UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020 N°291

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention D.E.S. de Psychiatrie

PAR

BRIZZI Aurore

Née le 05/03/1992 à Reims

Le concept d'impulsivité : implications cliniques, neurobiologiques et thérapeutiques.

Président de thèse : Professeur Carmen SCHRÖDER

Directeur de thèse : Docteur Jean-Georges ROHMER

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

FACULTE DE MEDECINE DE STRASBOURG

ANNEE : 2020 N°291

THESE

PRÉSENTÉE POUR LE DIPLÔME DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Diplôme d'État

Mention D.E.S. de Psychiatrie

PAR

BRIZZI Aurore

Née le 05/03/1992 à Reims

Le concept d'impulsivité : implications cliniques, neurobiologiques et thérapeutiques.

Président de thèse : Professeur Carmen SCHRÖDER

Directeur de thèse : Docteur Jean-Georges ROHMER

Faculté de médecine maïeutique et sciences de la santé
Université de Strasbourg

FACULTÉ DE MÉDECINE
(U.F.R. des Sciences Médicales)

Edition OCTOBRE 2020
Année universitaire 2020-2021

HOPITAUX UNIVERSITAIRES
DE STRASBOURG (HUS)
Directeur général :
M. GALY Michaël

Les Hôpitaux Universitaires de STRASBOURG

• **Président de l'Université**	M. DENEKEN Michel
• **Doyen de la Faculté**	M. SIBILIA Jean
Assesseur du Doyen (13.01.10 et 08.02.11)	M. GOICHOT Bernard
Doyens honoraires : (1976-1983)	M. DORNER Marc
(1983-1989)	M. MANTZ Jean-Marie
(1989-1994)	M. VINCENDON Guy
(1994-2001)	M. GERLINGER Pierre
(2001-2011)	M. LUDES Bertrand
• **Chargé de mission auprès du Doyen**	M. VICENTE Gilbert
• **Responsable Administratif**	M. BITSCH Samuel

A1 - PROFESSEUR TITULAIRE DU COLLEGE DE FRANCE

MANDEL Jean-Louis — Chaire "Génétique humaine" (à compter du 01.11.2003)

A2 - MEMBRE SENIOR A L'INSTITUT UNIVERSITAIRE DE FRANCE (I.U.F.)

BAHRAM Séiamak — Immunologie biologique (01.10.2013 au 31.09.2018)
DOLLFUS Hélène — Génétique clinique (01.10.2014 au 31.09.2019)

A3 - PROFESSEUR(E)S DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS (PU-PH)

PO218

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
ADAM Philippe P0001	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Hospitalisation des Urgences de Traumatologie / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
AKLADIOS Cherif P0191	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétriquel/ HP	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : **Gynécologie-Obstétrique**
ANDRES Emmanuel P0002	RPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques / HC	53.01	Option : médecine Interne
ANHEIM Mathieu P0003	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou-CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
ARNAUD Laurent P0186	NRPô NCS	• Pôle MIRNED - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01	Rhumatologie
BACHELLIER Philippe P0004	RPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02	Chirurgie générale
BAHRAM Seiamak P0005	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil - Institut d'Hématologie et d'Immunologie / Hôpital Civil / Faculté	47.03	Immunologie (option biologique)
BALDAUF Jean-Jacques P0006	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique ; gynécologie médicale Option : **Gynécologie-Obstétrique**
BAUMERT Thomas P0007	NRPô CS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Institut de Recherche sur les Maladies virales et hépatiques / Faculté	52.01	Gastro-entérologie ; **hépatologie** Option : hépatologie
Mme BEAU-FALLER Michèle M0007 / PO170	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
BEAUJEUX Rémy P0008	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - CME / Activités transversales • Unité de Neuroradiologie interventionnelle / Hôpital de Hautepierre	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
BECMEUR François P0009	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
BERNA Fabrice P0192	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; Addictologie Option : **Psychiatrie d'Adultes**
BERTSCHY Gilles P0013	RPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie II / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
BIERRY Guillaume P0178	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie II - Neuroradiologie-imagerie ostéoarticulaire-Pédiatrie / Hôpital Hautepierre	43.02	Radiologie et Imagerie médicale (option clinique)
BILBAULT Pascal P0014	RPô CS	• Pôle d'Urgences / Réanimations médicales / CAP - Service des Urgences médico-chirurgicales Adultes / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation ; **Médecine d'urgence** Option : médecine d'urgence
BLANC Frédéric P0213	NRPô NCS	- Pôle de Gériatrie - Service Evaluation - Gériatrie - Hôpital de la Robertsau	53.01	Médecine interne ; addictologie Option : gériatrie et biologie du vieillissement
BODIN Frédéric P0187	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie Maxillo-faciale, morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et maxillo-faciale / Hôpital Civil	50.04	**Chirurgie Plastique, Reconstructrice et Esthétique** ; Brûlologie
BONNEMAINS Laurent M0099 / PO215	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 - Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
BONNOMET François P0017	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre inférieur / HP	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BOURCIER Tristan P0018	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service d'Opthalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
BOURGIN Patrice P0020	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie - Unité du Sommeil / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme BRIGAND Cécile P0022	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale

NHC = Nouvel Hôpital Civil HC = Hôpital Civil HP = Hôpital de Hautepierre PTM = Plateau technique de microbiologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
BRUANT-RODIER Catherine P0023	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / HP	50.04	Option : chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique
Mme CAILLARD-OHLMANN Sophie P0171	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales-Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie-Transplantation / NHC	52.03	Néphrologie
CASTELAIN Vincent P0027	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital Hautepierre	48.02	Réanimation
CHAKFE Nabil P0029	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	**Chirurgie vasculaire** ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
CHARLES Yann-Philippe M0013 / P0172	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Chirurgie B / HC	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme CHARLOUX Anne P0028	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
Mme CHARPIOT Anne P0030	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
Mme CHENARD-NEU Marie-Pierre P0041	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques (option biologique)
CLAVERT Philippe P0044	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du Membre supérieur / HP	42.01	Anatomie (option clinique, orthopédie traumatologique)
COLLANGE Olivier PO193	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation Chirurgicale / NHC	48.01	**Anesthésiologie-Réanimation** ; Médecine d'urgence (option Anesthésiologie-Réanimation - Type clinique)
CRIBIER Bernard P0045	NRPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénéréologie
de BLAY de GAIX Frédéric P0048	RPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
de SEZE Jérôme P0057	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Centre d'investigation Clinique (CIC) - AX5 / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DEBRY Christian P0049	RPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
DERUELLE Philippe P0199	RPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / Hôpital de Hautepierre	54.03	Gynécologie-Obstétrique; gynécologie médicale: option gynécologie-obstétrique
DIEMUNSCH Pierre P0051	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie-Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	Anesthésiologie-réanimation (option clinique)
Mme DOLLFUS-WALTMANN Hélène P0054	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
EHLINGER Matthieu P0188	NRPô NCS	• Pôle de l'Appareil Locomoteur - Service d'Orthopédie-Traumatologie du membre inférieur / Hautepierre	50.02	Chirurgie Orthopédique et Traumatologique
Mme ENTZ-WERLE Natacha P0059	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme FACCA Sybille P0179	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierrre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
Mme FAFI-KREMER Samira P0060	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-**Virologie** ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-**Virologie** biologique
FAITOT François PO216	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie digestives, hépatiques et de la transplantation - Serv. de chirurgie générale, hépatique et endocrinienne et Transplantation / HP	53.02	Chirurgie générale
FALCOZ Pierre-Emmanuel P0052	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Chirurgie Thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
FORNECKER Luc-Matthieu P0208	NRPô NCS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	**Hématologie** ; Transfusion Option : Hématologie
GALLIX Benoit P0214	NCS	• IHU - Institut Hospitalo-Universitaire - Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale
GANGI Afshin P0062	RPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / Nouvel Hôpital Civil	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
GAUCHER David P0063	NRPô NCS	• Pôle des Spécialités Médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
GENY Bernard P0064	NRPô CS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
GEORG Yannick P0200	NRPô NCS	Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	**Chirurgie vasculaire** ; médecine vasculaire / Option : chirurgie vasculaire
GICQUEL Philippe P0065	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
GOICHOT Bernard P0066	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et de nutrition / HP	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme GONZALEZ Maria P0067	NRPô CS	• Pôle de Santé publique et santé au travail - Service de Pathologie Professionnelle et Médecine du Travail / HC	46.02	Médecine et santé au travail Travail
GOTTENBERG Jacques-Eric P0068	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
HANNEDOUCHE Thierry P0071	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Dialyse / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
HANSMANN Yves P0072	RPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service des Maladies infectieuses et tropicales / Nouvel Hôpital Civil	45.03	Option : Maladies infectieuses
Mme HELMS Julie M0114 / P0209	NRPô NCS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Médecine Intensive-Réanimation
HERBRECHT Raoul P0074	NRPô CS	• Pôle d'Oncolo-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.01	**Hématologie** ; Transfusion
HIRSCH Edouard P0075	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
IMPERIALE Alessio P0194	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ISNER-HOROBETI Marie-Eve P0189	RPô CS	• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	**Médecine Physique et Réadaptation**
JAULHAC Benoît P0078	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)
Mme JEANDIDIER Nathalie P0079	NRPô CS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, diabète et nutrition / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
Mme JESEL-MOREL Laurence P0201	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
KALTENBACH Georges P0081	RPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de Médecine Interne - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau - Secteur Evaluation - Gériatrie / Hôpital de la Robertsau	53.01	Option : gériatrie et biologie du vieillissement
Mme KESSLER Laurence P0084	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service d'Endocrinologie, Diabète, Nutrition et Addictologie / Méd. B / HC	54.04	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
KESSLER Romain P0085	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	Pneumologie
KINDO Michel P0195	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme KORGANOW Anne-Sophie P0087	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
KREMER Stéphane M0038 / P0174	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service Imagerie II - Neuroradio Ostéoarticulaire - Pédiatrie / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
KUHN Pierre P0175	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Néonatologie et Réanimation néonatale (Pédiatrie II) / HP	54.01	Pédiatrie
KURTZ Jean-Emmanuel P0089	RPô NCS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Service d'hématologie / ICANS	47.02	Option : Cancérologie (clinique)
Mme LALANNE-TONGIO Laurence P0202	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie, Santé mentale et Addictologie - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes ; **Addictologie** (Option : Addictologie)
LANG Hervé P0090	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
LAUGEL Vincent P0092	RPô CS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie 1 / Hôpital Hautepierre	54.01	Pédiatrie
Mme LEJAY Anne M0102 / PO217	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale cardiovasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de Tranplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
LE MINOR Jean-Marie P0190	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine - Service de Neuroradiologie, d'imagerie Ostéoarticulaire et interventionnelle/ Hôpital de Hautepierre	42.01	**Anatomie**
LESSINGER Jean-Marc P0	RPô CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie générale et spécialisée / LBGS / NHC - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / Hôp. de Hautepierre	82.00	Sciences Biologiques de Pharmacie
LIPSKER Dan P0093	NRPô NCS	• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-vénéréologie
LIVERNEAUX Philippe P0094	RPô NCS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie de la Main - SOS Main / Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
MALOUF Gabriel P0203	NRPô NCS	• Pôle d'Onco-hématologie - Service d'Oncologie médicale / ICANS	47.02	**Cancérologie** ; Radiothérapie Option : Cancérologie
MARK Manuel P0098	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MARTIN Thierry P0099	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne et d'Immunologie Clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme MASCAUX Céline P0210	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Pneumologie / Nouvel Hôpital Civil	51.01	**Pneumologie** ; Addictologie
Mme MATHELIN Carole P0101	NRPô CS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Unité de Sénologie / ICANS	54.03	**Gynécologie-Obstétrique** ; Gynécologie Médicale

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
MAUVIEUX Laurent P0102	NRPô CS	• Pôle d'Onco-Hématologie - Laboratoire d'Hématologie Biologique - Hôpital de Hautepierre - Institut d'Hématologie / Faculté de Médecine	47.01	**Hématologie** ; Transfusion Option Hématologie Biologique
MAZZUCOTELLI Jean-Philippe P0103	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie Cardio-vasculaire / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
MERTES Paul-Michel P0104	RPô CS	• Pôle d'Anesthésiologie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésiologie-Réanimation chirurgicale / Nouvel Hôpital Civil	48.01	Option : Anesthésiologie-Réanimation (type mixte)
MEYER Nicolas P0105	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Laboratoire de Biostatistiques / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / Hôpital Civil	46.04	Biostatistiques, Informatique Médicale et Technologies de Communication (option biologique)
MEZIANI Ferhat P0106	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation Médicale / Nouvel Hôpital Civil	48.02	Réanimation
MONASSIER Laurent P0107	NRPô CS	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Labo. de Neurobiologie et Pharmacologie cardio-vasculaire- EA7295 / Fac	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
MOREL Olivier P0108	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
MOULIN Bruno P0109	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Néphrologie - Transplantation / Nouvel Hôpital Civil	52.03	Néphrologie
MUTTER Didier P0111	RPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / NHC	52.02	Chirurgie digestive
NAMER Izzie Jacques P0112	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
NOEL Georges P0114	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Service de radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; **Radiothérapie** Option Radiothérapie biologique
NOLL Eric M0111 / PO218	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie Réanimation Chirurgicale SAMU-SMUR - Service Anesthésiologie et de Réanimation Chirurgicale - HP	48.01	Anesthésiologie-Réanimation
OHANA Mickael P0211	NRPô NCS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
OHLMANN Patrick P0115	RPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme OLLAND Anne P0204	NRPô NCS	• Pôle de Pathologie Thoracique - Service de Chirurgie thoracique / Nouvel Hôpital Civil	51.03	Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire
Mme PAILLARD Catherine P0180	NRPô CS	• Pôle médico-chirurgicale de Pédiatrie - Service de Pédiatrie III / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
PELACCIA Thierry P0205	NRPô NCS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimation chirurgicales / SAMU-SMUR - Centre de formation et de recherche en pédagogie des sciences de la santé / Faculté	48.05	Réanimation ; **Médecine d'urgence** Option : Médecine d'urgences
Mme PERRETTA Silvana P0117	NRPô NCS	• Pôle Hépato-digestif de l'Hôpital Civil - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02	Chirurgie digestive
PESSAUX Patrick P0118	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Viscérale et Digestive / Nouvel Hôpital Civil	52.02	Chirurgie Digestive
PETIT Thierry P0119	CDp	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02	**Cancérologie** ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
PIVOT Xavier P0206	NRPô NCS	• ICANS - Département de médecine oncologique	47.02	**Cancérologie** ; Radiothérapie Option : Cancérologie Clinique
POTTECHER Julien P0181	NRPô CS	• Pôle d'Anesthésie / Réanimations chirurgicales / SAMU-SMUR - Service d'Anesthésie et de Réanimation Chirurgicale / Hôpital de Hautepierre	48.01	**Anesthésiologie-réanimation** ; Médecine d'urgence (option clinique)
PRADIGNAC Alain P0123	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine interne et nutrition / HP	44.04	Nutrition
PROUST François P0182	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Service de Neurochirurgie / Hôpital de Hautepierre	49.02	Neurochirurgie
Pr RAUL Jean-Sébastien P0125	NRPô CS	• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et NHC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
REIMUND Jean-Marie P0126	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Option : Gastro-entérologie
Pr RICCI Roméo P0127	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Département Biologie du développement et cellules souches / IGBMC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
ROHR Serge P0128	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme ROSSIGNOL -BERNARD Sylvie PO196	NRPô NCS	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ROUL Gérald P0129	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Cardiologie / Nouvel Hôpital Civil	51.02	Cardiologie
Mme ROY Catherine P0140	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Serv. d'Imagerie B - Imagerie viscérale et cardio-vasculaire / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (opt clinique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
SANANES Nicolas P0212	NRPô NCS	• Pôle de Gynécologie-Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétriquel/ HP	54.03	**Gynécologie-Obstétrique** ; gynécologie médicale Option : Gynécologie-Obstétrique
SAUER Arnaud P0183	NRPô NCS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SAULEAU Erik-André P0184	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Santé Publique / Hôpital Civil • Biostatistiques et Informatique / Faculté de médecine / HC	46.04	Biostatiqtiques, Informatique médicale et Technologies de Communication (option biologique)
SAUSSINE Christian P0143	RPô CS	• Pôle d'Urologie, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Urologique / Nouvel Hôpital Civil	52.04	Urologie
Mme SCHATZ Claude P0147	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service d'Ophtalmologie / Nouvel Hôpital Civil	55.02	Ophtalmologie
SCHNEIDER Francis P0144	NRPô CS	• Pôle Urgences - Réanimations médicales / Centre antipoison - Service de Réanimation médicale / Hôpital de Hautepierre	48.02	Réanimation
Mme SCHRÖDER Carmen P0185	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychothérapie pour Enfants et Adolescents / Hôpital Civil	49.04	**Pédopsychiatrie** ; Addictologie
SCHULTZ Philippe P0145	NRPô NCS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Serv. d'Oto-rhino-laryngologie et de Chirurgie cervico-faciale / HP	55.01	Oto-rhino-laryngologie
SERFATY Lawrence P0197	NRPô CS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service d'Hépato-Gastro-Entérologie et d'Assistance Nutritive / HP	52.01	Gastro-entérologie ; Hépatologie ; Addictologie Option : **Hépatologie**
SIBILIA Jean P0146	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital Hautepierre	50.01	Rhumatologie
STEIB Jean-Paul P0149	NRPô CS	• Pôle de l'Appareil locomoteur - Service de Chirurgie du rachis / Hôpital de Hautepierre	50.02	Chirurgie orthopédique et traumatologique
STEPHAN Dominique P0150	NRPô CS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service des Maladies vasculaires - HTA - Pharmacologie clinique / NHC	51.04	Option : Médecine vasculaire
THAVEAU Fabien P0152	NRPô NCS	• Pôle d'activité médico-chirurgicale Cardio-vasculaire - Service de Chirurgie vasculaire et de transplantation rénale / NHC	51.04	Option : Chirurgie vasculaire
Mme TRANCHANT Christine P0153	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
VEILLON Francis P0155	NRPô CS	• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie 1 - Imagerie viscérale, ORL et mammaire / HP	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
VELTEN Michel P0156	NRPô NCS	• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Département de Santé Publique / Secteur 3 - Epidémiologie et Economie de la Santé / Hôpital Civil • Laboratoire d'Epidémiologie et de santé publique / HC / Fac de Médecine	46.01	Epidémiologie, économie de la santé et prévention (option biologique)
VETTER Denis P0157	NRPô NCS	• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Médecine Interne, Diabète et Maladies métaboliques/HC	52.01	Option : Gastro-entérologie
VIDAILHET Pierre P0158	NRPô CS	• Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	49.03	Psychiatrie d'adultes
VIVILLE Stéphane P0159	NRPô NCS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Pathologies tropicales / Fac. de Médecine	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VOGEL Thomas P0160	NRPô CS	• Pôle de Gériatrie - Service de soins de suite et réadaptation gériatrique / Hôpital de la Robertsau	51.01	Option : Gériatrie et biologie du vieillissement
WEBER Jean-Christophe Pierre P0162	NRPô CS	• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine Interne / Nouvel Hôpital Civil	53.01	Option : Médecine Interne
WOLF Philippe P0207	NRPô NCS	• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie Générale et de Transplantations multiorganes / HP - Coordonnateur des activités de prélèvements et transplantations des HU	53.02	Chirurgie générale
Mme WOLFF Valérie P0001	NRPô CS	• Pôle Tête et Cou - Unité Neurovasculaire / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie

HC : Hôpital Civil - HP : Hôpital de Hautepierre - NHC : Nouvel Hôpital Civil
* : CS (Chef de service) ou NCS (Non Chef de service hospitalier) Cspi : Chef de service par intérim CSp : Chef de service provisoire (un an)
CU : Chef d'unité fonctionnelle
Pô : Pôle RPô (Responsable de Pôle) ou NRPô (Non Responsable de Pôle)
Cons. : Consultanat hospitalier (poursuite des fonctions hospitalières sans chefferie de service) Dir : Directeur
(1) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2018
(3) (7) Consultant hospitalier (pour un an) éventuellement renouvelable --> 31.08.2017
(5) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2019 (8) Consultant hospitalier (pour une 2ème année) --> 31.08.2017
(6) En surnombre universitaire jusqu'au 31.08.2017 (9) Consultant hospitalier (pour une 3ème année) --> 31.08.2017

MO135 B1 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS (MCU-PH)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
AGIN Arnaud M0001		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et Médecine nucléaire
Mme ANTAL Maria Cristina M0003		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hautepierre • Institut d'Histologie / Faculté de Médecine	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
Mme ANTONI Delphine M0109		• Pôle d'Imagerie - Service de Radiothérapie / ICANS	47.02	Cancérologie ; **Radiothérapie**
Mme AYME-DIETRICH Estelle M0117		• Pôle de Parmacologie - Unité de Pharmacologie clinique / Faculté de Médecine	48.03	**Pharmacologie fondamentale** ; pharmacologie clinique ; addictologie Option : pharmacologie fondamentale
Mme BIANCALANA Valérie M0008		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
BLONDET Cyrille M0091		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire (option clinique)
BOUSIGES Olivier M0092		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BUND Caroline MO129		• Pôle d'Imagerie - Service de médecine nucléaire et imagerie moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
CARAPITO Raphaël M0113		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie
CAZZATO Roberto M0118		• Pôle d'Imagerie - Service d'Imagerie A interventionnelle / NHC	43.02	Radiologie et imagerie médicale (option clinique)
Mme CEBULA Hélène M0124		• Pôle Tête-Cou - Service de Neurochirurgie / HP	49.02	Neurochirurgie
CERALINE Jocelyn M0012		• Pôle de Biologie - Département de Biologie structurale Intégrative / IGBMC	47.02	**Cancérologie** ; Radiothérapie (option biologique)
CHOQUET Philippe M0014		• Pôle d'Imagerie - UF6237 - Imagerie Préclinique / HP	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
COLLONGUES Nicolas M0016		• Pôle Tête et Cou-CETD - Centre d'Investigation Clinique / NHC et HP	49.01	Neurologie
DALI-YOUCEF Ahmed Nassim M0017		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
DELHORME Jean-Baptiste MO130		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
DEVYS Didier M0019		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme DINKELACKER Véra MO131		• Pôle Tête et Cou - CETD - Service de Neurologie / Hôpital de Hautepierre	49.01	Neurologie
DOLLÉ Pascal M0021		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme ENACHE Irina M0024		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / IGBMC	44.02	Physiologie
Mme FARRUGIA-JACAMON Audrey M0034		• Pôle de Biologie - Service de Médecine Légale, Consultation d'Urgences médico-judiciaires et Laboratoire de Toxicologie / Faculté et HC • Institut de Médecine Légale / Faculté de Médecine	46.03	Médecine Légale et droit de la santé
FILISETTI Denis M0025	CS	• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Faculté	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
FOUCHER Jack M0027		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Psychiatrie et de santé mentale - Service de Psychiatrie I / Hôpital Civil	44.02	Physiologie (option clinique)
GANTNER Pierre MO132		• Pôle de Biologie - Laboratoire (Institut) de Virologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Bactériologie-**Virologie** ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-**Virologie** biologique
GRILLON Antoine MO133		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté de Méd.	45.01	Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)
GUERIN Eric M0032		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire (option biologique)
GUFFROY Aurélien M0125		• Pôle de Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - Service de Médecine interne et d'Immunologie clinique / NHC	47.03	Immunologie (option clinique)
Mme HARSAN-RASTEI Laura M0119		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine Nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
HUBELE Fabrice M0033		• Pôle d'Imagerie - Service de Médecine nucléaire et Imagerie Moléculaire / ICANS - Service de Biophysique et de Médecine Nucléaire / NHC	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
JEHL François M0035		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)
KASTNER Philippe M0089		• Pôle de Biologie - Département Génomique fonctionnelle et cancer / IGBMC	47.04	Génétique (option biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme KEMMEL Véronique M0036		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
KOCH Guillaume M0126		- Institut d'Anatomie Normale / Faculté de Médecine	42.01	Anatomie (Option clinique)
Mme KRASNY-PACINI Agata MO134		• Pôle de Médecine Physique et de Réadaptation - Institut Universitaire de Réadaptation / Clémenceau	49.05	Médecine Physique et Réadaptation
Mme LAMOUR Valérie M0040		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
Mme LANNES Béatrice M0041		• Institut d'Histologie / Faculté de Médecine • Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.02	Histologie, Embryologie et Cytogénétique (option biologique)
LAVAUX Thomas M0042		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et de Biologie moléculaire / HP	44.03	Biologie cellulaire
LENORMAND Cédric M0103		• Pôle de Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Dermatologie / Hôpital Civil	50.03	Dermato-Vénéréologie
Mme LETSCHER-BRU Valérie M0045		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS • Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
LHERMITTE Benoît M0115		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et cytologie pathologiques
LUTZ Jean-Christophe M0046		• Pôle de Chirurgie plastique reconstructrice et esthétique, Chirurgie maxillo-faciale, Morphologie et Dermatologie - Service de Chirurgie Plastique et Maxillo-faciale / Hôpital Civil	55.03	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
MEYER Alain M0093		• Institut de Physiologie / Faculté de Médecine • Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option biologique)
MIGUET Laurent M0047		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hôpital de Hautepierre et NHC	44.03	Biologie cellulaire (type mixte : biologique)
Mme MOUTOU Céline ép. GUNTHNER M0049	CS	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic préimplantatoire / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
MULLER Jean M0050		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique (option biologique)
Mme NICOLAE Alina M0127		• Pôle de Biologie - Service de Pathologie / Hôpital de Hautepierre	42.03	Anatomie et Cytologie Pathologiques (Option Clinique)
Mme NOURRY Nathalie M0011		• Pôle de Santé publique et Santé au travail - Service de Pathologie professionnelle et de Médecine du travail - HC	46.02	Médecine et Santé au Travail (option clinique)
PENCREAC'H Erwan M0052		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et biologie moléculaire / Nouvel Hôpital Civil	44.01	Biochimie et biologie moléculaire
PFAFF Alexander M0053		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS	45.02	Parasitologie et mycologie
Mme PITON Amélie M0094		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / NHC	47.04	Génétique (option biologique)
Mme PORTER Louise MO135		• Pôle de Biologie - Service de Génétique Médicale / Hôpital de Hautepierre	47.04	Génétique (type clinique)
PREVOST Gilles M0057		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)
Mme RADOSAVLJEVIC Mirjana M0058		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie biologique / Nouvel Hôpital Civil	47.03	Immunologie (option biologique)
Mme REIX Nathalie M0095		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie et Biologie moléculaire / NHC - Service de Chirurgie / ICANS	43.01	Biophysique et médecine nucléaire
ROGUE Patrick (cf. A2) M0060		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Biochimie Générale et Spécialisée / NHC	44.01	Biochimie et biologie moléculaire (option biologique)
Mme ROLLAND Delphine M0121		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Hématologie biologique / Hautepierre	47.01	**Hématologie** ; transfusion (type mixte : Hématologie)
ROMAIN Benoît M0061		• Pôle des Pathologies digestives, hépatiques et de la transplantation - Service de Chirurgie générale et Digestive / HP	53.02	Chirurgie générale
Mme RUPPERT Elisabeth M0106		• Pôle Tête et Cou - Service de Neurologie - Unité de Pathologie du Sommeil / Hôpital Civil	49.01	Neurologie
Mme SABOU Alina M0096		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS - Institut de Parasitologie / Faculté de Médecine	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme SCHEIDECKER Sophie M0122		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic génétique / Nouvel Hôpital Civil	47.04	Génétique
SCHRAMM Frédéric M0068		• Pôle de Biologie - Institut (Laboratoire) de Bactériologie / PTM HUS et Faculté	45.01	Option : **Bactériologie**-virologie (biologique)

NOM et Prénoms	CS*	Services Hospitaliers ou Institut / Localisation	Sous-section du Conseil National des Universités	
Mme SOLIS Morgane M0123		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital de Hautepierre	45.01	**Bactériologie-Virologie** ; hygiène hospitalière Option : Bactériologie-Virologie
Mme SORDET Christelle M0069		• Pôle de Médecine Interne, Rhumatologie, Nutrition, Endocrinologie, Diabétologie (MIRNED) - Service de Rhumatologie / Hôpital de Hautepierre	50.01	Rhumatologie
TALHA Samy M0070		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et explorations fonctionnelles / NHC	44.02	Physiologie (option clinique)
Mme TALON Isabelle M0039		• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Chirurgie Pédiatrique / Hôpital Hautepierre	54.02	Chirurgie infantile
TELETIN Marius M0071		• Pôle de Biologie - Service de Biologie de la Reproduction / CMCO Schiltigheim	54.05	Biologie et médecine du développement et de la reproduction (option biologique)
VALLAT Laurent M0074		• Pôle de Biologie - Laboratoire d'Immunologie Biologique - Hôpital de Hautepierre	47.01	**Hématologie** ; Transfusion Option Hématologie Biologique
Mme VELAY-RUSCH Aurélie M0128		• Pôle de Biologie - Laboratoire de Virologie / Hôpital Civil	45.01	Bactériologie-**Virologie** ; Hygiène Hospitalière Option Bactériologie-**Virologie** biologique
Mme VILLARD Odile M0076		• Pôle de Biologie - Labo. de Parasitologie et de Mycologie médicale / PTM HUS et Fac	45.02	Parasitologie et mycologie (option biologique)
Mme WOLF Michèle M0010		• Chargé de mission - Administration générale - Direction de la Qualité / Hôpital Civil	48.03	Option : Pharmacologie fondamentale
Mme ZALOSZYC Ariane ép. MARCANTONI M0116		• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service de Pédiatrie I / Hôpital de Hautepierre	54.01	Pédiatrie
ZOLL Joffrey M0077		• Pôle de Pathologie thoracique - Service de Physiologie et d'Explorations fonctionnelles / HC	44.02	Physiologie (option clinique)

B2 - PROFESSEURS DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Pr BONAH Christian	P0166	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des sciences et des techniques

B3 - MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES (monoappartenant)

Mr KESSEL Nils		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mr LANDRE Lionel		ICUBE-UMR 7357 - Equipe IMIS / Faculté de Médecine	69.	Neurosciences
Mme THOMAS Marion		Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques
Mme SCARFONE Marianna	M0082	Département d'Histoire de la Médecine / Faculté de Médecine	72.	Epistémologie - Histoire des Sciences et des techniques

C - ENSEIGNANTS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

C1 - PROFESSEURS ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Pr Ass. GRIES Jean-Luc	M0084	Médecine générale (01.09.2017)
Pr GUILLOU Philippe	M0089	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Pr HILD Philippe	M0090	Médecine générale (01.11.2013 au 31.08.2016)
Dr ROUGERIE Fabien	M0097	Médecine générale (01.09.2014 au 31.08.2017)

C2 - MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE - TITULAIRE

Dre CHAMBE Juliette	M0108	53.03 Médecine générale (01.09.2015)
Dr LORENZO Mathieu		

C3 - MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DES UNIVERSITES DE M. G. (mi-temps)

Dre BREITWILLER-DUMAS Claire		Médecine générale (01.09.2016 au 31.08.2019)
Dre GROS-BERTHOU Anne	M0109	Médecine générale (01.09.2015 au 31.08.2018)
Dre SANSELME Anne-Elisabeth		Médecine générale
Dr SCHMITT Yannick		Médecine générale

D - ENSEIGNANTS DE LANGUES ETRANGERES

D1 - PROFESSEUR AGREGE, PRAG et PRCE DE LANGUES

Mme ACKER-KESSLER Pia	M0085	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.03)
Mme CANDAS Peggy	M0086	Professeure agrégée d'Anglais (depuis le 01.09.99)
Mme SIEBENBOUR Marie-Noëlle	M0087	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.11)
Mme JUNGER Nicole	M0088	Professeure certifiée d'Anglais (depuis 01.09.09)
Mme MARTEN Susanne	M0098	Professeure certifiée d'Allemand (depuis 01.09.14)

