

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL

PROFIL CLINIQUE ASSOCIÉ AU SYNDROME  
DE GILLES DE LA TOURETTE PRÉCOCE

ESSAI

PRÉSENTÉ COMME EXIGENCE PARTIELLE  
DU DOCTORAT EN PSYCHOLOGIE

PAR

ROULA DAGHFAL

JUILLET 2014

UNIVERSITÉ DU QUÉBEC À MONTRÉAL  
Service des bibliothèques

Avertissement

La diffusion de cet essai doctoral se fait dans le respect des droits de son auteur, qui a signé le formulaire *Autorisation de reproduire et de diffuser un travail de recherche de cycles supérieurs* (SDU-522 – Rév.01-2006). Cette autorisation stipule que «conformément à l'article 11 du Règlement no 8 des études de cycles supérieurs, [l'auteur] concède à l'Université du Québec à Montréal une licence non exclusive d'utilisation et de publication de la totalité ou d'une partie importante de [son] travail de recherche pour des fins pédagogiques et non commerciales. Plus précisément, [l'auteur] autorise l'Université du Québec à Montréal à reproduire, diffuser, prêter, distribuer ou vendre des copies de [son] travail de recherche à des fins non commerciales sur quelque support que ce soit, y compris l'Internet. Cette licence et cette autorisation n'entraînent pas une renonciation de [la] part [de l'auteur] à [ses] droits moraux ni à [ses] droits de propriété intellectuelle. Sauf entente contraire, [l'auteur] conserve la liberté de diffuser et de commercialiser ou non ce travail dont [il] possède un exemplaire.»

## REMERCIEMENTS

Me voilà maintenant rendue au bout du chemin, je m'arrête un moment et je jette un coup d'œil sur le long parcours que j'ai dû faire pour me rendre là : Avoir mon doctorat c'est mon rêve qui se réalise, mais seule, je n'aurai jamais pu le réaliser.

Je tiens tout d'abord à remercier sincèrement mon directeur de recherche Dr François Richer qui m'a accompagné tout au long de cette aventure, et qui, malgré ses charges académiques et professionnelles m'a consacré beaucoup du temps et a veillé à ce que je livre un travail de qualité. Sans lui, ce mémoire n'aurait jamais vu le jour.

A M. Jean Bégin, un remerciement spécial pour une personne spéciale qui était disponible en tout temps pour me guider dans la production des analyses statistiques, pour m'aider à trouver des solutions et avancer à chaque fois que j'ai rencontré un obstacle et pour répondre à mes questions et mes courriels. Je remercie aussi Dr. André Achim pour ses précieux conseils et ses commentaires constructifs qui ont été très utiles pour mon travail.

Je remercie la personne la plus importante de ma vie, c'est bien mon époux Simon Abou-Antoun, sans lui je ne serais pas rendu là. Il m'a poussé à donner le meilleur de moi. Je lui avoue ma gratitude pour le support financier complet et inconditionnel. Je le remercie pour son amour et son apport dans l'accomplissement de mon doctorat. Non seulement lui remercier mais lui dédier mon succès et ma joie d'accomplissement. Obtenir mon doctorat fut autant mon rêve que son rêve.

Je tiens à exprimer ma reconnaissance envers ma sœur Reine Daghfal qui était toujours là pour m'épauler, m'encourager, m'offrir son soutien moral et affectif et me donner confiance en moi-même.

J'aimerais finalement remercier mes parents qui, de l'autre bout du monde, ont toujours cru en moi et m'ont encouragé tout au long de mes études.

## TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES TABLEAUX.....	iv
LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	v
RÉSUMÉ .....	vi
CHAPITRE I	
CONTEXTE THÉORIQUE.....	1
1.1 Les troubles associés .....	3
1.2 Pathogénèse et mécanismes cérébraux.....	7
1.3 Objectifs de l'étude.....	9
CHAPITRE II	
MÉTHODOLOGIE.....	12
CHAPITRE III	
RÉSULTATS .....	14
3.1 Caractéristiques du SGT précoce.....	15
3.2 Covariables.....	16
3.3 Symptômes parentaux.....	17
CHAPITRE IV	
DISCUSSION .....	19
4.1 Précocité et vocalisations .....	20
4.2 Précocité et comportement.....	22
4.3 SGT versus TTC .....	23
4.4 Symptômes parentaux.....	24
4.5 Limites et directions futures.....	25
4.6 Portée clinique.....	26

APPENDICE A	
MODÈLE DE LA PATHOGÉNÈSE DU SGT ADAPTÉ DE LECKMAN.....	28
RÉFÉRENCES.....	29

## LISTE DES TABLEAUX

Tableau		Page
3.1	Données démographiques et cliniques.....	16
3.2	Données cliniques concernant les mères.....	17
3.3	Données cliniques concernant les pères.....	18

## LISTE DES ABRÉVIATIONS

SGT	Syndrome de Gilles de la Tourette
APA	American Psychiatric Association
TOC	Trouble obsessionnel-compulsif
TDAH	Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité
TOP	Trouble oppositionnel avec provocation
TTC	Trouble de tics chroniques
TTCm	Trouble tic moteur chronique
TTCv	Trouble tic vocal chronique
YBOCS	Yale Brown Obsessive-Compulsive Scale
Y-GTSS	Yale Global Tic Severity Scale



## RÉSUMÉ

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par la présence de tics moteurs et vocaux auquel s'associent souvent des symptômes cognitifs et comportementaux. L'apparition de tics cliniquement significatifs du SGT est souvent entre 4 et 7 ans, mais les tics peuvent apparaître plus tôt chez certains patients, suggérant que le processus physiopathologique du SGT pourrait interagir avec le développement précoce. Ce projet a pour objectif d'examiner la possibilité qu'une apparition précoce du SGT soit associée à un profil de symptômes différent de celui associé à un début plus tardif des tics. Les données cliniques de participants atteints de SGT âgés de 6 à 16 ans ont été examinées pour comparer les symptômes des enfants ayant montré des tics avant 4 ans à ceux d'enfants ayant commencé à montrer des tics après 6 ans. Les participants ont été évalués par des professionnels à l'aide d'entrevues semi-structurées examinant les tics moteurs et verbaux, les symptômes obsessifs-compulsifs, le trouble déficitaire d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, le trouble oppositionnel et les crises de colère. Comparé à l'autre groupe, le groupe de tics précoces a montré un niveau de sévérité plus élevé de tics vocaux, d'opposition et d'anxiété, ainsi qu'une fréquence plus élevée de bégaiement. Ces résultats confirment l'intérêt d'étudier le SGT précoce comme un phénotype distinct dans le SGT.

Mots clés : Syndrome de Gilles de la Tourette, âge d'apparition précoce du syndrome, profil clinique, tics vocaux et moteurs, troubles associés, symptômes obsessifs-compulsifs, TDAH, troubles de l'humeur, troubles anxieux, trouble oppositionnel.

## CHAPITRE I

### CONTEXTE THÉORIQUE

Le syndrome de Gilles de la Tourette (SGT) est un trouble neurodéveloppemental caractérisé par la présence de tics moteurs et vocaux chroniques souvent accompagnés de symptômes comportementaux. Les tics sont des manifestations motrices ou sonores, involontaires, soudaines, rapides, stéréotypées, non rythmiques et répétitives. Les tics apparaissent généralement entre 4 et 6 ans (Bloch & Leckman, 2009), mais dans certains cas, ils apparaissent avant 4 ans et on connaît peu les caractéristiques spécifiques du SGT précoce. Cette étude vise à explorer les caractéristiques cliniques du SGT précoce pour mieux comprendre les variations phénotypiques dans ce trouble.

Selon le manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-IV-TR), les critères diagnostiques du SGT sont la présence de tics moteurs multiples associés à au moins un tic vocal qui se manifestent plusieurs fois dans la journée depuis plus d'un an (APA, 2003). Dans les cas où on n'observe que des tics moteurs ou vocaux, on parle de trouble de tics chroniques (TTC). Plusieurs études montrent une similarité entre le TTC et le SGT du point de vue des comorbidités, ainsi que des troubles neuropsychologiques et psychosociaux (Shapiro & Shapiro, 1982; Spencer *et al.*, 1995), ce qui suggère que le TTC est une forme moins sévère du SGT. Certaines données suggèrent que le SGT apparaît plus tôt que le TTC (Khalifa & Von Knorring, 2005), ce qui suggère une corrélation négative entre l'âge d'apparition et la sévérité du syndrome. Cependant, aucune étude n'a examiné directement le lien entre l'âge d'apparition du SGT ou du TTC et la sévérité des tics.

La prévalence des troubles de tics chroniques (SGT ou TTC) a été estimée entre 1% et 3% des enfants d'âge scolaire (Horsne *et al.*, 2001) mais de 10% à 24% des enfants montreraient des tics transitoires de quelques semaines à quelques mois (Snider *et al.*, 2002). Le SGT est rapporté sans distinction dans diverses communautés ethniques, mais il est de trois à cinq fois plus fréquent chez les garçons que chez les filles (Knight *et al.*, 2012; Roberston *et al.*, 2009). Le diagnostic est fait en fonction de l'histoire médicale et comportementale de la personne, ainsi que par des observations cliniques, car il n'y a pas de marqueur biologique pour le diagnostiquer.

Les tics surviennent souvent par bouffées et montrent de grandes fluctuations temporelles avec des périodes d'exacerbation et d'atténuation de durée variable (Leckman *et al.*, 1999). Ils atteignent généralement leur sévérité maximale entre 10 et 12 ans, et s'atténuent significativement entre 12 et 25 ans chez la grande majorité des patients (Bloch & Leckman, 2009). Les facteurs prédisant la persistance des tics ne sont pas encore connus. Les facteurs responsables de la réduction de la sévérité des tics à partir de 10 ans sont aussi inconnus même si des hypothèses liés aux hormones sexuelles ont été examinées.

