UNIVERSITÉ DE LORRAINE

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-theses-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10
http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php
http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm

DOUBLE

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1

2002

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

N° 21.
158960

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Sylvane LYASSE-SANCHEZ

le

23 avril 2002

L'AGRESSIVITE EN CLINIQUE : DE L'ETIOPATHOLOGIE A LA CHIMIOTHERAPIE

Examinateurs de la thèse :

M. Jean-Pierre KAHN Professeur — Président

M. Gérard BARROCHE Professeur
M. Daniel SIBERTIN BLANC Professeur
M. Jean-Luc SENNINGER Docteur — Juges

BIBLIOTHEQUE MEDECINE NANCY 1
D 007 209461 8

UNIVERSITE HENRI POINCARE, NANCY 1
2002

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
N°

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

THESE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement
dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Sylvane LYASSE-SANCHEZ

le

23 avril 2002

L'AGRESSIVITE EN CLINIQUE : DE L'ETIOPATHOLOGIE A LA CHIMIOTHERAPIE

Examinateurs de la thèse :

M. Jean-Pierre KAHN Professeur — Président

M. Gérard BARROCHE Professeur
M. Daniel SIBERTIN BLANC Professeur
M. Jean-Luc SENNINGER Docteur
— Juges

UNIVERSITÉ HENRI POINCARÉ, NANCY 1

FACULTÉ DE MÉDECINE DE NANCY

Président de l'Université : Professeur Claude BURLET

Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Jacques ROLAND

Vice-Doyen de la Faculté de Médecine : Professeur Hervé VESPIGNANI

Assesseurs	
du 1er Cycle :	**Mme le Docteur Chantal KOHLER**
du 2ème Cycle :	**Mr le Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI**
du 3ème Cycle :	**Mr le Professeur Henry COUDANE**
de la Vie Facultaire :	**Mr le Professeur Bruno LEHEUP**

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ – Professeur Jean-Bernard DUREUX
Professeur Georges GRIGNON – Professeur François STREIFF

PROFESSEURS HONORAIRES

Louis PIERQUIN – Etienne LEGAIT – Jean LOCHARD – René HERBEUVAL – Gabriel FAIVRE – Jean-Marie FOLIGUET
Guy RAUBER – Paul SADOUL – Raoul SENAULT – Pierre ARNOULD – Roger BENICHOUX – Marcel RIBON
Jacques LACOSTE – Jean BEUREY – Jean SOMMELET – Pierre HARTEMANN – Emile de LAVERGNE
Augusta TREHEUX – Michel MANCIAUX – Paul GUILLEMIN – Pierre PAYSANT
Jean-Claude BURDIN – Claude CHARDOT – Jean-Bernard DUREUX – Jean DUHEILLE – Jean-Pierre GRILLIAT
Pierre LAMY – François STREIFF – Jean-Marie GILGENKRANTZ – Simone GILGENKRANTZ
Pierre ALEXANDRE – Robert FRISCH – Michel PIERSON – Jacques ROBERT
Gérard DEBRY – Georges GRIGNON – Pierre TRIDON – Michel WAYOFF – François CHERRIER – Oliéro GUERCI
Gilbert PERCEBOIS – Claude PERRIN – Jean PREVOT – Pierre BERNADAC – Jean FLOQUET
Alain GAUCHER – Michel LAXENAIRE – Michel BOULANGE – Michel DUC – Claude HURIET – Pierre LANDES
Alain LARCAN – Gérard VAILLANT – Daniel ANTHOINE – Pierre GAUCHER – René-Jean ROYER
Hubert UFFHOLTZ – Jacques LECLERE – Francine NABET – Jacques BORRELLY
Michel RENARD – Jean-Pierre DESCHAMPS – Pierre NABET

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : *(Anatomie)*
Professeur Jacques ROLAND – Professeur Gilles GROSDIDIER
Professeur Pierre LASCOMBES – Professeur Marc BRAUN

2ème sous-section : *(Cytologie et histologie)*
Professeur Bernard FOLIGUET

3ème sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*
Professeur Adrien DUPREZ – Professeur François PLENAT
Professeur Jean-Michel VIGNAUD – Professeur Eric LABOUYRIE

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Professeur Alain BERTRAND – Professeur Gilles KARCHER – Professeur Pierre-Yves MARIE

2ème sous-section : *(Radiologie et imagerie médicale)*
Professeur Jean-Claude HOEFFEL – Professeur Luc PICARD – Professeur Denis REGENT
Professeur Michel CLAUDON – Professeur Serge BRACARD – Professeur Alain BLUM
Professeur Jacques FELBLINGER

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1ère sous-section : ***(Biochimie et biologie moléculaire)***

Professeur Jean-Pierre NICOLAS

Professeur Jean-Louis GUÉANT – Professeur Jean-Luc OLIVIER

2ème sous-section : ***(Physiologie)***

Professeur Jean-Pierre CRANCE – Professeur Jean-Pierre MALLIE

Professeur François MARCHAL – Professeur Philippe HAOUZI

3ème sous-section : ***(Biologie cellulaire)***

Professeur Claude BURLET

4ème sous-section : ***(Nutrition)***

Professeur Olivier ZIEGLER

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1ère sous-section : ***(Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière)***

Professeur Alain LE FAOU

2ème sous-section : ***(Parasitologie et mycologie)***

Professeur Bernard FORTIER

3ème sous-section : ***(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)***

Professeur Philippe CANTON – Professeur Thierry MAY – Professeur Christian RABAUD

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1ère sous-section : ***(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)***

Professeur Philippe HARTEMANN – Professeur Serge BRIANÇON

Professeur Francis GUILLEMIN – Professeur Denis ZMIROU

2ème sous-section : ***(Médecine et santé au travail)***

Professeur Guy PETIET

3ème sous-section : ***(Médecine légale et droit de la santé)***

Professeur Henry COUDANE

4ème sous-section : ***(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)***

Professeur Bernard LEGRAS – Professeur François KOHLER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1ère sous-section : ***(Hématologie ; transfusion)***

Professeur Christian JANOT – Professeur Thomas LECOMPTE – Professeur Pierre BORDIGONI

Professeur Pierre LEDERLIN – Professeur Jean-François STOLTZ

2ème sous-section : ***(Cancérologie ; radiothérapie)***

Professeur François GUILLEMIN – Professeur Thierry CONROY

Professeur Pierre BEY – Professeur Didier PEIFFERT

3ème sous-section : ***(Immunologie)***

Professeur Gilbert FAURE – Professeur Marie-Christine BENE

4ème sous-section : ***(Génétique)***

Professeur Philippe JONVEAUX – Professeur Bruno LEHEUP

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1ère sous-section : ***(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)***

Professeur Marie-Claire LAXENAIRE – Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Dan LONGROIS

Professeur Hervé BOUAZIZ

2ème sous-section : ***(Réanimation médicale)***

Professeur Henri LAMBERT – Professeur Alain GERARD

Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT

3ème sous-section : ***(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)***

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4ème sous-section : ***(Thérapeutique)***

Professeur François PAILLE – Professeur Gérard GAY – Professeur Faiez ZANNAD

49ème Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP et RÉÉDUCATION

1ère sous-section : ***(Neurologie)***

Professeur Michel WEBER – Professeur Gérard BARROCHE – Professeur Hervé VESPIGNANI
Professeur Xavier DUCROCQ

2ème sous-section : ***(Neurochirurgie)***

Professeur Henri HEPNER – Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE
Professeur Thierry CIVIT

3ème sous-section : ***(Psychiatrie d'adultes)***

Professeur Jean-Pierre KAHN

4ème sous-section : ***(Pédopsychiatrie)***

Professeur Colette VIDAILHET – Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC

5ème sous-section : ***(Médecine physique et de réadaptation)***

Professeur Jean-Marie ANDRE

50ème Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE et CHIRURGIE PLASTIQUE

1ère sous-section : ***(Rhumatologie)***

Professeur Jacques POUREL – Professeur Isabelle VALCKENAERE

2ème sous-section : ***(Chirurgie orthopédique et traumatologique)***

Professeur Daniel SCHMITT – Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE – Professeur Daniel MOLE
Professeur Didier MAINARD

3ème sous-section : ***(Dermato-vénéréologie)***

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeur Annick BARBAUD

4ème sous-section : ***(Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique)***

Professeur François DAP

51ème Section : PATHOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE et VASCULAIRE

1ère sous-section : ***(Pneumologie)***

Professeur Jean-Marie POLU - Professeur Yves MARTINET
Professeur Jean-François CHABOT

2ème sous-section : ***(Cardiologie)***

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE – Professeur Nicolas SADOUL

3ème sous-section : ***(Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)***

Professeur Pierre MATHIEU – Professeur Jean-Pierre VILLEMOT
Professeur Jean-Pierre CARTEAUX – Professeur Loïc MACE

4ème sous-section : ***(Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)***

Professeur Gérard FIEVE

52ème Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF et URINAIRE

1ère sous-section : ***(Gastroentérologie ; hépatologie)***

Professeur Marc-André BIGARD
Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI

2ème sous-section : ***(Chirurgie digestive)***

3ème sous-section : ***(Néphrologie)***

Professeur Michèle KESSLER – Professeur Dominique HESTIN (Mme)

4ème sous-section : ***(Urologie)***

Professeur Philippe MANGIN – Professeur Jacques HUBERT

53ème Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1ère sous-section : ***(Médecine interne)***