E - PRATICIENS HOSPITALIERS - CHEFS DE SERVICE NON UNIVERSITAIRES

Dr ASTRUC Dominique	• Pôle médico-chirurgical de Pédiatrie - Service de Réanimation pédiatrique spécialisée et de surveillance continue / Hôpital de Hautepierre
Dr DE MARCHI Martin	• Pôle Oncologie médico-chirurgicale et d'Hématologie - Service d'Oncologie Médicale / ICANS
Mme Dre GERARD Bénédicte	• Pôle de Biologie - Laboratoire de Diagnostic Génétique / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre GOURIEUX Bénédicte	• Pôle de Pharmacie-pharmacologie - Service de Pharmacie-Stérilisation / Nouvel Hôpital Civil
Dr KARCHER Patrick	• Pôle de Gériatrie - Service de Soins de suite de Longue Durée et d'hébergement gériatrique / EHPAD / Hôpital de la Robertsau
Mme Dre LALLEMAN Lucie	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - Permanence d'accès aux soins de santé - La Boussole (PASS)
Dr LEFEBVRE Nicolas	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - Service des Maladies Infectieuses et Tropicales / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre LICHTBLAU Isabelle	• Pôle de Biologie - Laboratoire de biologie de la reproduction / CMCO de Schiltigheim
Mme Dre MARTIN-HUNYADI Catherine	• Pôle de Gériatrie - Secteur Evaluation / Hôpital de la Robertsau
Dr NISAND Gabriel	• Pôle de Santé Publique et Santé au travail - Service de Santé Publique - DIM / Hôpital Civil
Mme Dre PETIT Flore	• Pôle de Spécialités Médicales - Ophtalmologie - Hygiène (SMO) - UCSA
Dr PIRRELLO Olivier	Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Service de Gynécologie-Obstétrique / CMCO
Dr REY David	• Pôle Spécialités médicales - Ophtalmologie / SMO - «Le trait d'union» - Centre de soins de l'infection par le VIH / Nouvel Hôpital Civil
Mme Dre RONDE OUSTEAU Cécile	• Pôle Locomax - Service de Chirurgie Séptique / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre RONGIERES Catherine	• Pôle de Gynécologie et d'Obstétrique - Centre Clinico Biologique d'AMP / CMCO
Dr TCHOMAKOV Dimitar	• Pôle Médico-Chirurgical de Pédiatrie - Service des Urgences Médico-Chirurgicales pédiatriques / Hôpital de Hautepierre
Mme Dre WEISS Anne	• Pôle Urgences - SAMU67 - Médecine Intensive et Réanimation - SAMU

F1 - PROFESSEURS ÉMÉRITES

- ***de droit et à vie*** *(membre de l'Institut)*
  CHAMBON Pierre (Biochimie et biologie moléculaire)
  MANDEL Jean-Louis (Génétique et biologie moléculaire et cellulaire)
- *pour trois ans (1er septembre 2018 au 31 août 2021)*
  Mme DANION-GRILLIAT Anne (Pédopsychiatrie, addictologie)
- *pour trois ans (1er avril 2019 au 31 mars 2022)*
  Mme STEIB Annick (Anesthésie, Réanimation chirurgicale)
- *pour trois ans (1er septembre 2019 au 31 août 2022)*
  DUFOUR Patrick (Cancérologie clinique)
  NISAND Israël (Gynécologie-obstétrique)
  PINGET Michel (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques)
  Mme QUOIX Elisabeth (Pneumologie)
- *pour trois ans (1er septembre 2020 au 31 août 2023)*
  BELLOCQ Jean-Pierre (Service de Pathologie)
  DANION Jean-Marie (Psychiatrie)
  KEMPF Jean-François (Chirurgie orthopédique et de la main)
  KOPFERSCHMITT Jacques (Urgences médico-chirurgicales Adultes)

F2 - PROFESSEUR des UNIVERSITES ASSOCIE (mi-temps)

M. SOLER Luc	CNU-31	IRCAD (01.09.2009 - 30.09.2012 / renouvelé 01.10.2012-30.09.2015-30.09.2021)

F3 - PROFESSEURS CONVENTIONNÉS* DE L'UNIVERSITE

Pr CHARRON Dominique	(2019-2020)
Pr KINTZ Pascal	(2019-2020)
Pr LAND Walter G.	(2019-2020)
Pr MAHE Antoine	(2019-2020)
Pr MASTELLI Antoine	(2019-2020)
Pr REIS Jacques	(2019-2020)
Pre RONGIERES Catherine	(2019-2020)

(* 4 années au maximum)

G1 - PROFESSEURS HONORAIRES

ADLOFF Michel (Chirurgie digestive) / 01.09.94
BABIN Serge (Orthopédie et Traumatologie) / 01.09.01
BAREISS Pierre (Cardiologie) / 01.09.12
BATZENSCHLAGER André (Anatomie Pathologique) / 01.10.95
BAUMANN René (Hépato-gastro-entérologie) / 01.09.10
BERGERAT Jean-Pierre (Cancérologie) / 01.01.16
BERTHEL Marc (Gériatrie) / 01.09.18
BIENTZ Michel (Hygiène Hospitalière) / 01.09.04
BLICKLE Jean-Frédéric (Médecine Interne) / 15.10.17
BLOCH Pierre (Radiologie) / 01.10.95
BOEHM-BURGER Nelly (Histologie) / 01.09.20
BOURJAT Pierre (Radiologie) / 01.09.03
BOUSQUET Pascal (Pharmacologie) / 01.09.19
BRECHENMACHER Claude (Cardiologie) / 01.07.99
BRETTES Jean-Philippe (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.10
BURGHARD Guy (Pneumologie) / 01.10.86
BURSZTEJN Claude (Pédopsychiatrie) / 01.09.18
CANTINEAU Alain (Medecine et Santé au travail) / 01.09.15
CAZENAVE Jean-Pierre (Hématologie) / 01.09.15
CHAMPY Maxime (Stomatologie) / 01.10.95
CHAUVIN Michel (Cardiologue) / 01.09.18
CHELLY Jameleddine (Diagnostic génétique) / 01.09.20
CINQUALBRE Jacques (Chirurgie générale) / 01.10.12
CLAVERT Jean-Michel (Chirurgie infantile) / 31.10.16
COLLARD Maurice (Neurologie) / 01.09.00
CONRAUX Claude (Oto-Rhino-Laryngologie) / 01.09.98
CONSTANTINESCO André (Biophysique et médecine nucléaire) /01.09.11
DIETEMANN Jean-Louis (Radiologie) / 01.09.17
DOFFOEL Michel (Gastroentérologie) / 01.09.17
DUCLOS Bernard (Hépato-Gastro-Hépatologie) / 01.09.19
DUPEYRON Jean-Pierre (Anesthésiologie-Réa.Chir.) / 01.09.13
EISENMANN Bernard (Chirurgie cardio-vasculaire) / 01.04.10
FABRE Michel (Cytologie et histologie) / 01.09.02
FISCHBACH Michel (Pédiatrie / 01.10.16)
FLAMENT Jacques (Ophtalmologie) / 01.09.09
GAY Gérard (Hépato-gastro-entérologie) / 01.09.13
GERLINGER Pierre (Biol. de la Reproduction) / 01.09.04
GRENIER Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.97
GROSSHANS Edouard (Dermatologie) / 01.09.03
GRUCKER Daniel (Biophysique) / 01.09.18
GUT Jean-Pierre (Virologie) / 01.09.14
HASSELMANN Michel (Réanimation médicale) / 01.09.18
HAUPTMANN Georges (Hématologie biologique) / 01.09.06
HEID Ernest (Dermatologie) / 01.09.04
IMBS Jean-Louis (Pharmacologie) / 01.09.09
IMLER Marc (Médecine interne) / 01.09.98
JACQMIN Didier (Urologie) / 09.08.17
JAECK Daniel (Chirurgie générale) / 01.09.11
JAEGER Jean-Henri (Chirurgie orthopédique) /01.09.11
JESEL Michel (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.04
KAHN Jean-Luc (Anatomie) / 01.09.18
KEHR Pierre (Chirurgie orthopédique) / 01.09.06
KEMPF Jules (Biologie cellulaire) / 01.10.95
KREMER Michel / 01.05.98
KRETZ Jean-Georges (Chirurgie vasculaire) / 01.09.18
KRIEGER Jean (Neurologie) / 01.01.07
KUNTZ Jean-Louis (Rhumatologie) / 01.09.08
KUNTZMANN Francis (Gériatrie) / 01.09.07
KURTZ Daniel (Neurologie) / 01.09.98
LANG Gabriel (Orthopédie et traumatologie) / 01.10.98
LANG Jean-Marie (Hématologie clinique) / 01.09.11
LANGER Bruno (Gynécologie) / 01.11.19
LEVY Jean-Marc (Pédiatrie) / 01.10.95
LONSDORFER Jean (Physiologie) / 01.09.10
LUTZ Patrick (Pédiatrie) / 01.09.16
MAILLOT Claude (Anatomie normale) / 01.09.03
MAITRE Michel (Biochimie et biol. moléculaire) / 01.09.13
MANDEL Jean-Louis (Génétique) / 01.09.16
MANGIN Patrice (Médecine Légale) / 01.12.14
MANTZ Jean-Marie (Réanimation médicale) / 01.10.94
MARESCAUX Christian (Neurologie) / 01.09.19
MARESCAUX Jacques (Chirurgie digestive) / 01.09.16
MARK Jean-Joseph (Biochimie et biologie cellulaire) / 01.09.99
MESSER Jean (Pédiatrie) / 01.09.07
MEYER Christian (Chirurgie générale) / 01.09.13
MEYER Pierre (Biostatistiques, informatique méd.) / 01.09.10
MINCK Raymond (Bactériologie) / 01.10.93
MONTEIL Henri (Bactériologie) / 01.09.11
MORAND Georges (Chirurgie thoracique) / 01.09.09
MOSSARD Jean-Marie (Cardiologie) / 01.09.09
OUDET Pierre (Biologie cellulaire) / 01.09.13
PASQUALI Jean-Louis (Immunologie clinique) / 01.09.15
PATRIS Michel (Psychiatrie) / 01.09.15
Mme PAULI Gabrielle (Pneumologie) / 01.09.11
PINGET Michel (Endocrinologie) / 01.09.19
POTTECHER Thierry (Anesthésie-Réanimation) / 01.09.18
REYS Philippe (Chirurgie générale) / 01.09.98
RITTER Jean (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.02
RUMPLER Yves (Biol. développement) / 01.09.10
SANDNER Guy (Physiologie) / 01.09.14
SAUDER Philippe (Réanimation médicale) / 01.09.20
SAUVAGE Paul (Chirurgie infantile) / 01.09.04
SCHAFF Georges (Physiologie) / 01.10.95
SCHLAEDER Guy (Gynécologie-Obstétrique) / 01.09.01
SCHLIENGER Jean-Louis (Médecine Interne) / 01.08.11
SCHRAUB Simon (Radiothérapie) / 01.09.12
SCHWARTZ Jean (Pharmacologie) / 01.10.87
SICK Henri (Anatomie Normale) / 01.09.06
STIERLE Jean-Luc (ORL) / 01.09.10
STOLL Claude (Génétique) / 01.09.09
STOLL-KELLER Françoise (Virologie) / 01.09.15
STORCK Daniel (Médecine interne) / 01.09.03
TEMPE Jean-Daniel (Réanimation médicale) / 01.09.06
TONGIO Jean (Radiologie) / 01.09.02
TREISSER Alain (Gynécologie-Obstétrique / 24.03.08
VAUTRAVERS Philippe (Médecine physique et réadaptation) / 01.09.16
VETTER Jean-Marie (Anatomie pathologique) / 01.09.13
VINCENDON Guy (Biochimie) / 01.09.08
WALTER Paul (Anatomie Pathologique) / 01.09.09
WEITZENBLUM Emmanuel (Pneumologie) /01.09.11
WIHLM Jean-Marie (Chirurgie thoracique) / 01.09.13
WILK Astrid (Chirurgie maxillo-faciale) / 01.09.15
WILLARD Daniel (Pédiatrie) / 01.09.96
WOLFRAM-GABEL Renée (Anatomie) / 01.09.96

Légende des adresses :

FAC : Faculté de Médecine : 4, rue Kirschleger - F - 67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.68.85.35.20 - Fax : 03.68.85.35.18 ou 03.68.85.34.67
HOPITAUX UNIVERSITAIRES DE STRASBOURG (HUS) :
- NHC : ***Nouvel Hôpital Civil :*** 1, place de l'Hôpital - BP 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03 69 55 07 08
- HC : ***Hôpital Civil :*** 1, Place de l'Hôpital - B.P. 426 - F - 67091 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.67.68
- HP : ***Hôpital de Hautepierre :*** Avenue Molière - B.P. 49 - F - 67098 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.12.80.00
- ***Hôpital de La Robertsau :*** 83, rue Himmerich - F - 67015 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.11.55.11
- ***Hôpital de l'Elsau :*** 15, rue Cranach - 67200 Strasbourg - Tél. : 03.88.11.67.68

CMCO - Centre Médico-Chirurgical et Obstétrical : 19, rue Louis Pasteur - BP 120 - Schiltigheim - F - 67303 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.62.83.00
C.C.O.M. - Centre de Chirurgie Orthopédique et de la Main : 10, avenue Baumann - B.P. 96 - F - 67403 Illkirch Graffenstaden Cedex - Tél. : 03.88.55.20.00
E.F.S. : Etablissement Français du Sang - Alsace : 10, rue Spielmann - BP N°36 - 67065 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.21.25.25
Centre Régional de Lutte contre le cancer "Paul Strauss" - 3, rue de la Porte de l'Hôpital - F-67085 Strasbourg Cedex - Tél. : 03.88.25.24.24
IURC - Institut Universitaire de Réadaptation Clemenceau - CHU de Strasbourg et UGECAM (Union pour la Gestion des Etablissements des Caisses d'Assurance Maladie) - 45 boulevard Clemenceau - 67082 Strasbourg Cedex

---

RESPONSABLE DE LA BIBLIOTHÈQUE DE MÉDECINE ET ODONTOLOGIE ET DU DÉPARTEMENT SCIENCES, TECHNIQUES ET SANTÉ DU SERVICE COMMUN DE DOCUMENTATION DE L'UNIVERSITÉ DE STRASBOURG

Monsieur Olivier DIVE, Conservateur

LA FACULTÉ A ARRETÉ QUE LES OPINIONS ÉMISES DANS LES DISSERTATIONS QUI LUI SONT PRÉSENTÉES DOIVENT ETRE CONSIDERÉES COMME PROPRES A LEURS AUTEURS ET QU'ELLE N'ENTEND NI LES APPROUVER, NI LES IMPROUVER

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des maîtres de cette école, de mes chers condisciples, je promets et je jure au nom de l'Être suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la médecine. Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admise à l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe.

Ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser les crimes.

Respectueuse et reconnaissante envers mes maîtres je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis restée fidèle à mes promesses. Que je sois couverte d'opprobre et méprisée de mes confrères si j'y manque.

Remerciements

Je voudrais exprimer mes sincères remerciements à toutes les personnes qui m'ont aidée et qui m'ont soutenue lors de la rédaction de cette thèse. Je remercie notamment les membres de mon jury de thèse.

A Nicolas,

A mes parents,

A mon frère,

A ma famille,

A mes amis,

Et à mon petit chat,

Merci pour tout.

Table des matières

Introduction 22

1. L'impulsivité, du trait de personnalité à la pathologie 24

1.1. Définitions et généralités 24

1.2. Impulsivité et personnalité 25

1.2.1. Modélisation par Eysenck 26

1.2.2. Five factors models 27

1.3. Modélisations théoriques de l'impulsivité 32

1.3.1. Théorie de Gray 33

1.3.2. Théorie de Barrat 34

1.3.3. Théorie de Dickmann 35

1.3.4. Modélisation de Durana et Barnes 36

1.3.5. Tâches comportementales évaluant l'impulsivité 36

1.4. Synthèse des conceptualisations 39

2. Approche nosographique 41

3. Neurobiologie de l'impulsivité 45

3.1. Substrats neuroanatomiques de l'impulsivité 45

3.1.1. L'encéphale 45

3.1.2. Le cortex préfrontal 47

3.1.3. Le striatum 54

3.1.4. Les boucles cortico-striatales 59

3.1.5. Le système limbique 63

3.1.6. Conclusion sur les bases neuroanatomiques de l'impulsivité 70

3.2. Les neurotransmetteurs de l'impulsivité 72

3.2.1. La sérotonine 72

3.2.2. La dopamine 76

3.2.3. Les autres neurotransmetteurs 81

3.3. Implication clinique : la violence affective 84

3.3.1. Introduction 84

3.3.2. Modélisation 86

3.3.3. Le violence affective et ses bases neuroanatomiques 86

4. Traitements pharmacologiques du passage à l'acte impulsif 91

4.1. Les antipsychotiques 91

4.1.1. La clozapine 92

4.1.2. L'olanzapine 93

4.1.3. Les autres antipsychotiques 94

4.1.4. Stratégie thérapeutique 94

4.2. Les antidépresseurs 96

4.2.1. Les agonistes partiels 5-HT1A 97

4.2.2. Les IMAO 98

4.2.3. Les ISRS 99

4.2.4. Conclusion : les antidépresseurs dans le traitement de la violence affective 100

4.3. Les thymorégulateurs et anticonvulsivants 102

4.3.1. Le valproate 104

4.3.2. La lamotrigine 105

4.3.3. Le topiramate 105

4.3.4. Le lévétiracétam 105

4.3.5. La carbamazépine 106

4.3.6. La phénytoïne 106

4.3.7. Le lithium 107

4.4. Les benzodiazépines 107

4.5. Les stimulants 108

4.6. Les autres traitements 110

4.6.1. Les antagonistes des opiacés 110

4.6.2. Les agonistes alpha-2 112

4.7. Conclusion : les traitements pharmacologiques de la violence affective 112

5. Conclusions générales 114

6. Sources 119

Illustrations

Figure 1 : Les cinq facteurs du FFM et leurs facettes. 28

Figure 2 : Approche transdiagnostique de l'impulsivité. 32

Figure 3 : Tâche "Stop-Signal" 37

Figure 4 : Tâche "Go/NoGo" 39

Figure 5 : Le cerveau, vue médiale ; les différents lobes. 45

Figure 6 : Le cerveau, vue latérale ; les différents lobes. 46

Figure 7 : Le cortex frontal et les différentes aires fonctionnelles qui le constituent. 49

Figure 8 : Illustration du cas de Phineas Gage 51

Figure 9 : Représentation schématique des noyaux gris centraux. 56

Figure 10 : Les afférences et efférences du striatum 57

Figure 11 : Représentation schématique des voies directes, indirectes et hyperdirectes 59

Figure 12 : Organisation anatomo-fonctionnelle des boucles associatives cortico-striatales 62

Figure 13 : Représentation schématique des noyaux amygdaliens 64

Figure 14 : Connexions entre l'amygdale et le CPF 67

Figure 15 : Connexions de l'amygdale avec le CCA 68

Figure 16 : Connexions de l'amygdale avec le COF 69

Figure 17 : Les zones cérébrales impliquées dans les comportements impulsifs et leur innervation par les neurotransmetteurs. 71

Figure 18 : Métabolisme de la sérotonine 74

Figure 19 : Synthèse des catécholamines 77

Figure 20 : Transport et recapture de la dopamine dans la synapse 78

Figure 21 : Les voies dopaminergiques 80

Figure 22 : Tableau représentant les mécanismes d'action des anticonvulsivants et du lithium sur les symptômes d'agressivité affective 103

Figure 23 : Mode d'action des stimulants 109

Figure 24 : Mode d'action des antagonistes des opiacés 111

Abréviations

ATV : Aire tegmentale ventrale

AVC : Accident vasculaire cérébral

BAS : Système d'activation comportemental

BIS : Système d'inhibition comportemental

CCA : Cortex cingulaire antérieur

COF : Cortex orbitofrontal

COMT : Catéchol O-méthyltransférase

CPF : Cortex préfrontal

CPFdl : Cortex préfrontal dorsolatéral

CPFdm : Cortex préfrontal dorsomédial

CPFl : Cortex préfrontal latéral

CPFm : Cortex préfrontal médian

CPFvl : cortex préfrontal ventrolatéral

CPFvm : cortex préfrontal ventromédial

DA : Dopamine

DAT : Transporteur de la dopamine

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux

FFM : Five Factor Model of personality

GABA : Acide γ-aminobutyrique

GPe : Globus pallidus externe

GPi : Globus pallidus interne

IMAO : Inhibiteur de la Monoamine Oxydase

ISRS : Inhibiteur Sélectif de la Recapture de la Sérotonine

MAO : Monoamine oxydase

MI : Masses intercalées

NET : Transporteur de la noradrénaline

NST : Noyau sub-thalamique

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

SNc : Substance noire compacte

SNr : Substance noire réticulée

TDAH : Trouble de l'attention/hyperactivité

TEI : Trouble explosif intermittent

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

TSER : Transporteur sélectif de la sérotonine

UPPS : Urgency, Premeditation, Perseverance, Sensation seeking

5-HIAA : Acide 5-hydroxyindoleacétique

5-HTP : 5-hydroxytryptophane

Introduction

Chaque individu peut être amené à agir selon ses impulsions ou à réagir de façon non préméditée à des provocations. Dans certaines situations, ce comportement impulsif devient pathologique. Il en existe diverses manifestations, allant du geste suicidaire, de l'addiction, du trouble de l'attention et de l'hyperactivité, aux comportements antisociaux par exemple.

L'impulsivité est définie de façon hétérogène dans la littérature. Ce terme reflète une sensibilité diminuée aux conséquences négatives et des réactions irréfléchies répondant de façon immédiate à des stimuli.

En tant que médecins, nous sommes tous confrontés à des patients impulsifs. Nous pouvons ainsi constater que ce symptôme se retrouve dans une multitude de pathologies allant de l'addiction à la psychose. Pathologies qui concernent aussi bien le champ de la pédopsychiatrie avec les enfants TDAH, que certains troubles du comportement chez nos patients de gérontopsychiatrie.

Chez ces patients, l'une des expressions les plus problématiques de l'impulsivité est lorsqu'elle se manifeste sous la forme d'une agressivité. En effet, si la violence est un réel problème de santé publique, et l'une des premières causes de décès dans le monde (OMS, 2002), la part attribuée à la violence dite impulsive est difficilement quantifiable. En psychiatrie, on retrouve la violence impulsive dans un grand nombre de pathologies. Nous pouvons la définir simplement en l'associant à une réponse émotionnelle, ce qui l'oppose à la violence préméditée. Cette agressivité émotionnelle est également analysable en plusieurs sous-types, qui s'expriment par des symptômes ou des pathologies bien précises. Nous pouvons citer par exemple l'auto-agressivité des patients suicidaires, ou encore des patients

avec un trouble de la personnalité borderline, l'agressivité impulsive du psychotique, ou encore une fois celle du patient souffrant de TDAH.

Se pose alors le problème de la prise en charge thérapeutique de ce comportement ; l'hétérogénéité manifeste de ces expressions implique des processus neurologiques sous-jacents bien spécifiques. Il nous paraît donc important de décrire ces substrats neuroanatomiques et donc neuropharmacologiques. En effet, les études thérapeutiques ciblant l'agressivité impulsive s'appuient sur des hypothétiques dysfonctionnements de ces circuits cérébraux.

Dans une première partie, nous ferons un état des lieux des différentes conceptualisations existantes à ce jour. Ensuite, nous listerons les pathologies du DSM-5 comprenant ce symptôme transnosographique. Puis, dans une troisième partie, nous chercherons à déterminer quels processus neurologiques et neurobiologiques jouent un rôle dans la genèse des comportements impulsifs. Enfin, le dernier chapitre passera en revue diverses thérapeutiques disponibles actuellement, et livrera une analyse de la littérature afin de faire le point sur ces connaissances.

1. L’impulsivité, du trait de personnalité à la pathologie

1.1. Définitions et généralités

L’impulsivité est un concept très utilisé dans nos sociétés actuelles pour décrire, dans le langage courant, un trait de personnalité. Trait auquel on attribue souvent une connotation négative. En effet, impulsivité ne doit pas être confondue avec efficacité. On rattache volontiers l’adjectif “impulsif” aux signifiants “instinctif”, “ irraisonné”, qualifiant ainsi une personne qui agit sans réfléchir. On considère l’impulsivité comme une difficulté qu'éprouve une personne à se contrôler, et donc une tendance à exprimer des actes spontanés, excessifs et non planifiés. Les multiples définitions de ce concept contiennent toutes la notion d’incapacité à différer ou inhiber une action.

Le Larousse définit l’impulsivité de la manière suivante “*le caractère impulsif d’une conduite ou de quelqu’un*”, et définit un individu impulsif comme une personne “*Qui agit comme sous la poussée d'une force irrésistible, en l'absence de toute volonté réfléchie*.”

La difficulté à décrire ce symptôme de façon isolée et les processus neurologiques qui le sous-tendent, est accentuée par le fait qu’il est fréquemment inclus dans des tableaux cliniques plus vastes. Il s’intègre de façon variable dans les altérations du traitement des informations, les altérations des inhibitions, ou parfois juste en la résumant à une simple expression comportementale.

On peut regrouper ces différentes approches en deux catégories :

- La première qui considère l’impulsivité comme une dimension de la personnalité et qui est donc mesurable par des échelles cliniques et psychométriques.

- La seconde, qui tente de décrire les structures et processus fonctionnels neurobiologiques impliqués dans les comportements impulsifs.

De nombreux modèles théoriques ont été utilisés pour cette conceptualisation : **Eysenck** avec son modèle d'activation physiologique (1985), repris par **Barrat et Stanford** (1995), celui du traitement de l'information de **Dickman** (1993). Nous pouvons citer également celui concernant les substrats neurobiologiques de l'impulsivité de **Gray** (1990) et la modélisation de **Durana et Barnes**.

1.2. Impulsivité et personnalité

Chaque individu est capable de comportements impulsifs avec un continuum entre le tolérable et le pathologique, différent selon les cultures et l'environnement. L'impulsivité fait donc partie intégrante de la personnalité humaine. Elle permet une adaptation rapide lors de situations particulières. C'est dans ce cas un état impulsif, fluctuant, pas forcément négatif, qui s'exprime lors de moments précis.

Le trait impulsif, par ailleurs, est stable dans le temps, c'est une des facettes de la personnalité d'un individu qui influence son fonctionnement global. Comme il est stable dans le temps, le trait impulsif peut être évalué grâce à des échelles de mesures auto rapportées, qui doivent être rapportées aux facteurs biologiques, sociaux et environnementaux.

Ce trait se trouve au centre de certains troubles de la personnalité tels que la personnalité antisociale, ou la personnalité borderline et entraîne le plus souvent des conséquences négatives pour la personne.

De nombreux auteurs ont décrit et isolé les différents traits de personnalité pour proposer des "modèles de personnalité", permettant de classer et mesurer les différents tempéraments par le biais de questionnaires et d'échelles.

1.2.1. Modélisation par Eysenck

On peut en premier lieu partir d'une analyse des travaux d'Eysenck (1). Celui-ci est un psychologue d'origine allemande. Il a mis en place un système de description de la personnalité. D'après lui, la personnalité est une organisation plus ou moins durable du caractère ou tempérament, de l'intelligence et du physique d'une personne. Elle témoigne d'une adaptation au milieu.

Il décrit chaque personnalité comme étant composée de plusieurs traits (il en existe un grand nombre : sociabilité, persévération, impulsivité, agressivité…) qui sont alors rapportés à trois grandes dimensions indépendantes : ***Névrosisme, Extraversion, Psychoticisme*** (1) :

- le **névrosisme** étant le plus haut degré d'instabilité émotionnelle.
- l'**extraversion,** à l'inverse de l'introversion, regroupe les traits de sociabilité, impulsivité et désinhibition.
- **le psychoticisme** est très présent chez les personnes impulsives, agressives, avec peu d'empathie.

Les différences entre ces dimensions seraient dues à une variabilité de l'excitation corticale, sur laquelle Eysenck base la description de son modèle d'activation physiologique.

Par le biais d'un questionnaire ("Eysenck Personality Questionnaire")(2), il réduit la personnalité impulsive à deux dimensions qu'il a appelé : "***Impulsiveness***" (=impulsivité ; c'est-à-dire une impulsivité motrice à expressivité comportementale uniquement) et

"***Venturesomeness***" (=recherche d'aventure). La première dimension est rattachée au ***Psychoticisme*** et la seconde à l'***Extraversion*** (sous-entendant que l'impulsivité découle d'une recherche de sensation et d'un défaut de planification). A partir de là, Eysenck a alors mis en place une échelle de mesure de l'impulsivité avec des items relatifs à ces deux dimensions : le questionnaire I7 d'impulsivité.

1.2.2. Five factors models

Le modèle de la personnalité en cinq facteurs "**Five Factor Model of personality**" (FFM), est proposé par Goldberg (1990) (3), puis développé par Costa et McCrae (4). C'est le résultat d'une recherche méthodique descriptive des différents traits de la personnalité et non une conceptualisation théorique. Cette recherche est basée sur le postulat que le langage dans une culture donnée contient tous les éléments nécessaires pour décrire la personnalité d'un individu. Afin d'analyser l'apport du vocabulaire, un recensement systématique dans les dictionnaires a permis d'isoler plusieurs milliers de termes, souvent opposés (bavard-silencieux, par exemple). A ces éléments ont été appliquées des régressions statistiques, montrant la prévalence étonnamment stable au cours de la vie de cinq facteurs d'ordre supérieur dans la personnalité humaine. Ces **facteurs** sont appelés domaines et sont eux-mêmes subdivisés en six sous-domaines nommés **facettes**. Son échelle de mesure associée est la NEO-PI-R.

Les cinq facteurs d'ordre supérieur sont :

- ***Ouverture à l'expérience*** *:* curiosité.
- ***Caractère consciencieux*** : organisation, auto-discipline.
- ***Extraversion*** : tendance à rechercher la compagnie des autres, énergie.
- ***Caractère agréable*** : amabilité.

- ***Névrosisme*** : instabilité émotionnelle, tendance à éprouver des émotions désagréables.

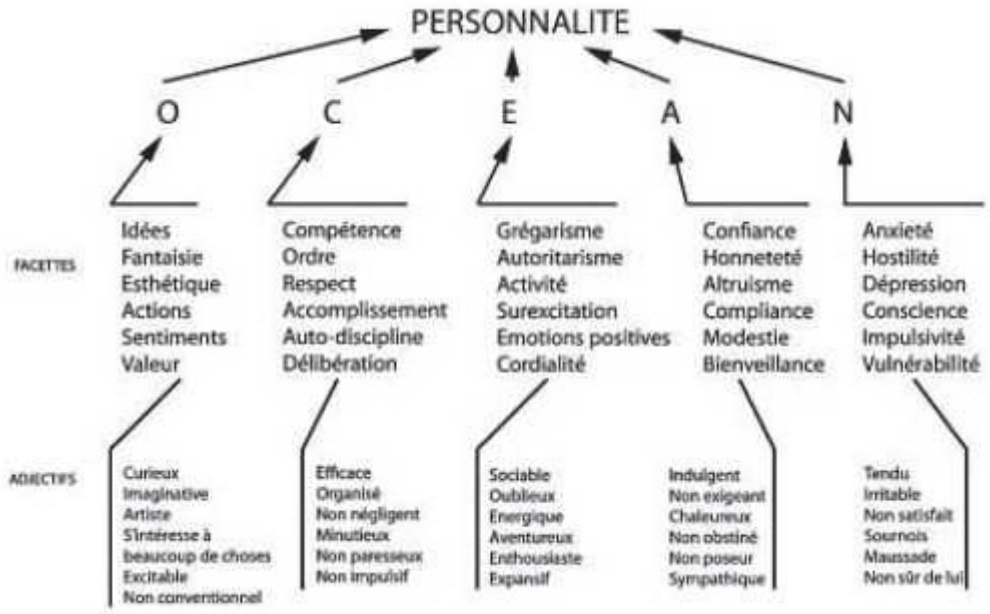

Figure 1 : Les cinq facteurs du FFM et leurs six facettes. Chaque facteur contient six facettes. Parmi elles quatre sont en lien avec l'impulsivité. D'après Plaisant et al, 2010 (5).

Chacun de ces facteurs indépendants les uns aux autres étant composé de six facettes (*figure 1*). Parmi les différentes facettes du FFM, on peut en isoler quatre qui sont en lien avec les manifestations impulsives : ***l'impulsivité, l'autodiscipline, la délibération, la recherche de sensations (ou surexcitation)***.

