Université de Poitiers
Faculté de Médecine et Pharmacie

Thèse n°

ANNEE 2017

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT

DE DOCTEUR EN MEDECINE
(décret du 16 janvier 2004)

présentée et soutenue publiquement
le 10 avril 2017 à Poitiers
par Anna – Chloé BALAGEAS

Evaluation dimensionnelle de l'impulsivité dans le syndrome de Gilles de la Tourette

Composition du Jury

Président : Monsieur le Professeur NEAU Jean - Philippe

Membres : Monsieur le Professeur HOUETO Jean – Luc
Monsieur le Professeur CAMUS Vincent
Monsieur le Professeur GICQUEL Ludovic
Madame le Docteur ANSQUER Solène

Directeur de thèse : Monsieur le Professeur HOUETO Jean - Luc

Année universitaire 2016 - 2017

LISTE DES ENSEIGNANTS DE MEDECINE

Professeurs des Universités-Praticiens Hospitaliers

- AGIUS Gérard, bactériologie-virologie **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- ALLAL Joseph, thérapeutique
- BATAILLE Benoît, neurochirurgie
- BRIDOUX Frank, néphrologie
- BURUCOA Christophe, bactériologie – virologie
- CARRETIER Michel, chirurgie générale
- CHEZE-LE REST Catherine, biophysique et médecine nucléaire
- CHRISTIAENS Luc, cardiologie
- CORBI Pierre, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
- DAHYOT-FIZELIER Claire, anesthésiologie – réanimation
- DEBAENE Bertrand, anesthésiologie réanimation
- DEBIAIS Françoise, rhumatologie
- DROUOT Xavier, physiologie
- DUFOUR Xavier, Oto-Rhino-Laryngologie
- FAURE Jean-Pierre, anatomie
- FRITEL Xavier, gynécologie-obstétrique
- GAYET Louis-Etienne, chirurgie orthopédique et traumatologique
- GICQUEL Ludovic, pédopsychiatrie
- GILBERT Brigitte, génétique
- GOMBERT Jean-Marc, immunologie
- GOUJON Jean-Michel, anatomie et cytologie pathologiques
- GUILHOT-GAUDEFFROY François, hématologie et transfusion **(surnombre jusqu'en 08/2019)**
- GUILLEVIN Rémy, radiologie et imagerie médicale
- HADJADJ Samy, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- HAUET Thierry, biochimie et biologie moléculaire
- HERPIN Daniel, cardiologie
- HOUETO Jean-Luc, neurologie
- INGRAND Pierre, biostatistiques, informatique médicale
- JAAFARI Nematollah, psychiatrie d'adultes
- JABER Mohamed, cytologie et histologie
- JAYLE Christophe, chirurgie thoracique t cardio-vasculaire
- KARAYAN-TAPON Lucie, cancérologie
- KEMOUN Gilles, médecine physique et de réadaptation **(en détachement)**
- KITZIS Alain, biologie cellulaire **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- KRAIMPS Jean-Louis, chirurgie générale
- LECRON Jean-Claude, biochimie et biologie moléculaire
- LELEU Xavier, hématologie
- LEVARD Guillaume, chirurgie infantile
- LEVEQUE Nicolas, bactériologie-virologie
- LEVEZIEL Nicolas, ophtalmologie
- LEVILLAIN Pierre, anatomie et cytologie pathologiques **(surnombre jusqu'en 08/2018)**
- MACCHI Laurent, hématologie
- MARECHAUD Richard, médecine interne
- MAUCO Gérard, biochimie et biologie moléculaire **(surnombre jusqu'en 08/2017)**
- MEURICE Jean-Claude, pneumologie
- MIGEOT Virginie, santé publique
- MILLOT Frédéric, pédiatrie, oncologie pédiatrique
- MIMOZ Olivier, anesthésiologie – réanimation
- NEAU Jean-Philippe, neurologie
- ORIOT Denis, pédiatrie
- PACCALIN Marc, gériatrie
- PERAULT Marie-Christine, pharmacologie clinique
- PERDRISOT Rémy, biophysique et médecine nucléaire
- PIERRE Fabrice, gynécologie et obstétrique
- PRIES Pierre, chirurgie orthopédique et traumatologique
- RICCO Jean-Baptiste, chirurgie vasculaire
- RICHER Jean-Pierre, anatomie
- RIGOARD Philippe, neurochirurgie
- ROBERT René, réanimation
- ROBLOT France, maladies infectieuses, maladies tropicales
- ROBLOT Pascal, médecine interne
- RODIER Marie-Hélène, parasitologie et mycologie
- SENON Jean-Louis, psychiatrie d'adultes **(surnombre jusqu'en 08/2017)**
- SILVAIN Christine, hépato-gastro- entérologie
- SOLAU-GERVAIS Elisabeth, rhumatologie
- TASU Jean-Pierre, radiologie et imagerie médicale
- THIERRY Antoine, néphrologie
- THILLE Arnaud, réanimation
- TOUGERON David, gastro-entérologie
- TOURANI Jean-Marc, cancérologie
- WAGER Michel, neurochirurgie

Maîtres de Conférences des Universités-Praticiens Hospitaliers

- ALBOUY-LLATY Marion, santé publique
- BEBY-DEFAUX Agnès, bactériologie – virologie
- BEN-BRIK Eric, médecine du travail
- BILAN Frédéric, génétique
- BOURMEYSTER Nicolas, biologie cellulaire
- CASTEL Olivier, bactériologie - virologie – hygiène
- CREMNITER Julie, bactériologie – virologie
- DIAZ Véronique, physiologie
- FAVREAU Frédéric, biochimie et biologie moléculaire
- FEIGERLOVA Eva, endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
- FRASCA Denis, anesthésiologie – réanimation
- FROUIN Eric, anatomie et cytologie pathologiques
- HURET Jean-Loup, génétique
- LAFAY Claire, pharmacologie clinique
- PERRAUD Estelle, parasitologie et mycologie
- RAMMAERT-PALTRIE Blandine, maladies infectieuses
- SAPANET Michel, médecine légale
- SCHNEIDER Fabrice, chirurgie vasculaire
- THUILLIER Raphaël, biochimie et biologie moléculaire

Professeur des universités de médecine générale

- BINDER Philippe
- GOMES DA CUNHA José

Maître de conférences des universités de médecine générale

- BOUSSAGEON Rémy

Professeur associé des disciplines médicales

- ROULLET Bernard, radiothérapie

Professeurs associés de médecine générale

- BIRAULT François
- VALETTE Thierry

Maîtres de Conférences associés de médecine générale

- AUDIER Pascal
- ARCHAMBAULT Pierrick
- BRABANT Yann
- FRECHE Bernard
- GIRARDEAU Stéphane
- GRANDCOLIN Stéphanie
- PARTHENAY Pascal
- VICTOR-CHAPLET Valérie

Enseignants d'Anglais

- DEBAIL Didier, professeur certifié
- DHAR Pujasree, maître de langue étrangère
- ELLIOTT Margaret, contractuelle enseignante

Professeurs émérites

- EUGENE Michel, physiologie (08/2019)
- GIL Roger, neurologie (08/2017)
- MARCELLI Daniel, pédopsychiatrie (08/2017)
- MENU Paul, chirurgie thoracique et cardio-vasculaire (08/2017)
- POURRAT Olivier, médecine interne (08/2018)
- TOUCHARD Guy, néphrologie (08/2018)

Professeurs et Maîtres de Conférences honoraires

- ALCALAY Michel, rhumatologie
- ARIES Jacques, anesthésiologie-réanimation
- BABIN Michèle, anatomie et cytologie pathologiques
- BABIN Philippe, anatomie et cytologie pathologiques
- BARBIER Jacques, chirurgie générale (ex-émérite)
- BARRIERE Michel, biochimie et biologie moléculaire
- BECQ-GIRAUDON Bertrand, maladies infectieuses, maladies tropicales (ex-émérite)
- BEGON François, biophysique, médecine nucléaire
- BOINOTCatherine, hématologie – transfusion
- BONTOUX Daniel, rhumatologie (ex-émérite)
- BURIN Pierre, histologie
- CASTETS Monique, bactériologie -virologie – hygiène
- CAVELLIER Jean-François, biophysique et médecine nucléaire
- CHANSIGAUD Jean-Pierre, biologie du développement et de la reproduction
- CLARAC Jean-Pierre, chirurgie orthopédique
- DABAN Alain, cancérologie radiothérapie (ex-émérite)
- DAGREGORIO Guy, chirurgie plastique et reconstructrice
- DESMAREST Marie-Cécile, hématologie
- DEMANGE Jean, cardiologie et maladies vasculaires
- DORE Bertrand, urologie (ex-émérite)
- FAUCHERE Jean-Louis, bactériologie-virologie (ex-émérite)
- FONTANEL Jean-Pierre, Oto-Rhino Laryngologie (ex-émérite)
- GRIGNON Bernadette, bactériologie
- GUILLARD Olivier, biochimie et biologie moléculaire
- GUILLET Gérard, dermatologie
- JACQUEMIN Jean-Louis, parasitologie et mycologie médicale
- KAMINA Pierre, anatomie (ex-émérite)
- KLOSSEK Jean-Michel, Oto-Rhino-Laryngologie
- LAPIERRE Françoise, neurochirurgie (ex-émérite)
- LARSEN Christian-Jacques, biochimie et biologie moléculaire
- MAGNIN Guillaume, gynécologie-obstétrique (ex-émérite)
- MAIN de BOISSIERE Alain, pédiatrie
- MARILLAUD Albert, physiologie
- MORICHAU-BEAUCHANT Michel, hépato-gastro-entérologie
- MORIN Michel, radiologie, imagerie médicale
- PAQUEREAU Joël, physiologie
- POINTREAU Philippe, biochimie
- REISS Daniel, biochimie
- RIDEAU Yves, anatomie
- SULTAN Yvette, hématologie et transfusion
- TALLINEAU Claude, biochimie et biologie moléculaire
- TANZER Joseph, hématologie et transfusion (ex-émérite)
- VANDERMARCQ Guy, radiologie et imagerie médicale

Remerciements

A Monsieur le Professeur Jean-Luc HOUETO,

Vous m'avez fait l'honneur de diriger ce travail de thèse, soyez assuré de ma plus profonde gratitude et de mes sincères remerciements. Pour la qualité de votre enseignement et pour l'ensemble des moyens de formation mis à ma disposition, pour m'avoir transmis votre passion et soutenu tout au long de mon parcours, soyez assuré de ma reconnaissance et de mon plus grand respect.

A Monsieur le Professeur Jean-Philippe NEAU,

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse, soyez assuré de ma plus profonde gratitude. Je vous remercie pour la qualité de votre enseignement et votre sincère bienveillance tout au long de mes années de formation. Soyez assuré de mon plus grand respect et de toute ma reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Vincent CAMUS,

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail, soyez assuré de ma plus sincère gratitude. Je suis honorée d'intégrer très prochainement votre équipe et espère poursuivre cette collaboration.

A Monsieur le Professeur Ludovic GICQUEL,

Vous me faites l'honneur d'évaluer ce travail, veuillez recevoir l'expression de mes plus sincères remerciements.

A Madame le Docteur Solène ANSQUER,

Tu me fais l'honneur d'évaluer ce travail, sois assurée de mes plus sincères remerciements. La qualité de tes conseils, ta gentillesse et ta disponibilité ont été précieux tout au long de mon parcours.

A Monsieur le Professeur Pierre INGRAND,

Pour votre aide dans la réalisation des statistiques, votre patience et votre disponibilité.

Mes remerciements s'adressent également :

A l'ensemble des médecins ayant contribué à ma formation au sein du service de neurologie et de neurophysiologie clinique du CHU de Poitiers : Docteur Isabelle Benatru, Docteur Foucaud Du Boisgueheneuc, Docteur Jonathan Ciron, Professeur Xavier Drouaud, Docteur Anna Iljiscov, Docteur Delphine Larrieu-Ciron, Docteur Stéphane Mathis, Docteur Véronique Stal et Professeur Bertrand De Toffol.

A l'équipe paramédicale du service de neurologie, et particulièrement à Sylvie Sauvion pour sa discrétion, son dynamisme et sa remarquable efficacité, à Nathalie Moinot, Sylvie Royer et Annie Guillemain pour le temps qu'elles savent nous consacrer.

Aux Docteur Philippe Schuermans et Nathalie Ayrivié pour m'avoir laissé les clés de votre cabinet, premier pas dans la cour des grands.

Au Docteur Karl Mondon pour ton enseignement et ta sympathie. Ce fut un plaisir de finir mon internat à tes côtés. En espérant poursuivre cette collaboration.

A mes amis et co-internes de neurologie, réunis autour d'un téléphone de garde : Solène Ansquer, Roxana Arjmand, Blandine Augustin, Clément Baron, Aline Berthomet, Karine Boyer, Isabelle Caballero, Paul Cantagrel, Olivier Colin, Adrien Julian, Mathias Lamy, Soline Lapeyrie, Aude Schneider, Laurène Van Damme, Louise Watrin. Ce fut un plaisir d'évoluer à vos côtés.

A Mesdames Anne Fradet et Anziza Manssouri, pour votre implication et participation à ce travail, ainsi que pour vos conseils avisés de neuropsychologue.

A l'équipe du secrétariat de neurologie et de neurophysiologie pour l'aide apportée à travers nos multiples échanges téléphoniques.

A Emilie Rabois du Centre d'Investigation Clinique pour ta gentillesse et disponibilité.

Mes plus sincères pensées s'adressent :

A mes parents, pour votre soutien depuis de longues années et votre confiance en moi. Vous m'avez toujours encouragée et accompagnée dans mes choix passés, présents et j'espère futurs. Merci pour votre amour.

A Axel, sans qui rien ne serait pareil. Merci d'être toi pour moi.
A Soline, pour ton soutien et ton amour transcendant nos différents.

A Joëlle et François, pour votre inconditionnelle joie de vivre que vous avez su me transmettre.

A mes amis de longues dates, Raphaël, Célia, Arnaud, Camille, Fanny pour m'avoir supportée bien plus longtemps que les autres.

A Julie, Camille, Aude, Aline et Blandine, à Coco et Noémie, Coralie et Matthieu pour les innombrables moments inoubliables passés ensemble et ceux à venir. Merci pour votre amitié.

A Capucine, pour m'avoir supportée ces six derniers mois. Merci pour ta gentillesse, ton accueil dans ce qui devient ma nouvelle ville, ta bonne humeur, et ton soutien quotidien.

REMERCIEMENTS 4

INTRODUCTION 10

1. Généralités sur le syndrome de Gilles de la Tourette 10
1.1. Historique 10
1.2. Epidémiologie 11

2. Physiopathologie du syndrome de Gilles de la Tourette 13
2.1. Les voies cortico-striato-thalamo-corticales (CSTC) : substrats anatomo-fonctionnels de l'affection 13
2.2. Approche micro-structurelle 17
2.2.1. Apport des études neuropathologiques 17
2.2.2. Apport du modèle primate 17
2.2.3. Apport des études électrophysiologiques 18
2.3. Physiopathologie macroscopique 20
2.3.1. Apport des études d'imagerie morphologique 20
2.3.2. Apport des études d'imagerie fonctionnelle 20
2.4. Contribution neurobiologique 23
2.5. Contribution génétique et environnementale 24
2.5.1. Facteurs génétiques 24
2.5.2. Facteurs environnementaux 25

3. Le syndrome de Gilles de la Tourette, une affection clinique hétérogène et complexe 27
3.1. Définitions selon le DSM-V (American Psychiatric Association, 2013) 27
3.2. Phénoménologie 27
3.3. Histoire naturelle de la maladie 29
3.4. Comorbidités comportementales du spectre impulsivité / compulsivité 30
3.4.1. Trouble d'hyperactivité avec déficit d'attention 30
3.4.2. Troubles obsessionnels et compulsifs 31
3.4.3. Troubles du contrôle des impulsions (TCI) 32
3.4.4. Troubles de l'humeur 33
3.5. Retentissement sur la qualité de vie 34

4. L'impulsivité 37
4.1. Définition 37
4.2. Méthodes d'évaluation cliniques de l'impulsivité 38
4.2.1. Mise en évidence d'un trait impulsif 38
4.2.2. Evaluation de l'impulsivité motrice 39
4.2.3. Evaluation de l'impulsivité cognitive 40
4.3. Physiopathologie de l'impulsivité 43
4.3.1. Substrats neuro-anatomiques et neurobiologiques de l'impulsivité motrice 44
4.3.2. Substrats neuro-anatomiques et neurobiologiques de l'impulsivité cognitive 45

OBJECTIF 47

MATERIELS ET METHODES 48

1. Schéma de l'étude 48

2. Population 48
2.1. Modalités de recrutement 48
2.2. Patients 48
2.2.1. Critères d'inclusion 48
2.2.2. Critères d'exclusion 49

3. Evaluation neuropsychologique 49
3.1. Procédure et données recueillies 49
3.2. Echelles d'évaluation 51
3.2.1. Evaluation de la sévérité du syndrome de Gilles de la Tourette 51
3.2.2. Evaluation de l'obsession-compulsion 51
3.2.3. Evaluation des fonctions cognitives standards 52
3.2.4. Evaluation du trait impulsif 52
3.2.5. Evaluation de l'impulsivité motrice 53
3.2.6. Evaluation de l'impulsivité cognitive 53
3.2.7. Evaluation de l'hyperactivité 56

4. Outils statistiques 56

RESULTATS 57

1. Population 57
1.1. Données démographiques 58
1.2. Données cliniques 60
1.2.1. Caractéristiques de la maladie 60
1.2.2. Comorbidités 62
1.2.3. Evaluation neuropsychologique 64

2. Données concernant l'impulsivité 65
2.1. Trait impulsif 65
2.2. Impulsivité motrice – CPT II 66
2.3. Impulsivité cognitive – CGT 68

3. Etude de corrélation 68
3.1. Corrélation entre impulsivité et sévérité de l'affection 68
3.2. Corrélation entre sévérité de la maladie et comorbidités 71
3.3. Analyse phénotypique des patients impulsifs 71

DISCUSSION 73

CONCLUSION 80

REFERENCES 81

ABREVIATIONS 91

ANNEXES 92

1. Echelle de sévérité des tics – YGTSS 92
2. UPPS – version courte 94
3. WISC IV 96

3bis. Répartition des patients au fonction de leur quotient intellectuel 96

4. Y-BOCS 97

RESUME 101

SERMENT D'HIPPOCRATE 102

INTRODUCTION

1. Généralités sur le syndrome de Gilles de la Tourette

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est une affection neuropsychiatrique, débutant généralement pendant l'enfance, caractérisée par la survenue de tics involontaires se traduisant par des mouvements ou des vocalisations. Il est souvent associé à des troubles psychopathologiques complexes. Il s'agit d'un syndrome neurodéveloppemental rare pouvant être à l'origine de difficultés familiales, d'un handicap scolaire ou professionnel, voire d'une désinsertion sociale.

1.1. Historique

C'est au XVème siècle qu'apparaît la première description du SGT dans un manuscrit de sorcellerie le *« Malleus maleficus »,* décrivant le cas d'un prêtre au comportement très évocateur plus tard attribué à un SGT. En 1885, Gilles de la Tourette (figure 1) rapportait neuf observations dans un mémoire intitulé *« Etude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie »* (Gilles de la Tourette, 1885), et décrivait alors un nouveau syndrome qui porte désormais son nom. Parmi ses neuf observations était retrouvée celle de la marquise de Dampierre décrite par Itard en 1825 dans laquelle il observait chez sa malade des mouvements continuels et désordonnés apparus à l'âge de 7 ans, associés à des manifestations vocales « dignes de notre attention », en l'absence de délires ou de troubles des facultés mentales (Itard, 1825). Il faisait

Figure 1. Georges Albert Brutus Edouard Gilles de la Tourette (1857-1904)

également brièvement référence aux travaux de Trousseau douze années auparavant, et à sa description d'un tableau de tics stéréotypés non douloureux considéré alors comme « une chorée diaphragmatique » (Rickards et al., 2010).

Plusieurs conceptions psychogéniques vont abonder pendant plus de 50 ans jusqu'en 1961, à l'occasion d'une communication de Seignot sur *« Un cas de maladie des tics de Gilles de la Tourette guéri par le R/1695 »*, c'est à dire l'halopéridol. Cette période marque alors le début des conceptions neuropharmacologiques et des théories organiques du syndrome.

1.2. Epidémiologie

La prévalence et l'épidémiologie du SGT sont complexes à aborder. En effet, la prévalence dépend d'une part de la définition du syndrome mais également de la méthode utilisée dans les études d'épidémiologie, variant ainsi de 0,4% à 3,8% selon les études (Robertson et al., 2009). Une récente revue de la littérature estime la prévalence du SGT à 0,52% chez les enfants âgés de 4 à 18 ans (Scharf et al., 2015). On compterait donc environ 200.000 patients aux USA et 40.000 en France.

Le SGT débute entre 5 et 10 ans. Les tics les plus fréquemment rencontrés impliquent la face (92%) puis les bras (78%) (Freeman et al., 2000). La prépondérance masculine est une constatation commune à toutes les séries avec un rapport de 4 :1 (Robertson et al., 2009). Le syndrome a été décrit dans toutes les ethnies et apparaît uniformément distribué parmi toutes les classes socioéconomiques. Des différences cliniques mineures ont cependant pu être observées telles que la fréquence plus élevée des tics moteurs concernant les yeux, le cou ou l'échopraxie en France.

La prévalence du SGT parmi les patients présentant des troubles du spectre autistique, scolarisés en programme éducatif spécial est plus élevée et est évaluée entre 6 et 11% (Canitano and Vivanti, 2007). Une étude plus spécifique et systématique réalisée en milieu scolaire retrouvait une prévalence de SGT de 3,1% chez les enfants à scolarité normale contre 7,8% pour ceux présentant des difficultés scolaires (Kurlan et al., 2001). La

comorbidité la plus fréquemment observée est le trouble d'hyperactivité avec déficit d'attention (THADA) compris entre 33 et 91%, suivi par les troubles obsessionnels-compulsifs (TOC) retrouvés entre 13 et 66% des cas (Robertson, 2000).

Ainsi, le syndrome de Gilles de la Tourette est une affection neurodéveloppementale rare, dont la prévalence reste délicate à aborder en raison d'une hétérogénéité phénotypique, résultant de processus étiologiques et physiopathologiques complexes encore mal connus.

2. Physiopathologie du syndrome de Gilles de la Tourette

2.1. Les voies cortico-striato-thalamo-corticales (CSTC) : substrats anatomo-fonctionnels de l'affection

Les ganglions de la base sont un groupe de noyaux sous-corticaux richement interconnectés, impliqués dans les fonctions motrices, associatives et limbiques, jouant ainsi un rôle essentiel dans l'initiation et la réalisation correcte de séquences d'actions motrices ou cognitives (Alexander et al., 1986). Les fonctions motrices et non motrices des ganglions de la base proviennent des projections corticales massives organisées topographiquement et fonctionnellement selon un modèle développé par Alexander et al. en 1986 (Alexander et al., 1986). En effet, les informations proviennent de différentes aires corticales cérébrales ainsi que du thalamus, se projettent et sont intégrées au sein de trois régions striatales distinctes (figure 2) (Parent and Hazrati, 1995), puis sont transmises à nouveau au thalamus et au cortex cérébral, formant ainsi des boucles CSTC. Le modèle actuel de cette organisation traduit un fonctionnement parallèle de voies sensori-motrices, associatives et limbiques, respectivement impliquées dans les aspects moteur, cognitif et motivationnel du comportement (figure 3).

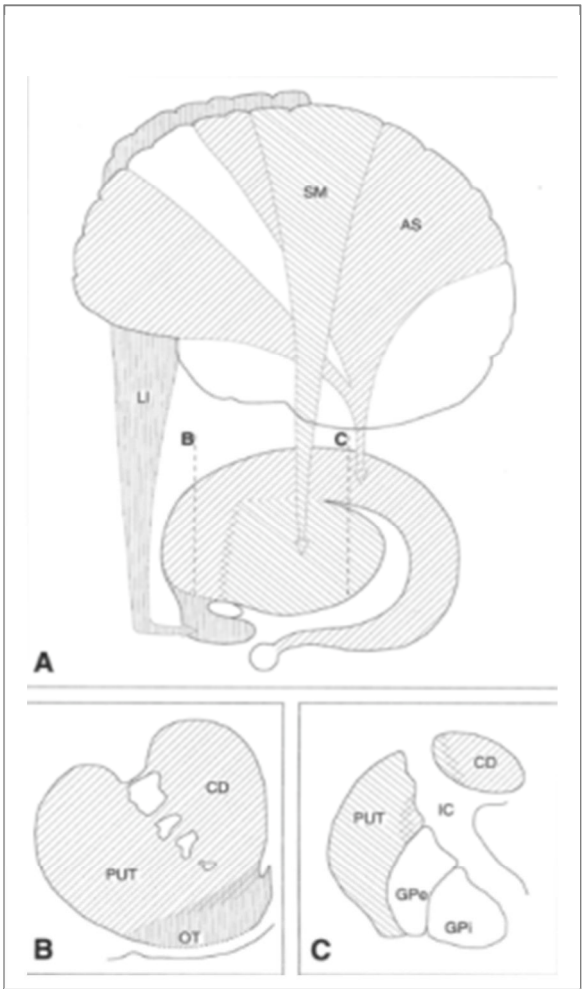


Figure 2. Territoires fonctionnels sensori-moteurs (SM), associatifs (AL) et limbiques (LI) au sein du cortex et des ganglions de la base. (Extrait de Parent et Hazrati, 1995)

A : coupe sagittale, B et C : coupes frontales PUT : putamen, CD : noyau caudé, IC : capsule interne, GPe : globus pallidus externe, GPi : globus pallidus interne

Le principal acteur de la jonction cortico-thalamique est le striatum, constitué du noyau caudé, du putamen et du noyau accumbens. Les nombreuses connections sont réalisées par le biais d'inter-neurones GABAergiques.

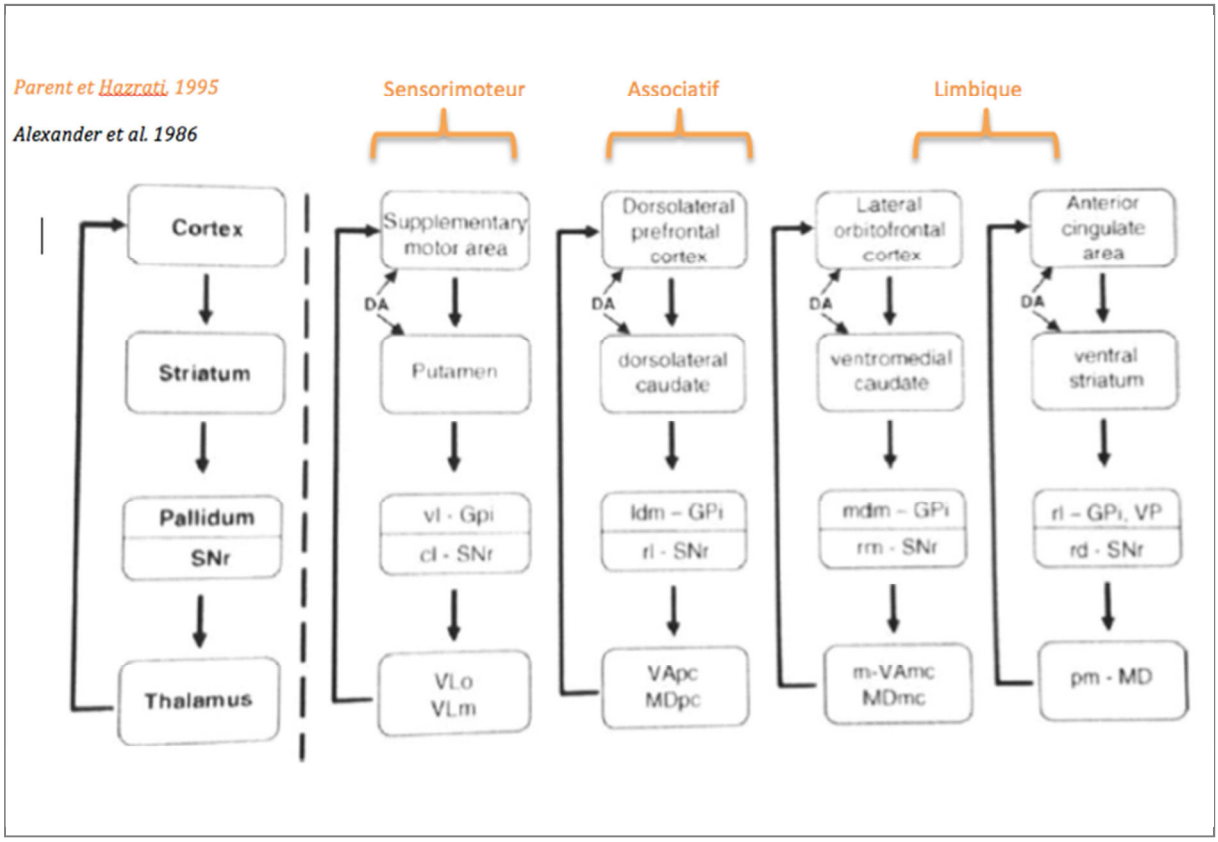


Figure 3. Représentation des principales boucles parallèles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales (Adapté de Alexander et al. 1986 et Parent & Hazrati, 1995)

Le système cortico-striatal moteur est défini par la jonction entre les aires corticales motrices (incluant le cortex moteur primaire et les aires corticales du cortex préfrontal associées) et le territoire sensori-moteur du striatum. L'organisation somatotopique corticale se prolonge au sein des structures sous-corticales.

Le système cortico-striatal associatif est défini par l'association du cortex préfrontal dans sa portion dorsolatérale préfrontale et le striatum dit associatif (partie dorso-latérale et médio-dorsale du noyau caudé).

Enfin, le système cortico-striatal limbique associe les cortex orbitoventral, préfrontal médial, olfactif, hippocampique et parahippocampique ainsi que le noyau basolatéral de l'amygdale et une partie de l'insula. L'ensemble de ces régions convergent vers le striatum ventral.

Plusieurs régions contribuent à l'apprentissage de nouveaux mouvements, incluant l'amygdale, l'hippocampe, les neurones dopaminergiques contenus dans l'aire tegmentale ventrale et la substance noire pars compacta (figure 4) (Singer, 2013). L'hippocampe est impliqué dans l'acquisition et le stockage d'information, et permet donc une flexibilité comportementale basée sur les expériences acquises. L'amygdale, grâce à ses multiples afférences permet l'apprentissage de comportements habituels. L'aire tegmentale ventrale joue un rôle essentiel dans les processus impliquant la motivation et le renforcement du comportement.

Sur le plan neurobiologique, de nombreux neurotransmetteurs sont impliqués dans le fonctionnement de ces boucles CSTC. Ainsi, le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur en provenance des neurones corticaux, des afférences thalamiques et du noyau sous-thalamique. La dopamine quant à elle interagit au travers des voies directes et indirectes. L'activation des récepteurs D1 dopaminergiques au sein du striatum dans la voie directe majore l'activation thalamo-corticale. En revanche, la stimulation des récepteurs D2 dopaminergiques, dans la voie indirecte, aboutit à une réduction de l'activation glutamatergique thalamo-corticale, diminuant le mouvement. La dopamine influence également les interneurones cholinergiques striataux (Singer, 2013) (figure 4).

