

Le traitement du syndrome de Gilles de la Tourette

(H. Ollat)

1. Jusque dans les années 1980 le syndrome de Gilles de la Tourette (*tableau 1*) était considéré comme très rare, avec une prévalence de 0.4 - 0.5 pour 1000 sujets. Les études épidémiologiques, plus récentes, ont toutes conclu à des prévalences plus élevées, variant de 0.5 à 7 %. En revanche tous les auteurs s'accordent sur deux points. Le premier est la nette prédominance du trouble chez l'homme (3 à 8 sujets de sexe masculin atteints pour un sujet de sexe féminin). Le second est l'absence d'influence du pays, de la race, de la culture et de la classe sociale sur la fréquence du SGT (1,2).

Il est aussi apparu que le SGT est très fréquemment associé à d'autres troubles (*tableau 2*).

Parallèlement la physiopathologie du SGT reste très mal connue. En particulier on a mis en cause divers circuits (impliquant le cortex frontal, les ganglions de la base, le système limbique...) et de nombreux neurotransmetteurs (monoamines dont avant tout la dopamine, GABA, acétylcholine, peptides opioïdes...). Ceci explique les difficultés du traitement du SGT, bien illustrées par la remarquable revue de *Mary Robertson (Londres)*, une grande spécialiste de la question (3).

2. Diverses techniques psychothérapeutiques ont été proposées pour le SGT mais aucune n'a fait la preuve de son efficacité. Seuls peuvent être recommandés des **traitements pharmacologiques**.

- **Les antagonistes dopaminergiques** ont été et restent les produits les plus prescrits pour les tics moteurs et vocaux.

Qu'ils agissent préférentiellement sur les récepteurs D2 (tel l'halopéridol) ou sur les récepteurs D1 (tel le pizomide), les neuroleptiques typiques sont très efficaces (80-90 % des cas), mais au prix de nombreux effets indésirables.

Aussi, exception faite de l'Amérique du Nord, beaucoup d'équipes préfèrent utiliser d'abord des benzamides substituées (sulpiride, tiapride...). Leur efficacité est certes moindre (60 % des cas environ) mais leur acceptabilité est nettement meilleure, avec en particulier

moins de signes extrapyramidaux et de dyskinésies tardives. De plus elles peuvent améliorer les troubles obsessionnels compulsifs (TOC) associés.

Les neuroleptiques atypiques semblaient *a priori* très prometteurs en raison de leur forte affinité pour les récepteurs 5HT_{2A} (dont on peut penser qu'ils ont un rôle important dans la physiopathologie du SGT), de leurs moindres effets secondaires, et de leur possible efficacité sur les TOC. Plusieurs études ont en effet conclu à une bonne efficacité de la rispéridone sur les tics (50-70 % des cas) ; mais une autre a été nettement moins convaincante avec seulement 40 % d'améliorations et surtout 25 % d'aggravations des tics (4). Les résultats publiés quant à la clozapine sont moins nombreux, mais elle semble peu ou pas efficace et également susceptible d'aggraver les tics. Il n'y a pas eu de publications concernant les autres neuroleptiques atypiques, hormis une observation où l'olanzapine a permis d'améliorer partiellement des tics ayant résisté à divers traitements (halopéridol, pinozide, rispéridone) (5). Au total l'éventuelle efficacité des neuroleptiques atypiques reste à démontrer.

- Les agonistes α_2 adrénergiques centraux sont également bien efficaces sur les tics (voir par exemple 6,7), mais de façon plus inconstante que les neuroleptiques. Ils ont cependant deux avantages. D'une part les doses nécessaires sont plus faibles que celles de leur indication habituelle, l'hypertension artérielle (0.1 – 0.3 mg/jour pour la clonidine ; 1.5 mg/jour pour la guanfacine) et ils ont alors peu d'effets indésirables. D'autre part ils améliorent divers troubles associés au SGT : avant tout le déficit de l'attention avec hyperactivité (ADHD) (3,7) mais aussi des troubles du comportement (agressivité, intolérance à la frustration, opposition...), les troubles relationnels, ainsi que les symptômes obsessionnels compulsifs (voir par exemple 7,8).

L'efficacité sur l'ADHD est particulièrement précieuse puisque les psychostimulants, habituellement prescrits, sont contre-indiqués en cas de SGT en raison des risques d'aggravation des tics et des troubles obsessionnels compulsifs (TOC) (voir par exemple 9,10).

- A. Présence de tics moteurs multiples et d'un ou plusieurs tics vocaux, à un moment quelconque au cours de l'évolution de la maladie mais pas nécessairement de façon simultanée. (Un *tic* est un mouvement – ou une vocalisation – soudain, rapide, récurrent, non rythmique et stéréotypé).
- B. Les tics surviennent à de nombreuses reprises au cours de la journée (généralement par accès), presque tous les jours ou de façon intermittente pendant plus d'une année durant laquelle il n'y a jamais eu d'intervalle sans tics de plus de 3 mois consécutifs.
- C. La perturbation entraîne une souffrance marquée ou une altération significative du fonctionnement social, professionnel, ou dans d'autres domaines importants.
- D. Début avant l'âge de 18 ans ^(b).
- E. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex., stimulants) ni à une affection médicale générale (p. ex, chorée de Huntington ou encéphalite virale).

