13

Mécanismes neurobiologiques

Les investigations biologiques dans le domaine de l'agressivité et de la violence sont relativement récentes et ont d'abord porté sur des paramètres périphériques, comme par exemple des caractéristiques particulières du rythme cardiaque ou encore les taux sanguins de certaines hormones ou métabolites. En dépit de leur caractère systématique et *a priori* non (ou peu) ciblé, ces recherches ont permis de mettre en évidence des particularités biologiques qui ont pu secondairement être mises en relation avec d'autres particularités, neurobiologiques cette fois, concernant certains neurotransmetteurs dans le système nerveux central. C'est ainsi, par exemple, que l'accroissement des manifestations agressives (impulsives) chez certains sujets suite à une diminution de l'apport alimentaire en tryptophane (acide aminé essentiel, non synthétisé par l'organisme) a pu être relié à un ralentissement d'activité des neurones sérotoninergiques (qui utilisent la sérotonine – 5-HT – comme neuromédiateur) cérébraux. En parallèle, le développement de modèles animaux pertinents, en particulier chez les rongeurs (rat, hamster, souris, y compris des lignées génétiquement modifiées), mais aussi chez les primates, a permis d'affiner les connaissances sur les neuromédiateurs et neurohormones tels que les monoamines et certains neuropeptides impliqués dans le contrôle et l'expression de comportements impulsifs et agressifs et le passage à l'acte violent. De plus, les données issues de ces travaux ont pu être croisées avec celles concernant les mécanismes d'action neurobiologiques de psychotropes agissant sur ces comportements, en particulier les neuroleptiques, les antidépresseurs et les tranquilisants/anxiolytiques. Enfin, le développement récent des techniques de neuroimagerie laisse augurer d'une nouvelle ère dans les recherches sur les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent les comportements impulsifs, agressifs et violents, avec l'identification des circuits neuronaux concernés. D'ores et déjà, les données obtenues dans ce cadre s'inscrivent dans une certaine cohérence avec les observations antérieures chez des sujets cérébro-lésés et suite à des lésions anatomiques précises chez l'animal. En particulier, les unes et les autres pointent les structures limbiques (hippocampe, hypothalamus, septum, amygdate, noyau de la strie terminale) et le cortex cingulaire antérieur et orbito-frontal comme étant les zones cérébrales qui présentent des modifications d'activité directement en relation avec des manifestations

comportementales impulsives, agressives et violentes. De fait, on sait aujourd'hui que les structures limbiques jouent un rôle clé dans le contrôle des émotions, et que la capacité de self-contrôle, la motivation et le passage à l'acte mettent en jeu les cortex cingulaire antérieur et orbito-frontal. Or, c'est précisément au niveau de ces régions que sont observées des modifications d'activité des systèmes neuronaux utilisant les monoamines et autres neuropeptides qui jouent manifestement un rôle dans l'expression et le contrôle de ces comportements. Certes, les connaissances restent limitées mais il est désormais possible de dresser un tableau relativement cohérent des systèmes neuronaux concernés par l'impulsivité, l'agressivité, la violence, et leurs modulations par des psychotropes.

Paramètres biologiques périphériques et comportements impulsifs, agressifs et violents

Différents paramètres périphériques ont été identifiés comme jouant un rôle dans les comportements liés à l'impulsivité et la violence.

Cholestérol

Parmi les métabolites pour lesquels une corrélation a pu être établie entre leurs taux circulants et un trouble des conduites, des traits de personnalité antisociale, et des comportements hétéro- et auto- (i.e. suicide) agressifs violents, figure en premier lieu le cholestérol. Des taux anormalement bas de ce lipide dans le sérum ont été rapportés aussi bien chez des sujets (hommes) auteurs d'agressions violentes (Repo-Tiihonen et coll., 2002) que chez des patients ayant commis des tentatives de suicide à caractère violent (Alvarez et coll., 2000). Une éventuelle relation causale entre des taux bas de cholesterol dans le sang et un comportement agressif/violent est suggérée par le fait que des singes soumis à un régime appauvri en cholestérol peuvent développer ce type de comportement (Kaplan et coll., 1994). Par ailleurs, des épisodes d'irritabilité sévère, d'agressivité, voire des pulsions de torture et de meurtre ont été décrits chez des sujets traités par des médicaments hypocholestérolémiants (statines) (Golomb et coll., 2004). Cependant, d'autres observations ne confirment pas ces données ; ainsi, les relations entre des taux bas de cholestérol sanguin et un comportement agressif/violent ne présentent pas de caractère systématique, mais pourraient ne concerner que certains sujets aux caractéristiques génotypiques et/ou phénotypiques particulières qui restent à identifier.

Le cholestérol est un composé majeur des lipides membranaires. Des modifications dans l'apport de cholestérol peuvent conduire à des altérations fonctionnelles de récepteurs et/ou de transporteurs de neuromédiateurs cen-

traux, notamment ceux de la sérotonine, dont toute l'implication à divers niveaux dans le contrôle des comportements impulsifs/agressifs sera décrite ultérieurement. En particulier, le fait qu'un déficit en cholestérol puisse entraîner une diminution de la densité et de la fonctionalité des récepteurs 5-HT_{1A} de la sérotonine (Pucadyil et Chattopadhyay, 2004) est particulièrement intéressant au regard des nombreuses données montrant qu'au contraire l'activation de ces récepteurs réduit les comportements impulsifs/agressifs dans des situations expérimentales modèles chez l'animal (Herbert et martinez, 2001). Par ailleurs, une étude récente (Vevera et coll., 2005) rapporte que la prise chronique d'un hypocholestérolémiant, la simvastatine, entraîne au bout de un à deux mois une augmentation de la capture plaquettaire de sérotonine chez des sujets adultes sans affection psychiatrique. Cependant, dans cette étude, aucun trouble comportemental n'a pu être décelé sous l'action de ce médicament. Enfin, il convient de rappeler que le cholestérol est le précurseur des neurostéroïdes dont on connaît les capacités à moduler, via des mécanismes allostériques, les récepteurs (de type GABA A) d'un autre neuromédiateur, l'acide gamma-amino-butyrique (GABA), qui intervient aussi dans les circuits neuronaux sous-tendant l'expression et le contrôle des comportements (Brot et coll., 1997). Au total, les désordres comportementaux occasionnellement associés aux taux bas de cholestérol circulants pourraient résulter de modifications affectant principalement les neurotransmissions sérotoninergique et/ou GABAergique au niveau cérébral (Alvarez et coll., 1999). Cependant, les données actuellement disponibles restent relativement peu documentées à cet égard.

Système sympathique

Une hypoactivité sympathique périphérique, peut-être en relation avec une certaine indifférence sociale, une faible réactivité émotionnelle (par exemple en réponse à une punition), un déficit attentionel et une impulsivité, a été décrite de manière relativement consensuelle chez les enfants et adolescents (entre 6 et 16 ans) présentant un trouble des conduites et une personnalité antisociale. En particulier, des taux anormalement bas d'activité dopamine-bêta-hydroxylase, l'enzyme libérée en même temps que la noradrénaline en réponse à l'activation des fibres sympathiques, ont été rapportés dans le plasma de ces individus (Rogeness et coll., 1984 et 1990). En cohérence avec ces données, la fréquence cardiaque, directement sous le contrôle du système sympathique, est souvent décrite comme étant plus faible en moyenne chez des jeunes garçons (11-12 ans) présentant un trouble des conduites et un comportement agressif/impulsif que chez des enfants témoins, non agressifs (Kindlon et coll., 1995). Cependant, cette relation entre fréquence cardiaque et conduites antisociales/agressives disparaît au cours du développement et n'a jamais été retrouvée chez l'adulte.

Cortisol

En relation avec la faible réactivité émotionnelle et la relative indifférence à autrui qui caractérisent les sujets présentant une personnalité antisociale et un trouble des conduites (Herpertz et coll., 2005), plusieurs équipes se sont appliquées à explorer le niveau d'activité de l'axe hypothalamo-hypophyso-adrénocorticotrope (axe du stress) chez ces sujets. Des taux élevés d'hormone adrénocorticotrope (Dmitrieva et coll., 2001) et de cortisol (McBurnett et coll., 1991) ont été rapportés chez des garçons, âgés entre 8 et 18 ans et présentant un trouble des conduites, en particulier chez ceux ayant aussi des troubles anxieux. En réalité, dans cette étude, le trait anxieux est sans doute le principal facteur responsable de ces taux puisqu'au contraire, pour d'autres auteurs, les taux de cortisol circulant sont anormalement faibles aussi bien chez les garçons que chez les filles présentant un trouble des conduites et une personnalité antisociale (Virkkunen, 1985 ; Pajer et coll., 2001). Ces observations sont en cohérence avec celles concernant le système sympathique : elles suggèrent que le trouble des conduites pourrait être en relation avec une hypoactivité de l'axe du stress, sans doute aussi en liaison avec le déficit émotionnel et la relative indifférence sociale signalés précédemment chez les sujets concernés. Un lien causal entre un niveau bas de cortisol circulant (et donc une faible activité tonique de l'axe du stress) et un trouble des conduites peut être envisagé sur la base d'observations rapportées récemment chez l'animal. De fait, chez le rat, un déficit chronique en corticostérone, hormone glucocorticoïde équivalente du cortisol chez l'homme, est associé à une indifférence sociale, une moindre réactivité cardiovasculaire au stress et des comportements agressifs offensifs (Haller et coll., 2004).