L'impulsivité, mesurée par le facteur ***névrosisme,*** peut résulter d'un autocontrôle faible, entraîne une irritabilité et une excitabilité (les individus ne pourront pas s'empêcher de faire ce qu'ils ne veulent pas faire). Les personnes avec un bas niveau d'***autodiscipline*** (facteur ***consciencieux***), auront du mal à se forcer à faire ce qu'elles n'ont pas envie de faire et seront décrites comme fainéantes. Les personnes ayant un score élevé pour ***la recherche de***

sensations, facteur de **l'*extraversion*,** recherchent de l'aventure et ont tendance à la prise de risques. La facette ***délibération*** (facteur ***consciencieux***) renvoie à un défaut de planification.

Whiteside et Lynam (2001)(6) ont utilisé ces quatre facettes de l'impulsivité du FFM pour créer et valider un questionnaire qui vise à décrire les différentes facettes de l'impulsivité selon quatre composantes : ***l'urgence, le défaut de préméditation, le manque de persévérance et la recherche de sensation***. Ce questionnaire est l'**échelle UPPS** (*urgency, préméditation, perseverance, sensation seeking*).

- ***Urgence*** : correspond à la tendance à répondre à une situation par des réactions rapides et abruptes. Ces réponses se produisent souvent dans un contexte émotionnel particulier. On observe alors des actions précipitées afin de soulager les émotions (souvent négatives), sans réflexion préalable, malgré les conséquences néfastes. Cela sous-entend une vulnérabilité émotionnelle. L'urgence correspond à la facette *impulsivité* du FFM et au facteur *névrosisme*. Le mécanisme en jeu étant un défaut d'inhibition des réponses dominantes ou automatiques. Ce défaut d'inhibition peut être évaluable par des tâches de type "go/no-go" ou de "stop-signal", que nous détaillerons dans un prochain paragraphe.

  Par exemple, chez un individu présentant une personnalité borderline, un contexte d'émotions négatives provoquerait des automutilations, ce comportement étant identifié comme réponse automatique avec soulagement immédiat. Dans le questionnaire UPPS, cette dimension est évaluable par des questions telles que "Quand la discussion s'échauffe, je dis souvent des choses que je regrette ensuite" ou "Quand je ne me sens pas bien, je fais souvent des choses que je regrette par la suite, afin de me sentir mieux tout de suite".

- ***Le défaut de préméditation*** : la personne planifie mal ses actes et n'anticipe pas leurs conséquences. Cette facette est évaluée dans l'UPPS par des items tels que "Je n'aime pas commencer un projet avant de savoir exactement comment procéder", "Avant de me décider, je considère tous les avantages et les inconvénients". Les personnes avec un haut niveau de préméditation sont plutôt réfléchies et méticuleuses, alors que celles qui présentent un niveau bas de préméditation agissent sur des coups de tête, sans réfléchir aux conséquences de leurs actes.

  En lien avec la facette *délibération* (et avec le facteur *consciencieux*) qui est associée à un dysfonctionnement de plusieurs fonctions exécutives telles que :

  - La mise à jour des contenus de la mémoire de travail : la situation initiale entraînant la décision ayant changé, cela nécessite une mise à jour des données de la mémoire de travail.
  - Flexibilité mentale : fonction cognitive qui permet de passer d'une tâche à une autre.
  - L'inhibition : inhibition motrice des réponses dominantes et résistance aux interférences.
  - Le processus de la mémoire épisodique : elle permet de se remémorer les situations passées similaires ainsi que leurs conséquences afin d'anticiper les situations futures.

- ***Le manque de persévérance*** *:* la persévérance est définie par Whiteside et Lynam (2001) comme la capacité à rester concentré sur une tâche pouvant être difficile ou ennuyeuse. Elle est mesurée dans l'UPPS par des items tels que « Je me concentre facilement ». Le manque de persévérance représente donc l'incapacité à rester

concentré sur une tâche tout en ignorant les stimuli non pertinents (=attention soutenue). En lien avec la facette *autodiscipline* du FFM et avec le facteur *consciencieux*. Le mécanisme psychologique déficient est une déficience de résistance aux interférences non pertinentes. On retrouve ce manque de persévérance chez des patients présentant des difficultés attentionnelles ainsi qu'une tendance à ne pas finaliser leurs projets, comme par exemple chez les patients souffrant de TDAH.

- ***La recherche de sensations*** : c'est la tendance à prendre des risques et à pratiquer des activités dangereuses. Elle est en lien avec la facette *recherche de sensations* et le facteur *extraversion* du FFM. Elle est associée à des caractéristiques de la personnalité comme la prédominance globale des conduites d'approche (en opposition aux conduites d'évitement) et la sensibilité aux récompenses (=renforcement positif). Elle est évaluée dans l'UPPS par des items tels que "Je recherche généralement des expériences et sensations nouvelles et excitantes", "J'aime parfois faire des choses qui sont un petit peu effrayantes".

Ce questionnaire permet de réaliser une évaluation clinique de patients présentant des troubles impulsifs au sens large. Chaque facette étant en lien avec une manifestation impulsive distincte, on peut ainsi prédire le niveau et le type d'impulsivité. Par exemple, la dimension "*urgence*" est prédictive d'une psychopathologie associée au trouble borderline. Le questionnaire permet également de déduire les mécanismes sous-jacents en fonction de la psychopathologie présentée. La *figure 2* illustre ces propos ; les différentes composantes de l'impulsivité couvrent une multitude de symptômes associés à des diagnostics psychiatriques distincts.

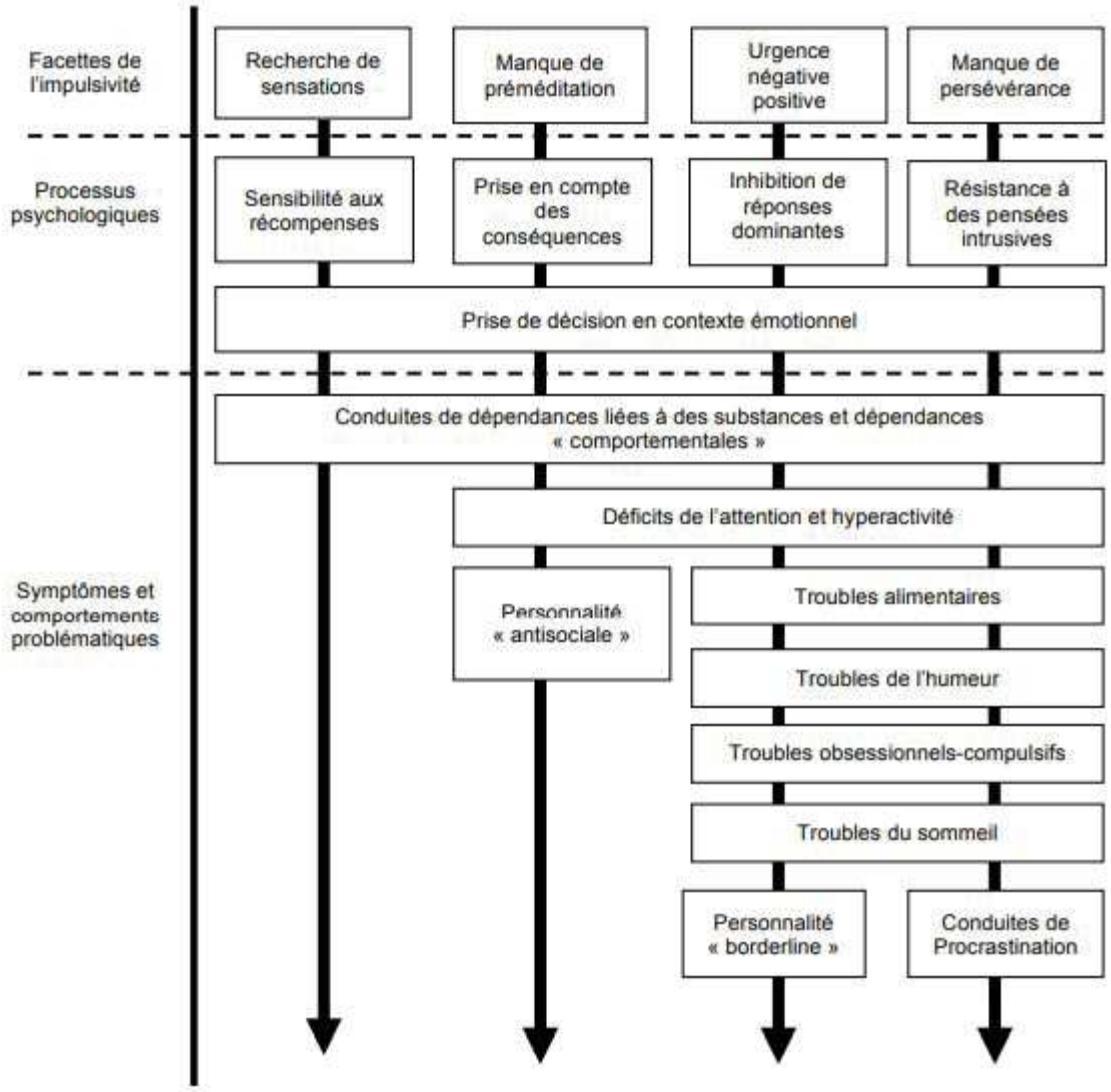

Figure 2 : Approche transdiagnostique de l'impulsivité, d'après J.Billieux, 2012 (7).

1.3. Modélisations théoriques de l'impulsivité

L'origine de l'impulsivité étant multidimensionnelle et sa conceptualisation hétérogène, de nombreux auteurs ont conceptualisé des modèles théoriques et étiologiques. Ces modèles se complètent et se recoupent en partie, mais aboutissent parfois à des conclusions différentes.

Ils reposent sur la description de manifestations impulsives et sur la recherche de substrats mis en cause.

1.3.1. Théorie de Gray

Cette théorie est basée sur l'existence de substrats neurobiologiques qui contrôlent les interactions d'un sujet avec son environnement. J.A.Gray est un ancien élève de Eysenck et présente une modélisation alternative à ce dernier. On se rappelle que celui-ci se basait sur des excitations corticales variables en fonction de la personnalité. Gray (8) fonde sa théorie sur des systèmes biologiques plus spécifiques qui induisent une activation ou une inhibition comportementale. Il s'appuie par exemple sur le rôle du système limbique. Il met en avant l'importance des émotions comme la peur, la colère, la sensibilité à la punition. Mais il ajoute également la motivation permettant de moduler les comportements. En effet, Gray suggère que l'affinité à la récompense et à la punition joue un rôle dans la détermination de la personnalité. La sensibilité de l'individu impulsif à des stimuli renforçateurs (et parallèlement la désensibilisation à la punition) serait en partie due à un système de récompense. Ainsi, cette sensibilité associée à un système d'activation comportemental plus réactif entraîne l'apparition de comportements impulsifs.

Il décrit alors trois modèles motivationnels indépendants qui reposent sur trois facteurs : impulsivité, anxiété et "fight/flight" (8) :

- **Système d'activation comportemental "BAS"** : il contrôle le niveau d'impulsivité, de motivation et favorise les comportements d'approche à la suite d'un renforcement positif, ou l'absence de renforcement négatif, malgré les risques encourus pour l'individu. Il est basé sur le système même de la récompense et sur des circuits

neurologiques activés par **la dopamine**. Les troubles tels que le TDAH ou l'addiction sont liés au BAS.

- **Système d'inhibition comportemental, "BIS"** : il contrôle le niveau d'anxiété et favorise l'interruption d'un comportement en cours pour permettre à l'individu de se préparer à réagir à une menace. Ce système neurocognitif réagit aux signaux de punition et de frustration et aboutit à une inhibition motrice. Il serait sous-tendu **par les voies sérotoninergiques**.
- **"Fight/flight"** : le dernier système est celui de l'attaque et de la fuite; "NAS" : il modèle le comportement émergent et se combine au BAS et au BIS.

Un individu avec des comportements impulsifs présente une sensibilité accrue au BAS (correspond à un désir de renforcement immédiat), diminuée au BIS (donc une déficience de contrôle ou sensibilité diminuée aux châtiments) ou avec un NAS qui pousse vers l'action. On note également le rôle de l'environnement, des structures cérébrales et des neurotransmetteurs dans l'expression de l'impulsivité.

1.3.2. Théorie de Barratt

Barratt propose une théorie sur l'impulsivité qui repose sur le système de contrôle des comportements (9). Les comportements impulsifs seraient une combinaison de génétique, du fonctionnement cérébral, des cognitions et de l'environnement.

Barrat avance que l'impulsivité est un facteur important dans la diversité individuelle et la considère donc aussi comme un trait de personnalité. Il fait le lien entre l'impulsivité et les structures neurologiques telles que le cortex orbitofrontal, le système limbique et les ganglions de la base.

Son modèle débouche sur la création d'une échelle d'impulsivité : **la Barrat Impulsive Scale**. Elle permet de décrire trois dimensions qui constituent l'impulsivité :

- **L'impulsivité cognitive** : elle renvoie à la prise de décision rapide et à la capacité à se concentrer sur un travail, la stabilité cognitive. Elle correspond à la facette *manque de persévérance* de l'UPPS.
- **L'impulsivité motrice** se manifeste par des réactions spontanées en l'absence de réflexion et d'inhibition motrice.
- **Défaut de planification** : se définit par des actions axées sur le présent et une absence de projection dans l'avenir. Ce défaut de planification reflète une impulsivité décisionnelle. On peut la rapprocher de la facette *défaut de préméditation* de l'UPPS.

1.3.3. Théorie de Dickmann

Bien que la majorité des observations cliniques portent sur les manifestations négatives de l'impulsivité, Dickmann (1990) (10), considère davantage l'impulsivité comme une capacité d'adaptation. Pour lui, l'impulsivité peut avoir des conséquences positives et adaptatives utiles, ce n'est pas seulement une manifestation psychopathologique.

Il distingue :

- **L'impulsivité fonctionnelle** (utile, pratique; ex: réagir rapidement et sans réfléchir si besoin).
- **L'impulsivité dysfonctionnelle** : c'est la capacité à réagir plus rapidement et avec moins de préméditation que d'autres sujets dans des contextes donnés, ce qui entraîne des difficultés pour la personne, ce comportement devient alors pathologique.

C’est une approche globalisante qui suppose donc que l’impulsivité repose surtout sur un défaut des capacités cognitives attentionnelles.

1.3.4. Modélisation de Durana et Barnes

D’après Durana et Barnes (1993)(11), l’impulsivité engloberait “des actions mal conçues, exprimées prématurément, excessivement risquées ou inappropriées à la situation et qui entraînent souvent des conséquences indésirables”.

Cette définition de l’impulsivité permet alors de la découper en deux grandes parties ; une **impulsivité d’action**, appelée aussi **impulsivité motrice** et une **impulsivité cognitive**, c’est à dire **décisionnelle/de choix**.

L’impulsivité motrice ou de réponse/d’action proviendrait d’un défaut d’inhibition motrice. Ce type d’impulsivité est évalué par **la tâche “stop-signal”** et **la tâche Go/NoGo**. Elle met en lumière la capacité d’arrêter un mouvement déjà initié et implique une inhibition motrice.

L’impulsivité cognitive ou de choix, fait appel aux processus impliqués dans les prises de décisions. Ces processus permettent à l’individu de sélectionner et d’évaluer les conséquences de son choix en fonction de l’exécution des actions. Ce type d’impulsivité se base donc sur la valeur subjective accordée à une récompense et est liée à un aspect temporel Il est mesuré dans **les tâches de dévaluation temporelle**. C’est la tendance à accepter de petites récompenses immédiates par rapport à de grandes récompenses différées.

1.3.5. Tâches comportementales évaluant l’impulsivité

En reprenant la classification de l’impulsivité de Barnes (11) qui distingue l'impulsivité décisionnelle et motrice, il est possible d’évaluer chaque dimension par des tâches comportementales ;

- **L'impulsivité motrice** découle donc d'un défaut d'inhibition motrice, mesurable par deux tâches : la première étant **la tâche de réaction à un signal stop** mettant en jeu les capacités d'inhibition, la deuxième étant une de ses variantes ; **la tâche Go/NoGo**.
- **L'impulsivité cognitive**, mettant en jeu les processus de décisions qui tiennent compte des préférences du sujet ainsi que l'anticipation des conséquences, est évaluable par **les tâches de dévaluation temporelle**.

1.3.5.1. Tâche "Stop-signal"

Cette tâche a pour objectif d'évaluer la capacité à inhiber un comportement déjà initié. Il évalue donc les capacités du contrôle inhibiteur (12). La règle est simple (*Figure 3*) ; le sujet est devant un écran, si le signal "GO" apparaît sur l'écran, il doit appuyer sur une touche. Au bout d'un certain nombre d'essais "Go", un signal "STOP" apparaît, le sujet doit alors inhiber son action et ne pas répondre.

Figure 3 : Tâche "Stop-Signal"

Ce test est utilisé par exemple chez les patients souffrant de trouble de l'hyperactivité et de l'attention. Dans ce test, le nombre de signal "Go" étant largement supérieur aux "STOP", les sujets préparent le mouvement à chaque signal et doivent inhiber si le signal "Stop" apparaît. On parle alors d'**inhibition motrice**.

1.3.5.2. Go/NoGo

Cette tâche mesure la capacité à initier ou non un mouvement (13) (*figure 4*). On demande à un sujet d'appuyer sur une touche si le signal "GO" apparaît à l'écran et cela le plus rapidement possible. Au bout d'un petit nombre d'essais, c'est le signal "No Go" qui apparaît, le sujet doit alors s'empêcher d'appuyer sur la touche. Dans cette tâche, le nombre de signal "Go" étant seulement légèrement supérieur aux "No Go", le sujet doit attendre chaque instruction pour initier ou non le mouvement. On parle alors de **sélection de l'action**.

Figure 4 : Tâche "Go/NoGo"

1.3.5.3. Dévaluation temporelle

Les tests de dévaluation temporelle évaluent la capacité à faire des choix de manière adaptée et avantageuse : que choisir entre une petite récompense obtenue aussitôt, ou une plus grande obtenue seulement après un délai d'attente? Cette dévaluation temporelle a été mise en lumière avec le "**test du Marshmallow**", mis en place par l'équipe de Walter Mischel dans les années 1980 (14). Il évalue la capacité d'enfants à différer l'obtention d'une récompense, ici un marshmallow : l'enfant est devant une table sur laquelle se trouve un marshmallow. Il est informé que s'il attend une quinzaine de minutes sans prendre le bonbon, il aura le droit à un deuxième. Sur 500 enfants testés, deux tiers cèdent à la tentation et prennent le gain immédiat.

1.4. Synthèse des conceptualisations

Pour reprendre et afin de s'appuyer dans une partie ultérieure sur les grandes idées que nous venons de citer, nous pouvons noter que l'apparition d'actes que nous appelons impulsifs découle donc d'**un dysfonctionnement du contrôle comportemental**. Les différentes conceptualisations se chevauchent et se recoupent dans leurs définitions. **Barratt** (9) met en avant trois dimensions individuelles de dysfonctionnement reliées aux structures cérébrales telles que le **cortex orbitofrontal**, **le système limbique** et **les ganglions de la base**. Il sépare ainsi les trois facettes de l'impulsivité qui sont **l'impulsivité cognitive**, **motrice** et **le défaut de planification**.

Nous retrouvons également chez **Barnes** (11) ces facettes **impulsivité cognitive** et **motrice.** L'impulsivité cognitive de Barnes comprend en fait les concepts d'impulsivité cognitive et le

défaut de planification de Barratt. La dimension cognitive renvoie d'une part à une notion de rapidité de la pensée avec une évaluation subjective de la conséquence d'une action et d'autre part à une décision découlant de la récompense attendue. Cette notion d'affinité à la récompense et à la punition est aussi présente dans les théories de Gray (8), qui, en s'appuyant sur le rôle du système limbique et du contrôle cortical, met en lumière la balance entre les comportements d'approche et l'inhibition motrice.

A travers l'échelle UPPS, nous avons également vu que les diverses expressions de l'impulsivité se retrouvent dans de multiples pathologies psychiatriques. La prochaine partie fera donc un point nosographique sur les pathologies du DSM-5 concernées par l'impulsivité.

Enfin, les différentes conceptualisations mettent en avant le rôle de plusieurs substrats neurologiques dans l'apparition d'un comportement impulsif : **le cortex préfrontal**, **le système limbique** et **les ganglions de la base** semblent être au centre de la conceptualisation des sous-types de l'impulsivité à savoir **motrice** et **décisionnelle/cognitive.** Nous décrirons ces structures cérébrales dans une troisième partie.

2. Approche nosographique

L'impulsivité est rarement étudiée de façon isolée. Ses manifestations sont multiples, variées et intégrées dans d'autres entités nosographiques psychiatriques distinctes.

L'impulsivité constitue d'ailleurs un des critères diagnostics le plus fréquemment cité dans le **Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux 5** (DSM-5). Une approche transnosographique permet de balayer le large spectre des différents états psychopathologiques dans lequel on retrouve ce symptôme.

Dans le DSM-5, le critère impulsif est retrouvé dans :

Troubles neurodéveloppementaux

Trouble du spectre de l'autisme

Trouble de l'attention/ hyperactivité : le TDAH est défini par la triade : *hyperactivité*, *inattention* et *impulsivité*. Ces deux derniers critères se traduisent chez les enfants atteint par des manifestations comme : "remue souvent les mains ou les pieds, se tortille sur son siège." "Se lève souvent en classe ou dans des situations où il est censé rester assis." "Court ou grimpe partout dans des situations inappropriées." "Est incapable de se tenir tranquille." "Parle trop souvent" etc..

Ces symptômes sont présents avant l'âge de 12 ans et ce dans des contextes différents (école, maison…).

Troubles moteurs : Mouvements stéréotypés ; Tics.

Spectre de la schizophrénie et autres troubles psychotiques.

Troubles bipolaires : l'impulsivité se retrouve particulièrement dans la manie, avec une augmentation de l'activité orientée vers un but, voire une agitation psychomotrice.

Troubles dépressifs (avec l'impulsivité suicidaire surtout)

Troubles obsessionnels-compulsifs et apparentés

Trouble obsessionnel compulsif

Trichotillomanie : arrachage compulsif de ses propres cheveux.

Dermatillomanie : triturage pathologique de la peau aboutissant à des lésions cutanées.

TOC induit par une substance/ un médicament, ou dû à une autre affection médicale.

Troubles liés à des traumatismes ou à des facteurs de stress

Désinhibition du contact social

Trouble du stress post-traumatique

Troubles des conduites alimentaires et de l'ingestion d'aliments.

Boulimie

Accès hyperphagiques

Troubles disruptifs, du contrôle des impulsions et des conduites.

Trouble explosif intermittent (TEI) : épisodes comportementaux explosifs récurrents témoignant d'une incapacité à résister à des impulsions agressives. L'acte hétéroagressif a des proportions disproportionnées par rapport au stimulus (provocation ou événement stressant). Les actes ne sont pas prémédités et n'ont pas pour but la destruction des biens ou blesser un individu/animal.

C'est un trouble non causé par un usage de substance, par un trouble mental ou par un problème somatique.

L'individu ressent une tension interne intense, puis une explosion procurant plaisir et satisfaction, suivi par de possibles regrets/remords.

Les symptômes associés sont hypertension artérielle, palpitations, oppression thoracique, irritabilité et euphorie.

Trouble oppositionnel avec provocation : c'est l'ensemble humeur colérique/irritabilité, comportement querelleur/provocateur et esprit vindicatif.

Troubles des conduites chez l'enfant et l'adolescent

Pyromanie : la pyromanie correspond à un allumage délibéré et réfléchi d'incendies, survenant à plusieurs reprises. On retrouve comme symptômes : une tension avant l'acte pyromane, une fascination par le feu, une gratification ou un soulagement en allumant des incendies.

Kleptomanie : impossibilité répétée de résister à l'impulsion de voler des objets qui ne sont dérobés ni pour un usage personnel ni pour leur valeur commerciale.

Troubles liés à une substance et troubles addictifs : l'impulsivité se manifeste à travers l'urgence de la consommation ; incapacité à différer le geste (craving, manque de nicotine,...). L'impulsivité est souvent prédictive de la sévérité des addictions.

Troubles neurocognitifs : dans certaines **démences** on peut voir apparaître des troubles du comportement avec des symptômes d'impulsivité : par exemple dans les troubles neurocognitifs frontotemporaux. On retrouve également des troubles impulsifs chez des patients ayant subi **un traumatisme crânien** ou **une maladie neurologique**.

Troubles de la personnalité

Personnalité antisociale

Personnalité borderline : trouble de l'impulsivité et de la régulation émotionnelle. On retrouve la dimension d'urgence et d'impulsivité dans des conduites sexuelles à risque, dépenses, toxicomanie, crises de boulimie, scarifications.

Troubles paraphiliques

3. Neurobiologie de l'impulsivité

3.1. Substrats neuroanatomiques de l'impulsivité

3.1.1. L'encéphale

Le cerveau humain est formé par le tronc cérébral, le cervelet et deux hémisphères cérébraux symétriques par rapport à un sillon sagittal. Ces derniers sont reliés par les commissures interhémisphériques, c'est-à-dire par un ensemble de fibres nerveuses permettant le passage des informations entre les deux hémisphères.

Le cortex représente la couche la plus externe du cerveau. C'est un tissu à forte densité cellulaire neuronale, appelé substance grise. C'est la partie la plus évoluée de l'encéphale, elle se compose de plusieurs couches cellulaires constituées de différents types de neurones. La cartographie de ces différents neurones est possible grâce à la cytoarchitectonie. La plus utilisée est celle de Brodmann qui délimite 52 aires cérébrales fonctionnellement différentes.

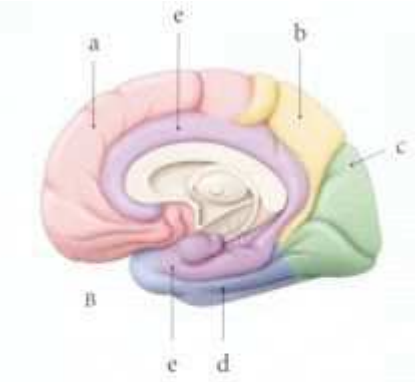

FIG. **Cerveau** (vue médiale)

a. lobe frontal
b. lobe pariétal
c. lobe occipital
d. lobe temporal
e. lobe limbique

Figure 5 : Le cerveau, vue médiale ; les différents lobes.

Tirée de "Neuroanatomie" P.Kamina (15)

Afin d'être contenu dans la boîte crânienne, le cortex se plisse en sillons ou en scissures, qui délimitent des crêtes appelées circonvolutions. Les scissures les plus profondes délimitent les lobes cérébraux.

Anatomiquement, chaque hémisphère comprend quatre lobes, un système limbique et un lobe insulaire (Illustration *figure 5*). Comme nous l'avons dit précédemment, les lobes sont délimités par les sillons. Le lobe le plus antérieur étant le lobe frontal, en avant du sillon central (anciennement appelé scissure de Rolando), à l'arrière duquel nous trouvons le lobe pariétal qui s'étend jusqu'au sillon pariéto-occipital et pour finir le lobe occipital.

Latéralement aux lobes frontaux et pariétaux, se trouve le lobe temporal séparé des précédents par le sillon latéral, ou scissure de Sylvius et du lobe occipital par le sillon pré occipital (Illustration *figure 6*).

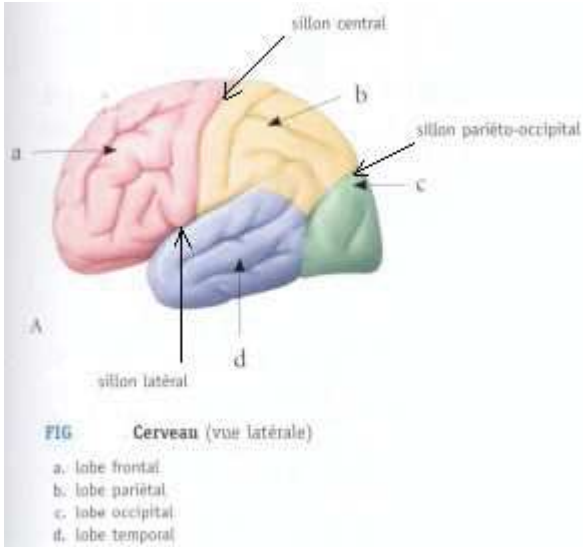

Figure 6 : Le cerveau, vue latérale ; les différents lobes. Tirée de "Neuroanatomie" P.Kamina (15)

Le système limbique regroupe à la fois des structures corticales (le gyrus cingulaire et la cinquième circonvolution temporale) et les noyaux gris centraux. Nous détaillerons son organisation anatomique et fonctionnelle ultérieurement.

Le lobe insulaire, pour sa part, est constitué de cinq circonvolutions qui se situent au fond de la scissure de Sylvius.

Notre thèse porte sur l'impulsivité et ses substrats neurobiologiques qui peuvent être la cible de thérapeutiques. Nous détaillerons donc dans les prochaines parties les régions cérébrales concernées, ainsi que les neurotransmetteurs impliqués dans ces phénomènes impulsifs.

D'après Stahl (16), les bases anatomiques du contrôle des impulsions se situent dans le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur, les zones pariétales et les noyaux gris centraux. Nous nous pencherons donc sur ces dernières structures et également le système limbique avec l'amygdale afin de nous attarder sur la violence de type impulsive. Ces structures participent à l'élaboration de réponses dirigées vers un but à travers des boucles cortico-striato-thalamo-corticales.

3.1.2. Le cortex préfrontal

3.1.2.1. Anatomie et fonctions

Le lobe frontal est situé au-dessus de la scissure de Sylvius et en avant de celle de Rolando. C'est la dernière zone corticale apparue dans l'évolution, la plus développée chez l'être humain. Elle représente 25 à 33% du cortex et contrôle le langage, les centres de la mémoire, la créativité, mais aussi la coordination motrice volontaire, la prise de décision et le raisonnement par analogie ; c'est à dire une modulation d'un fonctionnement par défaut pour l'adapter à l'environnement externe.

Le lobe frontal est subdivisé en trois zones à partir du sillon central jusqu'à sa partie la plus antérieure. Nous nous intéresserons plus spécifiquement au cortex préfrontal, qui est la zone la plus antérieure du lobe frontal. Les parties postérieures comprennent le cortex moteur et prémoteur, sans qu'il y ait de limite anatomique à proprement parler entre eux.

Le cortex préfrontal est la région qui se développe le plus longtemps et n'atteint sa maturité qu'en fin d'adolescence. Anatomiquement, on peut le diviser en trois grandes parties fortement interconnectées (*figure 7*) :

- Une partie **latérale** (**ventrale** et **dorsale**). *(Sur la figure 7 correspond à vlPFC : cortex préfrontal ventrolatéral + dlPFC : cortex préfrontal dorsolatéral)*
- Une partie **médiane** (**ventrale** et **dorsale** ; la partie dorsale est reliée au cortex cingulaire antérieur dorsal). *(Sur la figure 7 correspond à vmPFC : cortex préfrontal ventromédial + dmPFC : Cortex préfrontal dorsomédial)*
- Une partie **ventrale** : **Le cortex orbitofrontal.**

Le cortex cingulaire antérieur est divisé en deux parties ; la partie dorsale est reliée au lobe préfrontal médial et joue un rôle dans le traitement cognitif, la partie antérieure est impliquée dans les processus émotionnels et est relié à l'amygdale, l'hippocampe, le noyau accumbens, l'hypothalamus et l'insula. Elle participe ainsi à l'évaluation de l'émotion et à sa régulation.