- a) Gilles de la Tourette a décrit une maladie et non un syndrome, mais ce dernier terme est celui habituellement utilisé.
- b) L'âge moyen du début de la maladie est de 7 ans, mais on a observé quelques débuts à l'âge adulte.

Tableau 1. Les critères diagnostiques du syndrome de Gilles de la Tourette ^(a) (selon le DSM-IV).

- Troubles du comportement et des conduites (20-40 %) comportement antisocial, troubles des apprentissages, trouble des conduites, trouble oppositionnel, comportement sexuel inapproprié, agressivité, violence, exhibitionnisme, automutilation, comportement schizoïde...
- Troubles du sommeil (20-30 %) insomnie, somnolence, cauchemars, terreurs nocturnes, somnambulisme, énurésie, bruxisme...
- Déficit de l'attention avec hyperactivité (20-90 %) (a)
- Trouble obsessionnel compulsif (30-50 %) (a)
- Anxiété généralisée (60-40 %)
- Phobies (20 %)
- Dépression (30-50 %)

a) Il semble que SGT, le trouble obsessionnel compulsif, et peut être le déficit de l'attention avec hyperactivité, résultent d'une même prédisposition génétique.

Tableau 2. Les troubles associés au syndrome de Gilles de la Tourette et leur fréquence (d'après 3).

A noter que les **antidépresseurs tricycliques** (désipramine imipramine, nortriptyline...) peuvent eux aussi améliorer à la fois les tics, l'ADHD et les TOC ; mais ils posent le problème de leur acceptabilité, notamment chez l'enfant avec des risques cardio-vasculaires particuliers. Aussi en cas de dépression et/ou de TOC associés leur préfère-t-on souvent les **inhibiteurs sélectifs de la recapture de sérotonine** bien qu'ils n'aient pas ou peu d'effets sur les tics (voir par exemple 11,12).

- D'autres produits ont été proposés pour le traitement des tics proprement dits. Leur nombre et la diversité de leurs mécanismes d'action traduisent bien à la fois les limites des autres traitements et notre méconnaissance de la physiopathologie du SGT : agonistes GABAergiques (avant tout les benzodiazépines), agonistes dopaminergiques, nicotine (gomme à mâcher, patch), antagonistes calciques, agonistes ou antagonistes opiacés, agonistes cholinergiques, lithium, marijuana...

Pour tous ces traitements les résultats publiés ne concernent qu'un petit nombre de patients, et ils sont très souvent contradictoires avec tantôt une nette efficacité et tantôt une absence d'effets. Néanmoins on peut retenir i) l'efficacité assez constante (50-70 % des cas) d'une benzodiazépine, le **clonazépam**, qui pourrait tenir à ses effets agonistes sur les récepteurs α -adrénergiques (cf supra) ii) l'intérêt de l'**association de nicotine** (ou de marijuana...) aux antagonistes dopaminergiques dont elle potentialise les effets sur les tics, ce qui pourrait permettre de réduire leur posologie et donc leurs effets indésirables.

REFERENCES

1. Staley D., Wand R., Shady G. Tourette disorder : a cross-cultural review. [Review] Compr Psychiatry 1997 ; 38 : 6-16.
2. Tanner C.M., Goldman S.M. Epidemiology of Tourette syndrome. [Review] Neurol Clin 1997 ; 15 : 395-402.
3. Robertson M.M. Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. Brain 2000 ; 123 : 425-462.
4. Robertson M.M., Scull D.A., Eapen V., Trimble M.R. Risperidone in the treatment of Tourette syndrome : a retrospective case note study. Psychopharmacol 1996 ; 10 : 317-320.
5. Bhadrinath B.R. Olanzapine in Tourette syndrome [letter]. Br J Psychiatry 1998 ; 172 : 366.
6. Leckman J.F., Hardin M.T., Riddle M.A., Stevenson J., Ort S.I., Cohen D.J. Clonidine treatment of Gilles de la Tourette's syndrome. Arch Gen Psychiatry 1991 ; 48 : 324-328.
7. Chappell P.B., Riddle M.A., Scahill L. et coll. Guanfacine treatment of comorbid attention-deficit hyperactivity disorder and Tourette's syndrome : preliminary clinical experience. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1995 ; 34 : 1140-1146.
8. Leckman J.F., Detlor J., Harcherik D.F., Ort S., Shaywitz B.A., Cohen D.J. Short- and long-term treatment of Tourette's syndrome with clonidine : a clinical perspective. Neurology 1985 ; 35 : 343-351.
9. Borcherding B.G., Keysor C.S., Rapoport J.L., Elia J., Amass J. Motor/vocal tics and compulsive behaviors on stimulant drugs : is there a common vulnerability ? Psychiatry Res 1990 ; 33 : 83-94.
10. Castellanos F.X., Giedd J.N., Elia J., Marsh W.L., Ritchie G.F., Hamburger S.D. et coll. Controlled stimulant treatment of ADHD and comorbid Tourette's syndrome : effects of stimulant and dose. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 1997 ; 36 : 589-596.
11. George M.S., Trimble M.R., Robertson M.M. Fluvoxamine and sulpiride in comorbid obsessive-compulsive disorder and Gilles de la Tourette syndrome. Hum Psychopharmacol 1993 ; 8 : 327-334.
12. Eapen V., Trimble M.R., Robertson M.M. The use of fluoxetine in Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive behaviours : preliminary clinical experience. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry 1996 ; 20 : 737-743.