Testostérone

Parmi les autres hormones qui ont fait l'objet de nombreuses investigations en rapport avec des comportements agressifs/violents figure en particulier la testostérone. Les différences de traits comportementaux entre les deux sexes, et les anciennes théories, infondées, faisant des sujets porteurs de tout ou partie d'un chromosome Y surnuméraire des « criminels nés », ont beaucoup contribué à promouvoir ces recherches. Ainsi, il a été rapporté que les sujets alcoolodépendants présentant des traits de personnalité antisociale et un comportement impulsif/agressif avaient des taux de testostérone libre dans le liquide céphalo-rachidien plus élevés que des sujets alcoolodépendants non agressifs (Kavoussi et coll., 1997). De même, chez des enfants agressifs, une relation positive entre les taux salivaires de testostérone et l'intensité du trouble des conduites a été observée par quelques auteurs. En réalité, les liens initialement postulés entre des taux élevés de testostérone et un comportement agressif/violent (Archer, 1991) ne présentent pas de caractère systématique et pourraient ne concerner que certains sujets, qui restent d'ailleurs à mieux caractériser. Ainsi, une méta-analyse récente a montré très clairement

que de tels liens n'existaient pas dans une cohorte de jeunes adultes masculins entre 18 et 27 ans (Archer et coll., 1998). Par ailleurs, l'efficacité de traitements destinés à réduire les taux de testostérone vis-à-vis des comportements agressifs n'est au mieux que marginale, suggèrant l'absence de lien causal entre sécrétion élevée de l'hormone sexuelle mâle et agressivité (Kavoussi et coll., 1997). En accord avec cette conclusion, aucune augmentation de ce type de comportements n'est observée suite à l'administration de testostérone pour stimuler l'activité sexuelle chez des sujets hypogonadiques (Albert et coll., 1993).

Tryptophane

Une attention particulière s'est également portée sur le tryptophane circulant étant donné que des changements dans l'apport de cet acide aminé essentiel au système nerveux central peuvent entraîner des changements parallèles et de même sens dans la synthèse de la sérotonine cérébrale. En réalité, l'entrée du tryptophane dans le tissu nerveux central dépend du rapport de sa concentration dans le plasma sur celles des autres acides aminés neutres à longue chaîne (phénylalanine, tyrosine, leucine, isoleucine… qui utilisent le même transporteur membranaire) ; une diminution de ce rapport conduit inéluctablement à une baisse de la synthèse cérébrale de sérotonine. Or, des valeurs anormalement basses de ce rapport ont été trouvées chez des sujets présentant des traits de personnalité antisociale (Swann et coll., 1999). Cependant, d'autres auteurs ont rapporté au contraire des valeurs significativement plus élevées que la normale chez des sujets antisociaux ayant commis des agressions violentes voire des homicides (Tiihonen et coll., 2001). Ces données contradictoires ne permettent pas de conclure, mais laissent à penser que la sérotonine, via ces fluctuations affectant le tryptophane périphérique, pourrait jouer un rôle important dans le trouble des conduites et le passage à l'acte violent. D'ailleurs, des modifications imposées des taux de tryptophane circulants ont une influence sur l'impulsivité, l'agressivité et les comportements violents. D'une manière générale, une diminution induite de la concentration de tryptophane plasmatique exacerbe les conduites agressives (Bjork et coll., 1999). *A contrario*, l'apport accru de tryptophane peut entraîner une réduction de ces conduites (Volavka et coll., 1990). Cependant, ces effets restent relativement discrets et ne sont pas toujours reproductibles.

Médicaments psychotropes et comportements impulsifs, agressifs et violents

Une réduction significative des comportements agressifs, voire antisociaux, notamment chez des adolescents présentant un trouble des conduites, mais

aussi chez des adultes ayant des traits de personnalité antisociale/psychopathique, est obtenue par des traitements avec des psychotropes aussi divers que des antipsychotiques, des thymorégulateurs et des antidépresseurs ciblés sur la neurotransmission sérotoninergique. Par ailleurs, le traitement du TDAH (trouble déficit de l'attention/hyperactivité) avec des psychostimulants, en particulier le méthylphénidate, a également été décrit comme réduisant efficacement les comportements agressifs éventuellement associés à ce syndrome chez les adolescents qui en sont atteints (Kaplan et coll., 1990 ; Klein et coll., 1997).

En réalité, les antipsychotiques, en particulier ceux de nouvelle génération, dits « atypiques », agissent sur les neurotransmissions dopaminergique et sérotoninergique cérébrales. Contrairement aux premiers neuroleptiques disponibles, chlorpromazine et halopéridol, les antipsychotiques « atypiques » n'entraînent que peu de mouvements anormaux et sont donc mieux tolérés. Les thymorégulateurs semblent affecter les neurotransmissions GABAergique (par exemple, les anticonvulsivants de type valproate) et sérotoninergique. Les antidépresseurs sont avant tout ciblés sur la neurotransmission sérotoninergique. Quant aux psychostimulants, leur capacité à faciliter la neurotransmission dopaminergique centrale a d'abord été mise en avant ; cette capacité opère via l'augmentation des taux synaptiques (extracellulaires) de dopamine (DA) résultant du blocage de la recapture de ce neuromédiateur. Mais, par la suite, l'étude d'un modèle animal de TDAH (souris mutante « hyperdopaminergique », dépourvue de la capacité de recapture de DA ; Zhuang et coll., 2001) a révélé l'implication de la sérotonine dans les effets comportementaux de ces médicaments (Gainetdinov et coll., 1999).

Au total, la prise en compte des cibles moléculaires à l'origine des effets psychotropes de ces différentes classes de médicaments laisse à penser que la sérotonine, les catécholamines - notamment la DA - et le GABA sont des neuromédiateurs impliqués dans l'impulsivité, l'agressivité, voire les autres manifestations comportementales du trait personnalité antisociale. De fait, les dosages effectués chez l'homme, y compris dans la tranche d'âge scolaire, et surtout l'étude de modèles animaux, confirment cette inférence. Cependant, d'autres molécules neuroactives, en particulier des neuropeptides, jouent également un rôle important dans les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent les comportements, y compris l'impulsivité et l'agressivité.

Investigations neurobiologiques chez l'homme et dans des modèles animaux

Les investigations chez l'homme, lorsqu'elles concernent des dosages de catécholamines, sérotonine, GABA et/ou de leurs métabolites dans les liquides biologiques périphériques (sang, urine), n'apportent aucune donnée per-

tinente et validée, quant à la synthèse et/ou l'activité de ces molécules dans le système nerveux central. En effet, la barrière hémato-encéphalique est imperméable à ces divers composés et les dosages périphériques ne renseignent en réalité que sur leur production et/ou activité dans les tissus périphériques (par exemple, la concentration urinaire du métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxyindole acétique ou 5-HIAA est directement liée à la synthèse de sérotonine dans la paroi intestinale). En d'autres termes, seuls les dosages dans le liquide céphalo-rachidien (LCR), qui baigne directement le tissu nerveux central, apportent véritablement des informations sur l'activité des systèmes neuronaux qui synthétisent la sérotonine, les catécholamines et le GABA.

Sérotonine et GABA

Dans la plupart des études, ces dosages ont abouti à la mise en évidence d'une corrélation inverse entre les taux de 5-HIAA, dans le LCR, et le trait impulsivité/agressivité chez l'homme adulte (Virkkunen et coll., 1995 ; Krakowski, 2003). Au contraire, des taux anormalement élevés d'acide homovanillique (HVA), un métabolite majeur de la DA, ont été rapportés dans le LCR de sujets psychopathes violents (Soderstrom et coll., 2001). De plus, il semble exister une corrélation positive significative entre le score des sujets dans des échelles d'évaluation des traits de personnalité antisociale/psychopathe (comme la *Psychopathy checklist-revised*, PCl-R) et le rapport HVA/5-HIAA dans le LCR (Soderstrom et coll., 2003). Au-delà de ces dosages, la mesure d'autres paramètres pertinents conforte l'idée d'une hypoactivité sérotoninergique cérébrale chez le sujet impulsif/agressif/violent. Ainsi, l'augmentation de la sécrétion de prolactine en réponse à l'élévation d'activité sérotoninergique dans l'hypothalamus est anormalement faible chez des sujets présentant des traits de personnalité antisociale, impulsifs/agressifs (Coccaro et coll., 1997 ; Krakowski, 2003) ; dans ces études, l'augmentation de l'activité sérotoninergique dans l'hypothalamus est provoquée par l'administration systémique de d-fenfluramine qui déclenche une libération massive de sérotonine à partir des terminaisons axonales. Enfin, chez les dépressifs, c'est dans la population des sujets suicidaires que des taux de 5-HIAA anormalement bas sont également retrouvés dans le LCR ; ceci est en accord avec l'idée que le suicide est en réalité un acte auto-agressif nécessitant un niveau d'impulsivité élevé (Asberg et coll., 1987).