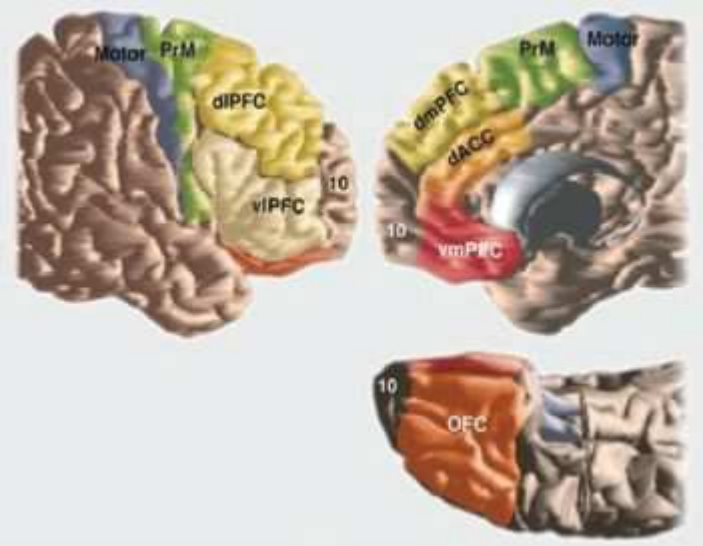

Figure 7 : Le cortex frontal et les différentes aires fonctionnelles qui le constituent. Tirée de Haber (2016) (17). *Motor* : *Cortex moteur, PrM : Cortex prémoteur, dlPFC : cortex préfrontal dorsolatéral, dACC : Cortex cingulaire antérieur, dmPFC : Cortex préfrontal dorsomédial, OFC : Cortex orbitofrontal, PrM : Cortex prémoteur, vlPFC : cortex préfrontal ventrolatéral, vmPFC : cortex préfrontal ventromédial.*

3.1.2.2. Neuropsychologie : le syndrome frontal

L'observation de l'expression clinique de lésions frontales chez l'humain permet de déduire les fonctionnalités spécifiques des différentes zones. On peut établir un lien entre l'activité du lobe frontal et l'impulsivité. Ce lien est observable notamment via les expressions cliniques de certains AVC, de démences, de tumeurs localisées au lobe frontal. Les AVC ischémiques ou hémorragiques entraînant des dysfonctionnements des lobes frontaux touchent les zones des artères cérébrales antérieures, moyennes et des artères communicantes antérieures. Les démences touchant le lobe frontal sont soit sous-corticales, comme la maladie d'Alzheimer ou de Parkinson, soit corticales telle que la démence frontotemporale. De même, l'observation de patients ayant subi des traumatismes ou destruction du lobe frontal montre

une modification importante des caractéristiques qui forment la personnalité. Se manifeste dès lors des troubles du contrôle des impulsions et des émotions, une hyper familiarité, désinhibition, des difficultés dans la prise des décisions mais sans troubles mnésiques ou modification de QI (18). En raison de la plasticité cérébrale, une lésion n'a un impact fonctionnel important que si elle est bilatérale.

Pour résumer ; un syndrome frontal comprend (18) :

- Une atteinte motrice.
- Une atteinte des capacités constructives et visuo-spatiales (apraxie constructive, troubles oculomoteurs…).
- Troubles du langage (aprosodie, aphasie..).
- Atteinte mnésique (mémoire de travail et récupération d'informations stockées dans la mémoire à long terme).
- Un syndrome dysexcécutif cognitif et comportemental.

C'est ce dernier syndrome qui nous intéresse, il regroupe des manifestations spécifiques. **Le syndrome dysexécutif comportemental** comprend (19) :

- Des persévérations comportementales et comportements stéréotypés.
- Une hypoactivité globale avec aboulie, apathie et aspontanéité.
- Une hyperactivité globale avec distractibilité, désinhibition et impulsivité.

Le syndrome dysexécutif cognitif comprend pour sa part (19) :

- Un dysfonctionnement dans l'inhibition de réponse et une perte d'attention focalisée et soutenue.
- Des difficultés à coordonner les tâches et à initier les actions.

- Des difficultés à générer des informations et des stratégies, à déduire et respecter les règles, résoudre des problèmes et planifier des tâches.

3.1.2.3. Neuropsychologie : le syndrome préfrontal

Comme pour la partie précédente, en se basant sur les conséquences observables des lésions du lobe préfrontal, nous pouvons en déduire ses fonctionnalités :

- **Des lésions du CPF orbitaire et ventral** entraînent des troubles endogènes du comportement : cette lésion est résumée cliniquement par le cas Phineas Gage (20).

  P.Gage était un contremaître travaillant dans la construction de voies ferrées aux Etats Unis. En 1848, une explosion projeta une barre en acier à travers son crâne. Il survécut mais développa après sa blessure une personnalité différente. Il présentait une intolérance à la frustration, une grossièreté, une impulsivité marquée. On pense que sa lésion concernait surtout le cortex orbitofrontal, ce qui montre son rôle dans la prise de décision.

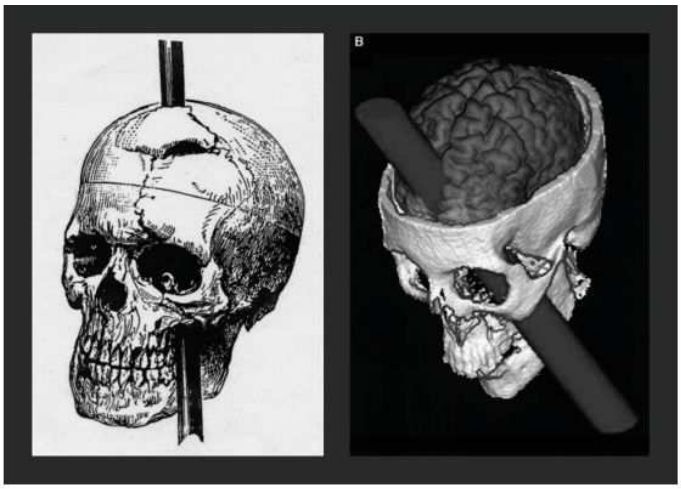

Figure 8 : Illustration du cas de Phineas Gage

Un autre cas d'un patient avec une lésion du CPFv est décrit par Damasio en 1994 (20). Ce patient présentait des déficits dans la prise de décision, des troubles de la régulation émotionnelle, une "sociopathie acquise". Il ne présentait par contre aucun déficit cognitif ni dans ses capacités intellectuelles. Ses capacités sociales étaient par contre altérées, il ne faisait ses choix qu'en fonction de la récompense immédiate, sans être capable d'envisager une conséquence différée et n'était plus capable d'apprendre de ses erreurs.

Les lésions du **CPF ventromédian** (partie médiane du COF et subgenual du CPF médian) entraînent donc des troubles dans la prise de décision.

- Concernant les lésions du **CPF médian**, les patients peuvent donc présenter deux sortes de troubles opposés :
    - soit ils deviennent apathiques avec une incapacité à initier les mouvements, un mutisme et une indifférence (18). Ces patients développent donc un trouble de l'autoinitiation d'action.
    - soit ils développent, au contraire, un comportement impulsif avec des réponses immédiates, sans prise en compte des conséquences ni inhibition du comportement. **Les lésions du CPF dorsomédiales** entraînent un défaut dans l'inhibition de réponses et dans l'initiation de l'action.

- Les patients atteints de lésions de **la partie latérale du CPF** présentent un dysfonctionnement des fonctions exécutives ou cognitives qui sont différentes en fonction de la zone touchée. Par exemple, un défaut de planification et de

raisonnement découlerait d'une atteinte du **CPFdl**. Le CPFdl étant une structure de sortie vers les régions cérébrales de contrôle de la réponse motrice.

De ces lésions du CPF latéral découle le trouble de l'attention (16). On retrouve ce trouble tout particulièrement dans le TDAH. Cette hyperactivité se manifeste comme une agitation permanente. Le patient ne peut tenir en place et abandonne les tâches en cours pour se saisir d'une autre. Son comportement est dirigé par des stimuli extérieurs sans aucun contrôle cognitif contextuel.

Pour résumer et en nous appuyant sur Stahl (16), nous pouvons résumer la sémiologie retrouvée en fonction de la typologie des lésions :

- Une destruction du **cortex préfrontal latéral** entraîne des troubles cognitifs. C'est-à-dire une atteinte du langage, raisonnement, attention, jugement. Cela se manifeste par des troubles de l'attention soutenue, de la planification, de l'anticipation, des troubles de l'inhibition des réponses motrices (CPFdl plus particulièrement) : une distractibilité ou des persévérations (perte de la capacité d'abstraction).
- Les atteintes du **CPF ventromédian** entraînent des troubles endogènes du comportement, de l'impulsivité, des troubles de la régulation des comportements, des interactions sociales et de l'humeur.

  Plus précisément ; une déficience dans **le cortex orbito-frontal** provoque des symptômes d'impulsivité, avec des réponses comportementales instinctives et irresponsables, une désinhibition, un comportement asocial, un manque d'empathie et un investissement excessif dans la recherche de plaisir. Le COF détermine les valeurs motivationnelle et émotionnelle d'un stimulus.

Des lésions du **CPF médian** entraînent des troubles dans l'initiation de l'action, dans l'inhibition des réponses motrices, des troubles de la régulation émotionnelle.

En conclusion, le cortex préfrontal participe donc à l'adaptation et la planification de réponses comportementales. Il permet la construction de la personnalité et de la pensée, surtout en ce qui concerne la planification et l'exécution des décisions. Il a un rôle important dans l'inhibition du comportement.

Les connexions du cortex préfrontal avec les autres structures corticales sont impliquées dans **la boucle cortico-striato-thalamo-corticale**. Chaque zone du cortex préfrontal est non seulement interconnectée, mais elle est également en lien avec une région du striatum, du pallidum du thalamus médiodorsal, ou encore de l'amygdale. Un dysfonctionnement dans un des circuits entraîne une altération d'une fonction exécutive spécifique. Nous devons donc développer les structures avec lesquelles le cortex préfrontal est en lien, ainsi que les neurotransmetteurs qui permettent aux informations de circuler.

3.1.3. Le striatum

3.1.3.1. Anatomie des noyaux gris centraux

Le striatum est une structure sous-corticale paire qui fait partie des noyaux de la base, appelés aussi noyaux gris centraux. Ces noyaux sont des amas de substance grise sous-corticale et interconnectée et constituent un relais intermédiaire entre le cortex, le thalamus et le tronc cérébral. Ils participent au contrôle de la motricité volontaire, involontaire et au tonus musculaire. Leur dysfonctionnement entraîne des symptômes moteurs ou des tremblements, tel que l'on peut l'observer dans les maladies neurodégénératives telles que la maladie de

Parkinson, ou encore la Chorée de Huntington. Mais au-delà de leur fonction d'exécution motrice, ils sont aussi impliqués dans des processus motivationnels, émotionnels et cognitifs.

Anatomiquement, les noyaux gris centraux se divisent en quatre grandes parties (*Figure 9*) :

- **Le noyau caudé**
- **Le noyau lenticulaire** : qui est lui-même composé du **putamen** et du **globus pallidus** (ou pallidum).
- **Du noyau sous thalamique**
- **De la substance noire**, également divisée en deux parties : la partie dorsale qui contient les corps cellulaires des neurones dopaminergiques et se projettent sur le striatum. Cette partie dorsale est appelée **substance noire compacte** (SNc) et synthétise de la dopamine. La deuxième partie est ventrale ; c'est **la substance noire réticulée** (SNr), elle constitue une des portes de sortie des noyaux gris centraux.

Le striatum regroupe une partie dorsale comprenant l**e noyau caudé** et **le putamen** et une partie ventrale. Le striatum ventral lui-même comprend le **noyau accumbens** et une partie **des tubercules olfactifs**. Le striatum intègre les informations corticales et se projette sur le pallidum qui module alors l'activité thalamo-corticale. Il est impliqué directement dans la prise de décision, de motivation liée à la récompense et de sélection de l'action.

Les neurotransmetteurs de ces neurones de projections sont le GABA et le glutamate. Leur activité neuronale est modulée par la dopamine. Le striatum est l'une des cibles cérébrales de la dopamine : c'est en effet le noyau gris central qui contient la plus haute densité en récepteurs dopaminergiques.

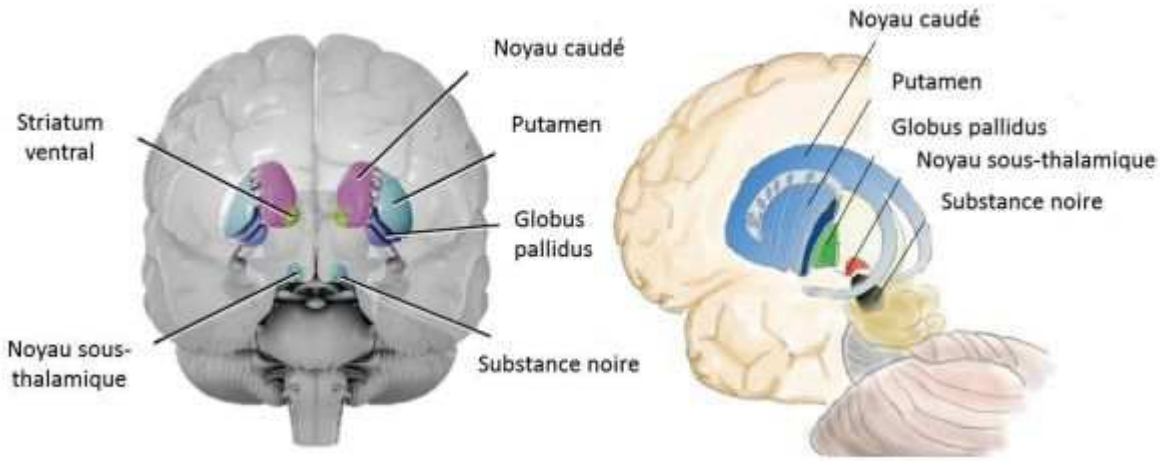

Figure 9 : Représentation schématique des noyaux gris centraux. Tirée de "Atlas of Brain Injury & Anatomy".

3.1.3.2. Connectivité

Les informations corticales se projettent sur deux structures des noyaux gris centraux : le striatum et le noyau sous thalamique. Le striatum est la porte d'entrée des ganglions de la base aux informations corticales.

Le striatum reçoit des **afférences glutamatergiques excitatrices** importantes de la part de diverses aires corticales. Ces aires d'afférence peuvent être regroupées en trois territoires (*figure 10*) :

- **Les aires limbiques** se projettent sur **le striatum ventral** : elles comprennent le **CPFmédian**, la partie ventrale du **CCA,** le **COF**, les **aires olfactives hippocampiques** et **para hippocampiques**, **le noyau basolatéral de l'amygdale, l'insula** et le **noyau du septum.**
- **Les aires associatives,** c'est-à-dire la partie dorsale du **cortex cingulaire antérieur** et **le cortex préfrontal dorsolatéral**, se projettent sur **la tête du noyau caudé.**

- **Les aires sensorimotrices**, c'est-à-dire **le cortex somesthésique** et **les aires motrices** et **prémotrices,** se projettent sur **le putamen**.

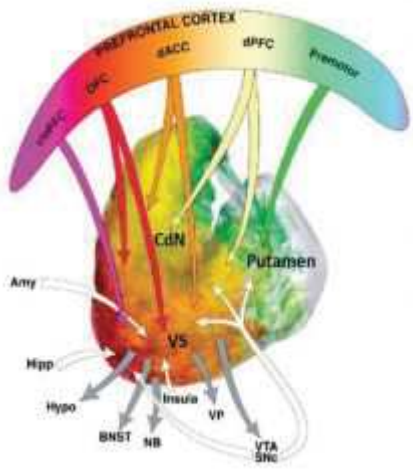

Figure 10 : Les afférences et efférences du striatum. Tirée de Haber et Behrens (2014)(21). *Amy : Amygdale, BNST : Noyau du lit de la strie terminale, CdN : Noyau Caudé, dACC : Cortex Cingulaire Antérieur dorsal, Hipp : Hippocampe, Hypo : Hypothalamus, OFC : Cortex Orbitofrontal, NB : Noyau basal, vmPFC : Cortex Préfrontal ventromédial, VP : Pallidum ventral, VS : Striatum ventral, VTA : Aire Tegmentale ventrale.*

Les efférences du striatum se font majoritairement vers deux structures des ganglions de la base ; le **pallidum** et la **substance noire réticulée**.

Le pallidum est lui-même être divisé en deux parties distinctes : **le globus pallidus interne (GPi)** et **externe (GPe)**. Ces deux structures contiennent des neurones GABAergiques inhibiteurs.

Nous pouvons schématiser les boucles de régulation entre les noyaux gris centraux et le cortex (*figure 11*). Le striatum contient des neurones de projection et des interneurones. Les neurones de projection afférents proviennent donc du cortex, comme nous l'avons vu

précédemment. Ces projections sont modulées par les neurones dopaminergiques provenant de la SNc. Les projections efférentes se font vers la substance noire réticulée et le pallidum.

Les neurones de projections **glutamatergiques** sont **excitateurs**, c'est-à-dire qu'ils favorisent la transmission synaptique. Au contraire, les neurones **GABAergiques** sont **inhibiteurs**.

En fonction du type de récepteurs dopaminergiques exprimés par les neurones GABAergiques du striatum, on peut distinguer deux voies : **la voie directe** et **la voie indirecte** (22) (*figure 11*).

- **La voie directe** contient des récepteurs dopaminergiques D1 et D3, qui inhibent l'activité du pallidum et de la SNr. L'inhibition de l'activité de ces deux structures, qui contiennent des neurones inhibiteurs projetés sur le thalamus, entraîne donc une levée d'inhibition tonique des noyaux thalamiques sur le cortex, entraînant la production d'une action.
- **La voie indirecte** contient des neurones exprimant les récepteurs D2, se projette sur le GPe puis sur le NST dont les noyaux thalamiques. Ces neurones sont excitateurs et potentialisent l'action inhibitrice des neurones du GPi et de la SNr sur le thalamus, freinant ainsi l'activité corticale et l'apparition d'une action.

Pour résumer ; <u>la voie directe excite le cortex, l'indirecte l'inhibe</u>. Il existe une troisième voie ; la voie hyperdirecte, qui est en fait une projection directe du cortex sur le noyau subthalamique.

La production d'une action serait donc un équilibre entre ces voies. Elle est gérée en grande partie par la dopamine. Un déséquilibre entraîne des troubles dans la prise de décision et dans la mise en place de l'action et des symptômes impulsifs.

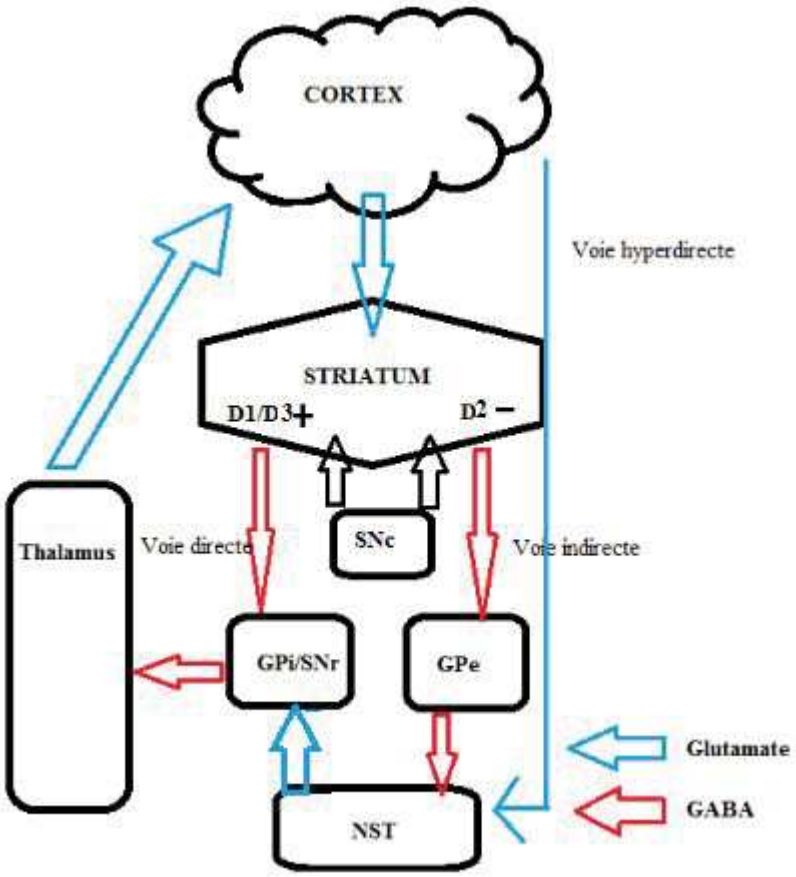

Figure 11 : Représentation schématique des voies directes, indirectes et hyperdirectes.

D1, D2, D3 : Récepteurs dopaminergiques GPi : Globus Pallidus interne, SNc : Substance Noire compacte, SNr : Substance Noire réticulée, GPe : Globus Pallidus externe, NST : Noyau subthalamique

3.1.4. Les boucles cortico-striatales

Ainsi, sur la base des données existantes (23), il a été suggéré qu'il existait deux sortes de boucles passant par les noyaux gris centraux. Ces boucles finissent toutes dans des parties spécifiques du lobe frontal. La première est motrice : elle ne sera pas détaillée dans cette thèse, mais on peut quand même préciser qu'elle se termine dans la région prémotrice du lobe frontal et concerne les noyaux gris centraux postérieurs. La deuxième regroupe en fait

plusieurs boucles parallèles corticostriatales. Alexander et al., (1986) (23) en avaient décrit cinq, mais les consensus actuels n'en retiennent que trois avec des fonctions distinctes. Le rôle des noyaux gris centraux et du cortex frontal dans la production d'une action dirigée vers un but a été mis en évidence par Schultz and Romo (24). Ils ont étudié, chez des primates, l'activité neuronale des noyaux gris centraux et du cortex frontal en réponse à des stimuli (visuels ou auditifs). En réponse à ces stimuli, les animaux réalisaient des tâches comportementales avec obtention de récompenses différées. Ils ont démontré que les neurones du putamen dorsal s'activent lors de la préparation, sélection et exécution de l'action. Les neurones du noyau caudé antérieur sont sollicités pendant la présentation des instructions et enfin, ceux du striatum ventral sont activés pendant l'attente et l'obtention de la récompense.

Nous pouvons alors décrire ces trois boucles (*Figure 12*) :

- La première est **la boucle corticobasale** qui relie le **CPF médian** et **le COF** avec la partie ventrale du **striatum**. Elle traite les informations dépendantes de la motivation et des conséquences d'un événement, permettant de réaliser des comportements dirigés vers un but (24) *(Figure 12 boucle bleue).*
- La deuxième boucle est **dorsale** et implique le **CPF médian** et **latéral**, dit le CPF associatif et sont connectés à la partie dorsale du striatum, c'est-à-dire au **noyau caudé antérieur**. Ils participent aux processus cognitifs impliqués dans la prise de décision et donc dans la sélection de l'action appropriée pour un but précis *(Figure 12 boucle verte).*

- Le dernier circuit est **postérieur**, c'est celui qui permet l'exécution de l'action. Il met en jeu le **putamen** avec **les aires somesthésiques, motrices** et **prémotrices** *(Figure 12 boucle jaune).*

Pour caractériser les troubles découlant des dysfonctionnements striataux, il nous faut reprendre la description de Durana et Barnes (11), reprise par W. Dalley (26) : l'impulsivité étant **décisionnelle** et **motrice**, elle sous-entend un dysfonctionnement dans la prise de décision et l'exécution de l'action. On peut alors supposer que ces trois boucles peuvent être atteintes dans les troubles du comportement impulsifs.

- **L'impulsivité décisionnelle** implique une évaluation de la prise de risque et donc les territoires jouant un rôle dans **les processus motivationnels**. Le circuit qui en est responsable inclut **le système limbique** et met en jeu le **CCA, le CPF médian et dorsolatéral et le noyau caudé**.
- **L'impulsivité décisionnelle et d'attente** implique **le circuit associatif** permettant la sélection de l'action. Il fait le lien entre le **CPF dorsolatéral et médian, le COF, le noyau caudé et le striatum ventral**.
- **L'impulsivité d'action/motrice** est causée par le dysfonctionnement du circuit responsable des **fonctions motrices**. Cette boucle relie **le CCA, les aires motrices et prémotrices, le putamen et le noyau sous thalamique**.

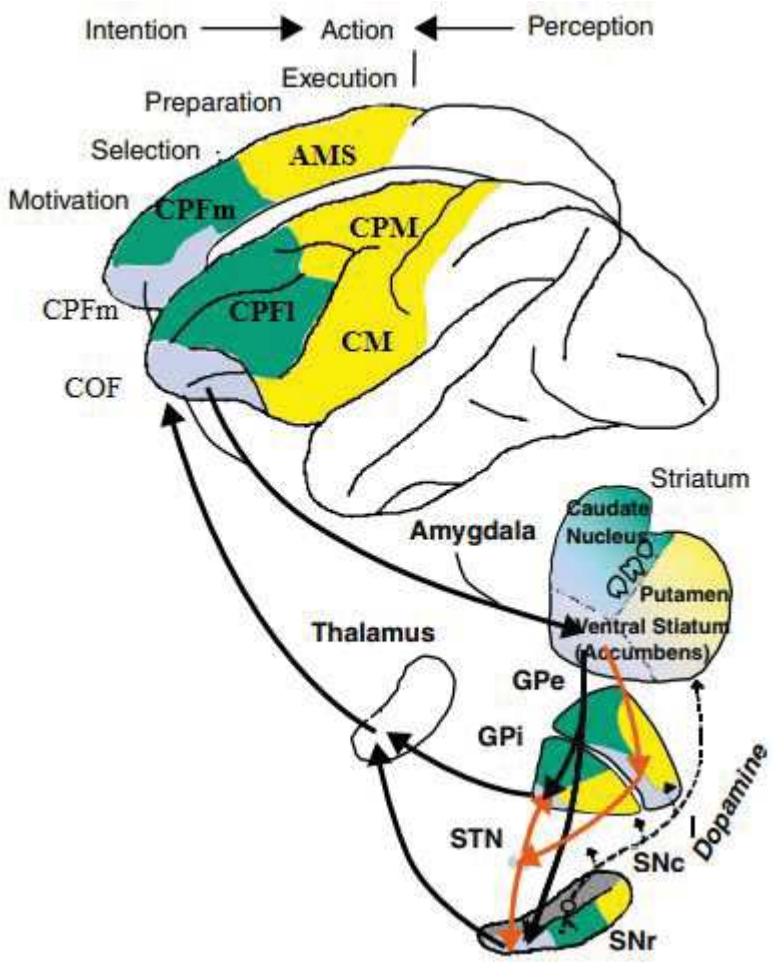

Figure 12 : Organisation anatomo-fonctionnelle des boucles associatives cortico-striatales.

Tirés et modifiés de Tremblay (2009) (25).

Légende : en bleu ; territoires limbiques impliqués dans les processus **motivationnels**. En vert ; territoires associatifs impliqués dans **la prise de décision**. En jaune ; territoires sensorimoteurs impliqués dans **la sélection et l'exécution de l'action**.

AMS : aire motrice supplémentaire, Amyg : amygdale, CA : commissure antérieure, CCA : cortex cingulaire antérieur, CM : cortex moteur, COF : cortex orbitofrontal, CP : cortex pariétal, CPFm : cortex préfrontal médian, CPFl : cortex préfrontal latéral, CPM : cortex prémoteur, CS : cortex somesthésique, DM : dorsomédial, GPe : globus pallidus externe, GPi : globus pallidus interne, Ins : insula, Caudate Nucleus : noyau caudé, STN : noyau sous-thalamique, SNc : substance noire compacte, SNr : substance noire réticulée, Ventral Striatum : striatum ventral.

Pour conclure sur le rôle du striatum et du cortex préfrontal dans l'impulsivité, il paraît important de souligner le rôle prépondérant de la régulation dopaminergique. La modulation par ce neurotransmetteur affecte les différents types d'impulsivité, ses différents visages existant grâce à l'existence de circuits cortico-striataux distincts. Au sein même du CPF et du striatum, il existe donc des zones spécifiques impliquées dans ces différents types d'impulsivité (26). **L'impulsivité motrice** doit ses caractéristiques **au putamen, au cortex cingulaire antérieur**, **aux zones prémotrices et motrices. L'impulsivité décisionnelle** a son origine au niveau **du noyau caudé, du striatum ventral, du CPF dorsolatéral et médian**.

3.1.5. Le système limbique

3.1.5.1. Introduction

Au XIXème siècle, Paul Broca désigne par système limbique les structures qui forment le pourtour du cortex cérébral. Ce sont des centres nerveux profonds, responsables de l'expression des comportements instinctifs fondamentaux, des émotions et des motivations qui permettent la protection de l'individu et la survie de l'espèce.

Il regroupe les organes suivants :

- L'hippocampe
- L'appareil olfactif
- L'amygdale
- La région septale et les noyaux du septum
- Le grand lobe limbique de Broca : il comprend le gyrus cingulaire et la circonvolution parahippocampique.

3.1.5.2. L'amygdale

Situées au sein des lobes temporaux, les amygdales doivent leur nom à Burdach, physiologiste allemand de la première moitié du XIXème siècle. Il nomme cette structure sous-corticale par rapport à sa forme en amande ("*amygdala*" en latin). L'amygdale est impliquée dans la détection rapide de la menace et dans les réactions de combat ou de fuite qui sont régulées par le cortex (27). Elle intègre les stimuli sensoriels et motivationnels.

L'amygdale est subdivisée en plusieurs complexes de noyaux: les **noyaux basolatéraux, médians** et **centraux** (28) (*figure 13*).

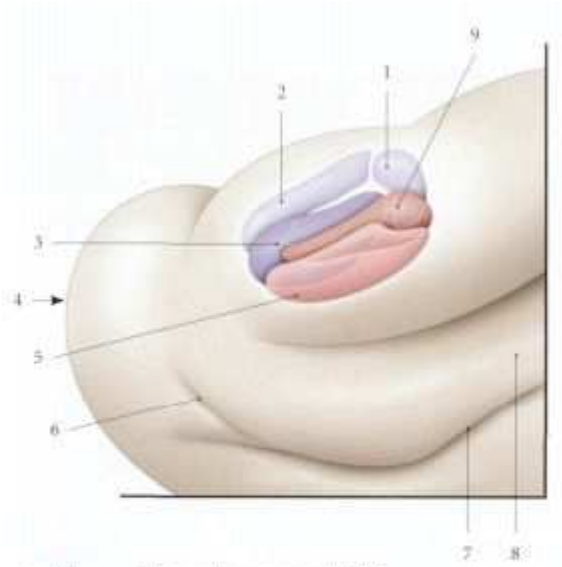

Figure 13 : Représentation schématique des noyaux amygdaliens.

Tirée de "Neuroanatomie" P.Kamina (15)

En simplifiant, les informations parviennent à l'amygdale en majorité via **les noyaux basolatéraux** (28). Ce sont pour la plupart des afférences sensorielles corticales et thalamiques. Une minorité d'informations parvient par les noyaux centraux, comme les afférences sensorielles viscérales et gustatives.

Les noyaux centraux constituent la porte de sortie principale de l'amygdale. Ils se projettent vers de nombreuses structures sous-corticales et vers le tronc cérébral (28). Les éfférences des noyaux centraux sont composées de neurones de projection inhibiteurs toniquement actifs, qui activent donc leur cible en aval lorsqu'ils sont inhibés. Le complexe des noyaux centraux envoie également des informations éfférentes aux régions préfrontales et striatales (28).

L'amygdale comprend également **des masses cellulaires intercalées**. Ce sont des grappes de neurones inhibiteurs GABAergiques. Elles sont nichées entre les noyaux basolatéraux et centraux. Elles participent au contrôle inhibiteur de l'amygdale (28).

Fonctionnellement, l'amygdale joue un rôle dans les réactions à la colère et la peur. Elle participe à la genèse des comportements violents et impulsifs. Ce lien est étudié par exemple par Bobes et al (29). Ils se sont attardés sur un échantillon d'hommes adultes classé en deux groupes selon leur comportement ; agressifs et non agressifs. Ils ont étudié les variations de structure de leurs amygdales. Les résultats ont montré une diminution de la taille des amygdales gauches dans le groupe des patients agressifs, ainsi qu'une diminution de la taille des parties dorsales et ventrales (qui correspondent au complexe basolatéral) des amygdales droites. Cela montre que l'amygdale gauche semble avoir un rôle distinct, mais non exclusif, dans l'apparition des comportements agressifs. L'altération de l'amygdale dorsale sous-tend une altération de la fonctionnalité des sorties de l'amygdale (correspond au complexe

central). Ils ont également établi un lien entre l'amygdale gauche et les mécanismes explicites/conscients de traitement des affects et entre l'amygdale droite et les processus implicites/subconscients et automatiques du traitement émotionnel (30).

Afin de déterminer si la réduction de la taille des amygdales est associée à une hyper ou une hypoactivité, les études ont montré que le métabolisme amygdalien augmente lors de réponses agressives à une provocation. En utilisant l'imagerie à résonance magnétique fonctionnelle, Coccaro et al., montrent que l'activité de l'amygdale augmente chez des patients agressifs lorsqu'ils regardent des visages de personnes en colère, par rapport aux patients témoins (31). De plus, d'autres études d'imagerie fonctionnelle (32) montrent une relation entre la majoration du comportement agressif et une diminution de l'activité du CPFvm gauche (partie du COF), une réduction du volume du CCA droit et une activité sérotoninergique préfrontale et amygdalienne diminuée (32). Nous allons détailler ces liens entre le CPF, le rôle de la sérotonine et la violence impulsive dans la prochaine partie.