Professeur Gilbert THIBAUT – Professeur Francis PENIN
Professeur Denise MONERET-VAUTRIN – Professeur Denis WAHL
Professeur Jean DE KORWIN KROKOWSKI – Professeur Pierre KAMINSKY

2ème sous-section : ***(Chirurgie générale)***

Professeur Patrick BOISSEL – Professeur Laurent BRESLER

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1ère sous-section : ***(Pédiatrie)***

Professeur Paul VERT – Professeur Danièle SOMMELET – Professeur Michel VIDAILHET
Professeur Pierre MONIN – Professeur Jean-Michel HASCOET – Professeur Pascal CHASTAGNER

2ème sous-section : ***(Chirurgie infantile)***

Professeur Michel SCHMITT – Professeur Gilles DAUTEL

3ème sous-section : ***(Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)***

Professeur Michel SCHWEITZER – Professeur Jean-Louis BOUTROY
Professeur Philippe JUDLIN – Professeur Patricia BARBARINO

4ème sous-section : ***(Endocrinologie et maladies métaboliques)***

Professeur Pierre DROUIN – Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN

5ème sous-section : ***(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)***

Professeur Hubert GERARD

55ème Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1ère sous-section : ***(Oto-rhino-laryngologie)***

Professeur Claude SIMON – Professeur Roger JANKOWSKI

2ème sous-section : ***(Ophtalmologie)***

Professeur Antoine RASPILLER – Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD

3ème sous-section : ***(Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)***

Professeur Michel STRICKER – Professeur Jean-François CHASSAGNE

==========

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

27ème section : INFORMATIQUE

Professeur Jean-Pierre MUSSE

64ème Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeur Daniel BURNEL

==========

PROFESSEUR ASSOCIÉ

Épidémiologie, économie de la santé et prévention

Professeur Tan XIAODONG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42ème Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1ère sous-section : ***(Anatomie)***

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Jean-Pascal FYAD

2ème sous-section : ***(Cytologie et histologie)***

Docteur Edouard BARRAT – Docteur Jean-Claude GUEDENET
Docteur Françoise TOUATI – Docteur Chantal KOHLER

3ème sous-section : ***(Anatomie et cytologie pathologiques)***

Docteur Yves GRIGNON – Docteur Béatrice MARIE
Docteur Laurent ANTUNES

43ème Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE
1ère sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*
Docteur Marie-Hélène LAURENS – Docteur Jean-Claude MAYER
Docteur Pierre THOUVENOT – Docteur Jean-Marie ESCANYE – Docteur Amar NAOUN

44ème Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION
1ère sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*
Docteur Xavier HERBEUVAL – Docteur Jean STRACZEK
Docteur Sophie FREMONT – Docteur Isabelle GASTIN – Dr Bernard NAMOUR
2ème sous-section : *(Physiologie)*
Docteur Gérard ETHEVENOT – Docteur Nicole LEMAU de TALANCE – Christian BEYAERT

45ème Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE
1ère sous-section : *(Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)*
Docteur Francine MORY – Docteur Michèle WEBER – Docteur Christine LION
Docteur Michèle DAILLOUX – Docteur Alain LOZNIEWSKI – Docteur Véronique VENARD
2ème sous-section : *(Parasitologie et mycologie)*
Docteur Marie-France BIAVA – Docteur Nelly CONTET-AUDONNEAU

46ème Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ
1ère sous-section : *(Epidémiologie, économie de la santé et prévention)*
Docteur Mickaël KRAMER

47ème Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE
1ère sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*
Docteur Jean-Claude HUMBERT – Docteur François SCHOONEMAN
3ème sous-section : *(Immunologie)*
Docteur Marie-Nathalie SARDA
4ème sous-section : *(Génétique)*
Docteur Christophe PHILIPPE

48ème Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE
1ère sous-section : *(Anesthésiologie et réanimation chirurgicale)*
Docteur Jacqueline HELMER – Docteur Gérard AUDIBERT
3ème sous-section : *(Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)*
Docteur Françoise LAPICQUE – Docteur Marie-José ROYER-MORROT
Docteur Damien LOEUILLE

54ème Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION
5ème sous-section : *(Biologie et médecine du développement et de la reproduction)*
Docteur Jean-Louis CORDONNIER

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

19ème section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE
Madame Michèle BAUMANN

32ème section : CHIMIE ORGANIQUE, MINÉRALE, INDUSTRIELLE
Monsieur Jean-Claude RAFT

40ème section : SCIENCES DU MÉDICAMENT
Monsieur Jean-Yves JOUZEAU

60ème section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE ET GÉNIE CIVILE
Monsieur Alain DURAND

64ème section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE
Madame Marie-Odile PERRIN – Mademoiselle Marie-Claire LANHERS

65ème section : BIOLOGIE CELLULAIRE
Mademoiselle Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY – Madame Anne GERARD
Madame Ketsia HESS – Monsieur Pierre TANKOSIC – Monsieur Hervé MEMBRE

67ème section : BIOLOGIE DES POPULATIONS ET ÉCOLOGIE
Madame Nadine MUSSE

68ème section : BIOLOGIE DES ORGANISMES
Madame Tao XU-JIANG

==========

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS
Médecine Générale
Docteur Alain AUBREGE
Docteur Louis FRANCO

==========

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Georges GRIGNON – Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel BOULANGE – Professeur Alain LARCAN – Professeur Michel DUC
Professeur Michel WAYOFF – Professeur Daniel ANTHOINE – Professeur Claude HURIET
Professeur Hubert UFFHOLTZ – Professeur René-Jean ROYER
Professeur Pierre GAUCHER – Professeur Claude CHARDOT

==========

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Norman SHUMWAY (1972)
Université de Stanford, Californie (U.S.A)
Professeur Paul MICHIELSEN (1979)
Université Catholique, Louvain (Belgique)
Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeur Mamish Nisbet MUNRO (1982)
Massachusetts Institute of Technology (U.S.A)
Professeur Mildred T. STAHLMAN (1982)
Wanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Harry J. BUNCKE (1989)
Université de Californie, San Francisco (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würtzburg (R.F.A)
Professeur Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Centre Universitaire de Formation et de Perfectionnement des Professionnels de Santé d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)

A notre Maître et président de thèse,
Monsieur le professeur KAHN,
Professeur de psychiatrie d'adulte

Vous nous faites l'honneur d'accepter de présider ce jury et de juger notre travail.
Nous avons pu apprécier au cours de notre formation spécialisée vos qualités pédagogiques et votre rigueur. Vous avez su nous intéresser à la psychopharmacologie.
Nous vous remercions de la confiance que vous nous accordez.
Veuillez trouver dans ce travail l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et juge,
Monsieur le professeur BARROCHE,
Professeur de neurologie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.
Lors de notre première année de spécialisation, nous avons apprécié vos qualités pédagogiques. Vous avez su nous intéresser à la neuropsychologie.
Recevez par ce travail l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et juge,
Monsieur le professeur SIBERTIN BLANC,
Professeur de pédopsychiatrie

Nous vous remercions d'avoir accepté de juger ce travail.
Vous avez su nous intéresser à la psychanalyse des enfants au cours de notre formation spécialisée.
Nous avons pu apprécier votre empathie lors de votre enseignement.
Recevez par ce travail l'expression de notre profond respect.

A notre Maître et juge,
Monsieur le Docteur SENNINGER
Docteur en psychiatrie

Nous sommes très sensible à la confiance que vous nous avez témoignée en nous proposant ce travail.
Au cours de ces années passées dans votre service, nous avons su apprécier vos encouragements, vos conseils, votre disponibilité et votre enseignement.
Vous nous avez toujours soutenue malgré notre difficulté à mener ce travail à bien.
Veuillez trouver dans sa réalisation l'expression de notre plus grand respect et de notre sincère estime.

A mon mari

A mes parents

A José

A Nane

A Philippe et Yvette

A mes beaux parents

Ils savent, tous, ce que je leur dois.

A Emmanuelle, Claudia, Fabrice et Anne-Sophie pour leur soutien et la part prise à la constitution de la bibliographie

A Annick, Maroun, Marta, Majka, pour leurs encouragements

A Andrée, Daniel et Raymond pour leur aide précieuse dans la traduction des articles en allemand

A F. Gandelin, P. Weniger, C. Wenner, O. Chalvignac, J-C. Brice, S. Garber et M-C. Louis pour leur apport conséquent à la bibliographie

A tout le personnel de la BIUM pour sa compétence et sa patience

A D. Privet qui avec des moyens très limités a pu me fournir des articles « introuvables »

SERMENT

"Au moment d'être admise à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admise dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçue à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonorée et méprisée si j'y manque".

