entretiens pharmaceutiques chez la femme enceinte.

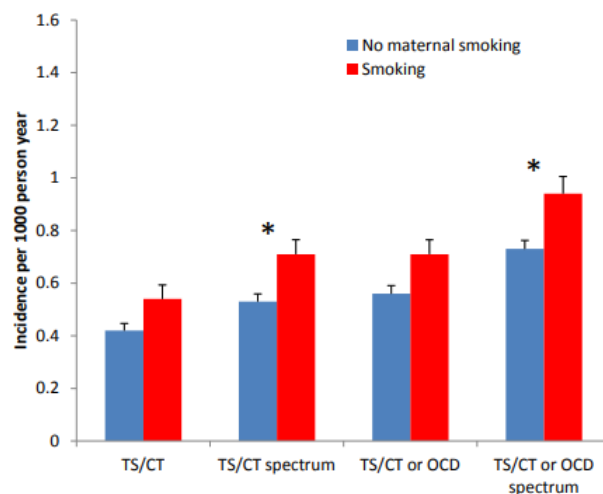


Figure 5 : Histogramme représentant l'incidence du SGT, des tics chroniques et des troubles obsessionnels compulsifs en fonction de l'exposition au tabagisme maternel prénatal ($p < 0,05^*$) d'après Browne et al, *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 2016

En outre, d'autres facteurs environnementaux sont retrouvés lors de la période périnatale et plus précisément lors de l'accouchement. D'après Brander et al., il semblerait qu'accoucher par césarienne ou par voie basse avec le bébé en position siège pourrait potentiellement favoriser l'apparition de tics chez l'enfant plus tard sans lien directement associé (20).

L'âge gestationnel aurait également un impact dans le développement du SGT. En effet, les bébés prématurés donc avec un terme inférieur à 37 SA (Semaine d'Aménorrhée) seraient plus à risque d'avoir un SGT du fait de l'immaturité de leur cerveau.

Enfin, parmi les facteurs environnementaux d'ordre périnatal, il faut considérer le poids de naissance (20). Plus ce dernier est en dessous de la norme, plus le bébé est exposé à des

complications ainsi qu'à un risque de SGT avec une sévérité plus importante. Le SGT peut aussi être la conséquence d'une complication obstétricale : l'hypoxie périnatale. Il s'agit d'un manque d'oxygène dans les tissus du fœtus et du nouveau-né or le cerveau nécessite 20% de notre oxygène auquel cas il se développe moins bien.

L'âge du père aurait également un impact, plus le père est âgé et plus l'enfant pourrait être atteint de troubles du neurodéveloppement comme le TSA (Trouble du Spectre de l'Autisme) et le SGT.

Les facteurs environnementaux regroupent également des facteurs de risque d'ordre immunologique. De nombreuses études (21) ont reconnu un lien entre un dysfonctionnement du système immunitaire et le SGT. En effet, ce dernier semble se manifester voire s'aggraver à la suite de réactions immunitaires anormales en réponse à des infections répétées à la bactérie *Streptococcus pyogenes* ou streptocoque du groupe A (SGA). Il s'agit d'une bactérie commensale, non mobile retrouvée dans la gorge et sur la peau sans être forcément pathogène. Lorsqu'elle le devient, elle se manifeste le plus souvent par une angine ou des infections cutanées comme l'impétigo. Le signe clinique le plus retrouvé dans l'historique des patients étant les angines à répétition durant l'enfance.

Par ailleurs, certaines études tendent à inclure le SGT parmi les PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal infections). Ce sont des affections pédopsychiatriques ayant une origine auto-immune à la suite d'une infection à des streptocoques bêta-hémolytiques du groupe A.

Les critères diagnostiques de ces troubles neuropsychiatriques sont abordés dans le Tableau 2.

PANDAS Diagnostic Criteria	
Criteria	Description
1.	Presence of obsessive-compulsive disorder (OCD) or tic disorder
2.	Prepubertal symptom onset
3.	Acute symptom onset and episodic course
4.	Temporal association between Group A streptococcal infection and symptom onset/exacerbations
5.	Associated with neurological abnormalities (particularly motoric hyperactivity and choreiform movements)

Tableau 2 : Critères diagnostiques des PANDAS d'après Swedo et al.

Ces affections seraient liées à une sécrétion d'auto-anticorps neuronaux pour lutter contre l'infection au SGA. Ces auto-anticorps se dirigeraient alors contre certaines structures des ganglions de la base et conduiraient à l'apparition de tics.

Ce dysfonctionnement immunologique serait mis en exergue à travers une activation anormale des cellules microgliales des NGC (22,23). Ces cellules sont des macrophages assurant une défense immunitaire et contribuant de ce fait à l'homéostasie du SNC (Système Nerveux Central). Cette anomalie immunologique se traduit par un quotient d'albumine (Q_A) élevé ce qui témoigne d'une altération de la perméabilité de la BHE (Barrière Hémato-Encéphalique).

De plus, le syndrome de Gilles de la Tourette pourrait être influencé par un autre facteur environnemental faisant encore l'objet d'études mais qui semble non négligeable : le microbiote intestinal. Il s'agit de l'ensemble des micro-organismes (bactéries, virus, levures,

champignons...) vivant dans l'intestin avec lesquels nous sommes en symbiose. Cela représente des milliers de milliards de micro-organismes.

L'intestin est un organe digestif qui possède un réseau conséquent de neurones appelé le système nerveux entérique. Cet organe est considéré pour cette raison comme le deuxième cerveau de l'homme. Il est étroitement lié au SNC, nous parlons même d'axe intestin-cerveau. Cette communication a lieu grâce aux nerfs entériques qui envoient des signaux au SNC par l'intermédiaire du nerf vague ce qui influence le comportement et l'humeur. En outre, il joue un rôle crucial dans la régulation de l'humeur par sa production de sérotonine, dopamine et glutamate. Par conséquent, les déséquilibres de cet axe sont associés à des troubles de l'humeur et d'autres troubles neuropsychiatriques. Un lien entre le déséquilibre du microbiote intestinal et la dépression a notamment été découvert. Le microbiote intestinal peut également être déséquilibré à la suite d'une antibiothérapie ou d'une pathologie, on parle de dysbiose.

Des études (24) ont montré une dysbiose du microbiote intestinal chez des patients atteints du SGT par une augmentation de bactéries du genre *Ruminococcus* (*Ruminococcus lactaris*). Ce sont des bactéries physiologiquement présentes dans notre microbiote. Elles vivent sans ou avec très peu d'oxygène mais ont besoin pour se développer de glucides fermentescibles. Ces bactéries contribuent à dégrader les fibres alimentaires complexes comme la cellulose, à la fermentation des produits non assimilés et permettent une meilleure digestion. Une surabondance de ce genre peut entraîner une inflammation intestinale et ainsi exposer les patients à certaines pathologies comme les MICI (Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin) comme la maladie de Crohn et le syndrome de l'intestin irritable (25).

Les probiotiques et la transplantation fécale pourraient par conséquent être une alternative thérapeutique aux patients qui ont été réfractaires aux autres lignes thérapeutiques mais cela nécessite encore plus de précisions et de recherches.

Plus récemment, il a été constaté une exacerbation de tics chez les adolescents et jeunes adultes lors de la pandémie de la COVID-19. En effet, le confinement qui a été source d'ennui mais aussi et surtout source d'anxiété a entraîné une surconsommation de jeux vidéo et des réseaux sociaux. Une étude de cohorte (26) a étudié l'apparition de tics après visionnage sur les réseaux sociaux de vidéos qui mettaient en avant le SGT chez cette catégorie de population. Ce phénomène a été surnommé les « tics TikTok » et a été qualifié comme une maladie sociogénique de masse.

En effet, ces personnes souffrent de symptômes physiques similaires au SGT à la suite d'une propagation de stress, de peur collective. Toutefois, il n'y a aucune étiologie médicale identifiable. Ces tics fonctionnels ont été observés chez des jeunes femmes et étaient majoritairement moteurs contrairement aux données épidémiologiques du SGT.

Par ailleurs, une autre étude (27) révèle que 48% des personnes atteintes du SGT ont remarqué une aggravation de leurs tics suite à la pandémie et les inquiétudes concernant leur avenir, la mise en quarantaine, la peur de mourir ou de voir mourir ses proches. De plus, une aggravation des symptômes chez 67 % des adolescents a été observée, se caractérisant par des tics plus sévères, de l'hyperactivité, des crises de rage, des obsessions/compulsions et de l'anxiété.

1.4 Conséquences du SGT

Le SGT est un syndrome pouvant entraîner plusieurs répercussions chez les patients très invalidantes dans leur quotidien. Cependant, elles peuvent varier selon les patients et ne sont pas systématiques. Nous distinguerons les conséquences physiques, les conséquences psychosociales, les conséquences scolaires et professionnelles mais également les comorbidités pouvant être associées.

1.4.1 Conséquences physiques

Les patients atteints du SGT ont une vie rythmée par des tics involontaires répétés au quotidien pouvant être moteurs et vocaux. Les tics moteurs, étant des contractions brusques, ont des impacts directs sur le corps des patients en entraînant une fatigue musculaire et des douleurs. Cette fatigue est exacerbée lorsqu'ils essayent de contrôler et retenir leurs tics dans un contexte social par exemple.

En conséquence, cela se répercute sur leur sommeil qui devient altéré. En effet, les troubles du sommeil sont très fréquents, une étude recense que 65% des patients atteints du SGT souffrent également de troubles du sommeil (28). Cela peut s'expliquer par le fait que pour certains patients, les tics moteurs persistent la nuit (Figure 6). Il existerait plusieurs mécanismes expliquant ces difficultés à l'endormissement à savoir une augmentation anormale de l'activité dopaminergique avec une implication des circuits ganglionnaires basaux qui sont centraux dans la régulation et le contrôle des mouvements mais aussi par l'implication de neurotransmetteurs comme la sérotonine, l'histamine, le GABA et l'acétylcholine principalement. Ces derniers régulent le cycle du sommeil et de l'éveil.

Ces troubles du sommeil se manifestent principalement par une diminution de la durée totale du sommeil qui est davantage marquée chez les adolescents que chez les plus jeunes, un sommeil moins efficace et réparateur, un indice d'éveil (=nombre d'éveils par heure de sommeil) élevé, des parasomnies (somnambulisme, mouvements lors du sommeil) puis une hypersomnolence dans un second temps pour compenser en journée. Tous ces symptômes sont exacerbés lorsque le SGT est associé à des comorbidités.

Parfois, lors de situations extrêmes des tics peuvent également entraîner des blessures chez les patients notamment s'ils se frappent la tête contre quelque chose ou se frappent soi-même.



Figure 6 : Polysomnographie démontrant l'activité cérébrale lors d'un tic durant un sommeil paradoxal, *Biomedical Journal* (2022)

1.4.2 Conséquences psycho-sociales

Les conséquences psychologiques et émotionnelles du SGT peuvent être très présentes et très handicapantes en fonction de la sévérité des tics et du soutien social des patients. Parmi elles, le stress et l'anxiété sont fréquemment retrouvées chez les patients. En effet, ces derniers vivent dans l'appréhension, la peur constante de l'apparition de leurs tics notamment dans un contexte social. Ils appréhendent également le jugement des autres et leurs réactions négatives (moqueries, jugements de valeur...) face à ces tics. Ainsi, ils deviennent anxieux, stressés en anticipant ces situations rendant leurs interactions sociales plus compliquées.

En outre, les patients ayant conscience de leurs tics, perdent confiance en eux face au jugement d'autrui surtout lorsqu'ils n'arrivent pas à contrôler leurs tics. Ils se dévalorisent également en se comparant aux autres. Cette baisse de l'estime de soi s'accompagne de frustration, de colère (exprimée par des crises de rage) mais aussi de honte. Dans certains cas, les patients atteints du SGT peuvent développer une dépression du fait de se sentir incompris, différent, isolé des autres les exposant à un risque de suicide plus important (29).

Cet état émotionnel influence fortement leur vie sociale. En effet, afin d'éviter les moqueries et stigmatisations, les patients vont avoir tendance à s'isoler et éviter tout contact avec les autres rendant par conséquent leurs relations sociales avec le milieu extérieur comme amicales, familiales compliquées.

Par conséquent, les patients atteints du SGT nécessitent non seulement un réel soutien de leur entourage mais aussi une psychothérapie et souvent des traitements anxiolytiques voir anti-dépresseurs.

1.4.3 Conséquences scolaires et professionnelles

Les patients souffrent également des répercussions de la maladie au niveau scolaire puis professionnel. Les enfants concernés rencontrent beaucoup de difficultés scolaires dus à leurs tics. En effet, en classe, les professeurs n'ayant pas été informés de cette pathologie perçoivent ces enfants comme des éléments perturbateurs en quête d'attention de leurs camarades. Dès lors, ils reçoivent des remarques désobligeantes et des sanctions comme le fait d'être renvoyé

de cours. Les élèves quittent alors la classe ce qui renforce leur isolement social mais aussi leurs difficultés. Leurs performances scolaires sont alors impactées, des études estiment que près de $\frac{1}{4}$ des enfants atteints du SGT rencontrent des difficultés d'apprentissage (30). Cela s'explique par le fait qu'ils vont concentrer leur énergie et attention à réduire leurs tics pour être intégré, être « comme les autres » à défaut de se concentrer sur les cours dispensés. Les tics perturbent le bon déroulement de leurs devoirs et évaluations. En effet, ces patients ont tendance à avoir des problèmes d'écriture en raison de leurs tics, ils écrivent plus lentement et leur écriture paraît négligée.

De plus, il s'agit pour eux d'un lieu anxiogène où ils subissent moqueries et harcèlement scolaire par leurs camarades. Par conséquent, nous remarquons chez eux un taux d'absentéisme important. Certaines mesures peuvent être mises en place pour pallier ces problématiques comme la mise en place d'un tiers-temps, bénéficier d'un ordinateur si les tics sont trop handicapants. L'équipe pédagogique doit également être informée sur la pathologie.

Les tics de ces enfants disparaissent pour partie à l'âge adulte comme nous l'avons vu précédemment. Toutefois, ils persistent pour certains patients qui sont alors éprouvés dans le milieu professionnel notamment lors de la recherche d'un emploi. Comme toute interaction sociale, ils appréhendent à l'avance le regard du recruteur et des employés ce qui accentue leur anxiété, stress mais aussi leurs tics. Devant des coprolalies, des tics moteurs ou verbaux non contrôlables, certains recruteurs ont tendance à s'arrêter à leurs impressions et peuvent refuser une candidature par méconnaissance de la pathologie.

Lorsqu'ils sont employés, les patients rencontrent encore des difficultés notamment une productivité réduite par la maladie conduisant à un taux d'absentéisme conséquent (rendez-vous médicaux et paramédicaux). Cela a une conséquence directe sur les relations avec les collègues de travail, les patients pouvant encore avoir tendance à s'isoler des autres. Les risques d'anxiété, de dépression mais aussi de burn-out sont alors à prendre en compte. Les patients sont finalement les victimes de ces tics.

Comme pour le milieu scolaire, le milieu professionnel nécessite une sensibilisation sur le SGT afin d'éviter toute discrimination à l'embauche et permettre l'épanouissement dans la vie socio-professionnelle de ces patients.

1.4.4 Les comorbidités

Le SGT est très fréquemment associé à des comorbidités, une étude estime que 70% des patients ont au moins une comorbidité associée. Nous étudierons les deux principales : le TDAH (Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité) et les TOC (Troubles Obsessionnels Compulsifs).

1.4.4.1 *Le TDAH*

Le TDAH est un trouble neurodéveloppemental chronique caractérisé par des difficultés de concentration, une agitation ainsi qu'un caractère impulsif. Il s'agit d'une pathologie fréquemment retrouvée chez les jeunes. Elle concerne 30 à 50% des patients atteints du SGT (31). Comme pour ce syndrome, le TDAH touche 3 à 4 fois plus les garçons que les filles. Il débute durant l'enfance, les parents ainsi que les professeurs le notifient souvent à l'école lorsque les enfants n'arrivent pas à tenir en place, oublient les consignes indiquées par inattention et/ou lorsqu'ils ont une crise de colère. L'étiologie est expliquée par des facteurs héréditaires mais également environnementaux parmi lesquels nous retrouvons les facteurs

périnataux (stress, tabac, alcool lors de la grossesse) communs au SGT mais aussi des facteurs psychosociaux d'ordre familial (éducation trop stricte, violences conjugales, abus sexuels...) (32). Ce trouble s'améliore durant l'adolescence mais persiste toutefois à l'âge adulte et expose les patients à des problèmes d'addiction mais aussi à un risque suicidaire plus élevé.

Son diagnostic est clinique et est posé par des pédopsychiatres, pédiatres ou neuropédiatres. Il peut être complexe à poser puisque la symptomatologie n'est pas spécifique au TDAH.

Le TDAH lorsqu'il est associé au SGT débute 2 à 3 ans avant les tics donc généralement dès l'âge de 4-5 ans. Il se manifeste alors par une exacerbation du stress chez les patients mais également par une aggravation des difficultés scolaires puis professionnelles en conséquence aux difficultés d'attention à l'école puis au travail. De plus, le TDAH associé au SGT impacte les interactions sociales des patients rendant encore plus difficile le contact avec leur entourage et le milieu extérieur.

Ce trouble nécessite par conséquent une prise en charge multidisciplinaire avec 2 possibilités : des traitements non pharmacologiques et des traitements pharmacologiques. Les premiers visent à réguler le comportement par une meilleure gestion des émotions améliorant ainsi la concentration mais également l'estime de soi. Parmi eux, le biofeedback, également appelé neurothérapie ou relaxation assistée par ordinateur, est reconnu par l'Académie Américaine de Pédiatrie comme une technique efficace pour le TDAH. Il s'agit d'un processus non invasif dans lequel le patient est devant un écran d'ordinateur avec des électrodes sur la tête qui sont directement reliés à un EEG. Elle permet alors d'apprécier l'activité cérébrale du patient en temps réel mais également quelques constantes comme la fréquence cardiaque qui diminue reflétant un état calme du patient. Cela aide notamment ce dernier à identifier les situations de calme et ainsi essayer de réguler de soi-même son attitude en adoptant cette posture le plus possible.

La prise en charge pharmacologique du TDAH est considérée après l'échec de la prise en charge psychoéducatrice dès l'âge de 6 ans toujours à action symptomatique et non curative. La molécule de choix en France est le méthylphénidate qui est un psychostimulant qui inhibe la recapture de la dopamine et la noradrénaline au niveau pré-synaptique. Il existe sous plusieurs formes : une forme à libération immédiate (RITALINE®) et des formes à libération prolongée notée LP ou modifiée notée LM (CONCERTA LP®, QUASYM LP®, RITALINE LP®, MEDIKINET LM®).

D'autres molécules dites non-stimulantes présentent un intérêt dans le cadre de la prise en charge du TDAH : la clonidine et la guanfacine (INTUNIV®) qui sont des agonistes des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques (33). Ils ont un effet sympatholytique sur la norépinéphrine et présentent un intérêt connu initialement pour l'hypertension artérielle. Cette classe thérapeutique est généralement prescrite en cas d'échec des traitements psychostimulants et des amphétamines comme l'atomoxétine et le dextroamphétamine.

Lorsqu'un patient est atteint à la fois du SGT et du TDAH, la prise en charge est individualisée par une évaluation des symptômes affectant le plus la qualité de vie du patient. Ainsi, le trouble le plus handicapant sera alors traité en priorité. Le second trouble est pris en charge une fois que l'autre s'améliore ou en même temps pour certains cas.

Si les symptômes du TDAH sont les plus invalidants, la prise en charge pharmacologique consiste à l'administration d'un psychostimulant qui est efficace chez les patients souffrant des deux troubles. Selon certains, les psychostimulants, du fait de leur mécanisme d'action, exacerberaient les tics chez les patients atteints de TDAH et SGT notamment en cas d'instauration ou de modification de traitements. Pourtant, des études récentes mettent en évidence que les psychostimulants comme le méthylphénidate semblent être bien tolérés et que

les patients atteints de ces deux troubles ne développeraient pas plus de tics que ceux n'ayant pas reçu ce traitement. Ce traitement aurait même un effet bénéfique pour ces patients bien que les non-stimulants comme la clonidine semblent être la première ligne thérapeutique chez eux notamment si les tics plus invalidants (34).

1.4.4.2 Les TOC

Les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) sont des troubles anxieux également retrouvés comme comorbidité chez les patients atteints du SGT. Cette pathologie psychiatrique concerne plus de 30% des patients atteints du SGT (35). Il s'agit d'un trouble caractérisé par des obsessions qui se manifestent par des pensées, impulsions persistantes et des compulsions qui sont des comportements répétitifs que le malade doit accomplir pour satisfaire ses obsessions afin de réduire l'anxiété qui y est associée. Le diagnostic est clinique et repose sur des critères établis par le DSM-5 à un stade avancé du trouble.

Les TOC présentent quelques facteurs de risque en commun avec le SGT comme les facteurs environnementaux. En effet, certains chercheurs les mentionnent comme faisant également parti des PANDAS qui affectent les noyaux gris centraux (36). D'autres facteurs environnementaux tels que le stress et les traumatismes sont retrouvés. Ils partagent également des facteurs génétiques communs avec une part importante de l'hérédité. Enfin, des facteurs neurobiologiques expliqueraient la physiopathologie des TOC. Ces derniers résulteraient d'une anomalie des transmissions sérotoninergiques au sein des noyaux gris centraux, du cortex orbito-frontal et de l'amygdale.

Leur prévalence est importante : 2 à 3% de la population générale en France en sont touchés (37). Ils débutent souvent durant l'enfance et l'adolescence avec une moyenne d'apparition autour de 10 ans. Toutefois, une seconde période d'apparition peut avoir lieu à l'âge adulte entre 18 et 25 ans. Les hommes sont aussi bien touchés que les femmes mais les troubles débutent plus précocement chez les garçons.

Comme pour le TDAH, la prise en charge des TOC est pluridisciplinaire avec deux mêmes approches : non-pharmacologique à travers les thérapies cognitives comportementales et une approche pharmacologique.

L'approche non-pharmacologique peut être illustrée à travers l'exercice de l'ERP (Exposure and Response Prevention) traduit comme la thérapie de l'Exposition et de la Prévention de la Réponse. Elle a été développée en 1966 par le psychologue Victor Meyer (38). Les thérapies cognitivo-comportementales sont reconnues comme la prise en charge de choix chez les enfants et adolescents. Elles visent à améliorer la qualité de vie en réduisant l'anxiété par modification des pensées, émotions persistantes autrement dit les obsessions afin de ne pas aboutir sur des compulsions. Par exemple, la technique de l'ERP consiste à exposer (*in vivo* ou imaginativement) de façon prolongée les patients à des situations qui leur sont pénibles avec une prévention des rituels (compulsions). Afin d'illustrer nos propos, prenons pour exemple un patient dont l'obsession est la peur de contamination par des germes en touchant la poignée d'une porte. La thérapie ERP consiste dans ce cas à toucher cette poignée de porte de façon prolongée : il s'agit de l'exposition *in vivo* qui vise à prévenir la réponse (ou compulsion) qui serait ici le lavage excessif des mains. Ce processus vise à développer de l'accoutumance à travers l'exposition et réduire l'anxiété qui peut en découler.

Cependant, ces thérapies cognitivo-comportementales (TCC) peuvent ne pas être efficaces pour certains patients. Dans ce cas, une approche pharmacologique peut être proposée d'autant plus si ces derniers présentent des comorbidités psychiatriques comme la dépression. En effet, les traitements de première intention chez les personnes atteintes de TOC sont les ISRS (Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine) qui sont également indiquées dans la dépression. Toutefois, les posologies sont plus élevées dans le cadre de la prise en charge des TOC. Les ISRS les plus utilisés pour cette indication et qui ont l'AMM (Autorisation de Mise sur le Marché) en France sont la fluoxétine, la paroxétine, la sertraline, le fluvoxamine ainsi que l'escitalopram. Ils agissent le plus sur les obsessions avec un délai d'action plus long (8 à 12 semaines) que celui qui est préconisé pour prendre en charge la dépression (3 à 6 semaines). En effet, le traitement doit être pris pendant au moins 3 mois pour pouvoir conclure à un échec ou une efficacité (39). En cas d'échec, un changement d'ISRS peut être fait avant d'envisager un changement de ligne thérapeutique. La clomipramine, antidépresseur tricyclique, est alors utilisée en seconde intention pour des raisons de tolérance. Enfin, en cas de symptômes sévères, les deux approches (TCC et traitements médicamenteux) peuvent être considérées.

Enfin, la prise en charge d'un patient atteint de TOC et de SGT va dépendre comme pour le TDAH de la symptomatologie prédominante. En présence de tics, les ISRS seuls ne sont pas optimaux pour les TOC donc des combinaisons avec des antipsychotiques sont envisageables.

II. Prise en charge thérapeutique du syndrome de Gilles de la Tourette

Le syndrome de Gilles de la Tourette est un trouble neurologique qui impacte la qualité de vie des patients qu'ils soient enfants, adolescents ou encore adultes lorsque les tics persistent.

En effet, la décision de prendre en charge les tics repose sur quatre critères d'après la première édition des recommandations cliniques européennes du SGT rédigée par Roessner et al. (40) :

- Lorsque les tics génèrent des conséquences sociales (isolement, harcèlement, moqueries...)
- Lorsque les tics entraînent des conséquences émotionnelles (dépression, frustration, phobie sociale...)
- Lorsque les tics altèrent les capacités fonctionnelles (difficultés d'apprentissage, lecture, écriture...)
- Lorsque les tics induisent des conséquences physiques (fatigue, douleurs, blessures...)

Actuellement, la prise en charge n'est pas curative : elle permet uniquement d'atténuer les tics et les comorbidités qui peuvent être associés. Cependant, il s'agit d'un domaine de recherche actif où nous pouvons espérer dans le futur de nouvelles avancées scientifiques.

Il nécessite une prise en charge pluridisciplinaire et personnalisée afin de traiter toutes les répercussions qu'il génère pour chaque patient.

De plus, il est primordial d'informer la famille, l'entourage de ces patients sur le SGT à travers des créneaux de psychoéducation qui peuvent être complémentaires à leur prise en charge afin de comprendre la pathologie, parvenir à la déstigmatiser et faciliter la communication dessus.

La stratégie thérapeutique du SGT a pour but de réduire la fréquence et la sévérité des tics afin d'améliorer la vie quotidienne des patients en tenant compte de leur âge, la sévérité de leurs tics, leurs comorbidités ainsi que de leurs préférences.