Les tics peuvent être identifiés comme simples ou complexes selon qu'il y a contraction d'un seul groupe de muscles (p.ex., clignements des yeux, mouvements de la tête ou de l'épaule) ou de plusieurs groupes musculaires (Cohen *et al.*, 1988; Comings, 1990). Sont aussi considérés comme tics complexes, certains comportements stéréotypés et involontaires comme la copropraxie (des gestes à connotation vulgaire, sexuelle ou obscène) ou l'échopraxie (imitation spontanée des mouvements des autres). Les tics vocaux simples réfèrent à des sons sans signification tels que les raclements de la gorge, les reniflements, et les gazouillis, tandis que les tics vocaux complexes impliquent souvent des anomalies du langage tels que l'écholalie (répétition des mots ou vocalisations des autres), la palilalie (répétition de ses propres sons ou mots), ou la coprolalie (expression soudaine et

involontaire de mots ou phrases socialement inacceptables). Les premiers tics qui apparaissent sont en grande majorité des tics moteurs du visage ou de la tête, tels que les clignements des yeux ou les mouvements de la bouche (Evans *et al.*, 1996; Khalifa & Von Knorring, 2005). Les premiers tics vocaux sont très souvent des bruits de gorge ou de langue, des reniflements et des toussotements. Les tics complexes eux, sont plus rares et plus tardifs dans l'évolution du trouble (Evans *et al.*, 1996).

La nature, la fréquence, et l'intensité des tics peuvent varier considérablement entre les individus et d'une situation à l'autre (Leckman *et al.*, 1999; O'Connor *et al.*, 2009). Les situations stressantes ont tendance à aggraver les tics (Robertson *et al.*, 2002) tandis que la relaxation, l'activité physique ou la concentration peuvent les atténuer (Robertson *et al.*, 2002; Albin & Mink, 2006). Les activités à risque de déclencher des tics sont souvent vécues comme ennuyeuses, peu satisfaisantes, aversives, tendues, ou inconfortables (O'Connor *et al.*, 2003). Les tics sont souvent précédés d'une sensation localisée sur le corps ou d'un sentiment d'inconfort qui peut être soulagé par leur production (Kwak *et al.*, 2003). Les tics peuvent être inhibés pendant un certain temps ce qui peut donner l'impression qu'ils sont produits de façon semi-volontaire (Chouinard & Richer, 2005). Les patients peuvent aussi développer de nouveaux tics suite à des événements (ex: un rhume) ou suite à l'exposition aux tics d'autres personnes et ils sont sensibles à la suggestion parce qu'ils peuvent réapparaître quand on en parle (Leckman, 2003).

### 1.1 Les troubles associés

L'une des particularités du SGT et du TTC est la fréquence et la variété des comorbidités qui peuvent apparaître en plus des tics. On estime que seulement 8 à 12% des personnes atteintes de SGT ne montrent aucune comorbidité comportementale (Freeman, 2000; Khalifa & Von Knorring 2005). Les comorbidités

les plus fréquentes sont le trouble du déficit d'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), le trouble obsessionnel-compulsif (TOC), les troubles de l'humeur, les troubles anxieux et les troubles du comportement externalisés (opposition, trouble de conduites, crises de colère). Les tics sévères peuvent avoir des répercussions sur la confiance en soi et l'isolement social, mais la qualité de vie et l'adaptation sociale chez les personnes atteintes de SGT sont plus liées à la présence des comorbidités comportementales qu'à la sévérité des tics (Bernard *et al.*, 2003). Même pendant la période d'atténuation des tics de 12 à 25 ans, la prévalence des comorbidités reste plus élevée que dans la population générale (Bloch & Leckman, 2009).

#### 1.1.1 Trouble obsessionnel-compulsif (TOC)

Les personnes souffrant d'un SGT présentent souvent des symptômes obsessionnels compulsifs (SOC) ou, moins fréquemment, un trouble obsessionnel-compulsif (TOC) (Leckman *et al.*, 1999). On estime la prévalence des SOC entre 11 et 80% selon les études (Robertson, 2000; Gaze *et al.*, 2006). La symptomatologie TOC semble différente selon qu'elle se présente seule ou qu'elle accompagne un SGT. Le TOC associé au SGT est davantage caractérisé par des symptômes d'agressivité, un besoin de symétrie et une tendance à toucher, compter, fixer et vérifier, alors qu'on retrouve moins de préoccupations par rapport à la propreté et moins de rituels de lavage associés au SGT en comparaison avec le TOC non associé au SGT (Léonard *et al.*, 1992; George *et al.*, 1993; Holzer *et al.*, 1994). Le TOC associé à une histoire familiale ou personnelle de tics semble aussi moins centré sur la réduction de l'anxiété ou des appréhensions et plus sur l'envie irrésistible (comme les tics complexes) que le TOC sans SGT (O'Connor, 2001; Mansueto & Keuler, 2005). Des recherches suggèrent que le SGT et le TOC sont liés génétiquement (Pauls *et al.*, 1986; O'Rourke *et al.*, 2009). Il y a également plusieurs similarités entre les tics et les comportements compulsifs et il est souvent difficile de distinguer un tic complexe

d'une compulsion (O'Connor & Robillard, 1996, Albin & Mink, 2006 ; Cavanna *et al.*, 2009).

### 1.1.2 Trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH)

Le TDAH est un trouble hétérogène caractérisé par des symptômes d'inattention accompagnés ou non de symptômes d'hyperactivité-impulsivité. La prévalence du TDAH chez les enfants est estimée entre 2 et 12 % selon les régions (Faraone *et al.*, 2003; Polanczyk *et al.*, 2007) et chez l'adulte d'environ 4% (Kessler *et al.*, 2006). Le TDAH est souvent considéré comme la comorbidité la plus fréquente du SGT (Freeman *et al.*, 2000; Robertson, 2006, 2012). D'ailleurs, seulement environ 13% des enfants SGT présentent des comorbidités qui n'incluent pas le TDAH. On estime sa prévalence entre 50 à 90% des enfants SGT (Freeman *et al.*, 2000; Khalifa & Von Knorring, 2005; Denckla, 2006; Roessner *et al.*, 2007).

On retrouve chez les sujets atteints de SGT avec TDAH plus de difficultés au plan neuropsychologique, académique et social que l'on n'en retrouve chez les sujets atteints du SGT sans TDAH (Sukhodolsky *et al.*, 2003; Chouinard & Richer, 2005; Denckla, 2006). Au niveau social, les jeunes atteints du SGT manifestent plus de problèmes d'anxiété, de dépression, de plaintes somatiques et de rejet que leurs pairs sans SGT, mais l'ajout du TDAH vient souvent exacerber la situation par la présence d'impulsivité, d'excitabilité, de distractibilité, de désorganisation et de difficultés d'adaptation sociale (Mannuzza *et al.*, 1998; Carter *et al.*, 2000; Cavanna *et al.*, 2009). Sur le plan scolaire, les symptômes de TDAH contribuent aux troubles du comportement et aux difficultés académiques des enfants avec SGT (Singer *et al.*, 1995). Les enfants qui ont un SGT combiné au TDAH présentent souvent des difficultés dans les domaines du langage écrit, de la lecture et des mathématiques (Denckla, 2006; Leclerc *et al.*, 2008). Les enfants atteints du SGT avec TDAH

montrent des atteintes plus importantes des fonctions exécutives ainsi que des faiblesses dans les tâches d'attention (Charmon *et al.*, 2003; Gaze *et al.*, 2006).

### 1.1.3 Opposition et colères

Le trouble oppositionnel avec provocation (TOP) est caractérisé par un ensemble de comportements négatifs, provocateurs, désobéissants et hostiles envers les figures d'autorité. Le TOP débute souvent avant 5 ans et on estime sa prévalence entre 2.6 et 15% avec une prépondérance chez les garçons surtout avant l'adolescence (Nock *et al.*, 2007). Le TOP est prédictif des troubles de comportement externalisants et internalisants observés plus tard et est souvent considéré comme un baromètre de la probabilité de développer des psychopathologies (Boylan *et al.*, 2007; Stringaris & Goodman, 2009). Il est fréquent chez les enfants atteints du SGT et souvent associé au TDAH (Robertson, 2003). Les enfants atteints d'un SGT et d'un TOP présentent significativement plus de problèmes sociaux, d'agressivité et de délinquance que ceux qui ne montrent pas de TOP (Ghanizadeh & Mosallaei, 2009). Les crises de colère soudaines et démesurées sont aussi fréquemment observées chez les patients atteints du SGT et apparaissent souvent durant la petite enfance (Budman *et al.*, 1998). Ces troubles du comportement peuvent affecter l'estime de soi et avoir un impact majeur sur les relations sociales (Thibert *et al.*, 1995; De Lange & Olivier, 2004; Budman *et al.*, 2000; Budman, 2006). Le TOP et les crises de colère sont souvent considérés comme des signes précoces de difficultés de régulation émotionnelle dans le SGT.

### 1.1.4 Anxiété et dépression

Les personnes atteintes du SGT présentent souvent des troubles anxieux qui peuvent aggraver les tics et amplifier les difficultés vécues (Scahill *et al.*, 2007). Le SGT peut

être une condition très stressante surtout lorsque les symptômes sont modérés ou sévères à cause de la stigmatisation liée aux tics et autres symptômes (Bruggeman *et al.*, 2001; Margolese *et al.*, 2002; Robertson, 2006). De plus, le jeune atteint de SGT se sent différent, ce qui pénalise son intégration parmi ses pairs et peut affecter ses relations sociales. La méconnaissance du SGT de la part de l'entourage social contribue aussi à l'anxiété chez les jeunes atteints de ce syndrome ce qui se traduit par la difficulté de se faire accepter par les autres et de vivre des relations sociales harmonieuses (Dykens *et al.*, 1999). A l'école, il lui arrive souvent d'être maltraité ou d'être l'objet de moquerie ce qui peut affecter sa qualité de vie, son estime de soi et conduire à l'isolement et à la dépression (Zinner *et al.*, 2012). On retrouve souvent de la phobie sociale mais aussi des phobies simples chez les enfants atteints du SGT et ces symptômes sont souvent présents avant 5 ans (Coffey *et al.*, 2000; Robertson, 2003). Le SGT est aussi associé à une prévalence accrue de dépression majeure (Berthier, *et al.*, 1998; Robertson, 2003, 2006; Cohen *et al.*, 2008).

## 1.2 Pathogénèse et mécanismes cérébraux

L'étiologie du SGT est encore mal connue. Le modèle préliminaire de Leckman (2003) (appendice A) sur la pathogénèse du SGT postule que le syndrome est dû à des interactions réciproques entre des facteurs génétiques et environnementaux. Ces interactions influencent l'expression de la maladie et seraient responsables de la variabilité importante du phénotype du SGT ainsi que des fluctuations temporelles dans les symptômes.