Au-delà de la mise en évidence de ces corrélations, les données pharmacologiques, provenant d'abord de l'homme et surtout des modèles animaux, montrent qu'il existe une relation causale entre un tonus sérotoninergique central bas et un comportement impulsif/agressif (figure 13.1). Ainsi, la baisse de production de sérotonine cérébrale (et périphérique) suite à une diminution de l'apport alimentaire de son précurseur, le tryptophane, conduit le plus souvent à une exacerbation de l'irritabilité/agressivité aussi bien

chez le sujet masculin présentant déjà ces traits de personnalité (Moeller et coll., 1996 ; Bjork et coll., 1999) que chez la femme au moment du cycle ovarien où elle serait émotionnellement plus sensible à des provocations (Bond et coll., 2001). *A contrario*, une diminution de ces manifestations comportementales est généralement observée à la suite d'un traitement censé élever le tonus sérotoninergique cérébral (administration de d-fenfluramine ou d'un antidépresseur inhibiteur de la recapture de sérotonine qui augmentent les taux extracellulaires de ce neuromédiateur) chez des sujets impulsifs/agressifs présentant un trouble des conduites et ayant commis divers actes delictueux (Cherek et Lane, 1999 ; Cherek et coll., 2002).

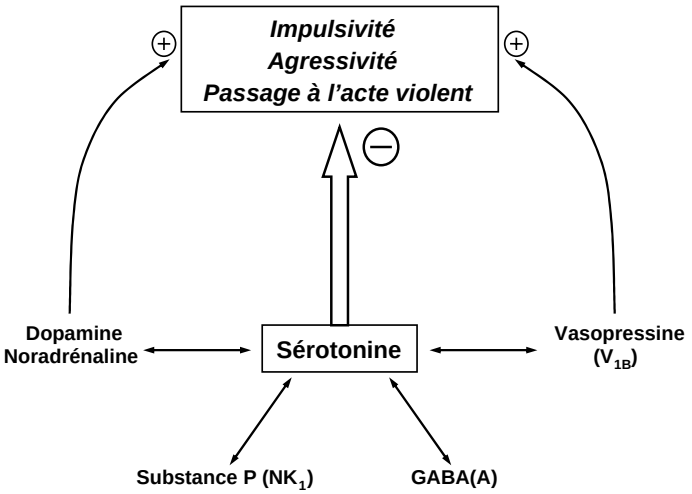

Figure 13.1 : Neuromédiateurs impliqués dans le contrôle de l'impulsivité, de l'agressivité et du passage à l'acte violent

L'ensemble des données obtenues chez l'animal montrent que la sérotonine cérébrale exerce une influence inhibitrice majeure sur ces comportements. Les effets activateurs ou inhibiteurs des autres molécules neuroactives sont souvent le reflet d'interactions respectivement inhibitrices ou activatrices avec la sérotonine.
NK_1 : récepteur de la substance P ; V_{1B} : récepteur de l'arginine-vasopressine

L'association entre tonus sérotoninergique central bas et personnalité antisociale avec trouble de conduites semble également exister chez les enfants et les adolescents. En effet, dans des populations de sujets âgés de 6 à 17 ans et présentant un TDAH, il a généralement été rapporté à la fois des taux anormalement bas de 5-HIAA dans le LCR (Kruesi et coll., 1990 et 1992) et une hypo-expression du transporteur plaquettaire de la sérotonine (Stoff et coll., 1987) spécifiquement chez ceux présentant ce type de trouble. Cependant, d'autres données ne semblent pas s'accorder avec cette conclusion puisqu'au contraire de ce qui est observé chez l'adulte, c'est une sécré-

tion accrue de prolactine en réponse à l'administration de d-fenfluramine qui a d'abord été rapportée chez des enfants (7-11 ans) « TDAH agressifs » *versus* des « non agressifs » (Halperin et coll., 1994 et 1997). En réalité, dans une étude plus récente, les mêmes auteurs (Halperin et coll., 2003) obtiennent une association entre comportements agressifs et une sécrétion de prolactine anormalement faible en réponse à la d-fenfluramine ; mais ceci uniquement chez des enfants TDAH (7-11 ans) ayant une histoire familiale (parenté aux 1e et 2e degrés) de personnalité antisociale.

Dans la plupart des études, la distinction entre une agressivité liée à une impulsivité élevée, une perte de self-contrôle en réaction à une émotion négative (provocation), et une agressivité liée à un comportement fondamentalement hostile a rarement été faite. Quelques travaux ont cependant montré que seuls les sujets agressifs impulsifs présentaient des taux anormalement bas de 5-HIAA dans le LCR (Linnoila et coll., 1983). En réalité, ce sont les études concernant des modèles animaux appropriés qui ont permis d'établir la distinction et de montrer que la sérotonine est avant tout impliquée dans le self-contrôle c'est-à-dire la capacité à réfréner les pulsions. Ainsi, dans une situation où un rat (motivé par la faim) dans un labyrinthe en T a le choix entre disposer rapidement d'une petite quantité de nourriture ou d'une plus grande quantité, mais après un délai de quelques (15-25) secondes, des traitements qui élèvent le tonus sérotoninergique central (notamment les antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de sérotonine comme la fluoxétine, le citalopram) augmentent sa capacité d'attente lui permettant d'obtenir davantage de nourriture. À l'inverse, des traitements qui abaissent ce tonus diminuent cette capacité, de telle sorte que le rat va systématiquement dans le bras du labyrinthe en T peu pourvu en nourriture, et sans capacité d'attente (Bizot et coll., 1988 et 1999). De façon intéressante, dans ce même test, le renforcement de l'activité GABAergique centrale par l'administration de benzodiazépines conduit aussi à une diminution de la capacité d'attente (Thiébot et coll., 1985). Ce résultat est en accord avec de nombreuses observations montrant une levée de l'inhibition comportementale et l'expression exacerbée de comportements impulsifs/agressifs aussi bien chez l'animal que chez l'homme traité par ces tranquilisants/anxiolytiques ou tout autre agent exerçant une influence facilitatrice sur l'activation des récepteurs GABA A (y compris certains neurostéroïdes comme l'allopregnanolone et même l'alcool) (Olivier et coll., 1990 ; Evenden, 1998). *A contrario*, c'est une diminution de certains comportements agressifs qui a été rapportée en association avec une baisse du tonus GABAergique, comme par exemple chez la souris mutante n'exprimant pas l'isoforme GAD65 de l'enzyme de synthèse du GABA (Miczek et coll., 2001). En réalité, les effets de modifications d'activité de la neurotransmission GABAergique sur les comportements impulsifs/agressifs s'expriment au travers des interactions étroites qui existent entre GABA et sérotonine dans le système nerveux central. De fait, il est établi que les agents facilitant la

transmission GABAergique au niveau des récepteurs GABA A (en particulier les benzodiazépines) exercent leur effet pro-impulsivité/agressivité via une baisse du tonus sérotoninergique cérébral (Stein et coll., 1975).

Au cours de la dernière décennie, le développement de souris mutantes présentant des anomalies de la neurotransmission sérotoninergique a permis de confirmer le rôle déterminant de la sérotonine dans la capacité à réfréner les pulsions et à inhiber les comportements agressifs en réponse à des situations pouvant être vécues comme des provocations. Ainsi, chez des souris *knock-out* dépourvues de monoamine oxydase A (enzyme du catabolisme de la sérotonine) et présentant une désensibilisation (et donc une inactivation fonctionnelle) de certains récepteurs de la sérotonine, en particulier le type 5-HT_{1A} (Evrard et coll., 2002), on observe une forte impulsivité/agressivité vis-à-vis de congénères dans des situations expérimentales validées (Cases et coll., 1995). De même, l'invalidation du gène qui code l'enzyme de synthèse neuronale de l'oxyde nitrique (nNO synthase) induit à la fois une hypoactivité sérotoninergique cérébrale, avec une hypofonctionnalité des récepteurs 5-HT_{1A} et 5-HT_{1B}, et une impulsivité/agressivité accrue chez les souris mutantes correspondantes (Chiavegatto et coll., 2001). Enfin, le *knock-out* du gène Pet-1 codant un facteur de transcription nécessaire à la différenciation des neurones sérotoninergiques conduit à des souris mutantes présentant à la fois un déficit d'innervation sérotoninergique cérébrale et un comportement impulsif/agressif particulièrement marqué (Hendricks et coll., 2003). À l'inverse, les souris *knock-out* n'exprimant pas le transporteur de la sérotonine, chez lesquelles la neurotransmission sérotoninergique est activée de façon tonique, présentent un niveau d'impulsivité/agressivité très diminué par rapport aux souris témoins (sauvages de même fond génétique) (Holmes et coll., 2002).

Dans le système nerveux central, la sérotonine exerce de multiples effets via la stimulation de nombreux récepteurs codés par une quinzaine de gènes distincts. L'identification du ou des récepteurs concernés par son action inhibitrice sur l'expression de comportements impulsifs/agressifs a pu être établie à la fois par des approches pharmacologiques et génétiques. De fait, l'invalidation, par recombinaison homologue, du gène codant le récepteur 5-HT_{1B} donne des souris *knock-out* dont le phénotype comportemental est avant tout une désinhibition avec une augmentation spectaculaire de l'impulsivité et de l'agressivité, suggérant que ce récepteur joue un rôle clé dans le contrôle physiologique de ces comportements par la sérotonine (Saudou et coll., 1994 ; Bouwknecht et coll., 2001). Cette inférence a pu être confirmée dans des expériences pharmacologiques avec des agonistes de ce récepteur (Olivier et coll., 1990 ; Fish et coll., 1999) ; elle a même donné lieu au développement d'une nouvelle classe de psychotropes, appelés *serenics*, ciblés sur les récepteurs 5-HT_{1B} et destinés à réfréner les pulsions agressives chez les sujets à personnalité psychopathique. En réalité, ces composés ont aussi une relativement bonne affinité pour les récepteurs 5-HT_{1A} ; cette composante phar-

macologique intervient probablement aussi dans leur capacité à réduire les comportements impulsifs/agressifs (Sànchez et Hyttel, 1994). Quoi qu'il en soit, dans tous les modèles précliniques testés, les psychotropes *serenics* (eltoprazine, fluprazine) se sont révélés au moins aussi efficaces que les antipsychotiques pour réduire les manifestations d'agressivité, sans pour autant en présenter les effets secondaires gênants (sédation en particulier) (Olivier et coll., 1990). Cependant, ces composés n'ont pas abouti à des médicaments du fait d'une réduction progressive de leurs effets au cours de traitements chroniques (Ratey et Chandler, 1995).