Lorsque les tics sont incommodants et que le patient présente une ou des comorbidités, il est nécessaire de les traiter pour améliorer leur qualité de vie mais aussi afin de faciliter leur observance pour la prise en charge du SGT.

Si les tics sont invalidants et que le patient ne présente pas de comorbidités, le patient peut dans un premier temps débiter par une thérapie cognitivo-comportementale (TCC) ou s'il préfère débiter par un traitement pharmacologique en monothérapie.

Si les tics sont persistants et invalidants après cela, il est recommandé de combiner une TCC avec un traitement pharmacologique en monothérapie.

S'il n'y a pas d'amélioration, les recommandations cliniques européennes préconisent un changement de traitement pharmacologique combiné à une TCC. Il est également possible d'utiliser une combinaison de traitements pharmacologiques associée à la TCC (Figure 7).

Autrement, des alternatives existent pour les tics réfractaires aux thérapeutiques mentionnées : la stimulation cérébrale profonde (SCP) qui est une technique chirurgicale ou encore le cannabis

thérapeutique.

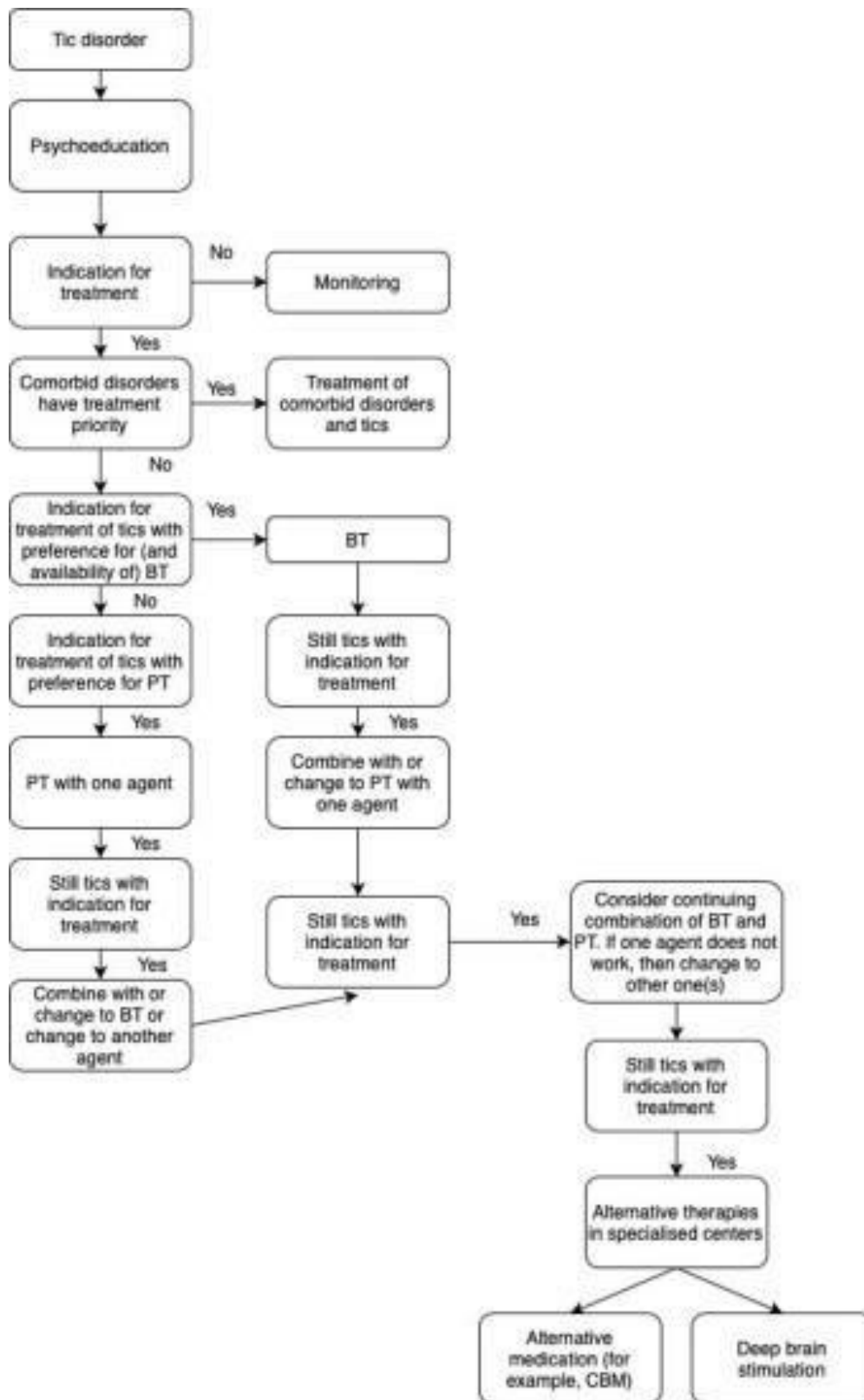


Figure 7 : Algorithme de prise en charge du SGT issu de *European clinical guidelines*, 2022 (41)

(PT : pharmacotherapy, BT : behaviour therapy, CBM : cannabis-based medicine)

2.1 Traitements non pharmacologiques

Le SGT a un retentissement considérable sur la santé mentale des patients. Dès lors, il est nécessaire de les prendre en charge dans un premier temps psychologiquement par des spécialistes. Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) sont recommandées comme première ligne de traitement chez les patients dès l'âge de 8 ans dont les tics sont peu sévères.

Par ailleurs, les parents des patients ont tendance à être demandeurs de ces thérapies avant de prendre en charge leurs enfants par des traitements pharmacologiques par peur des effets indésirables de ces derniers.

De plus, elles peuvent être par la suite combinées à une prise en charge pharmacologique.

2.1.1 Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Les thérapies cognitivo-comportementales ayant présenté une efficacité reconnue sur le SGT sont au nombre de trois : la thérapie HRT (Habit Reversal Training), la thérapie ERP (Exposure with Response Prevention), la thérapie CBIT (Comprehensive Behavioural Intervention for Tics) ainsi que la thérapie CoPs (Cognitive Psychophysiological treatment).

D'après les résultats de plusieurs études dont une méta-analyse (42–44), ces thérapies auraient une meilleure efficacité dans la gestion des tics moteurs.

2.1.1.1 *La thérapie HRT (Habit Reversal Training)*

La thérapie HRT est une thérapie comportementale comprise dans celle du CBIT. Elle a été développée dans les années 70 et a servi de modèle pour la thérapie CBIT. Son indication n'est pas limitée qu'au SGT, elle peut être utilisée dans d'autres troubles entraînant des comportements répétitifs comme l'onychophagie ou la trichotillomanie (44). Cette thérapie est indiquée chez les enfants comme les adultes et se traduit en français « thérapie de renversement des habitudes ».

Cette méthode consiste à permettre aux patients de devenir maîtres de leurs mouvements ou vocalisations involontaires et perturbants en les remplaçant par des comportements antagonistes afin de les inhiber.

Par exemple, si un patient présente pour tic moteur se pencher la tête vers la droite, avec la thérapie, le comportement antagoniste qu'il devra adopter pour inhiber ce tic sera de pencher la tête vers la gauche.

La thérapie HRT repose alors sur trois étapes (45) :

- Première étape : avoir conscience de l'arrivée d'un tic par la sensation prémonitoire
- Deuxième étape : adopter une attitude compétitive donc antagoniste au tic
- Troisième étape : réaliser des exercices de renforcement au quotidien

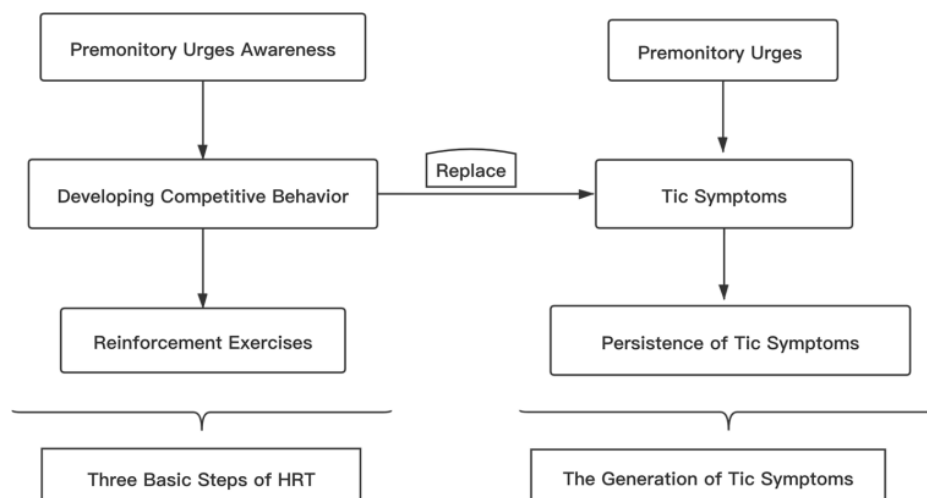


Figure 8 : Les trois étapes nécessaires à la thérapie HRT d'après Liu et al., 2020

La thérapie HRT est réalisée par des psychologues et se décompose en une dizaine de sessions d'entraînement. En général, 12 sessions sont réalisées et sont organisées en 2 phases.

La première phase comprend les sessions de 1 à 8. La première session introduit les patients et leurs proches à ce processus puis les sessions de 2 à 6 vont permettre d'apprendre à adopter des comportements antagonistes pour chaque tic. Le rythme de ces sessions est hebdomadaire. Les sessions 7 et 8 ont quant à elles lieu toutes les 2 semaines et permettent de revoir les notions vues lors des précédentes sessions. Ainsi, cette phase vise à sensibiliser aux tics et à apprendre à adopter des réponses antagonistes.

Par la suite, les sessions 9 à 12 sont réalisées toutes les 4 semaines et permettent de consolider les connaissances. La deuxième phase est, de ce fait, plutôt une phase de révisions des exercices vus lors de la phase 1 (43).

Le psychologue explique au patient le but de leurs rendez-vous en lui rappelant de façon simplifiée ce que sont les tics, que cette thérapie va l'aider à en avoir conscience et lui permettra d'adopter une réponse compétitive pour les contrôler. Pour ce faire, ils énumèrent ensemble la liste des tics que le patient présente afin de pouvoir les traiter un par un. Généralement, le psychologue tente de traiter un tic par session.

Il peut être conseillé aux patients notamment les plus jeunes de tenir un cahier d'entraînement afin de réaliser les exercices chez eux une fois les sessions terminées. En effet, cette thérapie nécessite pour constater une efficacité une pratique régulière et répétée des exercices mis en place. Il est recommandé d'enregistrer les tics au fur et à mesure de la thérapie pour pouvoir observer une évolution.

Après avoir énuméré les tics que présente le patient, ce dernier avec le psychologue et ses proches déterminent quel est le tic qui sera traité en premier. Il s'agit du tic le plus inconfortable pour lui. Le patient doit décrire ce tic s'il est notamment précédé d'une sensation prémonitoire, les muscles qu'il sollicite... Cette première étape est la prise de conscience du tic par le patient. Puis, ils développent ensemble une réponse compétitive à ce tic et le patient devra l'écrire sur son cahier. Une fois la session terminée, le psychologue donne au patient l'objectif de refaire cet exercice chez lui. Lors de la session suivante, une révision est faite et un système de récompense peut être instauré notamment chez les enfants afin de les encourager à poursuivre leurs efforts à développer des réponses compétitives.

Lorsque la thérapie HRT touche à sa fin, le psychologue constate ou non une amélioration des tics exprimée en pourcentage. Si l'amélioration est inférieure à 50% ou qu'elle soit comprise entre 50 à 80% le patient continue la thérapie. Si le patient présente une réduction suffisante des tics, il faut l'encourager à poursuivre ses efforts en maintenant les exercices afin d'éviter une éventuelle rechute (46).

2.1.1.2 La thérapie ERP (Exposure with Response Prevention)

La thérapie par exposition avec prévention de la réponse est une deuxième option de thérapie cognitivo-comportementale qui est principalement utilisée dans la prise en charge des troubles obsessionnels-compulsifs : il s'agit du traitement gold-standard. Elle peut aussi être utilisée dans le syndrome de Gilles de la Tourette.

Cette thérapie consiste à exposer de façon progressive le patient à la sensation prémonitoire au tic via des situations anxiogènes et d'évaluer sa capacité à résister à sa réalisation le plus longtemps possible. L'objectif de cette approche est de reconnaître les sensations prémonitoires puis de réduire la fréquence et l'intensité des tics. Elle permet donc d'avoir un contrôle sur la pathologie en traitant tous les tics en même temps contrairement à la thérapie HRT qui traite un tic à la fois.

Dans le cadre de la prise en charge du SGT, la thérapie ERP est réalisée en 10-12 sessions et se décompose en plusieurs étapes :

- Première étape : le psychologue recense et évalue les tics avec les sensations prémonitoires associées
- Deuxième étape : le patient apprend à reconnaître les sensations prémonitoires et à comprendre le lien entre ces sensations et les tics. Il s'agit d'une étape de sensibilisation réalisée à l'aide d'outils comme l'échelle PUTS (Premonitory Urge for Tics Scale). Cette échelle d'auto-évaluation permet d'appréhender auprès des patients l'intensité et la fréquence des sensations prémonitoires qui précèdent les tics afin d'améliorer leur gestion et ajuster la prise en charge thérapeutique.
- Troisième étape : le patient est exposé progressivement aux sensations prémonitoires des tics.
- Quatrième étape : le patient réalise des techniques pour résister à l'envie de produire le tic ce qui renforce sa capacité à tolérer l'inconfort. Il s'agit de l'étape de prévention de la réponse.

Les séances durent en moyenne une heure mais elles peuvent s'avérer éprouvante pour le patient puisque cette thérapie le contraint à contrôler l'envie irrésistible d'exécuter le tic sans adopter de réponse compétitive comme avec la thérapie HRT.

À force, l'intensité des sensations prémonitoires atteindra son pic maximal. Par un processus d'accoutumance, nous pourrions constater une diminution du pic au fil du temps entraînant une baisse générale des sensations prémonitoires.

Elle nécessite par conséquent de la détermination et de la pratique une fois les séances terminées, un suivi est également proposé selon les résultats des patients. Elle est préférentiellement indiquée chez les patients qui présentent plusieurs tics.

2.1.1.3 La thérapie CBIT (*Comprehensive Behavioural Intervention for Tics*)

La thérapie CBIT est recommandée par les guidelines de l'AAN (American Academy of Neurology) et par l'ESSTS (European Society for the Study of Tourette Syndrome) comme le traitement de référence dans le cadre d'une prise en charge initiale des tics (47). Cette technique conçue en 2008 aurait permis de réduire de 26 à 31% les tics selon l'échelle YGTSS (12). Elle est menée par des psychologues ou psychiatres formés et s'articule généralement en 8 séances sur 10 semaines (48). Comme la thérapie HRT, elle traite un tic à la fois.

Il s'agit d'une version améliorée de la thérapie HRT mais elle inclut également des techniques de relaxation, d'auto-récompense et de contrôle cognitif.

La thérapie CBIT vise à apprendre aux patients à gérer leurs tics par une sensibilisation à ces derniers puis par le développement de réponses antagonistes dès lors que le patient ressent une sensation prémonitoire aux tics à l'instar de la thérapie HRT.

De plus, cette approche implique des interventions fonctionnelles afin d'éviter toutes situations ou stimuli exacerbant les tics. Des changements dans leur quotidien peuvent alors être mis en place accompagnés par des techniques de relaxation (respiration diaphragmatique profonde et relaxation musculaire notamment).

Cette thérapie est donc basée sur trois principales notions (49):

- 1) Prise de conscience des tics
- 2) Développement de réponses compétitives aux tics
- 3) Interventions fonctionnelles et techniques de relaxation

Un groupe de psychologues experts en pédopsychiatrie ont permis de fonder cette thérapie cognitivo-comportementale. Parmi eux, le Dr. Douglas W. Woods représente à lui seul 20 ans de recherches sur le SGT et notamment sur la thérapie CBIT.

En 2008, il réalise avec ses confrères un essai contrôlé randomisé en aveugle à ce sujet avec 126 jeunes (enfants et adolescents) âgés de 9 à 17 ans recrutés entre décembre 2004 et mai 2007 (50). Cette étude multicentrique avait pour objectif d'évaluer si la thérapie CBIT était plus bénéfique que les thérapies de soutien et de psychoéducation. Pour ce faire, ils ont mené cette étude en 2 temps. La première phase a duré 10 semaines et durant cette période, les enfants ont pu soit bénéficier de la thérapie CBIT (8 sessions au total) soit d'une thérapie psychoéducative et de soutien. Puis, lors de la phase 2, les chercheurs ont pu observer pendant 6 mois si les patients étaient plus répondeurs à l'une des 2 thérapies. Enfin, une évaluation a été effectuée 3 mois puis 6 mois après afin d'évaluer la durabilité de cette réponse.

Il a été constaté une réduction du score YGTSS de 7,6 points dans le groupe de patients traités par la thérapie CBIT contre une réduction de 3,5 points dans le groupe de patients traités par la thérapie de psychoéducation/soutien. Autrement dit, 52,5% des patients participant à la thérapie CBIT ont été classés comme répondeurs sur l'échelle CGI-I (Clinical Global Impression-Improvement) contre 18,5% des participants à la thérapie de psychoéducation/soutien. De plus, ces résultats sont également observables dans la durée : 87% des personnes ayant répondu à la TCC ont pu continuer d'en bénéficier 6 mois après cette étude et noter un maintien de la réduction de leurs tics.

La même étude a été menée chez 122 adultes atteints du SGT, en comparant la thérapie CBIT à la thérapie de psychoéducation/soutien, Wilhelm et al. ont observé en 2012 une meilleure

réduction (38%) des tics chez les adultes du groupe CBIT contre 6,8% chez les adultes du groupe de la thérapie psychoéducative et de soutien (51). D'autres études plus récentes ont par la suite appuyé ces résultats qui font de la thérapie CBIT, la thérapie de 1^{ère} intention non pharmacologique chez les enfants, adolescents et adultes. Dr. Douglas W.Woods réalise des conférences pédagogiques qui illustrent le principe de cette thérapie (52).

D'un point de vue pratique, la thérapie CBIT et la thérapie HRT sont perçues comme une même thérapie puisque la thérapie CBIT englobe la thérapie HRT. En France, nous distinguons alors deux thérapies : la thérapie CBIT/HRT et la thérapie ERP.

En résumé, les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) sont des approches personnalisées avec des objectifs différents. Elles sont adaptées aux besoins des patients et de leur entourage afin de ne plus subir leur pathologie : ils sont alors acteurs de leur santé. En effet, ces thérapies assurent une meilleure compréhension du SGT et un meilleur contrôle sur les tics sans effets indésirables d'ordre iatrogène.

Toutefois, nous pouvons relever certaines limites comme notamment l'âge des patients. Les enfants de moins de 10 ans ne peuvent pas réellement participer à ces techniques puisqu'elles nécessitent une certaine conscience des sensations prémonitoires et des tics. Elles requièrent également des professionnels disponibles avec des formations spécialisées.

De plus, nous devons aborder un aspect important pour les parents et proches des patients : le prix et le remboursement de ces TCC. En France, elles peuvent être partiellement remboursées pour le traitement du SGT sous certaines conditions :

- Si les consultations sont réalisées par un psychiatre libéral conventionné, elles sont partiellement remboursées par la Sécurité Sociale à hauteur d'environ 70% du tarif de base. En hôpital public, ces séances sont remboursées dans le cadre d'une prise en charge multidisciplinaire.
- Si les consultations sont réalisées par un psychologue, elles ne sont pas remboursées par la Sécurité Sociale sauf dans certains cas particuliers (maisons de santé ou sous prescription médicale dans le cadre d'un protocole de soins à l'hôpital).

Concernant les mutuelles et complémentaires santé, selon le contrat souscrit, elles permettent un remboursement partiel voir total.

Enfin, ces thérapies ne sont pas adaptées pour les patients présentant des tics sévères.

Le tableau 3 met en exergue les avantages et inconvénients des TCC proposées actuellement pour le SGT.

Tableau 3 : Avantages et inconvénients des différentes thérapies cognitivo-comportementales

Thérapies cognitivo-comportementales	Avantages	Inconvénients
Thérapie HRT <i>(Habit Reversal Training)</i>	• Améliore le contrôle volontaire des tics • Réduction significative des tics • Approche structurée	• Pratique régulière requise • Moins adapté pour les patients avec tics complexes ou nombreux • Motivation importante requise
Thérapie ERP <i>(Exposure and Response Prevention)</i>	• Réduit les tics et l'anxiété associée • Efficace pour les TOC • Tolérance des sensations prémonitoires • Effet durable	• Éprouvant pour les patients (exposition progressive et intense) • Technique chronophage • Motivation importante requise
Thérapie CBIT <i>(Comprehensive Behavioral Intervention for Tics)</i>	• Technique reconnue efficace – 1^{ère} intention (réduction significative des tics) • Approche complète avec gestion du stress • Stratégie de soutien psychoéducatif	• Technique chronophage • Formation spécialisée des professionnels requise

À la suite de la crise liée au COVID-19, il existe de plus en plus de téléconsultations de TCC facilitant ainsi leur accès pour tous. Des logiciels informatiques sont également en cours de validation à l'échelle internationale : BT-Tics, ONLINE Tics, TicHelper, BipTic afin d'en faire bénéficier le plus de patients mais à notre connaissance, il n'en existe pas encore d'équivalent en français.

2.1.2 Les médecines alternatives

Certains patients préfèrent s'orienter vers des thérapies alternatives, ces dernières étant de plus en plus attrayantes par leur approche dite holistique (53).

Ces thérapies alternatives sont plus accessibles que les thérapies cognitivo-comportementales (TCC) pour les familles de patients d'un point de vue financier mais également d'un point de vue pratique. En effet, il existe peu de professionnels de santé formés aux TCC ce qui peut ralentir la démarche de soins des patients.

Généralement, les patients l'utilisent en complément de la médecine conventionnelle (traitements pharmacologiques). D'après une étude, 56% des patients atteints du SGT ayant eu recours aux thérapies alternatives ont constaté une amélioration de leurs symptômes (52) (54).

Les patients se sont particulièrement tournés vers des compléments alimentaires et complexes vitaminés, le yoga, l'acupuncture, l'hypnose, l'aromathérapie, la naturothérapie, l'homéopathie, la musicothérapie...

Il est important d'interroger les patients à ce sujet puisque cette même étude révèle que la plupart des patients ayant recours à ces pratiques n'en informent pas leurs professionnels de santé ou les informent après leur utilisation.

Ces thérapies souvent décrites comme plus « naturelles » ne sont cependant pas sans risques. À titre d'exemple, certains patients pourraient se tourner vers des compléments alimentaires de Ginkgo Biloba. Arbre originaire d'Asie très apprécié pour ses nombreux bienfaits, ses feuilles constituent la drogue principale. Ses indications traditionnelles sont les troubles de la circulation sanguine, la mémoire et concentration. Toutefois, aucune preuve scientifique robuste ne confirme cet effet neuroprotecteur. En revanche, il est prouvé que le Ginkgo Biloba peut interagir avec d'autres traitements que pourraient prendre les patients comme notamment l'aspirine, anti-agrégant plaquettaire pouvant induire un risque de saignement majoré (55).

Nous présenterons deux médecines alternatives qui ont été documentées dans la littérature médicale : l'acupuncture et la gastrodine.

2.1.2.1 *L'acupuncture*

L'acupuncture est une thérapie issue de la médecine traditionnelle chinoise. Elle stimule des points spécifiques de l'organisme par l'introduction de fines aiguilles dans la peau et les tissus. Cette stimulation modifierait le flux de qi (qui se traduit par la force de la vie dans l'organisme). Selon la médecine traditionnelle chinoise, la maladie serait la conséquence d'une perturbation du flux de qi dans les méridiens (qui sont les voies où circulent l'énergie). Dès lors, stimuler ces points permettrait de regagner un équilibre. Elle est principalement utilisée pour soulager la douleur mais il semblerait qu'elle ait un effet bénéfique sur la fonction cérébrale et réduirait les tics. Pour cela, un des points d'acupuncture souvent utilisé est le Baihui situé sur le vortex.

D'après une revue systématique chinoise incluant 6 essais randomisés, l'acupuncture n'a pas significativement montré une amélioration des tics comparé à un traitement occidental (conventionnel) en se basant sur l'échelle YGTSS (56). Toutefois, d'autres études ont été menées et il semblerait qu'elle soit bénéfique en thérapie adjuvante pour améliorer l'effet des thérapies standards sur le SGT. En effet, la combinaison des deux diminue le score de sévérité des tics objectivé sur l'échelle YGTSS. Les chercheurs nuancent en citant les limites de cette étude en commençant par évoquer un manque de puissance : la taille des échantillons est faible, la présence de biais de mesure dans les essais car il n'y a pas de mise en aveugle, les bases de données ne sont qu'en anglais ou chinois et la qualité de vie n'a pas été exprimée. De plus, l'acupuncture ne semble pas être approprié chez les enfants du fait qu'il s'agisse d'une méthode invasive nécessitant une position fixe prolongée.

Cependant, il existe une variante de l'acupuncture appelé la plum-blossom needle therapy qui est moins douloureuse. Récemment, une étude case report en Chine a mis en évidence les effets de cette thérapie sur un jeune patient de 11 ans qui l'a expérimenté pendant 8 semaines. Une réduction des tics a été observée avec l'échelle YGTSS, une réduction de 4,6 points comparativement à la médecine occidentale (57).

2.1.2.2 La gastrodine

La gastrodine (notée Gas) est une substance extraite d'une plante médicinale chinoise de la famille des orchidées, *Gastrodia elata*. Cette plante, plus particulièrement son rhizome, a été largement utilisée pour ses propriétés neuroprotectrices, sédatives et anti-convulsivantes dans la médecine traditionnelle.

Elle aurait un effet thérapeutique dans le syndrome de Gilles de la Tourette en modulant les transmissions dopaminergiques. En effet, une étude menée par Wang et al. (58) publiée en 2021 met en évidence l'effet de la gastrodine sur le SNC de rongeurs : elle diminue la densité et la distribution des récepteurs dopaminergiques D2 tout en augmentant la distribution des transporteurs dopaminergiques dans les ganglions de la base (Figure 9).