Plusieurs études ont confirmé la présence d'une composante génétique importante dans le SGT. Les études des familles des personnes atteintes du SGT suggèrent une transmission autosomique dominante avec haute pénétrance; une personne atteinte ayant un risque d'environ 50% de transmettre un trouble de tics chroniques dont le type et la sévérité peuvent varier d'une génération à l'autre (Eapen *et al.*, 1993;



O'Rourke *et al.*, 2009). Jusqu'à maintenant, aucun gène majeur de vulnérabilité n'a été identifié pour le SGT.

Les études sur les jumeaux ont démontré une transmission de la pathologie du SGT dans une proportion de 53 à 56% chez les monozygotes et de 8% chez les jumeaux dizygotes. Cependant, le fait que seulement la moitié des jumeaux monozygotes soient concordants indique que des facteurs non génétiques affectent l'expression du SGT (Price *et al.*, 1985; Hyde *et al.*, 1992). Certains auteurs ont suggéré que le SGT a une étiologie multifactorielle où, la susceptibilité génétique interagit entre autres avec des évènements prénataux et périnataux affectant le développement cérébral (Leckman, 2003). Des études ont suggéré que le stress et les complications durant la grossesse, les nausées ou les vomissements sévères du premier trimestre et le faible poids à la naissance affectent l'apparition et le niveau de sévérité des tics (Hoekstra *et al.*, 2013). En plus, le tabagisme maternel pourrait être un facteur de risque pour le développement du trouble (Motlagh *et al.*, 2010).

Il n'existe pour l'instant aucun marqueur cérébral pour diagnostiquer le SGT. Les bases cérébrales du SGT sont encore peu connues. Cependant, deux hypothèses physiopathologiques prédominent actuellement. D'une part, l'hypothèse d'une hyperactivation dopaminergique sous-corticale trouve des arguments dans l'efficacité thérapeutique des agents anti-dopaminergiques sur les tics. Les neuroleptiques bloquent les récepteurs de la dopamine et diminuent ainsi les afflux dopaminergiques dirigés vers les ganglions de la base. Des essais cliniques contrôlés ont démontré que les neuroleptiques comme le rispéridone et le pimozide réduisent de 32 à 36% la fréquence et sévérité des tics (Gilbert *et al.*, 2000; Dion *et al.*, 2002; Scahill *et al.*, 2003). Les agonistes adrénergiques  $\alpha_2$  (clonidine et guanfacine) ont aussi montré une efficacité significative dans la réduction des tics (Waldon *et al.*, 2013).

D'autre part, plusieurs données suggèrent une implication des ganglions de base dans le SGT. Les ganglions de la base font partie des circuits de régulation des fonctions sensorimotrices, cognitives et émotives. Les enfants atteints de SGT montrent souvent des volumes réduits du noyau caudé (Gerard & Peterson, 2003) et des lésions des ganglions de la base et du cortex orbitofrontal peuvent provoquer des symptômes du SGT (Demirkol *et al.*, 1999; McAbee *et al.*, 1999). On a aussi documenté des réductions de liaison des récepteurs inhibiteurs GABA<sub>A</sub> dans les ganglions de la base chez les personnes atteintes du SGT (Lerner *et al.*, 2012). Cependant, on ne peut encore déterminer si les anomalies cérébrales observées dans le SGT sont des pathologies causales ou des effets cérébraux de l'expression des symptômes du SGT ou encore des changements compensatoires liés aux efforts de contrôle des symptômes par la personne atteinte. Certains travaux suggèrent que la suppression des tics modifierait l'activité dans les ganglions de la base (Peterson *et al.*, 1998).

Plusieurs soutiennent l'hypothèse d'une anomalie des mécanismes de sélection des programmes moteurs dans les ganglions de la base. Certaines études ont documenté des anomalies fonctionnelles dans ces structures lors de tâches de contrôle volontaire des actions (Eichele & Plessen, 2013). En condition physiologique, quand un mouvement désiré va débiter, un mécanisme de sélection favoriserait le programme moteur approprié en freinant les programmes non désirés au niveau des ganglions de la base. Selon cette hypothèse, certains programmes moteurs non désirés ne seraient plus inhibés adéquatement dans le SGT, ce qui provoquerait des tics et autres comportements répétitifs (Mink, 2001; Albin & Mink, 2006).

### 1.3 Objectifs de l'étude

En résumé, le SGT réunit une grande variété de phénotypes où les tics, les compulsions et les autres symptômes se présentent avec un degré de sévérité variable.

Une meilleure compréhension des facteurs qui influencent cette variabilité phénotypique permettrait de mieux comprendre le SGT. L'apparition de tics cliniquement significatifs du SGT est généralement entre 4 et 8 ans, mais les tics peuvent apparaître plus tôt chez certains patients. Certains travaux suggèrent que les formes plus sévères du SGT débutent souvent plus tôt que les formes moins sévères (Khalifa & Von Knorring, 2005), mais il n'y a pas eu jusqu'à maintenant d'études sur les caractéristiques spécifiques du SGT précoce. Notre étude vise à vérifier si le SGT débutant de façon précoce est associé à un phénotype distinct. Dans le TOC, un début précoce est associé à une sévérité plus grande et un phénotype caractérisé par plus de tics, une plus grande proportion de mâles et une plus grande histoire familiale (Fontennelle *et al.*, 2003; Taylor, 2011). Le SGT à début précoce (avant 4 ans) pourrait aussi représenter un phénotype distinct. Le SGT précoce pourrait être caractérisée par une plus grande sévérité des tics ou des autres symptômes.

La petite enfance est caractérisée par un développement cérébral très important et un développement important des fonctions cérébrales dont le langage, la motricité ainsi que les fonctions cognitives et émotives (De Graaf-Peters & Hadders-Algra, 2006; Petanjek *et al.*, 2011). En outre, durant cette période, on assiste à un développement important des fonctions de contrôle cognitif des émotions et de l'attention (Kochanska & Knaack, 2003; Jones *et al.*, 2003). Le SGT précoce pourrait affecter le développement de ces fonctions et augmenter la probabilité de problèmes de régulation de l'attention et des émotions. Plus spécifiquement, la petite enfance est aussi associée à l'apparition de plusieurs troubles neurodéveloppementaux liés au SGT comme l'opposition et le TDAH. Chez les personnes montrant un SGT précoce, les processus physiopathologiques du SGT pourraient amplifier l'effet des susceptibilités à développer ces comorbidités et ainsi augmenter leur sévérité et leur probabilité d'atteindre un seuil cliniquement significatif.

Nous examinerons si les tics précoces sont associés à une plus grande sévérité des tics et des symptômes comportementaux dans le SGT et le TTC. Nous comparerons les symptômes d'enfants atteints de SGT/TTC qui ont eu un début précoce des tics (avant 4 ans) à ceux d'enfants ayant eu un début des tics plus tardif. Nous posons l'hypothèse qu'un début des tics avant 4 ans sera associé à une sévérité maximale des tics plus élevée et une probabilité plus grande des comorbidités apparaissant souvent avant 4 ans soit le TDAH et le TOP. De plus, comme certaines études ont rapporté un début plus précoce du SGT dans les cas où il y a une histoire familiale de tics (Freeman, 2000) ou une transmission maternelle du SGT (Eapen *et al.*, 1997), on examinera aussi les associations entre le SGT précoce et les symptômes parentaux.

## CHAPITRE II

### MÉTHODOLOGIE

Les données ont été obtenues dans une étude génétique et clinique sur des enfants atteints de SGT et leurs parents entre 2000 et 2008. Les familles ont été recrutées à la Clinique Tourette de l'Hôpital Sainte-Justine. Cette étude a été menée par une équipe multidisciplinaire dirigée par les Drs. Guy Rouleau et Sylvain Chouinard et a été approuvée par les comités d'éthique de l'hôpital Ste-Justine et du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM). Les participants (ainsi qu'un parent pour les moins de 14 ans) ont tous donné leur consentement libre et éclairé écrit et révoquant après l'explication des buts et procédures de la recherche. Tous les participants avaient quatre arrière grands parents d'origine canadienne française parce que le but de l'étude génétique était de trouver un effet fondateur. Les critères d'exclusion des participants de cette étude comprenaient : a) l'incapacité de donner un consentement libre et éclairé, b) la présence d'un trouble psychotique (comme la schizophrénie), ou c) d'un trouble envahissant du développement, d) la présence de tics ayant une cause autre que le SGT, en particulier des antécédents de traumatismes crâniens ou d'un autre trouble neurologique.

Les parents ont d'abord rempli des questionnaires incluant le Conners Parent Rating Scale (CPRS-L; Conners, 2003), et d'autres sur l'histoire obstétricale, développementale, médicale, psychosociale et scolaire de tous les membres de leurs familles, parents et enfants. Les professionnels ont demandé aux parents de prendre en considération le comportement de l'enfant sans prise de médicaments.

Les participants ont ensuite été évalués par des professionnels (neurologues, neuropsychologues et psychiatres) ayant de l'expérience avec la clientèle SGT à

l'aide d'entrevues semi-structurées examinant les tics moteurs et verbaux selon le Yale Global Tic Severity Scale (YGTSS; Leckman *et al.*, 1989), les symptômes obsessionnels-compulsifs selon le Yale-Brown Obsessive-Compulsive Scale (Y-BOCS; Goodman *et al.*, 1989), le TDAH (Critères DSM-IV; APA, 2000), les symptômes oppositionnels (Critères DSM-IV; APA, 2000) et les crises de colère qui ont été évaluées selon les critères du DSM-IV pour le trouble explosif intermittent (TEI) sans considération du critère C (les épisodes agressifs ne sont pas mieux expliqués par un autre trouble mental et ne sont pas dus aux effets physiologiques directs d'une substance ou d'une affection médicale générale) (Budman *et al.*, 2003). Durant les entrevues, les professionnels ont revu les questionnaires remplis avec les parents pour s'assurer de l'exactitude des réponses fournies.

L'échantillon pour cette étude était composé de 320 enfants âgés entre 6 et 16 ans (Moyenne = 10.5 ans (E.T. = 2.4 ans)) ayant un diagnostic de SGT (N = 288) ou TTC (N = 32) selon les critères du Tourette Syndrome Classification Study Group (1993).