Les structures et voies sus-décrites constituent les bases anatomiques du comportement et du mouvement, dont l'altération semble être à l'origine des troubles constatés chez les patients atteints d'un SGT. Mais quelles sont les dysfonctions propres à cette affection ?

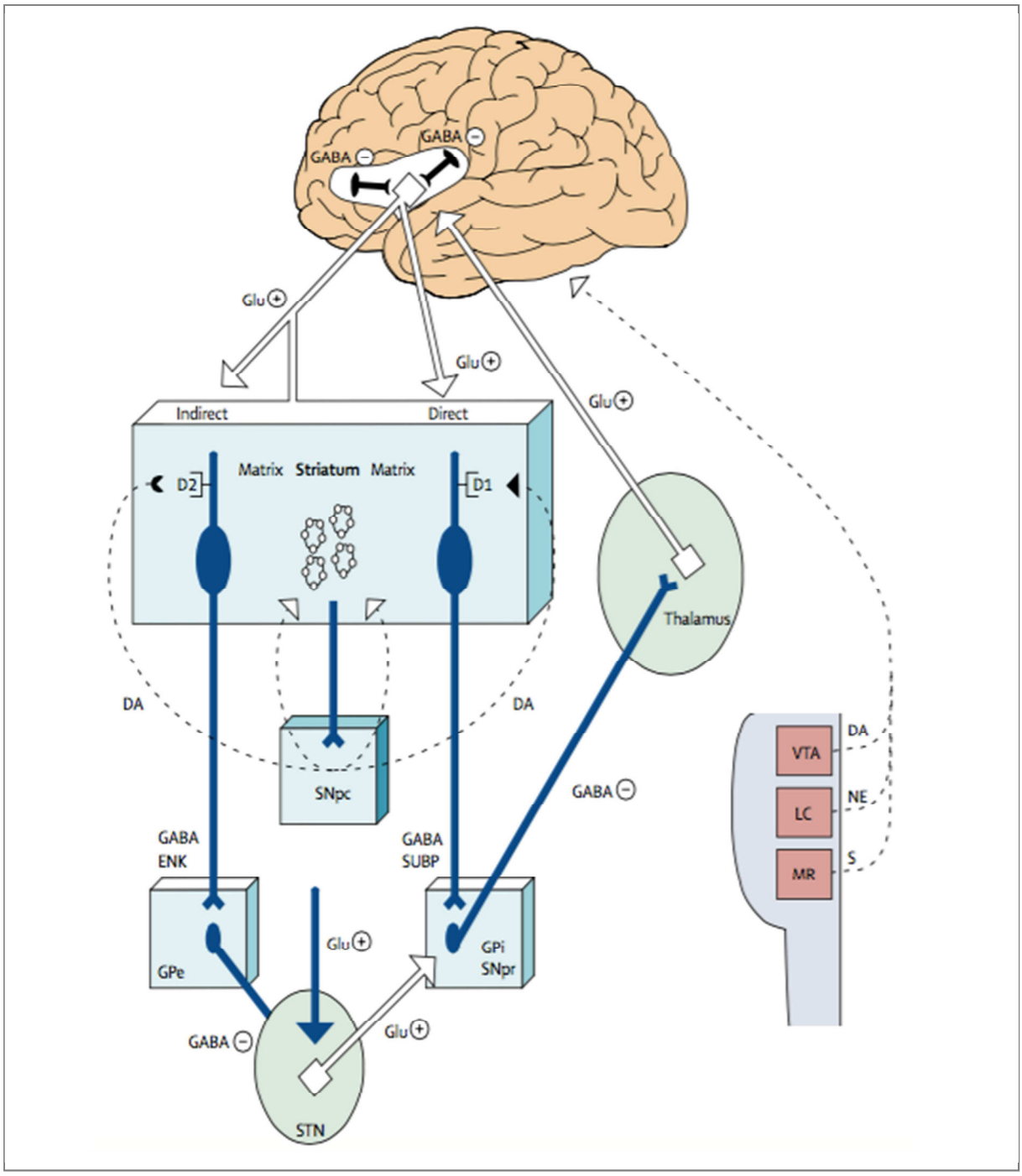


Figure 4. Représentation schématique des boucles cortico-striato-thalamo-corticales et de leurs principales voies de neurotransmission (Extrait de Singer, 2005)

2.2. Approche micro-structurelle

2.2.1. Apport des études neuropathologiques

Cette notion d'altération striatale est supportée par les études neuropathologiques post-mortem (Kalanithi et al., 2005; Kataoka et al., 2010). Ainsi, les patients souffrant d'un SGT ont une diminution du nombre d'inter-neurones à la fois inhibiteurs GABAergiques et excitateurs cholinergiques au sein du striatum, principalement dans les régions associatives et sensori-motrices. Parallèlement, les inter-neurones GABAergiques semblent surexprimés au niveau du pallidum interne (Kalanithi et al., 2005). Cette distribution aberrante traduit un défaut de migration neuronale au cours du développement, responsable d'une complète abolition du gradient de densité des inter-neurones cholinergiques et de l'équilibre activation/inhibition (Kataoka et al., 2010), altérant ainsi le contrôle striatal sur les boucles cortico-thalamiques.

2.2.2. Apport du modèle primate

Le rôle de l'altération structurelle des ganglions de la base dans l'émergence de tics est également démontré grâce aux études précliniques réalisées sur le primate. Ainsi, l'injection de bicuculline, un antagoniste GABAergique, au sein des différents territoires fonctionnels du striatum entraînera des dysfonctions variées. Des mouvements anormaux de type dyskinésies pourront être observés après micro-injections dans la partie dorsolatérale du putamen postérieur, ou dans la partie dorsale du striatum ventral correspondant respectivement au territoire sensori-moteur et au territoire associatif, ces mouvements pouvant prendre un aspect de secousses myocloniques faciales ressemblant à des tics (McCairn et al., 2009; Worbe et al., 2009). De même, des injections dans la partie médiale du striatum ventral conduiront à l'émergence de troubles du comportement, de type hyperactivité dans les aires associatives et comportements stéréotypés dans les aires limbiques (Worbe et al., 2009). Les mêmes perturbations ont été rapportées lors de micro-injections au sein des différents territoires somatotopiques du pallidum externe (Grabli et al., 2004). Des résultats similaires ont été avancés lors de stimulations striatales. En effet,

des mouvements anormaux étaient induis par stimulation des aires associatives antérieures et des aires sensori-motrices du striatum. De courtes stimulations entraînaient des mouvements simples d'allure myoclonique, et de plus longues stimulations produisaient des mouvements plus complexes pouvant prendre un aspect dystonique (Worbe et al., 2011). La figure 5 présente les modifications motrices et comportementales induites par stimulation du striatum ventral chez le primate.

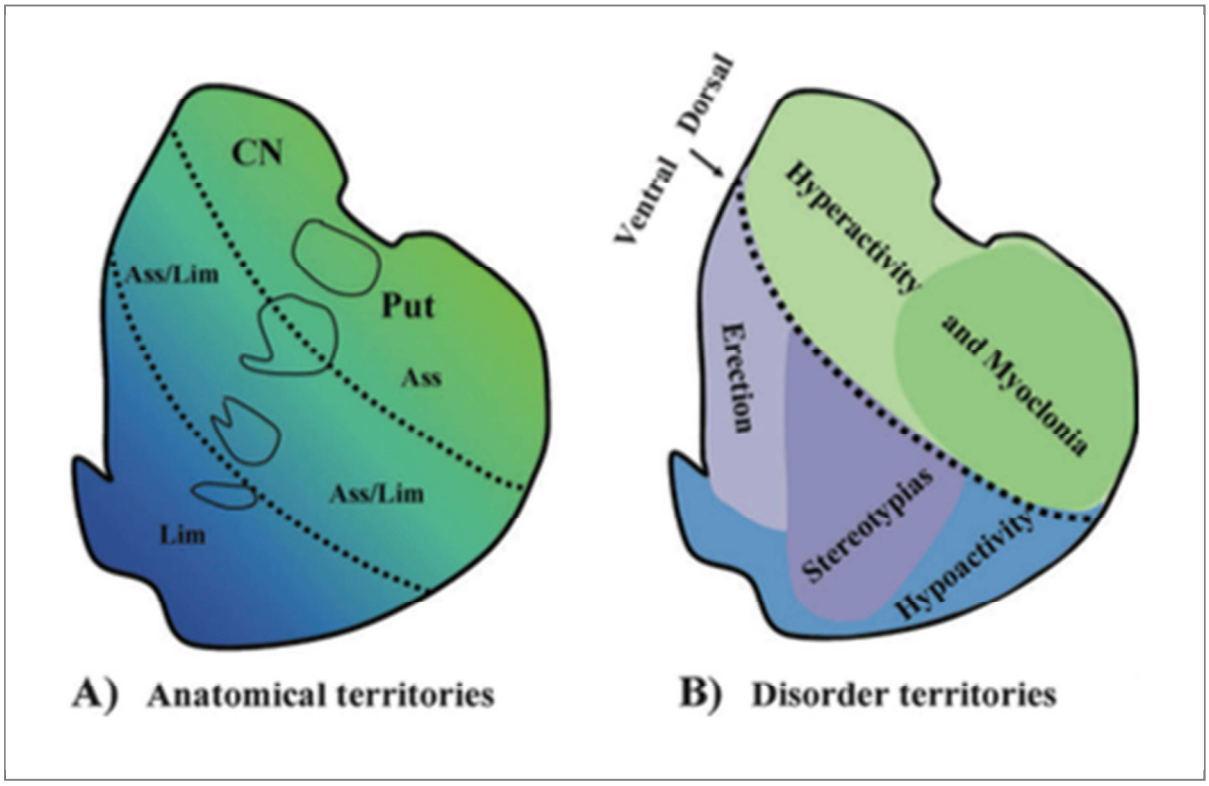


Figure 5. Représentation des différentes modifications motrices et comportementales induites par stimulation du striatum ventral chez le primate.
CN : noyau caudé, Put : putamen, Ass : aire associative, Lim : aire limbique
(Extrait de Worbe, 2009)

2.2.3. Apport des études électrophysiologiques

Diverses études électrophysiologiques ont permis d'enregistrer, grâce à différentes technologies, les activités neuronales tout au long des voies cortico-basales à la fois motrices et limbiques. Ainsi, les études de stimulation magnétique transcrânienne ont pu mettre en évidence des modifications de l'excitabilité intra corticale chez les patients atteints d'un SGT.

Ces patients présentent une diminution significative des effets inhibiteurs intra corticaux lors des phases de repos et en préparation de mouvement entrainant un degré moindre d'inhibition (Heise et al., 2010). Les auteurs suggèrent un lien entre l'altération des systèmes de neurotransmetteurs dopaminergiques et cholinergiques et l'activité de ces réseaux cortico-striataux (pour revue, Ganos et al., 2013). De plus, des études plus anciennes ne retrouvaient pas de potentiels prémoteurs précédant la survenue des tics moteurs simples lors d'enregistrements électroencéphalographiques, suggérant que l'origine des tics ne serait pas corticale (Obeso et al., 1981). L'activité neuronale des structures profondes peut être également enregistrée lors des chirurgies de stimulation cérébrale profonde. Zhuang et al. ont ainsi pu démontrer l'implication du pallidum interne dans la génération des tics en mettant en évidence une activité neuronale pallidale précédant l'émergence des tics de 2 secondes (Zhuang et al., 2009). Plus récemment, des résultats similaires ont été démontrés lors d'enregistrements thalamiques associés à une synchronisation thalamo-corticale (Bour et al., 2015).

En résumé, l'approche micro-structurelle permet de mettre en évidence et de reproduire des dysfonctionnements à la fois au sein du cortex et au sein des noyaux gris centraux, notamment du striatum, chez les patients atteints d'un SGT. Une approche morphologique et fonctionnelle permettra d'apprécier au mieux les connectivités entre ces structures pathologiques.

2.3. Physiopathologie macroscopique

2.3.1. Apport des études d'imagerie morphologique

Malgré l'abondance des études d'imagerie structurelle, les résultats ne sont pas toujours concordants et reproductibles. Ces différences peuvent être expliquées par l'hétérogénéité clinique de la population atteinte du SGT. Cependant, certaines modifications morphologiques sont néanmoins attribuées à cette affection. Ainsi, les aires corticales préfrontales et pariétales sont étendues chez les enfants présentant un SGT associé à des comorbidités comportementales (Peterson et al., 2001). Dans le même échantillon, le volume des noyaux caudés était significativement diminué chez ces patients (Peterson et al., 2003), quelque soit l'âge, et augurait de la sévérité de la maladie (Bloch et al., 2005). On retrouve également une modification des volumes des structures hippocampiques et amygdaliennes (Peterson et al., 2007) de même que des thalami (Miller et al., 2010). Enfin, des techniques plus spécifiques ont permis de mettre en évidence une diminution de l'épaisseur du cortex sensori-moteur chez les enfants atteints de la maladie, prédominante dans les régions ventrales de l'homonculus sensori-moteur, contrôlant la face, les muscles laryngés et les muscles orolinguaux communément impliqués dans les tics (Sowell et al., 2008).

2.3.2. Apport des études d'imagerie fonctionnelle

Les études d'IRM fonctionnelle permettent d'évaluer l'intégration et l'organisation des réseaux de connections cortico-basales. Il existe un défaut d'intégration au sein des voies sensori-motrices, associatives et limbiques ainsi qu'une désorganisation de celles ci, se retrouvant plus courtes, plus nombreuses mais plus puissantes avec une perte des noyaux de connections (figure 6), régions pivots de transfert d'information (Worbe et al., 2012). La désorganisation de ces réseaux pourrait être le reflet d'une immaturité cérébrale. De plus, l'activation des régions limbiques (cortex cingulaire antérieur et insula) précédant le survenue du tic serait responsable des sensations prémonitoires (Bohlhalter et al., 2006; Wang et al., 2011). Par ailleurs, chez les patients SGT, l'activité est plus faible au sein des

portions exerçant un contrôle inhibiteur sur les voies motrices, cette diminution d'activité semblant corrélée à la sévérité des tics (Wang et al., 2011).

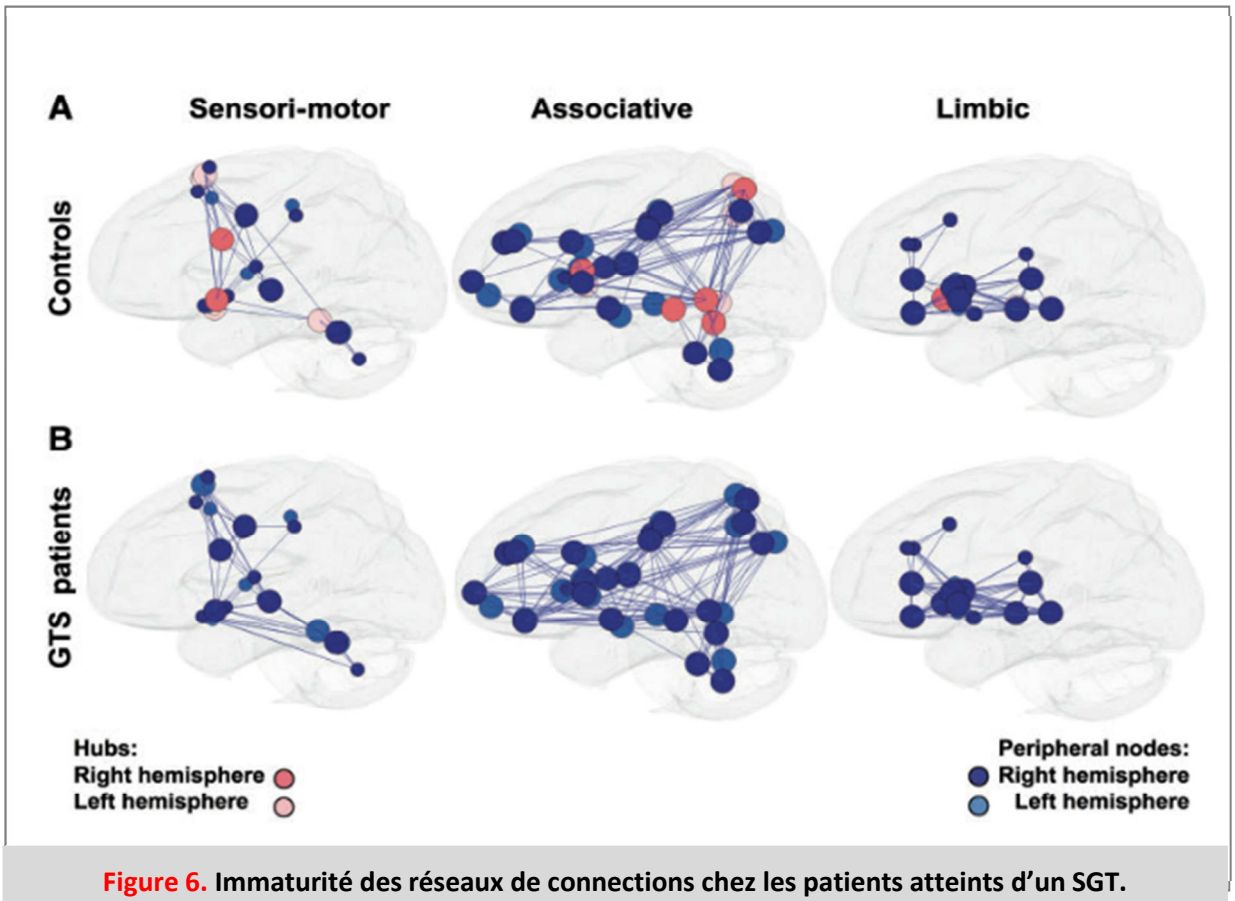


Figure 6. Immaturité des réseaux de connections chez les patients atteints d'un SGT.
Représentation des nœuds d'intégration et du nombre de connections fonctionnelles au sein d'un réseau cortico-basal chez des sujets contrôles (A) et des patients SGT (B). Les principaux nœuds d'intégration (représentés en rouge) manquent chez les patients SGT.
(Extrait de Worbe, 2012)

En complément, en utilisant les techniques d'imagerie à tenseur de diffusion, de nombreuses modifications de la substance blanche ont pu être mises en évidence chez les patients atteints d'un SGT, impliquant les circuits moteurs, somato-sensoriels, mais également les connections fronto-striatales, inter-hémisphériques et transcalleuses (Neuner et al., 2010; Thomalla et al., 2009; Worbe et al., 2015). Plus spécifiquement, le striatum et le thalamus sont anormalement connectés aux régions corticales motrices et sensitives, notamment l'aire motrice supplémentaire, le lobule para-central et le cortex pariétal (Worbe et al., 2015). L'augmentation de ces connections est fortement corrélée à la sévérité de la

maladie. Indépendamment de la sévérité de la maladie, il existe également une augmentation des réseaux de connections entre les régions corticales limbiques et les noyaux gris centraux (figure 7). Ces réseaux sont caractérisés par une augmentation d'anisotropie fractionnée et une diminution de la diffusion radiale témoignant d'anomalies axonales et démyélinisantes microstructurelles de la substance blanche (Thomalla et al., 2009; Worbe et al., 2015).

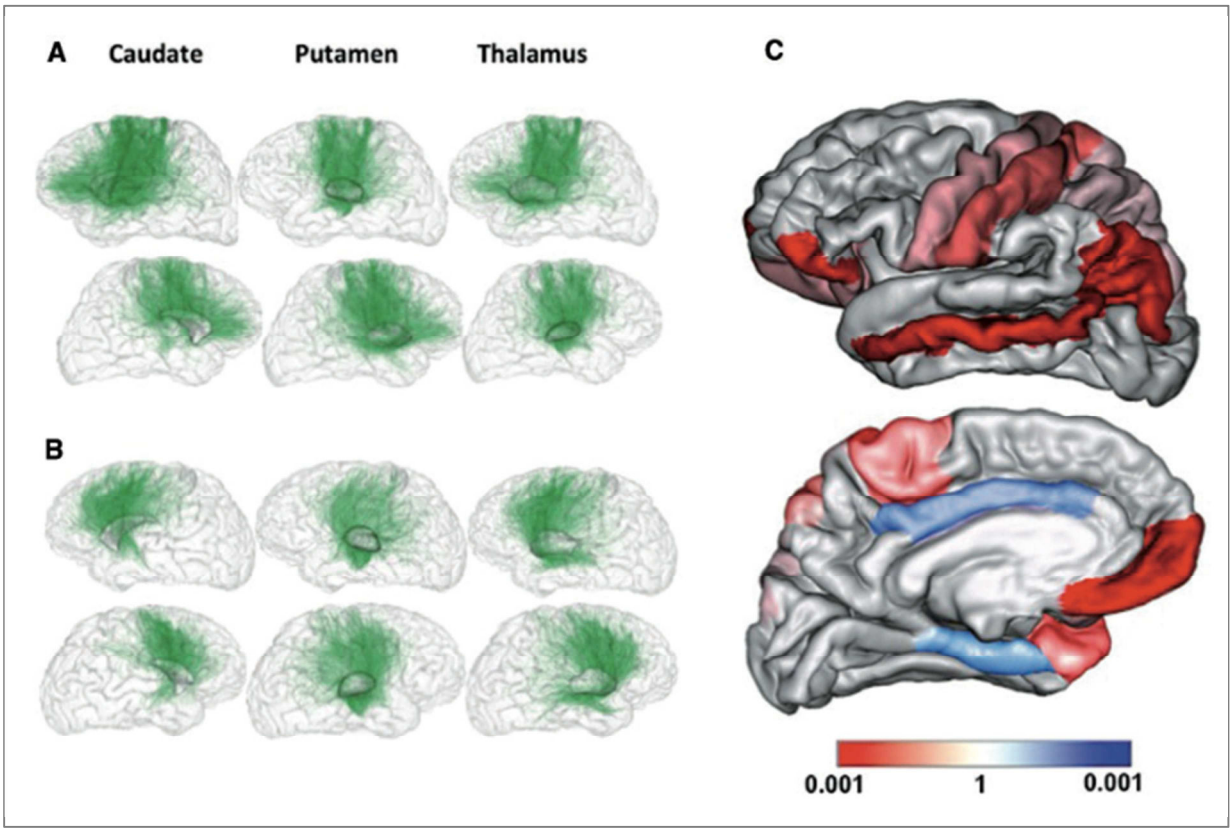


Figure 7. Voies cortico-striatales et thalamo-striatales.
A : SGT B : Témoins. Augmentation de densité des voies cortico-basales (représentées en vert) chez les patients SGT
C : en rouge, régions corticales dont la connectivité est augmentée chez les patients SGT comparativement aux contrôles. En bleu, régions corticales dont la connectivité est diminuée
(Extrait de Worbe, 2015)

2.4. Contribution neurobiologique

L'existence d'une phénoménologie variée, associée à des comorbidités multiples suggère que plus d'un système de neurotransmetteurs soit atteint dans le SGT. Des anomalies ont été décrites au sein des systèmes GABAergiques, glutamatergiques mais aussi noradrénergiques, dopaminergiques, opioïdes, cholinergiques et sérotoninergiques.

Les deux principaux neurotransmetteurs impliqués dans le SGT sont la dopamine et le glutamate. En effet, sur des modèles rongeurs (Gao and Singer, 2013), des comportements répétitifs (tels que renifler, mâcher ou grogner) peuvent être induits par de faibles doses de psychostimulants ou de cocaïne, entrainant respectivement un relargage de dopamine et un blocage de sa recapture. De même, des comportements stéréotypés tels que le punding peuvent se manifester suite à la stimulation des récepteurs dopaminergiques à l'aide des thérapeutiques usuelles. En raison de l'efficacité des thérapeutiques dopaminergiques dans le SGT, la dysfonction du système dopaminergique est au centre des explorations. En ce basant sur de nombreuses études d'imagerie nucléaire, d'analyses du liquide cérébrospinal ou d'analyses post-mortem, les auteurs proposent plusieurs niveaux d'altération des voies dopaminergiques (pour revue, Buse et al., 2013). Quatre hypothèses sont ainsi avancées : l'existence d'une innervation dopaminergique excessive au sein du striatum, la présence d'anomalies des récepteurs dopaminergiques post-synaptiques (dont le nombre et l'affinité sont majorés), d'anomalies dopaminergiques pré-synaptiques et enfin d'anomalies concernant la libération phasique du neurotransmetteur, celle-ci devenant hyper-réactive.

Parallèlement, une dysfonction des systèmes glutamatergiques est observée. On retrouve en effet des niveaux abaissés de glutamate au sein du pallidum interne, externe et de la substance noire en analyse post-mortem (Anderson et al., 1992).

L'implication du système GABA-ergique est mise en évidence par les études de neuropathologie (cf 2.2.1 Apport des études neuropathologiques).

En résumé, les troubles neurodéveloppementaux reconnus dans le SGT affectent d'une part la structure des différentes régions impliquées dans les voies CSTC, mais aussi les voies de connections d'entrées et de sorties elles mêmes, au sein de la substance blanche. Enfin, les divers systèmes de neurotransmission ne sont pas épargnés, pouvant ainsi rendre compte de la complexité phénoménologique. Celle-ci est encore accentuée par la participation de facteurs environnementaux et génétiques.

2.5. Contribution génétique et environnementale

2.5.1. Facteurs génétiques

L'étiologie précise du SGT est encore inconnue, mais la contribution génétique semble à présent confirmée par de nombreuses études (pour revue O'Rourke et al., 2009). Les études familiales ont ainsi pu démontrer que les apparentés au premier degré d'un patient avaient un risque de développer un SGT de 10 à 100 fois supérieur à la population générale. Les études de jumeaux apportent de fortes preuves de cette participation génétique puisque l'on trouve un taux de concordance allant de 56% à 77% chez les jumeaux monozygotes. Des études plus récentes (Mataix-Cols et al., 2015; Polderman et al., 2015) évaluent l'héritabilité du SGT et des tics entre 0,45 et 0,77.

En dépit de cette importante participation génétique, les variations géniques individuelles n'ont souvent qu'un faible impact suggérant une cause polygénique, à l'origine de la variabilité phénotypique. En effet, les études de liaisons rapportent l'implication de plusieurs loci différents. Des polymorphismes génétiques concernant des gènes codant pour des protéines impliquées dans les voies de neurotransmissions dopaminergiques et sérotoninergiques sont les plus fréquemment retrouvés. Plusieurs associations géniques ont cependant fait leurs preuves (pour revue Pagliaroli et al., 2016; Paschou, 2013). Ainsi, Abelson et al. (Abelson et al., 2005) rapportent une association avec un gène présent sur le chromosome 13 codant pour SLITRK1. Il s'agit d'une protéine impliquée dans le contrôle de croissance neuronale, s'exprimant dès la période embryonnaire au niveau du cortex, du

thalamus et des ganglions de la base. DRD4, DRD2, NTN4 sont d'autres gènes de susceptibilité impliqués.

2.5.2. Facteurs environnementaux

Plusieurs facteurs de risque ont été identifiés grâce aux études épidémiologiques (pour revue Hoekstra et al., 2013) incluant l'exposition lors des périodes gestationnelle, périnatale et postnatale. Ces facteurs pourraient contribuer à la survenue du SGT en influençant les réseaux de développement neuronaux et l'expression génique. Ils participent également à la sévérité de l'affection et à la présence des principales comorbidités rencontrées.

Ainsi, un tabagisme maternel important et un stress psychosocial durant la grossesse seront retrouvés deux fois plus fréquemment chez les enfants développant un SGT, le tabagisme étant hautement corrélé à la sévérité des tics et étant associé aux comorbidités psychiatriques telles que le THADA ou le TOC.
Un faible poids de naissance et la survenue de complications périnatales semblent participer au développement de la maladie. Ces évènements indésirables périnataux ont un rôle dans la genèse des tics mais aussi dans la sévérité de l'affection. Plusieurs études rapportent également leur participation dans la survenue de comorbidités psychiatriques.

L'association entre infections postnatales et SGT est un sujet de recherche à controverse depuis deux décennies. La première série a été rapportée par Swedo et al. (Swedo et al., 1998) avec 50 cas de « post-streptococcal tourettism » appelée PANDAS (Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection). Ces patients présentaient des manifestations comportementales, une hyperactivité motrice et un abaissement des performances scolaires. Le mécanisme est débattu, possiblement mixte alliant d'une part une médiation immune et d'autre part un stress propre lié à l'infection. D'autres agents pathogènes pourraient intervenir dans le développement des tics.

Enfin, l'exposition à un stress physique, social ou psychique tout au long de la vie aggrave la symptomatologie de la maladie.

Ainsi, les hypothèses issues de multiples approches méthodologiques convergent toutes vers l'existence d'un dysfonctionnement des voies CSTC et d'une altération des systèmes de neurotransmission, impliquant également la participation de facteurs génétiques et épigénétiques. La formation des tics semble notamment sous-tendue par l'existence d'un striatum structurellement et fonctionnellement désordonné, entraînant des répercussions sur les boucles cortico-striato-thalamo-pallido-corticales (Bronfeld and Bar-Gad, 2013). Les différentes atteintes touchant les régions motrices, associatives et limbiques participent à la variabilité phénotypique de l'affection.

A la lumière de ces données anatomo-fonctionnelles, le diagnostic clinique devient possible avec une symptomatologie très hétérogène, corrélat des mécanismes physiopathologiques complexes et multiples.

3. Le syndrome de Gilles de la Tourette, une affection clinique hétérogène et complexe

3.1. Définitions selon le DSM-V (American Psychiatric Association, 2013)

- Début avant l'âge de 18 ans.
- Présence de tics moteurs multiples.
- Au moins un tic vocal à un moment quelconque de l'évolution (pas nécessairement simultanément aux tics moteurs).
- Les tics surviennent à de nombreuses reprises au cours de la journée, presque tous les jours ou de façon intermittente pendant plus d'une année.
- La perturbation entraîne une souffrance marquée ou une altération significative du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- Les tics ne sont pas dus aux effets d'une substance (par exemple des stimulants) ou à une autre maladie (par exemple la maladie de Huntington ou l'encéphalite virale).

Figure 8. Critères DSM-V du syndrome de Gilles de la Tourette

3.2. Phénoménologie

Les tics moteurs sont définis comme des mouvements brefs, rapides, intermittents, répétés et stéréotypés évoquant des mouvements volontaires mais qui par leur intensité, leur fréquence et leur complexité apparaissent inadaptés (Jankovic, 1997; Leckman, 2003; Robertson, 2000). Le degré de handicap et le retentissement sont variables, les tics pouvant aller de simples mouvements musculaires (tics moteurs simples) à des séquences motrices élaborées (tics moteurs complexes).

Les tics vocaux sont définis comme des sons ou vocalises répétés et soudains. Ils peuvent rester isolés et sans signification (tics vocaux simples), mais peuvent également prendre une dimension plus complexe, incluant des syllabes, mots ou phrases, dont l'intensité ou le rythme varie (tics vocaux complexes).