Dopamine

Parmi les autres neuromédiateurs impliqués dans le contrôle des comportements impulsifs/agressifs, non seulement le GABA (via les récepteurs GABA A : Olivier et coll., 1990 ; Miczek et coll., 2003) mais aussi la DA exercent une influence facilitatrice sur les comportements impulsifs/agressifs. Ainsi, l'administration chronique d'apomorphine, un agoniste mixte des récepteurs D1/D2 de la DA, diminue la latence et augmente l'intensité des attaques du rat traité vis-à-vis d'un nouveau congénère introduit dans sa cage ; de plus, ces effets sont prévenus par un traitement impliquant divers antipsychotiques, montrant que ces psychotropes exercent leurs effets d'abord via le blocage des récepteurs dopaminergiques D2 (Skrebuhhova-Malmros et coll., 2000). Par ailleurs, il vient d'être rapporté que l'administration chronique de certains hypocholestérolémiants, susceptible de déclencher des comportements agressifs chez certains sujets, facilite la neurotransmission dopaminergique au travers d'une expression accrue des récepteurs D1 et D2 de la dopamine au niveau du cortex préfrontal (Wang et coll., 2005). Ainsi, il peut être proposé que la dopamine, comme la 5-HT et le GABA, puisse également jouer un rôle dans les effets comportementaux des statines.

De façon intéressante, des traitements qui élèvent le tonus sérotoninergique cérébral s'opposent aussi au développement progressif de l'impulsivité/agressivité qui survient lors d'une activation dopaminergique (par exemple lors du traitement répété avec l'apomorphine) ; ceci révèle la prédominance de l'inhibition exercée par la sérotonine sur l'activation comportementale résultant de la stimulation des récepteurs D2 (Pruus et coll., 2000 ; Rudissaar et coll., 2001). En accord avec cette hierarchisation des systèmes 5-HT et DA (figure 13.1), l'administration d'inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, qui élève le tonus sérotoninergique cérébral, réduit significativement le nombre des actes agressifs chez les patients souffrant de schizophrénie, une pathologie très probablement associée à une hyperactivité de certaines voies dopaminergiques cérébrales (Vartiainen et coll., 1995). Actuellement, le traitement de la schizophrénie fait surtout appel aux antipsychotiques de nouvelle génération (« atypiques ») qui possèdent non seulement des pro-

priétés antagonistes vis-à-vis des récepteurs dopaminergiques D2 (et D3) mais aussi vis-à-vis des récepteurs sérotoninergiques de type 5-HT_{2A}. Or, les antagonistes sélectifs de récepteurs 5-HT_{2A} diminuent l'expression des comportements agressifs dans des situations validées chez l'animal (y compris chez le rat traité chroniquement avec l'apomorphine : Skrebuhhova-Malmros et coll., 2000), suggérant que cette composante sérotoninergique intervient dans l'efficacité des antipsychotiques « atypiques » à réduire les manifestations agressives chez les schizophrènes (Kavoussi et coll., 1997).

Neuropeptides et axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS)

Le *knock-out* de gènes codant des éléments clés de la neurotransmission peptidergique, à savoir la protéine précurseur (pré-pro-peptide) ou tel récepteur, a permis de montrer que plusieurs neuropeptides sont aussi impliqués dans l'expression de comportements impulsifs/agressifs (figure 13.1). Ainsi, une baisse très importante des réactions impulsives/agressives dans des situations modèles a été rapportée chez les souris mutantes n'exprimant pas le récepteur V_{1B} de l'arginine-vasopressine, un neuropeptide qui joue un rôle clé dans les réponses physiologiques et comportementales à des situations stressantes à forte composante émotionnelle (Wersinger et coll., 2002). De même, chez l'animal de génotype sauvage, le blocage de ce récepteur par un antagoniste sélectif réduit significativement les manifestations comportementales agressives normalement évoquées dans des situations expérimentales validées (Blanchard et coll., 2005). A *contrario*, l'activation des récepteurs V_{1B} au niveau hypothalamique (par injection d'arginine-vasopressine directement dans l'hypothalamus antérieur ou ventro-latéral) provoque une exacerbation des comportements agressifs dans ces mêmes situations (Delville et coll., 1996 ; Ferris et coll., 1999). D'autres expériences avec des antagonistes confirment que l'action de l'arginine-vasopressine se situe précisément dans l'hypothalamus antérieur ; en effet, c'est à ce niveau que le blocage des récepteurs du neuropeptide entraîne la suppression des comportements agressifs normalement associés à sa libération locale accrue en réponse à l'administration chronique de cocaïne chez le hamster doré (Jackson et coll., 2005). Une fois encore, ces effets pro-impulsivité/agressivité du peptide peuvent être prévenus par des traitements élevant le tonus sérotoninergique central, en particulier au niveau des récepteurs 5-HT_{1A} hypothalamiques (Delville et coll., 1996 ; Ferris et coll., 1999) ; ceci indique une hierarchisation dans les systèmes neuronaux concernés, avec la prééminence de la neurotransmission sérotoninergique dans le contrôle de ces comportements (figure 13.1). Par ailleurs, une élévation des taux d'arginine-vasopressine dans le LCR, corrélée à une diminution de l'effet stimulant de la d-fenfluramine sur la sécrétion de prolactine, a été rapportée chez des sujets masculins présentant un personnalité ant-sociale et des scores élevés dans les échelles d'évaluation de l'impulsivité et l'agressivité (Coccaro et coll.,

1998). Ainsi, chez l'homme comme chez l'animal, les traits impulsivité/agressivité pourraient être sous-tendus par une hyperactivité des systèmes à arginine-vasopressine (hypothalamiques) causée par un déficit du contrôle inhibiteur normalement exercé par la sérotonine sur ces systèmes. Selon Ferris (2000), des conditions environnementales défavorables au cours de phases critiques du développement pourraient conduire à un dysfonctionnement durable de l'interaction sérotonine-vasopressine et générer un trouble des conduites ainsi que des traits de personnalité antisociale.

Un autre neuropeptide qui joue un rôle clé dans le contrôle (activateur) de l'axe du stress (HHS) est le CRF (*corticotropin-releasing factor*), pour lequel plusieurs données expérimentales indiquent sa participation dans l'expression des manifestations comportementales d'impulsivité/agressivité. Ainsi, l'administration de CRF en bilatéral directement dans les noyaux amygdaliens peut déclencher des comportements agressifs chez le rat (Elkabir et coll., 1990). Au contraire, le blocage des récepteurs CRF1 par divers antagonistes administrés par voie systémique conduit à une diminution de ces comportements aussi bien chez le hamster (Farrokhi et coll., 2004) que chez le singe (Habib et coll., 2000) dans des situations expérimentales validées.

Au niveau de l'axe HHS, aussi bien l'arginine-vasopressine que le CRF exercent une influence activatrice ; elles sont à l'origine de l'augmentation de sécrétion d'ACTH (*adrenocorticotropic hormone*) à partir de l'anté-hypophyse ainsi que de l'augmentation de corticostérone (cortisol chez l'homme) à partir des glandes surrénales en réponse à un stress aigu, notamment l'exposition à une situation vécue comme une provocation et susceptible de déclencher des manifestations comportementales agressives/violentes. En réalité, l'activation de l'axe HHS semble jouer un rôle clé dans l'expression de ces comportements ; en effet, aussi bien le blocage direct de l'action des stéroïdes surrénaliens sur leurs récepteurs (Haller et coll., 2002) que l'inhibition pharmacologique de la synthèse de ces hormones glucocorticoïdes (Haller et coll., 2000), réduisent, dans des conditions de traitement aigu, les manifestations agressives dans des situations expérimentales validées chez le rat.

Cette conclusion est également renforcée par les données concernant au moins deux autres classes de neuropeptides, les tachykinines d'une part et les endomorphines d'autre part. En effet, une réduction importante des manifestations agressives dans des situations expérimentales appropriées a été rapportée chez des souris *knock-out* n'exprimant pas le récepteur NK_1 de la substance P, la tachykinine la plus abondante dans le système nerveux central (De Felipe et coll. 1998). Or, cette invalidation génique conduit à une surexpression du récepteur des glucocorticoïdes (GR) dans les structures cérébrales à l'origine du *rétro-feed back* négatif de l'axe HHS, et par conséquent à une activation moindre de cet axe dans des situations stressantes, comme celles pouvant survenir lors de confrontations sociales. Cependant, dans ce cas également, la sérotonine pourrait être le neuromédiateur essentiel dans la mesure où une augmentation importante du tonus sérotoninergi-

que cérébral a été mise en évidence chez ces souris mutantes $NK_1^{-/-}$ (Froger et coll., 2001). De plus, la sérotonine (et les antidépresseurs sérotoninergiques de type ISRS) exerce une action stimulante sur la production de récepteurs GR au niveau cérébral, notamment dans l'hippocampe, l'une des structures à l'origine du *rétro-feed back* négatif de l'axe HHS (Héry et coll., 2000) ; finalement, c'est sans doute via une élévation du tonus sérotoninergique induite par la mutation que les souris $NK_1^{-/-}$ présentent à la fois un meilleur contrôle de leur production de corticostérone et une moindre impulsivité/agressivité dans des situations tests.