Des corrélations de Pearson ont d'abord été effectuées pour vérifier la présence d'associations significatives entre l'âge de début des tics et les symptômes sur tout l'échantillon. Pour examiner les différences liées à l'apparition précoce des tics, on a ensuite sélectionné deux groupes de participants de l'échantillon initial: Un groupe dont l'âge d'apparition des tics était inférieur à 4 ans (Tics précoces, N = 58 enfants) et un groupe dont l'âge d'apparition des tics était entre 6 et 10 ans (Tics non-précoces, N = 124 enfants). Les deux groupes ont été comparés sur les variables quantitatives à l'aide du *test t* et sur les variables catégorielles à l'aide du test de chi carré.

### CHAPITRE III

#### RÉSULTATS

Le tableau 3.1 résume les données cliniques et démographiques des participants. Le TDAH a été diagnostiqué chez 53% des participants et les symptômes obsessifs-compulsifs (score au Y-BOCS > 8) ont été diagnostiqués chez 51% des enfants. Ces taux de comorbidités correspondent à ceux généralement obtenus dans des échantillons cliniques d'enfants atteints du SGT dans les cliniques spécialisées. L'âge moyen d'apparition des tics était de 5.4 ans (0.5 à 15 ans). L'âge d'apparition des tics était significativement corrélé à l'anxiété ( $r(174) = -.183, p = .016$ ), l'opposition ( $r(175) = -.202, p = .007$ ), le bégaiement ( $r(287) = -.171, p = .004$ ) et la pire sévérité des tics vocaux ( $r(196) = -.176, p = .014$ ), mais pas à la pire sévérité des tics moteurs ( $r(282) = -.091, p = .128$ ), au score au YBOCS ( $r(262) = -.083, p = .183$ ) ou au TDAH ( $r(269) = -.088, p = .152$ ). La pire sévérité des tics vocaux était significativement corrélée à la pire sévérité des tics moteurs ( $r(192) = .51, p < .001$ ), et à l'opposition ( $r(91) = .34, p = .001$ ). La pire sévérité des tics moteurs était significativement corrélée au score au YBOCS ( $r(255) = .20, p = .001$ ). Puisque certains symptômes comme les obsessions apparaissent souvent plus tard que 6 ans, nous avons aussi examiné les corrélations précédentes chez un sous-échantillon d'enfants âgés entre 9 et 16 ans ( $N = 247$ ) et le profil de corrélations était similaire à ce qui a été décrit précédemment.

### 3.1 Caractéristiques du SGT précoce

Les deux groupes ne différaient pas quant à la consommation de médicaments (chi-carré (1) = .418,  $p = .51$ ) ni quant à la distribution garçons-filles (chi-carré (1) = .14,  $p = .71$ ), mais le groupe de tics précoces était significativement plus jeune (9,6 ans, ET = 2,6 ans) que le groupe de tics non-précoces (11,3 ans, ET = 1,9 an) ( $t(180) = -4.70$ ,  $p < .0001$ ).

Comparé au groupe de tics non-précoces le groupe de tics précoces montrait un score plus élevé d'opposition ( $t(102) = 3.01$ ,  $p = .003$ ) et d'anxiété ( $t(101) = 3.75$ ,  $p < .001$ ). Le groupe précoce a aussi montré une plus grande sévérité maximale des tics vocaux ( $t(120) = 2.39$ ,  $p = .019$ ), plus de bégaiement (chi-carré (1) = 10.4,  $p = .001$ ), et plus d'écholalie (chi-carré (1) = 3.48,  $p = .045$ ). Les analyses ne montrent aucune différence significative entre les deux groupes pour les autres symptômes.

Pour comparer nos résultats à ceux d'études précédentes, on a aussi comparé les patients atteints de TTC ( $n = 32$ ) aux patients atteints de SGT ( $n = 288$ ) sur les mêmes mesures. On a trouvé que les patients atteints de SGT montraient une sévérité des tics moteurs plus élevée que les patients atteints de TTC ( $t(309) = -4.95$ ,  $p < .001$ ) mais n'étaient pas significativement différents quant à l'âge d'apparition des tics ( $t(285) = .538$ ,  $p = .59$ ) ou aucune autre mesure. Cette absence de différences entre les groupes SGT et TTC est peut-être due en partie au petit nombre de personnes ayant un TTC.



Tableau 3.1

Données démographiques et cliniques des enfants dans les deux groupes. Les écarts-types sont entre parenthèses.

Mesure	Tics Précoces	Tics Non-précoces	p
Nombre de participants	58	124	
Age moyen	9.6 (2.6)	11.3 (1.9)	.0001
% Garçons	84.5	82.3	.71
Score d'opposition	14.9 (7.4)	10.6 (6.2)	.003
Score d'anxiété	9.8 (6.5)	5.52 (4.7)	.001
Score au YBOCS	12.1 (9.1)	10.9 (8.8)	.42
Sévérité - tics vocaux	3.3 (1.5)	2.6 (1.4)	.019
Sévérité - tics moteurs	3.6 (1.2)	3.3 (1.2)	.204
% Coprolalie	24	14	.11
% Echopraxie	17	10	.14
% Echolalie	45	31	.045
% Palilalie	10	13	.62
% Bégaiement	19	4	.001
% TDAH	71.7	68.7	.69
% Crises de colères	68.5	54.2	.07

### 3.2 Covariables

Les analyses ne montrent pas de corrélations significatives entre l'âge de l'enfant au moment de l'évaluation et l'opposition ou la sévérité des tics vocaux mais l'âge corrélait significativement avec l'anxiété ( $r = -.183$ ,  $p = .016$ ). Cette corrélation est prévisible vu le plus grand nombre de symptômes phobiques chez les jeunes enfants. Pour vérifier l'influence de l'âge à l'évaluation sur la différence de score d'anxiété entre les deux groupes, on a réexaminé la différence de groupe avec une ANCOVA

prenant en compte la covariable de l'âge à l'évaluation et la différence était encore significative ( $F(2, 102) = 6.2, p = .003$ ).

### 3.3 Symptômes parentaux

Des analyses ont été effectuées pour vérifier l'association entre l'âge d'apparition du syndrome et les symptômes des parents. Les deux groupes ne différaient pas quant à l'histoire familiale de tics chroniques (la présence ou absence de SGT/TC chez l'un des parents) ( $\chi^2(1) = .407, p = .52$ ). Cependant, la précocité des tics était associée à une plus grande fréquence de transmission maternelle que de transmission paternelle du SGT ( $\chi^2(1) = 5.1, p = .02$ ). Les analyses ne montrent aucune différence significative entre les deux groupes pour les autres symptômes parentaux.

Tableau 3.2

Données cliniques concernant les mères des enfants des deux groupes. Les écarts-types sont entre parenthèses.

Mesure	Tics Précoces	Tics Non-précoces	P
Score d'opposition	1.2 (1.3)	1.2 (2.1)	.98
Score au YBOCS	10.7 (9.4)	9.4 (9.6)	.38
Sévérité - tics vocaux	.51 (.99)	.35 (.92)	.36
Sévérité - tics moteurs	1.2 (1.5)	.65 (1.2)	.03
% Tics complexes Parents	80	79	.92
% SGT/TC	54	40	.08
% Complications grossesse	58	54	.615
% TDAH	18	21	.32
% Crises de colères	43	32	.17

Tableau 3.3

Données cliniques concernant les pères des enfants des deux groupes examinés. Les écarts-types sont entre parenthèses.

Mesure	Tics Précoces	Tics Non-précoces	P
Score d'opposition (Conners)	.81 (1.3)	1.6 (2.2)	.17
Score au YBOCS	5.6 (6.8)	8.5 (8.5)	.03
Sévérité - tics vocaux (YGTSS)	.52 (1.1)	.82 (1.3)	.23
Sévérité - tics moteurs (YGTSS)	.71 (1.3)	1.1 (1.4)	.10
% SGT/TC	44	56	.14
% TDAH	16	34	.06
% Crises de colères	37	45	.33

## CHAPITRE IV

### DISCUSSION

Notre étude a examiné les liens entre l'âge d'apparition des tics dans les troubles de tics chroniques et la sévérité de différents symptômes. L'âge d'apparition était corrélé avec la sévérité des tics vocaux, de l'opposition et de l'anxiété. Pour vérifier si ces liens s'appliquaient spécifiquement aux enfants montrant un développement précoce des tics, on a examiné les différences cliniques entre les patients ayant développé des tics avant l'âge de 4 ans et ceux ayant développé des tics après 6 ans. Les comparaisons des deux groupes confirment que le début précoce est associé à une plus grande sévérité des tics vocaux, de l'opposition et de l'anxiété mais pas à la sévérité des tics moteurs ni des comorbidités principales soit les symptômes obsessionnels-compulsifs et le TDAH.

La mesure de l'âge d'apparition des tics dépend bien sûr du rappel des parents. La qualité de ce rappel pourrait varier en fonction de l'âge de l'enfant à l'évaluation. L'âge à l'évaluation était positivement corrélé à l'âge d'apparition, ce qui est prévisible puisqu'un enfant dont les tics surgissent tard a moins de chances d'être évalué très jeune sauf s'il présente des comorbidités comme le TDAH. Dans notre échantillon, l'âge à l'évaluation était seulement corrélé à la sévérité des symptômes anxieux et pas aux autres mesures et n'a pas contribué significativement au lien entre l'âge d'apparition et les mesures observées.

La qualité du rappel de l'âge d'apparition dépend aussi d'autres facteurs comme la sévérité ou la fréquence des tics dans les premiers mois, leurs fluctuations temporelles ou le degré de sensibilisation des parents par rapport aux tics. Le SGT se manifeste d'une façon très variable d'un individu à l'autre. Les tics peuvent montrer de grandes

fluctuations et même disparaître pendant certaines périodes. Plusieurs personnes atteintes ne consulteront que tardivement ou jamais pour le SGT à cause de la nature intermittente de leurs symptômes, de l'ignorance du syndrome ou du peu d'impact de la maladie sur leur fonctionnement global (Chouinard & Richer, 2005). Ce sont surtout l'intensité des tics et la présence des comorbidités comportementales qui poussent les parents à consulter pour leur enfant. L'âge d'apparition était corrélé à la sévérité des tics vocaux, à l'opposition et à l'anxiété. La présence de ces symptômes avant 4 ans pourrait avoir attiré l'attention des parents sur les tics à un âge plus précoce, affectant le rappel de l'âge d'apparition des tics. Cette hypothèse ne peut être complètement rejetée, mais la sélection du groupe de tics non précoces (début après 6 ans) a permis de réduire l'ambiguïté de l'âge d'apparition au minimum en excluant les âges d'apparition de 4 ans et 5 ans. Si les enfants du groupe de tics non précoces avaient des tics plusieurs années avant qu'ils aient été mémorables, ils devaient être peu sévères. De plus, des erreurs de classification dans le groupe de tics non précoces auraient pour effet de sous estimer la différence entre les groupes sur les mesures cliniques examinées et non de faire apparaître des différences non présentes.