Dans les formes les plus sévères de la maladie, les tics simples sont souvent associés à des manifestations plus complexes (Robertson, 2000) telles que les coprophénomènes, gestes ou productions vocales obscènes socialement inappropriés (copropraxies ou coprolalies), ou les échophénomènes (échopraxie ou écholalie). La prévalence de ces troubles est plus faible (5,7% pour les copropraxies et 18,5% pour les coprolalies) (Freeman et al., 2009). Une description détaillée de la phénoménologie est proposée dans la figure 9.

Tics moteurs simples : contraction isolée affectant un groupe musculaire, pouvant être répétitive

- **Pseudo-clonique** : très bref (exemple : clignement des yeux, crispation du nez, secousse de la tête, etc.)
- **Pseudo-dystonique** : soutenu, réalisant un mouvement de torsion ou une posture (exemple : blépharospasme, crise oculogyre, bruxisme, torticolis, rotation de l'épaule, etc.)
- **Tonique** : soutenu et intense, contraction isométrique (exemple : abdominale, etc.)

Tics moteurs complexes : mouvements coordonnés, en séquence, ressemblant à des comportements normaux, mais inappropriés par leur caractère intense et répétitif

- **Sans objet** : exemple : secousse répétitive de la tête, torsion ou flexion du tronc, etc.
- **Avec objet** : exemple : toucher ou taper, sauter, répéter la gestuelle d'autrui (échopraxies), faire des gestes obscènes (copropraxies)

Tics vocaux simples : sons ou vocalisations isolées sans signification (exemple : se racler la gorge, grogner, renifler, siffler, crier, bruit de suçotement, etc.)

Tics vocaux complexes : profanation ou verbalisation contenant un sens (exemple : coprolalies, écholalies, palilalies, etc.)

Figure 9. Phénoménologie des tics (adapté de Jankovic, 1997)

Les tics sont caractérisés par leur localisation, leur nombre, leur fréquence, leur intensité et leur complexité, l'ensemble permettant l'élaboration du score clinique de sévérité de la maladie, le Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS – Annexe 1). Ainsi une forme sévère de l'affection se définit par un score supérieur ou égal à 35 sur 50.

Plusieurs autres singularités sémiologiques permettent de distinguer les tics. Une majorité de patients, 80% selon Jankovic (Jankovic, 1997) dépeint un inconfort ou une sensation de tension interne précédant la survenue des tics. Cette sensation, souvent restreinte à une partie focale du corps, est appelée urgence prémonitoire, pouvant être tout autant invalidante que les tics eux-mêmes et souvent suivie d'une recrudescence des tics (Leckman, 2003; Leckman et al., 1994). Les tics d'allure dystonique sont plus fréquemment associés à ces sensations prémonitoires (Jankovic, 1997). Il existe un certain niveau de contrôle relativement bref des tics par le patient également suivi d'un phénomène de rebond. Cette suppressibilité permet de les distinguer d'autres mouvements anormaux tels que les chorées, les dystonies ou les myoclonies. La suggestibilité des tics traduit l'aptitude à adopter des tics d'autrui, le nouveau tic pouvant être produit pendant plusieurs semaines ou mois. Ce caractère renforce l'hypothèse que les tics sont, au moins partiellement, sous le contrôle de la volonté. Enfin, on notera une exacerbation des tics par l'anxiété, la fatigue, l'excitation ou les psychostimulants (tels que la cocaïne, le méthylphénidate ou les agents dopaminergiques), ainsi que durant la période de relaxation suivant un stress. Il existe une diminution des phénomènes par la distraction ou la concentration (Jankovic, 1997).

3.3. Histoire naturelle de la maladie

L'ensemble des auteurs s'accorde quant à l'évolution naturelle de la maladie (Bloch and Leckman, 2009; Freeman et al., 2000; Leckman, 2003; Leckman et al., 1999). Les tics débutent typiquement entre 4 et 7 ans, caractérisés le plus souvent par des clignements ou des tics faciaux. L'émergence des tics vocaux est plus tardive de quelques années, rapidement suivie par la survenue des manifestations comportementales obsessionnelles et compulsives. Les tics atteignent leurs plus riches manifestations précocement au cours de la seconde décade (entre 10 et 12 ans), pour ensuite s'améliorer tout au long de l'adolescence. Au cours d'une étude prospective, Bloch et al. ont démontré que près d'un tiers des enfants suivis était libre de tics à l'âge adulte, et moins d'un quart de leur cohorte conservait des tics modérés à sévères (score YGTSS supérieur à 20). Il existe une importante variabilité des tics au cours de l'évolution de l'affection, ces derniers survenant par accès.

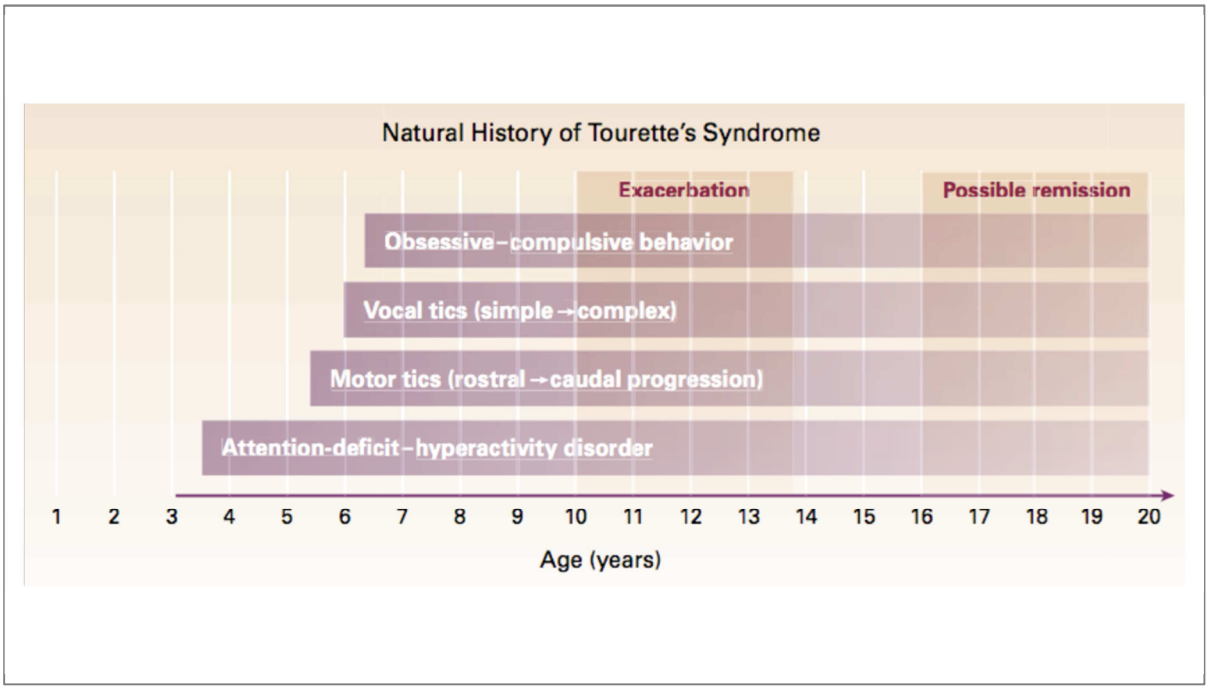


Figure 10. Histoire naturelle du SGT
(Extrait de Jankovic, 2001)

3.4. Comorbidités comportementales du spectre impulsivité / compulsivité

La majorité des patients atteints d'un SGT souffrent également de comorbidités psychiatriques. En fait, seulement 10 à 15% des patients n'en ont pas (Freeman et al., 2000), suggérant un mécanisme étiologique, notamment génétique, sous-jacent commun. Les comorbidités dominent souvent le tableau clinique et en font la gravité. La présence de ces manifestations neuropsychiatriques ont amené certains auteurs à considérer ces formes comme « Syndrome de Gilles de la Tourette-plus » (Eapen and Robertson, 2015).

3.4.1. Trouble d'hyperactivité avec déficit d'attention

Le trouble d'hyperactivité avec déficit attentionnel retrouvé dans 60 à 80% des cas de SGT, représente la principale comorbidité du SGT (Cavanna and Rickards, 2013; Robertson, 2000; Robertson et al., 2009). Les troubles attentionnels, les difficultés liées à l'hyperactivité et les troubles du contrôle des impulsions précèdent la survenue des tics (Cavanna et al.,

2009; Singer, 2005). Il est noté que chez les patients atteints cette comorbidité, les perturbations comportementales et les faibles performances scolaires sont significativement plus importantes que chez les patients SGT seul, pouvant ainsi être rattachées au THADA (Cavanna and Rickards, 2013). Cependant, la distinction de ces deux entités n'est pas toujours aisée, les patients SGT présentant aussi une inattention pouvant être rapportée aux tics, à leur suppression ou à leurs traitements (pour revue Rizzo et al., 2013). La nature précise de la relation entre ces deux désordres neurodéveloppementaux reste débattue mais des mécanismes neuropathologiques communs sont suggérés. De plus, les données épidémiologiques indiquent une forte association entre la sévérité du SGT et le THADA, impliquant des différences de prise en charge et de management de ces patients, en ayant notamment recours plus précocement à une aide pharmacologique.

3.4.2. Troubles obsessionnels et compulsifs

Les troubles obsessionnels et compulsifs associent des obsessions, définies comme des pensées ou images intrusives, et des compulsions, sous formes de comportements stéréotypés et répétés, réalisés pour lever l'anxiété. La prévalence des TOC chez les patients atteints d'un SGT est estimée entre 11 et 80% (Cavanna et al., 2009; Robertson, 2000). Les études familiales ont montré que la fréquence des TOC chez les apparentés au premier degré était significativement augmentée dans les familles de patients SGT, avec ou sans TOC (Cavanna et al., 2009). Ces deux affections partagent des caractéristiques sémiologiques communes. En effet, la trajectoire des TOC semble superposable à celle du SGT avec un début précoce et une évolution en poussées, ainsi que la présence de sensations précédant les comportements répétés. Cependant, Worbe et al. ont montré la difficulté qui existe aujourd'hui dans l'analyse de ces comportements répétitifs. Ainsi, certains s'apparentent à des tics complexes et d'autres à des désordres compulsifs, l'entité exacte du trouble ne pouvant être estimée qu'en fonction de l'évolution de l'affection. Il existe néanmoins des différences phénoménologiques entre ces deux entités (figure 11). Des pensées intrusives à caractère violent ou sexuel sont plus souvent rapportées par les patients souffrant d'un SGT. De même, des manifestations répétées de comptage, de toucher ou d'accumulation ainsi

que la recherche d'ordre, de symétrie et la réalisation de rituels sont plus fréquentes (Worbe et al., 2010) chez ces patients, permettant de les distinguer des TOC « primaires ».

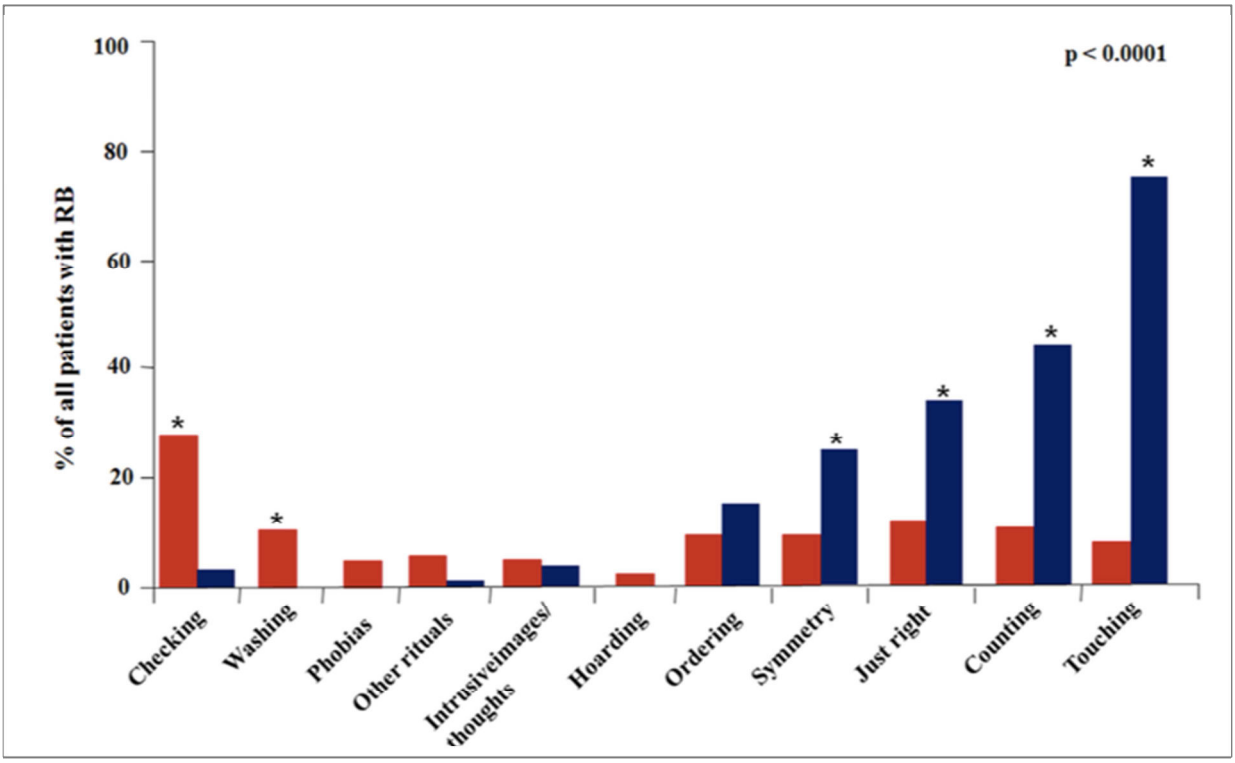


Figure 11. Caractéristiques des comportements répétés des patients SGT.
Colonnes bleues : « tics-like », colonnes rouges : « TOC-like » (Extrait de Worbe, 2010)

3.4.3. Troubles du contrôle des impulsions (TCI)

Le DSM IV définit les TCI comme un ensemble de conditions cliniques caractérisées par des difficultés significatives dans le contrôle des impulsions et la recherche de récompense malgré leur retentissement négatif (American Psychiatric Association, 1994). La prévalence des TCI parmi les patients atteints d'un SGT a été évaluée à 74% par Frank et al. (Frank et al., 2011), soit près de 7 fois supérieure à la population générale. Un continuum clinique entre TCI et SGT est mis en avant par la corrélation entre le score clinique de sévérité des tics et le nombre de TCI présentés.

Les troubles explosifs intermittents (TEI) représentent le TCI le plus souvent rencontré chez les patients atteints d'un SGT, allant de 25 à 70% (Chen et al., 2013), suivis

par les achats compulsifs, les addictions informatiques, la cleptomanie, la trichotillomanie et la pyromanie (Frank et al., 2011). Les TEI sont définis comme des épisodes brefs et répétés, d'incapacité à résister à des impulsions agressives, qui entraînent des actes d'agression graves, de destruction de propriété, ou d'auto-agressivité. Le degré d'agressivité exprimé au cours de ces épisodes est grandement disproportionné par rapport au stress psychosocial précipitant (Wright et al., 2012). L'existence d'une comorbidité telle que le THADA, une sévérité plus importante de la maladie, un âge précoce d'apparition des tics, de même que l'exposition prénatale au tabac et le sexe masculin sont significativement plus associés aux TEI (Chen et al., 2013).

De plus, les comportements d'automutilations, définis comme des actes délibérés et répétés, sont présents jusqu'à 60% chez les personnes atteintes d'un SGT, et peuvent être responsables de déficiences physiques et de détresse psychique importantes. Ces troubles sont fortement corrélés à la sévérité des tics ainsi qu'à la présence d'une comorbidité obsessionnelle ou hyperactive, et également à une plus grande impulsivité (Mathews et al., 2004).

Ces TCI apparaissent différents de ceux retrouvés dans les populations de patients parkinsoniens, suggérant des mécanismes physiopathologiques spécifiques sous-tendant l'expression des différents TCI. La présence de ces TCI a un retentissement sur la qualité de vie des patients, amenant à une prise en charge dès leur reconnaissance.

3.4.4. Troubles de l'humeur

Il existe une association importante entre SGT et troubles bipolaires, pouvant s'exprimer sous la forme de troubles bipolaires de type I, II, de troubles cyclothymiques ou schizo-affectifs. La dépression est une affection commune et fréquente, présentant un risque de survenue évalué à 10% dans la population générale sur une vie. La prévalence étant donc estimée entre 1,8 et 8,9%. La dépression et les symptômes dépressifs sont présents chez 13 à 79% des patients atteints de SGT (Cavanna and Rickards, 2013; Robertson, 2000, 2006). Plusieurs aspects cliniques semblent associés : la sévérité des tics,

leur durée et leur complexité (présence de coprophénomènes), la présence de sensations prémonitoires, de troubles du sommeil, l'association aux TOC, THADA et aux troubles des conduites. L'origine de la dépression est multifactorielle et résulte de la conjonction du caractère chronique et sévère de l'affection, des difficultés sociales et de la stigmatisation, de la présence de comorbidités, ainsi que des effets secondaires de certains traitements (Robertson, 2006). Ces troubles ont un impact sur la qualité de vie car potentiellement pourvoyeurs d'hospitalisations et de tentative d'autolyse. A noter également la présence de troubles anxieux variés.

3.5. Retentissement sur la qualité de vie

Bien que la majorité des patients, aux formes modérées de la maladie, ne subisse que peu de difficultés, les formes sévères de l'affection, associées aux diverses comorbidités, ont un profond impact sur la qualité de vie des patients. Dans une récente publication, Eapen et al. (Eapen et al., 2016) témoignent de l'aspect multifactoriel de cette altération de qualité de vie, touchant à la fois les domaines physiques, psychologiques, sociaux ou encore cognitifs, aboutissant à des difficultés d'insertion socio-professionnelle, à une stigmatisation, une faible estime de soi, voire à un isolement social.

Les tics responsables de douleurs ou de dommages physiques sont présents chez 60% des patients, et fortement corrélés à la sévérité de la maladie. Des complications traumatiques graves ont été rapportées telles que des myélopathies cervicales (Krauss and Jankovic, 1996), des lésions vertébrales dégénératives, des neuropathies compressives (Goetz et al., 1982), des cas de canal cervical rétréci, des hernies discales ou encore des dissections artérielles. La figure 12 illustre une de ces complications par l'exemple d'un patient de 9 ans ayant présenté de violentes secousses musculaires dystoniques en hyperflexion et hyperextension de la tête et du cou responsables d'une myélopathie cervicale.

Ainsi le SGT est une affection hétérogène en lien avec des mécanismes physiopathologiques divers et complexes. Nous avons vu que les comorbidités psycho-comportementales sont multiples, reflétant l'ensemble du spectre impulsivité / compulsivité (figure 13).

Décrit par Hollander et al. en 1996 (Hollander, 1996), ce spectre recouvre un ensemble de pathologies associant à un degré variable des symptômes obsessionnels et compulsifs, et partageant des similarités en termes d'évolution, de comorbidités, de mécanismes neurobiologiques sous jacents, de réponse thérapeutique et de retentissement sur la qualité de vie.

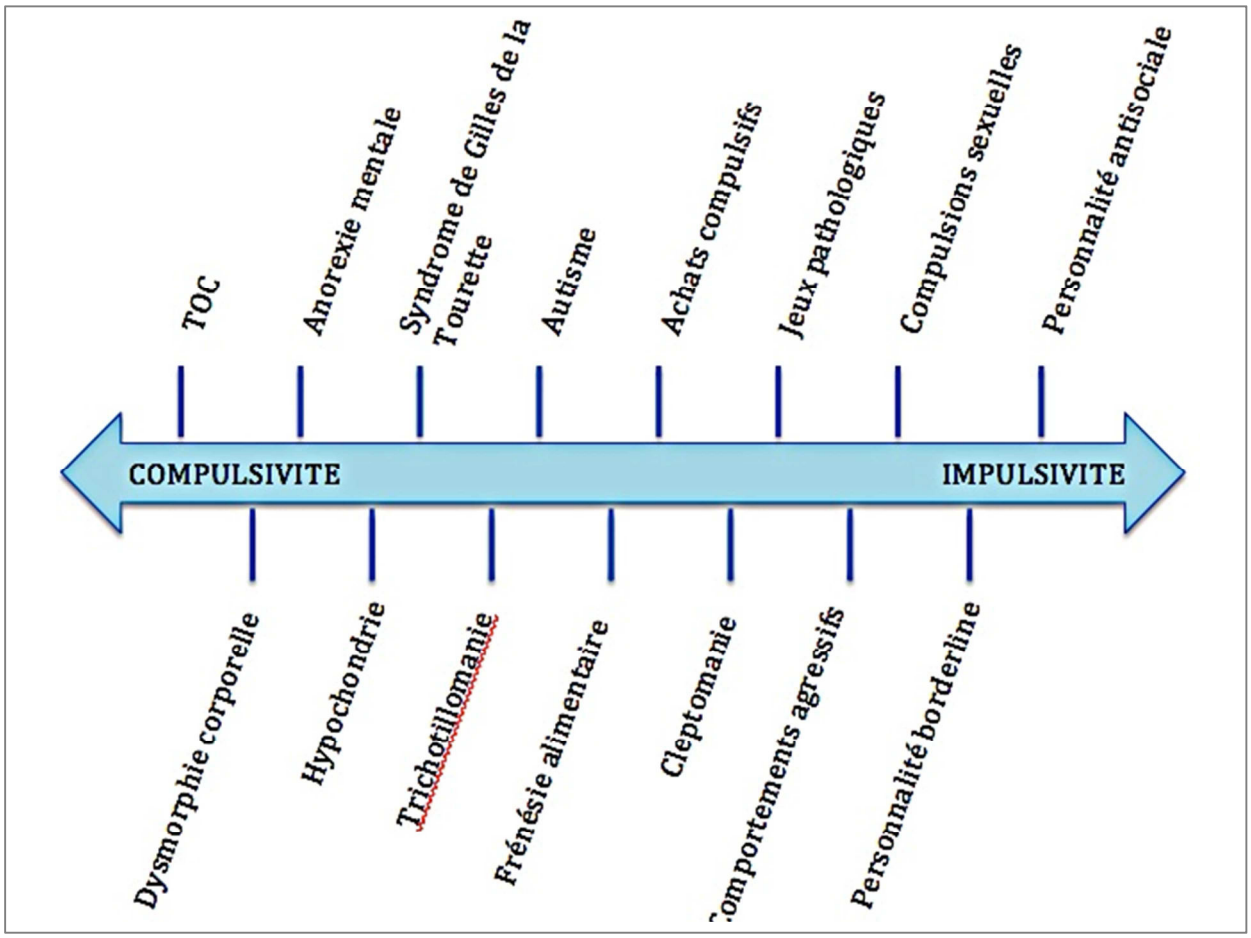


Figure 13. Spectre des désordres compulsivité / impulsivité (adapté de Hollander, 1996)

Ainsi démontré, le SGT s'entoure d'un spectre large de comorbidités comportementales. Rarement isolés, ces désordres confèrent sa complexité et sa sévérité à l'affection. De plus, leur propre intensité est corrélée à l'existence d'une impulsivité sous-jacente. En effet, plusieurs études soulignent une corrélation entre sévérité de la maladie et TOC (Wright et al., 2012), sévérité et présence de TCI (Frank et al., 2011), sévérité et THADA (Chen et al., 2013) et TCI et TOC (Mathews et al., 2004).

L'impulsivité est donc au plan dimensionnel le symptôme qui sous-tend la sévérité du SGT et de ses comorbidités.

Mais quels en sont les facettes cliniques et leurs mécanismes physiopathologiques ?

4. L'impulsivité

4.1. Définition

L'impulsivité peut se définir telle une prédisposition à réagir rapidement et sans planification à des stimuli internes ou externes, sans égard aux conséquences possibles pour l'individu impulsif ou les autres (Moeller et al., 2001). Le terme d'impulsivité concerne une multitude de comportements ou de réponses mal conçus, risqués, prématurés et inappropriés entraînant souvent des résultats indésirables ou délétères (Chamberlain and Sahakian, 2007; Jupp et al., 2013). Ainsi, les individus se trouvent dans l'incapacité de résister à une impulsion, une pulsion ou une tentation potentiellement préjudiciable. Des comportements tels que la négligence, un sens sous-estimé du mal, l'extraversion, l'impatience, mais aussi l'incapacité à retarder la gratification et une tendance à la prise de risque et à la recherche de sensations peuvent être mis en évidence (Wright et al., 2012). Il existe deux principales composantes de l'impulsivité : une impulsivité motrice - dite d'action - caractérisée par une désinhibition motrice, et une impulsivité cognitive - dite de choix – caractérisée par une prise de décision impulsive. Les théoriciens suggèrent néanmoins que le spectre des comportements impulsifs serait plus complexe incluant les notions de degré d'urgence, la prise de risque, la recherche de sensation, l'absence de préméditation et de planification sans tenir compte des potentielles conséquences négatives.

L'impulsivité motrice est caractérisée par l'incapacité à pouvoir inhiber une réponse motrice. Ce type d'impulsivité est évalué par la réalisation d'épreuves selon le paradigme du go/no-go, permettant de montrer un déficit dans l'initiation et l'inhibition de réponses motrices. Les individus présentant ce type d'impulsivité tendent vers des réponses plus rapides mais incorrectes (Riccio et al., 2002).

L'impulsivité cognitive se caractérise par des difficultés à collecter et analyser des informations avant une prise de décision. Elle est évaluée préférentiellement par des mesures de « delay discounting » mettant en évidence chez ces patients la préférence pour

de petites récompenses immédiates par rapport à des récompenses plus importantes mais retardées (Richards et al., 1999).

Enfin, l'existence d'un trait impulsif qui réfère à des caractéristiques de la personnalité est également reconnue, et explorée grâce à la passation de grilles d'auto-évaluation. Le trait impulsif renvoie à une prédisposition, à un état stable, affectant plutôt le fonctionnement global des individus. Il semble influencer de manière négative le fonctionnement exécutif en termes de planification, d'organisation, de raisonnement ou de flexibilité (Leshem and Glicksohn, 2007).

4.2. Méthodes d'évaluation cliniques de l'impulsivité

L'impulsivité, maintenant considérée comme multidimensionnelle, peut être estimée à l'aide de nombreux outils. Cependant, en raison des limites des auto-évaluations, les mesures comportementales directes, souvent informatisées, fournissent des mesures plus objectives des différents types d'impulsivité. De plus, une récente étude confirmait l'absence de corrélation entre les échelles d'auto-évaluation et les tâches comportementales (Reynolds et al., 2006; Stahl et al., 2014). Seules les tâches les plus utilisées en pratique clinique seront abordées ci-dessous.

4.2.1. Mise en évidence d'un trait impulsif

La stabilité du trait impulsif chez un individu donné permet de l'évaluer à l'aide d'échelles auto-rapportées. Il existe cependant d'inhérentes limites quant à l'utilisation de ces outils, l'impulsivité pouvant être mal jugée par les individus présentant un manque d'introspection ou des difficultés à percevoir objectivement leurs comportements. Plusieurs échelles d'évaluation existent permettant d'aborder différents aspects du trait impulsif. L'échelle d'impulsivité de Barrat (BIS-11) est la plus fréquemment utilisée. Elle fournit une évaluation de l'impulsivité considérée comme un trait de personnalité comprenant trois dimensions : l'impulsivité motrice, l'impulsivité cognitive et la difficulté de planification

(Patton et al., 1995). « L'Impulsive behavior scale » ou UPPS est utilisé pour évaluer 5 dimensions du comportement impulsif chez l'adolescent et l'adulte (Whiteside and Lynam, 2001).

4.2.2. Evaluation de l'impulsivité motrice

L'investigation de l'inhibition de réponse est la manière la plus classique d'évaluer l'impulsivité motrice via l'utilisation de paradigmes comportementaux tels que le go/no-go de Luria, développé en 1966. Il s'agit de répondre le plus rapidement possible à un stimulus extérieur, et d'inhiber sa réponse motrice en cas de stimulus différent. L'outil le plus utilisé est le CPT-II. Ces épreuves permettent d'estimer un défaut de contrôle inhibiteur mis en évidence par l'incapacité à attendre le signal avant d'initier une réponse motrice.

De même le paradigme Stop-Signal permet d'analyser un paramètre supplémentaire puisqu'il mesure les capacités d'inhibition, via le temps d'inhibition d'une réponse motrice en cours. Lors d'une tâche de stop-signal le sujet doit répondre le plus rapidement à un signal « go ». Ce dernier est occasionnellement suivi d'un signal « stop », intimant l'ordre à l'individu d'arrêter le processus moteur en cours. Plus le temps de latence entre deux stimulations est élevé, moins le système inhibiteur du participant sera efficace. Il s'agit donc d'un marqueur de la vitesse des processus d'inhibition (Logan and Cowan, 1984).

D'autres tâches ont été employées telles que les anti-saccades, le test de Stroop ou diverses batteries neuropsychologiques afin d'apprécier les mécanismes inhibiteurs. Cependant ces derniers ne sont pas spécifiques puisque font participer des facteurs confondants, entre autres l'attention ou la mémoire de travail. La figure 14 illustre les différents protocoles des tâches évaluant l'impulsivité motrice.

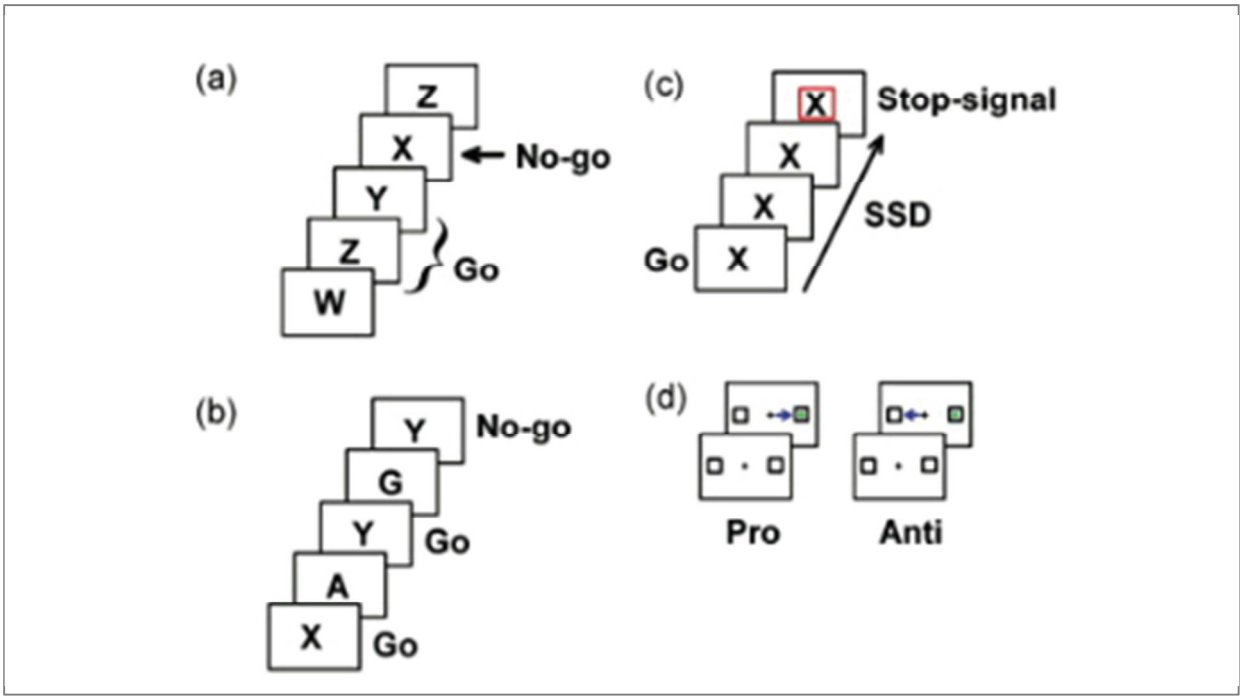


Figure 14. Paradigmes comportementaux classiques pour la mesure de l'inhibition de réponse.
(a) go/no-go simple (b) version modifiée de la tâche de go/no-go introduisant une charge mnésique supplémentaire, (c) tâche de stop, (d) tâche d'anti-saccades (Extrait de Chambers et al. 2009)

4.2.3. Evaluation de l'impulsivité cognitive

Deux principaux axes permettent d'évaluer l'impulsivité dite cognitive. L'une des mesures les plus utilisées du choix impulsif est la tâche de gratification immédiate avec évitement des délais ou « delay discounting ». En effet, l'immaturité développementale semble être associée à des prises de décisions offrant des récompenses plus petites mais immédiates au détriment d'une récompense plus importante mais retardée (Ainslie, 1975), traduisant une intolérance à l'attente.