Les chercheurs ont réalisé l'étude sur 24 rongeurs mâles appartenant à 4 sous- groupes comprenant chacun 6 rats :

- Un groupe témoin (a)
- Un groupe expérimental modèle (injection d'IDPN = 3,3'-iminodipropionitrile, molécule neurotoxique provoquant des tics) (b)
- Un groupe expérimental (injection d'IDPN puis traité par halopéridol) (c)
- Un groupe expérimental (injection d'IDPN puis traité par gastrodine) (d)

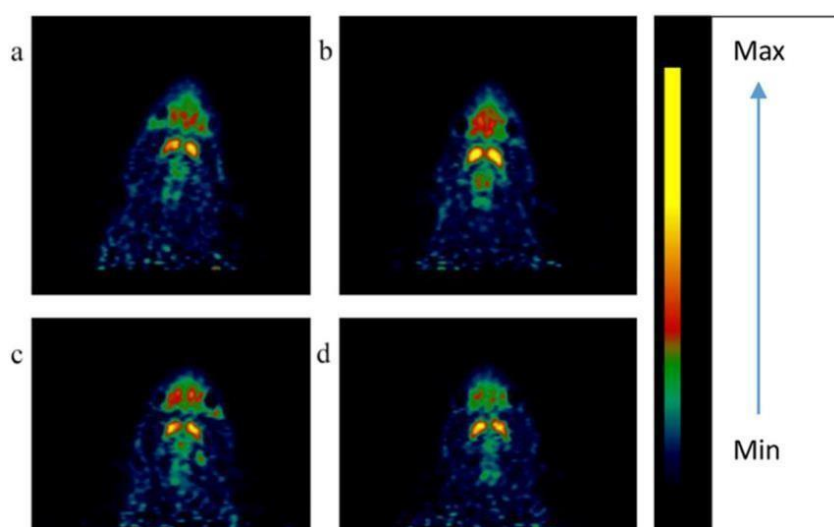


Figure 9 : Récepteurs dopaminergiques D2 des ganglions de la base chez des rats par imagerie TEP (Tomographie à Émission de Positons)

Une étude randomisée menée par Long et al. (59) publiée en 2019 analyse l'effet de la gastrodine sur 50 rats mâles répartis en 5 groupes comprenant chacun 10 rats. Les chercheurs injectent par voie intra-péritonéale de la solution saline aux rats du groupe témoin et ont effectué une injection de 3,3'-iminodipropionitrile (IDPN), neurotoxique, dans les 4 autres groupes afin de déclencher des tics moteurs similaires au SGT. Ces 4 groupes se distinguent en un groupe modèle noté TS (sans traitement), un groupe traité par tiapride (antipsychotique) et deux groupes traités par gastrodine (50 mg/kg et 100 mg/kg) à raison d'une fois par jour pendant 28 jours.

Un des critères d'évaluation de l'effet de la gastrodine est la présence de stéréotypies objectivé par le score de stéréotypies. Les stéréotypies sont des mouvements involontaires retrouvés dans

le SGT mais qui diffèrent légèrement des tics par leur rythmicité.

L'histogramme illustre les résultats : nous pouvons constater que les rats du groupe contrôle n'ont pas de stéréotypie (score = 0) ce qui est normal puisqu'ils n'ont reçu qu'une solution saline.

Le groupe modèle (noté TS) a eu une injection de neurotoxique mais sans traitement ce qui explique leur score très élevé de stéréotypies comparé aux autres groupes.

Le groupe de rats qui a subi une injection de neurotoxique puis traité par tiapride présente un score nettement plus faible : le tiapride réduit significativement le score de stéréotypies par rapport au groupe modèle ($p < 0,01$).

Concernant la gastrodine, nous pouvons relever qu'elle diminue le score de stéréotypies quel que soit son dosage comparé au groupe modèle TS. Toutefois, les scores de stéréotypie des deux groupes traités par la gastrodine restent supérieurs à celui traité par tiapride.

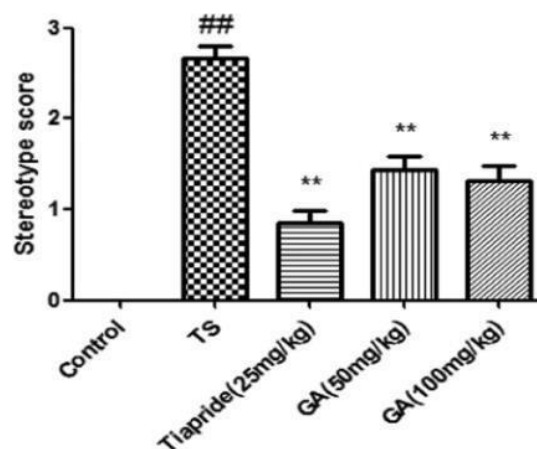


Figure 10 : Effet de la gastrodine sur le score de stéréotypies chez des rats présentant des tics ($p < 0,01$) d'après Long et al. 2019

Cependant, ces études ne sont qu'au stade pré-clinique puisqu'elles sont menées chez des rongeurs. De plus, elles manquent de puissance et ne sont pour le moment réalisées qu'en Chine.

Par conséquent, ces données ne peuvent pas être extrapolées chez l'homme, des essais cliniques doivent être menés pour réellement considérer la gastrodine comme une médecine alternative pour le SGT.

2.2 Traitements pharmacologiques

D'après les recommandations, les traitements pharmacologiques viennent en seconde ligne ou directement lorsque les tics sont trop complexes pour être traités par TCC ou combinés à une TCC.

La prise en charge pharmacologique se doit d'être ajustée individuellement afin d'assurer qu'elle soit la plus optimale pour chaque patient. Elle permet d'apprécier des résultats en quelques jours tandis qu'avec une thérapie cognitivo-comportementale, ils ne sont observés qu'au bout de quelques semaines. De ce fait, il s'agit d'une option thérapeutique appropriée en cas de tics sévères nécessitant une prise en charge rapide et efficace.

Toutefois, il n'existe pas de traitement curatif, par conséquent, l'objectif principal sera de réduire la fréquence et l'intensité des tics afin d'améliorer la qualité de vie des patients.

Les objectifs fixés avec les patients doivent être réalistes ; nous visons une réduction des tics à 30-50% (13). Si l'objectif est surestimé, une auto- et surmédication est souvent observée.

Nous étudierons les classes thérapeutiques suivantes : les antipsychotiques, les antiépileptiques, agonistes des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques, toxine botulique mais également le cannabis médical et l'écopipam.

2.2.1 Antipsychotiques

Les antipsychotiques (AP) sont actuellement la classe thérapeutique de première intention dans la prise en charge pharmacologique du syndrome de Gilles de la Tourette (mais également certains des troubles associés) en raison de leur mécanisme d'action commun.

Pour rappel, le syndrome est lié à une hyperactivation des boucles cortico-striato-thalamo-corticales d'origine dopaminergique. Ces antipsychotiques vont agir comme antagonistes des récepteurs dopaminergiques D2 au sein des noyaux gris centraux et vont donc diminuer cette hyperactivation responsable des tics.

Il existe 2 générations d'antipsychotiques :

- les antipsychotiques de 1^{ère} génération (dits typiques/classiques)
- les antipsychotiques de 2^{ème} génération (dits atypiques)

Les antipsychotiques de 2^{ème} génération ont un mécanisme d'action supplémentaire. En plus de bloquer les récepteurs dopaminergiques D2, ils vont moduler le système sérotoninergique en bloquant les récepteurs 5HT2-A et vont ainsi jouer un rôle bénéfique dans les troubles associés au SGT comme l'anxiété, la dépression et les troubles du comportement comme l'impulsivité. Ces derniers sont plus largement utilisés, ils se distinguent des antipsychotiques de 1^{ère} génération puisqu'ils entraînent moins d'effets indésirables extrapyramidaux grâce à leur meilleure sélectivité des récepteurs.

Les antipsychotiques de 1^{ère} génération ont tendance à induire plus de troubles extrapyramidaux tandis que les antipsychotiques de 2^{ème} génération vont plutôt entraîner des troubles métaboliques (31).

Les antipsychotiques possèdent plusieurs indications dont la principale étant les psychoses chroniques comme la schizophrénie, mais ils interviennent également dans la prise en charge des psychoses aiguës comme les accès maniaques et dans le cadre des troubles du mouvement comme le syndrome de Gilles de la Tourette ou encore la chorée de Huntington.

Dans le cadre du SGT, ils sont aussi bien utilisés chez les enfants que chez les adultes.

Le premier antipsychotique utilisé pour le SGT a été découvert dans les années 50 : il s'agit de l'halopéridol.

Une autre molécule indiquée dans le SGT a été découverte 30 ans plus tard : l'aripiprazole. Elle ne figure ni parmi les AP de 1^{ère} génération ni parmi les AP de 2^{ème} génération. Elle présente un mécanisme d'action différent : elle agit comme un agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2. Elle va donc se lier à ces récepteurs et induire une réponse mais celle-ci sera moins importante que la dopamine. De plus, elle est antagoniste des récepteurs 5HT2-A et agoniste partiel des récepteurs 5HT1-A ce qui la rend intéressante dans le cadre de la prise en charge des troubles associés au SGT comme pour les antipsychotiques de 2^{ème} génération. Certains articles la classifient alors comme un antipsychotique de 3^{ème} génération.

Nous aborderons les principales molécules utilisées chronologiquement en France d'après les recommandations européennes et le PNDS (Protocole National de Diagnostic et de Soins) du SGT de la HAS (Haute Autorité de Santé).

Tableau 4 : Antipsychotiques utilisés dans le traitement du syndrome de Gilles de la Tourette en France

AP de 1 ^{ère} génération = typiques	AP de 2 ^{ème} génération = atypiques	AP de 3 ^{ème} génération
Halopéridol Pimozide Tiapride	Risperidone	Aripiprazole

2.2.1.1 Halopéridol

L'halopéridol (HALDOL®) est un antipsychotique de 1^{ère} génération appartenant à la famille des butyrophénones. Il agit sur plusieurs systèmes : il bloque les récepteurs dopaminergiques D2 mais a également une action d'antagoniste de certains récepteurs muscariniques à l'acétylcholine et agit comme antagoniste des récepteurs α 1-adrénrgiques (31).

En France, cette molécule est disponible sous plusieurs formes galéniques : comprimés, solution buvable (gouttes), solution injectable (ampoule par voie intra-musculaire).

Cela permet d'adapter la prise selon les besoins du patient et permettre une meilleure observance.

Il existe également une forme à libération prolongée : le décanoate d'halopéridol (HALDOL DECANOAS®) : le patient reçoit 1 injection toutes les 3-4 semaines.

Cette forme permet de diminuer les prises et peut être intéressante pour les psychoses chroniques mais peu pratique dans le cadre du SGT où des ajustements posologiques sont souvent nécessaires.

L'halopéridol présente plusieurs indications chez les enfants, adolescents et chez les adultes (60).

En effet, chez les enfants et adolescents : il peut être utilisé dans la prise en charge de la schizophrénie, du syndrome de Gilles de la Tourette avec des tics sévères ou encore parfois dans l'agressivité de patients atteints d'autisme.

Chez les adultes : il peut être prescrit pour la prise en charge de psychoses aiguës (accès maniaques dans les troubles bipolaires) mais aussi pour traiter des psychoses chroniques (schizophrénie, trouble délirant). Il est également indiqué pour d'autres pathologies comme la chorée de Huntington et le SGT pour des patients présentant des tics sévères.

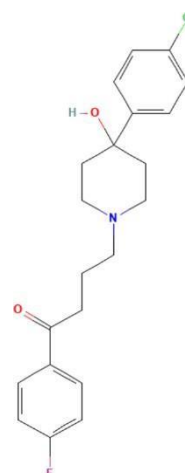
D'après le CRAT (Centre de Référence des Agents Tératogènes), l'halopéridol peut être utilisé

pendant la grossesse à de faibles doses bien que les antipsychotiques atypiques soient mieux connus (61). Il est le seul antipsychotique de 1^{ère} génération qui peut être prescrit chez la femme enceinte présentant des tics sévères. Quant à l'allaitement, il est considéré envisageable en pratique si la dose d'halopéridol ne dépasse pas 10 mg/jour (62).

Dans le traitement du syndrome de Gilles de la Tourette, la littérature lui détermine une efficacité modérée bien qu'elle ait été la première molécule utilisée pour cette indication. En effet, dans les années 80, un essai clinique randomisé en double-aveugle a comparé l'halopéridol et le pimozide avec un placebo. Cette étude a montré que l'halopéridol et le pimozide étaient plus efficaces dans la réduction des tics que le placebo avec une légère meilleure efficacité avec l'halopéridol (63).

D'après l'ESSTS, il est plutôt utilisé chez les adultes tandis que chez les enfants, les cliniciens préfèrent prescrire le tiapride dans la classe des antipsychotiques de 1^{ère} génération (31). En effet, en raison de ses nombreux effets indésirables, l'halopéridol est passé ces 30 dernières années de molécule de 1^{ère} intention à une molécule utilisée pour des patients présentant des tics sévères et réfractaires à d'autres options thérapeutiques.

Structure chimique de l'halopéridol (issue de PubChem) :



Propriétés pharmacocinétiques de l'halopéridol (64) :

Nous considérons ici la voie orale (notée VO) et la voie intra-musculaire (notée IM).

Absorption	- Bonne biodisponibilité par <u>voie orale</u> (60-70%) Effet de premier passage hépatique - C_{max} VO : 2-6h après administration - Absorption rapide et totale par <u>voie intra-musculaire</u> - C_{max} IM : 30 min après administration - Pas d'interaction alimentaire
Distribution	- Hautement lipophile - Liaison aux protéines plasmatiques
Métabolisme	Fort métabolisme hépatique par le CYP450 (Principalement CYP 2D6 ++ et CYP 3A4)
Élimination	- Mixte mais à prédominance rénale - Voie VO : T_½ : 14,5 – 36h - Voie IM : T_½ ~ 20 h

Au vu des paramètres pharmacocinétiques, une adaptation posologique est nécessaire chez l'insuffisant hépatique et possiblement chez l'insuffisant rénal. Ce point de vigilance s'applique également aux autres antipsychotiques mentionnés.

Le PNDS du SGT recommande une posologie de 0,25 à 0,5 mg/j en initiation de traitement puis une posologie de 1 à 4 mg/j.

Il est à noter que l'halopéridol comme les autres antipsychotiques indiqués dans le SGT sont utilisés à des doses plus faibles que la prise en charge de psychoses chroniques.

Les effets indésirables de l'halopéridol sont principalement les troubles extra-pyramidaux (tremblements, rigidité, dyskinésies), l'hyperprolactinémie mais aussi la sédation, des insomnies, un allongement du QT et une prise de poids. Bien que rare, il est également important de considérer le risque de syndrome malin des neuroleptiques qui engage le pronostic vital.

Une surveillance clinico-biologique est primordiale à l'initiation du traitement mais aussi pendant et après le traitement. En effet, un suivi cardiologique doit être fait avant et après le traitement. Il consiste à effectuer un ECG (électrocardiogramme) avec mesure de l'intervalle QT mais également à surveiller la pression artérielle puisque l'halopéridol possède un effet adrénolytique donc hypotenseur. Cela est d'autant plus important en cas d'antécédents cardiovasculaires dans la famille ou lors d'une co-prescription de médicaments allongeant le QT ou de médicaments torsadogènes.

Un bilan sanguin doit être réalisé afin de surveiller l'hyperprolactinémie et rechercher cliniquement les signes endocriniens associés (gynécomastie, galactorrhée, aménorrhée).

Il est très important d'être vigilant devant tout signe de fièvre, de confusion, de rigidité musculaire et de tachycardie pouvant être évocateurs du syndrome malin des neuroleptiques. Ce syndrome est souvent associé à la prise d'antipsychotiques et nécessite une intervention médicale rapide. Le patient doit se rendre aux urgences s'il souffre d'un ou de la combinaison de ces symptômes.

Par conséquent, lors de l'instauration de l'halopéridol puis lors de sa délivrance, les médecins et pharmaciens d'officine doivent prévenir les patients de ces effets indésirables et de la conduite à tenir pour chacun. Il est important de véhiculer un message d'urgence en cas de syndrome malin des neuroleptiques.

Comme pour tous les antipsychotiques, il est prescrit à la plus petite dose efficace possible afin de limiter au mieux les effets indésirables. Son administration est progressive et son arrêt également afin d'éviter un risque de dyskinésie de sevrage.

En considérant la chronopharmacologie, l'halopéridol est souvent pris le soir ou avant le coucher afin de limiter la sédation diurne. Il est conseillé de le prendre à une heure fixe afin de maintenir un niveau constant dans le sang et d'éviter tout oubli.

Il peut se prendre avec ou sans nourriture. La prise d'alcool est cependant déconseillée puisqu'elle pourrait potentialiser l'effet sédatif ou occasionner une dépression respiratoire. De plus, pour les fumeurs, la nicotine interagit avec l'halopéridol en tant qu'inducteur enzymatique du CYP450. Les fumeurs présentent une concentration plasmatique plus faible que les non-fumeurs. Le dosage doit donc être adapté en prescrivant des doses plus fortes chez les fumeurs pour qu'ils puissent bénéficier du même effet thérapeutique que les non-fumeurs (65). De ce fait, une surveillance du tabagisme est à réaliser en particulier chez les patients qui commencent à fumer ou lorsqu'ils décident d'arrêter de fumer.

Il est déconseillé de consommer du pamplemousse, inhibiteur enzymatique qui va augmenter le métabolisme et conduire à un sous-dosage donc à une perte d'efficacité ou encore du

millepertuis qui est un inducteur enzymatique ralentissant le métabolisme de l'halopéridol ce qui peut conduire à un surdosage. De plus, certaines molécules indiquées dans la dépression comme la fluoxétine et la paroxétine sont des inhibiteurs du CYP2D6 qui peuvent interagir avec l'halopéridol à l'instar du millepertuis. Il faut par conséquent ajuster la posologie.

Si le patient présente des difficultés de déglutition et qu'il lui est prescrit des comprimés, il peut les couper en 2 mais ne doit pas les écraser (66). Dans ce cas, il est tout de même préférable de discuter d'une alternative avec le prescripteur en suggérant notamment la solution buvable disponible (dosage de 2 mg/mL).

2.2.1.2 Pimozide

Le pimozide (ORAP®) est un antipsychotique de 1^{ère} génération appartenant à la famille des diphénylbutylpipéridines. Il est antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 et bloque les canaux calciques de type L au niveau des cardiomyocytes. Cet effet réduit l'excitabilité cardiaque en allongeant le temps de repolarisation qui se traduit par un allongement de l'intervalle QT.

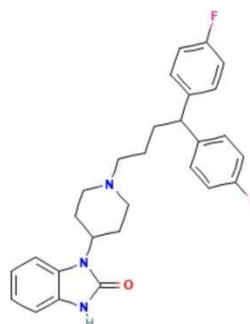
En France, cette molécule est disponible sous la forme de comprimés et à deux dosages différents : 1 mg et 4 mg.

Il présente les mêmes indications que l'halopéridol et est indiqué dans le syndrome de Gilles de la Tourette pour les tics sévères et réfractaires à d'autres molécules.

Actuellement, les données concernant son utilisation chez la femme enceinte et lors de l'allaitement sont limitées.

Dans la littérature, cette molécule est décrite comme l'halopéridol : elle présente des preuves modérées dans le SGT. En effet, elles ont été les plus utilisées autrefois mais au vu de leurs effets indésirables, elles ne sont désormais utilisées que pour les cas sévères chez les enfants, adolescents et adultes.

Structure chimique du pimozide (issue de PubChem) :



Paramètres pharmacocinétiques du pimozide (67):

Absorption	- Bonne absorption digestive (~60%) - Effet de premier passage hépatique - C_{max} : 6-8h après administration
Distribution	- Hautement liposoluble - Forte liaison aux protéines plasmatiques
Métabolisme	Hépatique par le CYP450
Élimination	- Élimination mixte et lente - Urinaire et fécale - T_½ longue variant de 50 à 100h

D'après le PNDS, la posologie du pimozide est à l'instauration du traitement de 0,5 - 1,0 mg/jour puis à doses thérapeutiques de 2 – 8 mg/jour.

Les effets indésirables du pimozide sont les mêmes que l'halopéridol à savoir : des troubles extrapyramidaux, sédation, prise de poids, allongement du QT. Le pimozide donne moins de troubles extrapyramidaux que l'halopéridol par sa longue demi-vie mais il allonge plus le QT. Cette molécule peut fréquemment occasionner de l'hyperhidrose. Le syndrome malin des neuroleptiques est également à prendre en compte.

Par conséquent, la surveillance clinico-biologique est la même avec un renforcement de la surveillance cardiaque. Un ECG devra être réalisé avant l'initiation du traitement puis par la suite périodiquement afin de suivre l'intervalle QT. La kaliémie est également à surveiller.

De plus, il est prescrit à la plus petite dose efficace possible afin de limiter au mieux les effets indésirables. Son administration est progressive et son arrêt également afin d'éviter un risque de dyskinésie de sevrage.

En considérant la chronopharmacologie, le pimozide est pris le soir ou avant le coucher afin de limiter la sédation diurne. Il est conseillé de le prendre à une heure fixe afin de maintenir un niveau constant dans le sang et d'éviter tout oubli.

Il peut se prendre avec ou sans nourriture. La prise d'alcool est cependant déconseillée puisqu'elle pourrait potentialiser l'effet sédatif ou occasionner une dépression respiratoire. De plus, pour les fumeurs, le dosage doit donc être adapté comme l'halopéridol.

Le métabolisme du pimozide est hépatique par le CYP450, il présente alors les mêmes précautions que l'halopéridol : le pamplemousse et le millepertuis sont déconseillés.

Son utilisation est contre-indiquée chez les patients présentant des antécédents cardiovasculaires familiaux ou personnels mais aussi en cas de co-prescription avec des médicaments torsadogènes comme l'escitalopram, le citalopram, l'hydroxyzine...

2.2.1.3 *Tiapride*

Le tiapride (TIAPRIDAL®) est un antipsychotique de 1^{ère} génération appartenant à la famille des benzamides. Il est antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2 et D3. Un effet anxiolytique a été rapporté pour cette molécule.

En France, elle est disponible sous la forme de comprimés sécables (ou non) au dosage de 100 mg, sous la forme de solution buvable au dosage de 130 mg/mL et sous la forme d'ampoules au dosage de 100 mg/2 mL. Cette dernière forme galénique n'est pas utilisée dans le SGT.

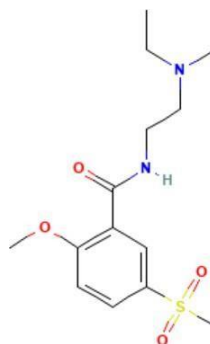
Le tiapride est indiqué chez l'adulte dans : le sevrage alcoolique, l'agitation et l'agressivité, le syndrome de Gilles de la Tourette. Chez les enfants, il est prescrit pour des troubles du comportement également et pour le syndrome de Gilles de la Tourette.

Actuellement, les données concernant son utilisation chez la femme enceinte et lors de l'allaitement sont limitées.

En Europe, le tiapride est particulièrement utilisé en Allemagne bien qu'il n'existe peu d'études sur son efficacité sur les tics.

D'après l'ESSTS, il est considéré comme l'antipsychotique de 1^{ère} génération de choix chez les enfants. En effet, il possède une action antipsychotique faible donc il occasionne peu de troubles extrapyramidaux et donc mieux toléré.

Structure chimique du tiapride (issue de PubChem) :



Paramètres pharmacocinétiques du tiapride :

Absorption	• Biodisponibilité : 75% • Modifiée par l'alimentation • Cmax : 1-2h après l'administration
Distribution	• Faible voir négligeable liaison aux protéines plasmatiques
Métabolisme	• Hépatique • Négligeable
Élimination	• Rénale avec 70% du tiapride sous forme inchangée • T_{1/2} : 3-4h

Selon le PNDS, le tiapride est instauré à des doses de 50-150 mg puis à des doses thérapeutiques de 150-500 mg/jour.

Les principaux effets indésirables du tiapride sont : les vertiges, les nausées, sédation mais il présente moins de troubles extrapyramidaux que les autres antipsychotiques typiques.

Une surveillance clinique est nécessaire, il est recommandé de réaliser un ECG comme tous les antipsychotiques. Un bilan sanguin est également important comme nous l'avons vu précédemment.

Il peut se prendre avec ou sans nourriture mais il est préférable de le prendre à jeun ou avec un léger repas pour éviter d'éventuelles interactions et perturber l'absorption. Cela permet de limiter les troubles digestifs comme les nausées. Le tiapride se prend en plusieurs prises durant la journée. Il est recommandé que la dernière prise se fasse le soir pour réduire le risque de sédation.

2.2.1.4 Rispéridone

La rispéridone (RISPERDAL®) est un antipsychotique de 2^{ème} génération dérivé du benzisoxazole. Elle est antagoniste des récepteurs dopaminergiques D₂ et des récepteurs sérotoninergiques 5-HT_{2A}, pour lesquels elle présente une forte affinité.

Toutefois, elle présente une affinité moindre pour les récepteurs dopaminergiques D₂, réduisant le risque de troubles extrapyramidaux et de dyskinésies tardives comparativement aux antipsychotiques typiques. Ils sont ainsi mieux tolérés chez les patients ce qui en fait la première ligne thérapeutique pharmacologique.

En France, elle est disponible sous la forme de comprimés sécables (de 0,5 à 4 mg), de comprimés orodispersibles (de 1 à 4 mg), sous forme de solution buvable (1 mg/mL) et sous forme injectable. Cette dernière ne sera pas abordée puisqu'elle ne figure pas dans la prise en charge du syndrome de Gilles de la Tourette.

La rispéridone est prescrite dans la prise en charge de la schizophrénie, des épisodes maniaques associés aux troubles bipolaires, des troubles du comportement chez les enfants, adolescents et adultes. Dans le cadre du syndrome de Gilles de la Tourette, cette molécule est destinée aux enfants et adolescents à partir de 6 ans mais aussi aux adultes qui présentent des tics sévères et invalidants.

Dans la littérature, l'étude réalisée par Scahill et al. en 2003 (68) a largement été citée pour déterminer l'efficacité et la sécurité de la rispéridone chez les enfants (dès 6 ans) et les adultes atteints de SGT.

Il s'agit d'une étude randomisée en double-aveugle comparant la rispéridone à un placebo chez 34 sujets pendant 8 semaines. Le critère de jugement est l'échelle YGTSS.

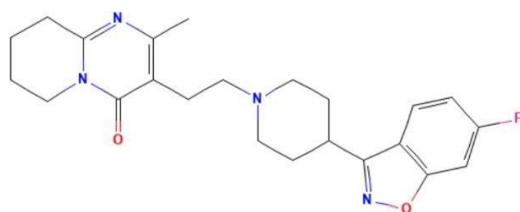
Après 8 semaines, 16 patients traités par de la rispéridone 2,5 mg ont montré une réduction de sévérité de tics de 32% contre 7% chez les 18 patients traités par placebo ($p=0,004$). Concernant les enfants, 12 traités par de la rispéridone ont montré une réduction de 36% contre 11% chez les 14 enfants traités par placebo ($p=0,004$)

Durant l'étude, il a été rapporté une prise de poids de 2,8 kg chez les patients traités par de la rispéridone contre aucune prise de poids chez les patients traités par placebo.