#### 4.1 Précocité et vocalisations

Les résultats montrent une différence significative entre les deux groupes quant à la pire sévérité des tics vocaux. Les tics vocaux sont une caractéristique centrale du SGT mais leur sévérité est très variable. Les tics vocaux apparaissent souvent quelques années après les tics moteurs (Leckman *et al.*, 1999). Ils seraient donc plus un marqueur de sévérité qu'un symptôme précoce. L'association entre la sévérité des tics vocaux et la précocité des tics pourrait avoir plusieurs sources. Une hypothèse est que la présence de tics vocaux est un marqueur plus sensible de la sévérité générale du SGT que les tics moteurs. Cette hypothèse expliquerait que les personnes atteintes de TTCm montrant des tics moteurs mais pas de tics vocaux sont plus nombreuses

que celles qui sont atteintes de TTCv montrant des tics vocaux sans tics moteurs. Certaines études suggèrent que les personnes atteintes de TTCv et de SGT montrent une prévalence accrue de comorbidités dont le TOC et les symptômes autistiques comparé aux personnes atteintes de TTCm, (Khalifa & Von Knorring, 2006; Scharf *et al.*, 2012). Cependant, d'après une étude de population, le TTCv n'aurait pas un début plus précoce que le TTCm mais le SGT serait plus précoce que les deux formes de TTC (Khalifa & Von Knorring, 2005).

Une autre hypothèse est que le SGT précoce affecte plus le développement des mécanismes d'inhibition des vocalisations que le SGT non-précoce à cause de la plasticité des systèmes cérébraux du langage durant la période de 0 à 4 ans. Une étude a trouvé que les enfants atteints de tics chroniques vocaux (TTCv) ont une plus grande fréquence de troubles du langage (excluant le bégaiement) que les enfants atteints de tics chroniques moteurs (TTCm) et que les enfants atteints du SGT (Khalifa & Von Knorring, 2006). Ces hypothèses ne sont pas incompatibles mais elles devront être vérifiées directement.

Le SGT précoce était aussi associé à la présence d'écholalie. L'écholalie est souvent présente après 18 mois chez l'enfant montrant un développement typique mais dans le SGT et l'autisme elle peut persister après 3 ans (Jones, 2009; Tager-Flusberg *et al.*, 2009; Ganos *et al.*, 2012). Certains interprètent ces symptômes comme des vocalisations persévératives (dépendance à l'environnement) liées à une perte de contrôle du cortex frontal sur les systèmes du langage (Geschwind & Levitt, 2007). Dans le SGT, l'écholalie est souvent associée à la sévérité des tics (Robertson *et al.*, 1988; Ganos *et al.*, 2012). Sa fréquence élevée dans le SGT précoce suggère qu'elle est un signe de sévérité et de précocité du syndrome. Il est possible que le SGT précoce interfère plus avec le développement de mécanismes d'inhibition de la répétition automatique que le SGT plus tardif.

Les tics précoces étaient aussi associés à la présence d'un autre type de vocalisation soit le bégaiement. Le bégaiement est une famille de difficultés de contrôle temporel de la parole, surtout des répétitions et des phonations dysrythmiques. Il débute généralement avant 5 ans mais disparaît avant l'âge adulte dans la majorité des cas (Yairi & Ambrose, 2013). Comme le SGT, le bégaiement est souvent associé à une atteinte des noyaux gris centraux et est plus fréquent chez les garçons (Ludlow & Loucks, 2003). Le bégaiement est souvent observé dans le SGT avec une prévalence d'environ 8% (2-17%) (Freeman *et al.*, 2000) et est plus fréquent parmi les parents de premier degré des personnes ayant le SGT que dans la population générale (Van Hout, 1999). Certains suggèrent que les dysfluences typiques de la population générale sont plus fréquentes dans le SGT mais pas les dysfluences atypiques observées dans le bégaiement proprement dit (répétitions de syllabes, prolongations de voyelles, blocages) (De Nil *et al.*, 2005; Van Borsel & Tetnowski, 2007). Il est possible que les tics vocaux et la palilalie plus fréquents chez les enfants ayant des tics précoces aient été interprétés par les parents comme du bégaiement. Il est aussi possible que la tendance au bégaiement soit exacerbée par le SGT précoce à cause de leur période développementale commune. Ces hypothèses devront être vérifiées par des études détaillées des dysfluences chez les jeunes enfants atteints de SGT/TTC.

#### 4.2 Précocité et comportement

Le début précoce des tics était associé à la présence de symptômes d'opposition et d'anxiété. Plusieurs hypothèses pourraient expliquer ces associations. Il est possible que les tics précoces favorisent la détresse psycho-sociale chez les jeunes enfants. Les jeunes enfants aux prises avec le SGT vivent souvent une frustration et une détresse psychosociale causée par la présence des tics et des autres troubles (De Lange & Olivier, 2004; Storch *et al.*, 2007) et un enfant ayant des tics à 2 ou 3 ans est peut-être plus susceptible d'exprimer cette détresse par de l'opposition ou de l'anxiété. Cet

effet du SGT précoce pourrait contribuer à la prévalence élevée de l'opposition et des phobies simples dans la population SGT (Leckman *et al.*, 1999). Il est aussi possible que l'opposition et l'anxiété facilitent l'apparition précoce des tics chez les enfants susceptibles à développer des tics lorsqu'elles sont présentes en bas âge. Les stressseurs peuvent augmenter les tics (Robertson *et al.*, 2002) et l'anxiété et l'opposition peuvent être des reflets du niveau de stress vécu par les enfants. Selon cette hypothèse, les tics pourraient apparaître à un âge qui varie selon le degré de stress vécu par l'enfant. Ceci devra être vérifié dans des études futures. Une troisième hypothèse est que le phénotype du SGT précoce a des caractéristiques neurobiologiques qui favorisent l'opposition et l'anxiété. Nos données ne peuvent départager ces hypothèses.

On n'a pas observé de lien entre la précocité du SGT et la présence de TDAH. Le TDAH est souvent associé au TOP mais plusieurs données récentes suggèrent que le TOP est multidimensionnel, certains symptômes (argumentation, défiance) étant plus liés au TDAH et d'autres (irritabilité, susceptibilité) étant plus liés à l'anxiété et aux troubles affectifs (Burke *et al.*, 2005; Stringaris & Goodman, 2009).

#### 4.3 SGT versus TTC

Une étude a montré que les enfants ayant un SGT ont un début plus précoce des symptômes que les enfants ayant un TTC et même dans le SGT (excluant le TTC), un début plus précoce semble associé à une sévérité des tics plus grande (Khalifa & Von Knorring, 2005). Ces résultats sont compatibles avec ceux de la présente étude. Dans notre groupe, les patients atteints de TTC montraient aussi une sévérité de tics plus faible que les patients atteints de SGT mais un âge d'apparition similaire. Plusieurs travaux suggèrent que le TTC est une forme moins sévère de SGT. Par exemple, la fréquence de SGT et TTC chez les parents de premier degré des enfants atteints de



SGT est très similaire (Pauls *et al.*, 1981; Khalifa & Von Knorring, 2005; Scharf *et al.*, 2012). De plus, certains travaux ont montré que les patients atteints de SGT avaient une sévérité de tics plus élevée et une fréquence plus élevée de parents de premier degré atteints de troubles apparentés comparés aux patients atteints de TTC (Spencer *et al.*, 1995; Khalifa & Von Knorring, 2005, 2006; Scharf *et al.*, 2012).

#### 4.4 Symptômes parentaux

Les antécédents familiaux jouent un rôle dans la survenue et l'âge d'apparition du SGT (Freeman *et al.*, 2000). Certaines données suggèrent que le sexe du parent atteint de SGT influence les manifestations du SGT. Une étude a trouvé un âge d'apparition plus précoce dans les transmissions maternelles du SGT (Eapen *et al.*, 1997). Dans nos données, le groupe de tics précoces montrait significativement plus de transmission maternelle, confirmant les résultats de l'étude précédente. L'association entre la précocité des symptômes et la transmission maternelle peut s'expliquer par plusieurs hypothèses. Une possibilité est que les mères atteintes soient plus stressées, anxieuses ou à l'affut des symptômes de l'enfant que les mères non atteintes, ce qui produirait un biais d'observation par rapport au début des tics de l'enfant. Une autre possibilité est la présence d'une empreinte épigénétique, une modification de l'expression génétique établie durant la gamétogenèse et maintenue durant le développement. La conséquence de l'empreinte génomique serait d'inactiver l'expression du gène d'un des allèles parentaux ce qui cause une expression déséquilibrée du gène entre les allèles homologues, il en résulte une expression biaisée qui favorise l'expression du locus provenant d'un parent par rapport à l'autre. Finalement, une troisième possibilité serait que des événements prénataux ou périnataux affectent l'apparition ou la sévérité des tics. Les études ont suggéré que le stress, les complications durant la grossesse, le tabagisme maternel ou le faible poids à la naissance, pourraient être des facteurs de risque pour le développement des tics

chroniques (Motlagh *et al.*, 2010; Hoekstra *et al.*, 2013). Les mères atteintes pourraient montrer plus de ces facteurs de risques que les mères non atteintes.

#### 4.5 Limites et directions futures

La portée de l'étude est limitée par certains facteurs. Certaines données dépendent du jugement subjectif des parents sur la sévérité des symptômes. De plus, les mesures impliquant le rappel comme l'âge de début des tics peuvent être biaisées par des lacunes de mémoire ou des tics moins sévères.

Un autre facteur est la représentativité de l'échantillon. L'échantillon provient d'une population clinique avec des symptômes souvent plus sévères que les échantillons issus de la communauté. En effet, le faible taux de TTC et les taux élevés de comorbidités reflètent une sévérité plus élevée. De plus, les données proviennent d'une étude génétique sur des familles d'origine canadienne-française pour examiner l'effet fondateur dans cette population. Il est possible que les conclusions ne soient pas généralisable à la population SGT en général et il faudra bien sûr confirmer que les liens établis ici sont généralisables à la population générale des troubles de tics chroniques.