Table des matières

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

INTRODUCTION 28

I. APPROCHE ETIOPATHOLOGIQUE 29

A. THEORIES UNIVOQUES 29

1. Dimension éthologique de l'agressivité *29*

a. L'instinct 29

b. A quoi l'agression sert-elle ? 30

c. Dépassement du but 31

d. Mécanismes de régulation 31

e. Chez l'homme 33

2. Dimension sociologique *35*

3. Dimension comportementaliste *37*

4. Dimension psychanalytique *40*

a. Adler 40

b. Freud 43

c. Klein 48

d. Winnicott 52

e. Bergeret 53

5. Approche neurobiologique *54*

a. Rappel anatomique des principaux circuits impliqués dans le contrôle de l'agressivité 54

b. Niveaux d'organisation 57

c. Expériences animales 60

d. Chez l'homme 67

6. Approche génétique *76*

a. Etudes biologiques 76

b. Etudes de cohortes 77

c. Synthèse 83

B. APPROCHE ECLECTIQUE – SYNTHESE 84

1. Le modèle de Laborit *84*

2. L'approche de Karli *87*

3. Synthèse *88*

II. CLASSES MEDICAMENTEUSES **89**

A. NEUROLEPTIQUES 89

1. Tiapride *89*

a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs 89

b. Posologie 89

c. Effets indésirables 90

d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses 90

e. Principales indications et résultats selon les études publiées 90

2. Neuroleptiques classiques *98*

a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs 98

b. Posologie 98

c. Effets indésirables 98
d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses 99
e. Principales indications et résultats selon les études publiées 99
3. Clozapine *106*
a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs 106
b. Posologie 106
c. Effets indésirables 106
d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses 107
e. Principales indications et résultats selon les études publiées 108
4. Rispéridone *118*
a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs 118
b. Posologie 118
c. Effets indésirables : 118
d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses 119
e. Principales indications et résultats selon les études publiées 119
5. Olanzapine *128*
B. THYMORÉGULATEURS 130
1. Carbamazépine *130*
a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs 130
b. Posologie 130
c. Effets indésirables 130
d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses 131
e. Principales indications et résultats selon les études publiées 132
2. Divalproex, valproate, valpromide *148*
a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs 148
b. Posologie 148
c. Effets indésirables 148
d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses 149
e. Principales indications et résultats selon les études publiées 149
3. Lithium *158*
a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs 158
b. Posologie 158
c. Effets indésirables 159
d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses 159
e. Principales indications et résultats selon les études publiées 159
C. ANXIOLYTIQUES 172
1. Benzodiazépines *172*
a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs 172
b. Posologie 172
c. Effets indésirables 172
d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses 172
e. Principales indications et résultats selon les études publiées 173
2. Buspirone *178*
a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs 178
b. Posologie 178
c. Effets indésirables, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses 178

d. Principales indications et résultats selon les études publiées 178
D. ANTIDEPRESSEURS SEROTONINERGIQUES 184
1. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs *184*
2. Posologie *184*
3. Effets indésirables : *184*
4. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses *185*
5. Principales indications et résultats selon les études publiées *185*
E. B-BLOQUANTS 194
1. Propranolol *194*
a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs 194
b. Posologie 194
c. Effets indésirables 194
d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses 195
e. Principales indications et résultats selon les études publiées 195
2. Nadolol *196*
3. Pindolol : *196*
4. Métoprolol *196*
F. TRAITEMENTS HORMONAUX 210
1. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs *210*
2. Posologie *210*
3. Effets indésirables *210*
4. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses *211*
5. Principales indications et résultats selon les études publiées *211*
G. AUTRES MOLECULES 214
III. SCHEMAS THERAPEUTIQUES DANS LES GRANDS SYNDROMES PSYCHIATRIQUES 220
A. PSYCHOSES SCHIZOPHRENIQUES 220
1. Clinique de l'agressivité *220*
2. Publications et schémas thérapeutiques *220*
B. TROUBLES BIPOLAIRES 222
1. Clinique de l'agressivité *222*
2. Publications et schémas thérapeutiques *222*
C. TROUBLES DE LA PERSONNALITE 223
1. Clinique de l'agressivité *223*
2. Publications et schémas thérapeutiques *223*
D. AUTISME, TROUBLES DU DEVELOPPEMENT 225
1. Clinique de l'agressivité *225*
2. Publications et schémas thérapeutiques *225*
E. RETARD MENTAL 226
1. Clinique de l'agressivité *226*
2. Publications et schémas thérapeutiques *226*
F. PATHOLOGIE CEREBRALE ORGANIQUE (HORS DEMENCE SENILE) 227
1. Clinique de l'agressivité *227*

2. Publications et schémas thérapeutiques *227*
G. TOXICOMANIES 228
1. Clinique de l'agressivité *228*
2. Publications et schémas thérapeutiques *228*
H. CAS PARTICULIER DES AGES EXTREMES DE LA VIE 229
1. Clinique de l'agressivité *229*
2. Publications et schémas thérapeutiques *229*
a. Chez l'enfant (446,447,448) 229
b. Chez le sujet dément 231
CONCLUSION **232**
ANNEXE **235**
ECHELLES DE MESURES UTILISEES DANS LES ETUDES PRECITEES **235**
BPRS 235
OAS 236
BEHAV-AD 237
SDAS 238
GAF 242
PANSS 243
NOSIE 244
ECHELLE DE SIMPSON ANGUS 245
CGI 245
CPRS 246
QUESTIONNAIRE DE CONNERS POUR LES PARENTS ET ENSEIGNANTS 248
IMPS 250
BIBLIOGRAPHIE **251**

SCD-UHP - NANCY
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

Table des figures et tableaux

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

Figures

Figure 1: Les structures cérébrales impliquées dans le contrôle de l'agressivité 54
Figure 2: Les noyaux hypothalamiques (32) 55
Figure 3 : Les projections de la formation réticulée (32) 56
Figure 4 : Systématisation des relations des structures impliquées dans le contrôle de l'agressivité 59
Figure 5: Agressivité de sujets adoptés (avec et sans antécédents familiaux de sociopathie) en fonction des difficultés dans leur famille adoptive 81
Figure 6: Variables génétiques et environnementales combinées intervenant sur l'impulsivité et les comportements agressifs 82
Figure 7:Transmission intergénérationnelle des troubles du comportement agressifs 83
Figure 8: Schématisation fonctionnelle du système nerveux (121) 84

Tableaux

Tableau 1 : Récapitulatif des résultats de manipulation des principaux neurotransmetteurs impliqués dans la médiation des comportements agressifs 60
Tableau 2 : Récapitulatif des résultats d'expériences de lésions ou de stimulation des principales structures mises en jeu dans la régulation des comportements agressifs (0,47,54,76,23,89,66,48,31) 61
Tableau 3 : Récapitulatif des différentes structures impliquées dans la genèse ou l'inhibition des différents types de modèles de comportements agressifs 62
Tableau 4: Efficacité de différentes molécules dans les modèles d'impulsivité (98,323) 66
Tableau 5Efficacité de ces molécules dans les modèles de comportement agressifs (25,56,70,71,72,73) 66
Tableau 6 : Résultats des études de traitement chirurgical des comportements violents 72
Tableau 7: Variations comparées de l'activité de différentes zones cérébrales chez des sujets agressifs ou non 75
Tableau 8: Corrélations intra classes de MES, MEE, DES et DEE, d'après Coccaro (518) 79
Tableau 9:Influences génétiques et environnementales sur les comportements agressifs 81

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

Introduction

Le titre de ce travail peut paraître présomptueux, provocateur, ou pire peut évoquer une publicité mensongère. Il ne s'agit cependant pour nous ni de trouver une étiologie à l'agressivité -l'enjeu politique est trop important pour faire de tâtonnements biologiques des vérités immuables- ni de proposer une panacée qui lui serait opposable en toute circonstance. Nous ne résoudrons pas non plus l'insoluble problème de la frontière entre violence pathologique et délinquance, limite mouvante au gré des volontés politiques et des lois sur les libertés individuelles. Nous nous limiterons ainsi à l'agressivité et la violence observées dans les grandes pathologies psychiatriques. Enfin, nous n'aborderons pas l'approche psychothérapique des patients agressifs, sujet fondamental mais trop vaste pour être traité dans ce travail.

Nous nous contenterons de proposer dans une première partie une synthèse des principaux courants de pensée analysant le mécanisme de déclenchement de la violence. Nous aborderons ainsi les théories éthologiques, sociologiques, comportementalistes et psychanalytiques. Nous ferons ensuite le point sur les connaissances neurobiologiques et génétiques actuelles avant de proposer une synthèse de ces modèles à travers l'approche « bio-psycho-sociale » de Laborit et l'analyse éclectique de Karli.

Dans une deuxième partie, nous effectuerons une revue de la littérature des différentes chimiothérapies proposées, ainsi qu'un résumé de leur mécanisme d'action et de leurs limitations d'emploi dans le traitement des troubles du comportement agressifs.

Enfin, dans une dernière partie, nous proposerons des schémas thérapeutiques dans les grands syndromes psychiatriques (schémas les plus rationnels en fonction des études citées précédemment.

I. Approche étiopathologique

SCD-UHP - NANCY 1 BIBLIOTHÈQUE MÉDECINE

A. Théories univoques

1. Dimension éthologique de l'agressivité

L'éthologie comparative définie en 1951 par Tinbergen comme « la science objective du comportement » est née des observations de terrain des zoologistes du siècle précédent. C'est à Lorenz que revient le mérite d'avoir tenté d'appliquer les principes de l'analyse éthologique au comportement de l 'homme. Dans son ouvrage consacré à « *l'histoire naturelle de l'agression* » paru en 1963 (1), il essaye, par de nombreux exemples empruntés à la vie en communauté des animaux, d'approcher les causes, les mécanismes régulateurs éventuels et les conséquences de l'agressivité.

a. L'instinct

Les philosophes voyaient l'instinct comme une « impulsion interne » propre à celui chez qui il se manifestait ; les vitalistes, eux, l'entendaient comme une force vitale transcendant la biologie.
Pour les éthologues, l'instinct est un « mouvement endogène » destiné à favoriser la conservation de l'espèce. Les « *mouvements instinctifs* » sont des actes spécifiques déterminés par des stimuli que l'animal découvre lors des comportements d'exploration. Ces « *coordinations héréditaires* » sont pour Lorenz « *immuables quant à leur forme* » (2) et responsables de leur propre comportement d'appétence: « *...tout véritable mouvement instinctif auquel on refuse la possibilité d'une abréaction,[...] peut avoir pour effet de mettre l'animal tout entier dans un état d'agitation et de le faire rechercher les stimuli aptes à le déclencher.* »(1). Leur exécution dépasse souvent les capacités intellectuelles de l'animal (3).De même, lorsque les stimuli nécessaires à la production d'un mouvement instinctif se raréfient, une sorte de « *compensation* » se produit avec l'abaissement du seuil de déclenchement de ce mouvement, ce qui est très bien exprimé par le proverbe : « Faute de grives, on mange des merles. ».
Ceci a une importance capitale lors de l'étude des phénomènes de déclenchement de l'agression, car pour Lorenz, « *il n'existe pas beaucoup de modes de comportement instinctif où l'abaissement du seuil et la conduite d'appétence soient plus frappantes que, précisément, l'agression intra espèce.* »(1).

b. A quoi l'agression sert-elle ?