3.1.5.3. Amygdale et cortex préfrontal

Les études (32) portant sur l'agressivité mettent donc en lumière le lien de l'amygdale avec le CPF limbique, en particulier avec le COF et le CCA, qui semblent posséder les connexions anatomiques réciproques les plus fortes du CPF avec l'amygdale (*figure 14*). Il n'y a pas de connectivité fonctionnelle de l'amygdale avec le reste du CPF.

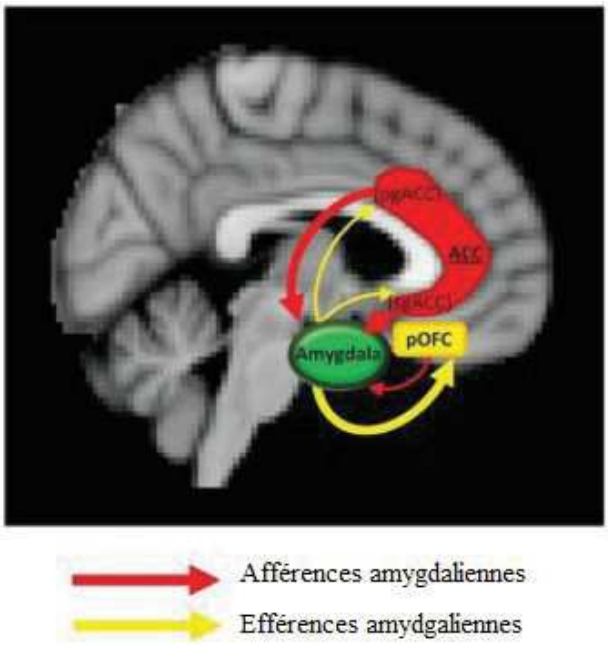

Figure 14 : Connexions entre l'amygdale et le CPF. D'après L.J.Siever, The neurobiology of violence (33). *Amygdala ; amygdale, ACC ; Cortex cingulaire antérieur, pOFC ; COF*

Le COF joue un rôle dans la perception de la valeur motivationnelle et affective des stimuli (34) et le CCA ayant un rôle de détermination des actions/des réponses et la prise de décision (35).

En nous appuyant sur les études basées sur l'imagerie fonctionnelle, nous pouvons décrire les connexions en le CPF et l'amygdale et en déduire les fonctions régulatrices du cortex :

- Le CCA envoie plus de connexions à l'amygdale qu'il n'en reçoit. Il reçoit quelques informations du noyau basal et ses efférences y retournent massivement; il module donc les entrées sensorielles par un processus de rétroaction inhibiteur ascendant (c'est-à-dire du cortex vers l'amygdale) (*Figure 15*).

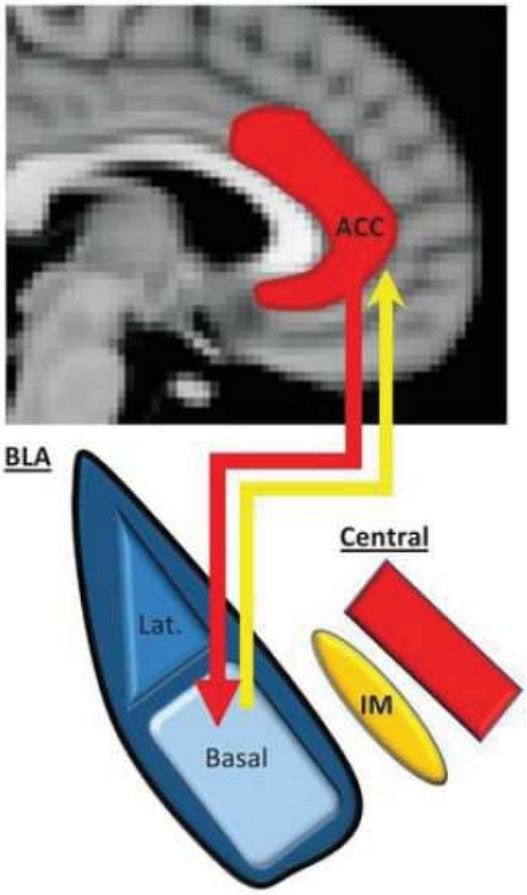

Figure 15 : Connexions de l'amygdale avec le CCA. D'après L.J.Siever, The neurobiology of violence (33)

- Le COF reçoit plus de connexions qu'il n'en envoie, ce qui reflète une connectivité ascendante et montre bien son rôle sensoriel/perceptif. Il reçoit les connexions venant du noyau basal et module ainsi les sorties sensorielles du noyau central en se projetant sur les masses intercalées. Le COF agit donc comme un modulateur direct du noyau central via les MI et influence ainsi la composante viscérale (autonome) (*figure 16*).

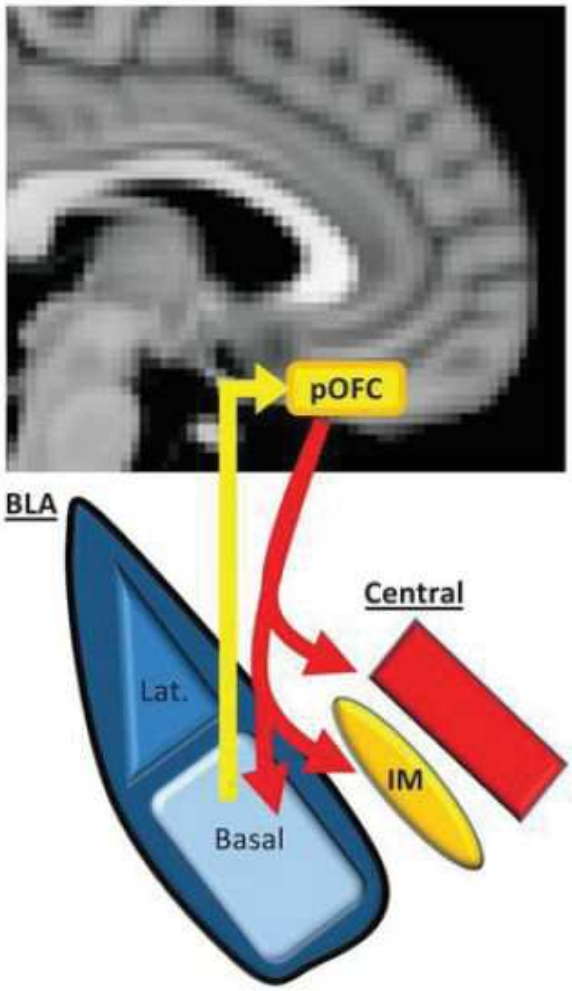

Figure 16 : Connexions de l'amygdale avec le COF.

D'après L.J.Siever, The neurobiology of violence (33)

Pour en déduire les conséquences qu'ont les dysrégulations sur les comportements impulsifs et agressifs, nous nous appuieront de nouveau sur les études d'imagerie fonctionnelle de Coccaro et al (31) ; la connexion entre l'amygdale et le COF s'active chez des patients sains lorsqu'ils voient des photos de visages de personnes en colère. Ce couplage est absent chez des patients souffrant de TEI et diminué chez les patients souffrant de schizophrénie. Les études de Fulwiler et al (36) montrent que l'importance du comportement violent et impulsif est inversement corrélé à la connexion entre le COF et l'amygdale, ce qui nous laisse

supposer que cette connexion possède un rôle de régulation et de contrôle émotionnel de la colère. Ils mettent en évidence par ailleurs que la propension à essayer de supprimer la réponse à des sentiments de colère majore la connexion entre l'amygdale et le COF.

La neuromodulation de la connectivité amygdale-CPF implique le système sérotoninergique ; en effet, la déplétion alimentaire en tryptophane, qui abaisse fortement la synthèse de la sérotonine centrale, perturbe le lien amygdale-CCA et COF, en particulier lors de la présentation aux patients de visages en colère (37).

3.1.6. Conclusion sur les bases neuroanatomiques de l'impulsivité

Pour résumer, suite à la réception sensorielle d'une information, le cortex se projette vers les noyaux gris centraux et le système limbique. Les noyaux gris centraux et en particulier le striatum, reçoivent cet apport d'informations corticales et projettent ses efférences vers le réseau thalamo-cortical. Grossièrement, nous pouvons décrire le thalamus comme un relai des informations sensorielles vers le cortex. Il permet ainsi la coordination des mouvements.

Le striatum joue également un rôle critique dans la sélection et l'inhibition appropriée de réponses concurrentes, motrices, cognitives et émotionnelles. Il joue un rôle dans l'impulsivité motrice et décisionnelle et donc dans le passage à l'acte impulsif.

Le système limbique et parmi lui l'amygdale, participe à la régulation émotionnelle des informations sensorielles perçues. Un dysfonctionnement des réseaux amygdale - cortex est une cause de violence impulsive. Les différents circuits reliant ces structures impliquées dans l'apparition de symptômes impulsifs sont innervés par des neurotransmetteurs. Parmi eux, les plus importants sont la dopamine, la sérotonine ou encore la noradrénaline. Leur dérégulation entraîne une activité neuronale aberrante responsable par exemple pour le réseau amygdale - COF ou CPFvm d'une irritabilité et d'un risque de passage à l'acte agressif et impulsif

(*Figure 17*). De même, le mauvais contrôle des impulsions favorisant la prise de risque, l'incapacité à se concentrer, ou encore des troubles dans la prise de décision, implique le striatum ventral, le COF, le CPFcm et le CPFdl et met en jeu également ces trois neurotransmetteurs (*Figure 17*).

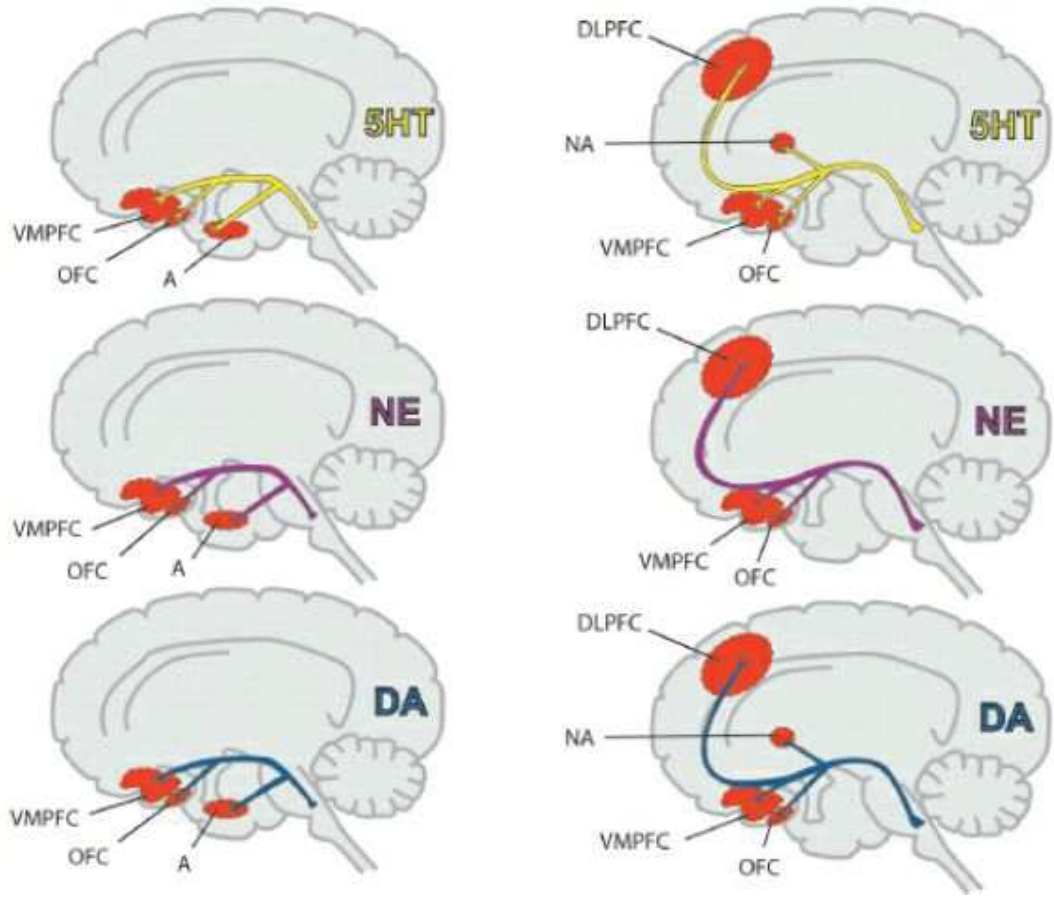

Figure 17 : Les zones cérébrales impliquées dans les comportements impulsifs et leur innervation par les neurotransmetteurs. Tirée de Stahl (2009) (38). *NE : Noradrénaline, DA : Dopamine, OFC : COF, VMPFC : CPFvm, A : Amygdale, NA : Noyau accumbens, DLPFC : CPFdl.*

3.2. Les neurotransmetteurs de l'impulsivité

3.2.1. La sérotonine

Le rôle du système sérotoninergique est l'un des facteurs les plus étudiés dans la neurobiologie de l'agressivité. Les preuves de l'implication de la sérotonine dans l'apparition des comportements agressifs chez l'homme, plus particulièrement, impulsifs, se fondent au départ sur des dosages biochimiques ; il a été mis en évidence l'existence d'une corrélation négative entre le taux du catabolite de la sérotonine et la fréquence des passages à l'acte agressif et impulsif des personnes souffrant de troubles de la personnalité (39). En effet, il y a plus de 30 ans, Linnoila et ses collègues ont mis en évidence que les délinquants violents et impulsifs avaient des concentrations d'acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA) dans le liquide céphalo-rachidien significativement plus faibles que la moyenne. Le 5-HIAA est le principal métabolite de la sérotonine. Ce rapport est également retrouvé chez des patients souffrant de dépression unipolaire ou de troubles de la personnalité et ayant comme antécédent des tentatives de suicide violentes (40).

Par ailleurs, la fluoxétine, inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS), s'est avérée avoir un effet thérapeutique antiimpulsif et agressif chez les patients souffrant de trouble de la personnalité, indépendamment de l'effet antidépresseur ou anxiolytique (41).

De plus, des études s'intéressant au rôle du système sérotoninergique dans le contrôle des impulsions et dans le traitement des émotions ont mis en lumière que l'activité orbitofrontale droite, lors de l'inhibition d'une réponse motrice (non départ à la tâche Go/Nogo), est diminuée en cas de déplétion en tryptophane (42). Le tryptophane est le précurseur de la sérotonine. Il a également été démontré par Grady et al (43) que la déplétion de tryptophane module la connectivité fonctionnelle qui se produit entre l'amygdale et les régions

préfrontales ; ainsi, les patients en privation de tryptophane ont une réaction de peur majorée à la vue de visages en colère, alors que celle chez des patients sans déplétion reste neutre. Le lien entre la violence impulsive et la sérotonine semble donc indiscutable.

La sérotonine est un neurotransmetteur du système nerveux central. Elle a un effet antagoniste à la dopamine, qui favorise la prise de risque et le fonctionnement du système de récompense. En effet, la sérotonine est associée à la régulation thymique et à la notion de bonheur. Lorsqu'elle est présente à des taux équilibrés, elle diminue la prise de risque en poussant les individus à se maintenir dans des situations qui leurs sont favorables. La sérotonine aurait un effet inhibiteur, ce qui signifie qu'en cas de carence, les systèmes qu'elle régule s'activent.

Son rôle a été établi dans l'impulsivité de réponse. En effet, plusieurs études ont montré que les déplétions en sérotonine entraînent une augmentation des réponses prématurées dans les tâches de réactions en série à choix multiples chez les rongeurs (44).

Quelques notions sur le métabolisme de la sérotonine (*figure 18*) ; elle est fabriquée à partir du tryptophane, qui est absorbé dans les neurones. Certains neurones, notamment ceux du raphé, transforment le tryptophane en 5-hydroxytryptophane (5-HTP) grâce à une enzyme, la tryptophane hydroxylase. Le 5-HTP est ensuite métabolisé/déshydroxylé en sérotonine (5-HT), qui est stockée dans des vésicules présynaptiques appelées VMAT-1 ou 2 et cela jusqu'à sa libération. Un potentiel d'action entraîne alors la libération de la sérotonine par exocytose dans la fente synaptique.

Il existe alors plusieurs devenirs pour la sérotonine :

- Captation par les récepteurs post-synaptiques (5-HTR) et transduction du signal.

- Recapture par les récepteurs sérotoninergiques pré-synaptiques (5-HTR).
- Recapture par les neurones ou les plaquettes par le biais du transporteur sélectif TSER.

La sérotonine doit être éliminée pour être inactivée. Elle peut alors être dégradée par la monoamine oxydase (qui dégrade aussi d'autres catécholamines) qui agit de façon intracellulaire. Le métabolite d'élimination de la sérotonine est principalement la 5-HIAA : acide 5-hydroxyindolacétique, qui peut être dosé et reflète les taux de sérotonine.

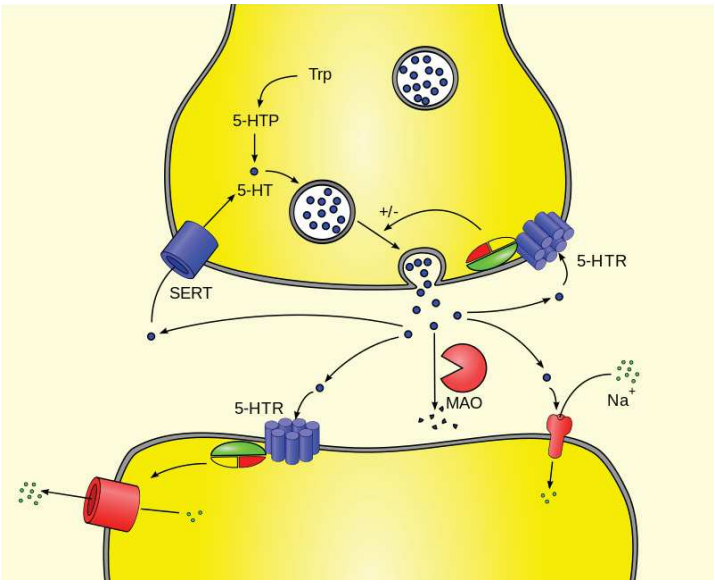

Figure 18 : Métabolisme de la sérotonine. *Source :* (45)

La sérotonine possède une trentaine de récepteurs cibles différents. Leur spécificité et leur rôle dans la genèse de comportements impulsifs sont surtout étudiés au travers des récepteurs 5-HT2A, qui sont actuellement la cible de traitements existants. Parmi les différentes classes de récepteurs, 5-HT1A, 5-HT2A et 5-HT2C sont celles qui ont montré une importance dans les mécanismes neuropharmacologiques du contrôle de l'impulsivité.

- **5-HT1A**

Le récepteur 5-HT1A joue un rôle évident dans les troubles de l'humeur et de l'anxiété. Il semble avoir également un lien étroit avec l'impulsivité (46).

Ce récepteur est exprimé au niveau présynaptique, en tant qu'autorécepteur et également en post-synaptique. Un autorécepteur est un récepteur présent sur l'extrémité présynaptique des neurones. Leur activation freine le déclenchement des neurones sérotoninergiques et supprime la synthèse, le renouvellement et la libération de la sérotonine. Les autorécepteurs sont essentiels dans la régulation de la libération des neurotransmetteurs.

Dans les deux cas, la sérotonine a une action inhibitrice sur les cellules cibles présentant ce type de récepteur.

Les récepteurs 5-HT1A différent des autres du fait qu'ils sont plus similaires aux récepteurs adrénergiques. Ceci explique leur réactivité croisée avec certains bloqueurs β-adrénergiques comme le pindolol.

- **5-HT2A**

Les récepteurs 5-HT2A ont leur densité la plus élevée dans le néocortex, mais ils sont largement distribués dans tout le cerveau. Dans les études pharmacologiques chez l'animal, il a été démontré que l'activation de ce récepteur favorise l'apparition d'un comportement agressif et impulsif (47). De plus, de nombreux effets anti-agressifs, anti-impulsifs et stabilisateurs de l'humeur des antagonistes 5-HT2A ayant été observés (48). Un certain nombre d'études génétiques humaines ont révélé une association entre les polymorphismes des récepteurs 5-HT2A, l'agressivité et les troubles du contrôle des impulsions (49).

- **5-HT2C**

Contrairement aux effets pro-agressifs de l'agonisme pour les récepteurs 5HT2A, il a été démontré que l'agonisme pour les récepteurs 5HT2C réduit l'impulsivité et l'agressivité (48).

Il semble donc évident que ce neurotransmetteur ait un rôle important dans la physiologie des comportements impulsifs. Son rôle de frein prend toute son importance au niveau de l'amygdale et du cortex préfrontal. Une dysrégulation ou diminution de son activité frénatrice entraîne l'apparition de symptômes impulsifs et agressifs, découlant d'une hyperactivité amygdalienne et d'une diminution de l'inhibition préfrontale (33).

3.2.2. La dopamine

La dopamine est un neurotransmetteur découvert dans les années 1950. Elle fait partie des catécholamines. Les catécholamines sont des composés organiques synthétisés à partir de la tyrosine (acide aminé). Ce sont des hormones et neurotransmetteurs. Parmi elles, on retrouve principalement l'adrénaline, la dopamine et la noradrénaline. Ce sont ces deux dernières qui nous intéressent pour l'étude de l'impulsivité. En effet, la dopamine participe à de nombreuses fonctions : la motricité, la prise de décision, la motivation, l'apprentissage, la recherche de récompense, ou encore l'initiation de comportements dirigés vers un but.

Les catécholamines sont synthétisées par les cellules de la médullosurrénale et certains neurones post ganglionnaires du système nerveux sympathique. La dopamine est le précurseur de la noradrénaline. Elle résulte de la catalyse de la tyrosine en L-dopa par la tyrosine hydroxylase, puis de la décarboxylation de la L-dopa en dopamine (*figure 19*).

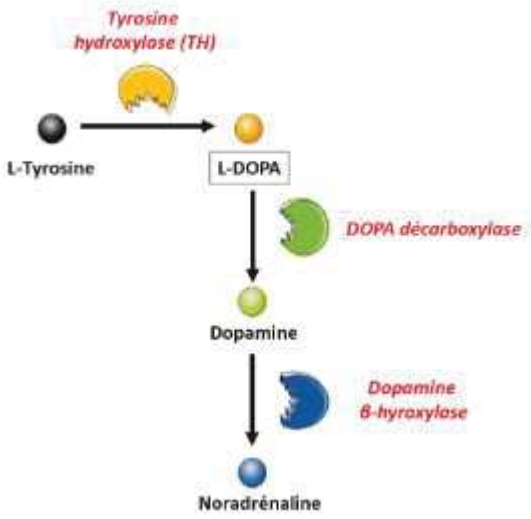

Figure 19 : Synthèse des catécholamines.

Tirée de "*Neuropsychopharmacologie*" E.Masson (2019) (50).

Lorsque la dopamine est synthétisée dans le cytoplasme des terminaisons nerveuses, elle peut alors être transportée dans des vésicules synaptiques, puis libérée dans la fente synaptique par exocytose (16). Après avoir été libérée dans la fente synaptique, la dopamine peut alors se fixer sur les récepteurs pré et post synaptiques et ainsi permettre la transmission du signal neuronal.

La régulation de la DA synaptique dépend du bon fonctionnement de deux transporteurs (*figure 20*) ; le transporteur de la dopamine (DAT) et le transporteur de monoamine vésiculaire (VMAT).

Une fois la DA libérée, elle peut agir au niveau des récepteurs postsynaptiques ou être ramenée dans l'extrémité du neurone présynaptique via le DAT. Une fois à l'intérieur, la DA est encapsulée dans des vésicules via VMAT. Ces vésicules remplies de DA peuvent ensuite fusionner avec la membrane et conduire à une nouvelle libération de DA.

La dopamine peut ensuite être dégradée par deux enzymes : la catéchol-o-méthyltransférase (COMT) et la monoamine oxydase (MAO), qui la métabolisent selon différents mécanismes.

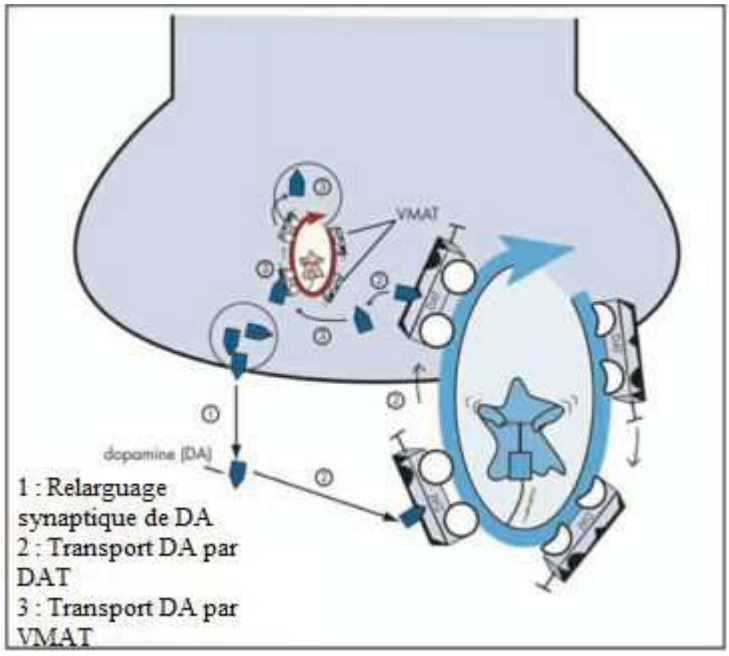

Figure 20 : Transport et recapture de la dopamine dans la synapse. Tirée et modifiée de Stahl "*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*" (2009) (16).

A propos des récepteurs dopaminergiques, on distingue 5 types de récepteurs à la dopamine : de D1 à D5. Le type D1 est localisé dans le striatum, le segment interne du globus pallidus, la substance noire, le bulbe olfactif, l'amygdale et le cortex frontal. Ils sont uniquement post synaptiques. Les récepteurs de types D2 sont exprimés dans le striatum, le segment externe du pallidum, l'hypothalamus, l'amygdale, les aires corticales, l'hippocampe et la glande pituitaire. Ils sont pré et post synaptiques ; leur activation présynaptique entraîne une diminution de libération de dopamine extracellulaire.

On distingue plusieurs voies principales dopaminergiques dans le système nerveux central (51) (*figure 21*):

- **La voie nigrostriée** : elle prend son origine dans la substance noire compacte et se projette vers le striatum dorsal (noyau caudé + putamen). Cette voie est impliquée dans le contrôle de la fonction motrice et du mouvement (DeLong et al, 1984) (23).
- **La voie mésolimbique** : comme son nom l'indique, elle part d'une zone du mésencéphale ; l'aire tegmentaire ventrale et se projette vers le striatum ventral, l'amygdale et le cortex cingulaire antérieur. Cette voie régule certains comportements, comme les sensations agréables, l'euphorie ressentie lors des consommations de drogues ou encore les délires et hallucinations observés dans la psychose.
- **La voie mésocorticale** se compose des projections de l'aire tegmentaire ventrale sur le cortex préfrontal et associatif. Au niveau du CPF, elle se projette sur le CPFdl et CPFvm, et est impliquée dans l'apparition de symptômes cognitifs (pour la voie se projetant sur le CPFdl) et affectifs (pour celle se projetant sur le CPFvm).

  Les voies mésolimbique et mésocorticale se rejoignent pour former **la voie mésocorticolimbique**. Son action sur les ganglions de base et sur le cortex lui confère un rôle dans le mécanisme de la récompense et dans la motivation.
- **La voie tubéro-infundibulaire** se projette de l'hypothalamus à l'hypophyse antérieure et contrôle la sécrétion de prolactine.
- Une cinquième voie provient de différentes zones cérébrales comme la partie ventrale du mésencéphale, les noyaux hypothalamiques et le noyau parabrachial latéral et se projette vers le thalamus. Sa fonction n'est pas encore bien comprise.

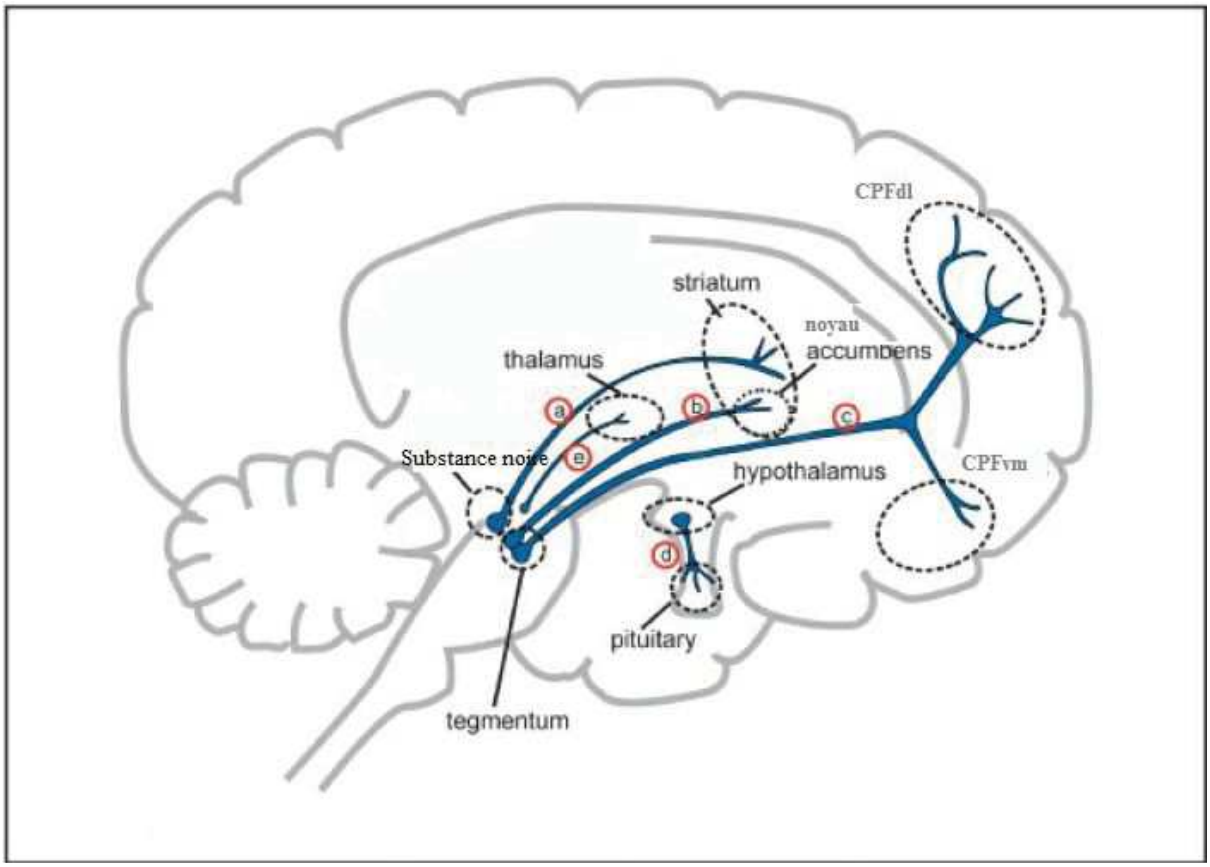

Figure 21 : les voies dopaminergiques.

Tirée et modifiée de Stahl's illustrated antipsychotics : treating psychosis, mania, and depression (51).

a : voie nigrostriée, b : voie mésolimbique, c : voie mésocorticale, d : voie tubéro-infundibulaire, e : cinquième voie dopaminergique

Nous avons vu que les ganglions de la base regroupent un ensemble de noyaux sous-corticaux. Ces noyaux sont reliés au cortex frontal par des boucles neuronales dont le striatum est la principale entrée et le pallidum la principale sortie.