De façon générale, les résultats appuient les suggestions précédentes sur l'existence de plusieurs phénotypes distincts dans le SGT. Les travaux futurs devraient examiner de façon longitudinale les différentes trajectoires de développement des symptômes chez des enfants de parents atteints du SGT pour valider différents phénotypes. On pourrait ainsi confirmer les hypothèses soulevées ici sur l'effet de la transmission maternelle sur la précocité des tics. On pourrait aussi vérifier les liens entre l'apparition des tics moteurs et l'apparition des tics vocaux chez les enfants ayant un début précoce du SGT ainsi que les relations temporelles entre l'apparition des tics et

le développement de symptômes comportementaux comme l'opposition et l'anxiété. Il serait aussi important de vérifier si les personnes ayant un SGT précoce montrent la même réduction des tics à l'adolescence que les autres patients atteints de SGT ou s'ils montrent une plus grande sévérité des tics à l'âge adulte. Finalement, l'évolution des symptômes comportementaux tels l'opposition et l'anxiété devrait être examinée plus à fond chez les enfants ayant un SGT précoce pour voir si elle diffère de celle des autres enfants atteints de SGT.

#### 4.6 Portée clinique

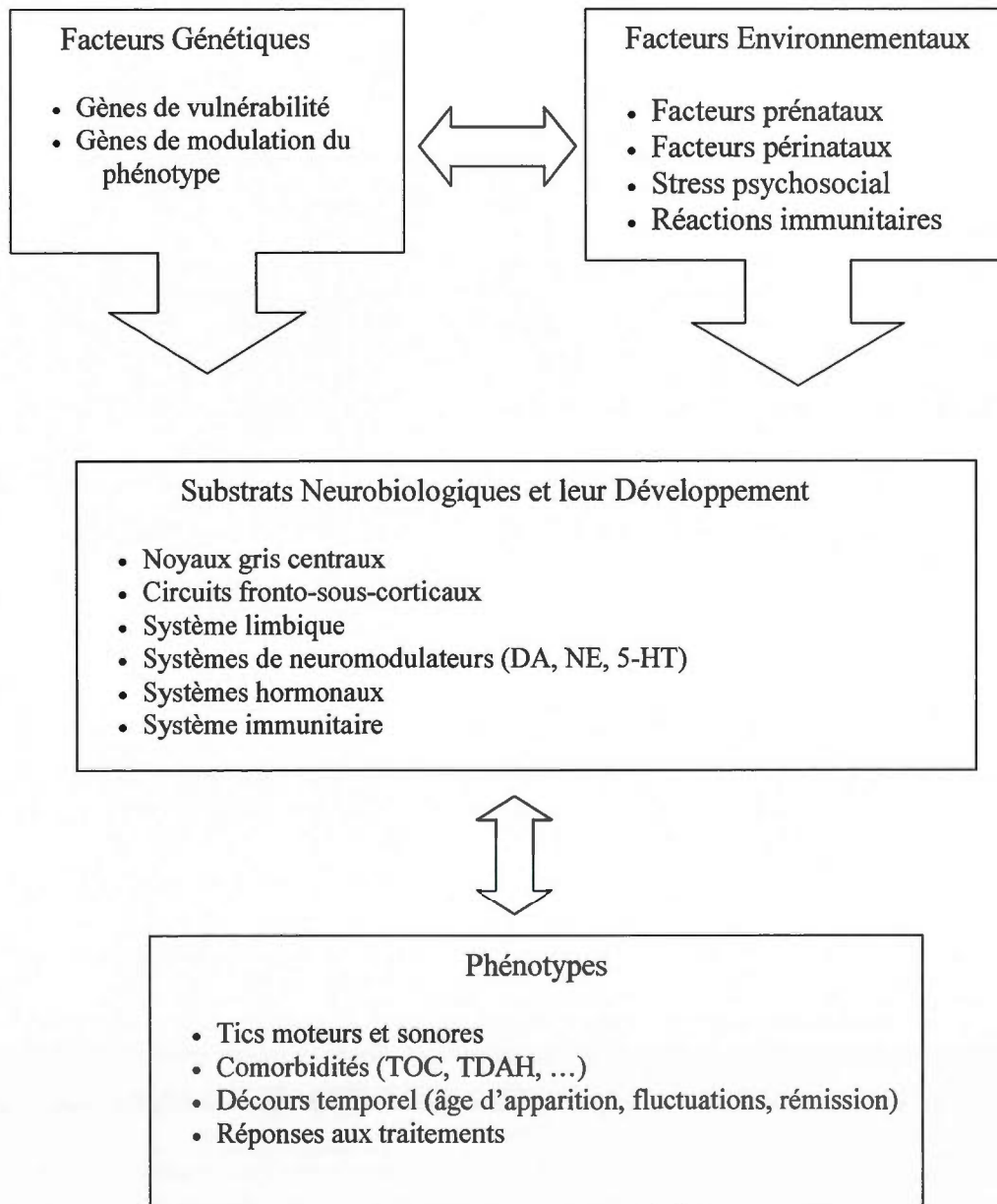
Nos résultats suggèrent que l'apparition précoce des premiers tics peut aider à prédire la sévérité des tics vocaux, de l'opposition et de l'anxiété au cours de l'enfance. Ces résultats pourraient avoir des répercussions cliniques. Une attention particulière devrait être accordée aux enfants montrant des tics précoces pour tenter de réduire l'anxiété et l'opposition par des interventions auprès des parents et des enfants. Les tics vocaux sont parmi les tics qui attirent le plus l'attention et qui dérangent le plus en particulier les cris, l'écholalie et la coprolalie. Nos résultats suggèrent que chez les enfants qui développent un SGT précoce, il est peut-être indiqué d'intervenir en éduquant les parents et les enfants sur les tics vocaux, leur suppression temporaire et les interventions disponibles au moment où ils deviendront trop gênants. De plus, comme les tics sont exacerbés par le stress, il serait peut-être utile de diffuser des listes de moyens de réduction du stress chez les parents et les éducateurs en garderie pour les enfants chez qui on détecte des tics avant l'âge scolaire.

En conclusion, nos observations suggèrent que l'apparition précoce des tics dans le SGT/TTC est liée à la sévérité des tics vocaux, ainsi que la probabilité de développer de l'écholalie, du bégaiement, de l'opposition et de l'anxiété. L'apparition précoce des tics est aussi plus souvent associée à une transmission maternelle que paternelle

du SGT. Ces résultats suggèrent que le SGT/TTC précoce est un phénotype distinct et que son investigation pourrait fournir des informations importantes sur le développement des troubles de tics chroniques.

## APPENDICE A

### Modèle de la pathogénèse du SGT adapté de Leckman (2003)



## REFERENCES

- Albin, R.L., & Mink, J.W. (2006). Recent advances in Tourette syndrome research. *Trends in Neuroscience*, 29 (3), 175-82.
- American Psychiatric Association (APA). (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (Fourth edition, text revised). Washington: Author.
- American Psychological Association. (2003). *DSM-IV-TR : manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux*. Paris: Masson.
- Bernard, B. A., Stebbins, G. T., Siegel, S., Schults, T. M., Hays, C., Morrissey, M. J., et al. (2003). Determinants of quality of life in Gilles de la Tourette syndrome. *Movement Disorders*, 24 (7), 1070-1073.
- Berthier, M.L., Kulisevsky, J., & Campos, V.M. (1998). Bipolar disorder in adult patients with Tourette's syndrome: a clinical study. *Biological Psychiatry*, 43 (5), 364-370.
- Bloch, M. H. & Leckman, J. F. (2009). Clinical course of Tourette syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 67 (6), 497-501.
- Boylan, K., Vaillancourt, T., Boyle, m., & Szatmari, P. (2007). Comorbidity of internalizing disorders in children with oppositional defiant disorder. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 16 (8), 484-494.
- Bruggeman, R., Van Der Linden, C., Buitelaar, J.K., Buitelaar, J.K., Gericke, G.S., Hawkridge, S.M., & Temlett, J.A. (2001). Risperidone versus pimozide in Tourette's disorder : a comparative double-blind parallel-group study. *Journal of Clinical Psychiatry*, 62 (1), 50-56.
- Budman, C. L. (2006). Treatment of Aggression in Tourette Syndrome. Dans J. T. Walkup, J. W. Mink & P. J. Hollenbeck (Éds.), *Advances in neurology: Tourette syndrome (Vol 99)* (pp. 222-226). Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins Publishers.
- Budman, C.L., Bruun, R.D., Park, K.S., Lesser, M. & Olsen, M. (2000). Explosive outbursts in children with Tourette's disorder. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 39 (10), 1270-1276.
- Budman, C.L., Bruun, R.D., Park, K.S & Olson, M.E. (1998). Rage attacks in children and adolescents with Tourette's disorder: a pilot study. *Journal of clinical psychiatry*, 59 (11), 576-580.
- Budman, C.L., Rockmore, L., Stokes, J., & Sossin, M. (2003). Clinical phenomenology of temper outbursts in children with Tourette syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 55 (1), 59-65.
- Burke, J.D., Loeber, R., Lahey, B.B., & Rathouz, P.J. (2005). Developmental transitions among affective and behavioral disorders in adolescent boys. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 46 (11), 1200-10.