Enfin, une augmentation des manifestations agressives a été décrite chez la souris *knock-out* qui ne synthétise plus les enképhalines du fait de l'invalidation du gène codant leur précurseur principal, la pré-pro-enképhaline A (Konig et coll., 1996). De plus, une corrélation négative a pu être établie entre les taux cérébraux de met-enképhaline et le niveau d'agressivité dans des tests appropriés à partir d'études conduites chez plus d'une dizaine de lignées de souris génétiquement distinctes (Tordjman et coll., 2003). Sur le plan pharmacologique, les données obtenues, y compris chez l'homme (Berman et coll., 1993), sont compatibles avec l'idée que les effets des opioïdes impliquent les récepteurs de type mu les agonistes comme la morphine exerçant une action anti-agressivité, tandis que les antagonistes, telle la naloxone, exacerbant au contraire les comportements agressifs (Shaikh et coll., 1990). Récemment, l'étude des réactions comportementales de souris *knock-out* dépourvues de récepteurs opiacés mu à divers types de stress a éclairé d'un jour nouveau l'interprétation de la facilitation de l'expression des manifestations agressives à la suite d'un déficit de neurotransmission opioïdergique. En effet, Moles et coll. (2004) ont montré que la séparation de leur mère entraînait des manifestations de détresse bien moindres chez les jeunes mutantes que chez les « sauvages » alors que leur réactivité à d'autres types de stress (exposition au froid ou à l'odeur de souris mâles adultes) ne les distinguent en rien de celles-ci. Ces données, interprétées comme reflétant une indifférence sociale chez les mutantes, laissent à penser qu'un déficit fonctionnel des systèmes opioïdergiques centraux pourrait, au moins en partie, sous-tendre le trait comportemental absence d'empathie qui caractérise la personnalité antisociale et le trouble des conduites. Par ailleurs, ces données suggèrent que ce trait pourrait également être associé à une sensibilité plus faible de l'axe HHS vis-à-vis de certains stress psychologiques.

En fait, l'analyse des manifestations comportementales d'agressivité chez la plupart des lignées de souris *knock-out* générées à ce jour montre que non seulement les quelques molécules neuroactives, brièvement exposées dans ce chapitre, jouent des rôles importants à cet égard. Mais d'autres molécules neuroactives, en particulier la noradrénaline, globalement facilitatrice des conduites agressives (Herbert et Martinez, 2001), le glutamate (en particulier dans l'hypothalamus : Hrabovszky et coll., 2005), le neuropeptide ocytocine, ainsi que des neuromodulateurs comme l'histamine (au travers les

récepteurs H1) et l'adénosine (récepteurs A2alpha), sont également à prendre en compte (Miczek et coll., 2001). Cependant, dans tous les cas, la participation de l'axe du stress (HHS) et du système sérotoninergique est retrouvée, dans des modulations opposées, respectivement facilitatrices et inhibitrices, des comportements impulsifs/agressifs lors de confrontations sociales dans des situations expérimentales validées chez diverses espèces animales.

Circuits neuronaux concernés

Plusieurs méthodes ont été utilisées chez l'animal pour identifier les structures cérébrales impliquées dans le contrôle et/ou l'expression des comportements impulsifs/agressifs : les lésions électrolytiques ou induites par l'injection intracérébrale de toxiques, les stimulations électriques directes et le marquage des neurones activés à l'aide d'anticorps dirigés contre les produits de gènes d'expression précoce (*c-fos*). Trois niveaux fonctionnels superposés et hiérarchisés, reliés par des connexions anatomo-fonctionnelles abondantes semblent plus particulièrement concernés par ces comportements (Karli, 2004). Il s'agit tout d'abord de l'hypothalamus où se trouvent non seulement les récepteurs qui enregistrent les variations des paramètres internes (glycémie, osmolarité…) mais également les réseaux neuronaux dont l'activation génère les attributs affectifs qui s'associent à tout ce qui est perçu. Une stimulation électrique de l'aire hypothalamique latérale déclenche facilement une agression offensive, prédatrice, chez le rat. Le deuxième niveau est celui des structures limbiques : septum, noyau du lit de la strie terminale, amygdale, hippocampe… Ces structures jouent un rôle déterminant dans la perception et le contrôle des affects émotionnels, notamment d'ordre social. Ainsi, par exemple, la lésion du septum rend le rat mâle adulte systématiquement tueur vis-à-vis d'une souris nouvellement introduite dans sa cage, alors que chez le rat intact, ce comportement ne s'observe que dans une proportion limitée (10-20 %) d'individus. Dans un autre modèle expérimental, chez la souris femelle, Davis et Marler (2004) ont observé une augmentation de l'expression du gène *c-fos* directement en relation avec l'intensité des comportements agressifs ; cette augmentation se produit spécifiquement au niveau du noyau du lit de la strie terminale et du septum ventro-latéral. En perturbant profondément la reconnaissance des significations affectives de stimuli externes, la lésion du circuit amygdalo-hippocampique entraîne aussi des altérations profondes des interactions sociales, avec l'apparition de comportements inadaptés. Dans ce deuxième niveau peut également être incluse la substance grise périaqueducale, qui joue un rôle clé dans la réaction de défense, et dont la stimulation électrique directe déclenche des comportements agressifs défensifs (Herbert et Martinez, 2001). Enfin, le troisième niveau est celui du cortex préfrontal,

caractérisé par une connectivité très riche (tout particulièrement chez l'homme) susceptible de modifications plastiques importantes en rapport avec le vécu individuel. Certaines régions du cortex préfrontal, tout particulièrement le cortex orbito-frontal et le cortex cingulaire antérieur, étroitement connectées avec l'amygdale, participent au traitement des informations de nature affective (figure 13.2). Ainsi, des lésions du cortex orbito-frontal ou du cortex cingulaire peuvent provoquer, chez le singe, des altérations profondes du comportement social, avec en particulier un émoussement affectif et une perception déficiente des émotions exprimées par les congénères. De façon analogue, chez l'homme, les lésions du cortex cingulaire et/ou orbito-frontal sont souvent associées à des déficits d'ordre affectif, notamment une désinhibition, un manque de retenue en société, de l'impulsivité et de l'agressivité (Séguin, 2004). *A contrario*, la stimulation de ces régions s'oppose aux manifestations agressives déclenchées par l'excitation directe de certaines zones dans l'hypothalamus, et, d'une manière générale, il est bien établi que le cortex préfrontal exerce une influence inhibitrice sur ce type de comportements (Herbert et Martinez, 2001).

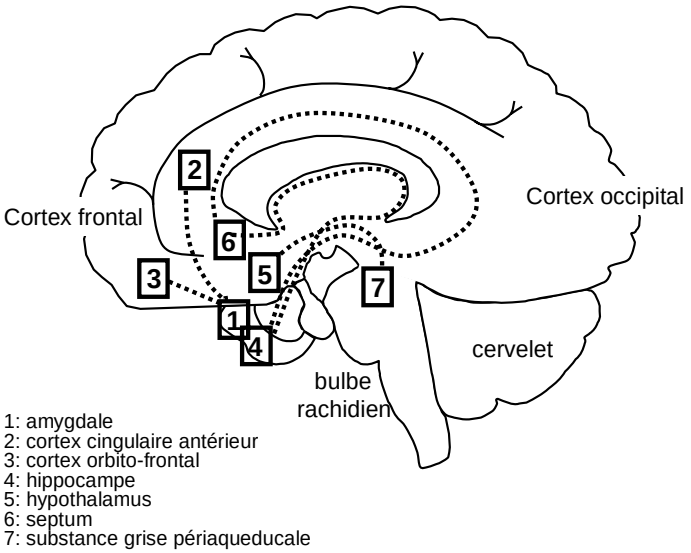

Figure 13.2 : Principales structures cérébrales impliquées dans le contrôle de l'impulsivité, de l'agressivité et du passage à l'acte violent

C'est au niveau du cortex frontal (cortex cingulaire antérieur et cortex orbito-frontal) que sont générés les influx qui viennent inhiber ces comportements liés à l'activation de certaines zones de l'hypothalamus, de l'amygdale ou de la substance grise périaqueducale. Un déficit fonctionnel du cortex frontal, résultant d'altérations neurodéveloppementales au cours de l'enfance et/ou de l'adolescence, peut être à l'origine du trouble des conduites.

La cohérence entre les données expérimentales obtenues chez l'animal et les observations chez l'homme s'étend en réalité aussi aux autres structures identifiées selon l'intervention hiérarchique à trois niveaux mentionnée ci-dessus. En particulier, des comportements antisociaux et des traits agressifs ont été rapportés en association avec la présence de tumeurs dans le septum latéral ou l'hypothalamus médian, ou de crises d'épilepsie siègeant dans l'amygdale (Albert et coll., 1993). *A contrario*, toujours chez l'homme, la stimulation électrique directe du septum peut réduire les comportements agressifs violents (Herbert et Martinez, 2001).