Ces circuits jouent donc des rôles dans différents domaines, selon la région du cortex avec laquelle ils sont en lien. Par exemple, les circuits postérieurs sont liés aux territoires moteurs et interviennent dans l'initiation des mouvements. Les circuits dorsaux sont connectés au cortex préfrontal et sont impliqués dans les fonctions cognitives supérieures, comme le

langage ou le calcul. Les circuits ventraux sont liés au cortex orbitofrontal, ainsi qu'à certains noyaux du système limbique comme l'amygdale et l'hippocampe. Ils représentent la valeur des récompenses. Les effets de la dopamine sur l'impulsivité sont mal compris. L'effet de ce neurotransmetteur semble différer selon la zone cérébrale concernée (52). On constate par exemple chez les patients impulsifs une hyperdopaminergie striatale ainsi qu'au niveau du CPF (33,53).

Les voies des neurones dopaminergiques régulent les circuits cortico-striato-thalamo-corticaux. Les études de Schultz (54) ont mis en évidence que les neurones dopaminergiques encodent l'attente et la prédiction de la récompense, ainsi que les éléments permettant l'apprentissage par renforcement positif nécessaire aux comportements dirigés vers un but. La dopamine ayant donc un rôle dans la prise de décision, l'apprentissage et la motivation, nous pouvons donc avancer qu'elle joue un rôle important dans les comportements impulsifs.

3.2.3. Les autres neurotransmetteurs

3.2.3.1. La noradrénaline

La noradrénaline est une catécholamine dérivée de la dopamine par la dopamine-bêta-hydroxylase. Elle est impliquée dans les réactions de réponse au stress, mais également dans les processus de vigilance et de régulation thymique (50). Les neurones noradrénergiques centraux sont situés dans les noyaux du bulbe. Le noyau le plus important étant le locus coeruleus (partie dorsale du pont). Ses neurones se projettent principalement vers l'hypothalamus, le thalamus, les noyaux du raphé, l'amygdale, l'hippocampe, le cervelet et le néocortex, mais également vers le système sympathique périphérique. Les neurones du

locus coeruleus ont une décharge continue, dit tonique, durant l'éveil, ils diminuent voire stoppent leur activité lors du sommeil (50).

La noradrénaline est impliquée dans les phénomènes de stress et de récompense. En effet, une concentration de noradrénaline optimale permet un état d'alerte correct. Si cette concentration est trop importante, l'amygdale est hyperactivée, ce qui génère un état de stress et donc aussi des troubles impulsifs (16). Le rôle de la noradrénaline dans ces troubles et notamment le TDAH, est révélé suite à l'observation des effets de divers traitements tel que l'atomoxétine, inhibiteur de la recapture de la noradrénaline qui a des effets bénéfiques dans les tâches Go/NoGo et sur l'attention (16).

La noradrénaline est catabolisée par la monoamine oxydase (MAO) A ou B, localisée surtout dans les mitochondries présynaptiques et par la catechol-O-methyltransferase (COMT), qui est localisée surtout à l'extérieur des extrémités présynaptiques. L'action de la noradrénaline peut être interrompue par les enzymes qui la dégradent mais également via sa pompe de transport qui l'empêche d'agir dans la synapse sans la détruire. Ce transporteur est appelé NET.

Ses récepteurs se déclinent en trois sous-catégories : alpha2A, alpha2B, alpha2C. Tous les récepteurs sont postsynaptiques, sauf les alpha2 qui peuvent aussi être présynaptiques et jouer le rôle d'auto-récepteur. Les médicaments antagonistes de ces auto-récepteurs alpha2 permettent d'inhiber ce rétrocontrôle et majorer la libération de noradrénaline. C'est le sous-type **alpha2A** qui est en plus grande concentration dans le cortex préfrontal (et faible concentration dans le noyau accumbens) et à qui on rattache l'existence des symptômes d'hyperactivité, impulsivité et inattention (16). Lorsqu'elle est libérée à des taux modérés, la

noradrénaline ne stimule que les récepteurs postsynaptiques alpha2A, car ce sont les récepteurs les plus sensibles à la noradrénaline. Cela permet un fonctionnement optimal du cortex préfrontal.

Les récepteurs alpha2B sont surtout situés dans le thalamus et ont des symptômes sédatifs. Les alpha2C dans le locus coeruleus et un peu dans le CPF. Ils sont hypotenseurs et sédatifs.

3.2.3.2. GABA et glutamate

Le **GABA** est le principal neurotransmetteur inhibiteur. Les benzodiazépines potentialisent cet effet inhibiteur notamment au niveau des régions limbiques ou au niveau de l'amygdale, zones hyperactives chez les patients agressifs et impulsifs (38,53). De plus, les taux de GABA semblent être diminués au niveau des amygdales des patients présentant des comportements d'agressivité affective (33,53).

A propos du **glutamate**, il existe, de façon assez similaire à la dopamine, plusieurs voies cérébrales glutamatergiques :

- **Une première voie relie le CPF au tronc cérébral** (raphé, locus coeruleus, ATV et substance noire). Cette voie régule la libération de neurotransmetteurs dans le tronc cérébral.
- **La voie cortico-striatale** part du CPF et se termine au niveau du striatum.
- **La voie thalamo-corticale** relie le thalamus au cortex.
- **Les voies thalamo-corticales** descendent du cortex au thalamus.
- **Les voies cortico-corticales** glutamatergiques permettent aux neurones pyramidaux corticaux de communiquer entre eux.

Le glutamate est le principal neurotransmetteur excitateur, sa libération est majorée dans certains comportements impulsifs, comme lors de la manie par exemple, mais également dans les comportements agressifs, notamment au niveau des aires limbiques et de l'amygdale (53).

Les neurones glutamatergiques de la voie cortico-tronc cérébral se synchronisent avec les neurones dopaminergiques et les stimulent. Cette stimulation augmente la libération dopaminergique dans le CPF (51,53). Les taux anormalement élevés de glutamate retrouvés chez les patients agressifs et impulsifs augmentent la libération dopaminergique dans le CPF, qui elle-même est majorée chez les patients agressifs et impulsifs. (33,51,53)

Certains agents pharmacologiques, tels que les anticonvulsivants, le lithium, ou encore les antagonistes des opiacés tels que la naltrexone, ciblent les voies du glutamate pour réduire la neurotransmission glutamatergique, ce qui est considéré comme efficace pour réduire les symptômes de la manie ou encore les comportements violents (53).

3.2.3.3. L'acétylcholine

L'acétylcholine joue un rôle dans les comportements impulsifs en modulant la libération de dopamine au niveau du cortex préfrontal et du striatum. De plus, chez les patients violents et impulsifs, l'acétylcholine est libérée à des taux plus importants dans l'amygdale et l'hyperactive (53).

3.3. Implication clinique : la violence affective

3.3.1. Introduction

En milieu médicolégal, la violence peut être considérée comme un syndrome médical subdivisé en plusieurs types. Les théories évolutives des "neurosciences affectives " postulent

que chez les humains et les animaux, l'agressivité "normale" est soit "prédatrice", soit "affective" (55). Ces comportements résultent d'une adaptation tout au long de l'évolution et d'une neurobiologie dite normale. Ces deux sortes d'agressivité sont médiées par des circuits neuronaux différents (55). Seule une petite partie est due à la psychopathie. Les deux types d'agressivité sont :

- l'agressivité prédatrice est motivée par la récompense, comme dans la chasse par exemple. C'est une agressivité pour laquelle actuellement il n'existe pas de traitement pharmacologique efficace à ce jour.
- l'agressivité qui nous intéresse ici est celle que l'on appelle impulsive, réactive ou encore affective (comme pour combattre un intrus) (56). C'est le type de violence le plus rencontré sur un versant médicolégal et donc celui qui nécessite le plus urgemment une stratégie thérapeutique. L'agressivité affective met l'accent sur l'expressivité et la désinhibition. C'est une réponse comportementale immédiate à un stimulus extérieur qui n'implique aucune planification préalable. Elle est associée à des émotions négatives, telles que la colère ou encore la peur, le stress. Elle peut dévoiler une sensibilité exagérée ou surinterprétation de la menace (53), ou encore un déséquilibre entre les contrôles inhibiteurs corticaux "descendants" et les pulsions impulsives "ascendantes". Elle se caractérise par de hauts niveaux d'excitation autonome. Nous l'appellerons ici "agressivité affective" et non "impulsive" que nous réservons à un des sous types même de cette agressivité affective.

3.3.2. Modélisation

Pour reprendre les informations des parties précédentes, nous pouvons parler du modèle proposé par Siever (33). Ce modèle décrit les étapes du traitement de l'information menant à l'aboutissement d'un passage à l'acte agressif et impulsif : tout commence par un stimulus extérieur, interprété comme menaçant pour la personne. Ce stimulus est d'abord traité par les sens (vision, audition etc), sa perception étant modifiée par les consommations (alcool, drogues), ou déficits sensoriels. Un début de traitement de cette information débute alors dans les aires associatives du cortex : préfrontale, temporale et pariétale. Les facteurs culturels et sociaux intégrés par la personne peuvent également influencer cette étape. Par exemple, des schémas associés à des traumatismes développementaux diminuent les aptitudes à faire confiance et majorent le risque de passage à l'acte agressif, ou encore la présence d'un délire de persécution. Ensuite, la pulsion agressive provient de régions sous-corticales comme l'amygdale ou d'autres régions limbiques. A l'opposé, le cortex préfrontal et le gyrus cingulaire tendent à inhiber cette pulsion et modulent cette réaction impulsive.

Nous avons vu précédemment que les pulsions impulsives et agressives répondant aux menaces perçues proviennent des régions limbiques, en particulier de l'amygdale (33). L'équilibre entre pulsion limbique et freins corticaux opposés détermine donc si on va réagir par un comportement impulsif violent. Stahl pose comme hypothèse que la violence impulsive provient en partie d'une réaction disproportionnée à la menace ainsi que d'une hypersensibilité émotionnelle (53).

3.3.3. La violence affective et ses bases neuroanatomiques

L'agressivité affective pathologique peut être associée à différents états psychologiques (56) :

- On retrouve **la violence impulsive** en tant que telle, notamment chez les enfants avec le trouble de l'attention et de l'hyperactivité.
- Le deuxième sous-type est **l'agressivité psychotique ou paranoïaque**, c'est lorsque la perception de la réalité est biaisée et associée à une suspicion. Elle fait partie de la violence affective car elle implique des explosions défensives et non préméditées de la part du sujet et concerne principalement les patients psychotiques.
- Le dernier sous-type est associé à **des troubles de l'humeur** (57) ; il ne sous-entend pas une humeur particulière, mais plutôt une excitabilité neuronale défaillante entraînant une irritabilité, c'est-à-dire un état d'impatience et d'intolérance lié à un mauvais contrôle de la colère (58)(57). Cet état d'irritabilité est exprimé par les patients souffrant de trouble de la personnalité (borderline, antisociale...), ou trouble de l'humeur (épisode dépressif caractérisé, trouble bipolaire) avec risque de passage à l'acte auto-agressif.
    - Cette irritabilité peut être dirigée vers l'extérieur (57), c'est-à-dire exclusivement contre l'environnement du sujet et ce indépendamment de la dépression ou de l'anxiété. Ce dernier pourrait exprimer cette sensation par "les gens me mettent hors de moi, j'ai envie de hurler et de frapper quelque chose".
    - L'irritabilité peut au contraire être dirigée vers l'intérieur, envers soi (57). Les patients souffrant d'une telle irritabilité déclarent "j'ai envie de me faire du mal, je suis en colère contre moi-même".

Pour résumer, nous avons donc plusieurs sous-types de violence affective, qui sont chacune une conséquence d'une dysrégulation spécifique et donc répondent à des thérapeutiques ciblées :

- L'agressivité impulsive à proprement parler.
- L'agressivité psychotique.
- L'agressivité découlant d'une irritabilité.

Comme nous l'avons vu dans les parties précédentes, on pense que les neurotransmetteurs tels que la dopamine, noradrénaline, sérotonine, acétylcholine, glutamate et acide gamma-aminobutyrique (GABA) sont tous impliqués dans un comportement agressif et impulsif. Dans **le cortex préfrontal** des patients agressifs, **la sérotonine** est **diminuée**, tandis que la **dopamine** et la **noradrénaline** sont **augmentées**. Dans **l'amygdale** des patients présentant des signes d'agressivité affective, le **glutamate** et **l'acétylcholine** sont hypothétiquement **augmentés**, alors que le **GABA** est **diminué** (53).

Dans les troubles impulsifs, on retrouve **une hyperdopaminergie** préfrontale et striatale qui dysrégule les voies inhibitrices (33)(53). Plusieurs études ont démontré l'association entre les taux anormaux de métabolites dopaminergiques (HVA) et l'impulsivité, en particulier chez des sujets souffrants de troubles de la personnalité borderline et antisociale, qui se caractérisent par une dérégulation émotionnelle et une impulsivité (59)(60). Améliorer ce dysfonctionnement dopaminergique par des neuromodulateurs comme les antipsychotiques permettrait donc de diminuer les symptômes impulsifs de ces troubles de la personnalité.

Le rôle de la **sérotonine** dans l'agressivité affective a déjà été développé dans une partie précédente (61) ; la diminution des taux de sérotonine cérébrale augmente le comportement agressif et impulsif. A l'inverse, l'augmentation des taux sérotoninergiques centraux améliore le fonctionnement du cortex préfrontal et ainsi une diminution de l'agressivité (61).
Nous avons vu précédemment que la sérotonine était un neurotransmetteur inhibiteur dont le rôle prend toute son importance au niveau du cortex préfrontal et au niveau de l'amygdale.

La liaison de l'**acétylcholine** aux récepteurs nicotiniques entraîne la libération de dopamine dans le cortex préfrontal et le striatum ventral (62). Par conséquent, cela fait apparaître des symptômes impulsifs. La nicotine est un agoniste complet de certains récepteurs nicotiniques situés sur des neurones dopaminergiques qui provoquent une libération importante de dopamine. Néanmoins, le rôle de l'acétylcholine dans le comportement agressif n'est pas encore clair. Par exemple, une étude récente montre que l'administration d'un patch de nicotine réduit le comportement impulsif chez les patients atteints de schizophrénie (63).

Quant à la **noradrénaline**, nous avons vu dans une partie précédente qu'une sécrétion excessive de noradrénaline hyperactive l'amygdale et engendre des réactions limbiques trop importantes (53).

L'agressivité affective est donc de nature hétérogène. Chaque type d'agression (impulsive, psychotique et irritable) peut être attribuable à un dysfonctionnement dans un circuit neuronal différent. Il n'est donc pas surprenant que des stratégies de traitement efficaces pour les comportements agressifs doivent être adaptées afin de cibler le dysfonctionnement neuronal sous-jacent.

L’agression impulsive peut provenir d’un défaut de contrôle cérébral descendant ou d’une pulsion limbique excessive :

- Celle qui découle d’un frein cortical descendant insuffisant peut être traitée par stimulants ou antidépresseur, car on part alors de l’hypothèse que les voies inhibitrices du cortex préfrontal sont déficientes (33) et s’expliquent car des taux bas de sérotonine, ou trop élevés de dopamine ou de noradrénaline.
- La violence qui découle de décharges limbiques excessives est sensible aux antagonistes des opiacés, aux stabilisateurs de l’humeur et aux benzodiazépines.

4. Traitements pharmacologiques du passage à l'acte impulsif

Ainsi, le passage à l'acte impulsif est hétérogène et peut avoir différentes origines. Il peut s'agir d'un contrôle cortical déficient, auquel cas des traitements **neuroleptiques**, **stimulants** ou **antidépresseurs** peuvent s'avérer utiles. Il peut également s'agir d'un excès de décharges limbiques, dans ce cas nous nous tournerons plutôt vers des traitements par **antagonistes des opiacés, thymorégulateurs** ou **benzodiazépines**.

Il existe des preuves de l'efficacité des stabilisateurs de l'humeur, les ISRS, les antipsychotiques atypiques, les β-bloquants et les α 2-agonistes dans le traitement de l'agression impulsive (64). Nous allons développer ces différentes classes thérapeutiques ainsi que leur efficacité à partir de travaux concernant le traitement du passage à l'acte impulsif.

4.1. Les antipsychotiques

De nombreuses preuves fondées sur la pratique suggèrent que les antipsychotiques peuvent être efficaces pour le traitement de nombreux patients souffrant d'agression psychotique ou impulsive (65)(66). En plus de leur action antipsychotique, les neuroleptiques atypiques ont été étudiés pour leur potentiel antiagressif dans **le trouble de la personnalité limite** (67), **la démence** (68), **le retard mental** et **les troubles du développement** (69). Dans l'ensemble, les études contrôlées ont également montré que les neuroleptiques sont plus efficaces que le placebo pour réduire l'agressivité chez **les enfants et les adolescents**. **L'halopéridol**, par

exemple, lorsqu'il est administré à des doses relativement faibles, s'est révélé efficace pour réduire le comportement agressif (70).

Les antipsychotiques de première génération se lient principalement aux récepteurs dopaminergiques D2 et les bloquent, conduisant ainsi à une réduction de la neurotransmission dopaminergique dans tout le cerveau. Or, les sujets impulsifs présentent une hyperdopaminergie striatale et préfrontale (53).

Les antipsychotiques atypiques de deuxième génération agissent comme des antagonistes des récepteurs D2 mais ont la propriété supplémentaire de bloquer les récepteurs de la sérotonine 5HT2A. Nous savons désormais que l'activation de ces récepteurs 5-HT2A favorise le comportement agressif et impulsif. Leur antagonisme diminue donc ces manifestations (33). Les antipsychotiques atypiques sont tous, en théorie, efficaces dans le traitement des symptômes d'agressivité et de difficultés du contrôle des impulsions (53). Selon leur affinité pour les récepteurs sérotoninergiques, les antipsychotiques atypiques permettent une diminution de l'agressivité affective.

Parmi les différents antipsychotiques étudiés, les études montrent la supériorité des antipsychotiques atypiques comparés à l'halopéridol (71). D'après une des études la mieux conçue (71), la **clozapine** aurait une meilleure efficacité par rapport à **l'olanzapine** ou à **l'halopéridol**. **L'olanzapine** étant également supérieure à **l'halopéridol** (20).

4.1.1. La clozapine

La clozapine a une affinité puissante pour les récepteurs D1, D2, D4, 5-HT2A, 5-HT2C, 5-HT3, muscariniques, α-adrénergiques et histaminiques. Par son action complexe sur les systèmes dopaminergique et sérotoninergique, la clozapine possède des propriétés anti-agressives indépendamment de ses effets antipsychotiques (72).

Une étude de Citrome et al. (2001)(73) randomisée sur 157 patients psychotiques montre des résultats significatifs quant à la réduction de l'hostilité et du comportement violent impulsif de patients psychotiques sous clozapine. Elle avance également la supériorité de la clozapine par rapport à l'halopéridol ou à la rispéridone. Ces résultats sont confirmés par d'autres études (74).

Certaines études retrouvent également des effets bénéfiques chez les patients souffrant de **troubles de la personnalité**, notamment pour le trouble borderline avec une amélioration des velléités suicidaires, d'automutilation et des relations interpersonnelles (67)(75). Cela dit, d'autres études plus importantes, randomisées, contrôlées et en aveugle sont nécessaires pour confirmer ces résultats. Les doses de clozapine utilisables seraient inférieures à celles utilisées dans le traitement de la schizophrénie, mais la posologie exacte reste encore à préciser.

4.1.2. Olanzapine

Les effets antiagressifs de l'olanzapine seraient dus à ses effets procognitifs, antidopaminergiques et ainsi qu'à l'importante liaison antagoniste des récepteurs 5HT2A.

L'olanzapine nécessite d'être utilisée à des doses plus importantes afin d'obtenir un effet anti-agressif, jusqu'à 60-90mg/jour.

Plusieurs études montrent l'efficacité de l'olanzapine dans le traitement des symptômes d'agressivité affective chez **des patients atteints de schizophrénie** (74,76).

Chez **des enfants** avec un diagnostic **de trouble envahissant du développement**, l'olanzapine semble être aussi efficace que l'haldol pour réduire les signes d'agressivité, la dose quotidienne administrée allant de 5 mg à 7,9 mg (77).

4.1.3. Les autres antipsychotiques

Concernant les traitements par **rispéridone, quétiapine, ziprasidone** et **aripiprazole**, les données actuelles restent limitées quant à leur efficacité dans le traitement des manifestations impulsives (78). Cela dit, si **la rispéridone** est indiquée dans le traitement des psychoses, troubles bipolaires, autisme et troubles du développement, elle l'est également dans les troubles du comportement, type **trouble des conduites**. Des études contrôlées en double aveugle chez des enfants souffrant de **trouble des conduites** montrent la supériorité de la **rispéridone** par rapport au placebo (79). Les doses utilisées dans ce cadre vont de 0,75 à 1,5 mg / jour. D'autres études montrent que **la rispéridone** est également utile pour réduire l'agressivité affective chez des enfants souffrant de **retard mental** (80)(31) ou **trouble du fonctionnement intellectuel** (83).

4.1.4. Stratégie thérapeutique

En pratique, afin d'obtenir des effets antiagressif et antiimpulsif, il est nécessaire d'arriver à un taux d'occupation des récepteurs D2 suffisant (53). La stratégie proposée est double : soit **une monothérapie à haute dose** (qui consiste à augmenter lentement la dose au-delà des niveaux thérapeutiques de référence), soit **une association d'antipsychotiques atypiques.** Dans ce dernier cas de figure, un deuxième antipsychotique est ajouté à la monothérapie antipsychotique, les deux agents étant administrés à doses standards.

La seconde méthode, celle de l'association, est souvent utilisée pour majorer le taux d'occupation des récepteurs dopaminergiques D2. Cependant, elle peut également être intéressante pour utiliser les propriétés secondaires des antipsychotiques et ainsi traiter les symptômes autres que délirants tels que la dépression, l'anxiété ou l'impulsivité (53). Les

antipsychotiques atypiques se lient à différents récepteurs, dont on suppose que certains d'entre eux ont un bénéfice thérapeutique. En effet, le recrutement de divers récepteurs sérotoninergiques et noradrénergiques peut aider à réguler la neurotransmission déficiente retrouvée dans l'agressivité affective. Cependant, accumuler les prises de neuroleptiques atypiques multiplie le risque d'apparition d'effets secondaires. Il faut donc éviter les associations d'antipsychotiques ayant des profils de liaisons secondaires similaires.

Souvent, la mise en place d'une association d'antipsychotiques consiste à **c**ombiner un antipsychotique avec une affinité de liaison relativement faible pour les récepteurs D2 (comme la **clozapine ou l'olanzapine**) avec un antipsychotique qui se lie plus fortement aux récepteurs D2 (comme le **sulpiride ou l'amisulpride**). De cette manière, on maximise l'occupation du récepteur D2 tout en tirant partie des autres affinités moléculaires non dopaminergiques.

Plusieurs études prometteuses mettent en avant l'amélioration des symptômes impulsifs et agressifs chez les patients traités simultanément par **clozapine et amisulpride**, chez **des patients schizophrènes** qui ne réagissent pas à une monothérapie par clozapine (84). La dose moyenne d'amisulpride utilisée est de 650 mg/jour et 500 mg/jour de clozapine (85). Cependant, d'autres études sont nécessaires pour préciser l'effet antiagressif et antiimpulsif de cette association.

L'ajout de **ziprasidone** ou **rispéridone** (86) ou encore **d'aripiprazole** (87) à **la clozapine** est également la cible de recherches. Ces associations améliorent également l'efficacité de cette dernière.

Les thymorégulateurs ont également été étudiés comme traitements adjuvants à **la clozapine**, mais les résultats actuels ne retrouvent pas d'avantage clinique à ces associations (88)(89).

Une méta-analyse (90) a examiné l'action des psychotropes sur les différentes sortes de symptômes du trouble de **la personnalité borderline** : les neuroleptiques, via l'amélioration des dysfonctionnements dopaminergiques, diminuent les symptômes de distorsion cognitive. Une distorsion cognitive est une déficience du traitement des informations, entraînant des pensées et émotions négatives. Ce type de traitement d'informations est retrouvé dans les troubles de la personnalité. Cette amélioration de la perception cognitive n'est pas obtenue lorsqu'on utilise les thymorégulateurs ou les antidépresseurs. Cependant, les dysrégulations affectives et le contrôle du comportement impulsif s'améliorent grâce à l'action des **antipsychotiques** (et parmi eux notamment la clozapine (91)), mais également par les **thymorégulateurs** et **les antidépresseurs**, grâce à leurs actions sur les systèmes sérotoninergiques et noradrénergiques (92).

4.2. Les antidépresseurs

Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) et les autres antidépresseurs augmentent les taux cérébraux de sérotonine. L'augmentation de la biodisponibilité de la sérotonine préfrontale améliore l'inhibition des zones précorticales et donc le contrôle descendant de l'impulsivité. Plusieurs études montrent un effet antiimpulsif des ISRS tels que la **fluoxétine, la sertraline** et **le citalopram** (78).

Les agents sérotoninergiques actuellement disponibles sont divisés en trois grandes catégories en fonction de leur principal effet sur la fonction sérotoninergique cérébrale : **les agonistes et antagonistes des récepteurs sérotoninergiques à action directe et indirecte** tels que la buspirone et le pindolol, **les inhibiteurs de la monoamine oxydase** (MAO), qui interfèrent

avec la dégradation de la sérotonine et **les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine** tels que les ISRS. Nous allons détailler ces différentes classes thérapeutiques.

4.2.1. Les agonistes partiels 5-HT1A

Une administration prolongée d'agonistes partiels des récepteurs 5-HT1A, tels que le pindolol ou la buspirone, entraîne une désensibilisation plus importante des autorécepteurs 5-HT1A présynaptiques que des récepteurs postsynaptiques (93). La désensibilisation correspond à une diminution de la réponse à un agoniste suite à une diminution du nombre de récepteurs. La désensibilisation de ces récepteurs présynaptiques réduit l'action freinatrice qu'ont les autorécepteurs sur l'extrémité présynaptique. Ceci entraîne donc une libération et une biodisponibilité plus importante de sérotonine extracellulaire. Le pourcentage de neurones désensibilisés atteint 60 à 80% à 21 jours, ce qui correspond au moment de l'apparition de l'effet antidépresseur. Ces traitements entraînent d'importants effets secondaires cardiovasculaires.

Ce sont également des bêtabloquants adrénergiques avec donc une fonction d'antagonisme noradrénergique. Cette fonction permet de diminuer les taux importants de noradrénaline que présentent les sujets agressifs résistants aux antipsychotiques. L'hypernoradrénergie majorant les comportements agressifs et impulsifs.

Cependant, ni le pindolol ni la buspirone n'ont été testés dans des essais contrôlés concernant le traitement de l'agression impulsive chez des sujets souffrant de **troubles de la personnalité**. Le **pindolol** est souvent utilisé comme traitement d'appoint des symptômes agressifs chez les patients **schizophrènes**. Des études montrent un effet bénéfique du **pindolol** avec une diminution du comportement agressif et impulsif chez **des patients schizophrènes** (94)(95). Donné en adjuvant à la **fluoxétine**, elle-même administrée à très

faibles doses, le **pindolol** est capable de la potentialiser en bloquant les récepteurs présynaptiques 5-HT1A (96). Nous n'avons pas de données claires sur les effets du **buspirone** concernant l'agressivité impulsive, devant l'absence d'études contrôlées par placebo en double aveugle.

4.2.2. Les IMAO

Cette classe d'antidépresseur a été découverte par hasard, lorsqu'on s'est rendu compte qu'un traitement antituberculeux, l'iproniazide, réduisait les symptômes dépressifs chez des patients atteints de tuberculose. Cet effet antidépresseur était en fait dû à son action inhibitrice de l'enzyme MAO (97).

Une administration ponctuelle d'inhibiteurs sélectifs de MAO-A, ou non sélectifs de MAO-A / MAO-B, entraîne une inhibition immédiate du catabolisme de la sérotonine (97). Cette inhibition permet une majoration des taux synaptiques de sérotonine, qui induit une activation des autorécepteurs 5-HT1A et ainsi freine le déclenchement des neurones sérotoninergiques (98)(99). Cependant, après une administration prolongée d'IMAO et donc un blocage prolongé de la MAO-A, la sérotonine cérébrale augmente à nouveau. En effet, suite à une administration prolongée d'IMAO, on note une désensibilisation des autorécepteurs 5-HT1A, provoquant une diminution de leur influence inhibitrice sur le déclenchement des neurones sérotoninergiques. Après 14 à 21 jours de traitement, ces neurones reprennent une activité de déclenchement normale et la disponibilité intracellulaire de la sérotonine augmente (98)(99).

Les effets sérotoninergiques des inhibiteurs de la MAO en font des candidats au traitement des comportements impulsifs et agressifs. Cependant, si les IMAO ont montré une amélioration des symptômes thymiques, les études ne retrouvent pas ou peu d'effets sur l'impulsivité (100)(101).

4.2.3. Les ISRS

Les ISRS augmentent les concentrations synaptiques de sérotonine en se liant au transporteur 5-HT et en inhibant la réabsorption présynaptique de sérotonine. L'augmentation des taux de sérotonine synaptique entraîne, par le biais du rétrocontrôle médié par les autorécepteurs, une diminution du relargage de sérotonine présynaptique, ce qui empêche initialement une réelle augmentation de la neurotransmission sérotoninergique. Cette augmentation ne se produit que des semaines plus tard, lorsque la désensibilisation des autorécepteurs se produit. À partir de 14 à 21 jours de traitement, les neurones sérotoninergiques reprennent leur fréquence de déclenchement normale.

La fluoxétine a une grande affinité pour le transporteur 5-HT et pour le récepteur 5-HT2C (102). L'effet thérapeutique induit par la fluoxétine semble être principalement dû à l'inhibition du transporteur 5-HT (103). Une des études étudiant les effets de la fluoxétine sur le métabolisme cérébral utilise la tomographie par émission de positons. Elle montre une amélioration du métabolisme dans les régions préfrontales et une diminution dans les régions limbiques (104).

Concernant **la paroxétine**, son effet antidépresseur est également associé à une augmentation de l'activité métabolique sérotoninergique dans les régions préfrontales. Des diminutions du métabolisme ont été observées également dans les régions limbiques. Ces modifications métaboliques sont intéressantes car ces mêmes régions cérébrales font partie du circuit émotionnel impliqué dans l'agressivité impulsive (cortex cingulaire antérieur, cortex orbitofrontal, cortex préfrontal dorsolatéral) (105).

Plusieurs essais ouverts sur **la fluoxétine** et un sur **la sertraline** démontrent que les ISRS sont efficaces pour réduire l'agressivité affective chez les patients souffrant **de trouble de la**

personnalité (41) : par exemple, un essai en double aveugle contrôlé par placebo portant sur **la fluoxétine** (20 à 60 mg) montre une diminution de l'agressivité affective chez des patients souffrant de **trouble de la personnalité** (41). Ces patients ne présentent pas de trouble dépressif associé mais ont un comportement agressif et impulsif. Cette diminution de l'agressivité affective est objectivée à partir de 6 semaines de traitement. Les résultats de ces études contrôlées appuient donc l'hypothèse que le dysfonctionnement sérotoninergique contribue à l'apparition d'un comportement violent affectif et que la correction de ces dysfonctionnements améliore les troubles.

Cependant, d'autres études mettent en avant le fait que les sujets agressifs et impulsifs présentant des déficits sérotoninergiques plus sévères peuvent être les moins susceptibles de tirer des bénéfices des ISRS (106). Le mécanisme est encore mal connu, ces patients présenteraient peut être une hyporéactivité du récepteur 5-HT2C, ou une diminution de la disponibilité présynaptique de sérotonine (107). Ces hypothèses nécessitent d'être explorées dans de futures études.

4.2.4. Conclusion : les antidépresseurs dans le traitement de la violence affective

Les preuves de l'efficacité des agents sérotoninergiques dans le traitement de l'agressivité affective s'appuient sur les études biologiques qui constatent des déficits sérotoninergiques chez des sujets souffrant de troubles impulsifs et agressifs et sur la corrélation positive entre la correction de ces déficits et l'amélioration des symptômes impulsifs. En effet, les zones cérébrales ciblées par ces traitements sont impliquées dans la genèse des comportements impulsifs et agressifs. Ces effets thérapeutiques sont également corrélés à une amélioration

symptomatique de l'humeur. Bien que les résultats d'études sur le traitement des troubles de l'humeur ne puissent pas être pleinement applicables au traitement de l'agressivité impulsive, ils laissent donc ouverte la possibilité que ces thérapeutiques soient capables d'améliorer la fonction sérotoninergique dans les zones du cerveau qui sont impliquées dans la neurobiologie de l'agressivité affective.