- Carter, A. S., O'Dormell, D. A., Schultz, R. T., Scahill, L., Leckman, J. F., & Pauls, D. L. (2000). Social and emotional adjustment in children affected with Gilles de la Tourette's Syndrome: Associations with ADHD and family functioning. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 41 (2), 215-223.
- Cavanna, A. E., Servo, S., Monaco, F., & Robertson, M. M. (2009). The behavioral spectrum of Gilles de la Tourette syndrome. *Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 21 (1), 13-23.
- Charmon, S., Pratt, P., & Robertson, M. M. (2003). Executive function, memory, and learning in Tourette's syndrome. *Neuropsychology*, 17 (2), 247-254.
- Chouinard, S., & Richer, F. (2005). Le syndrome de Gilles de la Tourette. Dans T. Botez-Marquard, F. Boller & M. Botez (Éds.), *Neuropsychologie et neurologie du comportement* (pp. 619-626). Montréal: Presse de l'Université de Montréal.
- Coffey, B. J., Biederman, J., Smoller, J. W., Geller, D. A., Sarin, P., Schwartz, S., et al. (2000). Anxiety disorders and tic severity in juveniles with Tourette's disorder. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 39 (5), 562-568.
- Cohen, A.J., Bruun, R.D., & Leckman, J.F. (1988). *Tourette's syndrome and tic disorders: Clinical understanding and treatment*. NY: John Wiley and sons, 380p.
- Cohen, E., Sade, M., Bemarroch, F., Pollak, Y., & Gross-Tsur, V. (2008). Locus of control, perceived parenting style, and symptoms of anxiety and depression in children with Tourette's syndrome. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 17(5), 299-305.
- Comings, D. E. (1990). *Tourette Syndrome and human behavior*. CA: Hope Press, 828 p.
- Conners, C.K. (2003). *Conners' Rating Scales-Revised: Technical manual*. New York: Multi- Health System.
- De Graaf-Peters, V.B., & Hadders-Algra, M. (2006). Ontogeny of the human central nervous system: What is happening when? *Early Human Development*, 82 (4), 257-266.
- De Lange, N., & Olivier, M.A.J. (2004). Mother's experiences of aggression in their Tourette's syndrome children. *International journal for the advancement of counselling*, 26 (1), 65-67.
- Demirkol, A., Erdem, H., Inan, L., Yigit, A., & Güney, M. (1999). Bilateral globus pallidus lesions in a patient with Tourette syndrome and related disorders. *Biological Psychiatry*, 15 (6), 863-867.
- Denckla, M. B. (2006). Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD) Comorbidity: A Case for 'Pure' Tourette Syndrome? *Journal of Child Neurology*, 21 (8), 701-703.
- De Nil, L. F., Sasisekaran, J., Van Lieshout, P. H., & Sandor, P. (2005). Speech disfluencies in individuals with Tourette syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 58 (1), 97-102.

- Dion, Y., Annable, L., & P. Sandor, G., C. (2002). Risperidone in the treatment of Tourette Syndrome: A double-blind, placebo controlled trial, *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 22 (1), 31-39.
- Dykens, E. M., Sparrow, S. S., Cohen, D. J., Scahill, L., & Leckman, J. F. (1999). Peer acceptance and adaptive functioning. Dans J. F. Leckman, & D. J. Cohen (Éds), *Tourette's syndrome-tics, obsessions, compulsions: Developmental psychopathology and clinical care* (pp. 104-117). Hoboken: John Wiley & Sons Inc.
- Eapen, V., O'Neil, J., Gurling, H. M., & Robertson, M. M. (1997). Sex of parent transmission effect in Tourette's syndrome: evidence for earlier age at onset in maternally transmitted cases suggests a genomic imprinting effect. *Neurology*, 48 (4), 934-937.
- Eapen, V., Pauls, D. L., & Robertson, M. M. (1993). Evidence for autosomal dominant transmission in Tourette's syndrome: United Kingdom cohort study. *British Journal of Psychiatry*, 162, 593-596.
- Eichele, H., & Plessen, K., J. (2013). Neural plasticity in functional and anatomical MRI studies of children with Tourette syndrome. *Behavioural Neurology*, 27 (1), 33-45.
- Evans, D. W., King, R. A., & Leckman, J. F. (1996). Tic disorders. Dans E.J. Mash & R. A. Barkely (Éds), *Child Psychopathology* (p. 436-454). New-York : Guilford Press.
- Faraone, S.V., Sergeant, J., Gillberg, C., & Biederman, J. (2003). The worldwide prevalence of ADHD: Is it an American condition? *World Psychiatry*, 2 (2), 104-113.
- Fontenelle, L.F., Mendlowicz, M.V., Marques, C., & Versiani, M. (2003). Early- and late-onset obsessive-compulsive disorder in adult patients: an exploratory clinical and therapeutic study. *Journal of Psychiatry Research*, 37 (2), pp. 127-133.
- Freeman, R., Fast, D., Burd, L., Kerbeshian, J., Robertson, M., & Sandor, P. (2000). An international perspective on Tourette syndrome: Selected findings from 3500 cases in 22 countries. *Developmental medicine and child neurology*, 42 (7), 436-447.
- Ganos, C., Ogrzal, T., Schnitzler, A., & Münchau, A. (2012). The pathophysiology of echopraxia/echolalia: relevance to Gilles de la Tourette syndrome. *Movement disorders: official journal of the Movement Disorders Society*, 27 (10), 1222-9.
- Gaze, C., Kepley, H.O., & Walkup, J.T. (2006). Co-occurring Psychiatric Disorders in Children and Adolescents with Tourette Syndrome. *Journal of Child Neurology*, 21 (8), 657-664.
- George, M.S., Trimble, M.R., Ring, H.A., Saller, F.A., & Robertson, M.M. (1993). Obsessions in Obsessive Compulsive Disorder with and without Gilles de la Tourette Syndrome. *American Journal of Psychiatry*, 150 (1), 93-102.



- Gerard, E., & Peterson, B.S. (2003). Developmental processes and brain imaging studies in Tourette syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 55 (1), 13-22.
- Geschwind, D.H., & Levitt, P. (2007). Autism spectrum disorders: developmental disconnection syndromes. *Current Opinion in Neurobiology*, 17 (1), 103-11.
- Ghanizadeh, A., & Mosallaei, S., (2009) Psychiatric disorders and behavioral problems in children and adolescents with Tourette syndrome. *Brain & Development*, 31 (1), 15-9.
- Gilbert, D.L., Sethuraman, G., Sine, L., Peters, S., & Sallee, F. R. (2000). Tourette's syndrome improvement with pergolide in a randomized, double-blind, crossover trial. *Neurology*, 54 (6), 1310-1315.
- Goodman W.K., Price, L.H., Rasmussen, S.A., Mazure, C., Fleishmann, R.L., Hill, C.L., Heninger, G.R., & Charney, D.S. (1989). The Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale. I. Development, use, and reliability. *Archives of General Psychiatry*, 46, 1006-1011.
- Hoekstra, P.J., Dietrich, A., Edwards, M.J., Elamin, I., & Martino, D. (2013). Environmental factors in Tourette syndrome. *Neuroscience and Behavioral Reviews*, 37 (6), 1040-9.
- Holzer, J.C., Goodman, W.K., McDougle C.J., Baer, L., Boyarsky, B.K., Leckman, J.F., & Price, L.H. (1994). Obsessive Compulsive Disorder with and without a Chronic Tic Disorder: A comparison of symptoms in 70 patients. *British Journal of Psychiatry*, 164 (4), 469-473.
- Hornse, H., Banerjee, S., Zeitlin, H., & Robertson, M. (2001). The prevalence of Tourette syndrome in 13-14-year-olds in mainstream schools. *Journal of Child Psychology and Psychiatry and Allied Disciplines*, 42 (8), 1035-1039.
- Hyde, T. M., Aaronson, B. A., Randolph, C., Rickler, K. C., & Weinberger, D. R. (1992). Relationship of birth weight to the phenotype expression of Gilles de la Tourette's syndrome in monozygotic twins. *Neurology*, 42 (3), 652-658.
- Jones, S.S. (2009). The development of imitation in infancy. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London, Series B, Biological Sciences*, 364 (1528), 2325-2335.
- Jones, L.B., Rothbart, M.K., & Posner, M.I. (2003) Development of executive attention in preschool children. *Developmental Science*, 6, 498-504.
- Kessler, R. C., Adler, L., Barkley, R., Biederman, J., Conners, C. K., Demler, O., et al. (2006). The prevalence and correlates of adult ADHD in the United States: Results from the National Comorbidity Survey replication. *American Journal of Psychiatry*, 163 (4), 716-723.
- Khalifa, N., & Von Knorring, A.L.T. (2005). Tourette syndrome and other tic disorders in a total population of children: clinical assessment and background. *Acta Paediatrica*, 94 (11), 1608-14.
- Khalifa, N., & Von Knorring, A.L.T. (2006). Psychopathology in a Swedish population of school children with tic disorders. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 45 (11), 1346-1353.

- Knight, T., Steeves, T., Day, L., Lowerison, M., Jette, N., & Pringsheim, T. (2012). Prevalence of tic disorders : A systematic review and meta-analysis. *Pediatric Neurology, 47* (2), 77-90.
- Kochanska, G., Knaack, A. (2003) Effortful control as a personality characteristic of young children: antecedents, correlates, and consequences. *Journal of Personality, 71*(6), 1087-1112.
- Kwak, C., Dat Vuong, K., & Jankovic, J. (2003). Premonitory sensory phenomenon in Tourette's syndrome. *Movement Disorders, 18* (12), 1530-1533.
- Leckman, J.F. (2003). In search of the pathophysiology of Tourette syndrome. In M. A. Bedard, Y. Agid, S. Chouinard, S. Fahn, A. D. Korczyn & P. Lesperance (Eds.), *Mental and behavioural dysfunction in movement disorders* (pp. 467-476). Totowa: Humana Press.
- Leckman, J. F., King, R. A., & Cohen, D. J. (1999). Tics and tic disorders. In L. J.F. & D. J. Cohen (Eds.), *Tourette's syndrome - Tics, obsessions, compulsions: Developmental psychopathology and clinical care* (pp. 23-42). New York: Wiley & Sons.
- Leckman, J.F., Riddle, M.A., Hardin, M.T., Ort, S.I., Swartz, K.L., Stevenson, J., & Cohen, D.J. (1989). The Yale Global Tic Severity Scale: initial testing of a clinician-rated scale of tic severity. *Journal of the American Academy for Child and Adolescent Psychiatry, 28*, 566-573.
- Leclerc, J., Forget, J., & O'Connor, K. P. (2008). *Quand le corps fait à sa tête : le syndrome de Gilles de la Tourette*. Québec: Éditions MultiMondes.
- Leonard, H.L., Lenane, M.C., Swedo, S.E., Rettew, D.C., Gershon, E.S., & Rapoport, J.L. (1992). Tics and murette's Disorder: A 2 to 5 years Follow-up of 54 Obsessive Compulsive Children. *American Journal of Psychiatry, 149* (9), 1244-1251.
- Lerner, A., Bagic, A., Simmons, J.M., Mari, Z., Bonne, O., Xu, B., Kazuba, D., Herscovitch, P., Carson, R.E., Murphy, D.L., Drevets, W.C., & Hallett, M. (2012). Widespread abnormality of the  $\gamma$ -aminobutyric acid-ergic system in Tourette syndrome. *Brain, 135* (Pt 6), 1926-1936.
- Ludlow, C.L., & Loucks, T. (2003). Stuttering: a dynamic motor control disorder. *Journal of Fluency Disorders, 28* (4), 273-295.
- Mannuzza, S., Klein, R.G., & Bessler, A. (1998). Adult psychiatric status of hyperactive boys grown up. *American Journal of Psychiatry, 155* (4), 493-498.
- Mansueto, C.,S., & Keuler, D.J. (2005). Tic or compulsion? : it's Tourette OCD. *Behavior modification, 29* (5), 784-799.
- Margolese, H.C., Annable, L., & Dion, Y. (2002). Depression and dysphoria in adult and adolescent patients with Tourette's disorder treated with risperidone. *Journal of Clinical Psychiatry, 63* (11), 1040-1044.
- McAbee, G.N., Wark, J.E., & Manning, A. (1999). Tourette syndrome associated with unilateral cystic changes in the gyrus rectus. *Pediatric Neurology, 20* (4), 322-324.