De plus, l'impulsivité joue un rôle dans la prise de décision en situation d'incertitude, les individus impulsifs manquant de considération pour les conséquences de leur choix, en raison d'une Incapacité à déterminer la solution semblant la moins risquée. Cette tendance est aussi appelée « impulsivité de réflexion ». Contrairement aux mesures d'impulsivité

motrice, il n'y a pas de réponse amorcée nécessitant d'être inhibée. Ainsi, le choix impulsif reflète les processus décisionnels plutôt que l'inhibition motrice (Winstanley et al., 2006).

Delay Discounting Task

Les épreuves de gains monétaires ont été développées pour tester la propension des individus à éviter les délais et à préférer la gratification immédiate (Kirby and Maraković, 1996). Ainsi, dans une série de tests de choix, les participants ont le choix entre une somme croissante après délai d'attente ou une somme plus petite mais disponible immédiatement. Une faible résistance à la tentation d'un petit profit immédiat est associée aux problèmes de dépendance et d'abus de substances (Bickel and Marsch, 2001), au THADA (Solanto et al., 2001) et à certains troubles de la personnalité. Ces épreuves sont également adaptées à l'âge, ainsi l'épreuve des friandises peut être réalisée chez les enfants (Marshmallow Test).

Information Sampling Task (IST) et Cambridge Gambling Task (CGT)

L'impulsivité de réflexion réfère à la capacité à recueillir et à évaluer les informations avant une prise de décision (Kagan et al., 1966). L'IST, issue de la batterie d'évaluation neuropsychologique de Cambridge, a été spécifiquement conçue pour mesurer l'impulsivité de réflexion (Clark et al., 2009). Ainsi, plutôt que de s'appuyer sur des mesures de temps de réaction et de vitesse, elle permet d'évaluer la probabilité d'un sujet à sélectionner la bonne réponse basée sur son échantillonnage d'information. Elle permet de s'affranchir de la participation de la mémoire de travail. De même, la CGT a été conçue pour évaluer la prise de décision sous incertitude (Rogers et al., 1999).

D'autres mesures permettent d'évaluer de manière plus spécifique la prise de risque telles que l'Iowa Gambling Tasg 5IGT) ou le test du ballon (Balloon Analogue Risk Task, BART).

Ainsi rapporté, l'impulsivité présente plusieurs facettes comprenant les capacités attentionnelles, la réflexion pré-décisionnelle et des capacités d'inhibition, dont l'exploration est variée. Plusieurs auteurs s'accordent à démontrer des faiblesses lors des corrélations entre questionnaires et mesures comportementales de l'impulsivité *(Reynolds et al., 2006)****, ainsi qu'entre impulsivités motrices et cognitives*** *(Broos et al., 2012; Reynolds et al., 2006)****. Les sous-types d'impulsivité sont intimement liés à de nombreuses conduites et comportements pathologiques, tout en étant représentés à des degrés divers*** *(MacKillop et al., 2016)****. Ces constats sous-tendent l'existence de voies physiopathologiques différentes.***

4.3. Physiopathologie de l'impulsivité

Les études d'anatomie lésionnelle suggèrent que les mécanismes impliqués dans l'impulsivité motrice pourraient être différents de ceux de l'impulsivité cognitive. Cependant plusieurs régions sont fonctionnellement communes aux deux voies, quand d'autres semblent plus spécifiques. Le cortex préfrontal est une de ces régions communes, jouant un rôle dans l'inhibition de réactions et dans les processus décisionnels. Il est en effet constitué de plusieurs sous-régions anatomo-fonctionnelles : le cortex orbito-frontal (COF), le cortex ventromédial, le cortex cingulaire antérieur. L'intégrité de ces régions est nécessaire pour conserver un fonctionnement approprié (figure 15).

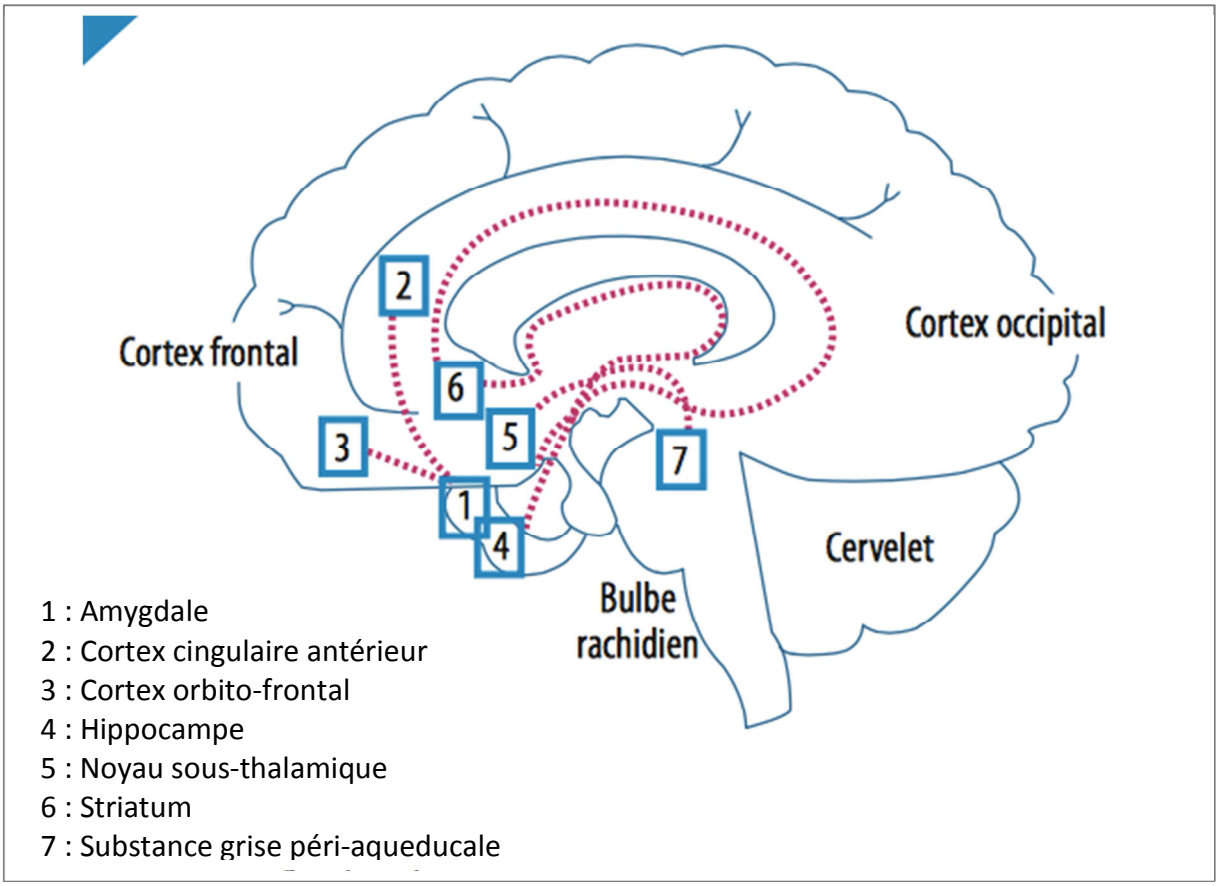


Figure 15. Représentation schématique des principales régions d'intérêt impliquées dans la physiopathologie de l'impulsivité

4.3.1. Substrats neuro-anatomiques et neurobiologiques de l'impulsivité motrice

Grâce à la réalisation de lésions cytotoxiques chez le rat au sein de régions corticales ou sous-corticales, plusieurs centres d'intérêt ont pu être mis en évidence comme jouant un rôle clé dans le contrôle inhibiteur (Eagle and Baunez, 2010; Eagle et al., 2008a).

Ainsi, sur une tâche animale équivalente au go/no-go, et permettant l'évaluation des capacités d'inhibition, des lésions au sein du cortex préfrontal vont altérer la réalisation de la tâche (Chudasama et al., 2003). Des lésions du COF induiront préférentiellement la survenue de réponses persévérantes, alors que des lésions plus ventrales et médiales (cortex infra-limbique) entraineront des réponses prématurées. Il en est de même pour le cortex cingulaire antérieur (Muir et al., 1996). Concernant l'inhibition d'une action motrice en cours, des lésions du COF altèreront la vitesse d'inhibition (Eagle et al., 2008b). En revanche, des lésions plus dorsales du COF n'affectent pas le contrôle inhibiteur (Chudasama et al., 2003).

De même, des lésions au sein du striatum dorso-médial favoriseront l'émergence de réponses prématurées (Eagle and Robbins, 2003). L'atteinte dorso-latérale quant à elle altère significativement l'ensemble des performances des tâches motrices (Rogers et al., 2001).

Des lésions induites dans le noyau sous thalamique vont altérer l'ensemble des paramètres d'impulsivité motrice, à la fois concernant les capacités d'attente (Baunez and Robbins, 1997; Uslaner and Robinson, 2006) mais également les capacités d'inhibition d'une réponse en cours lors de tâches stop-signal chez le rat (Eagle et al., 2008b). Ces données sont congruentes avec ce que l'on observe au sein des patients parkinsoniens, chez lesquels un dysfonctionnement des noyaux sous-thalamiques entraîne de mauvaises performances sur des épreuves de stop-signal (Gauggel et al., 2004).

Enfin, des lésions de l'hippocampe ventral et de la portion dorso-latérale du noyau accumbens sont également responsables de réponses prématurées et d'un nombre d'erreurs plus important tout au long de l'expérience (Abela et al., 2013).

D'un point de vue pharmacologique, les plus grandes modifications de réponses motrices impulsives seront vues par la modulation sérotoninergique (Eagle and Baunez, 2010). En effet, en cas de déplétion sérotoninergique, on observera à la fois une diminution du contrôle inhibiteur et surtout d'importantes réponses prématurées (Dalley et al., 2004). La dopamine est également considérée comme un important modulateur de l'impulsivité (Dalley et al., 2008). Enfin, d'autres neurotransmetteurs jouent un rôle dans cette impulsivité puisque l'on observera une majoration des réponses prématurées lors du blocage des récepteurs NMDA au sein du cortex infra-limbique (Murphy et al., 2005).

4.3.2. Substrats neuro-anatomiques et neurobiologiques de l'impulsivité cognitive

De même, de nombreuses études ont tenté de définir les régions d'intérêts impliquées dans l'impulsivité de choix (pour revue, Eagle and Baunez, 2010).

Le COF est impliqué dans grand nombre de processus limbiques, notamment la prise de décisions adaptées, à travers l'inhibition et le contrôle de l'action basés sur l'évaluation de la récompense. D'après Winstansley et al. (Winstanley et al., 2004) des lésions au sein du COF diminuent l'impulsivité de choix, puisqu'elles augmentent la préférence pour des récompenses plus grandes. Cet effet est contrasté par l'apport d'études plus récentes démontrant une dissociation anatomo-fonctionnelle de cette région (Mar et al., 2011). En effet, seules les lésions en région latérale du COF accroissent l'impulsivité cognitive des rats, les lésions médiales la diminuant. Des lésions au sein des portions pré-limbiques du cortex préfrontal ou au niveau du cortex cingulaire antérieur n'impliquent aucun changement lors des épreuves d'impulsivité de choix (Cardinal et al., 2001), malgré leurs importantes connections avec le noyau accumbens.

Le noyau accumbens est subdivisé en deux régions anatomo-fonctionnelles distinctes, une dorsolatérale et une ventromédiale. Des lésions de la portion dorsolatérale du noyau accumbens chez le rat, aussi appelée « core », majorent le choix pour de faibles récompenses immédiates lors de tâches de « delay discounting » (Cardinal et al., 2001; Pothuizen et al., 2005). Il s'agit là d'une intolérance au délai plus que d'un trouble de la perception de la récompense, puisque ces rats préfèreront une récompense plus grande s'il n'existe pas de notion de délais. Par ailleurs, des lésions de la portion ventromédiale n'entraînent aucun effet lors des tâches d'impulsivité (Pothuizen et al., 2005). Des lésions de la région basolatérale de l'amygdale (Winstanley et al., 2004) et de l'hippocampe (Cheung and Cardinal, 2005) donnent des résultats similaires.

D'un point de vue neurobiologique, les systèmes de neurotransmetteurs dopaminergiques, sérotoninergiques et noradrénergiques sont impliqués dans les processus décisionnels. Leur rôle respectif exact reste controversé dans la littérature (pour revue, Eagle and Baunez, 2010). Cependant, il semble que la dopamine joue un rôle majeur comme démontré chez les patients parkinsoniens impulsifs (Houeto et al., 2016).

Ces données suggèrent l'existence d'un réseau cortico-striatal associant le COF, l'amygdale, le noyau accumbens et l'hippocampe, jouant un rôle majeur dans la prise de décision et la tolérance à l'attente, sous contrôle de différents neurotransmetteurs.

En résumé, le SGT et l'impulsivité sont intimement liés à la fois sur le plan phénoménologique, à travers les multiples comorbidités présentées dans cette affection, mais également sur le plan physiopathologique, puisque partageant des substrats neuro-anatomiques et neurobiologiques communs.

Néanmoins, la contribution exacte de l'impulsivité dans le SGT est mal connue. Cette relation semble complexe et nécessite d'être plus amplement explorée, engendrant ainsi l'émergence de notre travail.

OBJECTIF

Evaluation de la nature impulsive du syndrome de Gilles de la Tourette, motrice ou cognitive et sa contribution aux troubles.

L'objectif de ce travail était tout d'abord de confirmer l'existence d'une impulsivité chez les patients atteints d'un SGT. Les sujets ont donc étaient soumis à des tests évaluant le trait impulsif, l'impulsivité motrice et l'impulsivité cognitive.

Secondairement, nous souhaitions décrire et caractériser le type d'impulsivité présenté par nos patients.

Enfin, nous avons recherché à mettre en évidence une éventuelle corrélation entre la présence de cette impulsivité et la sévérité de l'affection présentée par nos patients.

MATERIELS ET METHODES

1. Schéma de l'étude

Il s'agit d'une étude monocentrique, réalisée sur le Centre Hospitalier Universitaire de Poitiers, prospective, menée de septembre 2016 à janvier 2017.

2. Population

2.1. Modalités de recrutement

L'étude concernait la cohorte de patients présentant un SGT suivis entre janvier 2010 et janvier 2017 en consultation dans le service de neurologie du centre hospitalier universitaire de Poitiers. Les patients éligibles étaient recrutés de manière rétrospective par l'intermédiaire des données de consultation puis prospective pour les nouveaux patients consultant à partir de septembre 2016.

2.2. Patients

2.2.1. Critères d'inclusion

Etait inclus dans l'analyse l'ensemble des patients regroupant les critères suivants :

- Age entre 8 et 35 ans
- Diagnostic de syndrome de Gilles de la Tourette défini par le DSM-V
- Capacité à donner un consentement (pour les mineurs, l'autorisation était recueillie auprès des parents ou du représentant légal)

2.2.2. Critères d'exclusion

Etaient exclus de l'analyse :

- les patients ayant bénéficié d'un traitement par stimulation cérébrale profonde,
- les patients présentant des mouvements anormaux tels que des mouvements choréiques, des stéréotypies, des dystonies, des dyskinésies ou des myoclonies.

Concernant l'analyse de l'impulsivité cognitive, les patients âgés de moins de 13 ans étaient exclus de l'analyse en raison du défaut d'acquisition des capacités de raisonnement face à la problématique des probabilités nécessaire dans cette étude, au cours de la réalisation de la tâche cognitive.

3. Evaluation neuropsychologique

3.1. Procédure et données recueillies

L'ensemble des patients a été reçu en consultation. Pour les mineurs, l'entretien s'effectuait en présence d'un parent ou représentant légal. Nous évoquions ensemble l'histoire de la maladie et son retentissement scolaire, professionnel, familial et social.

Les données suivantes étaient colligées :

- Etat civil (âge et sexe)
- Antécédents du patient
- Niveau scolaire, études en cours ou profession
- Histoire familiale de troubles neurologiques ou psychiatriques
- Age de début de la maladie
- Age du diagnostic
- Traitement en cours (médicamenteux ou non)

La seconde partie de l'entretien consistait en la passation d'échelles cliniques spécifiques. Ainsi, la sévérité clinique des tics et leur retentissement étaient évalués grâce à

la Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS). L'échelle d'obsession-compulsion de Yale-Brown (Y-BOCS) a également été réalisée.

Un bilan neuropsychologique (BNP) standardisé a été effectué de manière prospective par deux neuropsychologues du CHU de Poitiers. Cependant, les bilans datant de moins de 18 mois (réalisés à partir de juin 2015) étaient acceptés et éventuellement complétés pour correspondre à notre travail. Les patients naïfs de bilan ont tous bénéficié de l'évaluation neuropsychologique standardisée pour l'étude.

Celle-ci incluait :

- Une évaluation de l'efficience cognitive globale par la WISC IV et la WAIS III
- Une évaluation des fonctions exécutives grâce au test de Stroop (Delis-Kaplan)
- Une évaluation des traits impulsifs par la passation des auto-questionnaires et hétéro-questionnaires UPPS respectivement à destination de l'enfant et des parents
- Une évaluation de l'impulsivité motrice et des capacités attentionnelles par la réalisation de l'échelle CPT-II
- Enfin, nous abordions de manière plus spécifique l'impulsivité cognitive par la passation de la Cambridge Gambling Task (CGT).

Selon l'appréciation clinique du neuropsychologue, certains patients ont bénéficié en cours de bilan d'une évaluation de l'humeur (anxiété et dépression) et de l'hyperactivité selon des échelles adaptées à l'âge des patients. Ces données ont été intégrées dans l'analyse.

L'organisation de cette phase prospective a été réalisée par appel téléphonique. Trois séries d'appels successifs ont été données à chaque patient afin de leur présenter le travail et d'organiser une rencontre. Les patients n'ayant pas donné suite aux appels recevaient alors une convocation écrite.

3.2. Echelles d'évaluation

3.2.1. Evaluation de la sévérité du syndrome de Gilles de la Tourette

L'échelle de sévérité des tics - Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS)

Le YGTSS est une mesure utilisée pour documenter la gravité des tics moteurs et phoniques. Le score énumère 46 symptômes, dont 12 tics moteurs simples, 19 tics moteurs complexes, 7 tics vocaux simples et 8 tics vocaux complexes. Cinq dimensions sont évaluées : le nombre de tics, la fréquence, l'intensité, la complexité et l'interférence. Le score global donne un score entre 0 et 100, 50 points attribués aux tics proprement dits, et 50 points attribués au retentissement socio-professionnel et familial (Leckman et al., 1989).

Cinq groupes peuvent être identifiés selon le score de tics (Bloch et al., 2006):

- YGTSS à 0 : absence de tics
- 0 < YGTSS < 9 : symptômes minimes
- 9 < YGTSS < 19 : forme légère
- 20 < YGTSS < 35 : forme modérée de l'affection
- YGTSS > 35 : forme sévère de l'affection

3.2.2. Evaluation de l'obsession-compulsion

L'échelle d'obsession-compulsion de Yale-Brown (Y-BOCS) – Annexe 4

La Y-BOCS est un instrument d'évaluation des obsessions-compulsions. Elle permet de mesurer la gravité et le type des symptômes décrits par les patients selon cinq dimensions : le temps consacré aux comportements et pensées pathologiques, l'interférence avec les activités de la vie quotidienne, la détresse, la résistance et le contrôle. Le score global s'échelonne de 0 à 40. Elle est utilisée au court d'un entretien semi-structuré (Goodman et al., 1989).

3.2.3. Evaluation des fonctions cognitives standards

Efficience cognitive globale

L'évaluation de l'efficience cognitive globale a été réalisée par l'échelle WISC IV (échelle de Wechsler) pour les patients de moins de 18 ans (Baron, 2005) et par la WAIS III pour les majeurs. Elles permettent de mesurer un quotient d'intelligence à travers quatre indices : l'indice de compréhension verbale (ICV), l'indice de raisonnement perceptif (IRP), l'indice de mémoire de travail (IMT) et l'indice de vitesse de traitement (IVT). Un cinquième score rend compte d'une appréciation globale, et permet de créer cinq classes (annexe 3).

Fonctions exécutives

Une évaluation des capacités attentionnelles et des capacités d'inhibition a été réalisée par la passation de la tâche de Stroop.

3.2.4. Evaluation du trait impulsif

L'impulsive behavior Scale (UPPS) – Annexe 2

L'UPPS est un questionnaire d'autoévaluation comprenant 59 items divisés en 5 sous catégories – l'urgence négative, la préméditation, la persévérance, la recherche de sensation forte et l'urgence positive. Il est utilisé pour évaluer 5 dimensions du comportement impulsif chez l'adolescent et l'adulte. La notion d'urgence ou de précipitation en réponse à des stimuli positifs ou négatifs, réfère à l'impulsivité motrice ; le manque de persévérance aux capacités attentionnelles ; le défaut de préméditation à l'aspect cognitif ; et la recherche de sensations fortes renvoie à des caractéristiques de la personnalité de l'individu.
Une version courte est disponible proposant 45 items d'évaluation. Cette échelle permet une évaluation de l'impulsivité considérée comme un trait de personnalité (Whiteside and Lynam, 2001).

3.2.5. *Evaluation de l'impulsivité motrice*

Le Continuous Performance Task - version II (CPT-II)

Basé sur le paradigme du go/no-go, le CPT-II permet d'évaluer l'impulsivité motrice à travers le maintien d'attention et le contrôle inhibiteur. Les participants sont tenus d'appuyer sur la barre espace quand une autre lettre que la lettre "X" apparaît sur l'écran. Quatre indices de performance sont extraits : un indice d'inhibition de la réponse (erreurs de commissions), un indice de vigilance (erreurs d'omissions), le temps de réaction, et un indice de cohérence des temps de réponse (persévérations). Ainsi l'impulsivité motrice se définit comme l'association d'un temps de réponse rapide (T-scores inférieurs à 50) et d'un taux d'erreurs de commissions élevé (T-scores supérieurs à 60) (Conners and Staff, 2000).

3.2.6. *Evaluation de l'impulsivité cognitive*

La Cambridge Gambling Task (CGT)

La CGT évalue les capacités de prise de décision en condition d'incertitude ainsi que la prise de risque (Rogers et al., 1999). Cette tâche diffère des habituelles épreuves de prise de risque - telles que la Balloon Analog Risk Taking Task (BART) et l'Iowa Gambling Task (IGT) – car les participants se voient parier lors d'un risque évalué et chiffré. L'information pertinente est présentée à l'avance aux participants et il n'est pas nécessaire d'apprendre ou de récupérer de l'information au cours d'essais consécutifs. Ce test minimise également la participation de l'apprentissage et de la mémoire de travail pouvant confondre les résultats. La CGT dissocie la prise de risque de l'impulsivité, car dans la condition de pari ascendant, le participant qui veut faire un pari risqué doit attendre patiemment qu'il apparaisse (Manes et al., 2002).

Dans chaque épreuve, dix carrés colorés en bleu ou rouge de proportion variable sont présentés au participant (figure 16). Ils sont informés qu'un jeton jaune est caché derrière l'un d'eux. Deux boites de réponse (rouge ou bleue) se situent en bas de l'écran. Le participant doit deviner derrière quelle couleur se situe le jeton. La tâche se déroule en cinq épreuves. La première consistant à deviner uniquement la couleur. Les quatre suivantes sont les épreuves de mises proprement dites. Après le choix de couleur, le participant peut miser un certain pourcentage de points dépendant de sa certitude à trouver le jeton. Les différentes valeurs de mise sont proposées toutes les 5 secondes jusqu'au montant désiré. Les cinq premiers stages se déroulent selon un ordre ascendant de mise, les cinq suivants en ordre descendant. Les participants sont informés qu'une mise correcte leur permet d'accumuler le nombre de points misés, à l'inverse en cas d'échec les points sont retirés de leur score total. Leur objectif doit être de cumuler un maximum de points.

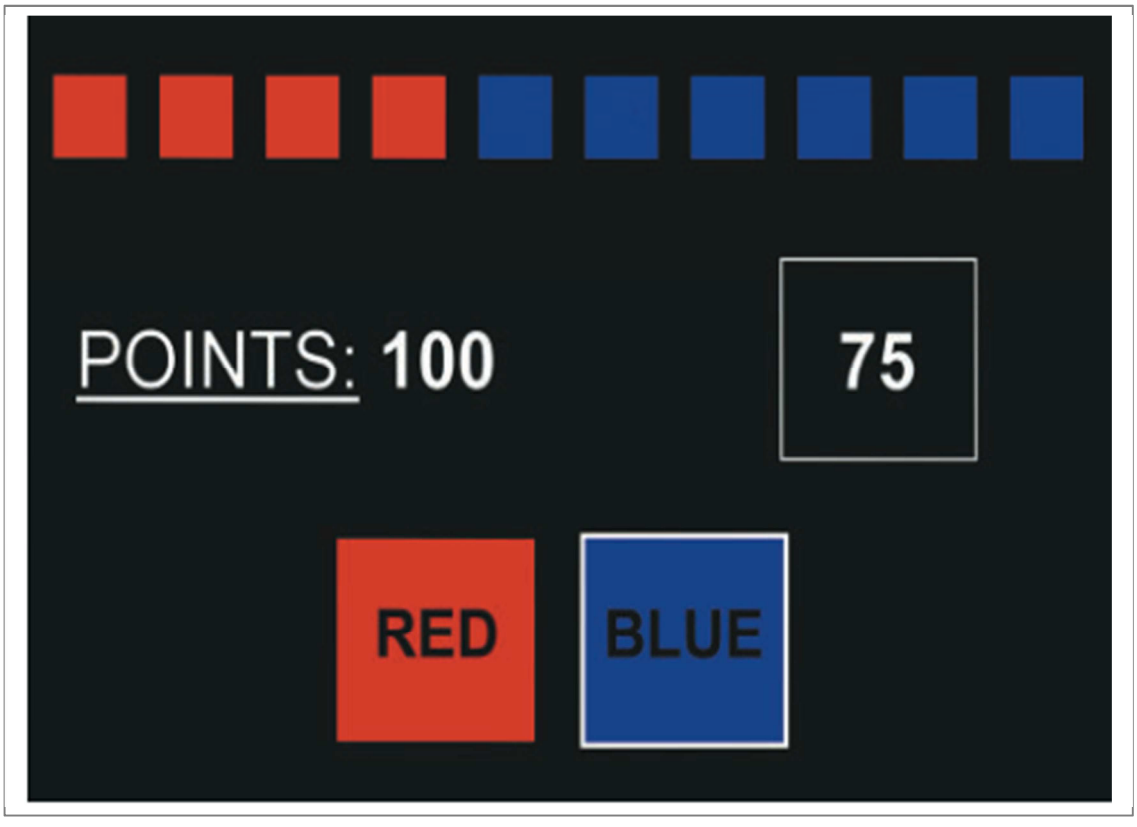


Figure 16. Capture d'écran de la Cambridge Gambling Task

A l'issue de la tâche, six indices sont extraits.

- Le temps de délibération traduit le temps mis par le participant à faire un choix de couleur. Il fournit une information sur les processus pré-moteurs. Un allongement du temps a été retrouvé chez les sujets présentant des altérations cognitives secondaires à un éthylisme chronique ainsi que chez les sujets aux antécédents de traumatismes crâniens sévères (Lawrence et al., 2009). A l'opposé, des temps de réponse plus courts sont indicateurs de prises de décision impulsives.
- La qualité de prise de décision renseigne sur la proportion du sujet à parier sur la réponse la plus probable.
- L'aversion de délai traduit la capacité du sujet à attendre avant la prise de décision. Il est en effet plus probable d'observer de larges mises lors des épreuves descendantes. Des valeurs élevées traduisent des mises déterminées par leur séquence d'apparition plus que par choix.
- La moyenne des mises.
- L'ajustement du risque traduit la tendance à parier plus fortement quand la couleur choisie par le sujet est dominante.
- La prise de risque est la moyenne des points mis en jeu par le participant entre 5% et 95% quand la couleur choisie est dominante.

Pour la passation de cette tâche, seuls les patients de plus de 13 ans ont participé. Les témoins ont été recrutés parmi une cohorte de volontaires sains avec un ratio 1 :1. Ils étaient appareillés sur l'âge et le sexe. L'ensemble des témoins a bénéficié au préalable d'une évaluation de l'impulsivité par la passation de l'échelle UPPS version courte. Les témoins pour lesquels un trait impulsif était retrouvé étaient exclus de l'étude. Une autorisation a été recueillie.

3.2.7. Evaluation de l'hyperactivité

Questionnaire de Conners à destination des parents – Annexe 4

Le questionnaire de Conners à destination des parents est l'outil d'évaluation le plus utilisé pour le diagnostic des troubles d'hyperactivité et déficits attentionnels (Conners et al., 1998). La version courte est constituée de 18 items, chaque item étant coté de 0 à 3. Elle permet d'évaluer 3 dimensions : l'opposition, l'inattention et l'hyperactivité. La version française est validée depuis 2016 (Fumeaux et al., 2016). Ces données ont été analysées de manière qualitative.

4. Outils statistiques

L'ensemble des analyses statistiques a été réalisé grâce aux logiciels Excel et au système SAS.

Les données ont d'abord été analysées de manière descriptive avec un calcul de fréquences et pourcentages concernant les données qualitatives, et un calcul de moyennes et écart-types pour les données quantitatives. Du fait d'un effectif réduit, la comparaison de variables quantitatives entre deux groupes a été réalisée par les tests non-paramétriques de Mann-Whitney. Le test de corrélation non-paramétrique de Spearman a été utilisé pour étudier l'existence d'une liaison entre deux variables continues.

Un résultat était considéré comme significatif pour une valeur de $p < 0,05$.