Les essais de traitement à ce jour ont trouvé des résultats encourageants surtout pour **les ISRS**. L'efficacité limitée et les importants effets secondaires des IMAO disponibles limitent leur rôle dans le traitement de première intention de l'agression affective chez les sujets souffrant de troubles de la personnalité. Parmi les ISRS, **la fluoxétine** s'est avérée plus efficace que le placebo dans des études contrôlées dans le traitement de l'agressivité impulsive. Quelques études portent sur l'utilisation des tricycliques ; ce type de traitement peut majorer le comportement agressif et impulsif dans certains cas, comme par exemple chez des patients avec un trouble de la personnalité borderline. Cet effet d'activation des comportements impulsifs pourrait être dû à leur action noradrénergique (108).

Cependant, certains résultats d'essais cliniques révèlent des limites à l'efficacité des agents sérotoninergiques : les personnes présentant les niveaux d'agressivité les plus élevés, ou les déficits sérotoninergiques les plus prononcés semblent être moins sensibles aux ISRS. Concrètement, cela signifie que chez les personnes bénéficiant d'un traitement par fluoxétine, il peut persister des signes d'agressivité affective. Des recherches futures sont nécessaires pour voir si ces sujets pourraient bénéficier d'autres agents psychopharmacologiques tels que **des stabilisateurs de l'humeur** ou de l'ajout d'agents améliorant la sérotonine tels que **le pindolol** ou **la buspirone**.

4.3. Les thymorégulateurs et anticonvulsivants

Dans la pratique clinique, les anticonvulsivants sont souvent utilisés comme traitement d'appoint pour diminuer les comportements d'agressivité affective. Ils sont utilisés dans le traitement de l'épilepsie, mais également **des crises de colère** chez **l'enfant, l'adolescent, l'adulte et la personne âgée** (109)(110) ; on s'intéresse en effet également à leur action sur la violence (111). Une méta-analyse récente d'essais contrôlés randomisés suggère que les stabilisateurs de l'humeur sont efficaces dans le traitement de l'agressivité affective, en particulier **la carbamazépine, la phénytoïne et le lithium** (112). Cependant, des études récentes ont montré des données contradictoires concernant les avantages de l'ajout **d'un stabilisateur de l'humeur** à **un antipsychotique** dans le traitement de l'agressivité chez **des patients psychotiques** (113).

Plusieurs hypothèses sont proposées pour expliquer leurs effets sur l'agressivité affective : les explosions de rage et les crises d'épilepsie présentent quelques similitudes. Un modèle "***d'agressivité épileptoïde***" est proposé par Monroe et ses collègues (114). Ce modèle repose sur des décharges électro-physiologiques anormales dans les zones limbiques de patients chroniquement agressifs. Ces stimuli limbiques conduisent à une désinhibition du lobe préfrontal. Dans le DSM-3, le diagnostic de TEI s'appuie sur cette hypothèse. Les explosions de colère n'étant pas associées à un état psychologique sous-jacent particulier (115).

Un autre modèle électrophysiologique est celui de "***l'excitabilité neuronale diffuse***". Nous avons vu précédemment qu'une sous-partie de la violence affective reposait sur une irritabilité ; c'est-à-dire une fluctuation thymique sur une humeur de fond normale. Ce modèle explique l'efficacité des anticonvulsivants sur l'agressivité irritable. La grande majorité des anticonvulsivants a des propriétés de stabilisation de l'humeur (116). Nous ne

savons pas encore si ces effets antiimpulsifs sont secondaires à une stabilisation de l'humeur ou si c'est dû à l'apaisement de l'hyperactivation limbique et à une réduction des pulsions ascendantes (117). En effet, les régulateurs de l'humeur modulent les taux de GABA et de glutamate au niveau du système limbique et diminuent les symptômes d'irritabilité et d'impulsivité (*cf tableau : figure 22*). Pour rappel, les taux de GABA sont diminués chez les patients souffrant d'agressivité affective au niveau et ceux de glutamate augmentés au niveaux des régions limbiques et de l'amygdale. Les actions des différentes molécules anticonvulsivantes et du lithium sont reportées dans le tableau de la *figure 22* (53).

	Les mécanismes supposés antiagressifs			
	Augmente la neurotransmission sérotoninergique	Augmente la neurotransmission GABAergique	Diminue la neurotransmission glutamanergique	Diminue la neurotransmission dopaminergique
Anticonvulsants				
Valproate		✓	✓	
Lamotrigine			✓	
Topiramate		✓	✓	
Carbamazepine/ Oxcarbazepine		✓	✓	
Phénytoïne	✓	✓	✓	
Lithium		✓	✓	✓

Figure 22 : Tableau représentant les mécanismes d'action des anticonvulsivants et du lithium sur les symptômes d'agressivité affective. Tirée et modifiée de Stahl (2014) "*Violence Neural Circuits, Genetics and Treatment*"

4.3.1. Le valproate

Concernant **le valproate**, ses effets antiimpulsifs sont visibles dès la première semaine de traitement, puis ils diminuent dans le temps (113). Plusieurs études relèvent une faible efficacité du valproate sur l'impulsivité ou des résultats non concluants. Dans une revue Cochrane, une étude concernant le traitement de l'impulsivité et de l'agressivité montre le valproate est supérieur au placebo chez **les hommes avec des troubles agressifs et impulsifs récurrents**, **des troubles de la personnalité** ou encore chez **les jeunes avec des troubles des conduites**, mais pas chez **les enfants ou adolescents atteints de troubles envahissants du développement** (118). Par ailleurs, une autre étude menée chez **des patients psychotiques** compare l'efficacité de la **monothérapie au rispéridone** par rapport au traitement associant **rispéridone et valproate** et ne retrouve pas de différence sur l'amélioration du comportement agressif et impulsif (119). Enfin, une étude en double aveugle contrôlée par placebo chez plusieurs groupes de patients dont ; des patients avec un trouble de la personnalité ; un trouble explosif intermittent ; ou un trouble du stress post traumatique, retrouve une efficacité du valproate pour le traitement de l'agressivité impulsive des patients avec **un trouble de la personnalité**, mais pas dans les autres groupes (120). Enfin, nous pouvons citer une dernière étude prospective contrôlée par placebo et en double aveugle : cette étude ne retrouve pas de différence significative sur les symptômes d'agressivité après huit semaines de traitement par valproate chez **des patients avec des troubles envahissants du développement** (121).

Ces résultats mitigés nécessitent de préciser par d'autres études l'efficacité du valproate concernant l'agressivité affective.

4.3.2. La lamotrigine

Dans une étude qui se penche sur l'effet de la lamotrigine sur le comportement agressif de patientes avec un trouble borderline, **la lamotrigine** permet d'améliorer la maîtrise de leur sentiment de colère (122). La posologie de la lamotrigine a été augmentée progressivement ; passant de 50 mg / j pendant les 2 premières semaines, 100 mg pour la troisième semaine, 150 mg pour les semaines 4 et 5 puis 200 mg pour les 3 dernières semaines. Dans une autre étude du cas d'un patient avec un diagnostic de **trouble de la personnalité borderline et trouble somatoforme,** la lamotrigine (à une dose de 200 mg/jour), a diminué ses symptômes impulsifs et des explosions de colère (123).

4.3.3. Le topiramate

L**e topiramate** est antiimpulsif et antiagressif à petites doses (de 50 à 250 mg/jour maximum). A fortes doses, il augmente l'agressivité (124). Les résultats des études sont en faveur de l'efficacité du topiramate pour le traitement de l'agressivité affective de patients avec **un trouble de la personnalité borderline** (hommes (125) et femmes (126)), ainsi que chez **des patients atteints de déficience mentale** (127).

4.3.4. Le lévétiracétam

Le lévétiracétam n'a montré aucune différence par rapport au placebo dans le traitement de l'agressivité et de l'impulsivité chez **des patients souffrant de troubles autistiques**, ni chez des patients avec **un trouble explosif intermittent**.

Le **lévétiracétam** semble inefficace dans le traitement de l'agressivité affective (124).

4.3.5. La carbamazépine

La **carbamazépine** améliore le contrôle comportemental de patients souffrant de **trouble de la personnalité borderline** (128)**.** De plus, une étude en double aveugle contrôlée par placebo chez **des hommes agressifs et impulsifs** sélectionnés dans la population générale montre une réduction significative des accès d'agressivité impulsive après six semaines de traitement par carbamazépine (129). Les doses utilisées sont de 450 mg/j. La carbamazépine semble être également efficace chez les **cérébrolésés**. C'est ce que montre une étude sur le cas d'un patient de 50 ans présentant des comportements agressifs et impulsifs suite à un infarctus du lobe frontal droit. Ses symptômes étaient résistants aux benzodiazépines et il a été rapporté une diminution progressive de l'agitation et des actes impulsifs et agressifs suite au traitement par carbamazépine (200 mg / j) (130).

4.3.6. La phénytoïne

Deux études en double aveugle contrôlées par placebo étudient **la phénytoïne** et montrent son efficacité dans la réduction de l'agressivité affective par le biais d'une diminution de l'irritabilité (131). Une autre étude en double aveugle contrôlée par placebo montre également une réduction **des agressions impulsives chez des détenus** (détenus masculins avec des antécédents de passage à l'acte impulsif et agressifs envers autrui). Enfin, une dernière étude montre également l'efficacité de la phénytoïne par rapport au placebo, mais cette fois pas chez des détenus mais chez des individus impulsifs et agressifs recrutés dans la population générale (124). La dose recommandée serait de 100 mg trois fois par jour pour le traitement des explosions d'agressivité impulsive (124).

4.3.7. Le lithium

Les études concernant **le lithium** soulignent son efficacité dans le traitement de la violence affective. Les doses employées doivent être plus basses que dans le traitement du trouble bipolaire (117). Le lithium agit sur les systèmes des neurotransmetteurs impliqués dans l'agressivité et l'impulsivité, à savoir dopaminergique, noradrénergique (99) et sérotoninergique (132).

Les études portant sur **des patients souffrant de troubles de la personnalité** montrent que le lithium diminue les symptômes d'agressivité affective (133)(134)(135). Chez **les enfants et les adolescents**, les effets du lithium sur l'impulsivité ont également été étudiés : plusieurs études en double aveugle et contrôlées par placebo montrent son efficacité (70), la majorité d'entre elles portent sur des patients souffrant **de troubles des conduites** (136).

Les différentes études tendent à montrer que le lithium est un traitement efficace pour réduire l'agressivité affective et ce dans différentes tranches d'âges. Il reste à définir si cette efficacité persiste à long terme, car les données actuelles concernent des administrations sur seulement quelques années.

4.4. Les benzodiazépines

Les benzodiazépines sont des modulateurs de la transmission GABAergique. Pour mémoire, les taux de GABA sont diminués chez des personnes souffrant d'agressivité affective. Les benzodiazépines potentialisent les effets inhibiteurs du GABA dans les régions limbiques hyperactives, au niveau de l'amygdale y compris (53).

Des doses élevées diminuent les comportements impulsifs, mais de faibles doses les majorent (53).

Malgré leur efficacité, les benzodiazépines ne sont pas indiquées à long terme pour le traitement de l'impulsivité et de l'agressivité, du fait du risque de sevrage et d'accoutumance, mais en utilisation ponctuelle en cas de crise aiguë, elles peuvent être préférées aux neuroleptiques.

4.5. Les stimulants

Les psychostimulants sont utilisés en clinique pour majorer l'attention, la vigilance et l'impulsivité. Ils sont étudiés depuis les années 1990 sur des tâches d'impulsivité (Go/NoGo ou de réactions à un signal stop). Ils augmentent les performances chez les sujets sains (137) ainsi que chez les sujets souffrant de TDAH (138)(139).

Leur mécanisme d'action repose sur une augmentation des taux synaptiques de dopamine et de noradrénaline via un blocage de leur recapture par le neurone. Ceci paraît contradictoire avec l'effet antiimpulsif attendu, puisqu'on sait que la dopamine et la noradrénaline sont hypothétiquement augmentées les zones préfrontales impliquées dans la genèse des comportements impulsifs. Pourtant, les stimulants s'avèrent bénéfiques dans le traitement du trouble impulsif, en particulier lorsqu'il est **associé au TDAH** (16).

Parmi ces traitements, on retrouve par exemple le méthylphénidate ou encore l'atomoxétine.

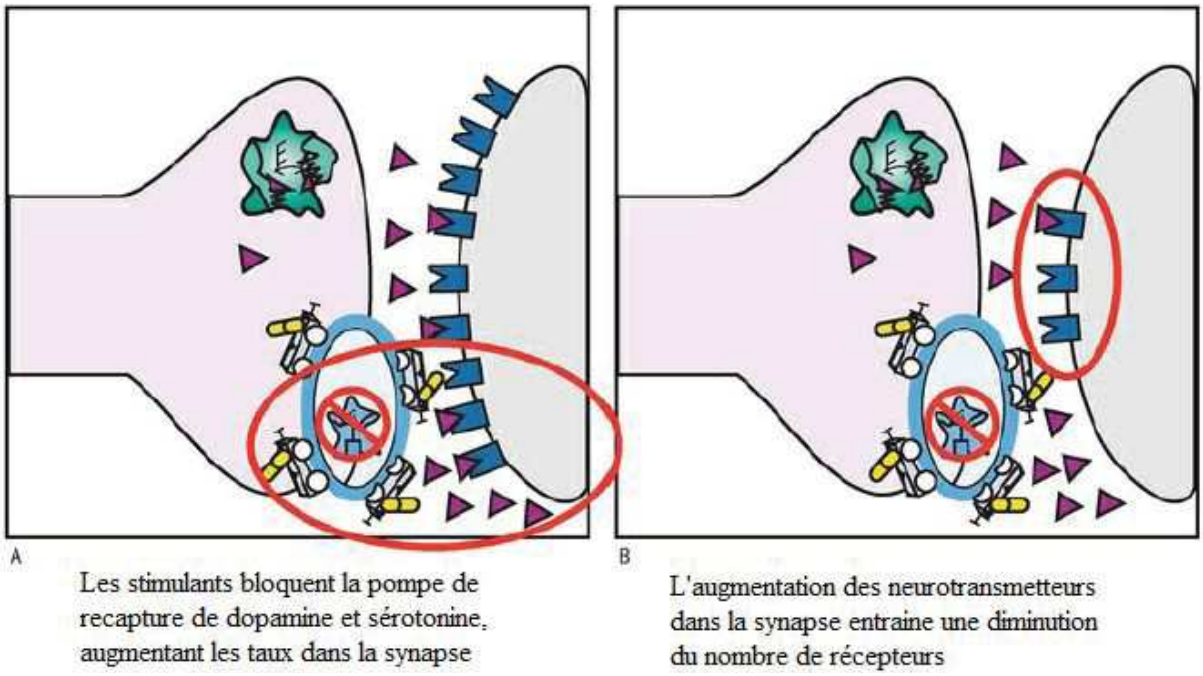

Figure 23 : Mode d'action des stimulants. Tirée et modifiée de Stahl (2014) *"Violence Neural Circuits, Genetics and Treatment"*)(53)

Quelques mots sur le mode d'action des stimulants *(Figure 23)* : après une administration ponctuelle, les stimulants agissent en bloquant la recapture de la dopamine et de la noradrénaline. Les taux de neurotransmetteurs augmentent dans la synapse.

Après un traitement prolongé, on observe une régulation du nombre de récepteurs et leur diminution, ou bien leur désensibilisation, suite à l'excès de neurotransmetteurs présents dans la fente synaptique. Cette régulation entraîne une diminution de la neurotransmission dopaminergique et noradrénergique dans le cortex préfrontal et donc une diminution des symptômes impulsifs (16).

4.6. Les autres traitements

4.6.1. Les antagonistes des opiacés

Les antagonistes des opiacés sont également utiles pour traiter l'agressivité affective (53). Pour rappel, les neurones glutamatergiques de la voie cortico-tronc cérébral excitent via le relais par l'ATV la voie mésocorticale dopaminergique. Ceci augmente donc les taux de dopamine du CPF, favorisant ainsi l'apparition de symptômes impulsifs (53).

Les opiacés endogènes tels que les enképhalines activent les **récepteurs opiacés présynaptiques** situés sur les projections glutamatergiques de l'aire tegmentale ventrale. L'excitation des neurones dopaminergiques dans l'aire tegmentaire ventrale entraîne une augmentation de la libération de dopamine dans le CPF (*cf figure 24*).

Les antagonistes des opiacés tels que la **naltrexone** bloquent la libération de glutamate, conduisant à une baisse de l'excitation des neurones dopaminergiques dans l'ATV et une **diminution de la libération de dopamine dans le CPF**, et ainsi réduit les comportements impulsifs (*cf figure 24*).

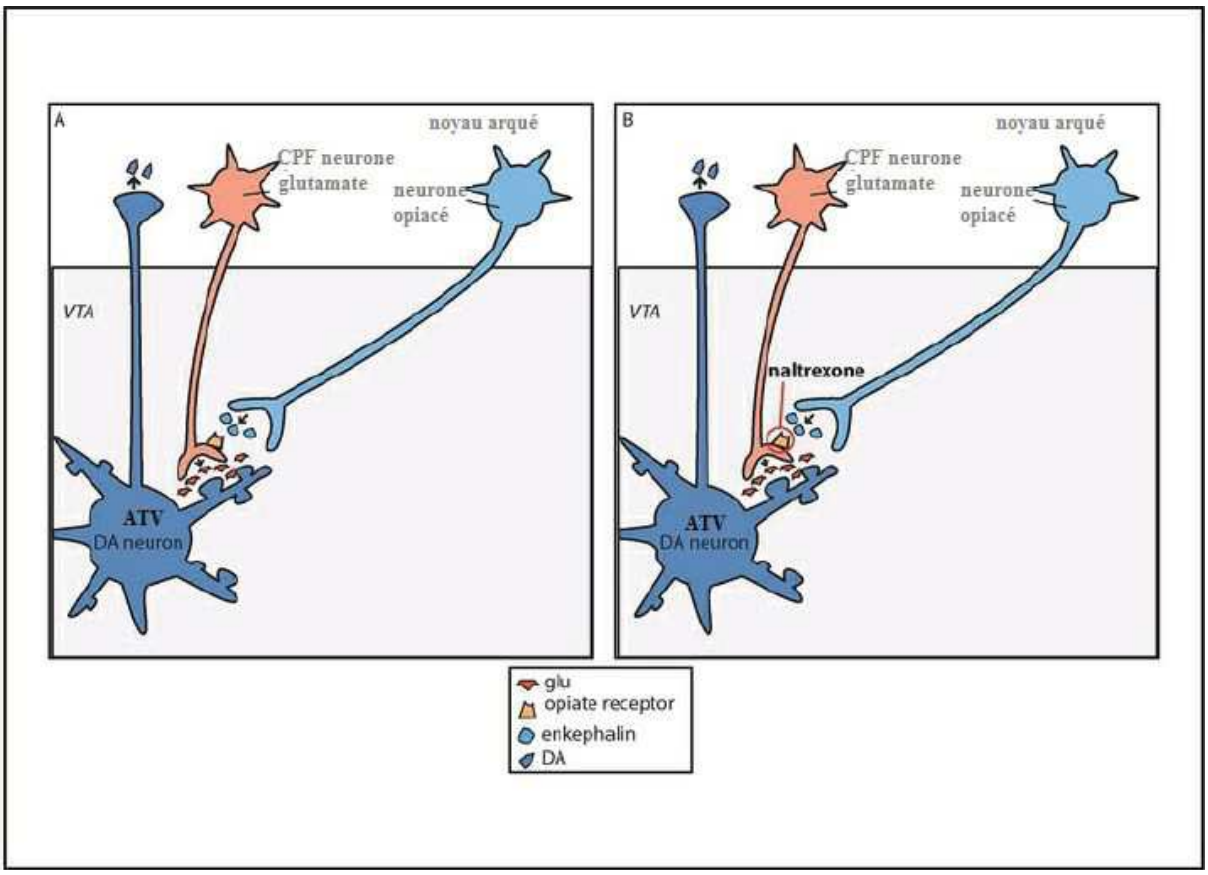

Figure 24 : Mode d'action des antagonistes des opiacés.

Tirée et modifiée de Stahl (2014) *"Violence Neural Circuits, Genetics and Treatment"*.

A : action des opiacés endogènes. B : action des antagonistes des opiacés.

L'utilisation de la naltrexone semble prometteuse en ce qui concerne les troubles dus à la consommation d'alcool, et divers troubles du contrôle des impulsions tels que l'addiction au jeu, la kleptomanie, ou le comportement sexuel compulsif (140–142). La naltrexone semble améliorer le contrôle des réponses motrices. Cependant, les antagonistes des opiacés ne semblent pas améliorer tous les troubles impulsifs, les résultats des études sont mitigés en ce qui concerne par exemple l'hyperphagie boulimique ou la trichotillomanie (143,144).

4.6.2. Les agonistes alpha-2

Nous pouvons également rappeler les effets de la **clonidine**, qui modifie la transmission noradrénergique par son agonisme non sélectif des récepteurs alpha2. Elle est également utilisée dans le traitement d'appoint des symptômes agressifs chez les patients schizophrènes, mais hors AMM.

4.7. Conclusion des traitements pharmacologiques de la violence affective

L'agressivité affective est une dimension associée à d'autres troubles psychiatriques, tels que le trouble bipolaire, la psychose, la dépression. La pertinence de tout traitement psychopharmacologique visant à réduire l'agressivité dépendra donc de la présence du trouble psychiatrique sous-jacent.

En utilisant la classification qui divise la violence affective en trois sous-parties, nous pouvons avancer que les patients qui présentent une agressivité avec **une irritabilité dirigée vers l'extérieur** sont susceptibles de répondre à un traitement par **anticonvulsivants**. En plus de ces patients, ceux qui présentent des **EEG anormaux**, **des traumatismes crâniens** ou encore **une déficience mentale** peuvent aussi répondre à ce type de traitement.

En revanche, si **l'irritabilité est dirigée vers l'intérieur**, comme chez **les patients dépressifs** par exemple, le choix thérapeutique s'oriente plutôt vers **des agents sérotoninergiques**, comme la fluoxétine ou encore la sertraline.

Les patients présentant **des symptômes d'inattention, d'impulsivité et d'hyperactivité**, dont les patients TDAH, voire d'agressivité, sont des candidats aux traitements par

stimulants. Si cette option thérapeutique est choisie, il faut s'assurer que l'accès de colère, de violence, ou les symptômes impulsifs, ne soient pas secondaires à des troubles délirants, auxquels cas on observe une aggravation de ces symptômes. Dans ce dernier cas de figure, l'agressivité impulsive découle d'une hyperdopaminergie striatale, qui répond aux **antipsychotiques**. Le traitement de la schizophrénie doit être optimisé avant de proposer un schéma thérapeutique ciblant l'agressivité. Parmi ces antipsychotiques, les plus efficaces pour réduire le risque de violence semblent être **la clozapine** et **l'olanzapine**. En cas d'intolérance ou résistance à ceux-ci, on pourra alors leur associer d'autres traitements.

4.8. Conclusions générales

L'impulsivité peut être considérée comme un réel problème de santé publique, directement associée à diverses pathologies psychiatriques et neurologiques. C'est en effet un critère retrouvé dans de nombreuses pathologies du DSM-5. Cependant, l'impulsivité demeure un concept récent et mal défini ; est-ce un trouble psychique à part entière? Un trait de personnalité? Ou encore un symptôme d'une maladie plus complexe? Une de ses manifestations la plus fréquente et inquiétante pour les individus et leur entourage est la violence impulsive, sur laquelle nous nous sommes attardés. Elle nécessite une approche thérapeutique ciblée, mais malheureusement il existe actuellement peu de consensus clairs concernant une prise en charge pharmacologique de l'impulsivité. Les effets anti impulsifs sont généralement obtenus secondairement et par le biais du traitement de la pathologie sous-jacente, mais ne sont pas toujours recherchés en première intention. Il est donc nécessaire de faire le point sur les différentes molécules disponibles et ayant fait preuve de leur efficacité clinique et pour y parvenir, conceptualiser ce terme et comprendre les voies neurologiques qu'il emprunte.

Nous avons donc parcouru quelques-unes des conceptualisations qui tentent d'harmoniser une définition claire de l'impulsivité. Cette dernière englobe plusieurs sous types ; comme défini par Durana et Barnes par exemple ; l'impulsivité motrice et l'impulsivité décisionnelle. La première résulte d'une inhibition motrice insuffisante et est évaluable par des tests comme Go/NoGo. La seconde fait appel aux processus impliqués dans la prise de décisions, investigués grâce aux exercices d'évaluation temporelle.

Ces types d'impulsivité peuvent être subdivisés de façon neuroanatomique et neuropharmacologique, ce qui demande une connaissance anatomique des circuits impliqués dans l'impulsivité. Le cortex préfrontal est le siège de la fonction exécutive. Il a un rôle de frein et de contrôle des impulsions. Le striatum est également impliqué dans les boucles régulatrices en lien avec le cortex préfrontal et a son importance dans l'impulsivité cognitive et motrice en tant que relai et modulateur d'informations. Enfin, un des piliers de la régulation émotionnelle, l'amygdale, a un rôle propre dans l'apparition de l'agressivité impulsive, notamment lorsqu'elle est suractivée.

Toutes ces structures neurologiques communiquent entre elles grâce aux neurotransmetteurs. Les découvertes récentes impliquent la dopamine, la sérotonine, la noradrénaline, l'acétylcholine, le glutamate et le GABA dans l'impulsivité. Les variations de leur taux et les dysfonctionnements synaptiques entraînent des symptômes spécifiques à la zone encéphalique atteinte.

Dans la majorité des cas, le traitement du trouble psychiatrique sous-jacent devrait réduire le comportement impulsif et le risque de passage à l'acte. Cependant, la présence de symptômes d'impulsivité doit guider et orienter la stratégie thérapeutique en fonction de son type et de son mécanisme. Nous avons vu que la violence affective pouvait se diviser en plusieurs parties ; la première concerne l'agressivité découlant de troubles impulsifs tel que le TDAH et est sensible aux traitements stimulants, la seconde est une agressivité impulsive psychotique, basée sur une perception biaisée de la réalité consécutive à une hyperactivité striatale, elle-même ciblée par les antipsychotiques. La dernière reflète une irritabilité thymique présente chez des patients souffrant de dépression, troubles de la personnalité,

bipolarité et indiquerait l'introduction d'antidépresseurs, de thymorégulateurs, ou encore des benzodiazépines.

Parmi les stabilisateurs de l'humeur, la carbamazépine, la phénytoïne et le lithium ont montré une efficacité dans le traitement de la violence impulsive. A l'inverse, des études mitigées nous font penser que le valproate ne serait que faiblement efficace dans le traitement du passage à l'acte impulsif.

Du côté des antidépresseurs, les preuves de l'efficacité du traitement de l'agressivité impulsive par des agents sérotoninergiques vont dans le sens des études biologiques constatant des déficits sérotoninergiques chez des sujets souffrant de troubles de la personnalité de type impulsifs et agressifs. Mais on doit noter des limites à l'efficacité des ISRS ; les personnes souffrant de symptômes agressifs trop importants ou présentant des taux de sérotonine préfrontale trop bas répondent moins bien à ces traitements.

On s'interroge souvent sur l'efficacité des antipsychotiques. Cependant, des preuves substantielles concernant notamment la clozapine et l'olanzapine, montrent qu'ils peuvent être efficaces dans le traitement des patients présentant des signes d'agressivité impulsive. Parmi les différentes options thérapeutiques, comme les thymorégulateurs ou les ISRS, les antipsychotiques atypiques sont les molécules qui possèdent la plus grande base de preuves en termes d'efficacité.

Enfin, les benzodiazépines semblent être efficaces à fortes doses mais majorent les troubles impulsifs à faibles doses. Devant le risque d'accoutumance et de sevrage qu'elles entraînent, elles ne peuvent pas être indiquées pour le traitement au long cours de l'agressivité affective.

De même, les stimulants comme le Méthylphénidate améliorent les symptômes impulsifs dans le TDAH. Le mécanisme d'action est encore mal compris. Il paraît malgré tout difficile de prescrire ces traitements en dehors de cette pathologie.

Pour conclure, en traversant la littérature nous avons remarqué que les cibles des thérapeutiques actuelles sont les neuromédiateurs impliqués dans les comportements agressifs et impulsifs, tels que la sérotonine, les catécholamines, le GABA et le glutamate. Cela dit, il existe d'autres molécules neuroactives moins étudiées, comme les neuropeptides et qui semblent également avoir un rôle essentiel. Des récentes études sur des souris mutantes révèlent par exemple l'implication de l'arginine-vasopressine, neuropeptide doté d'une fonction clé dans les réponses comportementales à des situations stressantes. L'injection d'arginine-vasopressine dans l'hypothalamus antérieur semble en effet accentuer les comportements agressifs. De même, le *corticotropin-releasing factor*, les tachykinines ou encore les endorphines jouent un rôle important dans le contrôle du stress. Les données actuelles se basant essentiellement sur des expériences chez le rat, il serait intéressant d'étudier l'impact des dysfonctionnements de ces systèmes chez l'homme et ainsi en tirer des perspectives thérapeutiques.

Cependant, les frontières éthiques qui limitent les recherches, comme la difficulté de mettre en place des études thérapeutiques avec des groupes contrôles dans des services hospitaliers chez des patients présentant des symptômes d'agressivité affective, ralentissent l'identification des molécules efficaces.

D'autre part, en parallèle des traitements pharmacologiques, la thérapie cognitivo-comportementale, la thérapie de groupe, la thérapie familiale et l'acquisition de

compétences sociales sont également considérées comme des interventions valides sur lesquelles nous pourrons également nous appuyer dans la pratique clinique.