En résumé, la rispéridone a significativement réduit les tics par rapport au placebo, il s'agit d'une molécule intéressante aussi bien chez les enfants que chez les adultes. Toutefois, cette efficacité n'a été démontrée que pour un traitement de courte durée. Des études plus longues avec un effectif plus important doivent être menées pour s'assurer de la durabilité de cet effet.

De plus, une revue systématique publiée en 2018 (69) a évalué l'efficacité et la sécurité de 11 antipsychotiques (dont la rispéridone) dans le traitement du SGT. Elle se base sur l'analyse de 60 essais cliniques randomisés comptabilisant 4077 participants. La rispéridone ainsi que l'aripiprazole se sont avérés être plus efficaces dans la réduction des tics par rapport au placebo. En effet, ils ont pu observer une réduction de 20 à 30% de tics avec la rispéridone comparativement à un placebo. Il est également rapporté une meilleure tolérance à la rispéridone comparativement à l'halopéridol puisqu'elle présente moins de troubles extrapyramidaux.

Structure chimique de la rispéridone (issue de PubChem) :



Paramètres pharmacocinétiques de la rispéridone :

Absorption	• Biodisponibilité : 70% • Cmax : 1-2h après l'administration
Distribution	• Forte liaison aux protéines plasmatiques : 90% pour la rispéridone et ~ 77% pour son métabolite actif (9-hydroxyrispéridone)
Métabolisme	• Hépatique par le CYP450 (CYP2D6 ++)
Élimination	• Principalement rénale • T_{1/2} : 3h pour les métaboliseurs rapides et jusqu'à 20h pour les métaboliseurs lents

D'après le PNDS, la rispéridone est utilisée dans un premier temps à des doses de 0,5 mg à 2 mg par jour puis à doses thérapeutiques de 1 à 3 mg par jour.

Il faut être vigilant devant les inhibiteurs du CYP2D6 (comme la paroxétine et la fluoxétine) pouvant augmenter les concentrations de rispéridone et entraîner un surdosage de ce dernier. La concentration plasmatique en rispéridone peut également être modifiée vers un sous-dosage avec la carbamazépine et le millepertuis qui sont deux inducteurs enzymatiques.

Ses effets indésirables principaux sont les troubles métaboliques (dyslipidémie, risque de diabète de type 2), une augmentation de l'appétit, une prise de poids, sédation, troubles extrapyramidaux.

Comme tous les antipsychotiques, une vigilance est requise devant tout signe de fièvre, sueurs, rigidité musculaire évoquant un syndrome malin des neuroleptiques.

Nous remarquons en moyenne une augmentation pondérale de 2,8 kg avec la rispéridone.

De ce fait, chez les patients en surpoids ou atteint d'obésité, cette molécule n'est donc pas la plus prescrite, d'autres antipsychotiques sont alors envisageables.

Il est important de surveiller le poids et d'effectuer un bilan sanguin afin de contrôler la glycémie ainsi que les lipides (triglycérides et cholestérol).

Concernant sa prise, elle peut se prendre avec ou sans nourriture. Comme tout antipsychotique, il est déconseillé de consommer de l'alcool avec au risque de majorer la sédation. Afin de limiter cet effet sédatif, elle est souvent prescrite le soir.

2.2.1.5 Aripiprazole

L'aripiprazole (ABILIFY®) est un antipsychotique de 2^{ème} génération dérivé du benzisoxazole. Il agit comme agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2, agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A et antagoniste des récepteurs 5-HT2A.

Son mécanisme d'action le distinguant, il est parfois considéré comme un antipsychotique de 3^{ème} génération.

En effet, il présente une affinité moindre pour les récepteurs dopaminergiques D2 réduisant le risque de troubles extrapyramidaux et de dyskinésies tardives comparativement aux antipsychotiques typiques. Ces effets sont ainsi mieux tolérés chez les patients ce qui en fait la première ligne thérapeutique pharmacologique aussi bien chez les enfants que chez les adultes.

En France, cette molécule est disponible sous la forme de comprimés sécables (de 0,5 à 4 mg), de comprimés orodispersibles (de 1 à 4 mg), sous forme de solution buvable (1 mg/mL) et sous forme injectable. Cette dernière ne sera pas abordée puisqu'elle ne figure pas dans les recommandations de la prise en charge du syndrome de Gilles de la Tourette.

Les principales indications de l'aripiprazole la schizophrénie chez les adolescents et adultes mais également les troubles bipolaires de type 1 et le SGT.

Une étude de He et al. (70) publiée en 2024 recommande l'utilisation de la forme solution buvable chez les enfants de moins de 12 ans afin d'améliorer l'observance étant donné que les comprimés peuvent s'avérer compliqué pour la déglutition. Cet essai randomisé en double-aveugle compare l'aripiprazole en solution buvable à un placebo pendant 8 semaines chez des enfants et adolescents. Il a été constaté à la fin de cette étude que 86,4% des patients traités par aripiprazole ont montré une amélioration significative de leurs symptômes contre 56,6% de ceux traités par le placebo. Contrairement aux autres antipsychotiques, l'aripiprazole a présenté chez ces enfants et adolescents un meilleur profil avec une légère sédation et une absence d'élévation de la prolactine.

Les recommandations européennes du SGT par Roessner et al. publiées en 2022 ajoutent que l'aripiprazole aurait un effet positif sur des comorbidités tels que les TOC, la dépression et l'anxiété.

L'histogramme ci-dessous, extrait d'une étude par Gerasch et al (71) permet de l'illustrer avec l'évolution de ces comorbidités avant d'être traité par aripiprazole (en orange) et après être traité par aripiprazole (en jaune) chez 18 patients atteints (Figure 11).

Par exemple, avant le traitement, 50% des patients (soit 9 sur 18) présentaient des TOC associés à leur SGT puis une fois traités, plus que 27,8% des patients (soit 5 sur 18) en souffraient.

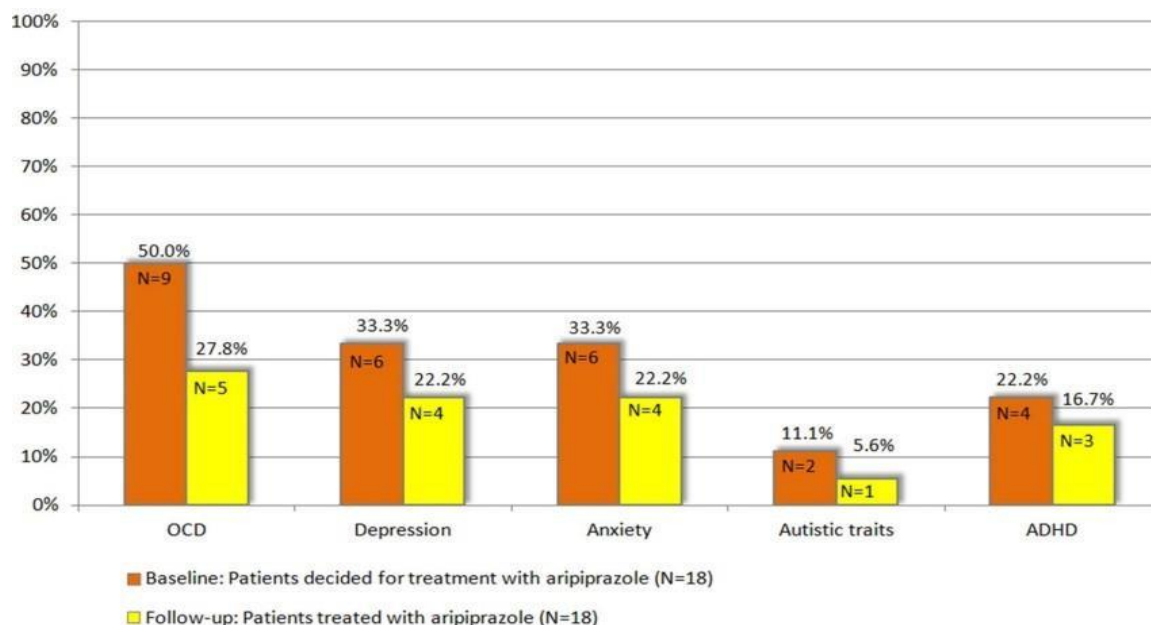


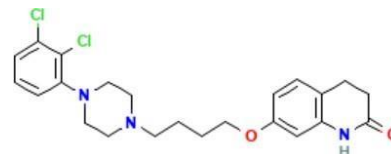
Figure 11 : Histogramme représentant l'évolution de comorbidités psychiatriques associées au SGT avant et après traitement par aripiprazole

Toujours selon ces recommandations européennes, cette molécule aurait un meilleur profil cardiovasculaire que les antipsychotiques de 1^{ère} génération comme le pimozide et aurait un meilleur profil métabolique d'après la HAS, il a un effet orexigène moindre.

Le PNDS de la HAS préconise un dosage de 0,5 à 2,5 mg en début de traitement puis 1 à 10 mg par jour.

Ses principaux effets indésirables sont les troubles digestifs (nausées, vomissements, constipation), l'effet sédatif et une prise de poids mais ces deux derniers sont modérés. L'effet sédatif survient en début de traitement et peut être évité à faible dose. Il n'y a pas de surveillance clinico-biologique particulière recommandée pour cette molécule.

Structure chimique de l'aripiprazole (issue de PubChem) :



Paramètres pharmacocinétiques de l'aripiprazole :

Absorption	- Bonne absorption digestive - C_{max} : 3 à 5h après administration - Pas d'interaction alimentaire
Distribution	Forte liaison aux protéines plasmatiques
Métabolisme	- Hépatique par le CYP3A4 et le CYP2D6 - Métabolite actif : déhydro-aripiprazole
Élimination	- Élimination mixte (rénale ++ et fécale) - T_½ variant de 48 à 68h

Au regard de la pharmacocinétique, les patients ayant un profil de métaboliseur lent du CYP2D6 auront un temps de demi-vie plus important et nécessiteront une réduction de moitié de la dose normale afin d'éviter toute surexposition et donc surdosage. De plus, il faut être vigilant aux inducteurs et inhibiteurs enzymatiques du CYP3A4 mais aussi du CYP2D6 pouvant interférer.

La consommation d'alcool pendant le traitement est déconseillée puisque cela majore le risque de dépression centrale avec une somnolence et sédation exacerbée.

Selon le CRAT, il n'est pas recommandé d'entamer une grossesse sous aripiprazole par manque de données concernant son utilisation. Une consultation médicale auprès de son spécialiste est nécessaire en amont afin d'adapter le traitement. Quant à l'allaitement, cette molécule passe la barrière placentaire et diffuse dans le lait ce qui rend son utilisation déconseillée également à cette période.

2.2.1.6 Tétrabénazine

La tétrabénazine (NITOMAN®) est un dérivé des benzoquinolones. Il s'agit d'un antipsychotique particulier puisqu'il agit comme un inhibiteur du transporteur vésiculaire de monoamine 2 (VMAT2) qui bloque le transport de la dopamine dans la vésicule présynaptique au lieu d'être libérée dans la fente synaptique. Cette molécule n'a pas d'action au niveau post-synaptique.

Elle a pour avantage de ne pas induire de dyskinésie tardive et entraîne rarement un syndrome extra-pyramidal.

En France, elle n'existe qu'en un seul dosage : 25 mg et se présente sous forme de comprimés. Elle est principalement indiquée dans la chorée de Huntington mais peut être utilisée hors AMM dans le syndrome de Gilles de la Tourette. Dans ce cas, il s'agit d'un dernier recours

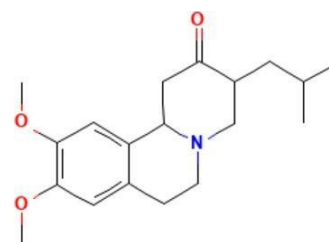
pharmacologique plutôt réservé aux adultes puisqu'elle n'a pas été suffisamment étudié chez les enfants et adolescents.

Nous en parlerons par conséquent plus brièvement étant donné qu'elle figure parmi les recommandations de la HAS.

Son efficacité a été démontrée par une étude rétrospective de Makhoul et al. (72) publiée dans Journal of Neurology en 2023. Cet article se base sur 4 ans d'études (2017 à 2021) au sujet de l'utilisation des inhibiteurs de VMAT dont la tétrabénazine sur le SGT. Sur les 161 patients, 88 ont été traités par la tétrabénazine. Parmi eux, 3 ont déclaré se sentir beaucoup mieux, 24 ont déclaré se sentir mieux et 39 ont exprimé un meilleur contrôle de leurs tics. Cependant, les auteurs ont nuancé leurs résultats en mentionnant que la tétrabénazine n'avait jamais fait l'objet d'études randomisées en double aveugle et comparée à un placebo.

Selon l'ESSTS, cette molécule ne présente pas de preuves robustes malgré qu'elle soit prescrite dans cette indication (31).

Structure chimique de la tétrabénazine (issue de PubChem) :



Paramètres pharmacocinétiques de la tétrabénazine :

Absorption	- Biodisponibilité orale faible ⇒ Effet de Premier Passage Hépatique (EPPH) - C_{max} atteint en 1 à 1,5h après administration - Pas d'interaction alimentaire
Distribution	Forte liaison aux protéines plasmatiques
Métabolisme	- Hépatique (par CYP2D6) - Métabolites actifs : (α-dihydrotétrabénazine et β-dihydrotétrabénazine)
Élimination	- Élimination majoritairement rénale - T_{1/2} de 6,5-7h

La tétrabénazine, étant essentiellement métabolisée par le CYP2D6, peut interagir avec des antidépresseurs (fluoxétine, paroxétine, duloxétine) qui vont inhiber son métabolisme et entraîner un surdosage. Cette association est contre-indiquée.

Son utilisation est également proscrite chez les insuffisants hépatiques modérés à sévères.

Concernant les patientes en âge de procréer, la tétrabénazine n'est pas référencée sur le CRAT. Nous ne la considérons donc pas indiquée durant la grossesse et l'allaitement.

Des épisodes dépressifs peuvent être induits par la molécule à l'instauration du traitement, une

sédation lui est rapportée ainsi que des troubles digestifs. Elle est donc contre-indiquée chez des patients présentant une dépression non contrôlée. Elle ne nécessite pas de surveillance biologique particulière.

La prise se fait avec ou sans nourriture et la consommation d'alcool n'est pas recommandée durant le traitement.

Malgré un assez faible niveau de preuve, la HAS préconise une dose de 12,5 à 25 mg lors de l'initiation puis 25 à 150 mg/jour en dose thérapeutique.

Deux autres molécules de la même classe thérapeutique, la deutrabénazine et la valbénazine ont été récemment étudiées dans le cadre du SGT. Elles seraient tout aussi efficaces que la tétrabénazine et surtout mieux tolérées donc possiblement de nouvelles thérapeutiques. Des études supplémentaires doivent être menées pour confirmer leur efficacité et sécurité comme l'explique l'étude de Baron et al. (73)

2.2.2 Agonistes des récepteurs α 2-adrénrgiques

Les agonistes des récepteurs α 2-adrénrgiques appartiennent à la classe thérapeutique des anti-hypertenseurs centraux mais sont également classés comme agents sympatholytiques.

En effet, ces molécules diminuent l'activité du système sympathique en se fixant sur les récepteurs α 2-adrénrgiques pré-synaptiques centraux au niveau du tractus solitaire et du locus coeruleus. Leur action au niveau du locus coeruleus entraîne une réduction de la libération de noradrénaline ce qui génère une diminution de l'excitabilité des circuits neuronaux impliqués dans la formation des tics mais également un effet sédatif.

Bien qu'ils soient habituellement utilisés dans le traitement de l'hypertension artérielle, ils constituent un choix thérapeutique intéressant pour le syndrome de Gilles de la Tourette. Ils sont préférentiellement utilisés chez les enfants et adolescents pour des tics légers à modérés. De plus, ils ont une action sur les comorbidités pouvant être associées au SGT comme le TDAH, les troubles du sommeil et l'impulsivité (47).

Deux molécules sont documentées dans ce cas : la clonidine et la guanfacine. Ces molécules présentent un meilleur profil de tolérance que les antipsychotiques mais sont cependant moins efficace.

2.2.2.1 *Clonidine*

En France, la clonidine (CATAPRESSAN®) est un agoniste des récepteurs α 2-adrénrgiques utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle (pas en 1^{ère} intention). Il existe des dispositifs transdermiques en plus des comprimés.

À l'échelle internationale, elle est également utilisée pour la migraine, les bouffées vasomotrices liées à la ménopause, le sevrage nicotinique, les douleurs neuropathiques.

En Europe, elle est également recommandée dans le TDAH et le SGT bien qu'elle soit plus prescrite en Amérique pour ces indications.

Les études ont pu montrer son efficacité dans le traitement des tics associés au TDAH objectivée par une réduction du score YGTSS. Une méta-analyse conclut même que l'efficacité est plus significative chez des patients présentant des tics et un TDAH que chez des patients atteints du SGT sans TDAH (40).

Son efficacité est plus nuancée pour la voie transdermique.

Structure chimique de la clonidine (issue de PubChem) :



Propriétés pharmacocinétiques de la clonidine (74) (63):

Absorption	• Bonne absorption digestive • $C_{\max}$: 60-90 min après administration • Pas d'interaction alimentaire
Distribution	• Hautement liposoluble (passe la BHE) • Faible liaison aux protéines plasmatiques (albumine++) : 20 à 40%
Métabolisme	• Hépatique • Métabolites inactifs
Élimination	• Élimination mixte et lente - Urinaire (++) et fécale - $T_{1/2}$ variant de 6 à 23h (en moyenne : 12h chez patients avec fonction rénale normale)

La posologie indiquée dans les recommandations européennes pour le SGT et TDAH est de 0.025 à 0.3 mg par titration en fonction de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

Les principaux effets indésirables de la clonidine sont : l'hypotension, la bradycardie, la sédation et une sécheresse buccale. Une surveillance clinique (pression artérielle et fréquence cardiaque) est nécessaire dès le début du traitement pour assurer un suivi optimal.

De plus, lors de l'instauration du traitement et de sa délivrance, les médecins et pharmaciens d'officine doivent prévenir les parents de ces effets indésirables mais également de contacter leur médecin si leur enfant présente des signes d'alerte comme des vertiges ou des syncopes.

Il est important de l'administrer progressivement mais surtout de ne pas l'arrêter brutalement au risque d'avoir un effet rebond de l'hypertension artérielle.

Au vu de son effet sédatif, il est à prendre le soir avant le coucher avec ou sans nourriture. Pour les enfants rencontrant des difficultés à déglutir, il est possible d'écraser le comprimé et le mélanger dans des aliments mous comme un yaourt.

Il est conseillé de le prendre à une heure fixe afin d'éviter tout oubli.

En cas de vomissements : si le patient vomit moins de 30 minutes après la prise, la dose peut être redonnée. Au-delà de 30 minutes, il faudra attendre la prochaine prise.

Cette molécule n'est pas recommandée chez les enfants et adolescents souffrant de dépression, elle est d'ailleurs contre-indiquée en cas de dépression sévère (75) puisqu'elle peut l'aggraver en raison de la réduction de l'activité noradrénergique et de son effet sédatif.

2.2.2.2 Guanfacine

En France, la guanfacine (INTUNIV®) est un agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques utilisé en dernière intention dans le traitement du TDAH chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans lorsque les psychostimulants ne sont pas adaptés, non tolérés ou non efficaces (76). Cette molécule existe sous la forme de comprimés à libération prolongée.

À l'échelle internationale, elle est également utilisée dans l'hypertension artérielle, l'anxiété et le syndrome de Gilles de la Tourette.

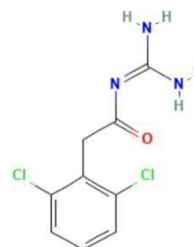
Comme pour la clonidine, elle est préférentiellement utilisée chez les jeunes patients atteints du SGT associé à un TDAH.

Cependant, son efficacité est très controversée puisqu'il n'existe pas de données fiables dans la littérature sur son action dans le SGT. Plusieurs articles l'ont comparé à un placebo et il n'a pas été constaté de réduction significative des tics par rapport à l'échelle YGTSS (77).

La HAS indique également qu'il n'y a pas eu d'amélioration clinique dans la prise en charge du TDAH par la guanfacine (ASMR niveau V).

En Europe, elle ne fait pas partie des recommandations officielles dans la prise en charge du SGT.

Structure chimique de la guanfacine (issue de PubChem) :



Propriétés pharmacocinétiques de la guanfacine (78) :

Absorption	• Bonne absorption digestive • C_{max} : 1 à 4h après administration • Exposition augmentée après repas riche en matières grasses
Distribution	• Liaison aux protéines plasmatiques (albumine++) : 70% • Lipophile mais moins que la clonidine
Métabolisme	• Hépatique • Métabolites inactifs (par enzymes du cytochrome P450 notamment CYP3A4)
Élimination	• $T_{1/2}$ variant de 10 à 30h (en moyenne : 17h chez patients avec fonction rénale normale)

La posologie indiquée dans les recommandations américaines pour le SGT et TDAH est de 0,25 à 0,5 mg tous les soirs puis augmenter chaque par titration en fonction de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque. La dose maximale est de 4 mg par jour (79).

Les principaux effets indésirables de la guanfacine sont similaires à ceux de la clonidine avec en plus un allongement du QT. Il est cependant moins sédatif.

Comme la clonidine, une surveillance clinique est nécessaire dès le début du traitement pour assurer un suivi optimal à savoir un contrôle de la fréquence cardiaque, de la pression artérielle mais aussi de l'intervalle QT par un ECG.

Il est également important de l'administrer progressivement mais surtout de ne pas l'arrêter brutalement au risque d'avoir un effet rebond de l'hypertension artérielle.

Au vu de son effet sédatif, il est à prendre le soir avant le coucher en évitant les repas riches en graisses. Comme il s'agit de comprimés à libération prolongée, il n'est pas possible d'écraser le comprimé sinon son efficacité est compromise.

Il est conseillé de le prendre à une heure fixe avant d'éviter tout oubli.

En cas de vomissements, les parents doivent contacter le médecin spécialiste afin d'adopter la bonne conduite à tenir.

Cette molécule est à éviter chez les enfants et adolescents avec des antécédents familiaux cardiovasculaires.

2.2.3 Anti-épileptiques

Les anti-épileptiques peuvent être un choix thérapeutique dans la prise en charge du syndrome de Gilles de la Tourette lorsque les tics sont résistants aux antipsychotiques puisqu'il s'agit d'une classe thérapeutique avec une bonne efficacité et un meilleur profil de tolérance.

Leur utilisation est cependant hors AMM pour le SGT.

Les molécules qui sont principalement utilisées pour cette indication sont le topiramate, le lévétiracétam et le valproate de sodium.

Le traitement anti-épileptique qui est inscrit dans les recommandations européennes comme option thérapeutique dans le SGT est le topiramate que nous détaillerons le plus.

2.2.3.1 *Topiramate*

Le topiramate (EPITOMAX®) est un anti-épileptique de 2^{ème} génération indiqué en 2^{ème} intention dans l'épilepsie partielle et généralisée mais également en prophylaxie de la crise migraineuse par son large spectre thérapeutique.

Cette molécule présente des mécanismes d'action multiples agissant sur différents systèmes neuronaux (80). En effet, le topiramate agit en augmentant la sensibilité des récepteurs GABA-A pour le neurotransmetteur GABA puisqu'il a un effet inhibiteur dans le cerveau, l'effet recherché est ainsi de diminuer l'hyperactivité neuronale que l'on retrouve dans l'épilepsie ou le syndrome de Gilles de la Tourette.

De plus, elle inhibe l'activité excitatrice du glutamate qui peut être retrouvé en excès dans les noyaux gris centraux par blocage des récepteurs kaïnate.

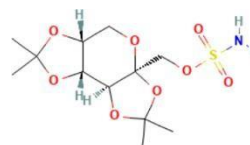
Le topiramate bloque également les canaux sodiques voltage-dépendant ce qui diminue également l'excitabilité neuronale.

Ces mécanismes d'action pourraient justifier son utilisation dans la prise en charge thérapeutique du syndrome de Gilles de la Tourette pour des tics modérés. D'après les recommandations cliniques européennes pour le SGT, les antiépileptiques présentent une bonne efficacité et une meilleure tolérance chez les enfants (à faible dose) en comparaison aux

antipsychotiques (31). En effet, les antiépileptiques n'entraînent pas de troubles extrapyramidaux par exemple. Toutefois, son indication est ici hors AMM.

Un essai randomisé en double-aveugle comparant le topiramate à un placebo chez des enfants a démontré dans le groupe traité par le topiramate une diminution de la sévérité des tics (objectivée sur l'échelle YGTSS) (81). Bien qu'il ait été cité dans les recommandations européennes, cet essai a été réalisé sur 29 enfants et manque donc de puissance, d'autres essais incluant plus de patients seraient nécessaires pour appuyer cette conclusion. Une méta-analyse chinoise viendra trois ans plus conclure une efficacité du topiramate sur les tics mais étant basée sur des essais monocentriques avec de petits échantillons, d'autres études sont requises (82).

Structure chimique du topiramate (issue de PubChem) :



Propriétés pharmacocinétiques du topiramate (83) :

Absorption	• Bonne absorption digestive • C_{max} : 1 à 4h après administration • Pas d'interaction alimentaire mais le bol alimentaire peut retarder le temps d'obtention du pic de C_{max}
Distribution	• Faible liaison aux protéines plasmatiques (~ 20%)
Métabolisme	• Hépatique • Métabolites peu actifs
Élimination	• Rénale • $T_{1/2}$: 19-23h

La posologie indiquée dans les recommandations européennes pour le SGT est de 50 à 100 mg en instauration de traitement et la dose thérapeutique est de 100 à 150 mg/jour.

Au vu des paramètres pharmacocinétiques, les patients insuffisants rénaux atteints de SGT pourront bénéficier d'une adaptation posologique selon la fonction rénale.

Les principaux effets indésirables du topiramate sont : la somnolence, les troubles cognitifs (perte de concentration, confusion), la perte d'appétit, la perte de poids, lithiase urinaire et une acidose métabolique. Une surveillance clinico-biologique est alors nécessaire : ionogramme sanguin (notamment le bilan rénal et le dosage de bicarbonates) et un suivi du poids.