RESULTATS

1. Population

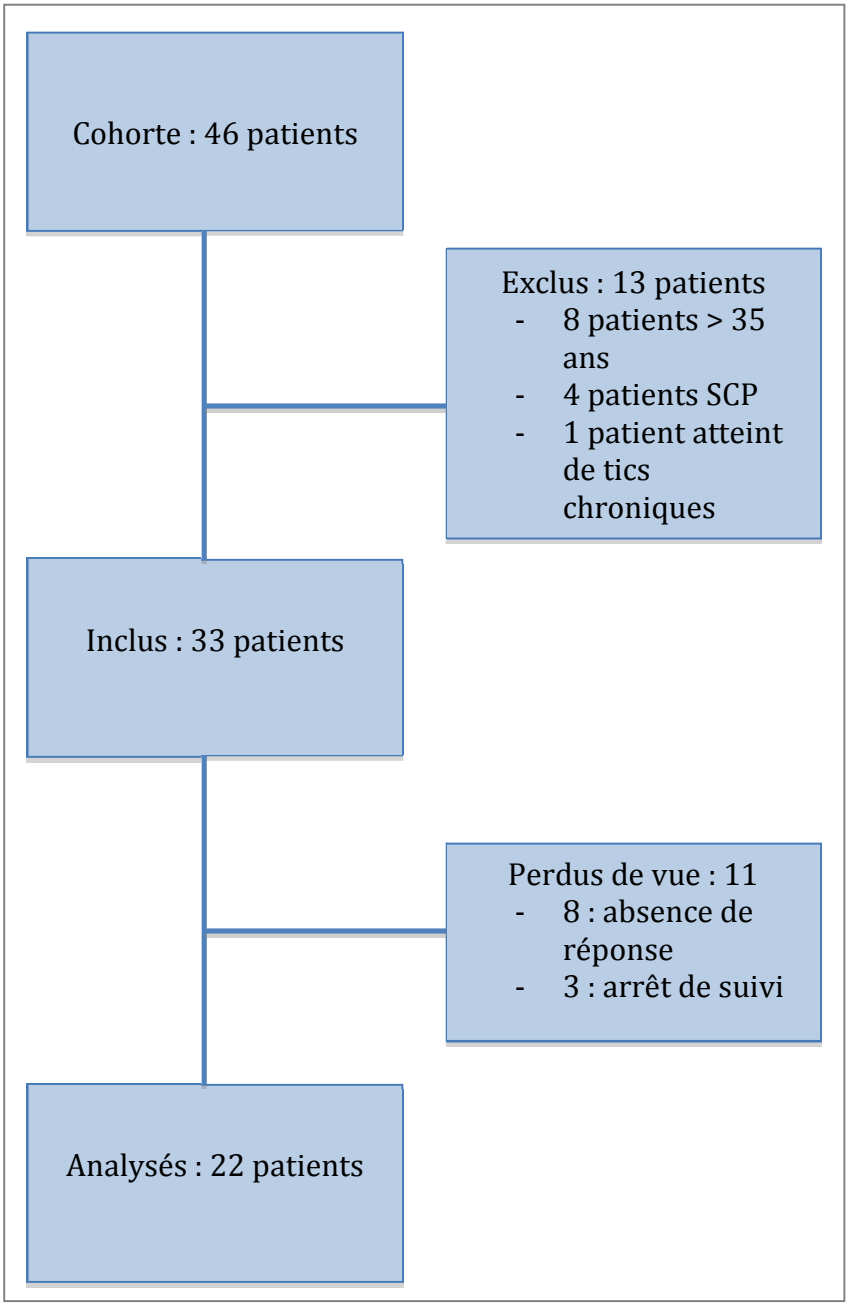


Figure 17. **Diagramme de flux**

Le recueil des données à partir des dossiers de consultation a permit d'obtenir quarante-six patients éligibles pour notre travail (figure 17). Parmi ces quarante-six patients, treize furent exclus (dont huit en raison d'une limite d'âge, quatre en raison d'un traitement par stimulation cérébrale profonde et un dont l'origine des tics ne s'intégrait pas dans le diagnostic de syndrome de Gilles de la Tourette). Onze patients ne donnèrent pas suite aux démarches.

1.1. Données démographiques

Parmi les vingt-deux patients restants, on comptait quatre patientes de sexe féminin et dix-huit patients de sexe masculin, soit un ratio de 4 :1. L'âge moyen des patients au diagnostic était de 11,2 ans avec des extrêmes allant de 6 ans à 23 ans.
L'âge moyen du début des symptômes était de 6,3 +/- 2 ans, soit une durée d'évolution moyenne de la maladie estimée à 8,5 ans dans notre cohorte dont l'âge moyen était de 14,8 ans. Les caractéristiques démographiques et cliniques sont rapportées dans le tableau 1.

Sur les vingt-deux patients analysés, douze patients (soit 55%) avaient des antécédents personnels. Pour sept d'entre eux, ces antécédents concernaient la période gestationnelle et périnatale, incluant trois grossesses multiples, cinq enfants prématurés, une infection maternofoetale et une grossesse pathologique sans plus de précision.

Au sein de notre cohorte, nous identifions quinze patients (soit 68%) présentant des antécédents familiaux : en particulier, neuf sujets présentaient une histoire familiale de tics chroniques ou transitoires, deux cas de maladie de Gilles de la Tourette chez des apparentés au second degré et quatre sujets dont l'histoire retrouvait des troubles du comportement s'intégrant dans le spectre des désordres obsession / compulsion.

	N=22
Démographie	
Age	14,8 (4,3)
Sexe M/F	18/4 (82%/18%)
Antécédents personnels	12 (55%)
Antécédents familiaux	15 (68%)
Maladie de Gilles de la Tourette	
Age de début des symptômes	6,3 (2,1)
Age de diagnostic	11,2 (3,6)
Durée d'évolution	8,5 (3,9)
Traitement	
Neuroleptiques	10 (45%)
Agonistes dopaminergiques	4 (18%)
Traitements noradrénergiques	7 (32%)
Traitements sérotoninergiques	4 (18%)
Traitement non médicamenteux	12 (55%)
Sévérité de la maladie YGTSS	
Score moteur	12,3 (5,2)
Score phonique	9,0 (4,7)
Score tic intermédiaire	21,3 (7,8)
Score de retentissement	18,2 (11)
Score total	39,5 (16,5)
TOC	
Présence	15 (68%)
YBOCS obsessions	2,6 (4,7)
YBOCS compulsions	2,1 (3,1)
YBOCS total	4,8 (6,4)
Autres comorbidités	
Anxiété N=20	14 (70%)
Dépression N=20	7 (35%)
Troubles attentionnels N=12	6 (50%)
Hyperactivité N=12	8 (66%)
Neuropsychologie	
Efficience cognitive globale	
QI moyen	2,9 (0,8)
Stroop	
Vitesse de traitement	10,9 (2,7)
Capacités d'inhibition	8,7 (2,1)
Capacités d'alternance	8,6 (2,5)

Tableau 1. Caractéristiques des patients à l'inclusion
Résultats exprimés en moyenne (déviation standard) et effectifs (%)

1.2. Données cliniques

1.2.1. Caractéristiques de la maladie

Sévérité de la maladie

Le score moyen global des tics sur l'échelle YGTSS était de 39,5 /100 (7 à 67). Parmi nos patients, deux présentaient une forme sévère de la maladie, deux ne présentaient que de légers symptômes, les autres patients se répartissaient de manière homogène entre formes légère et modérée de la maladie (figure 18).

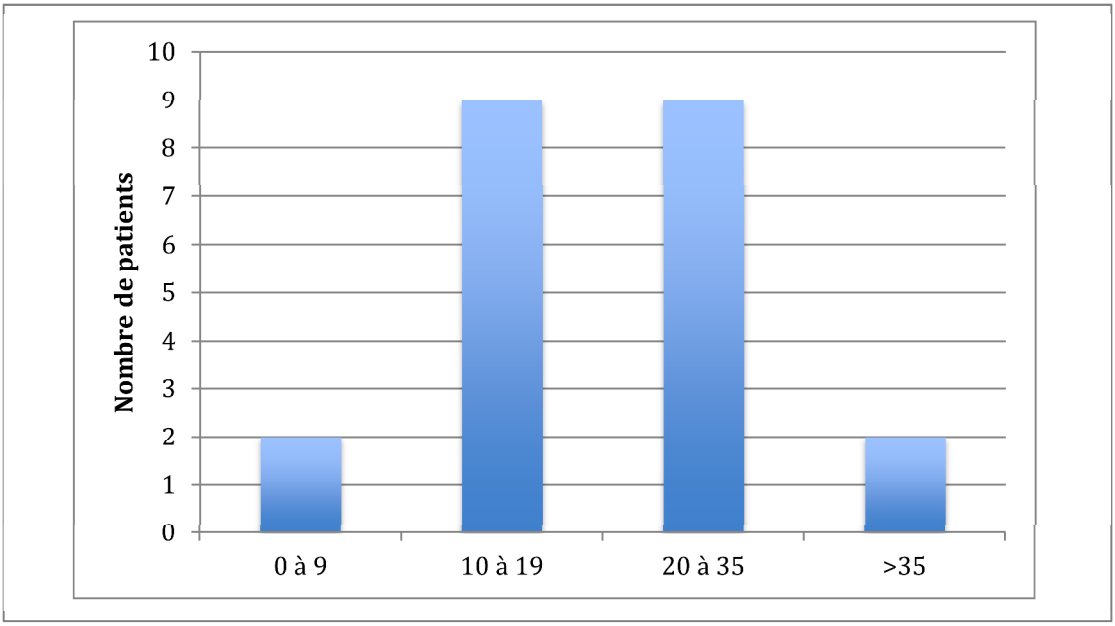


Figure 18. Répartition du score de sévérité des tics YGTSS

Les tics moteurs simples étaient présents dans l'ensemble de notre cohorte. Leur nature était variée, mais on retrouvait au premier plan des tics de mouvement et clignement des yeux ainsi que des tics concernant la sphère oro-faciale. Tout nos patients présentaient au moins l'une de ces deux atteintes. Deux patients rapportaient la présence de secousses abdominales. Les tics moteurs complexes étaient rapportés chez dix-huit de nos patients, et concernaient principalement la face. Nous notions l'existence de mouvements complexes

répétés chez sept de nos patients, et d'éléments dystoniques chez trois patients. La figure 19 rapporte l'ensemble de ces manifestations.

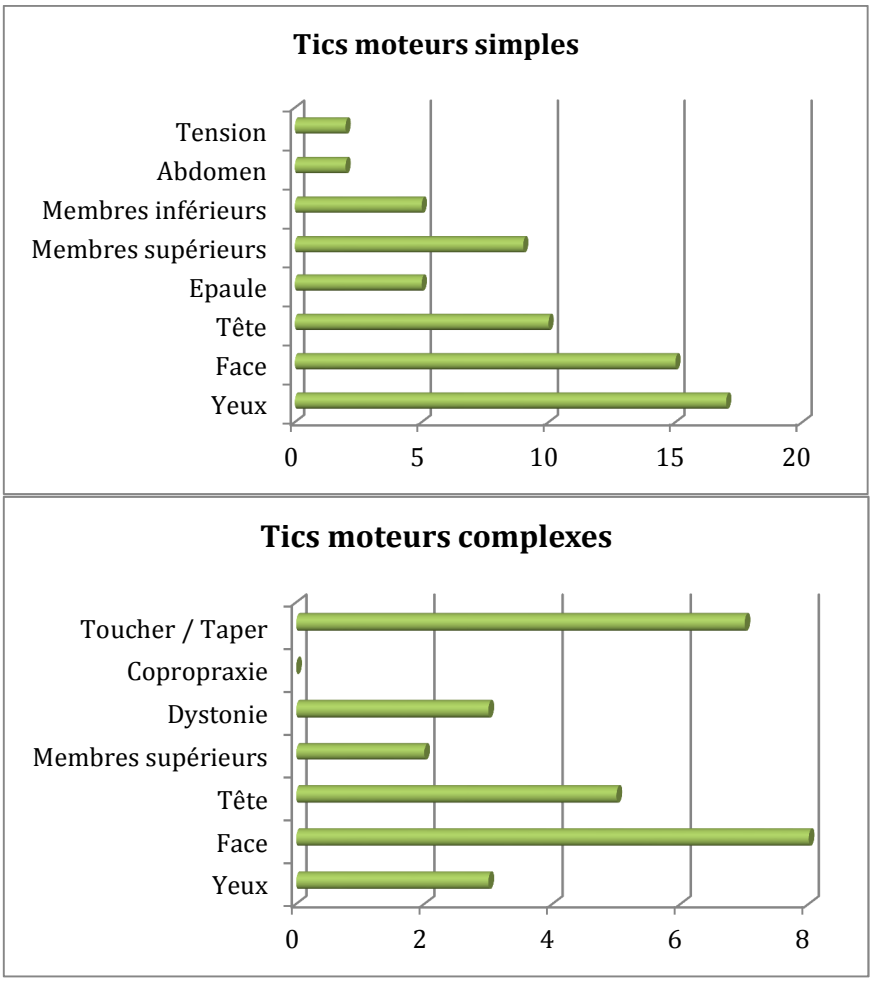


Figure 19. Représentation des principales manifestations cliniques motrices

Seuls deux patients ne présentaient pas de tics vocaux. Treize patients rapportaient des tics vocaux complexes dont cinq avec écholalie et quatre avec coprolalie.

Traitements

Parmi les vingt-deux patients, dix-huit (soit 82%) recevaient un traitement médicamenteux, dont un tiers par monothérapie. Il s'agissait principalement de traitements neuroleptiques (dont l'abilify® et le risperdal®), d'agonistes dopaminergiques (sifrol®) et

d'agents noradrénergiques (catapressan®). L'association à un traitement sérotoninergique était retrouvée chez 18 % de nos patients. La répartition est illustrée dans la figure 20. Douze patients (soit 55%) été également suivis en thérapie cognitivo-comportementale.

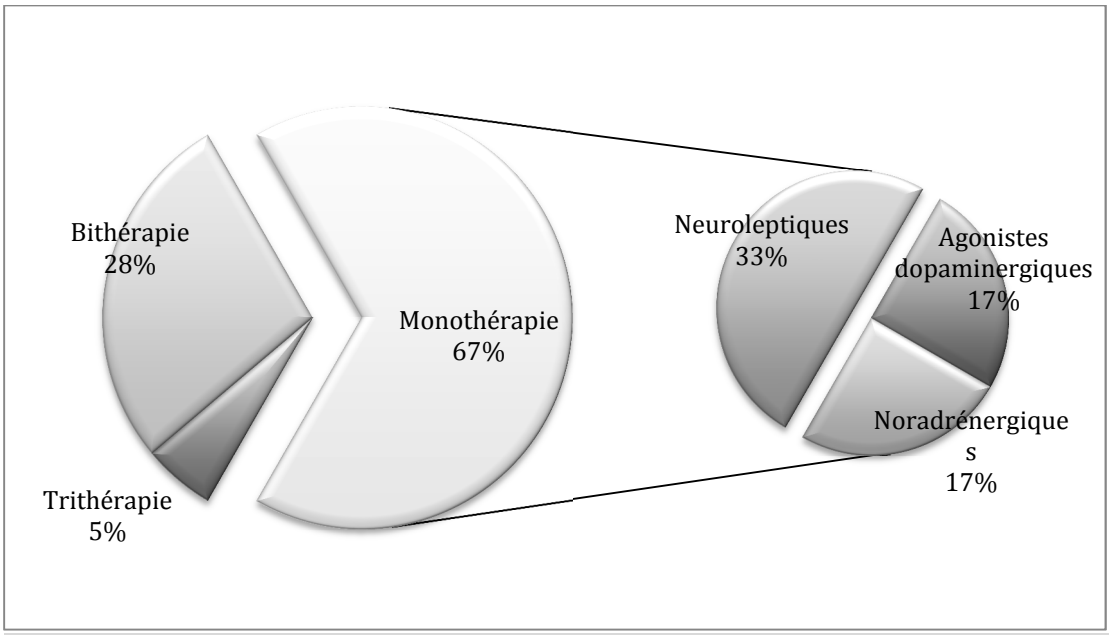


Figure 20. Traitements médicamenteux

1.2.2. Comorbidités

Désordres obsessionnels et compulsifs

Quinze patients (soit 68%) présentaient des troubles du spectre obsession et compulsions, avec un score total moyen sur l'échelle Y-BOCS à 4 ,8 sur 40. Les obsessions étaient majoritairement représentées par la survenue de pensées intrusives au thème d'agressivité ou de mort, suivies par des obsessions et peur de contamination. Les comportements compulsifs étaient au premier plan des manifestations de répétition, de vérification et de recherche d'ordre, de symétrie. La figure 21 illustre les différentes manifestations présentées par nos patients.

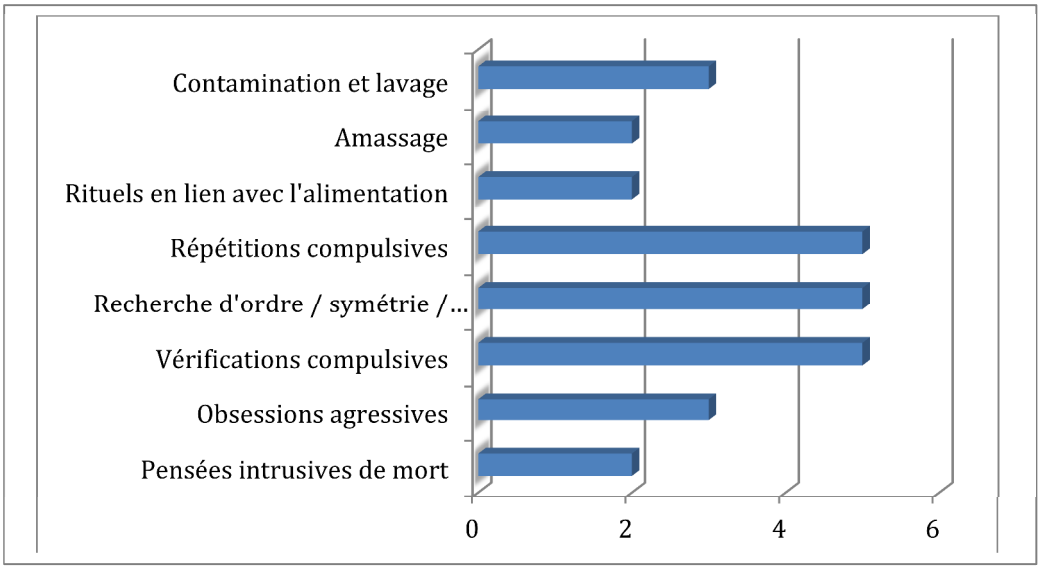


Figure 21. Manifestations obsessionnelles et compulsives

Trouble du contrôle des impulsions

Cinq patients (soit 23%) avaient présenté au cours de leur histoire des troubles du contrôle des impulsions. Pour trois d'entre eux, il existait des troubles explosifs intermittents avec automutilation, une patiente rapportait des achats compulsifs et un patient avait une tendance à la cleptomanie.

Troubles de l'humeur

Quatorze patients (soit 70%) décrivaient des traits anxieux, et sept patients (35%) rapportaient des traits dépressifs sur les échelles d'évaluation adaptées à l'âge. Trois et deux patients n'ont respectivement pas été évalués sur ces critères.

Trouble d'attention et hyperactivité

Seulement douze patients ont été évalués par la passation de l'échelle de Conners. Parmi ces patients, on retrouvait six patients (50%) répondant aux critères de troubles de l'attention et huit patients (soit 66%) répondant aux caractéristiques d'hyperactivité.

1.2.3. Evaluation neuropsychologique

L'évaluation de l'efficience cognitive globale par la passation de la WISC IV permettait de mettre en évidence une répartition homogène du quotient intellectuel. Un seul patient présentait une déficience intellectuelle légère (Annexe 3bis).

Les fonctions exécutives ont été évaluées par la réalisation de l'épreuve de Stroop et estimée grâce à trois indices. La vitesse de traitement moyenne, les capacités d'inhibition et de flexibilité moyennes étaient dans les normes (figure 22). Six patients présentaient un indice d'inhibition pathologique (inférieur ou égal à 7). Nous ne retrouvions pas d'effet significatif de l'âge ou de la sévérité de la maladie sur ces paramètres.

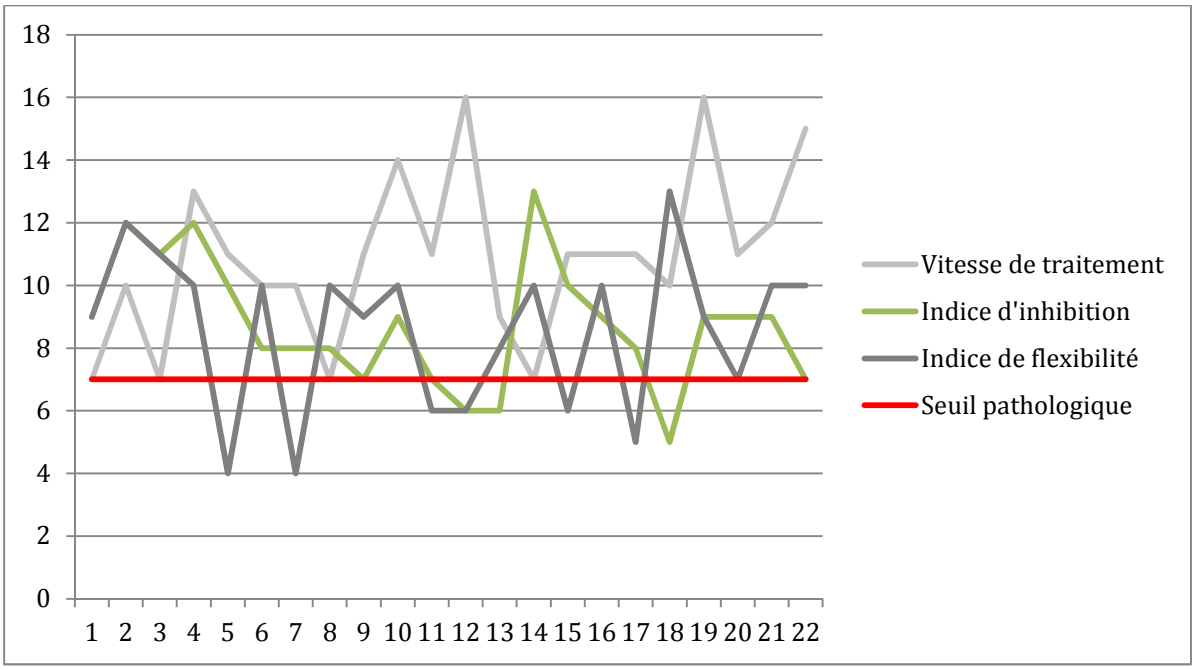


Figure 22. Représentation graphique des résultats de la tâche de Stroop pour chaque patient. Les items sont évalués sur 19. Le seuil pathologique est inférieur ou égal à 7.

2. Données concernant l'impulsivité

Trait impulsif UPPS	**N=17**		
Urgence négative	11,5 (3,5)	7 (41%)	
Urgence positive	11,8 (3,1)	6 (35%)	
Manque de préméditation	8,5 (2,8)	3 (18%)	
Manque de persévérance	8,5 (3,3)	2 (12%)	
Recherche de sensation	10,6 (3,5)	3 (18%)	
CPT (exprimé en percentiles)	**N=22**		
Temps de réponse	51,6 (32,4)		
Omissions	59,7 (26,4)		
Commissions	64,5 (25,4)		
Persévérations	52,3 (24,6)		
Cambridge Gambling Task	**N=15**	**Témoins**	**p**
Temps de délibération (ms)	3431,6(1206)	2137,7 (414,2)	0,0002
Qualité de réponse	0,880 (0,120)	0,988 (0,021)	0,0007
Aversion de délai	0,422 (0,233)	0,139 (0,122)	0,0019
Moyenne des mises	0,501 (0,083)	0,583 (0,090)	0,02
Prise de risque	0,540 (0,085)	0,634 (0,092)	0,01
Ajustement du risque	0,984 (1,285)	1,466 (0,716)	0,05

Tableau 2. Données d'impulsivité des patients à l'inclusion
Résultats exprimés en moyenne (déviation standard) et effectifs (%)

2.1. Trait impulsif

Dix-sept patients ont bénéficié d'une auto-évaluation par le questionnaire UPPS adolescent. Au sein de ce groupe, on retrouvait un degré d'urgence négative pathologique chez sept patients parmi lesquels six d'entre eux avaient également un degré d'urgence positive élevé et deux un score de recherche de sensation pathologique. Un seul patient présentait une recherche de sensation isolée. Les scores moyens de ces cinq indices étaient plus élevés pour les critères d'urgence négative et positive, respectivement 11,5 et 11,8 (figure 23). Les aspects émotionnels du trait impulsif étaient donc les plus représentés.

Neuf patients ont également bénéficié d'une hétéro-évaluation par l'échelle destinée aux parents. Nous retrouvions une mauvaise corrélation entre ces deux évaluations.

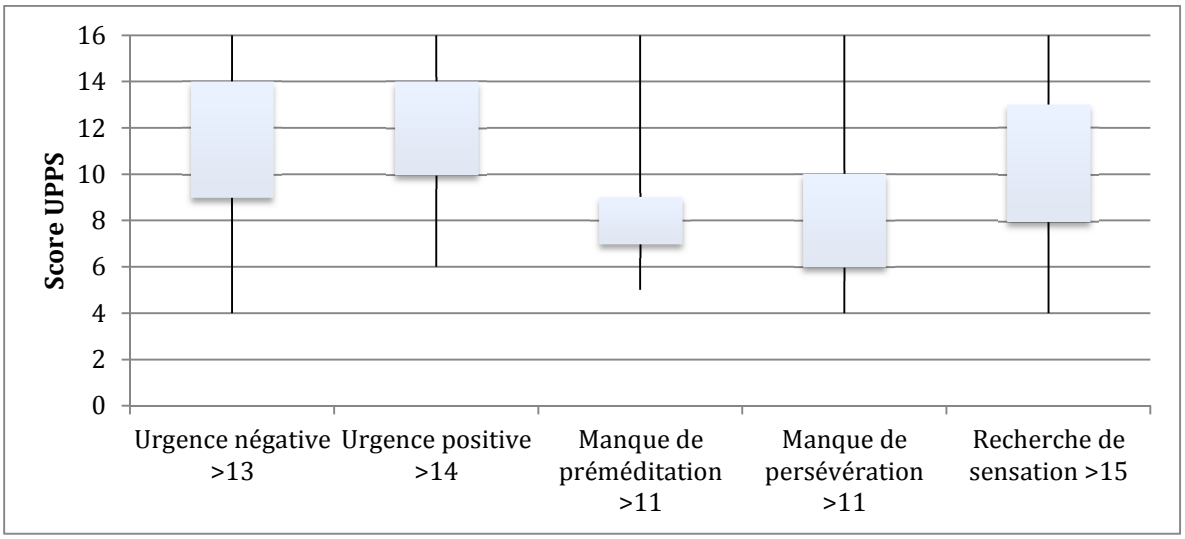


Figure 23. Représentation graphique des résultats de l'UPPS-adolescent.

2.2. Impulsivité motrice – CPT II

Concernant les temps de réponses, on retrouvait une distribution très hétérogène des résultats. Le temps de réponse moyen, exprimé en percentiles, était de 51,6 (les valeurs extrêmes allaient de 2 et 99 percentiles). Onze patients étaient répondeurs rapides (se situant sous le cinquantième percentile). Le nombre moyen de commissions, correspondant au nombre d'erreurs effectuées sur l'item cible, était de 64,5 (exprimé en percentiles), celui des persévérations était à 52,3. L'indice le plus représenté chez nos patients était le nombre d'erreurs de commission (figure 24). Les persévérations n'étaient présentes que chez quatre patients.

Les erreurs de commissions peuvent être liées à un défaut d'attention. Cependant, couplées à un temps de réponse rapide (définit par un T-score inférieur ou égal à cinquante), elles peuvent être rapportées à une impulsivité motrice. Six patients (soit 27%) étaient ainsi définis comme impulsif selon le CPT-II. Ces patients avaient un score YGTSS moyen à 44/100.

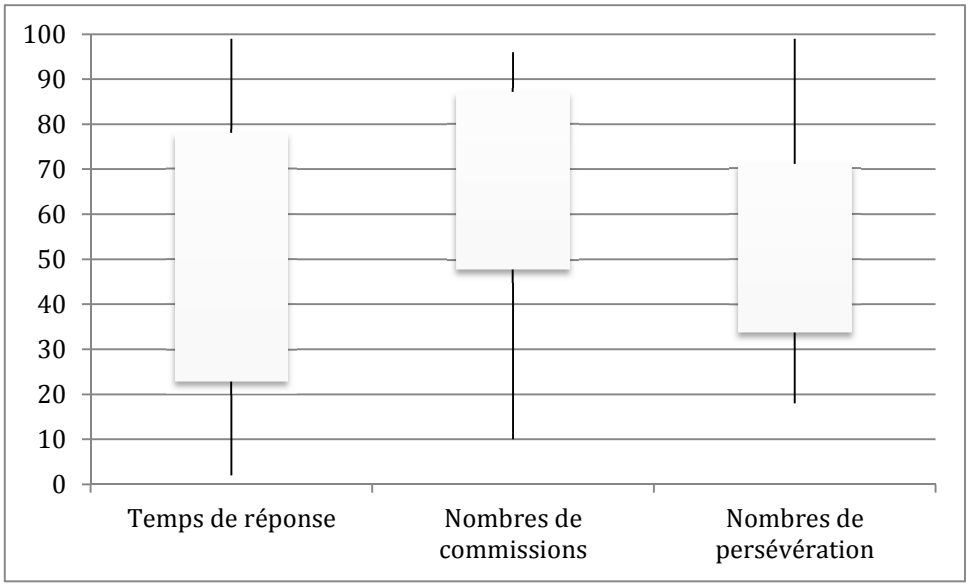


Figure 24. Représentation graphique des indices de la CPT-II (exprimés en percentiles)

De plus, nous constations une relation entre les temps de réponse et le nombre d'erreurs de commissions réalisé (figure 25). L'ensemble des patients définis comme rapide avaient un nombre de commissions élevé. Ainsi, plus le temps de réponse est raccourcit, plus le nombre d'erreurs de commission est élevé (p=0,01).