Toutes les sociétés animales qui connaissent les liens personnels et l'amitié ont une agressivité intraspécifique très développée et pour LORENZ, « *il n'y a pas d'amour sans agression* »(1). Au-delà de cette constatation et grâce à quelques observations zoologiques de l'éthologue viennois nous pouvons tenter de définir l'intérêt de l'agression pour la survie de l'espèce.

Réglons tout d'abord la question de l'agression interspécifique : il apparaît tout à fait évident que la survie d'une espèce prédatrice est intimement liée à l'agression dont elle fait montre à l'encontre de son gibier, mais qu'en est-il de la proie ?
Un animal fût-il « *petit et sans armes* » peut nuire considérablement à son agresseur potentiel. Ce type d'agression, appelé « *mobing* » (= guerre de harcèlement) peut voir le chat fuir devant les oiseaux, le renard devant les oies ou le léopard devant des zèbres…
La troisième catégorie de comportement violent interspécifique est dénommée par HEDIGER « *réaction critique* ». Sa fonction pour la survie de l'espèce est aussi très claire : il s'agit de la réaction dite du « *rat acculé* », où la proie, ne pouvant fuir devant son prédateur, déploie une énergie de combat insoupçonnée.
De par leur évolution parallèle, l'agression primaire et l'agression défensive permettent une sorte de régulation du nombre de prédateurs et du nombre de proies. Ainsi « *Jamais cette espèce de combat entre celui qui mange et celui qui est mangé ne finit par l'extermination de la proie par l'animal chasseur. Il s'établit toujours un état d'équilibre parfaitement supportable pour chacun d'eux considéré en tant qu'espèce.* »(1).

L'agression intraspécifique qui pour Lorenz est « *l'agression au sens étroit du mot* » a la même fonction de préserver l'espèce, malgré le caractère moins évident de cette assertion. Ainsi rappelons que « *si grâce à une légère variation héréditaire, peut-être fortuite, un organe s'améliore ne serait-ce qu'à peine et acquiert plus d'efficacité, le porteur de ce caractère ainsi que ses descendants deviennent des concurrents imbattables pour tous leurs congénères moins bien dotés, de sorte que ceux-ci disparaissent tôt ou tard de la terre. Ce phénomène très répandu est appelé sélection naturelle.* »(1) (Cette sélection naturelle n'est bien entendu profitable à l'espèce que lorsqu'elle représente une adaptation au milieu extérieur de cette même espèce ; dans le cas contraire, elle peut s'avérer extrêmement dangereuse).
Ainsi, la supériorité lors des combats d'un mâle sur un autre permet de sélectionner le meilleur père et la meilleure mère pour les petits du clan, de désigner le « *défenseur combatif* » de la communauté et de réaliser au mieux la répartition des territoires disponibles en êtres vivants

semblables. Si les combats de ce type peuvent être dramatiques c'est que l'enjeu pour l'espèce est capital.

La désignation dans les sociétés animales d'individus plus ou moins agressifs a aussi permis l'instauration d'une hiérarchie, l'évitement de certains combats (lorsque le plus faible se soumet au plus fort) et une certaine « *cohésion sociale* ».

c. Dépassement du but

Les nécessités de la domination intraspécifique s'exercent dans de rares cas au détriment de la survie de l'espèce. Plus la ramure d'un cerf est imposante, plus il vaincra facilement ses rivaux. Plus les rémiges du coq argus sont volumineuses et colorées, plus la poule faisane sera attirée par ce mâle. Mais dans les deux cas, ces animaux encombrés par leurs attributs ne pourront ni courir rapidement ni s'envoler devant leur prédateur.

Ces caractères qui permettent dans le premier cas la victoire du combat inter mâles et dans le deuxième l'élection par une femelle conduisent ces deux espèces à des impasses évolutives, condamnées qu'elles sont à voir se majorer de génération en génération le caractère qui les perdra. L'évolution des espèces, loin de les rendre plus résistantes développe alors leurs propres germes de destruction. Nous verrons plus loin que l'homme n'est pas l'animal le plus protégé de ce crucial problème.

d. Mécanismes de régulation

Il existe dans le règne animal de nombreux comportements apparemment spontanés et sans justification qui sont nés de l'évitement du passage à l'acte agressif. L'évolution a su trouver divers moyens pour faire l'économie de combats intraspécifiques trop répétés sans pour autant perdre le bénéfice de telles luttes.

La réorientation : Il s'agit pour Lorenz de « *l'échappatoire la plus ingénieuse que l'évolution ait inventée pour diriger l'agression vers des voies inoffensives* »(1). Elle permet l'abréaction du mouvement instinctif.

La ritualisation : Il s'agit de la transformation des mouvements de charge débutant le combat en une sorte de « parade » ou simplement de petits mouvements stéréotypés dont la production peut devenir totalement indépendante de la présence de l'ennemi. Elle sert à canaliser l'agression dans des voies non nocives pour la survie de l'espèce.

L'inhibition : Ce mécanisme est de loin le plus intéressant pour notre travail car nous verrons lors de l'étude des phénomènes biochimiques impliqués dans la genèse de l'agression

que l'hypothèse d'un défaut d'inhibition de la neurotransmission cérébrale est une des pistes d'explication de la violence pathologique.
Citons seulement quelques observations animales d'inhibition de l'agression des petits et des femelles de l'espèce (4,1).

La protection des dindonneaux par leur mère n'est pas quelque chose allant forcément de soi. Une dinde qui couve pour la première fois attaque en effet tous les objets bougeant à proximité de son nid, notamment ceux dont la texture est pelucheuse. Ainsi son propre rejeton est une cible potentielle s'il ne parvient à se faire reconnaître d'elle en piaillant. Une dinde accueillera un putois, un hamster ou une marionnette s'ils sont «légitimés» par un fond sonore de « pleurs » de poussin enregistrés. A contrario, une dinde rendue sourde tuera un à un ses petits dès l'éclosion de l'œuf. Cette expérience menée de façon très codifiée se trouve confirmée par des observations d'éleveurs.
Chez les bihoreaux, les chiens et les loups, il semble que ce soient des caractères propres à la jeunesse de l'individu qui le protègent de l'agressivité de ses congénères. Plus l'animal est capable de tuer des individus proches de sa propre taille, plus les inhibitions anti-meurtre doivent être puissantes.

Concernant l'inhibition de l'agression des femelles par les mâles, nous pouvons citer les bouvreuils, les chiens ou les loups pour lesquels d'après Lorenz cette inhibition est beaucoup plus forte que chez l'homme! Chez une espèce aussi primitive que le lézard vert on observe les mêmes faits. Le comportement agressif d'un mâle vis à vis d'un congénère est déclenché par la couleur bleue de la gorge du rival. Or une expérience simple consiste à peindre la gorge d'une femelle de cette même couleur; son «mari» commence alors par l'attaquer violemment. Non seulement il cesse rapidement son agression grâce à une inhibition olfactive, mais la mise en présence ultérieure avec de vrais mâles le conduit à ne plus produire d'attaques directes «à vue» Ceci fait dire à Lorenz -est-ce de l'anthropomorphisme?– que le «*lézard chevaleresque*» s'était vu «*peiné à l'idée d'avoir failli mordre une dame*» (1).

Ces mécanismes de protection du sexe dit faible s'observent à l'identique lorsque ce sont les mâles qui sont dominés. Chez les mantides, la femelle pourra se délecter de la partie céphalique de son partenaire pendant qu'il «*s'adonne à la grande œuvre de la fécondation*» mais respectera toujours les parties nécessaires à l'accomplissement de cette tâche tant qu'elle n'est pas terminée.

e. Chez l'homme

Lorenz s'avère extrêmement pessimiste quant à l'évolution de l'agression chez l'homme, animal qui lui paraît «*tout particulièrement exposé aux dangers de la sélection intraspécifique*»(1).
L'homme a dompté les éléments qui mettaient perpétuellement sa vie en péril, il a appris à lutter contre les espèces animales qui le menaçaient. Alors, comme les cichlides de l'aquarium de LORENZ qui en sont réduits au meurtre de leur conjoint lorsqu'on leur enlève tout autre adversaire, les hommes ne peuvent plus que s'exercer à se battre entre eux . C'est un exemple de cas où l'évolution produit des résultats dits non adaptatifs car la sélection n'a plus rien à voir avec l'environnement extraspécifique.
La modification des conditions d'existence des hommes a vu constamment diminuer les distances interindividuelles, restreignant ainsi le territoire de chacun, et provoquant la fatigue des réactions sociales.