Le topiramate est en général prescrit deux fois par jour : une prise le matin et une prise le soir afin d'assurer une concentration continue en cas de crises et de limiter les effets indésirables. Une prise le soir est conseillée pour notamment limiter la somnolence ou les troubles cognitifs en pleine journée.

Depuis les années 2022-2023, l'ANSM signale que les conditions de prescription et de délivrance du topiramate doivent être renforcées à la suite de la découverte de sa tératogénicité (84). Ces mesures concernent les patientes en âge de procréer ou enceintes mais aussi les filles et les adolescentes. Dans le cadre de la prise en charge du syndrome de Gilles de la Tourette, le

topiramate est plutôt utilisé chez les enfants et adolescents.

La primo-prescription de topiramate ne se fait que par un neurologue ou un pédiatre mais le renouvellement peut se faire par le médecin traitant. Lors de la consultation, puis chaque année, le médecin fait signer un formulaire d'accord de soins attestant que la patiente a été informée des risques en cas de grossesse et qu'une contraception efficace durant le traitement est nécessaire pour les femmes en âge de procréer. Ce formulaire d'accord de soins est signé par les parents lorsque la patiente est mineure.

Puis, la dispensation en pharmacie ne peut se faire que sur présentation de l'ordonnance initiale de moins d'un an d'un neurologue ou pédiatre et de l'accord de soin signé par la patiente (ou par son représentant légal).

Concernant les conseils associés, le topiramate peut se prendre avec ou sans nourriture. Il faut cependant éviter de le prendre avec un régime cétogène qui pourrait majorer le risque de lithiases urinaires (85). Il est conseillé de maintenir une bonne hydratation pour ces mêmes raisons.

2.2.3.2 Lévétiracétam

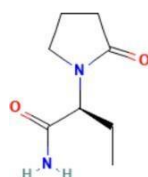
Le lévétiracétam (KEPPRA®) est un anti-épileptique de 2^{ème} génération indiqué en 1^{ère} intention dans l'épilepsie partielle de l'adulte (>16 ans) mais également pour les crises généralisées myocloniques et tonico-cloniques de l'enfant (> 12 ans).

Cette molécule présente un mécanisme d'action peu connu, il semblerait qu'elle soit antagoniste des canaux calciques et qu'elle module indirectement la transmission GABAergique ce qui réduit l'excitabilité thalamo-corticale. Cet effet thérapeutique est bénéfique pour réduire la sévérité des tics dans le cas du SGT. Elle a été expérimentée chez des enfants et adolescents pour des tics modérés à sévères.

Le lévétiracétam est décrit comme une alternative aux antipsychotiques par son profil (meilleure tolérance, faible risque d'interactions) pour le syndrome de Gilles de la Tourette. Cependant, les différentes études scientifiques proposent des conclusions divergentes (86).

En effet, une revue de la littérature publiée en 2010 (87) mentionne les différents résultats obtenus à ce sujet. Le lévétiracétam semble présenter un intérêt dans le SGT bien qu'un essai randomisé en double-aveugle publié en 2007 ne montre qu'une faible amélioration des tics qui n'a d'ailleurs pas été jugée significative. Toutefois, cette molécule serait intéressante dans la prise en charge d'un patient atteint de SGT avec une comorbidité (TDAH principalement). D'autres études doivent être menées pour réellement la considérer comme une option thérapeutique. En Europe, elle ne fait pas partie des recommandations cliniques du SGT.

Structure chimique (issue de PubChem) :



Propriétés pharmacocinétiques du lévétiracétam (88) :

Absorption	• Très bonne absorption digestive • $C_{\max}$: 1 à 2h après administration • Pas d'interaction alimentaire
Distribution	• Très faible liaison aux protéines plasmatiques (~ 10%)
Métabolisme	• Hydrolyse enzymatique d'origine non hépatique • Faible métabolisme – peu de métabolites actifs
Élimination	• Principalement rénale ++ • $T_{1/2}$ courte : 7-8h

Nous n'avons pas trouvé de posologie recommandée dans la littérature ce qui témoigne de son faible niveau de preuve dans la prise en charge du SGT. Toutefois, lorsqu'elle est utilisée, son administration se fait progressivement.

Les principaux effets indésirables du lévétiracétam sont : la somnolence, l'asthénie, vertiges, troubles digestifs. Elle ne nécessite pas de surveillance biologique particulière et peut se prendre avec ou sans nourriture.

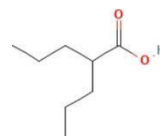
2.2.3.3 Valproate de sodium

Le valproate de sodium (DÉPAKINE®) est un anti-épileptique de 1^{ère} génération indiqué en 1^{ère} intention dans l'épilepsie généralisée ou partielle mais également dans le syndrome de Lennox-Gastaut.

Il présente un mécanisme d'action multifactoriel : il inhibe les canaux sodiques voltage-dépendant et inhibe la dégradation du GABA par la GABA-transaminase. Cela permet in fine de diminuer l'excitabilité neuronale qui est l'effet thérapeutique recherché pour l'épilepsie mais également dans le syndrome de Gilles de la Tourette. Il a été expérimenté chez des enfants et adolescents ayant des tics réfractaires et pharmaco-résistants aux autres molécules thérapeutiques (89).

Toutefois, il existe très peu de données dessus et ne fait donc pas partie des recommandations européennes. Il est surtout considéré comme une option thérapeutique aux USA et en Chine. En effet, une méta-analyse publiée en 2005 recense 5 essais cliniques recherchant l'efficacité du valproate de sodium dans le SGT. Seul un essai a constaté une différence significative (90). D'autres études sont nécessaires pour pouvoir observer des résultats sur le long terme.

Structure chimique du valproate de sodium (issue de PubChem) :



Paramètres pharmacocinétiques du valproate de sodium (91):

Absorption	• Très bonne absorption digestive • C_{max} : 1 à 4h après administration pour les formes LI et entre 4 et 17h pour les formes LP • Pas d'interaction alimentaire
Distribution	• Forte liaison aux protéines plasmatiques (~ 90%)
Métabolisme	• Hépatique
Élimination	• Rénale • T_½ long : 17h

D'après la littérature, cette molécule présente un faible niveau de preuve dans la prise en charge du SGT et n'est pas utilisée en France. Nous n'avons pas trouvé de posologie recommandée mais lorsqu'elle est utilisée, son administration se fait également de façon progressive.

Les principaux effets indésirables du valproate de sodium sont : les troubles digestifs, la prise de poids, somnolence, tremblements, hématotoxicité et hépatotoxicité. Il nécessite par conséquent une surveillance clinico-biologique particulière : le poids est à surveiller et il est recommandé de réaliser un bilan hépatique ainsi qu'une NFS en début de traitement puis tous les 3 à 6 mois.

Le valproate de sodium se prend avec de la nourriture afin de limiter les troubles digestifs.

Comme pour le topiramate, cette molécule est soumise à des règles de prescription et de dispensation particulières en raison de son effet tératogène.

En effet, le valproate de sodium est contre-indiqué chez les femmes en âge de procréer et chez les femmes enceintes sauf en cas d'échecs thérapeutiques. Dans ce cas, des mesures de précaution doivent être prises.

La primo-prescription du valproate de sodium ne se fait que par un neurologue ou un pédiatre mais le renouvellement peut se faire par le médecin traitant. Lors de la consultation, puis chaque année, le médecin remet une brochure informative et fait signer un formulaire d'accord de soins attestant que la patiente a été informée des risques en cas de grossesse et qu'une contraception efficace durant le traitement est nécessaire pour les femmes en âge de procréer. Ce formulaire d'accord de soins est signé par les parents lorsque la patiente est mineure (92).

Puis, la dispensation en pharmacie ne peut se faire que sur présentation de l'ordonnance initiale de moins d'un an d'un neurologue ou pédiatre et de l'accord de soin signé par la patiente (ou par son représentant légal). Si la patiente ne l'a pas eu lors de la consultation médicale, le pharmacien doit lui remettre lors de la dispensation une carte patient qui réexplique les éventuels effets indésirables du traitement.

L'ANSM (Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé) a récemment annoncé que les hommes et adolescents ayant pris du valproate de sodium dans les 3 mois précédant la conception exposeraient leurs enfants à des troubles neurodéveloppementaux.

Par conséquent, les conditions de prescription et de délivrance évoluent également pour eux. Dès le 6 janvier 2025, lors d'une primo-prescription (par un neurologue, psychiatre, pédiatre), les patients devront présenter une attestation d'information partagée cosignée par le médecin

et lui-même. Pour les patients déjà traités, cette même condition s'appliquera dès le 30 juin 2025 (93).

2.2.4 Le cannabis médical

Le cannabis médical est une médecine complémentaire émergente dont l'efficacité est encore à l'étude. Extrait du chanvre, il est très utilisé à des fins récréatives mais de plus en plus à but thérapeutique comme antalgique, anti-nausées chimio-induites ou encore dans les troubles du sommeil. Pour cela, de nombreuses formes sont utilisées : le THC (tétrahydrocannabinol) qui est le principal psychoactif, le CBD (cannabidiol), les cannabinoïdes synthétiques...

Son utilisation dans le syndrome de Gilles de la Tourette est le résultat d'une amélioration des tics chez des patients consommant personnellement du cannabis. Les données scientifiques révèlent que le THC seul ou associé au CBD est plus efficace que le CBD dans la réduction des tics. En association, le CBD permettrait une meilleure tolérance du THC (94).

D'après les recommandations européennes, il s'agit d'une option thérapeutique chez les patients adultes avec des tics résistants à la pharmacothérapie. Elle pourrait être considérée avant de passer à la chirurgie (stimulation cérébrale profonde). Son administration se fait par titration en commençant par une faible dose puis une augmentation progressive tous les 3 à 5 jours en tenant compte de l'âge du patient, ses comorbidités et ses traitements médicamenteux afin d'assurer une bonne tolérance sans effets indésirables. (95)

Concernant les patients mineurs, il existe très peu de données littéraires qui garantissent une sécurité et une tolérance du cannabis donc non utilisée pour le moment officiellement.

Le mécanisme d'action du cannabis médical dans le SGT n'est pas totalement élucidé. Sur la base des données actuelles, il interagit avec notre système endocannabinoïde en se liant aux récepteurs CB1 et CB2. Les récepteurs CB1 sont majoritairement exprimés au niveau cérébral y compris au niveau des ganglions de la base et des neurones à transmission dopaminergique (96) qui sont fortement liés au syndrome.

D'après une revue systématique de 2024 (97), le cannabis médical aurait un effet bénéfique sur le syndrome de Gilles de la Tourette. En effet, il semblerait agir sur la sévérité des tics (évaluée par l'échelle YGTSS) et les sensations prémonitoires (évaluée par l'échelle PUTS) qui sont source de stress, de pression pour les patients. Il est constaté une réduction significative de ces deux scores bien que d'autres études doivent être menées (notamment en comparaison à un placebo) pour appuyer ces résultats prometteurs.

Une autre étude démontre son intérêt dans les formes résistantes aux TCC et aux thérapies pharmacologiques. Il permettrait également d'améliorer certaines comorbidités associées comme les troubles du sommeil par son effet sédatif mais également les TOC et le TDAH. Ainsi, en améliorant par exemple le sommeil des patients, une réduction de leurs tics est observée donc il influence positivement leur qualité de vie (évaluée par l'échelle GTS-QOL) (98).

2.2.5 Toxine botulique

La toxine botulique est une puissante neurotoxine libérée par la bactérie *Clostridium botulinum* qui en produit en réalité 7 sérotypes (A, B, C1, D, E, F, G). Cette neurotoxine peut être responsable de botulisme, pathologie paralytique d'origine alimentaire la plupart du temps par ingestion d'aliments mal conservés.

Nous retiendrons la toxine botulique de type A communément appelée botox qui est traditionnellement utilisée à des fins esthétiques mais également à des fins thérapeutiques en ophtalmologie (strabisme, blépharospasme) et en neurologie (migraines chroniques, sclérose en plaques) sous forme d'injection intra-musculaire.

Elle provoque une paralysie en bloquant la libération pré-synaptique d'acétylcholine (responsable de la contraction musculaire) au niveau de la jonction neuromusculaire. La communication entre le nerf et le muscle est dès lors interrompue ce qui empêche ce dernier de se contracter. Toutefois, cette paralysie est temporaire puisque la dénervation chimique du muscle est réversible : après quelques mois (3-6 mois), l'effet de la toxine disparaît et la communication neuro-musculaire reprend (99).

L'utilisation de la toxine botulique dans le syndrome de Gilles de la Tourette a été documentée dans la littérature médicale puisqu'elle agit contre l'hyperactivité musculaire retrouvée dans les tics. Elle agit ainsi sur les tics moteurs et vocaux sévères mais présenterait également un intérêt dans les sensations prémonitoires.

D'après le protocole national de diagnostic et de soins de la HAS, la toxine botulique agit sur des tics localisés puisque l'intervention est ciblée et restreinte aux tics sévères essentiellement au niveau de la nuque. Il s'agit donc d'une option thérapeutique pour les tics moteurs mais une injection dans les muscles laryngés est parfois possible dans le cadre de tics vocaux sévères pharmaco-résistants (13).

La concentration de toxine botulique dépend du muscle ciblé et de la gravité du tic. La dose initiale recommandée d'après la HAS est de 30 à 300 U/site d'injection. Un ajustement est possible lors des séances de suivi en fonction de la réponse initiale des patients et de leurs effets indésirables.

La toxine botulique s'administre sous surveillance médicale par un neurologue ou un oto-rhino-laryngologiste qualifié afin de limiter le risque d'effets indésirables. Ces derniers sont rares et souvent transitoires : douleur au point d'injection, faiblesse musculaire, dysphagie et dysphonie. Le médecin doit avertir le patient d'éviter les activités physiques intenses pour éviter la diffusion de la toxine dans les muscles adjacents (100).

Les patients traités dans le cadre du syndrome de Gilles de la Tourette sont surtout des adultes et des adolescents. Actuellement, il n'y a pas de recommandations officielles chez les enfants.

La toxine botulique est une option thérapeutique qui arrive avant l'opération chirurgicale mais peut être utilisée en adjuvant d'autres thérapies comme les TCC chez des patients pharmaco-résistants pour qui les tics sont sévères et invalidants.

2.2.6 Benzodiazépines

2.2.6.1 Clonazépam

Certaines benzodiazépines ont pu être utilisés dans la prise en charge du SGT.

La plus utilisée est le clonazépam (RIVOTRIL®) qui agit pour rappel comme modulateur des sites spécifiques aux récepteurs GABA-A entraînant une inhibition de l'excitabilité neuronale. Cette molécule est documentée par deux études en simple aveugle.

Une d'elles, publiée en 1996, comparait le clonazépam à la clonidine chez 20 enfants. Il s'est avéré plus efficace dans la réduction des tics.

Cependant, en l'absence d'essais randomisés en double-aveugle la comparant à un placebo et d'études plus récentes, nous ne détaillerons pas cette molécule.

D'autant plus que les recommandations européennes actuelles ne la mentionnent pas parmi les options thérapeutiques.

2.2.7 Vers de nouvelles thérapeutiques : cas de l'écopipam

Plus récemment, une nouvelle molécule est en cours de développement (phase III) dans l'indication du SGT. L'écopipam est un antagoniste sélectif des récepteurs dopaminergiques D1 qui semblerait être une alternative aux antipsychotiques pouvant induire pour rappel des troubles métaboliques et dyskinétiques notamment.

Cette molécule a été étudiée chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 18 ans présentant des tics modérés à sévères dans l'étude multicentrique DIAMOND en 2023. Cette étude randomisée en double-aveugle a comparé l'écopipam (2mg/kg/j) à un placebo dans 68 sites (USA, Canada, Allemagne, France, Pologne) de 2019 à 2021 (101).

Le critère de jugement principal était la réduction du score YGTSS après 12 semaines de traitement. Le second était l'impact clinique sur la qualité de vie à travers le score Clinical Global Impression (CGI).

Menée par le neurologue Gilbert et al., cette étude de phase IIb a montré une réduction de 10 points du score YGTSS dans le groupe traité par écopipam contre 6 points dans le groupe traité par placebo.

Les résultats au bout de 12 semaines se sont avérés prometteurs. En effet, le groupe traité avec l'écopipam a montré une amélioration plus marquée des tics (-3,44 points sur le score YGTSS) que le groupe placebo. Il a également été constaté un retentissement positif sur la qualité de vie des patients dans le groupe traité par écopipam. De plus, cette molécule a été très bien tolérée par ces enfants et adolescents.

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés avec l'écopipam d'après l'étude sont des céphalées, insomnie, fatigue et somnolence. Ils sont alors beaucoup moins contraignants et moins invalidants que les effets indésirables liés aux antipsychotiques.

Toutefois, certaines limites ont pu être constatées notamment le manque de puissance de l'étude, l'absence de connaissances de l'effet sur le long terme. D'autres études doivent également être menées afin de pouvoir observer ces mêmes résultats chez les adultes.

2.3 Stimulation Cérébrale Profonde (SCP)

La stimulation cérébrale profonde est une technique neurochirurgicale développée dans les années 1990. Elle vise à traiter les patients atteints de tics sévères réfractaires aux thérapies cognitivo-comportementales ainsi qu'aux traitements pharmacologiques. Cette méthode, bien que réversible, est considérée comme une option de dernier recours en raison de son caractère invasif.

Elle est également utilisée pour traiter d'autres troubles comme les tremblements avec la maladie de Parkinson, les tremblements essentiels, les dystonies ou encore les troubles obsessionnels compulsifs.

En 2022, le PNDS de la HAS rapporte qu'environ 500 patients atteints du syndrome de Gilles de la Tourette ont été opérés à travers le monde. En Europe, cette opération n'est réservée qu'aux patients résistants aux TCC après au moins 5 ans de pharmacothérapie et avec au moins 1 an de tics sévères. Elle n'est effectuée qu'après une concertation pluridisciplinaire entre neurologues, psychiatres, psychologues, neurochirurgiens...

Cette technique repose sur le même principe qu'un pacemaker mais appliquée au cerveau. Comme son nom l'indique, elle consiste à implanter une ou des électrodes dans les structures cérébrales profondes (noyaux gris centraux) afin de moduler l'activité neuronale anormale par envoi de décharge électrique à haute fréquence. Elle requiert alors une grande précision : un examen IRM est effectué en amont pour permettre aux neurochirurgiens d'identifier avec exactitude où sont situées ces structures grâce à une technique appelée stéréotaxie.

D'autres examens et consultations sont préconisés (bilan sanguin, consultation avec l'anesthésiste-réanimateur...) pour mener à bien l'opération. Quant aux patients, ils doivent se raser les cheveux totalement chez les patients hommes tandis que pour les femmes et enfants, un rasage limité sur le trajet de l'incision est demandé. La chirurgie est effectuée sous anesthésie générale, elle dure en moyenne 4 à 6h et nécessite par la suite une hospitalisation afin d'assurer un suivi (102).

La stimulation cérébrale profonde comprend deux éléments essentiels : une ou des électrodes implantables au cerveau et un neurostimulateur (générateur d'impulsions programmable avec piles) sous la peau du thorax. Ils sont reliés par un câble d'extension situé sous la clavicule.

Dans le cadre du SGT, l'intervention cible plus précisément le thalamus ou le pallidum interne selon la méthode choisie en raison de leur rôle dans le contrôle moteur. Le thalamus étant la cible la plus fréquemment utilisée. L'objectif principal de cette stimulation est de diminuer l'hyperexcitabilité neuronale à l'origine des tics moteurs et vocaux. Ainsi, la SCP vise à réduire l'intensité et la fréquence des tics améliorant la qualité de vie des patients présentant une symptomatologie sévère et handicapante dans leur quotidien.

Plusieurs études ont été menées afin d'évaluer l'efficacité et les effets indésirables liées à cette intervention. Pour exemple, une étude multicentrique menée par Martinez-Ramirez et al. en 2018 a recueilli les données de 185 patients opérés de 2012 à 2016 (103). Ces dernières ont été extraites de 31 institutions issues de 10 pays. L'échantillon était majoritairement constitué d'hommes qui se sont faits opérés en moyenne vers leurs 29 ans. Après un an de suivi post-opératoire, les chercheurs ont constaté une amélioration significative des tics moteurs et vocaux par une diminution du score total YGTSS de 75,01 à 41,19 ($p < 0,001$). Plus précisément, le score de YGTSS est passé de 21 à 12,91 pour les tics moteurs et de 16,82 à 9,63 pour les tics vocaux ($p < 0,01$). D'après cette étude, la SCP permettrait une meilleure amélioration des tics moteurs. Cependant, l'étude recense également quelques effets indésirables comme des infections ou des

paresthésies et dysarthries liées à la stimulation en elle-même.

Une autre étude, menée par Aydin et al., témoigne des résultats à long terme de la SCP qui sembleraient être positifs. En effet, les patients continuent de remarquer une amélioration de la sévérité de leurs tics et de leur qualité de vie. Il est cependant précisé que les résultats de cette intervention vont dépendre de plusieurs facteurs individuels comme la région cérébrale ciblée, le positionnement des électrodes, la présence de comorbidités comme les TOC qui sont également réduits grâce à l'opération. Mais les chercheurs nuancent leurs propos en soulevant quelques questions éthiques notamment chez les enfants d'une part pour le caractère invasif de l'opération et d'autre part puisque leur développement cérébral n'est pas terminé. En effet, en raison de leur immaturité cérébrale, les effets sur le long terme ne sont pas encore véritablement compris notamment sur l'aspect cognitif et émotionnel malgré les résultats prometteurs. Il s'agit alors d'une décision pluridisciplinaire renforcée en tenant compte de la balance bénéfices/risques (104). Cette étude a repris les résultats d'une étude rétrospective de 2022, menée par Cui et al., qui a évalué l'effet à long terme de l'opération chez 61 patients souffrant du SGT par un suivi 6 ans après. Les chercheurs ont constaté une nette amélioration des tics qui se traduit par une diminution du score YGTSS de 76,61 à 32,39 ($p < 0,05$). L'opération a également permis de réduire chez ces patients certaines comorbidités comme les TOC et la dépression, ce qui in fine améliore grandement la qualité de vie objectivée par l'échelle de GTS-QOL passant d'un score de 78,08 à 39,69 ($p < 0,05$) (105).

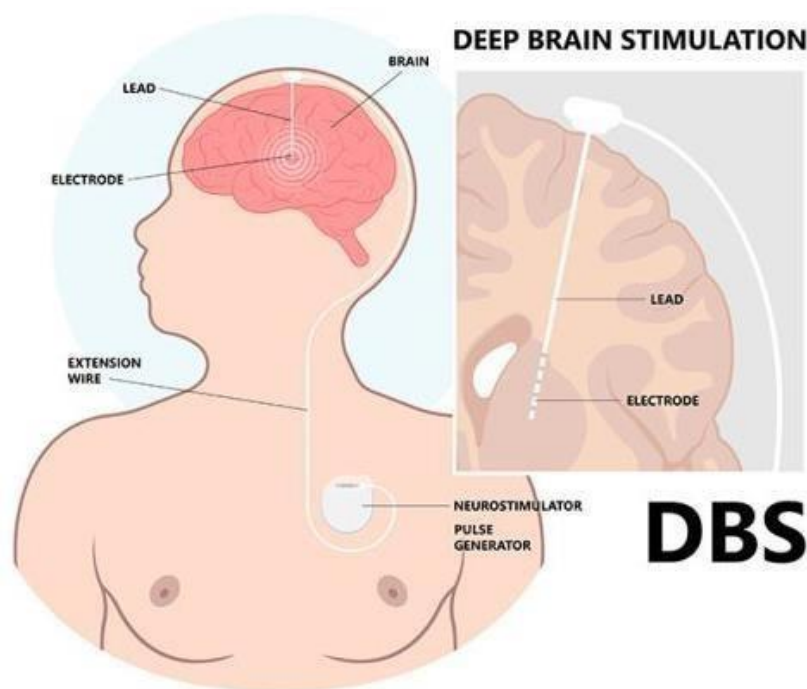


Figure 12 : Illustration de la stimulation cérébrale profonde

La stimulation cérébrale profonde est ainsi proposée en dernier recours en raison de son caractère invasif, elle n'est pas sans risques. En effet, plus d'un tiers des patients (35,4 %) ont présenté des effets indésirables liés à la stimulation tels que des paresthésies mais sont également exposés principalement à un risque infectieux et hémorragique liés à l'intervention (106).

En ce qui concerne le risque infectieux, il est plus fréquent lors de la pose ou le remplacement

de la batterie. Il implique le retrait du matériel et une antibiothérapie est instaurée. Il n'y a pas de recommandations sur le traitement mais les infectiologues se réfèrent aux recommandations en vigueur concernant les infections de dispositifs implantables (pacemaker...). Ces dernières suggèrent en première intention l'association β -lactamine (en particulier les céphalosporines de 3^{ème} génération) et rifampicine pour une durée de 2 à 6 semaines d'après le Professeur Haegelen, neurochirurgienne lors de la 23^{ème} Journée Nationale d'Infectiologie en 2022.

Par conséquent, la stimulation cérébrale profonde constitue une véritable option pour les patients présentant des tics réfractaires aux TCC et à la pharmacothérapie. Elle n'est pas curative mais permet de diminuer nettement les tics et améliorer la qualité de vie de ces patients. Néanmoins, davantage d'études randomisées doivent être menées chez les enfants et adolescents afin d'apprécier les effets au long terme de cette chirurgie dans cette population.

III. Accompagnement des patients atteints du syndrome de Gilles de la Tourette en officine

3.1 Place du pharmacien dans la prise en charge pluriprofessionnelle

Le syndrome de Gilles de la Tourette est une pathologie encore très peu connue et cela même au sein du corps médical. En effet, lorsque l'on évoque ce syndrome, il prête souvent à rire puisque l'on a tendance à retenir une image caricaturée avec les coprolalies que peuvent dire certains patients bien que ces derniers essaient de les réprimer. Ces tics vocaux sont alors mal interprétés et souvent perçus comme un manque d'éducation, un état d'impulsivité.

Pourtant, pour rappel, seulement 10% des patients présentent cette manifestation du syndrome. Ces coprolalies ne doivent donc pas le définir. Il faut par conséquent déconstruire cette image erronée de la maladie afin de mieux l'accepter en société et de mieux la prendre en charge.

Pour les patients, il s'agit d'un véritable handicap qu'ils tentent de contrôler pour chacun de leur tic vocal et moteur. Ils se sentent épuisés, souvent mal compris et jugés en raison du manque d'informations à ce sujet. Cela se répercute directement sur leur vie sociale qui se traduit par un isolement total. Les patients vont éviter de sortir dehors par appréhension d'éventuels jugements, se refusent souvent d'avoir une vie sociale pour la même raison. Ils finissent souvent par développer une anxiété, un état dépressif avec des pensées suicidaires.