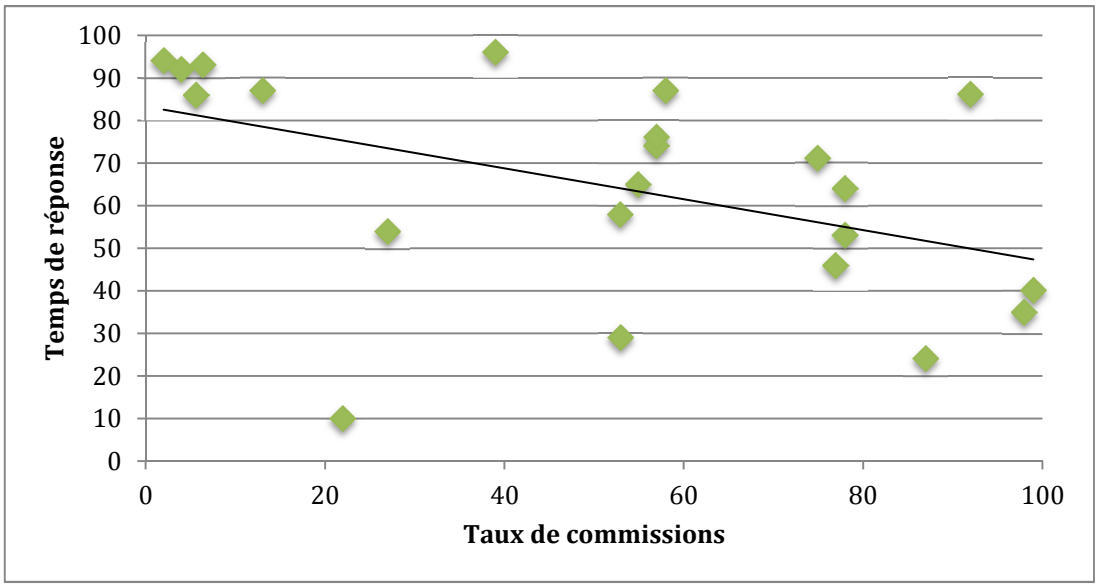


Figure 25. Corrélation entre temps de réponse et nombre d'erreurs de commission (exprimés en percentiles)

2.3. Impulsivité cognitive – CGT

Les groupes patients et témoins étaient comparables en âge et en répartition sexuelle, comprenant 15 individus dans chaque groupe. La moyenne d'âge était de 17,1 ans. L'analyse des temps de délibération révèle une prise de décision plus lente dans le groupe SGT par rapport au groupe témoin (p=0,0002). De plus, les enfants atteints de SGT affichaient un ajustement du risque plus faible (p=0,05) et plus d'aversion au délai (p=0,0019). Enfin, les indices de qualité de réponse, de moyenne de mise et de prise de risque étaient significativement plus élevés dans le groupe témoins.

Ces données sont rapportées dans la figure 26.

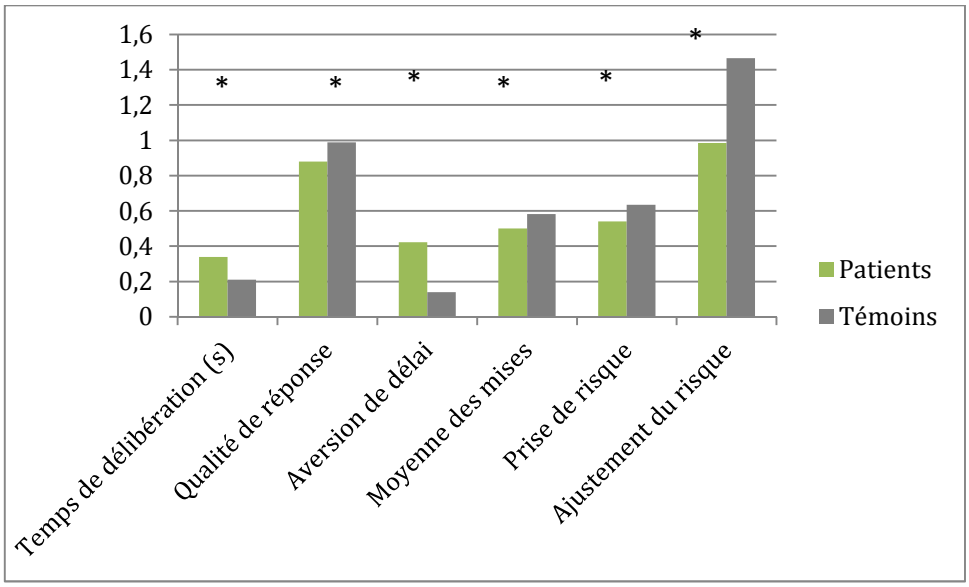


Figure 26. Représentation graphique des indices de la CGT. Comparaison des groupes témoins et patients.

3. Etude de corrélation

3.1. Corrélation entre impulsivité et sévérité de l'affection

Nous ne retrouvions pas de corrélation entre les scores UPPS définissant le trait impulsif et les échelles de sévérité de la maladie. De même aucune corrélation n'a été

établie entre les scores UPPS et les mesures comportementales d'impulsivité motrice. En revanche, il existait chez nos patients une significativité entre les items d'urgences positive et négative de l'UPPS et certains indices d'impulsivité de réflexion. Plus les scores d'urgence étaient élevés, plus la qualité de réponse était altérée (p=0,02, indice de corrélation : -0,6), il en va de même pour les valeurs d'ajustement du risque (p=0,03, indice de corrélation : -0,55)

Nous ne mettions pas en évidence de relation significative entre le score YGTSS et les différents indices du CPT (p=0,36 et p=0,67 respectivement pour les temps de réponse et le nombre de commissions). La distribution très hétérogène des points ne nous permet pas d'évoquer une possible tendance (figure 27).

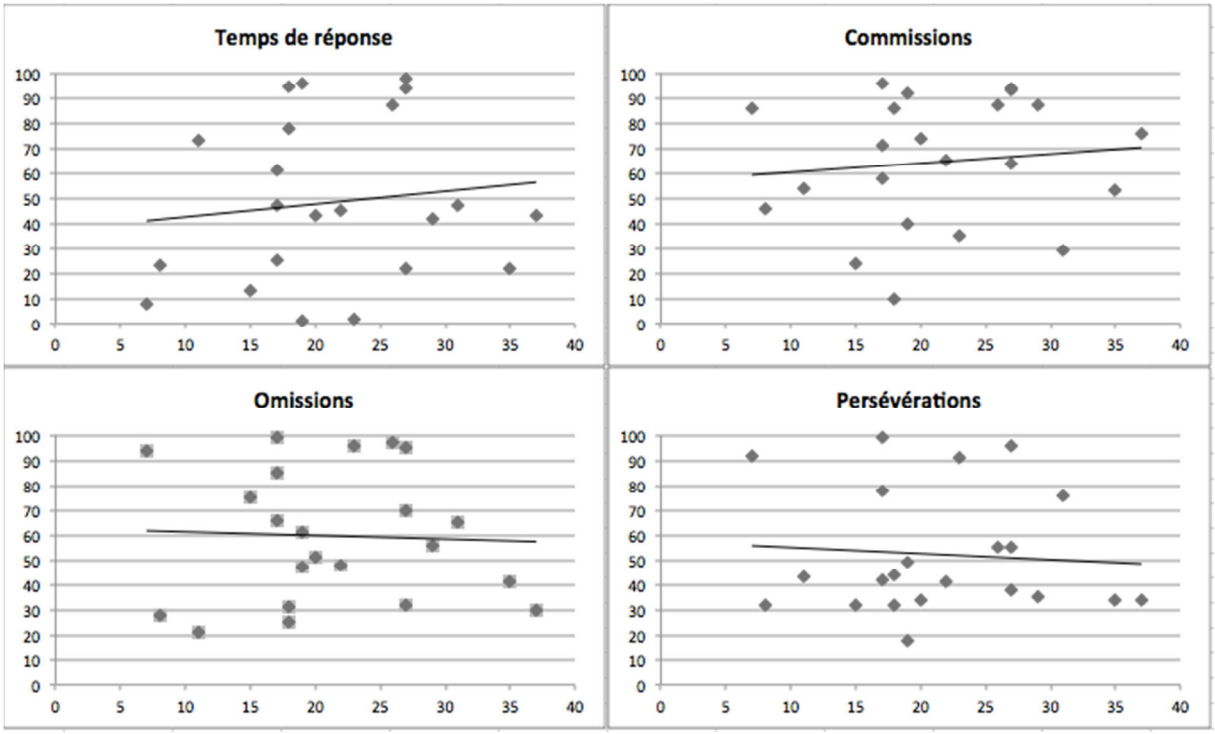


Figure 27. Représentation graphique de la corrélation entre le score de sévérité clinique YGTSS et les indices de la CPT-II (exprimés en percentiles)
(Le temps de réponse est exprimé en 100-percentilesTR)

Nous ne retrouvions pas de relation entre l'impulsivité définit sur le CPT et la présence de comorbidités cliniques.

L'analyse de corrélation non paramétrique de Spearman a permis de mettre en évidence une relation significative entre la sévérité des tics évaluée sur l'échelle YGTSS et certains indices d'impulsivité cognitive. En effet, plus les tics étaient sévères, plus les temps de délibération sur la CGT étaient élevés (p=0,008, indice de corrélation : 0,6). De même, plus le score YGTSS était élevé plus la qualité de décision était faible (p=0,0001, indice de corrélation : 0,8). Ces résultats sont représentés sur la figure 28.

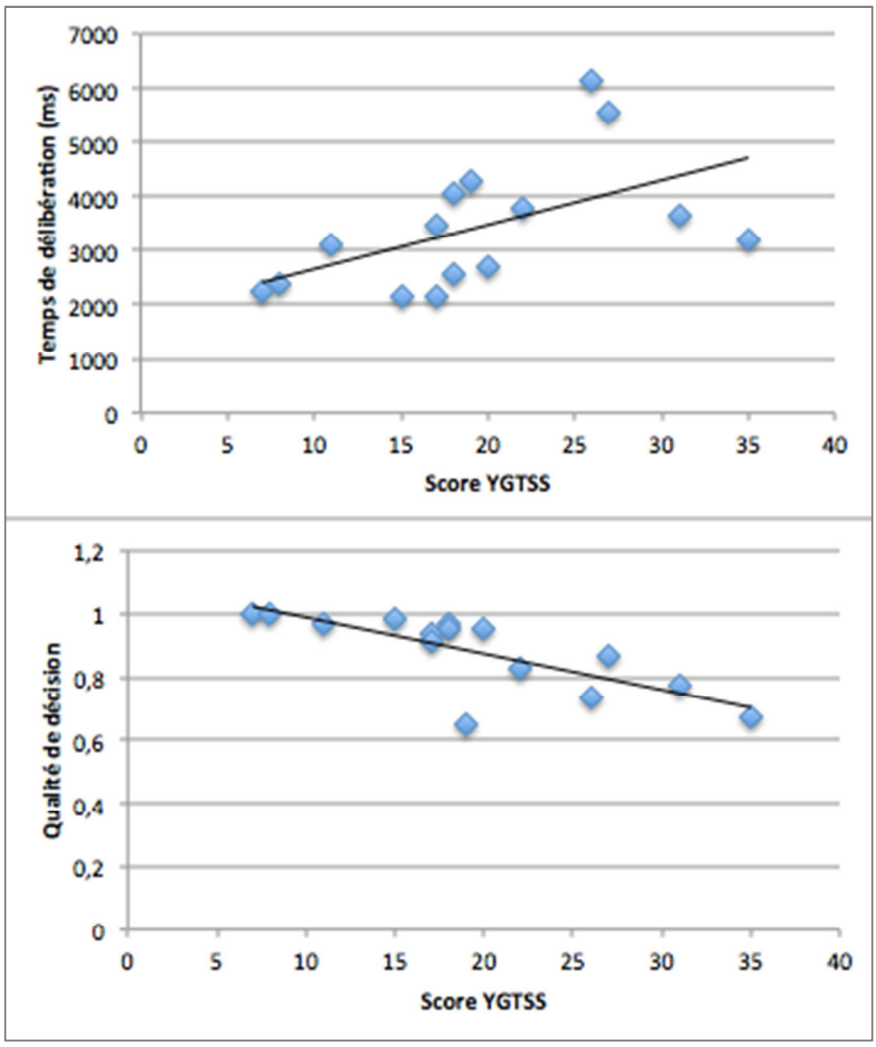


Figure 28. Représentation graphique de la corrélation entre le score de sévérité clinique YGTSS et les indices de la CGT

3.2. Corrélation entre sévérité de la maladie et comorbidités

Nous retrouvions une relation significative entre le score de sévérité de la maladie et le score d'évaluation des désordres obsessionnels et compulsifs (figure 29). Ainsi, plus la maladie apparaît sévère, plus les patients présentent des troubles obsessionnels et compulsifs (p=0,02).

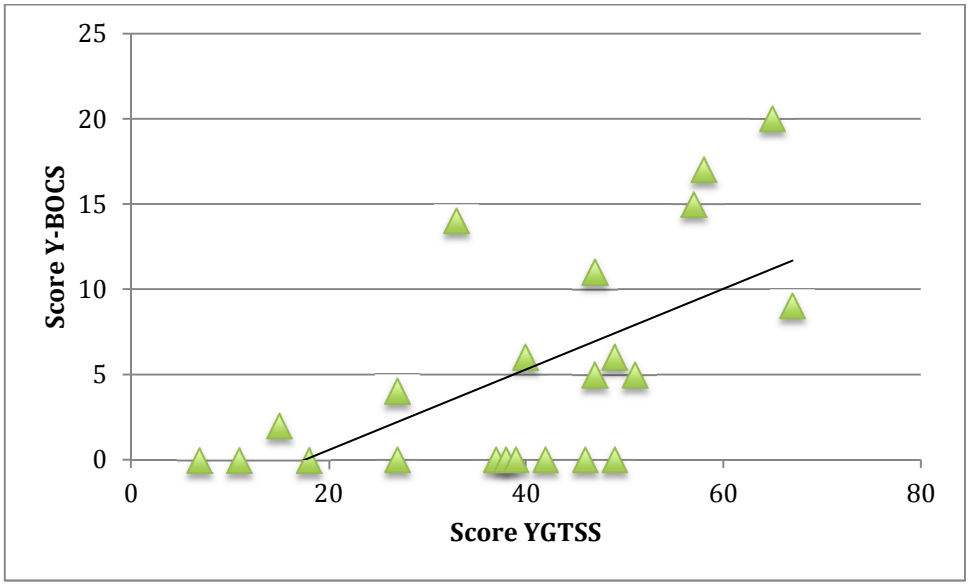


Figure 29. Etude de corrélation entre YGTSS et Y-BOCS

Nous ne mettions pas en évidence de corrélation entre la sévérité de la maladie et les autres comorbidités présentées par nos patients.

3.3. Analyse phénotypique des patients impulsifs

Aucun profil ne se dessine clairement au sein de notre cohorte. Cependant, l'âge de début de la maladie semble influencer l'évolution. En effet, chez nos patients de début précoce, on retrouvait des scores de Y-BOCS significativement plus important que chez les patients plus tardifs (p=0,046). Cette relation était d'autant plus marquée concernant le sous-item obsession (p=0,028). De même, nous retrouvions des capacités d'inhibition et d'alternance amoindries (respectivement p=0,056 et p=0,089).

A l'inverse, nous notions que plus l'âge de début était tardif, plus les patients avaient des scores perturbés au CPT-II (figure 30). Ainsi, les temps de réponses sont plus courts (p=0,004), et le nombre d'erreurs de commission et de persévérations plus importants (p=0,02 et p=0,005).

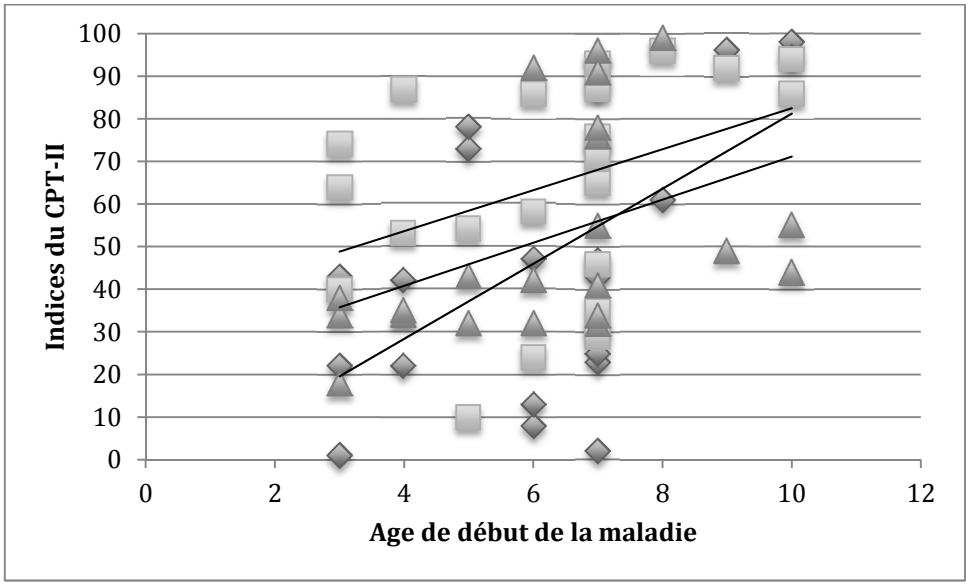


Figure 30. Etude de corrélation entre l'âge du début des symptômes et l'impulsivité motrice (exprimés en percentiles)
(Les temps de réponse sont exprimés en 100-percentileTR)

DISCUSSION

Cette étude monocentrique, prospective, est un travail exploratoire permettant une première analyse phénotypique des patients atteints d'un syndrome de Gilles de la Tourette au sein du CHU de Poitiers. Nous soulevons l'hypothèse de l'existence d'une impulsivité chez les patients souffrant de cette affection neuropsychiatrique, et cherchons à caractériser les aspects multidimensionnels de cette impulsivité ainsi qu'à définir un profil de patients impulsifs.

Analyse des données démographiques

Le profil clinique de nos patients est comparable à ceux décrits dans la littérature. Ainsi, nous observons un ratio de quatre patients masculins pour une patiente féminine. L'âge moyen de début est de 6,3 ans (Freeman et al., 2000).

De même, la prévalence des principales comorbidités est comparable aux études existantes, avec une prévalence de 68% pour les désordres obsessionnels et compulsifs, de 66% pour les troubles attentionnels et d'hyperactivité et de 70% pour les troubles de l'humeur. Cette importante prévalence est également rapportée dans plusieurs études (Freeman and Tourette Syndrome International Database Consortium, 2007; Hounie et al., 2006). Il est clairement établi que ces comorbidités sont intimement liées à la maladie puisque seuls 10 à 15% des patients en sont indemnes, témoignant de mécanismes étiologiques et physiopathologiques communs. En revanche, la prévalence des troubles du contrôle des impulsions est plus faible que celle décrite (Frank et al., 2011), estimée à 23% dans notre travail versus 74%. L'absence d'évaluation spécifique dans notre étude peut rendre compte de ce résultat. En effet, il existe des mesures spécifiques des TCI telles que la MIDI (Minnesota Impulsive Disorders Interview), un entretien validé, semi-structuré et reproductible.

Le score YGTSS de nos patients est également plus faible (YGTSS moyen à 21,3/50 et YGTSS global moyen à 39,5/100) que dans d'autres études de cohorte récentes dans lesquelles les patients présentent des formes modérées de la maladie. En effet, Kano et al. rapportent un score moyen à 26,5/50 (Kano et al., 2015a) et Matsuda et al. retrouvent un score global à 47,5/100 (Matsuda et al., 2012) par exemple.

Analyse des données neuropsychologiques

L'évaluation par l'échelle d'autoévaluation UPPS nous a permis d'identifier sept patients présentant un trait impulsif. Plusieurs patients ont également été évalués par l'hétéro-évaluation à destination des parents. Nous retrouvons une très mauvaise corrélation entre ces différentes données. Par exemple, quatre patients sont considérés comme ayant un trait impulsif par les parents, mais non impulsif lors de l'autoévaluation. Cette mauvaise corrélation a récemment été mise en avant (Zapolski and Smith, 2013). Cependant, l'information recueillie auprès des deux types d'informateurs reste précieuse et doit être proposée. Nos patients rapportent principalement un trait impulsif concernant l'urgence positive et négative, trait en lien avec les émotions, caractéristique de l'impulsivité.

Nous ne mettons pas en évidence de relation entre les résultats exprimés sur les échelles d'autoévaluation et les performances des tâches spécifiques ciblant l'impulsivité motrice. Ce résultat, bien qu'analysé sur un faible échantillonnage, est compatible avec les données existantes. Les mesures auto-rapportées du trait impulsif sont peu corrélées aux performances des tâches comportementales spécifiques (Lane et al., 2003; Reynolds et al., 2006). Ces données renforcent la littérature suggérant que les mesures d'autoévaluation et les mesures comportementales évaluent différentes formes d'impulsivité. Ici, nous observons néanmoins une faible corrélation entre certaines performances de la CGT et les items d'urgences positive et négative rapportés par nos patients lors de l'autoévaluation UPPS. Ce résultat peut suggérer une participation émotionnelle lors de la prise de décision

en condition d'incertitude chez les patients atteints d'un SGT, sous-tendue par la mise en jeu du système orbito-frontal.

Les patients atteints d'un SGT ne présentent pas d'anomalies significatives concernant les capacités d'inhibition explorées par la tâche de Stroop. Ces données sont en accord avec la littérature (Roessner et al., 2008; Sukhodolsky et al., 2010). Il a été émis l'hypothèse que le manque de déficience dans l'inhibition de la réponse représente un mécanisme compensateur qui se développe chez les enfants atteints de SGT en raison des efforts mis en œuvre pour inhiber les tics involontaires (Marsh et al., 2007). En complément, Rasmussen et al. ont étudié certains aspects neuropsychologiques des patients SGT et constatent des déficits de mémoire visuelle, de fonctionnement exécutif et d'attention inversement corrélés à l'âge (Rasmussen et al., 2009).

L'évaluation de l'impulsivité motrice a été réalisée par le CPT-II. Initialement développé pour évaluer les troubles de l'attention, il a subi plusieurs modifications permettant également de mesurer la vigilance et l'impulsivité par défaut du contrôle inhibiteur. L'analyse de nos temps de réponse est difficile en raison d'une importante hétérogénéité des résultats. Plusieurs patients présentent des temps de réponse allongés. Cette donnée est retrouvée dans plusieurs études comparant des patients souffrant d'un SGT sans comorbidités et des sujets sains. Il semble que les patients atteints d'un SGT sans comorbidités comportementales aient des temps de réponse plus lents que les témoins (Channon et al., 2009; Shucard et al., 1997). Ces études ne retrouvent aucune différence sur les autres indices du test, notamment pas d'erreurs de commission plus marquées que dans le groupe témoin. Des performances normales durant les épreuves de go/no-go sont également retrouvées au sein de travaux chez les enfants souffrant d'un SGT sans comorbidités associées ainsi que chez les adultes atteints de SGT (Hershey et al., 2004; Ozonoff et al., 1994; Roessner et al., 2008). A l'inverse, nous identifions six patients présentant une impulsivité motrice, caractérisée par une augmentation du nombre d'erreurs de commission associée à une diminution des temps de réponse. Ces données suggèrent l'existence d'une comorbidité sous-jacente, responsable de l'impulsivité constatée, possiblement en lien avec la sévérité de l'affection (Eddy et al., 2012). La faible puissance de notre étude ne nous a pas permis de confirmer cette hypothèse. Dans une revue de la

littérature de 2009, Eddy et al. (Eddy et al., 2009) rapportent une importante hétérogénéité des performances sur les tâches impliquant le fonctionnement exécutif. La présence des comorbidités est un des facteurs contribuant à cette variabilité.
Enfin, une récente étude s'intéresse à l'impact des désordres obsessionnels et compulsifs associés au SGT, sur les performances de tâches d'inhibition, incluant le CPT-II. La présence de TOC à thématique agressive est significativement associée à une augmentation du taux de persévérations (Matsuda et al., 2012).

L'évaluation de l'impulsivité cognitive est réalisée grâce à la Cambridge Gambling Task permettant l'analyse de prise de décision en situation de risque et d'incertitude. Contrairement à nos attentes initiales, nous mettons tout d'abord en évidence des temps de prise de décision allongés chez nos patients comparativement au groupe contrôle. Des résultats similaires ont pu être observés chez des patients souffrant d'éthylisme chronique (Lawrence et al., 2009). A l'inverse, une récente étude explorant la prise de décision chez des individus présentant un THADA ne retrouve pas de différence significative sur les temps de réponse par rapport à leur groupe contrôle (Sørensen et al., 2017). Ces données suggèrent que les patients atteints de SGT présentent des difficultés de prise de décision, caractéristique de l'impulsivité de réflexion.
L'existence de scores significativement plus faibles pour l'ajustement du risque et de valeurs significativement plus élevées pour l'aversion au délai témoigne de difficultés pour les patients atteints d'un SGT à ajuster leur choix en condition d'incertitude, à recevoir et analyser une information changeante. Ces résultats suggèrent que les problèmes d'ajustement au risque seraient liés à l'aversion au délai. Des conclusions similaires se retrouvent chez les patients sujets au THADA (Sørensen et al., 2017).
La qualité de réponse de nos patients est significativement altérée comparativement aux témoins, traduisant des mises plus fréquentes sur le résultat le moins probable.
L'indice « prise de risque » est significativement plus élevé dans le groupe témoin. Il s'agit de la moyenne des mises concernant l'ensemble de la tâche. Cependant, les valeurs brutes obtenues dans le groupe SGT sont comparables à celle retrouvées au sein de la « Millenium Cohort Study » menée sur plus de 12000 témoins âgés de 16 ans. La différence observée et non attendue pourrait être en lien avec le faible échantillonnage de ce travail.

Ainsi, cette étude a permis de mettre en évidence certains éléments en faveur d'une impulsivité cognitive chez les patients atteints d'un SGT, plus spécifiquement définie comme une impulsivité de réflexion ou de choix lors des prises de décision. Cela avait été également rapporté dans un travail comparant un groupe de patients souffrant de SGT à des groupes d'addiction au jeu ou à l'alcool (Goudriaan et al., 2005).

Analyse de corrélation

L'analyse de corrélation de notre étude ne permet pas de retenir un lien significatif entre la sévérité de la maladie ou l'expression de comorbidités neuropsychiatriques et la présence d'une impulsivité motrice. Celles-ci semblent donc indépendantes. Ces données sont compatibles avec certaines études qui ne retrouvent pas de différence significative dans l'expression de manifestations agressives, témoignant de troubles du contrôle des impulsions, quel que soit le statut de la maladie (sévérité et comorbidités) (Kano et al., 2008, 2015b). L'absence de résultats ne suffit pas à éliminer pour autant cette hypothèse.

Nous observons cependant une relation significative entre le score YGTSS et la qualité de réponse lors de la tâche CGT. Plus la maladie est sévère, plus l'indice de qualité est faible, pouvant peut-être traduire des difficultés supplémentaires à évaluer les informations avant une prise de décision. De même, plus le score YGTSS est élevé, plus les temps de prise de décision sont augmentés. Il semble donc que les patients atteints d'une affection plus sévère présentent une impulsivité de réflexion plus importante que les patients moins sévères sur le plan moteur. Ces données n'ont pas encore été rapportées au sein de la littérature.

En revanche, l'analyse des données de la littérature permet de mettre en évidence un continuum clinique entre les tics et la présence d'une impulsivité. Ce continuum est souligné par l'existence d'une corrélation entre la sévérité de la maladie et le nombre de troubles du contrôle des impulsions, suggérant que les formes les plus sévères sont plus susceptibles de développer des TCI (Frank et al., 2011). De plus, l'impulsivité est également augmentée en présence des comorbidités comportementales du SGT (Wright et al., 2012).

En effet, plusieurs études rapportent que la sévérité des tics et la prévalence des comportements explosifs intermittents, sont plus importants chez les patients présentant une comorbidité obsessionnelle et compulsive (Kano et al., 2010, 2015b). Frank et al. retrouvent la présence des TCI chez l'ensemble de leurs patients aux comorbidités obsessionnelles et compulsives, laissant entendre que les symptômes compulsifs pourraient renforcer la transition entre tics complexes et manifestations impulsives. Dans notre étude, la faible prévalence de patients sévères pourrait expliquer celle des TCI peu représentés. Cependant, en accord avec cette littérature, nous mettons en évidence une corrélation significative entre la sévérité des tics et celle des désordres obsessionnels et compulsifs. Des résultats similaires sont décrits rapportant que l'existence d'une comorbidité telle que le THADA, une sévérité plus importante de la maladie ou un âge précoce d'apparition des tics sont significativement plus associés aux TEI (Chen et al., 2013). Les comportements d'automutilation sont également corrélés à la présence de symptômes obsessionnels et compulsifs, principalement de thématique agressive, ainsi qu'à des comportements de prise de risque et à la sévérité de l'affection (Mathews et al., 2004). Plus récemment, Ansquer et al. mettent en évidence dans une étude préclinique le rôle de l'impulsivité comme endophénotype de vulnérabilité au développement de comportements compulsifs, attestant de l'étroite relation existant entre ces deux états (Ansquer et al., 2014).

D'un point de vue dimensionnel, l'impulsivité peut être considérée comme une extrémité du spectre des manifestations impulsives et compulsives. Ainsi les individus impulsifs tendent à sous-estimer le risque et le préjudice de leur action, en lien avec une erreur de jugement de la situation. A l'inverse, les individus compulsifs considèrent l'environnement comme menaçant et réagissent par des comportements ritualisés visant à réduire la menace et l'anxiété générée. Le syndrome de Gilles de la Tourette peut donc être considéré comme un trouble mixte compulsif-impulsif. L'incapacité de s'abstenir à effectuer un comportement répété constitue un facteur commun à l'ensemble du spectre. Les deux extrémités se distinguent cependant par la nature du but recherché : d'une part les compulsions sont guidées par la tentative d'atténuer l'anxiété, d'autre part l'impulsivité est dirigée par la recherche de gratification (Hollander and Stein, 2006; Stein et al., 1993).

Forces et faiblesses de notre étude

Il s'agissait d'une étude prospective permettant ainsi une analyse en temps réel des patients, de leurs comorbidités psychocomportementales et de la sévérité de leur affection.

Plusieurs éléments constituent une limite méthodologique à ce travail. Tout d'abord, la maladie de Gilles de la Tourette étant de faible prévalence et parfois sous-diagnostiquée, il est difficile de constituer une importante cohorte homogène, surtout lors d'un travail monocentrique. Ainsi, le faible nombre de sujets recrutés (22 patients) entraîne une faible puissance de notre étude ce qui doit conduire à interpréter nos résultats avec prudence. Cependant, nous parvenons à obtenir des résultats significatifs associés à des indices de corrélation acceptables attestant de la validité de ce travail.

Par ailleurs, le recrutement au sein d'une structure spécialisée impose également un biais de sélection. Notre population pourrait ne pas représenter l'ensemble du spectre phénoménologique de l'affection dans la population générale. En effet, les patients suivis au CHU de Poitiers présentent des formes plus sévères et résistantes de la maladie. Dans ce travail, l'analyse de notre cohorte nous a permis de mettre en évidence des associations entre sévérité de l'affection et présence d'une impulsivité, résultats qui pourront être extrapolés aux autres formes de la maladie.

Enfin il existe un biais de mesure concernant les batteries neuropsychologique et neuropsychiatrique proposées. En effet, l'analyse des comorbidités secondaires n'a pas été standardisée, différentes échelles d'évaluation ont été proposées, adaptées à l'âge et au contexte clinique. Ce recueil pourrait être envisagé dans une étude ultérieure. Ici, l'absence de ces données ne nous permet pas de conclure quant à la corrélation éventuelle de l'impulsivité et des autres comorbidités comportementales, mais n'entrave pas notre analyse principale.