Le développement des techniques de neuroimagerie (imagerie par résonance magnétique ou IRM, IRM fonctionnelle ou IRMf) et tomographie d'émission de positons (PET scan) a permis de faire des observations intéressantes en relation avec le trait de personnalité antisociale au cours des dernières années. En particulier, une diminution volumique significative (11 %) de la substance grise, sans modification de la substance blanche, au niveau du cortex préfrontal a été mise en relation avec un déficit émotionnel et une indifférence vis-à-vis de l'autre chez des sujets présentant ce type de personnalité (Raine et coll., 2000). De plus, Davidson et coll. (2000) ont pu mettre en évidence un déficit fonctionnel (consommation anormalement faible de glucose, évaluée par PET scan) toujours dans cette même région corticale (zones médiane et latérale du cortex préfrontal) chez des criminels impulsifs. Ainsi, il est aujourd'hui clairement établi que le cortex préfrontal (zones orbito-frontale et cingulaire antérieure en particulier) joue un rôle clé dans les capacités de self-contrôle et d'adaptation sociale, et qu'un déficit à ce niveau est associé aux comportements impulsifs/agressifs. Or, cette région cérébrale est richement innervée par des afférences sérotoninergiques et contient des densités élevées de récepteurs de la sérotonine. Le déficit fonctionnel rapporté par les auteurs pourrait donc être en relation avec une moindre capacité de ces afférences à activer les circuits neuronaux locaux chez les sujets présentant un trouble des conduites. De fait, en accord avec cette hypothèse, l'augmentation de la consommation de glucose normalement observée dans le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur à la suite de l'administration de d-fenfluramine (pour activer les synapses sérotoninergiques; cf. ci-dessus) est considéralement diminuée chez les sujets présentant des traits de personnalité antisociale et un passé criminel (Davidson et coll., 2000). Cependant, dans les conditions d'un traitement chronique avec la fluoxétine, un antidépresseur inhibiteur de la recapture de sérotonine, qui à la fois augmente le tonus sérotoninergique cérébral et diminue les comportements impulsifs/agressifs, une élévation de la consommation de glucose spécifiquement dans les cortex cingulaire et orbito-frontal a pu être mise en relation avec ces effets comportementaux chez des sujets impulsifs/agressifs présentant des traits de personnalité antisociale (New et coll., 2004).

Ainsi, le rôle clé joué par la sérotonine dans l'inhibition comportementale et l'adaptation sociale pourrait s'exercer en particulier au niveau du cortex

préfrontal, et le renforcement du tonus sérotoninergique dans cette région est très probablement à l'origine de la diminution des comportements impulsifs et agressifs observée dans les diverses conditions de traitements décrites ci-dessus.

En conclusion, aussi bien les études cliniques que précliniques, dans des modèles animaux validés, permettent l'amélioration des connaissances quant aux mécanismes biologiques associés au trouble des conduites chez les sujets impulsifs/agressifs présentant des traits de personnalité antisociale/psychopathique.

Le déficit émotionnel, le peu d'intérêt pour autrui et l'indifférence sociale qui caractérisent ces sujets sont associés à un dysfonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien en rapport avec des anomalies de divers systèmes de neurotransmission impliquant notamment les monoamines, le GABA et des neuropeptides, en particulier l'arginine-vasopressine et le CRF.

Parmi les monoamines, la sérotonine semble être un acteur capital dans le contrôle de l'impulsivité/agressivité ; globalement, une hypoactivité de la neurotransmission sérotoninergique est associée à un déficit du self-contrôle et un comportement agressif, alors qu'au contraire, c'est un tonus sérotoninergique cérébral élevé qui est observé chez les sujets présentant une attention sociale élevée (Krakowski, 2003).

Les circuits neuronaux impliqués dans le contrôle des conduites comportent trois niveaux d'intervention hiérarchisés dans l'hypothalamus, les structures limbiques, en particulier l'amygdale et le septum, et le cortex préfrontal (zones orbito-frontale et cingulaire) ; c'est au niveau de cette dernière région, particulièrement développée chez l'homme, que la sérotonine semble exercer une influence activatrice, conduisant à un renforcement des capacités à réfréner les pulsions et une meilleure adaptation sociale notamment au travers d'influences inhibitrices vers l'hypothalamus et l'amygdale.

Or, le cortex préfrontal est la dernière structure cérébrale à se différencier chez l'homme, avec l'établissement de sa connectivité sous l'influence de multiples paramètres génétiques et environnementaux (éducation) au moins jusqu'à l'âge de 17 ans (Beckman, 2004). La période de l'enfance et de l'adolescence est donc critique pour la construction de la personnalité, via la maturation progressive des différents systèmes de neurotransmission en particulier dans cette zone du cerveau.

Des études chez l'animal ont clairement montré que l'exposition à des stress au cours de la période critique du développement peut entraîner chez l'adulte des perturbations comportementales de même type que le trouble des conduites. De plus, on peut envisager que celles-ci puissent être sous-tendues par des altérations induites de systèmes neuronaux, en particulier du système sérotoninergique, comme l'ont montré récemment Morley-Fletcher et coll. (2004).

En d'autres termes, les données neurobiologiques confortent pleinement l'idée d'une vulnérabilité particulière des structures cérébrales impliquées dans l'adaptation sociale et le contrôle des conduites au cours de l'enfance et de l'adolescence. Cependant, la très grande plasticité de ces structures laisse augurer d'actions possibles, notamment au niveau environnemental, en vue de corriger d'éventuelles conséquences d'agressions diverses (stress, abus, mauvais traitements…) qui seraient intervenues plus tôt au cours du développement.

BIBLIOGRAPHIE

ALBERT DJ, WALSH ML, JONIK RH. Aggression in humans: what is its biological foundation? *Neurosci Biobehav Rev* 1993, **17** : 405-425

ALVAREZ JC, CREMNITER D, LESIEUR PH, GRÉGOIRE A, GILTON A et coll. Low blood cholesterol and low platelet serotonin levels in violent suicide attempters. *Biol Psychiatry* 1999, **45** : 1066-1069

ALVAREZ JC, CREMNITER D, GLUCK N, QUINTIN P, LEBOYER M et coll. Low serum cholesterol in violent but not in non-violent suicide attempters. *Psychiatry Res* 2000, **95** : 103-108

ARCHER J. The influence of testosterone on human aggression. *Br J Psychol* 1991, **82** : 337-343

ARCHER J, BIRRING SS, WU FCW. The association between testosterone and aggression among young men: Empirical findings and a meta-analysis. *Aggr Behav* 1998, **24** : 411-420

ASBERG M, SCHALLING D, TRÄSKMAN-BENDZ L, WÄGNER A. Psychobiology of suicide, impulsivity, and related phenomena. *In :* Psychopharmacology: the third generation of progress. MELTZER HY ed, Raven Press, New York 1987 : 655-668

BECKMAN M. Crime, culpability, and the adolescent brain. *Science* 2004, **305** : 596-599

BERMAN M., TAYLOR S, MARGED B. Morphine and human aggression. *Addict Behav* 1993, **18** : 263-268

BIZOT JC, THIÉBOT MH, LE BIHAN C, SOUBRIÉ P, SIMON P. Effects of imipramine-like drugs and serotonin uptake blockers on delay of reward in rats. Possible implication in the behavioral mechanism of action of antidepressants. *J Pharmacol Exp Ther* 1988, **246** : 1144-1151

BIZOT JC, LE BIHAN C, PUECH AJ, HAMON M, THIEBOT MH. Serotonin and tolerance to delay of reward in rats. *Psychopharmacol* 1999, **146** : 400-412

BJORK JM, DOUGHERTY DM, MOELLER FG, CHEREK DR, SWANN AC. The effects of tryptophan depletion and loading on laboratory aggression in men: time course and a food-restricted control. *Psychopharmacol* 1999, **142** : 24-30

BLANCHARD RJ, GRIEBEL G, FARROKHI C, MARKHAM C, YANG M, BLANCHARD DC. AVP V1b selective antagonist SSR 149415 blocks aggressive behaviors in hamsters. *Pharmacol Biochem Behav* 2005, **80** : 189-194

BOND AJ, WINGROVE J, CRITCHLOW DG. Tryptophan depletion increases aggression in women during the premenstrual phase. *Psychopharmacol* 2001, **156** : 477-480

BOUWKNECHT JA, HIJZEN TH, VAN DER GUGTEN J, MAES RA, HEN R, OLIVIER B. Absence of 5-HT_{1B} receptors is associated with impaired impulse control in male 5-HT_{1B} knock-out mice. *Biol Psychiatry* 2001, **49** : 557-568

BROT MD, AKWA Y, PURDY RH, KOOB GF, BRITTON KT. The anxiolytic-like effects of the neurosteroid allopregnanolone: interactions with GABA A receptors. *Eur J Pharmacol* 1997, **325** : 1-7

CASES O, SEIF I, GRIMSBY J, GASPAR P, CHEN K et coll. Aggressive behavior and altered amounts of brain serotonin and norepinephrine in mice lacking MAO A. *Science* 1995, **268** : 1763-1766

CHEREK DR, LANE SD. Effects of d,l-fenfluramine on aggressive and impulsive responding in adult males with a history of conduct disorder. *Psychopharmacol* 1999, **146** : 473-481