Il est donc primordial qu'ils puissent bénéficier d'un accompagnement solide dès le diagnostic par une équipe multidisciplinaire : neurologue, psychologue, psychiatre, psychomotricien, orthophoniste, assistant(e)-social(e), pharmacien...

3.1.1 Pharmacien d'officine : acteur de santé publique

Le pharmacien, souvent oublié, jouerait pourtant un rôle non négligeable dans cette prise en charge. À l'officine, il a pour rôle d'écouter sans jugement, de dispenser des traitements de manière sécurisée, d'être acteur de santé publique en sensibilisant au dépistage, de conseiller les patients et de les orienter si nécessaire. Il a alors pour mission de s'informer et de se former afin d'assurer un accompagnement optimal pour les patients. En France, il prend une place de plus en plus importante à la suite de la crise sanitaire et d'un contexte de déserts médicaux, le métier évolue avec de nouvelles missions. En effet, selon le journal Le Quotidien du Pharmacien, 4 millions de personnes franchissent chaque jour les portes des officines.

L'intégrer dans ce parcours de soin est alors pertinent puisqu'il est le seul professionnel de santé disponible sans rendez-vous et cela quasiment tous les jours voire parfois tous les jours. Cette accessibilité s'exprime par une proximité géographique et une disponibilité sur de longues plages horaires parfois 7 jours sur 7 qui permet d'instaurer une relation de confiance instaurée au fur et à mesure avec une connaissance globale du patient (contexte familial et socioprofessionnel, historique médicamenteux) ...

En tant que professionnel de santé privilégié, il peut apporter un réel soutien aux patients et leurs familles qui peuvent parfois se sentir démunis face aux tics et leurs répercussions. Il va en effet pouvoir rassurer ces patients après avoir analysé leurs prescriptions (interactions médicamenteuses, conformité des posologies...) et les conseiller sur la gestion des effets indésirables en collaboration avec le neurologue.

Lorsque cela est nécessaire, il peut également orienter les patients vers des programmes d'éducation thérapeutique qui ont pour but de les rendre acteurs de leur syndrome, de ne plus le subir mais d'apprendre à vivre avec et mieux comprendre les traitements pour améliorer

l'observance. Il existe en France deux programmes d'éducation thérapeutique sur le syndrome de Gilles de la Tourette : un situé à Bordeaux qui a vu le jour en 2013 plutôt à destination des parents et un autre situé à Paris qui propose l'intégralité des séances en distanciel. Ce dernier, tenu par deux psychologues, vise à mieux comprendre la pathologie et à prôner les traitements non pharmacologiques comme le veulent les recommandations cliniques. Il est à quant à lui à destination des patients et de leur famille.

Le pharmacien d'officine peut également orienter les patients vers des associations de patients, où ils pourront échanger des témoignages sur le syndrome, se sentir compris par des personnes vivant la même expérience et ainsi rompre l'isolement social lié au SGT. Ces associations offrent également un espace de discussion sur diverses thématiques et informent des aides disponibles. En France, nous pouvons citer l'AFSGT (Association Française du Syndrome de Gilles de La Tourette).

Cette association a vu le jour en 1997 à l'initiative de familles de malades afin d'échanger sur le syndrome et ne plus se sentir seuls. Elle regroupe plusieurs centaines de familles touchées par la maladie et a pour objectif de sensibiliser sur le SGT afin d'améliorer la qualité de vie de ceux qui en souffrent. Plusieurs activités sont proposées dans ce but comme un programme d'accompagnement pour les aidants, des réunions entre adhérents et bénévoles, des campagnes de dons, des vacances organisées...

L'AFSGT met également à disposition un numéro de téléphone pour joindre les bénévoles et également une adresse mail (permanence@france-tourette.org) qui est le moyen le plus conseillé pour obtenir une réponse concernant une demande d'informations ou tout simplement un besoin d'écoute et de soutien.

3.1.2 Importance dans l'observance thérapeutique

Le pharmacien d'officine assure également un rôle majeur dans l'observance thérapeutique du patient, autrement dit, le comportement selon lequel le patient suit son traitement avec assiduité et régularité conformément aux conditions prescrites par les professionnels de santé.

Cette observance est influencée par 4 facteurs : le facteur cognitif, le facteur comportemental, le facteur psychologique et le facteur social.

Le facteur cognitif est un facteur capital puisqu'il relève de la compréhension du patient sur sa maladie et ses traitements. Le pharmacien a un vrai rôle à jouer dessus à l'officine comme à l'hôpital. Parfois, les patients pensent avoir compris les explications fournies par leur médecin et s'aperçoivent lors de la dispensation de leurs médicaments à l'officine que ce n'est pas le cas. Dans d'autres cas, bien que plus rares, les prescripteurs entretiennent une relation soignant-soigné paternaliste et n'expliquent pas les ordonnances adressées à leurs patients. Par conséquent, prendre le temps de réexpliquer les traitements sur l'ordonnance permet aux patients de mieux comprendre leur intérêt et d'adhérer plus facilement à la prescription. Le pharmacien prend également le temps de répondre aux questions des patients, d'informer la conduite à tenir en cas de vomissement ou d'oubli de prise. Si cela n'a pas déjà été proposé, il peut les orienter vers des programmes d'éducation thérapeutique.

Le facteur comportemental correspond aux habitudes et mode de vie des patients qui influencent leur observance. Il est alors important d'instaurer une routine afin d'intégrer leurs traitements à leur quotidien. Ce facteur est plutôt du ressort du prescripteur qui détermine les posologies des traitements, le moment de les prendre en collaboration avec les patients. Le pharmacien peut toutefois intervenir pour améliorer cette prise médicamenteuse par l'élaboration d'un plan de prise au comptoir d'autant plus si les patients sont polymédiqués.

Les enfants atteints du syndrome de Gilles de la Tourette pourront également se responsabiliser à travers ce plan de prise qui reprend l'indication de chaque traitement de façon vulgarisée afin que tout le monde puisse comprendre quelque soit leur niveau de littératie en santé. Des symboles sont souvent utilisés pour illustrer le moment de prise (une assiette pour indiquer qu'un traitement est à prendre au cours d'un repas, une lune pour assimiler la prise le soir...)

Il peut également être conseillé d'installer une alarme sur le téléphone (du patient ou des parents du patient) pour rappeler le moment de prendre leur traitement. Une meilleure organisation permet alors d'éviter au mieux les oublis de prise.

L'observance est également conditionnée par un facteur psychologique souvent négligé par les professionnels de santé. Il se traduit par un état de mal-être, de non-estime de soi voir de dépression pouvant nuire à l'adhésion thérapeutique des patients. Cet aspect est d'autant plus important à prendre en compte dans le cadre du syndrome de Gilles de la Tourette où les patients, affectés par leurs tics, perdent toute confiance en eux et se referment sur eux même avec des idées parfois suicidaires. Ce facteur est plutôt du ressort de psychologues spécialisés ou non dans les TCC. En tant que pharmacien d'officine, nous pouvons avoir des mots soutenant, être à l'écoute pour les patients et surtout les orienter vers un suivi psychologique.

Enfin, le facteur social joue un rôle considérable dans l'observance des patients, notamment à travers leur intégration sociale. Les inégalités, en particulier l'accès aux soins, peuvent alors se creuser. Plus un patient est isolé du monde extérieur, plus il risque de rencontrer des difficultés susceptibles d'impacter la prise de son traitement. En reprenant l'exemple du syndrome de Gilles de la Tourette, les patients se renferment sur eux-mêmes et rompent leur lien avec la société par peur d'être jugés ou moqués. Les jeunes patients risquent alors de développer un absentéisme scolaire important tandis que les patients adultes peuvent être amenés à démissionner ou à perdre leur emploi face à l'incompréhension de leurs collègues et employeurs. Cela a un réel impact sur leur qualité de vie en générant un retard scolaire, des difficultés d'apprentissage et pour les adultes des difficultés financières. Le pharmacien d'officine se doit alors de se rendre disponible et à l'écoute mais doit surtout pouvoir réorienter ces patients vers des assistant(e)s social(e)s qualifié(e)s afin qu'ils puissent bénéficier d'aides.

En effet, en France, selon le contexte (présence de comorbidités, sévérité des tics...), ils pourront bénéficier d'une aide à l'aménagement scolaire avec un PAP (Plan d'Accompagnement Personnalisé) afin d'adapter l'enseignement à l'élève (tiers-temps, supports adaptés, emploi du temps aménagé...) et éviter une rupture de l'apprentissage. L'élève peut également être soutenu par un.e AESH (Accompagnant des Élèves en Situation de Handicap). Toutefois, dans certaines situations, la scolarité en milieu dit ordinaire n'est pas possible pour ces patients et des établissements spécialisés peuvent être conseillés aux familles comme les IME (Institut Médico-Educatif). Quant aux patients plus âgés, d'autres aides sont possibles comme la RQTH (Reconnaissance de la Qualité de Travailleur Handicapé) pour la mise en place d'aménagements dans le milieu professionnel toujours selon le degré d'invalidité des tics, il est par conséquent recommandé de se renseigner auprès de la MDPH (Maison Départementale des Personnes Handicapées).

Par conséquent, le pharmacien d'officine sensibilisé par cette approche s'inscrit pleinement dans cette prise en charge pluridisciplinaire du syndrome de Gilles de la Tourette.

3.2 Analyse pharmaceutique et suivi thérapeutique au comptoir

Le pharmacien d'officine veille par-dessus tout à la conformité et à la sécurité de l'ordonnance. Il joue un rôle essentiel au sein du circuit du médicament : il est d'ailleurs considéré comme le dernier maillon de la chaîne. Son rôle est de dispenser le bon traitement à la bonne posologie, à la bonne personne au bon moment.

Avant toute dispensation, le pharmacien d'officine analyse l'ordonnance afin d'exclure toutes erreurs de prescription, d'interactions médicamenteuses voir de contre-indications pouvant nuire au patient. En tant que garant final de la sécurité de l'ordonnance, il engage ainsi sa responsabilité pénale en cas de faute professionnelle (erreur de délivrance, délivrance de fausse ordonnance...).

En plus de son analyse pharmaceutique, il a pour mission d'effectuer un suivi thérapeutique pour chaque patient lors du renouvellement de leur ordonnance. Ce suivi permet un accompagnement personnalisé permettant d'évaluer la tolérance du traitement, sa conformité avec l'état de santé du patient et de l'adapter si nécessaire en accord avec le prescripteur. Le pharmacien a alors à sa disposition les ordonnances et parfois même les résultats de sérologie des patients.

Pour ce faire, le pharmacien interroge le patient sur son ressenti sur le traitement, s'il a pu constater une réduction des tics dans le cadre du SGT, s'il lui arrive d'oublier de prendre son traitement et s'il a remarqué quelques effets indésirables depuis sa prise.

Pour illustrer cette partie, nous étudierons une ordonnance prescrite dans le cadre du syndrome de Gilles de la Tourette. Il n'existe cependant pas d'ordonnance type comme pour certaines maladies chroniques puisque la sévérité des tics varie d'un patient à l'autre.



47-83 Boulevard de l'Hôpital
75013 Paris

Standard : 01 42 16 00 00

Identification du prescripteur
(nom, prénom et identifiant)

Paris, le 29/07/2024 à 10:12

ORDONNANCE

L'enfant Gilles de la Tourette de sexe masculin, âgé de 14 ans et 11 mois, né le X/X/X

- Abilify 5 mg: le soir
- Risperdal 1 mg: le soir
- Zoloft 50 mg: 1/2 cp le matin pendant une semaine, puis passer à 1 cp entier

QSP 6 mois

Ordonnance validée électroniquement par Docteur X

Figure 13 : Ordonnance prescrite dans le cadre du syndrome de Gilles de la Tourette

L'ordonnance anonymisée ci-dessus est prescrite par un neurologue pour un patient de 14 ans atteint du syndrome de Gilles de la Tourette. Cet adolescent a également une comorbidité qui est l'anxiété et souffre d'un état d'impulsivité.

L'ordonnance est recevable réglementairement. Le pharmacien entame alors l'analyse pharmaceutique de cette dernière.

L'aripiprazole et la rispéridone sont deux antipsychotiques qui vont agir pour rappel sur l'hyperexcitabilité neuronale et diminuer la sévérité des tics. La rispéridone a également une action sur l'impulsivité qui est parfois présente chez certains patients.

La sertraline est un anti-dépresseur qui va inhiber sélectivement la recapture de la sérotonine, neurotransmetteur impliqué dans la régulation de l'humeur, dans l'alternance veille-sommeil ou encore de l'appétit. Elle est ici indiquée pour des troubles anxieux que l'adolescent a développé à la suite de ses tics.

Les posologies sont conformes à l'âge du patient et instaurées à faibles doses. Il n'y a pas de contre-indication mais l'association de ces deux antipsychotiques peut majorer la sédation qu'ils peuvent provoquer. Bien que les doses soient faibles, les principaux effets indésirables rapportés seront la sédation et la prise de poids.

Le pharmacien peut également faire un point avec le patient ou ses parents pour savoir comment le patient vit ses traitements, s'il lui arrive d'en oublier, s'il remarque des effets indésirables plus invalidants que leur efficacité.

Dans ce cas de figure, le plan de prise est facultatif mais il peut être remis au patient afin de le rendre autonome dans la gestion de son temps et de ses traitements.

Tableau 5 : Exemple de plan de prise

Médicament	À quoi il sert ?		
ABILIFY® (Aripiprazole)	Réduire les tics		1
RISPERDAL® (Rispéridone)	Réduire l'impulsivité		1
ZOLOFT® (Sertraline)	Réduire l'anxiété	½ pendant 7 jours puis 1 comprimé	

Lors de la dispensation, le pharmacien peut écrire les posologies sur les boîtes afin de favoriser la bonne compréhension du patient et de sa famille.

Elle s'accompagne de conseils hygiéno-diététiques comme la pratique d'une activité physique et avoir une alimentation équilibrée pour limiter la prise de poids. La consommation de pamplemousse en fruit ou en jus n'est pas recommandée avec ces traitements puisqu'il agit comme un inhibiteur enzymatique et pourrait entraîner un surdosage.

Concernant son état d'anxiété, le pharmacien peut recommander des techniques de relaxation voir l'orienter vers un sophrologue. Il peut aussi lui conseiller une synergie d'huiles essentielles s'il n'a pas d'antécédents d'épilepsie comme l'huile essentielle de lavande fine, l'huile

essentielle de camomille romaine, l'huile essentielle d'ylang-ylang.. en inhalation ou en diffusion à diluer dans une huile végétale.

Cette anxiété peut affecter son sommeil. Il est donc important de rappeler les conseils associés à un sommeil réparateur : adopter des horaires de coucher et de lever réguliers, éviter les boissons excitantes après 17 h (sodas, thé, café) et limiter l'exposition aux écrans le soir car la lumière bleue perturbe la production de mélatonine.

Il est important de rappeler aux parents d'assurer un suivi du poids du patient puisque les deux antipsychotiques prescrits peuvent entraîner des répercussions métaboliques.

Enfin, nous devons sensibiliser le patient et sa famille sur l'automédication. Devant tout complément alimentaire (phytothérapie, aromathérapie...), le patient et sa famille doivent demander conseil à leur médecin et pharmacien. En effet, en pharmacie, il existe des compléments alimentaires à base de plantes pour l'anxiété mais présentent une contre-indication avec ces traitements. Par exemple, le millepertuis (sous toutes ses formes) qui est une plante reconnue comme un antidépresseur et anxiolytique naturel serait contre-indiquée ici puisqu'elle agirait comme un inducteur enzymatique et diminuerait l'efficacité des traitements en entraînant un sous-dosage.

Le pharmacien d'officine a donc un rôle intéressant dans l'accompagnement et le suivi des patients par son expertise scientifique et sa proximité des patients. Il se doit de se former en continu pour maintenir ses connaissances et assurer une optimisation de la prise en charge globale.

Mieux connaître le syndrome de Gilles de la Tourette permet de déconstruire les préjugés du grand public, de mieux l'accepter en société mais aussi et surtout de mieux le prendre en charge en tant que professionnel de santé.

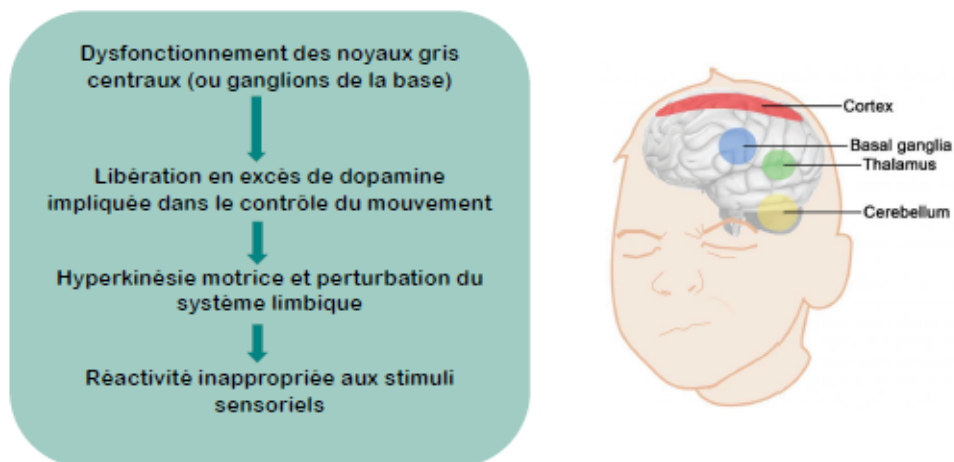
Dans cet objectif, nous avons élaboré un livret expliquant succinctement ce qu'est le syndrome de Gilles de la Tourette (définition, épidémiologie, mécanisme physiopathologique), ainsi que sa prise en charge pharmacologique lorsque les tics sont réfractaires aux TCC ou utilisés en complément de celles-ci.

3.3 Sensibilisation des équipes officinales et hospitalières

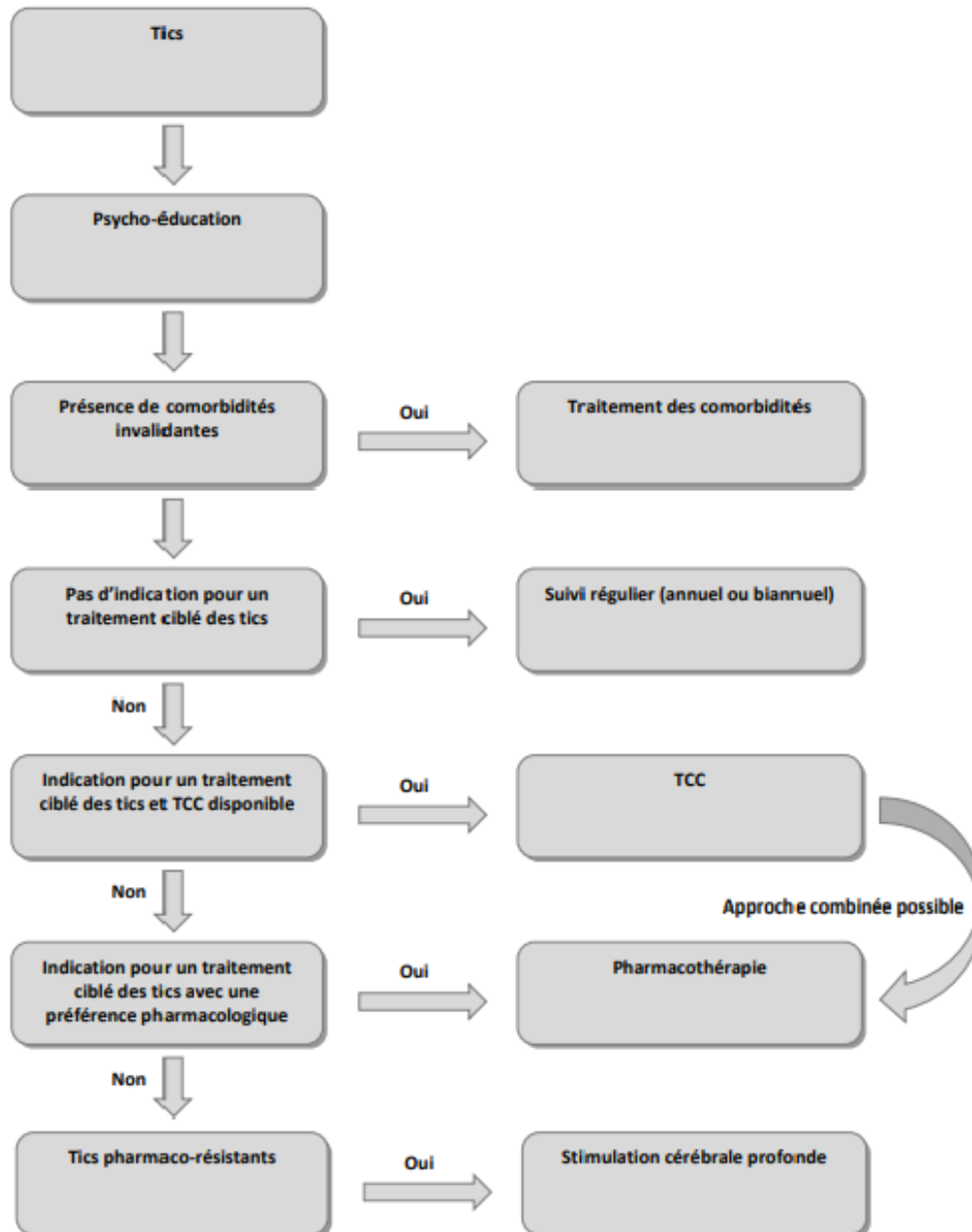


Syndrome de Gilles de la Tourette : Notions clés

- Le **syndrome de Gilles de la Tourette (SGT)** est un trouble neurologique caractérisé, selon le DSM-5, par l'association de tics moteurs et d'au moins un tic vocal involontaires.
- Manifestation **durant l'enfance** avec une symptomatologie débutant entre 5 et 8 ans. Ce syndrome est très souvent associé à des comorbidités comme le TDAH, les TOC, la dépression, les troubles du sommeil...
- **Prévalence en France** : 1 personne sur 200 soit 0,5% de la population mais sous-diagnostiqué. Ratio homme/femme : 3/1
- **Physiopathologie** :



ARBRE DÉCISIONNEL DE PRISE EN CHARGE



Extrait du Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) du syndrome de Gilles de la Tourette – HAS (2022)

PRISE EN CHARGE THÉRAPEUTIQUE

Les traitements non pharmacologiques

Les thérapies cognitivo-comportementales (TCC)

Indiquées en 1^{ère} intention du SGT ; elles peuvent également être associées à des traitements pharmacologiques

Population cible : Enfants à partir de 10 ans / adolescents / adultes présentant des tics modérés

Thérapies	Description	Objectifs	Efficacité
Thérapie Comportementale de Réversion des Tics (CBIT)	Reconnaissance des tics et mise en place d'une réponse concurrente Interventions fonctionnelles et techniques de relaxation associées	Réduction de la fréquence et intensité des tics	Traitement non pharmacologique de <u>première intention</u>
Thérapie d'Exposition et de Réponse (ERP)	Exposition progressive aux stimuli des tics sans les exprimer	Réduction de la dépendance aux tics	Thérapie efficace et intérêt dans la prise en charge des TOC
Thérapie d'Entraînement à la Conscience des Habitudes (HRT)	Reconnaissance des tics et mise en place d'une réponse concurrente	Remplacer un tic par un autre comportement moins invalidant	Thérapie efficace faisant partie de la thérapie CBIT

En pratique, nous distinguons 2 TCC : la thérapie HRT/CBIT et la thérapie ERP.

Les traitements pharmacologiques

Molécule	Posologie	EI	Ligne
Aripiprazole (ABILIFY®)	<u>Initiation</u> : 0,5 - 2,5 mg <u>Thérapeutique</u> : 1-10 mg/jour	Sédation Troubles digestifs (N/V/constipation) Troubles extrapyramidaux	1
Risperidone (RISPERDAL®)	<u>Initiation</u> : 0,25 - 0,5 mg <u>Thérapeutique</u> : 1-3 mg/jour	Troubles métaboliques Troubles extrapyramidaux Prise de poids Sédation	
Halopéridol (HALDOL®)	<u>Initiation</u> : 0,25 - 0,5 mg <u>Thérapeutique</u> : 1-4 mg/jour	Troubles extrapyramidaux Sédation Insomnie Prise de poids Prise de poids Allongement du QT	
Topiramate (EPITOMAX®)	<u>Initiation</u> : 50 - 100 mg <u>Thérapeutique</u> : 100-150 mg/jour	Somnolence Troubles cognitifs Perte d'appétit et de poids Lithiase urinaire Acidose métabolique	2
Tiapride (TIAPRIDAL®)	<u>Initiation</u> : 50 - 150 mg <u>Thérapeutique</u> : 150-500 mg/jour	Peu de troubles extrapyramidaux Vertiges Sédation Nausées Sécheresse buccale	3

Tétrabénazine (NITOMAN®)	<u>Initiation</u> : 12,5 – 25 mg <u>Thérapeutique</u> : 25 - 150 mg/jour (< 2 mg/kg/j)	Dépression à l'instauration Sédation Troubles digestifs (N/V/constipation)	4
Clonidine (CATAPRESSAN®)	<u>Initiation</u> : 0,0025 - 0,05 mg <u>Thérapeutique</u> : 0,1 - 0,3 mg/jour	Hypotension Bradycardie Sédation Sécheresse buccale	5
Pimozide (ORAP®)	<u>Initiation</u> : 0,5-1mg <u>Thérapeutique</u> : 2-8 mg/jour	Troubles extrapyramidaux Allongement du QT Sédation Insomnie Prise de poids	6

Population cible :

Tout patient présentant des tics sévères et invalidants

Conseils hygiéno-diététiques associés :

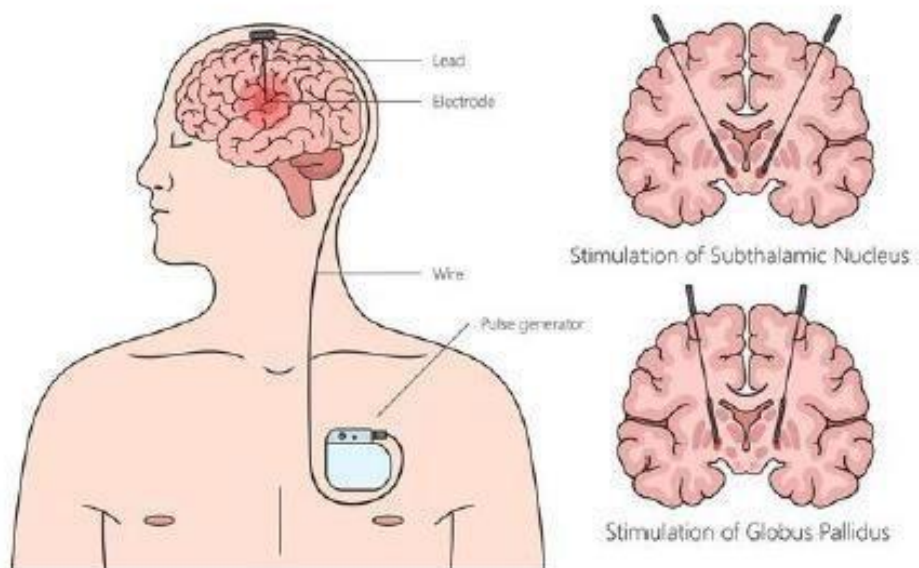
- Alimentation équilibrée et apport hydrique suffisant
- Limiter l'alcool et les boissons excitantes : thé, café, sodas, boissons énergisantes
- Pratiquer une activité physique régulière
- Techniques de gestion du stress : sophrologie, yoga, musicothérapie, art-thérapie, équithérapie..
- Règles d'hygiène du sommeil : se coucher et se lever à heures fixes, atmosphère calme, éviter les écrans le soir...