CONCLUSION

En résumé, ce travail visant à déterminer la nature de l'impulsivité chez les patients atteints d'un syndrome de Gilles de la Tourette suggère l'existence d'une impulsivité à la fois motrice et cognitive en lien avec une altération des fonctions inhibitrices d'une part et d'un déficit lors de la prise de décision en condition d'incertitude d'autre part. L'accent semble être mis sur l'impulsivité de réflexion qui s'exprimerait chez nos patients par des difficultés d'ajustement de leurs décisions plus que par une prise de risque. Par ailleurs, les données laissent entrevoir l'existence d'une possible association entre la sévérité de la maladie et la présence de cette impulsivité telle qu'envisagée dans la littérature. Une étude plus puissante pourrait confirmer cette tendance, associée à un recueil plus systématique des comorbidités neuropsychiatriques comportementales. L'identification d'un profil de patient à risque et d'un endophénotype de vulnérabilité aux formes les plus sévères permettrait de mettre en place précocement des stratégies thérapeutiques adaptées aux patients. En effet, ces formes sont actuellement résistantes à toutes les thérapeutiques médicamenteuses proposées, entraînant ainsi une altération majeure de la qualité de vie des patients et des difficultés d'insertion socio-professionnelle.

REFERENCES

Abela, A.R., Dougherty, S.D., Fagen, E.D., Hill, C.J.R., and Chudasama, Y. (2013). Inhibitory control deficits in rats with ventral hippocampal lesions. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *23*, 1396–1409.

Abelson, J.F., Kwan, K.Y., O'Roak, B.J., Baek, D.Y., Stillman, A.A., Morgan, T.M., Mathews, C.A., Pauls, D.L., Rasin, M.-R., Gunel, M., et al. (2005). Sequence variants in SLITRK1 are associated with Tourette's syndrome. Science *310*, 317–320.

Ainslie, G. (1975). Specious reward: a behavioral theory of impulsiveness and impulse control. Psychol. Bull. *82*, 463–496.

Alexander, G.E., DeLong, M.R., and Strick, P.L. (1986). Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. Annu. Rev. Neurosci. *9*, 357–381.

American Psychiatric Association (2013). Diagnostic and Statistical Manual of Mental disorders Fifth edition (DSM-IV).

Anderson, G.M., Pollak, E.S., Chatterjee, D., Leckman, J.F., Riddle, M.A., and Cohen, D.J. (1992). Postmortem analysis of subcortical monoamines and amino acids in Tourette syndrome. Adv. Neurol. *58*, 123–133.

Ansquer, S., Belin-Rauscent, A., Dugast, E., Duran, T., Benatru, I., Mar, A.C., Houeto, J.-L., and Belin, D. (2014). Atomoxetine Decreases Vulnerability to Develop Compulsivity in High Impulsive Rats. Biol. Psychiatry *75*, 825–832.

Baron, I.S. (2005). Test review: Wechsler Intelligence Scale for Children-Fourth Edition (WISC-IV). Child Neuropsychol. J. Norm. Abnorm. Dev. Child. Adolesc. *11*, 471–475.

Baunez, C., and Robbins, T.W. (1997). Bilateral lesions of the subthalamic nucleus induce multiple deficits in an attentional task in rats. Eur. J. Neurosci. *9*, 2086–2099.

Bickel, W.K., and Marsch, L.A. (2001). Toward a behavioral economic understanding of drug dependence: delay discounting processes. Addict. Abingdon Engl. *96*, 73–86.

Bloch, M.H., and Leckman, J.F. (2009). Clinical course of Tourette syndrome. J. Psychosom. Res. *67*, 497–501.

Bloch, M.H., Leckman, J.F., Zhu, H., and Peterson, B.S. (2005). Caudate volumes in childhood predict symptom severity in adults with Tourette syndrome. Neurology *65*, 1253–1258.

Bloch, M.H., Peterson, B.S., Scahill, L., Otka, J., Katsovich, L., Zhang, H., and Leckman, J.F. (2006). Adulthood outcome of tic and obsessive-compulsive symptom severity in children with Tourette syndrome. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. *160*, 65–69.

Bohlhalter, S., Goldfine, A., Matteson, S., Garraux, G., Hanakawa, T., Kansaku, K., Wurzman, R., and Hallett, M. (2006). Neural correlates of tic generation in Tourette syndrome: an event-related functional MRI study. Brain J. Neurol. *129*, 2029–2037.

Bour, L.J., Ackermans, L., Foncke, E.M.J., Cath, D., van der Linden, C., Visser Vandewalle, V., and Tijssen, M.A. (2015). Tic related local field potentials in the thalamus and the effect of deep brain stimulation in Tourette syndrome: Report of three cases. Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol. *126*, 1578–1588.

Bronfeld, M., and Bar-Gad, I. (2013). Tic disorders: what happens in the basal ganglia? Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry *19*, 101–108.

Broos, N., Schmaal, L., Wiskerke, J., Kostelijk, L., Lam, T., Stoop, N., Weierink, L., Ham, J., de Geus, E.J.C., Schoffelmeer, A.N.M., et al. (2012). The relationship between impulsive choice and impulsive action: a cross-species translational study. PloS One *7*, e36781.

Buse, J., Schoenefeld, K., Münchau, A., and Roessner, V. (2013). Neuromodulation in Tourette syndrome: Dopamine and beyond. Neurosci. Biobehav. Rev. *37*, 1069–1084.

Canitano, R., and Vivanti, G. (2007). Tics and Tourette syndrome in autism spectrum disorders. Autism Int. J. Res. Pract. *11*, 19–28.

Cardinal, R.N., Pennicott, D.R., Sugathapala, C.L., Robbins, T.W., and Everitt, B.J. (2001). Impulsive choice induced in rats by lesions of the nucleus accumbens core. Science *292*, 2499–2501.

Cavanna, A.E., and Rickards, H. (2013). The psychopathological spectrum of Gilles de la Tourette syndrome. Neurosci. Biobehav. Rev. *37*, 1008–1015.

Cavanna, A.E., Servo, S., Monaco, F., and Robertson, M.M. (2009). The behavioral spectrum of Gilles de la Tourette syndrome. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. *21*, 13–23.

Chamberlain, S.R., and Sahakian, B.J. (2007). The neuropsychiatry of impulsivity. Curr. Opin. Psychiatry *20*, 255–261.

Channon, S., Drury, H., Martinos, M., Robertson, M.M., Orth, M., and Crawford, S. (2009). Tourette's syndrome (TS): inhibitory performance in adults with uncomplicated TS. Neuropsychology *23*, 359–366.

Chen, K., Budman, C.L., Diego Herrera, L., Witkin, J.E., Weiss, N.T., Lowe, T.L., Freimer, N.B., Reus, V.I., and Mathews, C.A. (2013). Prevalence and clinical correlates of explosive outbursts in Tourette syndrome. Psychiatry Res. *205*, 269–275.

Cheung, T.H.C., and Cardinal, R.N. (2005). Hippocampal lesions facilitate instrumental learning with delayed reinforcement but induce impulsive choice in rats. BMC Neurosci. *6*, 36.

Chudasama, Y., Passetti, F., Rhodes, S.E.V., Lopian, D., Desai, A., and Robbins, T.W. (2003). Dissociable aspects of performance on the 5-choice serial reaction time task following lesions of the dorsal anterior cingulate, infralimbic and orbitofrontal cortex in the rat: differential effects on selectivity, impulsivity and compulsivity. Behav. Brain Res. *146*, 105–119.

Clark, L., Roiser, J.P., Robbins, T.W., and Sahakian, B.J. (2009). Disrupted "reflection" impulsivity in cannabis users but not current or former ecstasy users. J. Psychopharmacol. Oxf. Engl. *23*, 14–22.

Conners, C.K., and Staff (2000). Conners' Continuous Performance Test II: Computer Program for Windows Technical Guide and Software Manual.

Conners, C.K., Sitarenios, G., Parker, J.D., and Epstein, J.N. (1998). The revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): factor structure, reliability, and criterion validity. J. Abnorm. Child Psychol. *26*, 257–268.

Dalley, J.W., Cardinal, R.N., and Robbins, T.W. (2004). Prefrontal executive and cognitive functions in rodents: neural and neurochemical substrates. Neurosci. Biobehav. Rev. *28*, 771–784.

Dalley, J.W., Mar, A.C., Economidou, D., and Robbins, T.W. (2008). Neurobehavioral mechanisms of impulsivity: fronto-striatal systems and functional neurochemistry. Pharmacol. Biochem. Behav. *90*, 250–260.

Eagle, D.M., and Baunez, C. (2010). Is there an inhibitory-response-control system in the rat? Evidence from anatomical and pharmacological studies of behavioral inhibition. Neurosci. Biobehav. Rev. *34*, 50–72.

Eagle, D.M., and Robbins, T.W. (2003). Inhibitory control in rats performing a stop-signal reaction-time task: effects of lesions of the medial striatum and d-amphetamine. Behav. Neurosci. *117*, 1302–1317.

Eagle, D.M., Bari, A., and Robbins, T.W. (2008a). The neuropsychopharmacology of action inhibition: cross-species translation of the stop-signal and go/no-go tasks. Psychopharmacology (Berl.) *199*, 439–456.

Eagle, D.M., Baunez, C., Hutcheson, D.M., Lehmann, O., Shah, A.P., and Robbins, T.W. (2008b). Stop-signal reaction-time task performance: role of prefrontal cortex and subthalamic nucleus. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *18*, 178–188.

Eapen, V., and Robertson, M.M. (2015). Are there distinct subtypes in Tourette syndrome? Pure-Tourette syndrome versus Tourette syndrome-plus, and simple versus complex tics. Neuropsychiatr. Dis. Treat. *11*, 1431–1436.

Eapen, V., Snedden, C., Črnčec, R., Pick, A., and Sachdev, P. (2016). Tourette syndrome, co-morbidities and quality of life. Aust. N. Z. J. Psychiatry *50*, 82–93.

Eddy, C.M., Rizzo, R., and Cavanna, A.E. (2009). Neuropsychological aspects of Tourette syndrome: a review. J. Psychosom. Res. *67*, 503–513.

Eddy, C.M., Rickards, H.E., and Cavanna, A.E. (2012). Executive functions in uncomplicated Tourette syndrome. Psychiatry Res. *200*, 46–48.

Frank, M.C., Piedad, J., Rickards, H., and Cavanna, A.E. (2011). The role of impulse control disorders in Tourette syndrome: an exploratory study. J. Neurol. Sci. *310*, 276–278.

Freeman, R.D., and Tourette Syndrome International Database Consortium (2007). Tic disorders and ADHD: answers from a world-wide clinical dataset on Tourette syndrome. Eur. Child Adolesc. Psychiatry *16 Suppl 1*, 15–23.

Freeman, R.D., Fast, D.K., Burd, L., Kerbeshian, J., Robertson, M.M., and Sandor, P. (2000). An international perspective on Tourette syndrome: selected findings from 3,500 individuals in 22 countries. Dev. Med. Child Neurol. *42*, 436–447.

Freeman, R.D., Zinner, S.H., Müller-Vahl, K.R., Fast, D.K., Burd, L.J., Kano, Y., Rothenberger, A., Roessner, V., Kerbeshian, J., Stern, J.S., et al. (2009). Coprophenomena in Tourette syndrome. Dev. Med. Child Neurol. *51*, 218–227.

Fumeaux, P., Mercier, C., Roche, S., Iwaz, J., Bader, M., Stéphan, P., Ecochard, R., and Revol, O. (2016). Validation of the French Version of Conners' Parent Rating Scale Revised, Short Version: Factorial Structure and Reliability. Can. J. Psychiatry Rev. Can. Psychiatr. *61*, 236–242.

Ganos, C., Roessner, V., and Münchau, A. (2013). The functional anatomy of Gilles de la Tourette syndrome. Neurosci. Biobehav. Rev. *37*, 1050–1062.

Gao, S., and Singer, H.S. (2013). Complex motor stereotypies. Future Neurol. *8*, 273–285.

Gauggel, S., Rieger, M., and Feghoff, T.-A. (2004). Inhibition of ongoing responses in patients with Parkinson's disease. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry *75*, 539–544.

Gilles de la Tourette, G. (1885). Etude sur une affection nerveuse caractérisée par de l'incoordination motrice accompagnée d'écholalie et de coprolalie. Arch. Neurol. 158–200.

Goetz, C.G., Tanner, C.M., and Klawans, H.L. (1982). Compressive neuropathies in Tourette syndrome. Adv. Neurol. *35*, 345–347.

Goodman, W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleischmann, R.L., Hill, C.L., Heninger, G.R., and Charney, D.S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. Arch. Gen. Psychiatry *46*, 1006–1011.

Goudriaan, A.E., Oosterlaan, J., de Beurs, E., and van den Brink, W. (2005). Decision making in pathological gambling: a comparison between pathological gamblers, alcohol dependents, persons with Tourette syndrome, and normal controls. Brain Res. Cogn. Brain Res. *23*, 137–151.

Grabli, D., McCairn, K., Hirsch, E.C., Agid, Y., Féger, J., François, C., and Tremblay, L. (2004). Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. Brain J. Neurol. *127*, 2039–2054.

Heise, K.-F., Steven, B., Liuzzi, G., Thomalla, G., Jonas, M., Müller-Vahl, K., Sauseng, P., Münchau, A., Gerloff, C., and Hummel, F.C. (2010). Altered modulation of intracortical excitability during movement preparation in Gilles de la Tourette syndrome. Brain J. Neurol. *133*, 580–590.

Hershey, T., Black, K.J., Hartlein, J., Braver, T.S., Barch, D.M., Carl, J.L., and Perlmutter, J.S. (2004). Dopaminergic modulation of response inhibition: an fMRI study. Brain Res. Cogn. Brain Res. *20*, 438–448.

Hoekstra, P.J., Dietrich, A., Edwards, M.J., Elamin, I., and Martino, D. (2013). Environmental factors in Tourette syndrome. Neurosci. Biobehav. Rev. *37*, 1040–1049.

Hollander, E. (1996). Obsessive-compulsive disorder-related disorders: the role of selective serotonergic reuptake inhibitors. Int. Clin. Psychopharmacol. *11 Suppl 5*, 75–87.

Hollander, E., and Stein, D.J. (2006). Clinical Manual of Impulse-control Disorders (American Psychiatric Pub.).

Houeto, J.-L., Magnard, R., Dalley, J.W., Belin, D., and Carnicella, S. (2016). Trait Impulsivity and Anhedonia: Two Gateways for the Development of Impulse Control Disorders in Parkinson's Disease? Front. Psychiatry *7*, 91.

Hounie, A.G., do Rosario-Campos, M.C., Diniz, J.B., Shavitt, R.G., Ferrão, Y.A., Lopes, A.C., Mercadante, M.T., Busatto, G.F., and Miguel, E.C. (2006). Obsessive-compulsive disorder in Tourette syndrome. Adv. Neurol. *99*, 22–38.

Itard, J. (1825). Mémoire sur quelques fonctions involontaires des appareils de la locomotion, de la préhension et de la voix. Arch. Gen. Med. *8*, 385–407.

Jankovic, J. (1997). Tourette syndrome. Phenomenology and classification of tics. Neurol. Clin. *15*, 267–275.

Jupp, B., Caprioli, D., and Dalley, J.W. (2013). Highly impulsive rats: modelling an endophenotype to determine the neurobiological, genetic and environmental mechanisms of addiction. Dis. Model. Mech. *6*, 302–311.

Kagan, J., Pearson, L., and Welch, L. (1966). Conceptual impulsivity and inductive reasoning. Child Dev. *37*, 583–594.

Kalanithi, P.S.A., Zheng, W., Kataoka, Y., DiFiglia, M., Grantz, H., Saper, C.B., Schwartz, M.L., Leckman, J.F., and Vaccarino, F.M. (2005). Altered parvalbumin-positive neuron distribution in basal ganglia of individuals with Tourette syndrome. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. *102*, 13307–13312.

Kano, Y., Ohta, M., Nagai, Y., Spector, I., and Budman, C. (2008). Rage attacks and aggressive symptoms in Japanese adolescents with tourette syndrome. CNS Spectr. *13*, 325–332.

Kano, Y., Kono, T., Shishikura, K., Konno, C., Kuwabara, H., Ohta, M., and do Rosario, M.C. (2010). Obsessive-compulsive symptom dimensions in Japanese tourette syndrome subjects. CNS Spectr. *15*, 296–303.

Kano, Y., Kono, T., Matsuda, N., Nonaka, M., Kuwabara, H., Shimada, T., Shishikura, K., Konno, C., and Ohta, M. (2015a). The impact of tics, obsessive-compulsive symptoms, and impulsivity on global functioning in Tourette syndrome. Psychiatry Res. *226*, 156–161.

Kano, Y., Kono, T., Matsuda, N., Nonaka, M., Kuwabara, H., Shimada, T., Shishikura, K., Konno, C., and Ohta, M. (2015b). The impact of tics, obsessive-compulsive symptoms, and impulsivity on global functioning in Tourette syndrome. Psychiatry Res. *226*, 156–161.

Kataoka, Y., Kalanithi, P.S.A., Grantz, H., Schwartz, M.L., Saper, C., Leckman, J.F., and Vaccarino, F.M. (2010). Decreased number of parvalbumin and cholinergic interneurons in the striatum of individuals with Tourette syndrome. J. Comp. Neurol. *518*, 277–291.

Kirby, K.N., and Maraković, N.N. (1996). Delay-discounting probabilistic rewards: Rates decrease as amounts increase. Psychon. Bull. Rev. *3*, 100–104.

Krauss, J.K., and Jankovic, J. (1996). Severe motor tics causing cervical myelopathy in Tourette's syndrome. Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc. *11*, 563–566.

Kurlan, R., McDermott, M.P., Deeley, C., Como, P.G., Brower, C., Eapen, S., Andresen, E.M., and Miller, B. (2001). Prevalence of tics in schoolchildren and association with placement in special education. Neurology *57*, 1383–1388.

Lane, S.D., Cherek, D.R., Rhoades, H.M., Pietras, C.J., and Tcheremissine, O.V. (2003). Relationships among laboratory and psychometric measures of impulsivity: Implications in substance abuse and dependence. Addict. Disord. Their Treat. *2*, 33–40.

Lawrence, A.J., Luty, J., Bogdan, N.A., Sahakian, B.J., and Clark, L. (2009). Problem gamblers share deficits in impulsive decision-making with alcohol-dependent individuals. Addict. Abingdon Engl. *104*, 1006–1015.

Leckman, J.F. (2003). Phenomenology of tics and natural history of tic disorders. Brain Dev. *25 Suppl 1*, S24–S28.

Leckman, J.F., Riddle, M.A., Hardin, M.T., Ort, S.I., Swartz, K.L., Stevenson, J., and Cohen, D.J. (1989). The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry *28*, 566–573.

Leckman, J.F., Walker, D.E., Goodman, W.K., Pauls, D.L., and Cohen, D.J. (1994). "Just right" perceptions associated with compulsive behavior in Tourette's syndrome. Am. J. Psychiatry *151*, 675–680.

Leckman, J.F., Zhang, H., Vitale, A., Lahnin, F., Lynch, K., Bondi, C., Kim, Y.-S., and Peterson, B.S. (1999). Course of Tic Severity in Tourette Syndrome: The First Two Decades. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry *38*, 492.

Leshem, R., and Glicksohn, J. (2007). The construct of impulsivity revisited. Personal. Individ. Differ. *43*, 681–691.

Logan, G.D., and Cowan, W.B. (1984). On the Ability to Inhibit Thought and Action: A Theory of an Act of Control. Psychol. Rev. *91*, 295–327.

MacKillop, J., Weafer, J., C Gray, J., Oshri, A., Palmer, A., and de Wit, H. (2016). The latent structure of impulsivity: impulsive choice, impulsive action, and impulsive personality traits. Psychopharmacology (Berl.) *233*, 3361–3370.

Manes, F., Sahakian, B., Clark, L., Rogers, R., Antoun, N., Aitken, M., and Robbins, T. (2002). Decision-making processes following damage to the prefrontal cortex. Brain J. Neurol. *125*, 624–639.

Mar, A.C., Walker, A.L.J., Theobald, D.E., Eagle, D.M., and Robbins, T.W. (2011). Dissociable effects of lesions to orbitofrontal cortex subregions on impulsive choice in the rat. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *31*, 6398–6404.

Marsh, R., Zhu, H., Wang, Z., Skudlarski, P., and Peterson, B.S. (2007). A developmental fMRI study of self-regulatory control in Tourette's syndrome. Am. J. Psychiatry *164*, 955–966.

Mataix-Cols, D., Isomura, K., Pérez-Vigil, A., Chang, Z., Rück, C., Larsson, K.J., Leckman, J.F., Serlachius, E., Larsson, H., and Lichtenstein, P. (2015). Familial Risks of Tourette Syndrome and Chronic Tic Disorders. A Population-Based Cohort Study. JAMA Psychiatry *72*, 787–793.

Mathews, C.A., Waller, J., Glidden, D., Lowe, T.L., Herrera, L.D., Budman, C.L., Erenberg, G., Naarden, A., Bruun, R.D., Freimer, N.B., et al. (2004). Self injurious behaviour in Tourette syndrome: correlates with impulsivity and impulse control. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry *75*, 1149–1155.

Matsuda, N., Kono, T., Nonaka, M., Shishikura, K., Konno, C., Kuwabara, H., Shimada, T., and Kano, Y. (2012). Impact of obsessive-compulsive symptoms in Tourette's syndrome on neuropsychological performance. Psychiatry Clin. Neurosci. *66*, 195–202.

McCairn, K.W., Bronfeld, M., Belelovsky, K., and Bar-Gad, I. (2009). The neurophysiological correlates of motor tics following focal striatal disinhibition. Brain J. Neurol. *132*, 2125–2138.

Miller, A.M., Bansal, R., Hao, X., Sanchez-Pena, J.P., Sobel, L.J., Liu, J., Xu, D., Zhu, H., Chakravarty, M.M., Durkin, K., et al. (2010). Enlargement of thalamic nuclei in Tourette syndrome. Arch. Gen. Psychiatry *67*, 955–964.

Moeller, F.G., Barratt, E.S., Dougherty, D.M., Schmitz, J.M., and Swann, A.C. (2001). Psychiatric Aspects of Impulsivity. Am. J. Psychiatry *158*, 1783–1793.

Muir, J.L., Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (1996). The cerebral cortex of the rat and visual attentional function: dissociable effects of mediofrontal, cingulate, anterior dorsolateral, and parietal cortex lesions on a five-choice serial reaction time task. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *6*, 470–481.

Murphy, E.R., Dalley, J.W., and Robbins, T.W. (2005). Local glutamate receptor antagonism in the rat prefrontal cortex disrupts response inhibition in a visuospatial attentional task. Psychopharmacology (Berl.) *179*, 99–107.

Neuner, I., Kupriyanova, Y., Stöcker, T., Huang, R., Posnansky, O., Schneider, F., Tittgemeyer, M., and Shah, N.J. (2010). White-matter abnormalities in Tourette syndrome extend beyond motor pathways. NeuroImage *51*, 1184–1193.

Obeso, J.A., Rothwell, J.C., and Marsden, C.D. (1981). Simple tics in Gilles de la Tourette's syndrome are not prefaced by a normal premovement EEG potential. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry *44*, 735–738.

O'Rourke, J.A., Scharf, J.M., Yu, D., and Pauls, D.L. (2009). The genetics of Tourette syndrome: A review. J. Psychosom. Res. *67*, 533–545.

Ozonoff, S., Strayer, D.L., McMahon, W.M., and Filloux, F. (1994). Executive function abilities in autism and Tourette syndrome: an information processing approach. J. Child Psychol. Psychiatry *35*, 1015–1032.

Pagliaroli, L., Vető, B., Arányi, T., and Barta, C. (2016). From Genetics to Epigenetics: New Perspectives in Tourette Syndrome Research. Front. Neurosci. *10*, 277.

Parent, A., and Hazrati, L.-N. (1995). Functional anatomy of the basal ganglia. I. The cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop. Brain Res. Rev. *20*, 91–127.
Paschou, P. (2013). The genetic basis of Gilles de la Tourette Syndrome. Neurosci. Biobehav. Rev. *37*, 1026–1039.

Patton, J.H., Stanford, M.S., and Barratt, E.S. (1995). Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. J. Clin. Psychol. *51*, 768–774.

Peterson, B.S., Staib, L., Scahill, L., Zhang, H., Anderson, C., Leckman, J.F., Cohen, D.J., Gore, J.C., Albert, J., and Webster, R. (2001). Regional brain and ventricular volumes in Tourette syndrome. Arch. Gen. Psychiatry *58*, 427–440.

Peterson, B.S., Thomas, P., Kane, M.J., Scahill, L., Zhang, H., Bronen, R., King, R.A., Leckman, J.F., and Staib, L. (2003). Basal Ganglia volumes in patients with Gilles de la Tourette syndrome. Arch. Gen. Psychiatry *60*, 415–424.

Peterson, B.S., Choi, H.A., Hao, X., Amat, J.A., Zhu, H., Whiteman, R., Liu, J., Xu, D., and Bansal, R. (2007). Morphologic features of the amygdala and hippocampus in children and adults with Tourette syndrome. Arch. Gen. Psychiatry *64*, 1281–1291.

Polderman, T.J.C., Benyamin, B., de Leeuw, C.A., Sullivan, P.F., van Bochoven, A., Visscher, P.M., and Posthuma, D. (2015). Meta-analysis of the heritability of human traits based on fifty years of twin studies. Nat. Genet. *47*, 702–709.

Pothuizen, H.H.J., Jongen-Rêlo, A.L., Feldon, J., and Yee, B.K. (2005). Double dissociation of the effects of selective nucleus accumbens core and shell lesions on impulsive-choice behaviour and salience learning in rats. Eur. J. Neurosci. *22*, 2605–2616.

Rasmussen, C., Soleimani, M., Carroll, A., and Hodlevskyy, O. (2009). Neuropsychological functioning in children with Tourette syndrome (TS). J. Can. Acad. Child Adolesc. Psychiatry J. Acad. Can. Psychiatr. Enfant Adolesc. *18*, 307–315.

Reynolds, B., Ortengren, A., Richards, J.B., and de Wit, H. (2006). Dimensions of impulsive behavior: Personality and behavioral measures. Personal. Individ. Differ. *40*, 305–315.

Riccio, C.A., Reynolds, C.R., Lowe, P., and Moore, J.J. (2002). The continuous performance test: a window on the neural substrates for attention? Arch. Clin. Neuropsychol. Off. J. Natl. Acad. Neuropsychol. *17*, 235–272.

Richards, J.B., Zhang, L., Mitchell, S.H., and de Wit, H. (1999). Delay or probability discounting in a model of impulsive behavior: effect of alcohol. J. Exp. Anal. Behav. *71*, 121–143.

Rickards, H., Woolf, I., and Cavanna, A.E. (2010). "Trousseau's disease:" a description of the Gilles de la Tourette syndrome 12 years before 1885. Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc. *25*, 2285–2289.

Rizzo, R., Gulisano, M., Calì, P.V., and Curatolo, P. (2013). Tourette Syndrome and comorbid ADHD: Current pharmacological treatment options. Eur. J. Paediatr. Neurol. *17*, 421–428.

Robertson, M.M. (2000). Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. Brain J. Neurol. *123 Pt 3*, 425–462.

Robertson, M.M. (2006). Mood disorders and Gilles de la Tourette's syndrome: An update on prevalence, etiology, comorbidity, clinical associations, and implications. J. Psychosom. Res. *61*, 349–358.

Robertson, M.M., Eapen, V., and Cavanna, A.E. (2009). The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: a cross-cultural perspective. J. Psychosom. Res. *67*, 475–483.

Roessner, V., Albrecht, B., Dechent, P., Baudewig, J., and Rothenberger, A. (2008). Normal response inhibition in boys with Tourette syndrome. Behav. Brain Funct. BBF *4*, 29.

Rogers, R.D., Everitt, B.J., Baldacchino, A., Blackshaw, A.J., Swainson, R., Wynne, K., Baker, N.B., Hunter, J., Carthy, T., Booker, E., et al. (1999). Dissociable deficits in the decision-making cognition of chronic amphetamine abusers, opiate abusers, patients with focal damage to prefrontal cortex, and tryptophan-depleted normal volunteers: evidence for monoaminergic mechanisms. Neuropsychopharmacol. Off. Publ. Am. Coll. Neuropsychopharmacol. *20*, 322–339.

Rogers, R.D., Baunez, C., Everitt, B.J., and Robbins, T.W. (2001). Lesions of the medial and lateral striatum in the rat produce differential deficits in attentional performance. Behav. Neurosci. *115*, 799–811.

Scharf, J.M., Miller, L.L., Gauvin, C.A., Alabiso, J., Mathews, C.A., and Ben-Shlomo, Y. (2015). Population prevalence of Tourette syndrome: a systematic review and meta-analysis. Mov. Disord. Off. J. Mov. Disord. Soc. *30*, 221–228.

Shucard, D.W., Benedict, R.H., Tekok-Kilic, A., and Lichter, D.G. (1997). Slowed reaction time during a continuous performance test in children with Tourette's syndrome. Neuropsychology *11*, 147–155.

Singer, H.S. (2005). Tourette's syndrome: from behaviour to biology. Lancet Neurol. *4*, 149–159.

Singer, H.S. (2013). Motor control, habits, complex motor stereotypies, and Tourette syndrome. Ann. N. Y. Acad. Sci. *1304*, 22–31.

Solanto, M.V., Abikoff, H., Sonuga-Barke, E., Schachar, R., Logan, G.D., Wigal, T., Hechtman, L., Hinshaw, S., and Turkel, E. (2001). The Ecological Validity of Delay Aversion and Response Inhibition as Measures of Impulsivity in AD/HD: A Supplement to the NIMH Multimodal Treatment Study of AD/HD. ResearchGate *29*, 215–228.

Sørensen, L., Sonuga-Barke, E., Eichele, H., van Wageningen, H., Wollschlaeger, D., and Plessen, K.J. (2017). Suboptimal decision making by children with ADHD in the face of risk: Poor risk adjustment and delay aversion rather than general proneness to taking risks. Neuropsychology *31*, 119–128.

Sowell, E.R., Kan, E., Yoshii, J., Thompson, P.M., Bansal, R., Xu, D., Toga, A.W., and Peterson, B.S. (2008). Thinning of sensorimotor cortices in children with Tourette syndrome. Nat. Neurosci. *11*, 637–639.

Stahl, C., Voss, A., Schmitz, F., Nuszbaum, M., Tüscher, O., Lieb, K., and Klauer, K.C. (2014). Behavioral components of impulsivity. J. Exp. Psychol. Gen. *143*, 850–886.

Stein, D.J., Hollander, E., and Liebowitz, M.R. (1993). Neurobiology of impulsivity and the impulse control disorders. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. *5*, 9–17.

Sukhodolsky, D.G., Landeros-Weisenberger, A., Scahill, L., Leckman, J.F., and Schultz, R.T. (2010). Neuropsychological functioning in children with Tourette Syndrome with and without Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry *49*, 1155–1164.e1.

Swedo, S.E., Leonard, H.L., Garvey, M., Mittleman, B., Allen, A.J., Perlmutter, S., Lougee, L., Dow, S., Zamkoff, J., and Dubbert, B.K. (1998). Pediatric autoimmune neuropsychiatric disorders associated with streptococcal infections: clinical description of the first 50 cases. Am. J. Psychiatry *155*, 264–271.