CHEREK DR, LANE SD, PIETRAS CJ, STEINBERG JL. Effects of chronic paroxetine administration on measures of aggressive and impulsive responses of adult males with a history of conduct disorder. *Psychopharmacology* 2002, **159** : 266-274

CHIAVEGATTO S, DAWSON VL, MAMOUNAS LA, KOLIATSOS VE, DAWSON TM, NELSON RJ. Brain serotonin dysfunction accounts for aggression in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, **98** : 1277-1281

COCCARO EF, KAVOUSSI RJ, COOPER TB, HAUGER RL. Central serotonin activity and aggression: inverse relationship with prolactin response to d-fenfluramine, but not CSF 5-HIAA concentration, in human subjects. *Am J Psychiatry* 1997, **154** : 1430-1435

COCCARO EF, KAVOUSSI RJ, HAUGER RL, COOPER TB, FERRIS CF. Cerebrospinal fluid vasopressin levels. Correlates with aggression and serotonin function in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1998, **55** : 708-714

DAVIDSON RJ, PUTMAN KM, LARSON CL. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation–A possible prelude to violence. *Science* 2000, **289** : 591-594

DAVIS ES, MARLER CA. c-fos Changes following an aggressive encounter in female California mice: a synthesis of behavior, hormone changes and neural activity. *Neuroscience* 2004, **127** : 611-624

DE FELIPE C, HERRERO JF, O'BRIEN JA, PALMER JA, DOYLE CA et coll. Altered nociception, analgesia and aggression in mice lacking the receptor for substance P. *Nature* 1998, **392** : 394-397

DELVILLE Y, MANSOUR KM, FERRIS CF. Serotonin blocks vasopressin-facilitated offensive aggression: Interactions within the ventrolateral hypothalamus of golden hamsters. *Physiol Behav* 1996, **59** : 813-816

DMITRIEVA TN, OADES RD, HAUFFA BP, EGGERS C. Dehydroepiandrosterone sulphate and corticotropin levels are high in young male patients with conduct disorder: Comparisons for growth factors, thyroid and gonadal hormones. *Neuropsychobiol* 2001, **43** : 134-140

ELKABIR DR, WYATT ME, VELLUCCI SV, HERBERT J. The effects of separate or combined infusions of corticotropin-releasing factor and vasopressin either intraventricularly or into the amygdala on aggressive and investigative behaviour in the rat. *Regul Pept* 1990, **28** : 199-214

EVENDEN JL. The pharmacology of impulsive behaviour in rats II: the effects of amphetamine, haloperidol, imipramine, chlordiazepoxide and other drugs on fixed consecutive number schedules (FCN 8 and FCN 32). *Psychopharmacology* 1998, **138** : 283-294

EVRARD A, MALAGIÉ I, LAPORTE AM, BONI C, HANOUN N et coll. Altered regulation of the 5-HT system in the brain of MAO-A knock-out mice. *Eur J Neurosci* 2002, **15** : 841-851

FARROKHI C, BLANCHARD DC, GRIEBEL G, YANG M, GONZALES C et coll. Effects of the CRF1 antagonist SSR125543A on aggressive behaviors in hamsters. *Pharmacol Biochem Behav* 2004, **77** : 465-469

FERRIS CF, STOLBERG T, DELVILLE Y. Serotonin regulation of aggressive behavior in male golden hamsters (*Mesocricetus auratus*). *Behav Neurosci* 1999, **113** : 804-815

FERRIS CF. Adolescent stress and neural plasticity in hamsters: a vasopressin-serotonin model of inappropriate aggressive behaviour. *Exp Physiol* 2000, **85S** : 85S-90S

FISH EW, FACCIDOMO S, MICZEK KA. Aggression heightened by alcohol or social instigation in mice: reduction by the 5-HT_{1B} receptor agonist CP-94,253. *Psychopharmacol* 1999, **146** : 391-399

FROGER N, GARDIER AM, MORATALLA R, ALBERTI I, LENA I et coll. 5-Hydroxytryptamine $(5\text{-HT})_{1A}$ autoreceptor adaptive changes in substance P (neurokinin 1) receptor knock-out mice mimic anti-depressant-induced desensitization. *J Neurosci* 2001, **21** : 8188-8197

GAINETDINOV RR, WETSEL WC, JONES SR, LEVIN ED, JABER M, CARON MG. Role of serotonin in the paradoxical calming effect of psychostimulants on hyperactivity. *Science* 1999, **283** : 397-401

GOLOMB BA, KANE T, DIMSDALE JE. Severe irritability associated with statin cholesterol-lowering drugs. *Q J Med* 2004, **97** : 229-235

HABIB KE, WELD KP, RICE KC, PUSHKAS J, CHAMPOUX M et coll. Oral administration of a corticotropin-releasing hormone receptor antagonist significantly attenuates behavioral, neuroendocrine, and autonomic responses to stress in primates. *Proc Natl Acad Sci USA* 2000, **97** : 6079-6084

HALLER J, HALASZ J, MIKICS E, KRUK MR, MAKARA GB. Ultradian corticosterone rhythm and the propensity to behave aggressively in male rats. *J Neuroendocrinol* 2000, **12** : 937-940

HALLER J, MILLAR S, VAN DE SCHRAAF J, DE KLOET RE, KRUK MR. The active phase-related increase in corticosterone and aggression are linked. *J Neuroendocrinol* 2002, **12** : 431-436

HALLER J, HALASZ J, MIKICS E, KRUK MR. Chronic glucocorticoid deficiency-induced abnormal aggression, autonomic hypoarousal, and social deficit in rats. *J Neuroendocrinol* 2004, **16** : 550-557

HALPERIN JM, SHARMA V, SIEVER LJ, SCHWARTZ ST, MATIER K et coll. Serotonergic function in aggressive and nonaggressive boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1994, **151** : 243-248

HALPERIN JM, NEWCORN JH, SCHWARTZ ST, SHARMA V, SIEVER LJ et coll. Age-related changes in the association between serotonergic function and aggression in boys with ADHD. *Biol Psychiatry* 1997, **41** : 682-689

HALPERIN JM, SCHULZ KP, MCKAY KE, SHARMA V, NEWCORN JH. Familial correlates of central serotonin function in children with disruptive behavior disorders. *Psychiatry Res* 2003, **119** : 205-216

HENDRICKS TJ, FYODOROV DV, WEGMAN LJ, LELUTIU NB, PEHEK EA et coll. Pet-1 ETS gene plays a critical role in 5-HT neuron development and is required for normal anxiety-like and aggressive behavior. *Neuron* 2003, **37** : 233-247

HERBERT J, MARTINEZ M. Neural mechanisms underlying aggressive behaviour. *In :* Conduct disorders in childhood and adolescence. HILL J, MAUGHAM B eds, Cambridge University Press, 2001 : 67-102

HERPERTZ SC, MUELLER B, QUNAIBI M, LICHTERFELD C, KONRAD K, HERPERTZ-DAHLMANN B. Response to emotional stimuli in boys with conduct disorder. *Am J Psychiatry* 2005, **162** : 1100-1107

HÉRY M, SÉMONT A, FACHE MP, FAUDON M, HÉRY F. The effects of serotonin on glucocorticoid receptor binding in rat raphe nuclei and hippocampal cells in culture. *J Neurochem* 2000, **74** : 406-413

HOLMES A, MURPHY DL, CRAWLEY JN. Reduced aggression in mice lacking the serotonin transporter. *Psychopharmacol* 2002, **161** : 160-167

HRABOVSZKY E, HALÀSZ J, MEELIS W, KRUK MR, LIPOSITS ZS, HALLER J. Neurochemical characterization of hypothalamic neurons involved in attack behavior: glutamatergic dominance and co-expression of thyrotropin-releasing hormone in a subset of glutamatergic neurons. *Neuroscience* 2005, **133** : 657-666

JACKSON D, BURNS R, TRKSAK G, SIMEONE B, DELEON KR et coll. Anterior hypothalamic vasopressin modulates the aggression-stimulating effects of adolescent cocaine exposure in syrian hamsters. *Neuroscience* 2005, **133** : 635-646

KAPLAN SL, BUSNER J, KUPIETZ S, WASSERMANN E, SEGAL B. Effects of methylphenydate on adolescents with aggressive conduct disorder and ADHD: a preliminary report. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 719-723

KAPLAN JR, SHIVELY CA, FONTENOT MB, MORGAN TM, HOWELL SM et coll. Demonstration of an association among dietary cholesterol, central serotoninergic activity, and social behavior in monkeys. *Psychosom Med* 1994, **56** : 479-484

KARLI P. Peut-on parler d'une « biologie de la violence »? *Bull Acad Natle Méd* 2004, **188** : 1303-1312

KAVOUSSI R, ARMSTEAD P, COCCARO E. The neurobiology of impulsive aggression. *Psychiatr Clin North America* 1997, **20** : 395-403

KINDLON DJ, TREMBLAY RE, MEZZACAPPA E, EARLS F, LAURENT D, SCHAAL B. Longitudinal patterns of heart rate and fighting behavior in 9- through 12-year-old boys. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1995, **34** : 371-377

KLEIN RG, ABIKOFF H, KLASS E, GANELES D, SEESE LM, POLLACK S. Clinical efficacy of methylphenidate in conduct disorder with and without attention deficit hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1997, **54** : 1073-1080

KONIG M, ZIMMER AM, STEINER H, HOLMES PV, CRAWLEY JN et coll. Pain responses, anxiety and aggression in mice deficient in pre-proenkephalin. *Nature* 1996, **383** : 535-538