Parallèlement à ce rapprochement croissant des individus se sont opérés de grands progrès (techniquement parlant) dans les possibilités d'attaquer l'adversaire. Si nous avons vu que la nature a pourvu les grands prédateurs de puissantes inhibitions anti-meurtre, il n'en est pas de même pour l'homme chez qui elles étaient superflues initialement. Notre ancêtre, de toute façon, ne disposait pas de la possibilité de tuer rapidement sa victime et cette dernière avait le temps de négocier sa grâce ou de s'enfuir. Ainsi, « *aucun homme normal n'irait jamais à la chasse aux lapins pour son plaisir, s'il devait tuer le gibier avec ses dents et ses ongles et atteignait ainsi à la réalisation émotionnelle complète de ce qu'il fait en réalité. Le même principe s'applique, dans une mesure encore plus grande, à l'usage des armes modernes commandées à distance. L'homme qui appuie sur le bouton est complètement protégé contre les conséquences perceptibles de son acte; il ne peut ni les voir ni les entendre. Donc il peut agir impunément, même s'il est doué d'imagination. Ceci seulement peut expliquer que des gens, pas plus méchants que d'autres et qui ne donneraient même pas une gifle à un enfant peu sage, se sont montrés parfaitement capables de lancer des fusées contre des villes en sommeil ou de les arroser de bombes au napalm, livrant ainsi des centaines ou des milliers d'enfants à une mort horrible dans les flammes.*»(1).

Le fait pour l'homme de produire de tels comportements agressifs serait dans de nombreux cas un «dérapage», conséquence de l'extrême proximité de la moindre arme dangereuse.«*...en principe, je ne désire rosser que des types qui méritent bien une telle humiliation, je ne peux pas condamner entièrement les instincts qui m'y poussent. Admettons cependant qu'une légère déviation des conditions naturelles -la coïncidence par exemple qui met au moment critique un*

couteau dans la main de quelqu'un- peut facilement transformer la correction prévue en homicide.»(1).

Nous avons vu que tout mouvement instinctif doit bénéficier d'une possibilité d'abréaction. Or une fois de plus l'évolution de l'homme s'avère désadaptative de ce phénomène. Les communautés modernes n'offrent en effet aucun exutoire à l'agression, aucune issue légitime au comportement agressif. Tous les hommes deviennent ainsi des « *psychopathes* » car chacun «*souffre de la nécessité de s'imposer un contrôle pour le bien de la communauté*»(1). Certains réussissent dans cette tâche, d'autres n'arrivent pas à compenser leurs besoins non satisfaits, ce sont alors les psychopathes identifiés comme tels.

Le dernier écueil que seul l'homme rencontre dans le contrôle de son agressivité serait «*l'enthousiasme militant*»(1) véritable pulsion autonome née de notre capacité à penser. Dans le meilleur des cas cette énergie est investie dans l'art, la science ou tout autre grand projet de l'humanité. Lorsque cet enthousiasme, suite à un quelconque conditionnement, sert à faire la guerre et à justifier un comportement barbare par une prétendue noble cause, alors l'humanité peut s'autodétruire au nom de ces mêmes principes moraux que les philosophes pensaient protecteurs. C'est ce dernier phénomène qui limite l'extension des conclusions des observations animales à l'homme car pour l'éthologue viennois «*Aucune de nos pulsions ne peut jamais produire des effets aussi dévastateurs que l'enthousiasme militant non jugulé lorsqu'il a contaminé la grande masse et qu'il domine toute autre considération, en raison de son étroitesse de vue et de ses prétentions de noblesse.*»(1).

2. Dimension sociologique

Il est difficile de réaliser une synthèse des différents courants de pensée sociologiques tant ils sont variés et contradictoires dans leur approche théorique et leur analyse de la violence et de l'agressivité.

Michaud (5) différencie 3 types de théorisation, fonctionnaliste, systémique et marxiste.

La première, défendue notamment par Burgess, repose sur la constatation que le développement des groupes leur confère un fonctionnement de plus en plus sécurisé et une stabilité de plus en plus importante, avec comme contrepartie une capacité d'adaptation à l'environnement de plus en plus faible. La fonction des guerres et des conflits est d'entraîner la perte de cette différenciation des groupes, permettant en quelque sorte de nouveaux développements et donc de nouvelles adaptations et, à terme, une coexistence des groupes en conflit.

La théorie systémique, elle, voit la violence comme marquant le dépassement des capacités d'adaptation d'un système de variables à son environnement.

La théorie marxiste, enfin, considère que les transformations sociales inévitables passent nécessairement par la violence.

Parallèlement à ces théories, l'analyse des phénomènes de violence donne des résultats très variables.

Les études empiriques, qu'il s'agisse d'études de larges cohortes ou d'études microsociologiques, aboutissent à des chiffres interprétés parfois très diversement selon les variables prises en compte.

Deux publications récentes en France donnent des mêmes chiffres une interprétation radicalement opposée et concluent pour l'une -celle de Bauer (6)- à une augmentation récente significative des actes de violence dans la société, pour l'autre –celle de Muchielli (7)- à une manipulation des données tendant à favoriser le développement d'une idéologie sécuritaire. Muchielli soulignant au passage que Bauer est le président directeur général d'une société privée de sécurité…

Aux Etats-Unis, les études concluant à des taux de délinquance extrêmement différents en fonction de l'origine raciale des sujets ont été battues en brèche par l'analyse multivariable des données.

En effet, si on fait intervenir parallèlement le niveau socioéconomique des individus, on s'aperçoit que pour un même niveau, les différences d'une race à l'autre sont beaucoup moins importantes (8). Il faudrait ensuite s'interroger sur ce qui conditionne le niveau social, mais c'est un débat infini très loin de l'objet de ce travail.

Deux cas cités par Karli (9) sont en faveur d'une intervention du milieu social dans la genèse des comportements violents. A l'est du Groenland, le peuple ammassalimiut, victime d'une manière concomitante d'une « *acculturation accélérée* », d'une déstructuration sociale et de la disparition de facteurs traditionnels de régulation a vu croître de manière importante les comportements agressifs en son sein. Au Venezuela, la société peu hiérarchisée des Yanomami, sans institutions d'autorité voit dans la violence le seul instrument de « contrôle social ».

Enfin, l'interprétation que l'environnement social donne de la violence peut jouer un rôle de renforcement positif qui favorisera sa répétition. Un acte terroriste, destiné à voir triompher une idéologie, qualifié de compréhensible par un nombre même petit d'observateurs sera ainsi encouragé et se reproduira.

D'autres facteurs démographiques prédisposeraient à la violence : le sexe masculin, la consommation d'alcool ou de toxiques et surtout les antécédents de violence.

Concernant la maladie mentale, elle semble être un facteur prédisposant mais les études ont toutes une méthodologie discutée. Elles se heurtent à deux biais d'analyse : le principal est que les malades psychiatriques sont plus susceptibles d'être arrêtés que les sujets dits sains, le deuxième que les milieux carcéraux sont susceptibles de favoriser le développement de troubles psychiques chez des sujets antérieurement sains (10,11,12). Par ailleurs, il existe des approches méthodologiques multiples et on observe des résultats très différents et impossibles à comparer d'une étude à l'autre.

Au total, le déterminisme sociologique des comportements violents ne fait aucun doute. La multiplicité des facteurs intriqués dans cette relation de causalité rend cependant toute étude précise impossible et peut tout au plus offrir quelques éléments de réflexion. Enfin, toute tentative de conclusion définitive quant aux raisons sociologiques de la violence s'apparenterait inévitablement à une idéologie politique.

3. Dimension comportementaliste

Dès 1873, Wilhelm Wundt publie un ouvrage intitulé « *Psychologie physiologique* » et six ans plus tard, fonde le premier laboratoire de psychologie expérimentale. Il marque le début d'une nouvelle approche en psychologie, basée sur l'expérimentation qu'il ne conçoit cependant que basée sur l'introspection.

Quelques années plus tard, le physiologiste russe Ivan Pavlov découvre ce que l'on nomme aujourd'hui le « *conditionnement classique* » chez l'animal. Il remarque tout d'abord que les chiens salivent lorsqu'on leur apporte de la nourriture. De manière systématique, il associe ensuite à la présentation de la viande le tintement d'une cloche, qui ne modifie pas le comportement des animaux. Il constate alors que les chiens une fois habitués, « *conditionnés* » à être nourris après avoir entendu le son de la cloche salivent dès l'audition de ce bruit, même en l'absence de nourriture. Il a créé chez ces animaux un réflexe conditionné. Ces chiens, par l'apprentissage, ont mémorisé une association entre la présentation de nourriture et le bruit de la cloche. Ainsi l'un ou l'autre des stimulus provoque une salivation même si cette réaction n'est physiologiquement adaptée que dans le premier cas (13).

A la suite de ces expériences, le courant behavioriste va plus loin : rejetant l'idée d'introspection de Wundt, il défend l'idée d'un apprentissage des comportements, sortes de réactions à un conditionnement réalisé par l'environnement. En 1913, Watson publie un article dans la « *Psychological review* » qui sera considéré comme l'élément fondateur de ce nouveau courant. En 1925, il affirme dans son ouvrage intitulé « *Behaviorism* » : « *Pourquoi ne pas faire de ce que nous pouvons observer le champ réel de la psychologie ? Limitons-nous aux choses qui peuvent être observées et formulons des lois concernant uniquement ces choses.* ». Le corollaire de cette affirmation est la réfutation catégorique de notions telles que l'âme, la conscience ou l'esprit. Tout comportement est suscité par un stimulus, c'est le classique schéma S-R (13). Il existe trois grands types de réponses à un stimulus émotionnel, celles liées à la peur, celles appartenant à la colère et celles du registre de l'amour.