Thomalla, G., Siebner, H.R., Jonas, M., Bäumer, T., Biermann-Ruben, K., Hummel, F., Gerloff, C., Müller-Vahl, K., Schnitzler, A., Orth, M., et al. (2009). Structural changes in the somatosensory system correlate with tic severity in Gilles de la Tourette syndrome. Brain J. Neurol. *132*, 765–777.

Uslaner, J.M., and Robinson, T.E. (2006). Subthalamic nucleus lesions increase impulsive action and decrease impulsive choice - mediation by enhanced incentive motivation? Eur. J. Neurosci. *24*, 2345–2354.

Wang, Z., Maia, T.V., Marsh, R., Colibazzi, T., Gerber, A., and Peterson, B.S. (2011). The neural circuits that generate tics in Tourette's syndrome. Am. J. Psychiatry *168*, 1326–1337.

Whiteside, S.P., and Lynam, D.R. (2001). The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. Personal. Individ. Differ. *30*, 669–689.

Winstanley, C.A., Theobald, D.E.H., Cardinal, R.N., and Robbins, T.W. (2004). Contrasting roles of basolateral amygdala and orbitofrontal cortex in impulsive choice. J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci. *24*, 4718–4722.

Winstanley, C.A., Eagle, D.M., and Robbins, T.W. (2006). Behavioral models of impulsivity in relation to ADHD: Translation between clinical and preclinical studies. Clin. Psychol. Rev. *26*, 379–395.

Worbe, Y., Baup, N., Grabli, D., Chaigneau, M., Mounayar, S., McCairn, K., Féger, J., and Tremblay, L. (2009). Behavioral and movement disorders induced by local inhibitory dysfunction in primate striatum. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *19*, 1844–1856.

Worbe, Y., Mallet, L., Golmard, J.-L., Béhar, C., Durif, F., Jalenques, I., Damier, P., Derkinderen, P., Pollak, P., Anheim, M., et al. (2010). Repetitive behaviours in patients with Gilles de la Tourette syndrome: tics, compulsions, or both? PloS One *5*, e12959.

Worbe, Y., Epinat, J., Féger, J., and Tremblay, L. (2011). Discontinuous long-train stimulation in the anterior striatum in monkeys induces abnormal behavioral states. Cereb. Cortex N. Y. N 1991 *21*, 2733–2741.

Worbe, Y., Malherbe, C., Hartmann, A., Pélégrini-Issac, M., Messé, A., Vidailhet, M., Lehéricy, S., and Benali, H. (2012). Functional immaturity of cortico-basal ganglia networks in Gilles de la Tourette syndrome. Brain J. Neurol. *135*, 1937–1946.

Worbe, Y., Marrakchi-Kacem, L., Lecomte, S., Valabregue, R., Poupon, F., Guevara, P., Tucholka, A., Mangin, J.-F., Vidailhet, M., Lehericy, S., et al. (2015). Altered structural connectivity of cortico-striato-pallido-thalamic networks in Gilles de la Tourette syndrome. Brain J. Neurol. *138*, 472–482.

Wright, A., Rickards, H., and Cavanna, A.E. (2012). Impulse-control disorders in gilles de la tourette syndrome. J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci. *24*, 16–27.

Zapolski, T.C.B., and Smith, G.T. (2013). Comparison of Parent versus Child-Report of Child Impulsivity Traits and Prediction of Outcome Variables. J. Psychopathol. Behav. Assess. *35*, 301–313.

Zhuang, P., Hallett, M., Zhang, X., Li, J., Zhang, Y., and Li, Y. (2009). Neuronal activity in the globus pallidus internus in patients with tics. J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry *80*, 1075–1081.

Abréviations

BART :	Balloon Analog Risk Taking Task
BNP :	Bilan neuropsychologique
CGT :	Cambridge Gambling Task
COF :	Cortex orbito-frontal
CPT :	Continuous Performance Test
CSTC :	Cortico-striato-thalamo-corticale
GPe :	Globus pallidum externe
GPi :	Globus pallidum interne
IGT :	Iowa Gambling Task
IST :	Information Sampling Task
PANDAS :	Pediatric Autoimmune Neuropsychiatric Disorders Associated with Streptococcal Infection
SGT :	Syndrome de Gilles de la Tourette
TCI :	Troubles du contrôle des impulsions
TEI :	Troubles explosifs intermittents
THADA :	Trouble d'hyperactivité avec déficit d'attention
TOC :	Trouble obsessionnel et compulsif
WAIS :	Wechsler Adult Intelligence Scale
WISC :	Wechsler Intelligence Scale for Children
Y-BOCS :	Yale Brown Obsessive Compulsive Scale
YGTSS :	Yale Global Tic Severity Scale

Evaluation des Tics

YALE GLOBAL TIC SEVERITY SCALE (YGTSS)

Fait ☐ Non Fait ☐ Pourquoi :……

A. TIC SYMPTOM INVENTORY *Check those which occur*

Simple Motor		***Complex Motor***		***Simple Phonic***	
	Eye blinking		Eye gestures		Coughing
	Eye movements		Mouth gestures		Throat clearing
	Nose movements		Facial gestures		Sniffing
	Mouth movements		Head gestures		Grunting
	Facial movements		Shoulder gestures		Whistling
	head jerks		Arm/hand gestures		Animal noises
	Shoulder shrugs		Writing tics	*Complex phonic*	
	Arm movements		Dystonic postures		Syllabes
	Hand movements		Bending or gyrating		Words
	Abdominal jerks		Rotating		Phrases
	Leg/foot/toe/movements		Touching/tapping/grooming		Coprolalia
	Tensing body parts		Copropraxia		Echolalia

B. TIC SYMPTOM SCORING *Circle number which applies for each dimension below*

Motor tics :

Number of symptoms	0	1	2	3	4	5
Frequency	0	1	2	3	4	5
Intensity	0	1	2	3	4	5
Complexity	0	1	2	3	4	5
Interference	0	1	2	3	4	5

Total Motor Tic Score | | | | / **25**

Phonic tics :

Number of symptoms	0	1	2	3	4	5
Frequency	0	1	2	3	4	5
Intensity	0	1	2	3	4	5
Complexity	0	1	2	3	4	5
Interference	0	1	2	3	4	5

Total Phonic Tic Score | | | | / **25**

Overall impairment	0	10	20	30	40	50

Total Overall impairment Score | | | | / **50**

Global Severity Score (motor+phonic+impairment): | | | | | / **100**

DESCRIPTION OF ORDINAL SCALES FOR THE YGTSS:

Number of symptoms

Score	*Description (Anchor Point)*
30	None
31	Single tic
32	Multiple discrete tics (2-5)
33	Multiple discrete tics (> 5)
34	Multiple discrete tics plus at least one orchestrated pattern of multiple simultaneous or sequential tics where it is difficult to distinguish discrete tics
35	Multiple discrete tics plus several (>2) orchestrated pattern of multiple simultaneous or sequential tics where it is difficult to distinguish discrete tics

Frequency

Score	*Description (Anchor Point)*
30	None. No evident or specific tic behaviors.
31	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.
32	Occasionnaly, 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.
33	Frequently. Specific tic behaviors are present on a daily basis. Tic-free intervals as long as 3 hours are bot uncommon. Bouts of tics are common and are not limited to a single setting.
34	Almost always. Specific tic behaviors are present virtually every waking hour of every day, and period of sustained tic behaviors occur regularly. Bouts of tics are common and are not limited to a single setting.
35	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.

Intensity

Score	*Description (Anchor Point)*
30	Absent.
31	Minimal intensity. Tics are 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.
32	Mild intensity. Tics are not more forceful than comparable voluntary actions or utterance and typically not noticed because of their intensity.
33	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.
34	Marked intensity. Tics are more 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 and exaggerated character.
35	Severe intensity. Tics are extremely 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 expression.

Complexity

Score	*Description (Anchor Point)*
30	None. If present, all tics are clearly "simple" (sudden, brief, purposeless) in character.
31	Borderline. Some tics are not clearly "simple" in character.
32	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", "hi", that could be readily camouflaged.
33	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 bet" or "honey", brief echolalia).
34	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 atypicallities, longer, bouts of saying "what do you mean" repeatedly, or saying "fu" or "sh").
35	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).

Interference

Score	*Description (Anchor Point)*
30	None.
31	Minimal. When tics are present, they do not interrupt the flow of behavior or speech.
32	Mild. When tics are present, they occasionally interrupt the flow of behavior or speech.
33	Moderate. When tics are present, they frequently interrupt the flow of behavior or speech.
34	Marked. When tics are present, they frequently interrupt the flow of behavior or speech, and occasionally disrupt intended action or communication.
35	Severe. When tics are present, they frequently disrupt intended action or communication.

Overall Impairment

Score	*Description (Anchor Point)*
5	None.
15	Minimal. Tics are associated with subtle difficulties in self-esteem, family-life, social acceptance or school or job functioning (infrequent upset or concern about tics for 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).
25	Mild. Tics associated with minor difficulties in self-esteem, family-life, social acceptance, or school or job functioning.
35	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).
45	Marked. Tics associated with major difficulties in self-esteem, family-life, social acceptance, or school or job functioning.
55	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).

2. UPPS – version courte

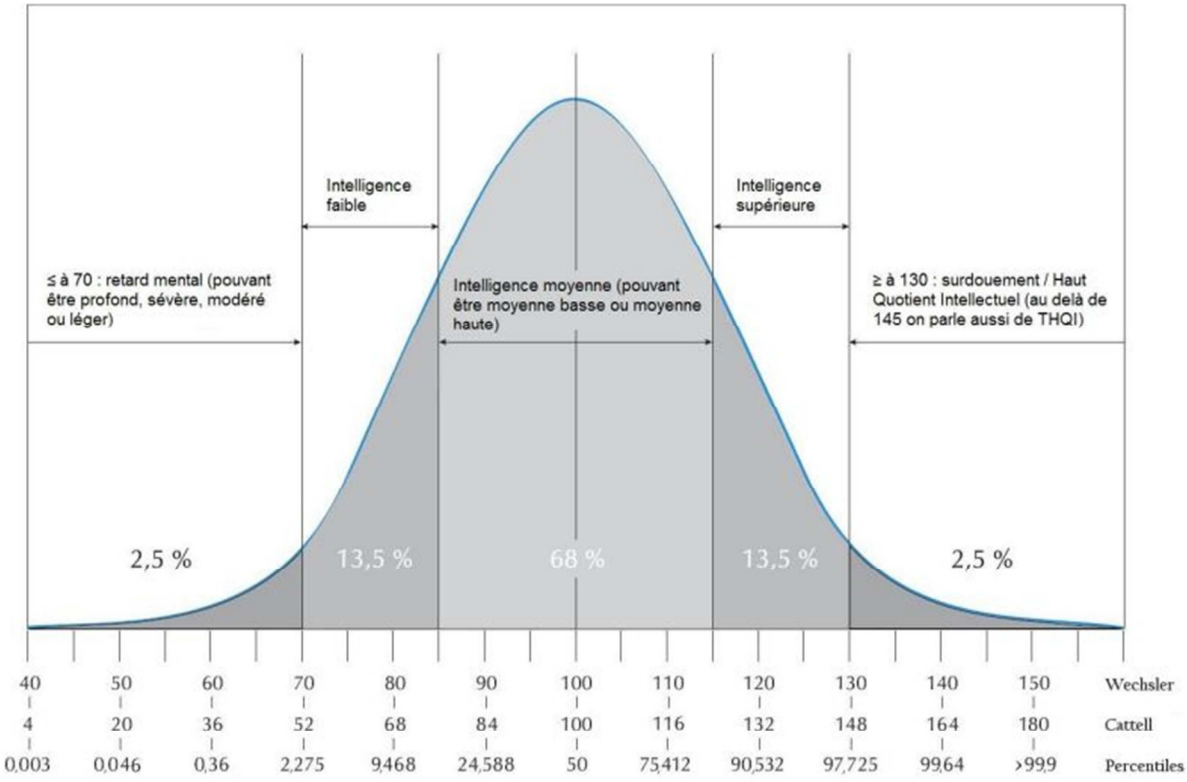
UPPS **Code : _____**

Vous trouverez ci-dessous un certain nombre d'énoncés décrivant des manières de se comporter ou de penser. Pour chaque affirmation, veuillez indiquer à quel degré vous êtes d'accord ou non avec l'énoncé. Si vous êtes **Tout à fait en désaccord** avec l'affirmation encerclez le chiffre **1**, si vous êtes **Plutôt en désaccord** encerclez le chiffre **2**, si vous êtes **Plutôt d'accord** encerclez le chiffre **3,** et si vous êtes **Tout à fait d'accord** encerclez le chiffre **4**. Assurez-vous que vous avez indiqué votre accord ou désaccord pour chaque énoncé ci-dessous. Il y a encore d'autres énoncés sur la page suivante.

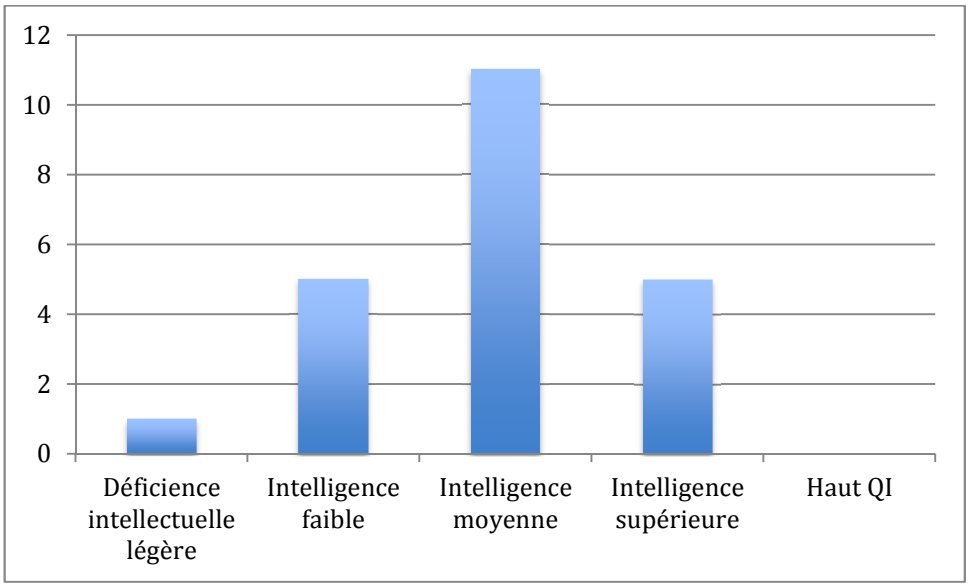
	Tout à fait en désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
1. J'ai une attitude réservée et prudente dans la vie.	1	2	3	4
2. J'ai des difficultés à contrôler mes impulsions.	1	2	3	4
3. Je recherche généralement des expériences et sensations nouvelles et excitantes.	1	2	3	4
4. Je préfère généralement mener les choses jusqu'au bout.	1	2	3	4
5. Ma manière de penser est d'habitude réfléchie et méticuleuse.	1	2	3	4
6. J'ai des difficultés à résister à mes envies (pour la nourriture, les cigarettes, etc.).	1	2	3	4
7. J'essayerais tout.	1	2	3	4
8. J'ai tendance à abandonner facilement.	1	2	3	4
9. Je ne suis pas de ces gens qui parlent sans réfléchir.	1	2	3	4
10. Je m'implique souvent dans des situations dont j'aimerais pouvoir me sortir par la suite.	1	2	3	4
11. J'aime les sports et les jeux dans lesquels on doit choisir son prochain mouvement très rapidement.	1	2	3	4
12. Je n'aime vraiment pas les tâches inachevées.	1	2	3	4
13. Je préfère m'interrompre et réfléchir avant d'agir.	1	2	3	4
14. Quand je ne me sens pas bien, je fais souvent des choses que je regrette ensuite, afin de me sentir mieux tout de suite.	1	2	3	4
15. Ça me plairait de faire du ski nautique.	1	2	3	4
16. Une fois que je commence quelque chose je déteste m'interrompre.	1	2	3	4
17. Je n'aime pas commencer un projet avant de savoir exactement comment procéder.	1	2	3	4
18. Parfois quand je ne me sens pas bien, je ne parviens pas à arrêter ce que je suis en train de faire même si cela me fait me sentir plus mal.	1	2	3	4
19. J'éprouve du plaisir à prendre des risques.	1	2	3	4
20. Je me concentre facilement.	1	2	3	4
21. J'aimerais faire du saut en parachute.	1	2	3	4

	Tout à fait en désaccord	Plutôt en désaccord	Plutôt d'accord	Tout à fait d'accord
22. J'achève ce que je commence.	1	2	3	4
23. J'ai tendance à valoriser et à suivre une approche rationnelle et « sensée » des choses.	1	2	3	4
24. Quand je suis contrarié(e), j'agis souvent sans réfléchir.	1	2	3	4
25. Je me réjouis des expériences et sensations nouvelles même si elles sont un peu effrayantes et non-conformistes.	1	2	3	4
26. Je m'organise de façon à ce que les choses soient faites à temps.	1	2	3	4
27. D'habitude je me décide après un raisonnement bien mûri.	1	2	3	4
28. Quand je me sens rejeté(e), je dis souvent des choses que je regrette ensuite.	1	2	3	4
29. J'aimerais apprendre à conduire un avion.	1	2	3	4
30. Je suis une personne productive qui termine toujours son travail.	1	2	3	4
31. Je suis une personne prudente.	1	2	3	4
32. C'est difficile pour moi de me retenir d'agir selon mes sentiments.	1	2	3	4
33. J'aime parfois faire des choses qui sont un petit peu effrayantes.	1	2	3	4
34. Une fois que je commence un projet, je le termine presque toujours.	1	2	3	4
35. Avant de m'impliquer dans une nouvelle situation, je préfère savoir ce que je dois en attendre.	1	2	3	4
36. J'aggrave souvent les choses parce que j'agis sans réfléchir quand je suis contrarié(e).	1	2	3	4
37. J'aimerais la sensation de skier très vite sur des pentes raides.	1	2	3	4
38. Il y a tant de petites tâches qui doivent être faites que parfois je les ignore simplement toutes.	1	2	3	4
39. D'habitude je réfléchis soigneusement avant de faire quoi que ce soit.	1	2	3	4
40. Avant de me décider, je considère tous les avantages et inconvénients.	1	2	3	4
41. Quand la discussion s'échauffe, je dis souvent des choses que je regrette ensuite.	1	2	3	4
42. J'aimerais aller faire de la plongée sous-marine.	1	2	3	4
43. Je suis toujours capable de maîtriser mes émotions.	1	2	3	4
44. J'aimerais conduire vite.	1	2	3	4
45. Parfois je fais des choses sur un coup de tête que je regrette par la suite.	1	2	3	4

3. WISC IV



3bis. Répartition des patients au fonction de leur quotient intellectuel



4. Y-BOCS

LISTE DES CATÉGORIES « OBSESSIONS-COMPULSIONS »
CHECK LIST DE YALE-BROWN (Hantouche, Lancrenon, Encéphale 1996)

Vous trouverez une liste des obsessions et des compulsions communément observées. Veuillez marquer en mettant une X dans la case correspondante à chaque item en précisant si le symptôme est présent actuellement (durant le dernier mois) (colonne A) **et/ou** a été présent dans le passé (colonne P).
Par exemple :

	P	A
1- Préoccupé à l'idée d'être malade à cause d'une contamination	X	X
2- Préoccupation liée aux maladies	X	
3- Préoccupation ou dégoût liés aux déchets		X

I- CATEGORIES MIXTES		
- PEURS DES CONTAMINATIONS ET DES MALADIES	P	A
1- Préoccupé à l'idée d'être malade à cause d'une contamination		
2- Préoccupation liée aux maladies		
3- Préoccupation ou dégoût liés aux déchets ou aux sécrétions corporelles (urine, selles, salive)		
4- Préoccupation excessive liée aux éléments contaminants dans l'environnement (amiante, radiations, déchets toxiques)		
5- Préoccupation liée à la saleté ou aux microbes		
6- Préoccupé à l'idée de communiquer une maladie aux autres		
7- Préoccupé simplement par le malaise ressenti à la suite d'une contamination		
8- Mesures excessives pour éviter ou supprimer le contact avec des éléments contaminants		
- COMPULSIONS DE LAVAGE - NETTOYAGE	P	A
9- Soins corporels ritualisés ou excessifs (douche, bains, brossage des dents)		
10- Lavages des mains ritualisé ou excessif		
11- Nettoyage d'objets appartenant à la maison ou non		
12- Autres mesures pour éviter ou supprimer le contact avec des éléments contaminants		
- OBSESSIONS PHOBIQUES		
13- Préoccupation liée aux substances ou résidus collants		
14- Préoccupation excessive à l'égard des animaux (insectes)		
15- Préoccupation excessive liée aux éléments touchant la maison (détergents, solvants)		
- OBSESSIONS SOMATIQUES	P	A
16- Préoccupation excessive liée à une partie du corps ou à son apparence		
17- Vérifications en rapport avec les obsessions somatiques		

II- CATEGORIES A DOMINANCE OBSESSIONNELLE		
- OBSESSIONS AGRESSIVES	P	A
18- Peur de blesser d'autres personnes par négligence (par exemple, provoquer ou subir un accident de la voie publique)		
19- Peur que quelque chose d'autre de terrible puisse arriver par sa faute (par exemple, le feu, un cambriolage)		
20- Peur de faire du mal aux autres		
21- Images de violence ou d'horreur		
22- Mesures excessives pour éviter (cochez avec X ce qui convient) • de se faire du mal _____ ; • de faire du mal aux autres _____ ; • des conséquences catastrophiques _____		
- PEURS DES CATASTROPHES	P	A
23- Peur de se faire du mal		
24- Vérifier que rien ne risque de faire du tort à soi-même		
25- Vérifier que rien ne risque de faire du tort aux autres		
26- Vérifier que rien de catastrophique n'est / ne va arrivé(er)		
- OBSESSIONS SEXUELLES	P	A
27- Pensées, images ou impulsions perverses ou interdites		
28- Comportement sexuel envers les autres		
29- Contenu ayant trait à l'homosexualité		
30- Contenu ayant trait à des enfants ou à l'inceste		
- OBSESSIONS RELIGIEUSES	P	A
31- Préoccupation liée aux sacrilèges ou aux blasphèmes		
32- Peur de laisser échapper des obscénités ou des insultes		
33- Préoccupation excessive liée au bien/mal, ou la moralité		
- OBSESSIONS IMPULSIVES	P	A
34- Peur d'agir sous une impulsion non voulue		
35- Peur de voler des choses		
- SUPERSTITIONS ET PENSEES MAGIQUES	P	A
36- Peurs superstitieuses		
37- Accompagnées d'une pensée magique (préoccupé qu'un malheur puisse toucher un être cher si des choses ne sont pas d'une manière bien précise)		
38- Attribution de significations spéciales aux couleurs		
39- Nombres porte bonheur ou malheur		
40- Comportements superstitieux		
41- Rituels mentaux (autres que vérifier ou compter)		
- OBSESSIONS PARASITES	P	A
42- Images parasites (neutres)		
43- Sons, mots, musiques parasites (dénués de sens)		

III- CATEGORIES A DOMINANCE COMPULSIVE		
- AMASSAGE	P	A
44- A distinguer des collections ou ceux ayant une valeur sentimentale ou monétaire, liée à une pulsion d'amasser		
45- Incapacité de jeter - perdre quelque chose de précieux		
46- lire soigneusement du courrier sans valeur, empiler les vieux journaux, trier les ordures, collecter des objets sans valeur...		
47- Besoins excessifs de faire des listes		
48- Comportements alimentaires ritualisés		
- VERIFICATIONS COMPULSIVES	P	A
49-Vérifier portes, serrures, cuisinière, appareils ménagers, frein...		
50- Vérifier l'absence d'erreur		
51- Relecture ou réécriture		
- ORDRE-SYMETRIE-COMPTAGE	P	A
52- Obsessions de symétrie – exactitude - ordre		
53- Compulsions de compter		
54- Compulsions d'ordre et de rangement		
- REPETITIONS COMPULSIVES	P	A
55- Arrachement répété des cheveux, cils, sourcils, poils		
56- Rituels impliquant un clignement d'yeux ou un regard fixe		
57- Besoin de toucher, tapoter ou frotter		
58- Répétition d'activités (sortir/entrer, se lever, s'asseoir...)		
- PRECISION - PERFECTIONISME	P	A
59- Peur de ne pas dire exactement ce qu'il faut		
60- Peur de dire certaines choses		
61- Besoin de savoir ou de se souvenir		
62- Peur de faire quelque chose d'autre qui met dans l'embarras		
63- Peur de perdre des choses		
64- Besoin de dire, de demander, de confesser		
- AUTO-MUTILATION REPETITIVE	P	A
65- Comportements d'automutilation répétitive		

IV- CATEGORIES DIVERSES		
- LENTEUR OBSESSIONNELLE-COMPULSIVE	P	A
66- Passer trop de temps pour terminer la toilette matinale		
67- Passer trop de temps pour s'habiller le matin		
68- Etre souvent en retard du fait d'être incapable de tout terminer à temps		
69- Etre souvent en retard au travail à cause d'une lenteur excessive		
70- Perdre beaucoup de temps pour plier et accrocher ses habits		
71- Suivre méticuleusement un ordre presque parfait pour des activités même banales		
- AUTRES TYPES D'OBSESSIONS OU DE COMPULSIONS	P	A
72-		
73-		

ECHELLE OBSESSIONS – COMPULSIONS DE YALE-BROWN (*YBOCS*)

OBSESSIONS		COMPULSIONS	
Temps passé aux obsessions 0- Nul, 0 heure/j 1- Un peu, <1 heure/j 2- Moyen, 1 à 3 heures/j 3- Important, 3 à 8 heures/j 4- Très important + de 8 heures/j	☐	**Temps passé aux rituels** 0- Nul, 0 heure/j 1- Un peu, <1 heure/j 2- Moyen, 1 à 3 heures/j 3- Important, 3 à 8 heures/j 4- Très important + de 8 heures/j	☐
Gêne liée aux obsessions 0- Nulle 1- Minime 2- Moyenne 3- Importante 4- Très importante	☐	**Gêne liée aux rituels** 0- Nulle 1- Minime 2- Moyenne 3- Importante 4- Très importante	☐
Angoisse associée aux obsessions 0- Nulle 1- Minime 2- Moyenne 3- Importante 4- Très importante	☐	**Angoisse si on interrompt les rituels** 0- Nulle 1- Minime 2- Moyenne 3- Importante 4- Très importante	☐
Résistance 0- Résiste complètement 1- Résiste moyennement 2- Tendance à céder 3- Cède souvent 4- Cède totalement	☐	**Résistance aux rituels** 0- Résiste complètement 1- Résiste moyennement 2- Tendance à céder 3- Cède souvent 4- Cède totalement	☐
Contrôle sur les obsessions 0- Contrôle total 1- Beaucoup de contrôle 2- Contrôle moyen 3- Peu de contrôle 4- Aucun contrôle	☐	**Contrôle sur les rituels** 0- Contrôle total 1- Beaucoup de contrôle 2- Contrôle moyen 3- Peu de contrôle 4- Aucun contrôle	☐
Score OBSESSIONS	☐	**Score COMPULSIONS**	☐

SCORE TOTAL YBOCS YBOCS **OBSESSIONS + SCORE COMPULSIONS** ☐

- 0 à 7 : quelques symptômes TOC sans gravité
- 8 à 15 : TOC léger
- 16 à 23 : TOC d'intensité moyenne
- 24-31 : TOC sévère
- 32 à 40 : TOC extrême

Au-delà de 15 : nécessité de traiter

RESUME

Introduction : Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est une affection neurodéveloppementale rare associant des tics moteurs et phoniques à des manifestations neuropsychiatriques multiples, responsables d'une altération de la qualité de vie des patients. L'impulsivité semble intimement liée à la maladie et à l'émergence de ses comorbidités en partageant des substrats neuro-anatomiques et neurobiologiques communs.

Objectif : L'objectif de cette étude est d'évaluer la nature impulsive du syndrome de Gilles de la Tourette, motrice ou cognitive et sa contribution aux troubles.

Méthode : Dans une approche prospective, vingt-deux patients atteints d'un SGT ont bénéficié d'une évaluation clinique et neuropsychologique centrée sur l'étude de l'impulsivité motrice et cognitive respectivement à l'aide du CPT-II de Conners et de la Cambridge Gambling Task (CGT). Un groupe contrôle a été construit pour l'analyse de l'impulsivité cognitive.

Résultats : Un tiers de notre cohorte présente une impulsivité motrice. Le groupe des patients SGT présente une altération significative lors de la passation de la CGT concernant la qualité de réponse (p=0,0007), le temps de délibération (p=0,0002), l'ajustement au risque (p=0,05) et l'aversion au délai (p=0,001). Nous ne mettions pas en évidence de corrélation entre la sévérité de l'affection et l'impulsivité motrice. En revanche, il existe une corrélation significative entre le score YGTSS et le temps de délibération de la tâche cognitive (p=0,008).

Discussion : Il semble exister une impulsivité à la fois motrice et cognitive en lien avec une altération des fonctions inhibitrices d'une part et d'un déficit lors de la prise de décision en condition d'incertitude d'autre part chez les patients atteints d'un SGT. L'association entre sévérité de la maladie et impulsivité est retrouvée.

Mots clés : syndrome de Gilles de la Tourette, impulsivité, comorbidités, CPT-II, Cambridge Gambling Task

UNIVERSITE DE POITIERS

Faculté de Médecine et de

Pharmacie

SERMENT d'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'Hippocrate, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime. Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

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

RESUME

Introduction : Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est une affection neurodéveloppementale rare associant des tics moteurs et phoniques à des manifestations neuropsychiatriques multiples, responsables d'une altération de la qualité de vie des patients. L'impulsivité semble intimement liée à la maladie et à l'émergence de ses comorbidités en partageant des substrats neuro-anatomiques et neurobiologiques communs.

Objectif : L'objectif de cette étude est d'évaluer la nature impulsive du syndrome de Gilles de la Tourette, motrice ou cognitive et sa contribution aux troubles.

Méthode : Dans une approche prospective, vingt-deux patients atteints d'un SGT ont bénéficié d'une évaluation clinique et neuropsychologique centrée sur l'étude de l'impulsivité motrice et cognitive respectivement à l'aide du CPT-II de Conners et de la Cambridge Gambling Task (CGT). Un groupe contrôle a été construit pour l'analyse de l'impulsivité cognitive.

Résultats : Un tiers de notre cohorte présente une impulsivité motrice. Le groupe des patients SGT présente une altération significative lors de la passation de la CGT concernant la qualité de réponse (p=0,0007), le temps de délibération (p=0,0002), l'ajustement au risque (p=0,05) et l'aversion au délai (p=0,001). Nous ne mettions pas en évidence de corrélation entre la sévérité de l'affection et l'impulsivité motrice. En revanche, il existe une corrélation significative entre le score YGTSS et le temps de délibération de la tâche cognitive (p=0,008).

Discussion : Il semble exister une impulsivité à la fois motrice et cognitive en lien avec une altération des fonctions inhibitrices d'une part et d'un déficit lors de la prise de décision en condition d'incertitude d'autre part chez les patients atteints d'un SGT. L'association entre sévérité de la maladie et impulsivité est retrouvée.

Mots clés : syndrome de Gilles de la Tourette, impulsivité, comorbidités, CPT-II, Cambridge Gambling Task