La stimulation cérébrale profonde

En dernière intention :

- Après concertation pluridisciplinaire
- Consentement libre et éclairé des patients

Population cible : Patients avec des **tics très sévères, invalidants** réfractaires aux TCC et pharmaco-résistants



En quoi cela consiste ?

Technique chirurgicale consistant à implanter des électrodes dans certaines zones du cerveau (comme les noyaux gris centraux ou le thalamus) afin de réguler l'activité neuronale anormale liée aux tics.

Les électrodes sont connectées à un générateur placé sous la peau, généralement sous la clavicule.

Ce générateur envoie des impulsions électriques aux électrodes, qui les diffusent dans le cerveau pour corriger l'activité anormale.

INFORMATIONS UTILES



AFSGT – Association Française du Syndrome de Gilles de la Tourette

- Mail : permanence@france-tourette.org
- Permanence téléphonique : +33(0)972 411 288
- 176 avenue Charles de Gaulle 92522 Neuilly-sur-Seine Cedex



Centre de Référence Gilles de la Tourette
Institut de Neurologie - Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière
47-83 boulevard de l'Hôpital 75651 Paris cedex 13



Documentation à destination des professionnels de santé :

- Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) – HAS (2022)
- European Society for the Study of Tourette Syndrome (ESSTS)



- Le SGT n'est **pas synonyme de coprolalies** : à peine 10% en sont touchés
- Les tics peuvent persister à l'âge adulte pour certains patients
- Journée de sensibilisation européenne : **7 juin**

"Tourette Syndrome is a neurological disorder, and the tics are not something that can be controlled by willpower. Compassion and understanding are key in supporting those affected."
– The Tourette Association of America

CONCLUSION

En résumé, le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est un trouble neurologique caractérisé par une association de tics moteurs et d'au moins un tic vocal.

Bien que son étiologie ne soit pas encore totalement élucidée, il est qualifié de syndrome multifactoriel en raison de ses composantes génétiques et environnementales. Les patients atteints de SGT souffrent fréquemment de comorbidités telles que le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) ou encore la dépression. Ce syndrome peut avoir un impact important sur leur qualité de vie, tant sur le plan psychologique que social et économique. Ils sont également confrontés aux préjugés véhiculés par la culture populaire à travers les médias et les réseaux sociaux, ce qui se traduit notamment par du harcèlement scolaire ou de la discrimination dans le milieu professionnel.

Ainsi, la prise en charge du SGT nécessite une approche pluridisciplinaire impliquant neurologues, psychologues, (pédo)psychiatres, assistants sociaux et pharmaciens.

Ce dernier, souvent négligé, occupe pourtant un rôle clé du fait de sa proximité, de sa disponibilité et de son expertise scientifique. Le pharmacien contribue à l'amélioration de l'observance thérapeutique par une écoute active et un suivi régulier. Il est également en première ligne pour orienter les patients vers des spécialistes, des associations ou des programmes d'éducation thérapeutique. Pour exercer ce rôle efficacement, le pharmacien d'officine doit maintenir une formation continue rigoureuse.

Notre travail vise par conséquent à contribuer à cette formation continue des pharmaciens officinaux et hospitaliers afin de déconstruire les idées reçues sur le SGT et d'améliorer sa prise en charge.

Pour soutenir cette démarche, nous avons élaboré un livret destiné à l'ensemble des professionnels de santé.

Notre rédaction s'est appuyée sur les recommandations cliniques européennes concernant le SGT, en particulier sur le Protocole National de Diagnostic et de Soins (PNDS) de la Haute Autorité de Santé (HAS) ainsi que sur des études internationales randomisées en double-aveugle. Néanmoins, certaines limites doivent être soulignées : bien que ces références aient permis une meilleure compréhension du syndrome, les études disponibles manquent parfois de puissance statistique. Des recherches supplémentaires, avec des échantillons plus larges et mieux contrôlés, seraient nécessaires pour approfondir la physiopathologie du SGT ainsi que l'évaluation de nouvelles options thérapeutiques, notamment l'usage du cannabis médical dans certaines formes résistantes du syndrome.

A l'avenir, nous croyons à des avancées scientifiques prometteuses permettant d'optimiser la prise en charge du SGT dans sa globalité. Il s'agit d'un sujet faisant de plus en plus l'objet de recherches comme le montre cet histogramme. En effet, nous constatons globalement une augmentation du nombre de publications scientifiques au cours des années encouragée par les avancées technologiques, les besoins cliniques non satisfaits et une prise de conscience sociétale des troubles neurologiques.

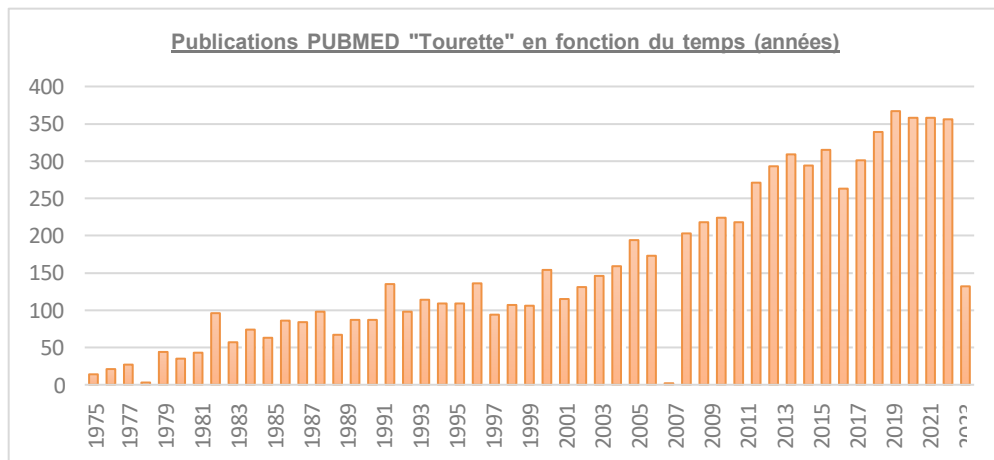


Figure 14 : Histogramme représentant l'évolution des publications PUBMED « Tourette » en fonction du temps (années)

ANNEXE

ANNEXE 1 : Échelle YGTSS

ID #:

Y G T S S
Yale Global Tic Severity Scale
Yale Child Study Center

YALE GLOBAL TIC SEVERITY SCALE

NAME: _____ TODAY'S DATE : ____ / ____ / ____
 RATER: _____

MOTOR TIC SYMPTOM CHECKLIST (Check motor tics present during past week and worst ever period.)

CURRENT

• Simple Motor Tics (Rapid, Darting, "Meaningless"):

- ☐ Eye blinking
- ☐ Eye movements
- ☐ Nose movements
- ☐ Mouth movements
- ☐ Facial grimace
- ☐ Head jerks/movements
- ☐ Shoulder shrugs
- ☐ Arm movements
- ☐ Hand movements
- ☐ Abdominal tensing
- ☐ Leg, foot, or toe movements
- ☐ Other (describe): _____

• Complex Motor Tics (Slower, "Purposeful"):

- ☐ Eye movements
- ☐ Mouth movements
- ☐ Facial movements or expressions
- ☐ Head gestures or movements
- ☐ Shoulder movements
- ☐ Arm movements
- ☐ Hand movements
- ☐ Writing tics
- ☐ Dystonic postures
- ☐ Bending or gyrating
- ☐ Rotating
- ☐ Leg or foot or toe movements
- ☐ Blocking
- ☐ Tic related compulsive behaviors (touching, tapping, grooming, evening-up)
- ☐ Copropraxia
- ☐ Self-abusive behavior
- ☐ Paroxysms of tics (displays), duration ____ seconds
- ☐ Disinhibited behavior (describe):* _____
- ☐ Other (describe): _____

WORST EVER

- ☐ Eye blinking
- ☐ Eye movements
- ☐ Nose movements
- ☐ Mouth movements
- ☐ Facial grimace
- ☐ Head jerks/movements
- ☐ Shoulder shrugs
- ☐ Arm movements
- ☐ Hand movements
- ☐ Abdominal tensing
- ☐ Leg, foot, or toe movements
- ☐ Other (describe): _____
- ☐ Eye movements
- ☐ Mouth movements
- ☐ Facial movements or expressions
- ☐ Head gestures or movements
- ☐ Shoulder movements
- ☐ Arm movements
- ☐ Hand movements
- ☐ Writing tics
- ☐ Dystonic postures
- ☐ Bending or gyrating
- ☐ Rotating
- ☐ Leg or foot or toe movements
- ☐ Blocking
- ☐ Tic related compulsive behaviors (touching, tapping, grooming, evening-up)
- ☐ Copropraxia
- ☐ Self-abusive behavior
- ☐ Paroxysms of tics (displays), duration ____ seconds
- ☐ Disinhibited behavior (describe):* _____
- ☐ Other (describe): _____

PHONIC TIC SYMPTOM CHECKLIST (Check phonic tics for **past week** and **worst ever period**.)

CURRENT	WORST EVER
•Simple Phonic Symptoms (Fast, "Meaningless" Sounds): ☐ Sounds, noises (circle: coughing, throat clearing, sniffing, or animal or bird noises) ☐ Other (list): _____	☐ Sounds, noises (circle: coughing, throat clearing, sniffing, or animal or bird noises) ☐ Other (list): _____
•Complex Phonic Symptoms (Words, Phrases, Statements): ☐ Syllables (list) _____ ☐ Words (list) _____ ☐ Coprolalia (list) _____ ☐ Echolalia _____ ☐ Palalalia _____ ☐ Blocking _____ ☐ Speech atypicalities (describe) _____ ☐ Disinhibited speech (describe)* _____	☐ Syllables (list) _____ ☐ Words (list) _____ ☐ Coprolalia (list) _____ ☐ Echolalia _____ ☐ Palalalia _____ ☐ Blocking _____ ☐ Speech atypicalities (describe) _____ ☐ Disinhibited speech (describe)* _____

* Do not include disinhibitions in ratings of tic behaviors

NUMBER	Current		Worst Ever	
	Motor	Phonic	Motor	Phonic
None	0	0	0	0
Single tic	1	1	1	1
Multiple discrete tics (2-5)	2	2	2	2
Multiple discrete tics (>5)	3	3	3	3
Multiple discrete tics plus at least one orchestrated pattern of multiple simultaneous or sequential tics where it is difficult to distinguish discrete tics	4	4	4	4
Multiple discrete tics plus several (>2) orchestrated paroxysms of multiple simultaneous or sequential tics that where it is difficult to distinguish discrete tics	5	5	5	5

FREQUENCY	Current		Worst Ever	
	Motor	Phonic	Motor	Phonic
NONE No evidence of specific tic behaviors	0	0	0	0
RARELY Specific tic behaviors have been present during previous week. These behaviors occur infrequently, often not on a daily basis. If bouts of tics occur, they are brief and uncommon.	1	1	1	1
OCCASIONALLY Specific tic behaviors are usually present on a daily basis, but there are long tic-free intervals during the day. Bouts of tics may occur on occasion and are not sustained for more than a few minutes at a time.	2	2	2	2
FREQUENTLY Specific tic behaviors are present on a daily basis. Tic free intervals as long as 3 hours are not uncommon. Bouts of tics occur regularly but may be limited to a single setting.	3	3	3	3
ALMOST ALWAYS Specific tic behaviors are present virtually every waking hour of every day, and periods of sustained tic behaviors occur regularly. Bouts of tics are common and are not limited to a single setting.	4	4	4	4
ALWAYS Specific tic behaviors are present virtually all the time. Tic free intervals are difficult to identify and do not last more than 5 to 10 minutes at most.	5	5	5	5

INTENSITY	Current		Worst Ever	
	Motor	Phonic	Motor	Phonic
ABSENT	0	0	0	0
MINIMAL INTENSITY Tics not visible or audible (based solely on patient's private experience) or tics are less forceful than comparable voluntary actions and are typically not noticed because of their intensity.	1	1	1	1
MILD INTENSITY Tics are not more forceful than comparable voluntary actions or utterances and are typically not noticed because of their intensity.	2	2	2	2
MODERATE INTENSITY Tics are more forceful than comparable voluntary actions but are not outside the range of normal expression for comparable voluntary actions or utterances. They may call attention to the individual because of their forceful character.	3	3	3	3
MARKED INTENSITY Tics are more forceful than comparable voluntary actions or utterances and typically have an "exaggerated" character. Such tics frequently call attention to the individual because of their forceful and exaggerated character.	4	4	4	4
SEVERE INTENSITY Tics are extremely forceful and exaggerated in expression. These tics call attention to the individual and may result in risk of physical injury (accidental, provoked, or self-inflicted) because of their forceful expression.	5	5	5	5

COMPLEXITY	Current		Worst Ever	
	Motor	Phonic	Motor	Phonic
NONE If present, all tics are clearly "simple" (sudden, brief, purposeless) in character.	0	0	0	0
BORDERLINE Some tics are not clearly "simple" in character.	1	1	1	1
MILD Some tics are clearly "complex" (purposive in appearance) and mimic brief "automatic" behaviors, such as grooming, syllables, or brief meaningful utterances such as "ah huh," "hr" that could be readily camouflaged.	2	2	2	2
MODERATE Some tics are more "complex" (more purposive and sustained in appearance) and may occur in orchestrated bouts that would be difficult to camouflage but could be rationalized or "explained" as normal behavior or speech (picking, tapping, saying "you bot" or "honey", brief echolalia).	3	3	3	3
MARKED Some tics are very "complex" in character and tend to occur in sustained orchestrated bouts that would be difficult to camouflage and could not be easily rationalized as normal behavior or speech because of their duration and/or their unusual, inappropriate, bizarre or obscene character (a lengthy facial contortion, touching genitals, echolalia, speech atypicalities, longer bouts of saying "what do you mean" repeatedly, or saying "fu" or "sh").	4	4	4	4
SEVERE Some tics involve lengthy bouts of orchestrated behavior or speech that would be impossible to camouflage or successfully rationalize as normal because of their duration and/or extremely unusual, inappropriate, bizarre or obscene character (lengthy displays or utterances often involving copropraxia, self-abusive behavior, or coprolalia).	5	5	5	5

INTERFERENCE	Current		Worst Ever	
	Motor	Phonic	Motor	Phonic
NONE	0	0	0	0
MINIMAL When tics are present, they do not interrupt the flow of behavior or speech.	1	1	1	1
MILD When tics are present, they occasionally interrupt the flow of behavior or speech.	2	2	2	2
MODERATE When tics are present, they frequently interrupt the flow of behavior or speech.	3	3	3	3
MARKED When tics are present, they frequently interrupt the flow of behavior or speech, and they occasionally disrupt intended action or communication.	4	4	4	4
SEVERE When tics are present, they frequently disrupt intended action or communication.	5	5	5	5

IMPAIRMENT	Current	Worst ever
NONE	0	0
MINIMAL Tics associated with subtle difficulties in self-esteem, family life, social acceptance, or school or job functioning (infrequent upset or concern about tics vis a vis the future, periodic, slight increase in family tensions because of tics, friends or acquaintances may occasionally notice or comment about tics in an upsetting way).	10	10
MILD Tics associated with minor difficulties in self-esteem, family life, social acceptance, or school or job functioning.	20	20
MODERATE Tics associated with some clear problems in self-esteem family life, social acceptance, or school or job functioning (episodes of dysphoria, periodic distress and upheaval in the family, frequent teasing by peers or episodic social avoidance, periodic interference in school or job performance because of tics).	30	30
MARKED Tics associated with major difficulties in self-esteem, family life, social acceptance, or school or job functioning.	40	40
SEVERE Tics associated with extreme difficulties in self-esteem, family life, social acceptance, or school or job functioning (severe depression with suicidal ideation, disruption of the family (separation/divorce, residential placement), disruption of social ties - severely restricted life because of social stigma and social avoidance, removal from school or loss of job).	50	50

ANNEXE 2 : Échelle PUTS

Premonitory Urge for Tics Scale (PUTS)

By Douglas Woods, Ph.D.

Journal of Developmental and Behavioral Pediatrics, volume 26, number 6, December 2005 pp397-403

Name _____ Age _____ Place: school clinic home other

Date _____ Diagnosis (if known) _____

<i>How I feel</i>	<i>Not at all</i>	<i>A little</i>	<i>Pretty much</i>	<i>Very much</i>
Right before I do a tic I feel like my insides are itchy				
Right before I do a tic I feel pressure inside my brain or body				
Right before I do a tic I feel "wound up" or tense inside				
Right before I do a tic I feel like something is not "just right"				
Right before I do a tic I feel like something isn't complete				
Right before I do a tic I feel like there is energy in my body that needs to get out				
I have these feelings almost all the time before I do a tic				
These feelings happen for every tic I have				
After I do the tic, the itchiness, energy, pressure, tense feelings or feelings that something isn't "just right" or complete go away, at least for a while				
I am able to stop my tics even if only for a short period of time				
<i>Total scores (except item number ten)</i> <i>On a scale of 1-4, from least to most</i>				

Total score = _____

Interpretation: Nine is the minimum score possible.

12.5-24.5 indicates medium intensity of premonitory urges for tics.

25-30.5 indicates high intensity which may be associated with marked impairment.

Scores 31 and above indicate extremely high intensity with probable severe impairment.

Thirty-six is the maximum score possible.

Comments: _____

ANNEXE 3 : Échelle GTS-QOL

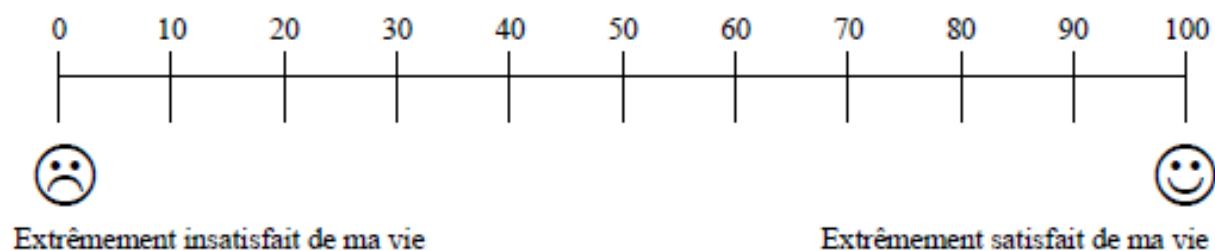
The GTS-QOL-French questionnaire

Les problèmes de santé peuvent affecter la qualité de vie d'une personne de différentes manières. Ce questionnaire étudie la manière dont votre maladie influe sur votre bien-être.
 Merci de mettre une croix dans la case correspondant à la réponse la plus adaptée à votre ressenti.
 Il est à noter que cette liste inclut de nombreux problèmes que vous ne rencontrerez probablement jamais.

Durant les quatre dernières semaines avez-vous :	Aucun problème	Problème léger	Problème modéré	Problème important	Problème très important
1. été incapable de contrôler tous vos mouvements ?	☐	☐	☐	☐	☐
2. eu des difficultés dans vos activités de la vie quotidienne ou vos loisirs (comme cuisiner, écrire) ?	☐	☐	☐	☐	☐
3. souffert de douleurs ou de blessures physiques secondaires à vos tics ?	☐	☐	☐	☐	☐
4. été gêné(e) par des bruits que vous ne pouvez vous empêcher de faire ?	☐	☐	☐	☐	☐
5. redouté de dire des gros mots que vous n'aviez pas l'intention de dire ?	☐	☐	☐	☐	☐
6. redouté de faire quelque chose d'embarrassant (comme des gestes grossiers) ?	☐	☐	☐	☐	☐
7. été obligé(e) de répéter des mots encore et encore ?	☐	☐	☐	☐	☐
8. été obligé(e) de refaire ou de répéter des choses que d'autres personnes font ou disent (imiter les gens) ?	☐	☐	☐	☐	☐
9. été obligé(e) de faire des choses d'une manière répétée et d'une certaine façon (comme vérifier, toucher) ?	☐	☐	☐	☐	☐
10. eu des pensées ou des images déplaisantes vous passant par la tête ?	☐	☐	☐	☐	☐
11. eu des difficultés de concentration ?	☐	☐	☐	☐	☐
12. eu des problèmes de mémoire ?	☐	☐	☐	☐	☐

13. perdu ou égaré des objets importants (comme un portefeuille, des clefs, un téléphone mobile) ?	☐	☐	☐	☐	☐
14. eu des difficultés à finir ce que vous avez commencé ?	☐	☐	☐	☐	☐
15. eu l'impression dans l'ensemble d'être en mauvaise santé ?	☐	☐	☐	☐	☐
16. été triste ou déprimé ?	☐	☐	☐	☐	☐
17. ressenti des changements d'humeur rapides ?	☐	☐	☐	☐	☐
18. ressenti un manque de confiance en soi ?	☐	☐	☐	☐	☐
19. ressenti de l'anxiété ?	☐	☐	☐	☐	☐
20. ressenti de l'énervement ?	☐	☐	☐	☐	☐
21. eu des difficultés à garder votre calme ?	☐	☐	☐	☐	☐
22. eu l'impression de ne pas contrôler votre vie ?	☐	☐	☐	☐	☐
23. ressenti de la frustration ?	☐	☐	☐	☐	☐
24. ressenti le besoin de plus d'aide ou de soutien des autres ?	☐	☐	☐	☐	☐
25. eu des difficultés à voir vos amis ?	☐	☐	☐	☐	☐
26. eu des difficultés à prendre part à des activités sociales (comme aller manger à l'extérieur) ?	☐	☐	☐	☐	☐
27. eu le sentiment d'être seul(e) ou isolé(e) ?	☐	☐	☐	☐	☐

Merci d'indiquer à quel point vous vous sentez dans l'ensemble satisfait de votre vie en ce moment, en mettant une croix entre 0 et 100 sur la ligne ci-dessous.



Merci beaucoup d'avoir répondu à ce questionnaire !