KRAKOWSKI M. Violence and serotonin: influence of impulse control, affect regulation, and social functioning. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2003, **15** : 294-305

KRUESI MJP, RAPOPORT JL, HAMBURGER S, HIBBS E, POTTER WZ et coll. Cerebrospinal fluid monoamine metabolites, aggression and impulsivity in disruptive behavior disorders of children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1990, **47** : 419-426

KRUESI MJP, HIBBS ED, ZAHN TP, KEYSOR CS, HAMBURGER SD et coll. A 2-year prospective follow-up study of children and adolescents with disruptive behavior disorders. *Arch Gen Psychiatry* 1992, **49** : 429-435

LINNOILA M, VIRKKUNEN M, SCHEININ M, NUUTILA A, RIMON R, GOODWIN FK. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive aggressive behavior. *Life Sci* 1983, **33** : 2609-2614

MCBURNETT K, LAHEY BB, FRICK PJ, RISCH C, LOEBER R et coll. Anxiety, inhibition, and conduct disorder in children: II. Relation to salivary cortisol. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1991, **30** : 192-196

MICZEK KA, MAXSON SC, FISH EW, FACCIDOMO S. Aggressive bahavioral phenotypes in mice. *Behav Brain Res* 2001, **125** : 167-181

MICZEK KA, FISH EW, DE BOLD JF. Neurosteroids, GABA A receptors, and escalated aggressive behavior. *Horm Behav* 2003, **44** : 242-257

MOELLER FG, DOUGHERTY DM, SWANN AC, COLLINS D, DAVIS CM, CHEREK DR. Tryptophan depletion and aggressive responding in healthy males. *Psychopharmacol* 1996, **126** : 97-103

MOLES A, KIEFFER BL, D'AMATO FR. Deficit in attachment behavior in mice lacking the mu-opioid receptor gene. *Science* 2004, **304** : 1983-1986

MORLEY-FLETCHER S, DARNAUDERY M, MOCAER E, FROGER N, LANFUMEY L et coll. Chronic treatment with imipramine reverses immobility behaviour, hippocampal corticosteroid receptors and cortical 5-HT_{1A} receptor mRNA in prenatally stressed rats. *Neuropharmacol* 2004, **47** : 841-847

NEW AS, BUCHSBAUM MS, HAZLETT EA, GOODMAN M, KOENIGSBERG HW et coll. Fluoxetine increases relative metabolic rate in prefrontal cortex in impulsive aggression. *Psychopharmacol* 2004, **176** : 451-458

OLIVIER B, MOS J, HARTOG J, RASMUSSEN D. Serenics. *Drug News and Perspectives* 1990, **3** : 261-271

PAJER K, GARDNER W, RUBIN RT, PEREL J, NEAL S. Decreased cortisol levels in adolescent girls with conduct disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2001, **58** : 297-302

PRUUS K, SKREBUHHOVA-MALMROS T, RUDISSAAR R, MATTO V, ALLIKMETS L. 5-HT_{1A} receptor agonists buspirone and gepirone attenuate apomorphine-induced aggressive behaviour in adult male Wistar rats. *J Physiol Pharmacol* 2000, **51** : 833-846

PUCADYIL TJ, CHATTOPADHYAY A. Cholesterol modulates ligand binding and G-protein coupling to serotonin1A receptors from bovine hippocampus. *Biochim Biophys Acta* 2004, **1663** : 188-200

RAINE A, LENCZ T, BIHRLE S, LACASSE L, COLLETTI P. Reduced prefrontal gray matter volume and reduced autonomic activity in antisocial personality disorder. *Arch Gen Psychiatry* 2000, **57** : 119-129

RATEY JJ, CHANDLER HK. Serenics–Therapeutic potential in aggression. *CNS Drugs* 1995, **4** : 256-260

REPO-TIIHONEN E, HALONEN P, TIIHONEN J, VIRKKUNEN M. Total serum cholesterol level, violent criminal offences, suicidal behavior, mortality and the appearance of conduct disorder in Finnish male crimilal offenders with antisocial personality disorder. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2002, **252** : 8-11

ROGENESS GA, HERNANDEZ JM, MACEDO CA, MITCHELL EL, AMRUNG SA, HARRIS WR. Clinical characteristics of emotionally disturbed boys with very low activity of dopamine-β-hydroxylase. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1984, **23** : 203-208

ROGENESS GA, JAVORS MA, MAAS JW, MACEDO CA. Catecholamines and diagnoses in children. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1990, **29** : 234-241

RUDISSAAR R, PRUUS K, VAARMANN A, PANNEL P, SKREBUHHOVA-MALMROS T et coll. Acute trazodone and quipazine treatment attenuates apomorphine-induced aggressive behaviour in male rats without major impact on emotional behaviour or monoamine content post mortem. *Pharmacol Res* 2001, **43** : 349-358

SÀNCHEZ C, HYTTEL J. Isolation-induced aggression in mice: effects of 5-hydroxytryptamine uptake inhibitors and involvement of postsynaptic 5-HT_{1A} receptors. *Eur J Pharmacol* 1994, **264** : 241-247

SAUDOU F, AÏT AMARA D, DIERICH A, LEMEUR M, RAMBOZ S et coll. Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT_{1B} receptor. *Science* 1994, **265** : 1875-1878

SÉGUIN JR. Neurocognitive elements of antisocial behavior: relevance of an orbitofrontal cortex account. *Brain and Cognition* 2004, **55** : 185-197

SHAIKH MB, DALSASS M, SIEGEL A. Opioidergic mechanisms mediating aggressive behavior in the cat. *Aggress Behav* 1990, **16** : 191-206

SKREBUHHOVA-MALMROS T, PRUUS K, RUDISSAAR R, ALLIKMETS L, MATTO V. The serotonin 5-HT_{2A} receptor subtype does not mediate apomorphine-induced aggressive behaviour in male Wistar rats. *Pharmacol Biochem Behav* 2000, **67** : 339-343

SODERSTROM H, BLENNOW K, MANHEM A, FORSMAN A. CSF studies in violent offenders. I. 5-HIAA as a negative and HVA as a positive predictor of psychopathy. *J Neural Transm* 2001, **108** : 869-878

SODERSTROM H, BLENNOW K, SJODIN AK, FORSMAN A. New evidence for an association between the CSF HVA:5-HIAA ratio and psychopathic traits. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003, **74** : 918-921

STEIN L, WISE CD, BELLUZZI JD. Effects of benzodiazepines on central serotonergic mechanisms. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1975, **14** : 29-44

STOFF DM, POLLACK L, VITIELLO B, BEHAR D, BRIDGER WH. Reduction of ^{3}H-imipramine binding sites on platelets of conduct disordered children. *Neuropsychopharmacol* 1987, **1** : 55-62

SWANN AC, JOHNSON BA, CLONINGER CR, CHEN YR. Relationships of plasma tryptophan availability to course of illness and clinical features of alcoholism: a preliminary study. *Psychopharmacol* 1999, **143** : 380-384

THIÉBOT MH, LE BIHAN C, SOUBRIÉ P, SIMON P. Benzodiazepines reduce the tolerance to reward delay in rats. *Psychopharmacol* 1985, **86** : 147-152

TIIHONEN J, VIRKKUNEN M, RÄSÄNEN P, PENNANEN S, SAINIO EL et coll. Free L-tryptophan plasma levels in antisocial violent offenders. *Psychopharmacol* 2001, **157** : 395-400

TORDJMAN S, CARLIER M, COHEN D, CESSELIN F, BOURGOIN S et coll. Aggression and the three opioid families (endorphins, enkephalins and dynorphins) in mice. *Behav Genet* 2003, **33** : 529-536

VARTIAINEN H, TIIHONEN J, PUTKONEN A, KOPONEN H, VIRKKUNEN M et coll. Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of aggression in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand* 1995, **91** : 348-351

VERVERA J, FISAR Z, KVASNICKA T, ZDENEK H, STARKOVA L et coll. Cholesterol-lowering therapy evokes time-limited changes in serotonergic transmission. *Psychiatry Res* 2005, **133** : 197-203

VIRKKUNEN M. Urinary free cortisol secretion in habitually violent offenders. *Acta Psychiatr Scand* 1985, **72** : 40-44

VIRKKUNEN M, GOLDMAN D, NIELSEN DA, LINNOILA M. Low brain serotonin turnover rate (low CSF 5-HIAA) and impulsive violence. *J Psychiatry Neurosci* 1995, **20** : 271-275

VOLAVKA J, CROWNER M, BRIZER D, CONVIT A, VAN PRAAG HM, SUCKOW RF. Tryptophan treatment of aggressive psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry* 1990, **28** : 728-732

WANG Q, TING WL, YANG H, WONG PTH. High doses of simvastatin upregulate dopamine D_1 and D_2 receptor expression in the rat prefrontal cortex: possible involvement of endothelial nitric oxide synthase. *Br J Pharmacol* 2005, **144** : 933-939

WERSINGER SR, GINNS E, O'CARROLL AM, LOLAIT SJ, YOUNG WS. Vasopressin V1b receptor knockout reduces aggressive behavior in male mice. *Molec Psychiat* 2002, **7** : 975-984

ZHUANG X, OOSTING RS, JONES SR, GAINETDINOV RR, MILLER GW et coll. Hyperactivity and impaired response habituation in hyperdopaminergic mice. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001, **98** : 1982-1987