Le plus obtus défenseur de cette théorie est sans doute Skinner. S'en tenant strictement au schéma précédent, il propose d'établir une théorie unifiée des comportements à partir d'un nombre limité de lois. Il décrit ainsi trois types de comportement résultants de l'action de l'environnement :

-la relation Stimulus – Réaction innée

-la relation Stimulus – Réaction acquise (résultat d'un conditionnement classique)

-une relation dite de conditionnement opérant où se produit une opération de renforcement : la réaction génère un nouveau stimulus de la part de l'environnement qui vient conditionner la réponse ultérieure au stimulus initial. Une réaction suivie par une récompense sera renforcée de façon positive, une réaction suivie par une punition sera renforcée négativement.

Les théories behavioristes pures se sont rapidement vues contestées. Le refus des behavioristes « orthodoxes » de prendre en compte ce qui n'était pas observable a rapidement rendu leurs postulats insuffisants pour théoriser les comportements humains même en expérimentation.
Tolmann a développé l'idée que l'apprentissage modifiait les connaissances et pas seulement les comportements, introduisant alors une notion plus cognitiviste et élargissant le champ d'application de ces théories. Il publie en 1932 « *Le comportement intentionnel des animaux et des hommes* » et reconnaît l'existence de processus mentaux déterminant les comportements ainsi que la place importante occupée par le désir d'atteindre un but. La relation S-R est alors enrichie de variables, jouant un rôle à des degrés divers dans la modulation du comportement.
les variables indépendantes (VI) sont fonctionnellement reliées aux variables intermédiaires (VM), dont le comportement (VD) est lui-même fonction. Manipuler les VI revient à modifier les fonctions qui les relient aux VM et à induire un type VD. Tolman distingue quatre types de VI — les variables individuelles (âge, hérédité...), les variables de maintenance (privation et type de nourriture), les variables historiques (expérience) et les variables de situation (stimuli) — et trois types de VM — les besoins (exigences, appétits), les mobiles (hypothèses, biais) et l'espace de comportement (capacités, valences).

Dans le domaine plus précis de l'étude de l'agressivité, l'approche behavioriste a donné naissance en 1939 à la théorie Frustration - Agression de Miller et Dollard . La frustration se définit comme l'empêchement pour le sujet d'atteindre le but qu'il s'est fixé. Les motivations humaines sont divisées en des motivations primaires, innées et des motivations secondaires, résultat de la mise en jeu de conditionnements partiellement sociaux. Dans l'analyse de la criminalité intervient aussi la crainte de la punition.
Ainsi, une forte frustration ne se traduira pas par un comportement agressif si la peur du châtiment est forte. Inversement, en l'absence de crainte d'une punition, même une frustration de faible intensité pourra déboucher sur un passage à l'acte agressif grave. En cas d'impossibilité de diriger l'agression sur l'agent de la frustration, si par exemple la crainte de la punition est trop forte, il peut y avoir déplacement de l'agression sur un substitut, voire sur le sujet lui-même. Diverses expériences rapportées par Moser (14) de mesure de l'agressivité de sujets sains après avoir été soumis à des frustrations ne confirment cependant pas cette théorie.

Green constitue par exemple quatre groupes de sujets travaillant sur un puzzle. Le premier recevait un puzzle insoluble, le deuxième était empêché de le réaliser dans les délais impartis par un individu perturbateur, le troisième résolvait le puzzle mais se faisait ensuite insulter, le quatrième était un groupe témoin. Après cette première partie, les sujets étaient amenés à délivrer des chocs électriques à un complice de l'expérimentateur dans le cadre supposé d'un apprentissage (cf pages 69-71). Les sujets les plus agressifs se sont révélés être ceux qui avaient été insultés, alors qu'ils n'avaient subi aucune frustration (ni quant à la tâche, ni personnelle).

Buss en 1966 démontre même l'absence d'incidence de la frustration sur certaines réactions agressives. Il étudie trois groupes de sujets chargés d'instruire un complice de l'expérimentateur. Dans le premier, les sujets sont informés qu'ils doivent réussir en 30 essais s'ils sont compétents. Dans le deuxième, on promet aux sujets qui réussissent en 30 essais des points en vue de l'obtention d'un diplôme universitaire. Le troisième groupe n'a aucune instruction. Les « élèves » ne réussissent de toute façon qu'au bout de 70 essais. La frustration personnelle ou de la récompense n'entraîne aucune augmentation d'intensité des chocs électriques.

Ce seraient alors l'intensité de la frustration et son caractère arbitraire qui pourraient intervenir. Harris en 1974 observe la réaction de sujets dans une file d'attente devant un cinéma lorsqu'il fait doubler la file par un complice. Plus la personne est proche de l'entrée, plus la réaction agressive est prononcée.
La même année Worchel propose trois cadeaux à trois groupes de sujets participant à une expérience. Chaque sujet classe les présents par ordre selon le désir qu'il en a. Un groupe croit qu'il recevra le cadeau qu'il désire, le deuxième groupe qu'il aura le choix du cadeau et le troisième est simplement informé qu'il recevra un des cadeaux. Les variations d'intensité de la frustration sont réalisées par la distribution soit du cadeau le plus désiré (aucune frustration), soit du cadeau choisi en second rang (frustration moyenne) soit enfin du cadeau le moins désiré (forte frustration). L'agression est ensuite mesurée par le jugement émis par le sujet sur l'expérimentateur.
C'est dans le groupe à qui un choix avait été promis que se voit la plus forte agressivité, majorée encore si l'expérience est répétée toujours sans donner le présent souhaité.

En conclusion, l'avantage des théories comportementales réside dans leur modélisation simple des comportements agressifs. Leur inconvénient majeur est paradoxalement cette même qualité qui ne permet en aucun cas de formaliser de façon précise la complexité des comportements humains dont les motivations sont loin d'être toutes observables.

4. Dimension psychanalytique

a. Adler

La théorie d'Adler est souvent considérée à tort comme un avatar de la psychanalyse. En fait, historiquement, il n'en est rien. Lorsqu'il rencontre Freud en 1902, Adler a déjà son propre système d'analyse, fruit d'un travail d'observation très intuitif et minutieux. Il est un membre actif du cercle psychanalytique jusqu'en 1911, date à laquelle les divergences entre les deux médecins entraînent le départ d'Adler de la société de psychanalyse pour fonder son propre cercle. L'originalité et la pertinence du système de pensée d'Adler ont malheureusement été méconnues. Sa séparation d'avec Freud, ajoutée à son apparence physique peu avantageuse et au style laborieux de ses écrits, firent de lui, très injustement, « *un petit-bourgeois, disciple jaloux de son grand maître, qui le trahit pour enseigner une caricature de la psychanalyse* » (15) et le génie de son œuvre fut abondamment plagié sans qu'il soit jamais cité.

Son système d'analyse tout entier est imprégné d'idées philosophiques et sociales, il n'emprunte rien à la tradition juive et étudie l'influence de l'environnement sur l'individu dans une perspective beaucoup plus large que Freud.
Ellenberger (15) souligne l'orientation téléologique de son analyse, en opposition à celle de Freud, immuablement causale. Il établit une comparaison par différents points de désaccord des deux approches : Adler développe très tôt l'idée d'une pulsion d'agression autonome alors que Freud rejettera longtemps cette idée. Adler voit l'individu, corps et esprit indivisibles, tendant à commettre des agressions contre ses congénères et ne se repliant sur lui-même qu'en cas d'échec de sa lutte. Ce n'est pas le conflit –interne- de différentes instances intrapsychique qui entraîne l'extériorisation des pulsions violentes.

Dès 1908, il publie dans « *Progrès de la médecine* » un article intitulé « *La pulsion d'agression dans la vie et dans la névrose* » (16). Partant de la découverte de Freud des sentiments inconscients, il postule que le « *facteur causal le plus direct de la maladie mentale* » est le couple d'opposés sadisme - masochisme. Il rejette la théorie selon laquelle le sadisme est un phénomène sexuel auquel se mêlent des traits cruels. Pour lui, le sado-masochisme correspond à l'intrication de deux pulsions archaïques, la pulsion d'agression et la pulsion sexuelle. Il donne ainsi à la pulsion d'agression une existence indépendante des autres pulsions et marque le point de départ de ce qui sera la rupture avec Freud, sur laquelle nous reviendrons dans le chapitre consacré à ce dernier.

Un point fondamental de la théorie d'Adler est celui de l'infériorité organique (16,17), c'est-à-dire qu'il postule l'existence chez chaque individu d'une fragilité d'un ou plusieurs organes (« Minderwertigkeit », « moindre valeur »). A chaque organe est liée une pulsion qui tend à apaiser ses besoins, ainsi en réaction contre l'infériorité organique, la pulsion se développe pour l'affirmation de l'organe.
A cette notion d'infériorité organique, héréditaire, s'ajoute celle d'infériorité sociale et la personnalité de l'individu est le résultat de la lutte permanente qu'il mène contre ses faiblesses.