- Mink, J.W. (2001) Basal ganglia dysfunction in Tourette's syndrome: a new hypothesis. *Pediatric Neurology*, 25 (3), 190-198.
- Motlagh, M. G., Katsovich, L., Thompson, N., Lin, H. Q., Kim, Y. S., Scahill, L., et al. (2010). Severe psychosocial stress and heavy cigarette smoking during pregnancy: An examination of the pre- and perinatal risk factors associated with ADHD and Tourette syndrome. *European Child and Adolescent Psychiatry*, 19 (10), 755-764.
- Nock, M.K., Kazdin, A.E., Hiripi, E., Kessler, R.C. (2007) Lifetime prevalence, correlates, and persistence of oppositional defiant disorder: results from the National Comorbidity Survey Replication. *J Child Psychol Psychiatry*, 48 (7), 703-713.
- O'Connor, K. (2001). Clinical and psychological features distinguishing obsessive-compulsive and chronic tic disorders. *Clinical Psychology Review*, 21 (4), 631-660.
- O'Connor, K., Brisebois, H., Brault, M., Robillards, S., & Loiselle, J. (2003). Behavioral activity associated with onset in chronic tic and habit disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 41 (2), 241-249.
- O'Connor, K., & Robillard, S. (1996). Interventions cognitive pour les troubles obsessionnels compulsifs. *Revue québécoise de psychologie*, 17 (1), 155-183.
- O'Connor, K., Thibault, G., Stip, E., & Lavoie, M. E. (2009). Electrophysiological manifestations of stimulus evaluation, response inhibition and motor processing in Tourette syndrome patients. *Psychiatry Research*, 167 (3), 202-220.
- O'Rourke J. A., Scharf, J. M., Yu, D., & Pauls, D.L. (2009). The genetics of Tourette syndrome. *Journal of Psychosomatic Research*, 67 (6), 533-545.
- Pauls, D.L., Cohen, D.J., Heimbuch, R., Detlor, J., & Kidd, K.K. (1981). Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette syndrome and multiple tics. *Archive of General Psychiatry*, 38 (10), 1091-1093.
- Pauls, D. L., Towbin, K. E., Leckman, J. F., Zahner, G. E., & Cohen, O. J. (1986). Gilles de la Tourette syndrome and obsessive compulsive disorder: Evidence supporting a genetic relationship. *Archive of General Psychiatry*, 43 (12), 1180-1182.
- Petanjek, Z., Judas, M., Simic, G., Rasin, M. R., Uylings, H. B., Rakic, P., & Kostovic, I. (2011). Extraordinary neoteny of synaptic spines in the human prefrontal cortex. *Proceedings of National Academy of Sciences of the United States of America*, 108 (32), 13281-6.
- Peterson, B.S., Skudlarski, P., Anderson, A.W., Zhang, H., Gatenby, J.C., Lacadie, C.M., et al. (1998). A functional magnetic resonance imaging study of tic suppression in Tourette syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 55 (4), 326-33.
- Polanczyk, G., de Lima, M. S., Horta, B. L., Biederman, J., & Rohde, L. A. (2007). The worldwide prevalence of ADHD: A systematic review and meta-regression analysis. *American Journal of Psychiatry*, 164 (6), 942-948.

- Price, R. A., Kidd, K. K., Cohen, D. J., Pauls, D. L., & Leckman, J. F. (1985). A twin study of Tourette's syndrome. *Archives of General Psychiatry*, 42 (8), 815-820.
- Robertson, M. M. (2000). Tourette syndrome, associated conditions and the complexities of treatment. *Brain: A Journal of Neurology*, 123 (3), 425-462.
- Robertson, M. M. (2003). Heterogeneous psychopathology of Tourette syndrome. Dans M.-A. Bédard, Y. Agid, S. Chouinard, S. Fahn, A. D. Korczyn & P. Lespérance (Éds.), *Mental and behavioral dysfunction in movement disorders* (pp. 443-466). New Jersey: Totowa Humana Press.
- Robertson, M. M. (2006). Mood disorders and Gilles de la Tourette's syndrome: An update on prevalence, etiology, comorbidity, clinical associations, and implications. *Journal of Psychosomatic Research*, 61 (3), 349-358.
- Robertson, M. M. (2012). The Gilles de la Tourette syndrome: current status. *Archives of disease in childhood. Education and practice edition*, 97 (5), 165-175.
- Robertson, M. M., Banerjee, S., Eapen, V., & Fox-Riley, P. (2002). Obsessive compulsive behaviour and depressive symptoms in young people with Tourette syndrome: A controlled study. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 11 (6), 261-265.
- Robertson, M. M., Eapen, V., & Cavanna, A.E. (2009). The international prevalence, epidemiology, and clinical phenomenology of Tourette syndrome: A cross-cultural perspective. *Journal of Psychosomatic Research*, 67(6), 475-483.
- Robertson, M.M., Trimble, M.R., & Lees, A.J. (1988). The psychopathology of the Gilles de la Tourette syndrome. A phenomenological analysis. *The British Journal of Psychiatry: the journal of mental science*, 152, 383-390.
- Roessner, V., Becker, A., Banaschewski, T., Freeman, R.D., Rothenberger, A., & Tourette Syndrome International Database Consortium. (2007). Developmental psychopathology of children and adolescents with Tourette syndrome – impact of ADHD. *European child and adolescent psychiatry*, 16 (8), 536.
- Scahill, L., Leckman, J. F., Schultz, R. T., Katsovich, L., & Peterson, B.S. (2003). A Placebo-controlled trial of risperidone in Tourette Syndrome, *Neurology*, 60 (7), 1130-1135.
- Scahill, L., Sukhodolsky, D. G., & King, R. A. (2007). Assessment of co-occurring psychiatric conditions in tic disorders. Dans D.W. Woods, J. C. Piacentini & J. T. Walkup (Eds.), *Treating Tourette syndrome and tic disorders: A guide for practitioners* (pp. 38-97). New York: Guilford Press
- Scharf, J.M., Miller, L.L., Mathews, C.A., & Ben-Shlomo, Y. (2012). Prevalence of Tourette syndrome and chronic tics in the population-based Avon longitudinal study of parents and children cohort. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 51(2), 192-201.
- Shapiro, A. K., & Shapiro, E. (1982). An update on Tourette syndrome. *American Journal of Psychotherapy*, 36 (3), 379-390.

- Singer, H.S., Brown, J., Quaskey, S., et al. (1995). The treatment of attention-deficit hyperactivity disorder in Tourette's syndrome: a double-blind placebo-controlled study with clonidine and desipramine. *Pediatrics*, *95* (1), 74-81.
- Snider, L.A., Seligman, L.D., Ketchen, B.R., et al. (2002). Tics and problem behaviors in schoolchildren: prevalence, characterization, and associations. *Pediatrics*, *110* (2 pt 1), 331-336.
- Spencer, T., Biederman, J., Harding, M., Wilens, T., Faraone, S. (1995). The relationship between tic disorders and Tourette's syndrome revisited. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, *34* (9), 1133-9.
- Storch, E.A., Merlo, L.J., Lack, C., Milsom, V.A., Geffken, G.R., Goodman, W.K., et al. (2007). Quality of life in youth with Tourette's syndrome and chronic tic disorder. *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology*, *36* (2), 217-227.
- Stringaris, A., & Goodman, R. (2009). Three dimensions of oppositionality in youth. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, *50* (3), 216-223.
- Sukhodolsky, D. G., Scahill, L., Zhang, H., King, R. A., Katsovich, L., Leckman, J. F., et al. (2003). Disruptive behavior in children with Tourette's syndrome: Association with ADHD comorbidity, tic severity, and functional impairment. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, *42* (1), 98-105.
- Tager-Flusberg H, Rogers S, Cooper J, Landa R, Lord C, et al. (2009). Defining spoken language benchmarks and selecting measures of expressive language development for young children with autism spectrum disorders. *Journal of Speech, Language, and Hearing Research*, *52* (3), 643-652.
- Taylor, S. (2011). Early versus late onset obsessive-compulsive disorder: evidence for distinct subtypes. *Clinical Psychology Review*, *31* (7), 1083-1100.
- Thibert, A. L., Day, H. L., & Sandor, P. (1995). Self-concept and self-consciousness in adults with Tourette syndrome. *The Canadian Journal of Psychiatry*, *40* (1), 35-39.
- Tourette Syndrome Classification Study Group. (1993). Definitions and classification of tic disorders. The Tourette Syndrome Classification Study Group. *Archives of Neurology*, *50* (10), 1013-1016.
- Van Borsel, J., & Tetnowski, J. A. (2007). Fluency disorders in genetic syndromes. *Journal of Fluency Disorder*, *32* (4), 279-296.
- Van Hout, A. (1999). *Archives de Pédiatrie: organe officiel de la société française de pédiatrie*, *6* (7), 781-786.
- Waldon, K., Hill, J., Termine, C., Balottin, U., & Cavanna, A.E. (2013). Trials of pharmacological interventions for Tourette syndrome: a systematic review. *Behavioural Neurology*, *26* (4), 265-273.
- Yairi E., & Ambrose, N. (2013). Epidemiology of stuttering: 21st century advances. *Journal of Fluency Disorders*, *38* (2), 66-87.

Zinner, S.H., Conelea, C.A., Glew, G.M., Woods, D.W., & Budman, C.L. (2012) Peer victimization in youth with Tourette syndrome and other chronic tic disorders. *Child psychiatry and Human Development*, 43(1), 124-136.