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Walusinski O, Féray J-C. The Marquise de Dampierre identified at last, the first described clinical case of Gilles de la Tourette syndrome. *Rev Neurol (Paris)*. 2020;176(10):754-62. DOI: 10.1016/j.neurol.2020.01.353
2. Institut du Cerveau [En ligne]. Syndrome Gilles de la Tourette (SGT), qu'est ce que c'est ? [cité le 13 avr 2024]. Disponible: <https://institutducerveau-icm.org/fr/syndrome-gilles-tourette/>
3. Prager EM, Plotkin JL. COMPARTMENTAL FUNCTION AND MODULATION OF THE STRIATUM. *J Neurosci Res*. 2019;97(12):1503-14. DOI: 10.1002/jnr.24522
4. Maia TV, Conceição VA. Dopaminergic Disturbances in Tourette Syndrome: An Integrative Account. *Biol Psychiatry*. 2018;84(5):332-44. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.02.1172
5. Tai C-H. Subthalamic burst firing: A pathophysiological target in Parkinson's disease. *Neurosci Biobehav Rev*. 2022;132:410-9. DOI: 10.1016/j.neubiorev.2021.11.044
6. Roshan MHK, Tambo A, Pace NP. Potential Role of Caffeine in the Treatment of Parkinson's Disease. *Open Neurol J*. 2016;10:42-58. DOI: 10.2174/1874205X01610010042
7. Maia TV, Conceição VA. Dopaminergic Disturbances in Tourette Syndrome: An Integrative Account. *Biol Psychiatry*. 2018;84(5):332-44. DOI: 10.1016/j.biopsych.2018.02.1172
8. Bailly D. Psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. DOIN. Arcueil: Doin; 2020. (Biosciences et Techniques).
9. Édition professionnelle du Manuel MSD [En ligne]. Tics et syndrome de Gilles de la Tourette chez l'enfant et l'adolescent - Pédiatrie [cité le 16 avr 2024]. Disponible: <https://www.msdmanuals.com/fr/professional/pédiatrie/troubles-neurologiques-chez-enfant/tics-et-syndrome-de-gilles-de-la-tourette-chez-enfant-et-adolescent>
10. Stern JS. Tourette's syndrome and its borderland. *Pract Neurol*. BMJ Publishing Group Ltd; 2018;18(4):262-70. DOI: 10.1136/practneurol-2017-001755
11. Sanchez S, Humbertclaude V, Carme E, Roubertie A. Maladies des tics : tics provisoires, tics chroniques et syndrome de Gilles de la Tourette. *Prat Neurol - FMC*. 2018;9(4):244-51. DOI: 10.1016/j.praneu.2018.08.001
12. Johnson KA, Worbe Y, Foote KD, Butson CR, Gunduz A, Okun MS. Tourette syndrome: clinical features, pathophysiology, and treatment. *Lancet Neurol*. 2023;22(2):147-58. DOI: 10.1016/S1474-4422(22)00303-9
13. Haute Autorité de Santé [En ligne]. Syndrome Gilles de la Tourette [cité le 16 avr 2024]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/p_3346137/fr/syndrome-gilles-de-la-tourette
14. Martino D, Macerollo A, Leckman JF. Chapter Nine - Neuroendocrine Aspects of Tourette Syndrome. Dans: Martino D, Cavanna AE, directeurs. *International Review of Neurobiology*. Academic Press; 2013. (Advances in the Neurochemistry and Neuropharmacology of Tourette Syndrome; vol. 112). DOI: 10.1016/B978-0-12-411546-0.00009-3
15. Gender Differences in Dopamine Receptors Implications for Tourette Syndrome. [En ligne]. Tourette Association of America [cité le 16 avr 2024].
16. Domènech L, Cappi C, Halvorsen M. Genetic architecture of Tourette syndrome: our current

- understanding. *Psychol Med*. 2021;51(13):2201-9. DOI: 10.1017/S0033291721000234
17. Levy AM, Paschou P, Tümer Z. Candidate Genes and Pathways Associated with Gilles de la Tourette Syndrome—Where Are We? *Genes*. 2021;12(9):1321. DOI: 10.3390/genes12091321
 18. Xu L, Zhang C, Zhong M, Che F, Guan C, Zheng X, et al. Role of histidine decarboxylase gene in the pathogenesis of Tourette syndrome. *Brain Behav*. 2022;12(3):e2511. DOI: 10.1002/brb3.2511
 19. Browne HA, Modabbernia A, Buxbaum JD, Hansen SN, Schendel DE, Parner ET, et al. Prenatal Maternal Smoking and Increased Risk for Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorders. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. Elsevier; 2016;55(9):784-91. DOI: 10.1016/j.jaac.2016.06.010
 20. Brander G, Rydell M, Kuja-Halkola R, Fernández de la Cruz L, Lichtenstein P, Serlachius E, et al. Perinatal risk factors in Tourette's and chronic tic disorders: a total population sibling comparison study. *Mol Psychiatry*. 2018;23(5):1189-97. DOI: 10.1038/mp.2017.31
 21. Hsu C-J, Wong L-C, Lee W-T. Immunological Dysfunction in Tourette Syndrome and Related Disorders. *Int J Mol Sci*. 2021;22(2):853. DOI: 10.3390/ijms22020853
 22. Pankratz B, Feige B, Runge K, Bechter K, Schiele MA, Domschke K, et al. Cerebrospinal fluid findings in patients with obsessive-compulsive disorder, Tourette syndrome, and PANDAS: A systematic literature review. *Brain Behav Immun*. 2024;115:319-32. DOI: 10.1016/j.bbi.2023.09.016
 23. Frick L, Pittenger C. Microglial Dysregulation in OCD, Tourette Syndrome, and PANDAS. *J Immunol Res*. Hindawi; 2016;2016:e8606057. DOI: 10.1155/2016/8606057
 24. Geng J, Liu C, Xu J, Wang X, Li X. Potential relationship between Tourette syndrome and gut microbiome. *J Pediatr (Rio J)*. 2022;99(1):11-6. DOI: 10.1016/j.jped.2022.06.002
 25. Hills RD, Pontefract BA, Mishcon HR, Black CA, Sutton SC, Theberge CR. Gut Microbiome: Profound Implications for Diet and Disease. *Nutrients*. 2019;11(7):1613. DOI: 10.3390/nu11071613
 26. Olvera C, Stebbins GT, Goetz CG, Kompoliti K. TikTok Tics: A Pandemic Within a Pandemic. *Mov Disord Clin Pract*. 2021;8(8):1200-5. DOI: 10.1002/mdc3.13316
 27. Frey J, Black KJ, Malaty IA. TikTok Tourette's: Are We Witnessing a Rise in Functional Tic-Like Behavior Driven by Adolescent Social Media Use? *Psychol Res Behav Manag*. 2022;15:3575-85. DOI: 10.2147/PRBM.S359977
 28. Blaty JL, DelRosso LM. Tourette disorder and sleep. *Biomed J*. 2022;45(2):240-9. DOI: 10.1016/j.bj.2022.01.002
 29. Fernández de la Cruz L, Rydell M, Runeson B, Brander G, Rück C, D'Onofrio BM, et al. Suicide in Tourette's and Chronic Tic Disorders. *Biol Psychiatry*. 2017;82(2):111-8. DOI: 10.1016/j.biopsych.2016.08.023
 30. Set KK, Warner JN. Tourette syndrome in children: An update. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2021;51(7):101032. DOI: 10.1016/j.cppeds.2021.101032
 31. Roessner V, Eichele H, Stern JS, Skov L, Rizzo R, Debes NM, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part III: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry*. 2022;31(3):425-41. DOI: 10.1007/s00787-021-01899-z
 32. Fuller-Thomson E, Lewis DA. The relationship between early adversities and attention-

- deficit/hyperactivity disorder. *Child Abuse Negl.* 2015;47:94-101. DOI: 10.1016/j.chiabu.2015.03.005
33. Giovannitti JA, Thoms SM, Crawford JJ. Alpha-2 Adrenergic Receptor Agonists: A Review of Current Clinical Applications. *Anesth Prog.* 2015;62(1):31-8. DOI: 10.2344/0003-3006-62.1.31
 34. El Malhany N, Gulisano M, Rizzo R, Curatolo P. Tourette syndrome and comorbid ADHD: causes and consequences. *Eur J Pediatr.* 2015;174(3):279-88. DOI: 10.1007/s00431-014-2417-0
 35. Lombroso PJ, Scahill L. TOURETTE SYNDROME AND OBSESSIVE-COMPULSIVE DISORDER. *Brain Dev.* 2008;30(4):231-7. DOI: 10.1016/j.braindev.2007.09.001
 36. Khodoruth MAS, Ahammad F, Khan YS, Mohammad F. The shared genetic risk factors between Tourette syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Front Neurol.* 2023;14:1283572. DOI: 10.3389/fneur.2023.1283572
 37. Inserm [En ligne]. Troubles obsessionnels compulsifs (TOC) · Inserm, La science pour la santé [cité le 9 juill 2024]. Disponible: <https://www.inserm.fr/dossier/troubles-obsessionnels-compulsifs-toc/>
 38. Foa EB. Cognitive behavioral therapy of obsessive-compulsive disorder. *Dialogues Clin Neurosci.* 2010;12(2):199-207.
 39. Nezgovorova V, Reid J, Fineberg NA, Hollander E. Optimizing first line treatments for adults with OCD. *Compr Psychiatry.* 2022;115:152305. DOI: 10.1016/j.comppsy.2022.152305
 40. Roessner V, Plessen KJ, Rothenberger A, Ludolph AG, Rizzo R, Skov L, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders. Part II: pharmacological treatment. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2011;20(4):173-96. DOI: 10.1007/s00787-011-0163-7
 41. Müller-Vahl KR, Szejko N, Verdellen C, Roessner V, Hoekstra PJ, Hartmann A, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders: summary statement. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2022;31(3):377-82. DOI: 10.1007/s00787-021-01832-4
 42. Bekk M, Meland KJ, Moen E, Nøstvik LI, Gausdal A-L, Hummelen B. Group-based comprehensive behavioral intervention for tics (CBIT) for adults with Tourette syndrome or chronic tic disorders: A pilot study. DOI: 10.1111/sjop.12942
 43. Shou S, Li Y, Fan G, Zhang Q, Yan Y, Lv T, et al. The Efficacy of Cognitive Behavioral Therapy for Tic Disorder: A Meta-Analysis and a Literature Review. *Front Psychol.* 2022;13:851250. DOI: 10.3389/fpsyg.2022.851250
 44. Heinicke MR, Stiede JT, Miltenberger RG, Woods DW. Reducing risky behavior with habit reversal: A review of behavioral strategies to reduce habitual hand-to-head behavior. *J Appl Behav Anal.* 2020;53(3):1225-36. DOI: 10.1002/jaba.745
 45. Liu S, Li Y, Cui Y. Review of habit reversal training for tic disorders. *Pediatr Investig.* 2020;4(2):127-32. DOI: 10.1002/ped4.12190
 46. Verdellen C, van de Griendt J. Chapitre 2. Renversement d'habitude. Dans: *Traiter les TICS et le syndrome Gilles de la Tourette chez l'enfant.* [En ligne]. Paris: Dunod; 2016 [cité le 17 juill 2024]. (Les Ateliers du praticien). Disponible: <https://www.cairn.info/traiter-les-tics-et-le-syndrome-gilles--9782100743551-p-68.htm>
 47. Pringsheim T, Okun MS, Müller-Vahl K, Martino D, Jankovic J, Cavanna AE, et al. Practice guideline recommendations summary: Treatment of tics in people with Tourette syndrome and

- chronic tic disorders. *Neurology*. Wolters Kluwer; 2019;92(19):896-906. DOI: 10.1212/WNL.0000000000007466
48. Billnitzer A, Jankovic J. Current Management of Tics and Tourette Syndrome: Behavioral, Pharmacologic, and Surgical Treatments. *Neurother J Am Soc Exp Neurother*. 2020;17(4):1681-93. DOI: 10.1007/s13311-020-00914-6
 49. Fründt O, Woods D, Ganos C. Behavioral therapy for Tourette syndrome and chronic tic disorders. *Neurol Clin Pract*. 2017;7(2):148-56. DOI: 10.1212/CPJ.0000000000000348
 50. Piacentini J, Woods DW, Scahill L, Wilhelm S, Peterson AL, Chang S, et al. Behavior Therapy for Children with Tourette Disorder: A Randomized Controlled Trial. *JAMA J Am Med Assoc*. 2010;303(19):1929-37. DOI: 10.1001/jama.2010.607
 51. Wilhelm S, Peterson AL, Piacentini J, Woods DW, Deckersbach T, Sukhodolsky DG, et al. Randomized Trial of Behavior Therapy for Adults With Tourette Syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 2012;69(8):795-803. DOI: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.1528
 52. Comprehensive Behavioral Intervention for Tics Demonstration from the 2012 Conference [En ligne]. 2016 [cité le 26 août 2024]. 01:00:26 min. Disponible: <https://www.youtube.com/watch?v=A--OxYXwBDk>
 53. Kumar A, Duda L, Mainali G, Asghar S, Byler D. A Comprehensive Review of Tourette Syndrome and Complementary Alternative Medicine. *Curr Dev Disord Rep*. 2018;5(2):95-100. DOI: 10.1007/s40474-018-0137-2
 54. Kompoliti K, Fan W, Leurgans S. Complementary and alternative medicine use in Gilles de la Tourette syndrome. *Mov Disord*. 2009;24(13):2015-9. DOI: 10.1002/mds.22724
 55. Ude C, Schubert-Zsilavecz M, Wurglics M. Ginkgo biloba Extracts: A Review of the Pharmacokinetics of the Active Ingredients. *Clin Pharmacokinet*. 2013;52(9):727-49. DOI: 10.1007/s40262-013-0074-5
 56. Yu J, Ye Y, Liu J, Wang Y, Peng W, Liu Z. Acupuncture for Tourette Syndrome: A Systematic Review. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2016;2016(1):1834646. DOI: 10.1155/2016/1834646
 57. Lin H, Yue YANG, Yu J. Plum-blossom needle therapy for Tourette syndrome: A case report. *EXPLORE*. 2024;20(3):456-9. DOI: 10.1016/j.explore.2023.09.010
 58. Wang Y, Zhao L, Li A-Y. Gastrodin - A potential drug used for the treatment of Tourette Syndrome. *J Pharmacol Sci*. 2021;145(3):289-95. DOI: 10.1016/j.jphs.2021.01.005
 59. Long H, Ruan J, Zhang M, Wang C, Huang Y. Gastrodin alleviates Tourette syndrome via Nrf-2/HO-1/HMGB1/NF-κB pathway. *J Biochem Mol Toxicol*. 2019;33(10):e22389. DOI: 10.1002/jbt.22389
 60. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - HALDOL 5 mg, comprimé - Base de données publique des médicaments [cité le 28 sept 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=61697400&typedoc=R>
 61. CRAT L. Halopéridol – Grossesse – Le CRAT. [En ligne]. 2023 [cité le 6 oct 2024].
 62. CRAT L. Halopéridol – Allaitement – Le CRAT. [En ligne]. 2023 [cité le 6 oct 2024].
 63. Shapiro E, Shapiro AK, Fulop G, Hubbard M, Mandeli J, Nordlie J, et al. Controlled Study of

Haloperidol, Pimozide, and Placebo for the Treatment of Gilles de la Tourette's Syndrome. *Arch Gen Psychiatry*. 1989;46(8):722-30. DOI: 10.1001/archpsyc.1989.01810080052006

64. [En ligne]. Butyrophénones [cité le 28 sept 2024]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/butyrophenones>
65. Jann MW, Saklad SR, Ereshefsky L, Richards AL, Harrington CA, Davis CM. Effects of smoking on haloperidol and reduced haloperidol plasma concentrations and haloperidol clearance. *Psychopharmacology (Berl)*. 1986;90(4):468-70. DOI: 10.1007/BF00174062
66. [En ligne]. Liste des médicaments écrasables [cité le 1 oct 2024]. Disponible: <https://www.omedit-normandie.fr/boite-a-outils/bon-usage/liste-des-medicaments-ecrasables/liste-des-medicaments-ecrasables,3184,3511.html>
67. Wishart D. [En ligne]. 2006. Pimozide [cité le 6 oct 2024]. Disponible: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01100>
68. Scahill L, Leckman JF, Schultz RT, Katsoyich L, Peterson BS. A placebo-controlled trial of risperidone in Tourette syndrome. *Neurology*. Wolters Kluwer; 2003;60(7):1130-5. DOI: 10.1212/01.WNL.0000055434.39968.67
69. Yang C, Hao Z, Zhang L-L, Zhu C-R, Zhu P, Guo Q. Comparative Efficacy and Safety of Antipsychotic Drugs for Tic Disorders: A Systematic Review and Bayesian Network Meta-Analysis. *Pharmacopsychiatry*. © Georg Thieme Verlag KG; 2018;52:07-15. DOI: 10.1055/s-0043-124872
70. He F, Luo J, Huang Y, Hao Y, Sun L, Ke X, et al. Randomized, double-blind, placebo-controlled trial of aripiprazole oral solution in children and adolescents with Tourette's disorder. *Child Adolesc Psychiatry Ment Health*. BioMed Central; 2024;18(1):1-10. DOI: 10.1186/s13034-024-00764-6
71. Gerasch S, Kanaan AS, Jakubovski E, Müller-Vahl KR. Aripiprazole Improves Associated Comorbid Conditions in Addition to Tics in Adult Patients with Gilles de la Tourette Syndrome. *Front Neurosci*. Frontiers; 2016;10. DOI: 10.3389/fnins.2016.00416
72. Makhoul K, Jankovic J. Real-world experience with VMAT2 inhibitors in Tourette syndrome. *J Neurol*. 2023;270(9):4518-22. DOI: 10.1007/s00415-023-11769-0
73. Baron MS. Lack of Support for the Use of VMAT-2 Inhibitors for the Treatment of Tics in Tourette Syndrome. *JAMA Netw Open*. 2021;4(10):e2129704. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.29704
74. Dollery CT, Davies DS, Draffan GH, Dargie HJ, Dean CR, Reid JL, et al. Clinical pharmacology and pharmacokinetics of clonidine. *Clin Pharmacol Ther*. 1976;19(1):11-7. DOI: 10.1002/cpt197619111
75. [En ligne]. Résumé des caractéristiques du produit - CATAPRESSAN 0,15 mg, comprimé sécable - Base de données publique des médicaments [cité le 1 sept 2024]. Disponible: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68678872&typedoc=R>
76. Haute Autorité de Santé [En ligne]. INTUNIV (guanfacine), agoniste alpha adrénergique [cité le 1 sept 2024]. Disponible: https://www.has-sante.fr/jcms/c_2769369/fr/intuniv-guanfacine-agoniste-alpha-adrenergique
77. Gong H, Du X, Su A, Du Y. Pharmacological treatment of Tourette's syndrome: from the past to the future. *Neurol Sci*. 2024;45(3):941-62. DOI: 10.1007/s10072-023-07172-2

78. Wishart D. DRUGBANK Online [En ligne]. 2006. Guanfacine [cité le 1 sept 2024]. Disponible: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01018>
79. Seideman MF, Seideman TA. A Review of the Current Treatment of Tourette Syndrome. *J Pediatr Pharmacol Ther JPPT*. 2020;25(5):401-12. DOI: 10.5863/1551-6776-25.5.401
80. [En ligne]. Topiramate [cité le 17 sept 2024]. Disponible: <https://pharmacomedicale.org/medicaments/par-specialites/item/topiramate>
81. Jankovic J, Jimenez-Shahed J, Brown LW. A randomised, double-blind, placebo-controlled study of topiramate in the treatment of Tourette syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. BMJ Publishing Group Ltd; 2010;81(1):70-3. DOI: 10.1136/jnnp.2009.185348
82. Yang C-S, Zhang L-L, Zeng L-N, Huang L, Liu Y-T. Topiramate for Tourette's Syndrome in Children: A Meta-Analysis. *Pediatr Neurol*. 2013;49(5):344-50. DOI: 10.1016/j.pediatrneurol.2013.05.002
83. Wishart D. DRUGBANK Online [En ligne]. 2006. Topiramate [cité le 17 sept 2024]. Disponible: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00273>
84. ANSM [En ligne]. Actualité - Topiramate et risques chez les enfants exposés pendant la grossesse : modification des conditions de prescription et de délivrance aux femmes concernées [cité le 17 sept 2024]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/actualites/topiramate-et-risques-chez-les-enfants-exposes-pendant-la-grossesse-modification-des-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-aux-femmes-concernees-5>
85. Masood W, Annamaraju P, Khan Suheb MZ, Uppaluri KR. Ketogenic Diet. Dans: StatPearls. [En ligne]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [cité le 17 sept 2024]. Disponible: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK499830/>
86. Cavanna AE, Nani A. Chapter Twelve - Antiepileptic Drugs and Tourette Syndrome. Dans: Martino D, Cavanna AE, directeurs. *International Review of Neurobiology*. Academic Press; 2013. (Advances in the Neurochemistry and Neuropharmacology of Tourette Syndrome; vol. 112). DOI: 10.1016/B978-0-12-411546-0.00012-3
87. Martínez-Granero MA, García-Pérez A, Montañes F. Levetiracetam as an alternative therapy for Tourette syndrome. *Neuropsychiatr Dis Treat*. Dove Press; 2010;6:309. DOI: 10.2147/ndt.s6371
88. Wishart D. DRUGBANK Online [En ligne]. 2006. Levetiracetam [cité le 18 sept 2024]. Disponible: <https://go.drugbank.com/drugs/DB01202>
89. Ye L, Lippmann S. Tourette Disorder Treated With Valproic Acid. *Clin Neuropharmacol*. 2014;37(1):36. DOI: 10.1097/WNF.0000000000000013
90. Yang C-S, Zhang L-L, Lin Y-Z, Guo Q. Sodium valproate for the treatment of Tourette's syndrome in children: A systematic review and meta-analysis. *Psychiatry Res*. 2015;226(2):411-7. DOI: 10.1016/j.psychres.2014.08.058
91. Wishart D. DRUGBANK Online [En ligne]. 2006. Valproic acid [cité le 19 sept 2024]. Disponible: <https://go.drugbank.com/drugs/DB00313>
92. ANSM [En ligne]. Dossier thématique - Valproate et grossesse [cité le 26 sept 2024]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/dossiers-thematiques/valproate-et-grossesse>
93. ANSM [En ligne]. Actualité - Valproate et risques pour l'enfant à naître : les conditions de prescription et de délivrance évoluent pour les adolescents et les hommes susceptibles d'avoir des

enfants [cité le 26 févr 2025]. Disponible: <https://ansm.sante.fr/actualites/valproate-et-risques-pour-lenfant-a-naitre-les-conditions-de-prescription-et-de-delivrance-evoluent-pour-les-adolescents-et-les-hommes-susceptibles-davoir-des-enfants>

94. Müller-Vahl KR, Pisarenko A, Szejko N, Haas M, Fremer C, Jakubovski E, et al. CANNA-TICS: Efficacy and safety of oral treatment with nabiximols in adults with chronic tic disorders – Results of a prospective, multicenter, randomized, double-blind, placebo controlled, phase IIIb superiority study. *Psychiatry Res.* 2023;323:115135. DOI: 10.1016/j.psychres.2023.115135
95. Szejko N, Saramak K, Lombroso A, Müller-Vahl K. Cannabis-based medicine in treatment of patients with Gilles de la Tourette syndrome. *Neurol Neurochir Pol.* 2022;56(1):28-38. DOI: 10.5603/PJNNS.a2021.0081
96. Mariani Y. Role of type-1 cannabinoid receptor in basal ganglia physiology [These de doctorat en ligne]. Bordeaux; 2023 [cité le 29 août 2024]. Disponible: <https://theses.fr/2023BORD0017>
97. Serag I, Elsakka MM, Moawad MHE din, Ali HT, Sarhan K, Shayeb S, et al. Efficacy of cannabis-based medicine in the treatment of Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2024; DOI: 10.1007/s00228-024-03710-9
98. Anis S, Zalomek C, Korczyn AD, Rosenberg A, Giladi N, Gurevich T. Medical Cannabis for Gilles de la Tourette Syndrome: An Open-Label Prospective Study. *Behav Neurol.* 2022;2022:5141773. DOI: 10.1155/2022/5141773
99. Poulain B, Popoff MR. Neurotoxine botulique : mécanismes moléculaires et cellulaires de son action sur le système nerveux. *Bull Académie Natl Médecine.* 2020;204(4):369-78. DOI: 10.1016/j.banm.2020.01.022
100. Pandey S, Srivanitchapoom P, Kirubakaran R, Berman BD. Botulinum toxin for motor and phonic tics in Tourette's syndrome - Pandey, S - 2018 | Cochrane Library. [cité le 4 sept 2024]; Disponible: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD012285.pub2/full>
101. Gilbert DL, Dubow JS, Cunniff TM, Wanaski SP, Atkinson SD, Mahableshwarkar AR. Ecopipam for Tourette Syndrome: A Randomized Trial. *Pediatrics.* 2023;151(2):e2022059574. DOI: 10.1542/peds.2022-059574
102. [En ligne]. Stimulation cérébrale profonde | Hôpital Fondation Rothschild [cité le 22 févr 2025]. Disponible: <https://www.fo-rothschild.fr/patient/actes-medicaux/stimulation-cerebrale-profonde>
103. Martinez-Ramirez D, Jimenez-Shahed J, Leckman JF, Porta M, Servello D, Meng F-G, et al. Efficacy and Safety of Deep Brain Stimulation in Tourette Syndrome: The International Tourette Syndrome Deep Brain Stimulation Public Database and Registry. *JAMA Neurol.* 2018;75(3):353-9. DOI: 10.1001/jamaneurol.2017.4317
104. Aydin S, Darko K, Jenkins A, Detchou D, Barrie U. Deep brain stimulation for Tourette's syndrome. *Neurosurg Rev.* 2024;47(1):1-5. DOI: 10.1007/s10143-024-02958-0
105. Cui Z, Wang J, Mao Z, Pan L, Jiang C, Gao Q, et al. Long-term efficacy, prognostic factors, and safety of deep brain stimulation in patients with refractory Tourette syndrome: A single center, single target, retrospective study. *J Psychiatr Res.* 2022;151:523-30. DOI: 10.1016/j.jpsychires.2022.05.025
106. Szejko N, Worbe Y, Hartmann A, Visser-Vandewalle V, Ackermans L, Ganos C, et al. European clinical guidelines for Tourette syndrome and other tic disorders—version 2.0. Part IV: deep brain stimulation. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* 2022;31(3):443-61. DOI: 10.1007/s00787-021-01881-9

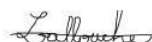
ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je soussignée, Dassile LALLOUCHE

Déclare être pleinement consciente que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. (*Décret n°92-657 du 13 juillet 1992*)

En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature :



SIGNATURES DU DIRECTEUR DE THESE ET DU DOYEN

N° Étudiant : 21800546

N° Thèse : 46

Nom et Prénom : LALLOUCHE Dassile

Sujet : Accompagnement et prise en charge du syndrome de Gilles de la Tourette en officine

Tours, le :

9/5/25

**Le(s) Directeur(s) de Thèse :
Nom(s) et signature(s)**

Viauney Toulouz



**Vu et Transmis :
Le Doyen**

Le directeur de la Faculté
des Sciences Pharmaceutiques

Pr Denys BRAND



NOM, PRÉNOM de l'étudiant : LALLOUCHE Dassile

N°46

TITRE DE LA THÈSE

ACCOMPAGNEMENT ET PRISE EN CHARGE DU SYNDROME DE GILLES DE LA TOURETTE EN OFFICINE

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est un trouble neurologique caractérisé par l'association de tics moteurs multiples et d'au moins un tic vocal, apparaissant dès l'enfance.

En France, il touche environ 1 personne sur 200, mais reste largement sous-diagnostiqué.

Bien que souvent qualifié de rare, ce syndrome altère significativement la qualité de vie des patients.

Fréquemment incompris et moqués, ceux-ci tendent à s'isoler, ce qui engendre des conséquences psychologiques, sociales et économiques importantes. De plus, le SGT est souvent associé à d'autres troubles, notamment le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et les troubles obsessionnels compulsifs (TOC).

Dans ce contexte, le pharmacien d'officine a un rôle clé à jouer dans la prise en charge pluridisciplinaire de ce syndrome. Il intervient dans l'accompagnement, le suivi et la délivrance sécurisée des traitements.

À cela s'ajoutent les nouvelles missions issues du développement de la pharmacie clinique, qui exigent du pharmacien une formation continue et une mise à jour constante de ses connaissances afin de garantir la qualité de ses interventions.

Cette thèse a une visée didactique : elle vise à mieux faire connaître le SGT dans sa réalité, sa prise en charge thérapeutique et à déconstruire les préjugés qui l'entourent.

Un livret informatif à destination des professionnels de santé, et plus particulièrement des pharmaciens d'officine et hospitaliers, a été rédigé dans ce but.

MOTS-CLÉS SIGNIFICATIFS DE SON CONTENU, ATTRIBUÉS PAR LE CANDIDAT EN LIAISON AVEC LA BIBLIOTHÈQUE UNIVERSITAIRE ET LES MEMBRES DU JURY

Tourette, tics, SGT, pharmacie, traitements, neurologie, clinique, accompagnement, officine, livret

JURY

PRÉSIDENT : M. BREDELOUX Pierre, Pharmacien, Maître de conférences, Faculté de pharmacie - TOURS

MEMBRES :

M. TULOUP Vianney, Pharmacien, Assistant hospitalo-universitaire, CHRU - TOURS

M. HARTMANN Andreas, Neurologue, Centre de référence Syndrome Gilles de la Tourette, AHP - PARIS

Mme N'BOUZID Naïma, Pharmacien, Pharmacie du Cadran – CHATEAUDUN

DATE ET LIEU DE SOUTENANCE : 07/07/2025 – UNIVERSITÉ DE TOURS