Adler l'exprime ainsi : « *...le destin de l'homme, et par là la prédestination à la névrose [...] trouve son expression dans l'infériorité des organes.* ». Dans « *Le sens de la vie* », vingt ans plus tard, il maintient : « *Etre homme signifie souffrir d'un sentiment d'infériorité qui pousse constamment à le surmonter.* » (cité par Ellenberger 15).

Dès l'enfance, Adler retrouve ce phénomène. Il affirme dans « *Le tempérament nerveux* » en 1912 : « *...on constate toujours que la cruauté n'est qu'une superstructure compensatrice chez les enfants que leur sentiment d'infériorité pousse de bonne heure à la reconstruction de leur idéal de personnalité.[...] Le désir de domination qui anime ces enfants se manifeste dans leurs relations familiales, dans leurs jeux, dans leur attitude et dans leur regard. Dans les jeux et dans leurs premières réflexions sur le choix d'une profession, leur cruauté apparaît souvent d'une façon voilée : ils se voient bourreaux, bouchers, policiers, fossoyeurs, sauvages, mais aussi cochers, « pour pouvoir fouetter les chevaux » ; professeurs, « pour pouvoir corriger les enfants » ; médecins, « pour pouvoir couper » ; soldats, « pour pouvoir tirer », etc. Telles sont le plus souvent leurs figures idéales. A tous ces traits se mêlent souvent l'intérêt pour la recherche et l'investigation, autrement dit la malsaine et cruelle curiosité, l'instinct tortionnaire qui pousse à torturer des animaux, grands et petits, ainsi que des enfants, et tant d'autres manifestations plus ou moins masquées, de la cruauté : réflexions et fantasmes portant surtout sur des malheurs susceptibles d'atteindre les proches parents, intérêt pour les enterrements et les cimetières, pour les récits sadiques qui donnent le frisson,etc.* » (18).

Dès la naissance, le nouveau-né voit le monde extérieur comme hostile. La position combative de l'individu est le résultat de l'ensemble des pulsions de toute la superstructure corporelle (comprenant la totalité des organes, leurs fibres nerveuses afférentes et efférentes) et psychique (résultat des contraintes culturelles). Adler appelle cette relation offensive au monde la pulsion d'agression (16).

Comme pour les pulsions primaires (celles d'un seul organe), la pulsion d'agression voit ses buts influencés par la culture et les nécessités d'adaptation à l'entourage. Selon le « *sentiment communautaire* » du sujet, cette pulsion sera plus ou moins forte. Elle peut ainsi s'exprimer :
dans sa forme pure, la bagarre
dans le sport, l'émulation, le choix d'un métier et à l'extrême le despotisme grâce à une « spécialisation »
dans l'assouvissement de pulsions primaires (dans la chasse, la pulsion agressive se met au service de la pulsion de se nourrir)
Le retournement de cette pulsion contre soi même conduirait au suicide ou dans ses manifestations mineures à une névrose d'angoisse.

La pulsion d'agression occupe dans toute l'œuvre d'Adler une position extrêmement importante. Il a même proposé une typologie, établie selon le mode d'expression de cette pulsion chez l'individu. Il distingue quatre catégories de sujets : ceux qui se conforment à la logique du sentiment communautaire (suprématie de la culture), ceux qui manifestent directement leur agressivité (suprématie de la pulsion), ceux qui la manifestent indirectement (compromis préservant de la maladie mentale) et ceux qui se réfugient dans la toxicomanie ou dans la psychose (compromis impossible).

D'autres éléments expliquent les manifestations agressives, notamment la personnalité du sujet. C'est la résultante de la force du sentiment communautaire et de celle du besoin de puissance. Adler écrit ainsi : « *On mesurera avec précision le degré d'hostilité [des individus] d'après la distance apparue entre les exigences personnelles et le bien de la collectivité* » (17).
Il distingue alors deux types de traits de caractère hostiles, donc luttant contre le sentiment communautaire:
Ceux de nature agressive : l'ambition, la jalousie, l'envie, l'avarice et la haine
Ceux de nature non agressive : l'isolement, l'angoisse, la pusillanimité et les manières malséantes.

En résumé, l'originalité de la pensée adlérienne par rapport à la théorie freudienne est que la pulsion d'agression ne saurait être expliquée par une quelconque frustration de la libido. Cette pulsion primordiale est aussi à la base de toute la motilité du corps humain. On la retrouve partout de la cruauté des contes et des jeux d'enfants aux horreurs de l'histoire de l'humanité. Elle est inhérente à la nature humaine, manifestation de la lutte permanente que mène l'individu contre son sentiment d'infériorité.

b. Freud

On fait habituellement remonter à 1905 le début de la théorisation de l'agression par Freud. Nous allons voir qu'en fait ses prises de position par rapport à Adler lui ont fait admettre très tardivement l'idée d'un instinct d'agression propre, et sa théorie a subi maints changements avant d'y aboutir.

En 1905, dans ses « *Trois essais sur la théorie sexuelle* » (19), Freud évoque deux pulsions, appartenant à la vie sexuelle et « *dans lesquelles d'autres personnes figurent dès le début en tant qu'objets sexuels* ». *Il s'agit « du plaisir de regarder-et-de-montrer et de la cruauté* ». Cette « *composante cruelle de la pulsion sexuelle* » nous dit-il, se développe dans une grande indépendance par rapport au reste de l'activité sexuelle, n'est pas autonome et, fait notable, s'exerce sur des objets .

Dans l'édition originale de l'ouvrage il affirme : « *Nous sommes en droit de supposer que les motions cruelles dérivent de sources qui sont à proprement parler indépendantes de la sexualité, mais qu'elles sont susceptibles, par anastomose, d'entrer précocement en liaison avec celles-ci en un point proche de leur origine respective. L'observation nous apprend cependant qu'il y a des interférences entre le développement sexuel et le développement de la pulsion scopique et de cruauté, qui restreignent à nouveau l'indépendance présumée des deux pulsions.* » (19).

En 1909, dans « *Analyse d'une phobie chez un petit garçon de 5 ans* » (20) il réfute sans ambiguïté l'hypothèse d'une pulsion d'agression autonome présentée l'année précédente par Adler. Se posant la question de l'origine de l'angoisse du petit Hans, il se défend que son explication (par le refoulement des tendances agressives contre le père) ait une quelconque similitude avec l'idée d'Adler qu'il considère comme une « *généralisation trompeuse* ». Il écrit ainsi « *Je ne puis me résoudre à admettre un instinct spécial d'agression à côté des instincts déjà connus de conservation et sexuels, et de plain-pied avec eux. Il me paraît qu' Adler a mis à tort comme hypostase d'un instinct spécial ce qui est un attribut universel et indispensable de tous les instincts...* ». Les tendances agressives sont alors inhérentes à toute motion pulsionnelle et constituent la « *capacité à mettre la motricité en branle* », le moyen en quelque sorte que chaque pulsion aurait d'atteindre son but (idée déjà formulée par Adler l'année précédente dans ce même article contre lequel Freud proteste vigoureusement).

En 1915, Freud modifie les trois essais dans le sens d'un rôle plus important accordé à la motion cruelle, reconnue gouverner la phase pré génitale. Il n'est toujours pas question de lui attribuer

un rôle important et persistant à l'âge adulte et la « *pulsion agressive* » n'est à ce stade pas encore individualisée comme telle.

En 1920, cette théorie évolue de nouveau, formulée cette fois dans « *Au-delà du principe de plaisir* » (21). Il émet l'idée d'une motion pulsionnelle orientée vers la destruction car « *tout être vivant meurt nécessairement par des causes internes* ». Ces pulsions ne feraient pas partie des pulsions libidinales (pulsions du moi et d'objet). Dénommées pulsions de mort et s'opposant à l'Eros, elles font apparaître une nouvelle distinction dans la théorie des pulsions. Ainsi il ne s'agit plus de distinguer les pulsions du moi (tendant à ramener l'individu au stade originel c'est-à-dire la mort) face aux pulsions sexuelles (poussant l'individu à la reproduction, c'est-à-dire à la vie) mais de différencier les pulsions de mort et celles de vie à l'œuvre dans le moi. Il persiste une opposition dualiste, ce sont les termes qui en ont changé. L'agressivité n'est toujours pas nommée en tant que phénomène différent de l'auto anéantissement, elle n'est envisagée que dans la lutte entre les différentes instances du moi..

Trois ans plus tard il publie « *Le moi et le ça* » (21). Il revient sur cette pulsion de mort, dont la tâche est « *de ramener le vivant organique à l'état inanimé* ».Combinée à l'Eros, elle permet l'apparition et la continuation de la vie. Ainsi, « *la réunion des organismes élémentaires en êtres vivants pluricellulaires aurait permis de neutraliser la pulsion de mort de la cellule individuelle, et de dériver sur le monde extérieur les motions destructrices par l'entremise d'un organe particulier. Cet organe serait la musculature, et la pulsion de mort se manifesterait désormais - bien que ce ne soit vraisemblablement que d'une manière partielle -sous la forme de pulsion de destruction tournée contre le monde extérieur et d'autres êtres vivants.* ».
L'hétéro-agression commence ainsi à émerger dans la théorie des pulsions, sans être toutefois clairement identifiée, elle ne se conçoit que comme avatar de la pulsion de mort.