VU

Strasbourg, le 31 octobre 2020

Le président du Jury de Thèse

Professeur Carmen SCHRÖDER

VU et approuvé

Strasbourg, le 06 NOV. 2020

L'Administrateur Provisoire de la Faculté de Médecine, Maïeutique et Sciences de la Santé

Professeur Jean SIBILIA

5. Sources

1. Eysenck SB, Eysenck HJ. The place of impulsiveness in a dimensional system of personality description. Br J Soc Clin Psychol. févr 1977;16(1):57‑68.
2. Eysenck SB, Eysenck HJ. Impulsiveness and venturesomeness: their position in a dimensional system of personality description. Psychol Rep. déc 1978;43(3 Pt 2):1247‑55.
3. Goldberg LR. An Alternative « Description of Personality »: The Big-Five Factor Structure. :14.
4. McCrae R, Costa P. Personality in Adulthood. 2006.
5. Plaisant O, Guertault J, Courtois R, Réveillère C, Mendelsohn GA, John OP. Histoire des ” Big Five ” : OCEAN des cinq grands facteurs de la personnalité. Introduction du Big Five Inventory français ou BFI-FR. Ann Méd-Psychol Rev Psychiatr. août 2010;168(7):481.
6. Whiteside SP, Lynam DR. The Five Factor Model and impulsivity: using a structural model of personality to understand impulsivity. Personal Individ Differ. 1 mars 2001;30(4):669‑89.
7. Billieux J. Impulsivité et psychopathologie: une approche transdiagnostique. Rev Francoph Clin Comport Cogn. 1 janv 2012;17:42‑65.
8. Gray JA. The psychology of fear and stress. 2nd ed. Cambridge, New York: Cambridge University Press; 1987. x, 422 p.
9. Patton J, Stanford M, Barratt E. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt Impulsiveness Scale. J Clin Psychol 51: 768-774. J Clin Psychol. 1 déc 1995;51:768‑74.
10. Dickman SJ. Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. J Pers Soc Psychol. janv 1990;58(1):95‑102.
11. Daruna JH, Barnes PA. A neurodevelopmental view of impulsivity. In: The impulsive client: Theory, research, and treatment. Washington, DC, US: American Psychological Association; 1993. p. 23‑37.
12. Aron AR. From reactive to proactive and selective control: developing a richer model for stopping inappropriate responses. Biol Psychiatry. 15 juin 2011;69(12):e55-68.
13. Reward-related neuronal activity during go-nogo task performance in primate orbitofrontal cortex - PubMed [Internet]. [cité 31 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10758098/
14. Mischel W, Shoda Y, Rodriguez MI. Delay of gratification in children. Science. 26 mai 1989;244(4907):933‑8.
15. Kamina. Anatomie Clinique, Neuroanatomie.
16. Stephen Stahl. Stahl’s Illustrated Attention Deficit Hyperactivity Disorder. 2009.
17. Corticostriatal circuitry [Internet]. Dialogues in Clinical Neuroscience. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: https://www.dialogues-cns.org/contents-18-1/dialoguesclinneurosci-18-7/
18. Joseph R. The Frontal Lobes. In: Joseph R, éditeur. Neuropsychology, Neuropsychiatry, and Behavioral Neurology [Internet]. Boston, MA: Springer US; 1990 [cité 30 oct 2020]. p. 139‑95. (Critical Issues in Neuropsychology). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-4757-5969-3_4
19. O. Godefroy. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques. 2008.
20. Damasio H, Grabowski T, Frank R, Galaburda AM, Damasio AR. The return of

Phineas Gage: clues about the brain from the skull of a famous patient. Science. 20 mai 1994;264(5162):1102‑5.
21. Haber S, Behrens T. The Neural Network Underlying Incentive-Based Learning: Implications for Interpreting Circuit Disruptions in Psychiatric Disorders. Neuron. 3 sept 2014;83:1019‑39.
22. DeLong MR. Primate models of movement disorders of basal ganglia origin. Trends Neurosci. 1 juill 1990;13(7):281‑5.
23. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel Organization of Functionally Segregated Circuits Linking Basal Ganglia and Cortex. Annu Rev Neurosci. 1 mars 1986;9(1):357‑81.
24. Romo R, Scarnati E, Schultz W. Role of primate basal ganglia and frontal cortex in the internal generation of movements. II. Movement-related activity in the anterior striatum. Exp Brain Res. 1992;91(3):385‑95.
25. Tremblay L, Worbe Y, Hollerman JR. Chapter 3 - The ventral striatum: a heterogeneous structure involved in reward processing, motivation, and decision-making. In: Dreher J-C, Tremblay L, éditeurs. Handbook of Reward and Decision Making [Internet]. New York: Academic Press; 2009 [cité 7 nov 2020]. p. 51‑77. Disponible sur: http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123746207000030
26. Dalley JW, Everitt BJ, Robbins TW. Impulsivity, compulsivity, and top-down cognitive control. Neuron. 24 févr 2011;69(4):680‑94.
27. Salzman CD, Fusi S. Emotion, Cognition, and Mental State Representation in Amygdala and Prefrontal Cortex. Annu Rev Neurosci. juin 2010;33(1):173‑202.
28. Sah P, Faber ESL, Lopez De Armentia M, Power J. The Amygdaloid Complex: Anatomy and Physiology. Physiol Rev. juill 2003;83(3):803‑34.
29. Bobes MA, Ostrosky F, Diaz K, Romero C, Borja K, Santos Y, et al. Linkage of functional and structural anomalies in the left amygdala of reactive-aggressive men. Soc Cogn Affect Neurosci. déc 2013;8(8):928‑36.
30. Dyck M, Kellermann T, Boers F, Gur R, Mathiak K. Dyck M, Loughead J, Kellermann T, Boers F, Gur RC, Mathiak K. Cognitive versus automatic mechanisms of mood induction differentially activate left and right amygdala. NeuroImage 54: 2503-2513. NeuroImage. 1 oct 2010;54:2503‑13.
31. Coccaro EF, McCloskey MS, Fitzgerald DA, Phan KL. Amygdala and orbitofrontal reactivity to social threat in individuals with impulsive aggression. Biol Psychiatry. 15 juill 2007;62(2):168‑78.
32. New AS, Hazlett EA, Buchsbaum MS, Goodman M, Reynolds D, Mitropoulou V, et al. Blunted prefrontal cortical 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography response to meta-chlorophenylpiperazine in impulsive aggression. Arch Gen Psychiatry. juill 2002;59(7):621‑9.
33. Siever LJ. Neurobiology of Aggression and Violence. Am J Psychiatry. 1 avr 2008;165(4):429‑42.
34. Rudebeck PH, Murray EA. The orbitofrontal oracle: cortical mechanisms for the prediction and evaluation of specific behavioral outcomes. Neuron. 17 déc 2014;84(6):1143‑56.
35. Walton ME, Croxson PL, Behrens TEJ, Kennerley SW, Rushworth MFS. ADAPTIVE DECISION MAKING AND VALUE IN THE ANTERIOR CINGULATE CORTEX. NeuroImage. 2007;36(Suppl 2):T142‑54.
36. Amygdala–orbitofrontal resting-state functional connectivity is associated with trait anger | Request PDF [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/321301004_Amygdala-orbitofrontal_resting-state_functional_connectivity_is_associated_with_trait_anger

37. Passamonti L, Crockett MJ, Apergis-Schoute AM, Clark L, Rowe JB, Calder AJ, et al. Effects of acute tryptophan depletion on prefrontal-amygdala connectivity while viewing facial signals of aggression. Biol Psychiatry. 1 janv 2012;71(1):36‑43.
38. Stephen Stahl. Stahl's Illustrated Mood Stabilizers. 2009.
39. Soderstrom H, Blennow K, Sjodin A, Forsman A. New evidence for an association between the CSF HVA:5-HIAA ratio and psychopathic traits. J Neurol Neurosurg Psychiatry. juill 2003;74(7):918‑21.
40. Linnoila M, Virkkunen M, Scheinin M, Nuutila A, Rimon R, Goodwin FK. Low cerebrospinal fluid 5-hydroxyindoleacetic acid concentration differentiates impulsive from nonimpulsive violent behavior. Life Sci. 26 déc 1983;33(26):2609‑14.
41. Ef C, Rj K. Fluoxetine reduced impulsive aggressive behaviour in patients with a personality disorder. :1.
42. Tryptophan depletion reduces right inferior prefrontal activation during response inhibition in fast, event-related fMRI | SpringerLink [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://link.springer.com/article/10.1007/s00213-004-2116-z
43. Grady CL, Siebner HR, Hornboll B, Macoveanu J, Paulson OB, Knudsen GM. Acute pharmacologically induced shifts in serotonin availability abolish emotion-selective responses to negative face emotions in distinct brain networks. Eur Neuropsychopharmacol 23: 368-378 | Request PDF [Internet]. [cité 1 nov 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/228081336_Grady_CL_Siebner_HR_Hornboll_B_Macoveanu_J_Paulson_OB_Knudsen_GM_Acute_pharmacologically_induced_shifts_in_serotonin_availability_abolish_emotion-selective_responses_to_negative_face_emotions_in_disti
44. Harrison AA, Everitt BJ, Robbins TW. Central 5-HT depletion enhances impulsive responding without affecting the accuracy of attentional performance: interactions with dopaminergic mechanisms. Psychopharmacology (Berl). oct 1997;133(4):329‑42.
45. La serotonine [Internet]. La santé mentale, c'est physique! 2011 [cité 8 nov 2020]. Disponible sur: https://psyinf.wordpress.com/les-neurotransmetteurs/la-serotonine/
46. Garcia-Garcia AL, Newman-Tancredi A, Leonardo ED. 5-HT(1A) [corrected] receptors in mood and anxiety: recent insights into autoreceptor versus heteroreceptor function. Psychopharmacology (Berl). févr 2014;231(4):623‑36.
47. Higgins GA, Enderlin M, Haman M, Fletcher PJ. The 5-HT2A receptor antagonist M100,907 attenuates motor and « impulsive-type » behaviours produced by NMDA receptor antagonism. Psychopharmacology (Berl). nov 2003;170(3):309‑19.
48. Winstanley CA, Theobald DEH, Dalley JW, Glennon JC, Robbins TW. 5-HT2A and 5-HT2C receptor antagonists have opposing effects on a measure of impulsivity: interactions with global 5-HT depletion. Psychopharmacology (Berl). nov 2004;176(3‑4):376‑85.
49. Giegling I, Hartmann AM, Möller H-J, Rujescu D. Anger- and aggression-related traits are associated with polymorphisms in the 5-HT-2A gene. J Affect Disord. nov 2006;96(1‑2):75‑81.
50. Elsevier. Pharmacologie du système noradrénergique [Internet]. Elsevier Connect. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/medecine/pharmacologie-du-systeme-noradrenergique
51. Stahl S. Stahl's Illustrated Antipsychotics Treating Psychosis, Mania and Depression Second Edition. 2010.
52. Pattij T, Vanderschuren LJMJ. The neuropharmacology of impulsive behaviour. Trends Pharmacol Sci. 1 avr 2008;29(4):192‑9.
53. Stahl S. Stahl's Illustrated: Violence Neural Circuits, Genetics and Treatment. 2014.

54. Schultz W. Behavioral theories and the neurophysiology of reward. Annu Rev Psychol. 2006;57:87‑115.
55. J P. Affective consciousness: Core emotional feelings in animals and humans [Internet]. Vol. 14, Consciousness and cognition. Conscious Cogn; 2005 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15766890/
56. J. Donovan Stephen, B. Aybar jalila. Pharmacological Interventions Anticonvulsants. In: Aggression Psychiatric Assessment and Treatment Emil F Coccaro.
57. Snaith RP, Taylor CM. Irritability: definition, assessment and associated factors. Br J Psychiatry J Ment Sci. août 1985;147:127‑36.
58. Snaith RP, Constantopoulos AA, Jardine MY, Mcguffin P. Clinical Scale for Self-Assessment of Irritability. Br J Psychiatry J Ment Sci. 1 mars 1978;132:164‑71.
59. Chotai J, Kullgren G, Asberg M. CSF monoamine metabolites in relation to the diagnostic interview for borderline patients (DIB). Neuropsychobiology. nov 1998;38(4):207‑12.
60. Gurvits IG, Koenigsberg HW, Siever LJ. NEUROTRANSMITTER DYSFUNCTION IN PATIENTS WITH BORDERLINE PERSONALITY DISORDER. Psychiatr Clin North Am. 1 mars 2000;23(1):27‑40.
61. Coccaro EF, Fanning JR, Phan KL, Lee R. Serotonin and impulsive aggression. CNS Spectr. juin 2015;20(3):295‑302.
62. Sasamori H, Ohmura Y, Yoshida T, Yoshioka M. Noradrenaline reuptake inhibition increases control of impulsive action by activating D1-like receptors in the infralimbic cortex. Eur J Pharmacol. 5 févr 2019;844:17‑25.
63. Barr RS, Culhane MA, Jubelt LE, Mufti RS, Dyer MA, Weiss AP, et al. The effects of transdermal nicotine on cognition in nonsmokers with schizophrenia and nonpsychiatric controls. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. févr 2008;33(3):480‑90.
64. Epidemiologic and clinical updates on impulse control disorders: a critical review - PubMed [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16960655/
65. systematic review of the evidence of clozapine’s anti-aggressive effects | International Journal of Neuropsychopharmacology | Oxford Academic [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: https://academic.oup.com/ijnp/article/15/9/1351/671470
66. Frogley C, Taylor D, Dickens G, Picchioni M. A systematic review of the evidence of clozapine’s anti-aggressive effects. Int J Neuropsychopharmacol. oct 2012;15(9):1351‑71.
67. (PDF) New Drugs in the Treatment of Borderline Personality Disorder [Internet]. ResearchGate. [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/302162277_New_Drugs_in_the_Treatment_of_Borderline_Personality_Disorder
68. Kindermann SS, Dolder CR, Bailey A, Katz IR, Jeste DV. Pharmacological treatment of psychosis and agitation in elderly patients with dementia: four decades of experience. Drugs Aging. 2002;19(4):257‑76.
69. McDougle CJ, Holmes JP, Carlson DC, Pelton GH, Cohen DJ, Price LH. A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders. Arch Gen Psychiatry. juill 1998;55(7):633‑41.
70. M C, Am S, Wh G, Sj J, R P, Wg B, et al. Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate. A comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder [Internet]. Vol. 41, Archives of general psychiatry. Arch Gen Psychiatry; 1984 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/6428371/
71. Krakowski MI, Czobor P, Nolan KA. Atypical antipsychotics, neurocognitive deficits,

and aggression in schizophrenic patients. J Clin Psychopharmacol. oct 2008;28(5):485‑93.
72. Umukoro S, Aladeokin AC, Eduviere AT. Aggressive behavior: A comprehensive review of its neurochemical mechanisms and management. Aggress Violent Behav. 1 mars 2013;18(2):195‑203.
73. Citrome L, Volavka J, Czobor P, Sheitman B, Lindenmayer J-P, McEvoy J, et al. Effects of Clozapine, Olanzapine, Risperidone, and Haloperidol on Hostility Among Patients With Schizophrenia. Psychiatr Serv Wash DC. 1 déc 2001;52:1510‑4.
74. Krakowski M, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper T. Krakowski MI, Czobor P, Citrome L, Bark N, Cooper TB. Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. Arch Gen Psychiatry 63: 622-629. Arch Gen Psychiatry. 1 juill 2006;63:622‑9.
75. Amamou B, Salah W, Mhalla A, Benzarti N, Elloumi H, Zaafrane F, et al. Use of Clozapine for Borderline Personality Disorder: A Case Report. Clin Psychopharmacol Neurosci. 31 mai 2016;14:226‑8.
76. Volavka J, Czobor P, Derks EM, Bitter I, Libiger J, Kahn RS, et al. Efficacy of antipsychotic drugs against hostility in the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). J Clin Psychiatry. juill 2011;72(7):955‑61.
77. Malone RP, Cater J, Sheikh RM, Choudhury MS, Delaney MA. Olanzapine Versus Haloperidol in Children With Autistic Disorder: An Open Pilot Study. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1 août 2001;40(8):887‑94.
78. Citrome L, Volavka J. Pharmacological management of acute and persistent aggression in forensic psychiatry settings. CNS Drugs. 1 déc 2011;25(12):1009‑21.
79. Findling RL, McNamara NK, Branicky LA, Schluchter MD, Lemon E, Blumer JL. A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. avr 2000;39(4):509‑16.
80. Ercan ES, Kutlu A, Çıkoğlu S, Veznedaroğlu B, Erermiş S, Varan A. Risperidone in Children and Adolescents with Conduct Disorder: A Single-Center, Open-Label Study. Curr Ther Res. 1 janv 2003;64(1):55‑64.
81. Janssen Pharmaceutica N.V., Belgium. The Safety And Efficacy Of Risperidone Versus Placebo In Conduct Disorder and Other Disruptive Behavior Disorders In Mild, Moderate And Borderline Mentally Retarded Children Aged 5 To 12 Years [Internet]. clinicaltrials.gov; 2011 janv [cité 29 oct 2020]. Report No.: NCT00266552. Disponible sur: https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00266552
82. Croonenberghs J, Fegert JM, Findling RL, De smedt G, Van dongen S. Risperidone in Children With Disruptive Behavior Disorders and Subaverage Intelligence: A 1-Year, Open-Label Study of 504 Patients. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1 janv 2005;44(1):64‑72.
83. BMJ Publishing Group Ltd RC of P and BPS. Risperidone was effective for aggression in adolescents with disruptive behaviour disorders and below average intelligence. Evid Based Ment Health. 1 févr 2002;5(1):11‑11.
84. Kämpf P, Agelink MW, Naber D. Augmentation of clozapine with amisulpride: a promising therapeutic approach to refractory schizophrenic symptoms. Pharmacopsychiatry. janv 2005;38(1):39‑40.
85. Assion H-J, Reinbold H, Lemanski S, Basilowski M, Juckel G. Amisulpride augmentation in patients with schizophrenia partially responsive or unresponsive to clozapine. A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Pharmacopsychiatry. janv 2008;41(1):24‑8.
86. Kuwilsky A, Krumm B, Englisch S, Dressing H, Zink M. Long-Term Efficacy and Tolerability of Clozapine Combined with Ziprasidone or Risperidone. Pharmacopsychiatry. 1 août 2010;43:216‑20.

87. Chang JS, Ahn YM, Park HJ, Lee KY, Kim SH, Kang UG, et al. Aripiprazole augmentation in clozapine-treated patients with refractory schizophrenia: an 8-week, randomized, double-blind, placebo-controlled trial. J Clin Psychiatry. mai 2008;69(5):720‑31.
88. Sommer IE, Begemann MJH, Temmerman A, Leucht S. Pharmacological Augmentation Strategies for Schizophrenia Patients With Insufficient Response to Clozapine: A Quantitative Literature Review. Schizophr Bull. sept 2012;38(5):1003‑11.
89. Porcelli S, Balzarro B, Serretti A. Clozapine resistance: Augmentation strategies. Eur Neuropsychopharmacol. 1 mars 2012;22(3):165‑82.
90. Ingenhoven T, Lafay P, Rinne T, Passchier J, Duivenvoorden H. Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: meta-analyses of randomized controlled trials [Internet]. Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE): Quality-assessed Reviews [Internet]. Centre for Reviews and Dissemination (UK); 2010 [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK79369/
91. Chengappa K, Ebeling T, Kang J, Levine J, Parepally H. Clozapine Reduces Severe Self-Mutilation and Aggression in Psychotic Patients With Borderline Personality Disorder. J Clin Psychiatry. 1 août 1999;60:477‑84.
92. Treatment of personality disorder: skills-based therapies | Advances in Psychiatric Treatment | Cambridge Core [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: https://www.cambridge.org/core/journals/advances-in-psychiatric-treatment/article/treatment-of-personality-disorder-skillsbased-therapies/835C9999595BDC5ED24C8884F6FBF71F
93. Jolas T, Haj-Dahmane S, Lanfumey L, Fattaccini CM, Kidd EJ, Adrien J, et al. (-)Tertatolol is a potent antagonist at pre- and postsynaptic serotonin 5-HT1A receptors in the rat brain. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. mai 1993;347(5):453‑63.
94. Rm G, Dr K. Therapeutic effects of pindolol on behavioral disturbances associated with organic brain disease: a double-blind study [Internet]. Vol. 47, The Journal of clinical psychiatry. J Clin Psychiatry; 1986 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3525523/
95. N C, I M, P B, A W, H Z, S H, et al. Pindolol augmentation in aggressive schizophrenic patients: a double-blind crossover randomized study [Internet]. Vol. 16, International clinical psychopharmacology. Int Clin Psychopharmacol; 2001 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11236069/?dopt=Abstract
96. DÉPRESSION N° 6 - BIOLOGIE [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: http://psydoc-fr.broca.inserm.fr/bibliothq/revues/med_depression/depression6/deprebio6.html
97. Stephen Stahl. Depression and Bipolar Disorder: Stahl's Essential Psychopharmacology, 3rd Edition.
98. Blier P, de Montigny C. Serotoninergic but not noradrenergic neurons in rat central nervous system adapt to long-term treatment with monoamine oxidase inhibitors. Neuroscience. déc 1985;16(4):949‑55.
99. Rj B, M V. Release of 3H-dopamine and analogous monoamines from rat striatal tissue [Internet]. Vol. 8, Cellular and molecular neurobiology. Cell Mol Neurobiol; 1988 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/3409267/
100. Parsons B, Quitkin FM, McGrath PJ, Stewart JW, Tricamo E, Ocepek-Welikson K, et al. Phenelzine, imipramine, and placebo in borderline patients meeting criteria for atypical depression. Psychopharmacol Bull. 1989;25(4):524‑34.
101. Cowdry RW, Gardner DL. Pharmacotherapy of borderline personality disorder.

Alprazolam, carbamazepine, trifluoperazine, and tranylcypromine. Arch Gen Psychiatry. févr 1988;45(2):111‑9.
102. Blockage of 5HT2C serotonin receptors by fluoxetine (Prozac) | PNAS [Internet]. [cité 30 oct 2020]. Disponible sur: https://www.pnas.org/content/94/5/2036
103. Maj J, Moryl E. Effects of fluoxetine given chronically on the responsiveness of 5-HT receptor subpopulations to their agonists. Eur Neuropsychopharmacol J Eur Coll Neuropsychopharmacol. juin 1993;3(2):85‑94.
104. Hs M, Sk B, Jl T, Ja S, Rk M, S M, et al. Regional metabolic effects of fluoxetine in major depression: serial changes and relationship to clinical response [Internet]. Vol. 48, Biological psychiatry. Biol Psychiatry; 2000 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/11063978/
105. Best M, Williams JM, Coccaro EF. Evidence for a dysfunctional prefrontal circuit in patients with an impulsive aggressive disorder. Proc Natl Acad Sci USA 99: 8448-8453 | Request PDF [Internet]. ResearchGate. [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/11337498_Best_M_Williams_JM_Coccaro_EF_Evidence_for_a_dysfunctional_prefrontal_circuit_in_patients_with_an_impulsive_aggressive_disorder_Proc_Natl_Acad_Sci_USA_99_8448-8453
106. Coccaro EF, Kavoussi RJ. Fluoxetine and Impulsive Aggressive Behavior in Personality-Disordered Subjects. Arch Gen Psychiatry. 1 déc 1997;54(12):1081‑8.
107. Ef C, Rj K, Rl T, Sm G, Tb C, Lj S. Serotonin function in human subjects: intercorrelations among central 5-HT indices and aggressiveness [Internet]. Vol. 73, Psychiatry research. Psychiatry Res; 1997 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9463834/
108. D R. Aggression: a paradoxical response to tricyclic antidepressants [Internet]. Vol. 135, The American journal of psychiatry. Am J Psychiatry; 1978 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/618510/
109. Donovan SJ, Susser ES, Nunes EV, Stewart JW, Klein DF. Divalproex Treatment of Disruptive Adolescents: A Report of 10 Cases. J Clin Psychiatry. 15 janv 1997;58(1):12‑5.
110. Donovan SJ. Divalproex Treatment for Youth With Explosive Temper and Mood Lability: A Double-Blind, Placebo-Controlled Crossover Design. Am J Psychiatry. 1 mai 2000;157(5):818‑20.
111. Lindenmayer JP, Kotsaftis A. Use of sodium valproate in violent and aggressive behaviors: a critical review. J Clin Psychiatry. févr 2000;61(2):123‑8.
112. Rm J, J A, R G, S R, M van den B, Pj T. Efficacy of mood stabilisers in the treatment of impulsive or repetitive aggression: systematic review and meta-analysis [Internet]. Vol. 198, The British journal of psychiatry : the journal of mental science. Br J Psychiatry; 2011 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21282779/
113. Citrome L, Casey DE, Daniel DG, Wozniak P, Kochan LD, Tracy KA. Adjunctive Divalproex and Hostility among Patients with Schizoprenia Receivingn Olanzapine or Risperidone. Psychiatr Serv. 1 mars 2004;55(3):290‑4.
114. Monroe RR. Episodic behavioral disorders; a psychodynamic and neurophysiologic analysis,. Cambridge: Harvard University Press; 1970.
115. Coccaro EF. Intermittent Explosive Disorder as a Disorder of Impulsive Aggression for DSM-5. Am J Psychiatry. 1 juin 2012;169(6):577‑88.
116. Lenox RH. MECHANISM OF ACTION OF ANTIDEPRESSANTS AND MOOD STABILIZERS. :26.
117. S C, M T, Z P, G G. The psychopharmacology of aggressive behavior: a translational approach: part 2: clinical studies using atypical antipsychotics, anticonvulsants, and lithium [Internet]. Vol. 32, Journal of clinical psychopharmacology. J Clin

Psychopharmacol; 2012 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22367663/
118. N H, M F, R N, H J. Antiepileptics for aggression and associated impulsivity [Internet]. Vol. 2010, The Cochrane database of systematic reviews. Cochrane Database Syst Rev; 2010 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20166067/
119. Citrome L, Shope CB, Nolan KA, Czobor P, Volavka J. Risperidone alone versus risperidone plus valproate in the treatment of patients with schizophrenia and hostility. Int Clin Psychopharmacol. nov 2007;22(6):356‑62.
120. Hollander E, Tracy KA, Swann AC, Coccaro EF, McElroy SL, Wozniak P, et al. Divalproex in the treatment of impulsive aggression: efficacy in cluster B personality disorders. Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol. juin 2003;28(6):1186‑97.
121. Hellings JA, Weckbaugh M, Nickel EJ, Cain SE, Zarcone JR, Reese RM, et al. A double-blind, placebo-controlled study of valproate for aggression in youth with pervasive developmental disorders. J Child Adolesc Psychopharmacol. août 2005;15(4):682‑92.
122. Leiberich P, Nickel MK, Tritt K, Pedrosa Gil F. Lamotrigine treatment of aggression in female borderline patients, Part II: an 18-month follow-up. J Psychopharmacol Oxf Engl. sept 2008;22(7):805‑8.
123. Pavlovic ZM. Lamotrigine for the treatment of impulsive aggression and affective symptoms in a patient with borderline personality disorder comorbid with body dysmorphic disorder. J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2008;20(1):121‑2.
124. (PDF) Pharmacologic treatment of impulsive aggression with antiepileptic drugs [Internet]. ResearchGate. [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://www.researchgate.net/publication/26802694_Pharmacologic_treatment_of_impulsive_aggression_with_antiepileptic_drugs
125. Nickel MK, Loew TH. Treatment of aggression with topiramate in male borderline patients, part II: 18-month follow-up. Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr. mars 2008;23(2):115‑7.
126. Nickel MK, Nickel C, Mitterlehner FO, Tritt K, Lahmann C, Leiberich PK, et al. Topiramate treatment of aggression in female borderline personality disorder patients: a double-blind, placebo-controlled study. J Clin Psychiatry. nov 2004;65(11):1515‑9.
127. Janowsky DS, Kraus JE, Barnhill J, Elamir B, Davis JM. Effects of topiramate on aggressive, self-injurious, and disruptive/destructive behaviors in the intellectually disabled: an open-label retrospective study. J Clin Psychopharmacol. oct 2003;23(5):500‑4.
128. Gardner DL, Cowdry RW. Positive effects of carbamazepine on behavioral dyscontrol in borderline personality disorder. Am J Psychiatry. avr 1986;143(4):519‑22.
129. Stanford MS, Helfritz LE, Conklin SM, Villemarette-Pittman NR, Greve KW, Adams D, et al. A comparison of anticonvulsants in the treatment of impulsive aggression. Exp Clin Psychopharmacol. févr 2005;13(1):72‑7.
130. Effectiveness of carbamazepine for benzodiazepine‐resistant impulsive aggression in a patient with frontal infarctions - Pae - 2008 - Psychiatry and Clinical Neurosciences - Wiley Online Library [Internet]. [cité 7 nov 2020]. Disponible sur: https://onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/j.1440-1819.2008.01828.x
131. The Effects of Phenytoin on Impulsive and Premeditated Aggre... : Journal of Clinical Psychopharmacology [Internet]. [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://journals.lww.com/psychopharmacology/Abstract/1997/10000/The_Effects_of_Phenytoin_on_Impulsive_and.2.aspx
132. Mh S, Gk A. Neuronally activated metabolism of brain serotonin: effect of lithium

[Internet]. Vol. 9, Life sciences. Life Sci; 1970 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/5445842/
133. Sheard MH, Marini JL. Treatment of human aggressive behavior: Four case studies of the effect of lithium. Compr Psychiatry. 1 janv 1978;19(1):37‑45.
134. Mh S, Jl M, Ci B, E W. The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man [Internet]. Vol. 133, The American journal of psychiatry. Am J Psychiatry; 1976 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/984241/
135. M C, Pb A, Am S, V K, Rr S, J S, et al. Lithium in hospitalized aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study [Internet]. Vol. 34, Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry. J Am Acad Child Adolesc Psychiatry; 1995 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7751258/
136. Rp M, Ma D, Jf L, J C, M C. A double-blind placebo-controlled study of lithium in hospitalized aggressive children and adolescents with conduct disorder [Internet]. Vol. 57, Archives of general psychiatry. Arch Gen Psychiatry; 2000 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/10891035/
137. Aj S, Ms B, Jl R. Effects of amphetamine on vigilance performance in normal and hyperactive children [Internet]. Vol. 8, Journal of abnormal child psychology. J Abnorm Child Psychol; 1980 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7462528/
138. R T, Rj S, Rp C, D C, Gd L. Effects of methylphenidate on inhibitory control in hyperactive children [Internet]. Vol. 17, Journal of abnormal child psychology. J Abnorm Child Psychol; 1989 [cité 29 oct 2020]. Disponible sur: https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/2681316/
139. Arnsten AF, Dudley AG. Methylphenidate improves prefrontal cortical cognitive function through α2 adrenoceptor and dopamine D1 receptor actions: Relevance to therapeutic effects in Attention Deficit Hyperactivity Disorder. Behav Brain Funct BBF. 22 avr 2005;1:2.
140. Selleck RA, Lake C, Estrada V, Riederer J, Andrzejewski M, Sadeghian K, et al. Endogenous Opioid Signaling in the Medial Prefrontal Cortex is Required for the Expression of Hunger-Induced Impulsive Action. Neuropsychopharmacology. sept 2015;40(10):2464‑74.
141. Leeman RF, Bogart D, Fucito LM, Boettiger CA. « Killing Two Birds with One Stone »: Alcohol Use Reduction Interventions with Potential Efficacy in Enhancing Self-Control. Curr Addict Rep. mars 2014;1(1):41‑52.
142. Grant JE, Schreiber LRN, Odlaug BL. Phenomenology and treatment of behavioural addictions. Can J Psychiatry Rev Can Psychiatr. mai 2013;58(5):252‑9.
143. Modesto-Lowe V, Kirk J. Clinical uses of naltrexone: A review of the evidence. Exp Clin Psychopharmacol. 1 sept 2002;10:213‑27.
144. Goracci A, di Volo S, Casamassima F, Bolognesi S, Benbow J, Fagiolini A. Pharmacotherapy of binge-eating disorder: a review. J Addict Med. févr 2015;9(1):1‑19.

Université de Strasbourg

Faculté de médecine

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Document avec signature originale devant être joint :
- à votre mémoire de D.E.S.
- à votre dossier de demande de soutenance de thèse

Nom : Bizzi **Prénom :** Alice

Ayant été informé(e) qu'en m'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans mon propre mémoire de spécialité ou dans mon mémoire de thèse de docteur en médecine, je me rendrais coupable d'un délit de contrefaçon au sens de l'article L335-1 et suivants du code de la propriété intellectuelle et que ce délit était constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics,

Ayant été avisé(e) que le président de l'université sera informé de cette tentative de fraude ou de plagiat, afin qu'il saisisse la juridiction disciplinaire compétente,

Ayant été informé(e) qu'en cas de plagiat, la soutenance du mémoire de spécialité et/ou de la thèse de médecine sera alors automatiquement annulée, dans l'attente de la décision que prendra la juridiction disciplinaire de l'université

J'atteste sur l'honneur
Ne pas avoir reproduit dans mes documents tout ou partie d'œuvre(s) déjà existante(s), à l'exception de quelques brèves citations dans le texte, mises entre guillemets et référencées dans la bibliographie de mon mémoire.

A écrire à la main : « J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète ».

J'atteste sur l'honneur avoir connaissance des suites disciplinaires ou pénales que j'encours en cas de déclaration erronée ou incomplète

Signature originale :

A Strasbourg, le 18/11/2016

Photocopie de cette déclaration devant être annexée en dernière page de votre mémoire de D.E.S. ou de Thèse.

BRIZZI Aurore - THESE N°291 : LE CONCEPT D'IMPULSIVITE : IMPLICATIONS CLINIQUES, NEUROBIOLOGIQUES ET THERAPEUTIQUES.

RESUME : L'impulsivité est un concept transnosographique dont l'une des manifestations la plus invalidante, pour un individu ou son entourage, est la violence affective. Elle sous-entend un dysfonctionnement du contrôle comportemental, qui, dans un contexte donné, peut entraîner un passage à l'acte. C'est le type de violence le plus rencontré dans les milieux médicolégaux et il nécessite une stratégie thérapeutique adaptée. Après avoir effectué une revue de la littérature des connaissances actuelles sur la notion d'impulsivité, l'auteur propose de faire un point nosographique. Dans une troisième partie, l'auteur présente les différents processus neurobiologiques impliqués dans la genèse du comportement impulsif. Parmi ces nombreuses manifestations, il s'attarde sur la violence affective, et termine par une dernière partie détaillant la prise en charge pharmacologique et sa validité.

Rubrique de classement : Thèse d'exercice D.E.S Psychiatrie

Mots-clés : impulsivité - DSM-5 - cortex préfrontal - striatum - amygdale - sérotonine - dopamine - violence affective - antipsychotiques - ISRS - thymorégulateurs

---

Président de thèse : Professeur Carmen SCHRÖDER

Directeur de thèse : Docteur Jean-Georges ROHMER

Assesseurs : Professeur Pierre VIDAILHET

Adresse de l'auteur : 26 rue de Reims 67000 Strasbourg