Partant de l'association ubiquitaire de la pulsion de vie et de mort, Freud postule la possibilité d'une *désunion* de ces deux tendances. Lorsque, par exemple, la pulsion de mort prend une place prépondérante il en résulte une pathologie (comme l'épilepsie) ou une perversion (comme le sadisme). Les régressions de la libido reposeraient alors sur ce type de désunion.
Rapportant l'opposition entre ces deux pulsions à la bipolarité et la fréquente substitution qui existe entre l'amour et la haine, Freud suppose l'existence d'une énergie déplaçable, indifférenciée qui modifierait l'orientation de pulsion dans un sens ou l'autre. Il paraît plausible (sic) à l'auteur que cette énergie provienne de la « *réserve de libido narcissique* », il s'agit donc d' « *Eros désexualisé* ».

Ces développements nous laissent toujours assez loin de l'explication de l'agression au sens commun car il semble que la haine et l'agressivité ne puissent être considérées comme indissociables. Tout passage à l'acte n'est en effet pas forcément sous-tendu par des sentiments haineux. Dans cet ouvrage Freud ne traite qu'à deux brèves reprises des phénomènes agressifs, et dans des cas de pathologie (dans le cas de la névrose obsessionnelle, par exemple, la régression à un stade pré génital -cf supra- transforme les impulsions amoureuses en impulsions d'agression de l'objet.)

S'interrogeant sur l'antériorité de la culpabilité par rapport au crime chez certains individus il postule qu'un tel sentiment exacerbé peut déclencher un passage à l'acte et qu'il faut alors se garder de confondre cause et conséquence (théorie déjà développée dans un article de 1916). Il est cependant remarquable qu'il ne fait aucun lien entre cette observation et sa description précédente des pulsions.

La même année 1923, il ajoute en note au « petit Hans » : « *J'ai dû depuis, moi aussi, poser l'existence d'un « instinct d'agression » mais celui-ci n'est pas le même que celui d'ADLER. Je préfère l'appeler « instinct de destruction » ou « instinct de mort ». L'opposition entre cet instinct et les instincts libidinaux se manifeste dans la polarité connue de l'amour et de la haine. Ma désapprobation du point de vue d'ADLER, qui confisque une caractéristique générale des instincts en faveur d'un seul, n'en est pas modifiée.* »(20).

Ce n'est qu'en 1930, dans « *Malaise dans la civilisation* » (22) que Freud s'intéresse de manière approfondie à la « *destruction de l'étranger* » et le terme « *agression* » y apparaît à de multiples reprises et plus seulement comme témoin d'une régression à un stade d'organisation pré génitale. (Remarque : la distinction entre agressivité et agression n'existant pas dans la langue allemande nous emploierons indifféremment l'un pour l'autre dans ce qui suit.)

L'étude de la pulsion d'agression dans cette ultime forme de la théorie freudienne peut se développer selon cinq axes : son origine, sa difficulté à être réprimée, son besoin d'un exutoire, sa lutte contre la culture et les conséquences sur l'homme de sa répression.

La pulsion d'agression trouve son origine dans le moi, il s'agit d'un penchant inhérent à la nature humaine. Témoin d'un reste d'animalité, avatar de l'évolution de l'homme elle est contrée par la culture.

L'agression est un phénomène ubiquitaire et immémorial. Freud critique d'ailleurs les doctrines marxiste et chrétienne d'avoir cru la faire disparaître, pour la première en abrogeant la propriété et pour la seconde, en prônant l'amour des ennemis,« *commandement impraticable* ».

« *En supprimant la propriété, on soustrait au plaisir-désir d'agression humain l'un de ses outils, assurément un outil solide, mais assurément pas le plus solide. Pour ce qui est des différences de puissance et d'influence, dont l'agression fait un usage abusif dans ses visées, on n'y a rien changé, pas plus qu'à l'essence de cette agression. Elle n'a pas été créée par la propriété, elle régnait presque sans restriction dans les temps originaires, lorsque la propriété était encore une bien piètre chose ; elle se montre dès la chambre des enfants, à peine la propriété a-t-elle abandonné sa forme originaire, anale ; elle constitue le dépôt de toutes les relations tendres et amoureuses entre les hommes, peut-être à la seule exception de celle d'une mère avec son enfant mâle. Si l'on fait disparaître le droit individuel à des biens matériels, il reste encore le privilège venant des relations sexuelles, qui doit nécessairement devenir la source de l'envie la plus forte et de l'hostilité la plus véhémente entre les hommes, mis par ailleurs sur un pied d'égalité. Si l'on supprime aussi ce privilège en libérant totalement la vie sexuelle, si donc on élimine la famille, cellule germinale de la culture, on ne peut certes pas prévoir sur quelles voies nouvelles le développement de la culture peut s'engager, mais on peut s'attendre à une chose : ce trait indestructible de la nature humaine suivra là aussi ce développement.* » (22).

Ceci nous amène à considérer les difficultés qu'a l'homme pour réfréner ses tendances agressives : *l'homme est un loup pour l'homme* écrivait déjà Plaute.
Nous avons vu qu'il existait chez les animaux -y compris les loups- de bonnes raisons et des mécanismes inhibiteurs puissants à l'agression mais concernant l'homme Freud semble beaucoup plus réservé :
« *Cette cruelle agression attend en règle générale une provocation ou se met au service d'une autre visée dont le but pourrait être atteint aussi par des moyens plus doux. Dans des circonstances qui lui sont favorables, lorsque sont absentes les contre forces animiques qui d'ordinaire l'inhibent, elle se manifeste d'ailleurs spontanément, dévoilant dans l'homme la bête sauvage à qui est étrangère l'idée de ménager sa propre espèce.* » (22).
Le caractère optimiste de l'allusion à des mécanismes d'inhibition n'apparaît nulle part ailleurs dans l'œuvre et il semble que leur théorisation soit restée inachevée.

La pulsion agressive a en fait besoin de décharger son énergie, ceci se trouvant particulièrement bien représenté par les conflits existant entre communautés ou nations voisines, résumé ainsi par Freud : « *Il est toujours possible de lier les uns aux autres dans l'amour une assez grande foule d'hommes, si seulement il en reste d'autres à qui manifester de l'agression.* » (22).

Il existe un combat perpétuel entre la culture et l'agression, lutte dont on ne peut présumer l'issue. La culture impose de grands sacrifices à l'individu, tel le renoncement de la satisfaction de nombres de ses pulsions, dont l'agressivité. Ceci peut avoir plusieurs conséquences chez l'homme :

Le retournement de l'agressivité du sur-moi contre le moi, effet direct de la culture et moyen le plus redoutable dont elle dispose pour combattre la pulsion hétéro agressive « *L'agression est introjectée, intériorisée, mais à vrai dire renvoyée là d'où elle est venue, donc retournée sur le moi propre. Là, elle est prise en charge par une partie du moi qui s'oppose au reste du moi comme sur-moi, et qui, comme conscience morale, exerce alors contre le moi cette même sévère propension à l'agression que le moi aurait volontiers satisfaite sur d'autres individus étrangers. La tension entre le sur moi sévère et le moi qui lui est soumis, nous l'appelons conscience de culpabilité; elle se manifeste comme besoin de punition. La culture maîtrise donc le dangereux plaisir-désir d'agression de l'individu en affaiblissant ce dernier, en le désarmant et en le faisant surveiller par une instance située à l'intérieur de lui-même, comme une garnison occupant une ville conquise.* » (22)

La névrose, conséquence de l'inadéquation entre les attentes des hommes des progrès de la science et les résultats en terme de satisfaction et de plaisir.

L'auto destruction, ce qui nous ramène à la théorie des pulsions de 1920 et au triomphe de la pulsion de mort.

Le malheur, d'une façon plus générale, prix à payer par l'homme de la culture pour la sécurité et le confort dont il jouit. Il est d'ailleurs intéressant de noter que, avant « malaise dans la culture », Freud avait intitulé son ouvrage « malheur dans la culture ».

Cette vision pessimiste de l'évolution doit de nombreux emprunts à la théorie darwinienne (cf Ellenberger 15) et il n'est donc pas étonnant que l'on retrouve aussi de nombreuses similitudes avec la pensée de Lorenz étudiée plus haut.

c. Klein

A la différence de Freud, Mélanie Klein va d'abord longuement observer les enfants et écouter les adultes de sa clientèle avant de théoriser une « pulsion agressive ». De par la méthode même de son auteur, cette théorisation restera toujours solidement ancrée dans la pratique. On retrouve chez elles certaines assertions formulées antérieurement par Adler.

Dès 1927, M. Klein s'intéresse aux *tendances criminelles chez les enfants normaux* (23), repérées grâce à l'étude méticuleuse du jeu de ses jeunes patients. Pour elle, « *l'individu répète psychiquement l'évolution de l'humanité* ». Ainsi, les ethnologues ont décrit chez les tribus primitives la pratique du cannibalisme et des tendances meurtrières, et il n'y a donc rien d'étonnant à ce que l'on retrouve des « équivalents » de ces conduites chez le petit enfant.
Dès la deuxième année de la vie le surmoi est à l'œuvre, mais c'est entre l'âge de trois et six ans qu'on observe le mieux la lutte entre la partie « *civilisée* » et la partie « *primitive* » de la personnalité.
A trois ans, l'enfant a déjà dépassé la fixation sadique-orale (i.e de morsure, par opposition à la fixation orale de succion), liée aux tendances cannibaliques et la fixation sadique-anale, liée, elle, au « *plaisir de la cruauté* ».
Lorsqu'il entre dans le complexe d'Oedipe, le petit garçon éprouve une haine et une agressivité nées de ces tendances sadiques, se traduisant par des rêves de mutilation et de castration. Ce phénomène s'observe aussi, inversé, chez la petite fille.
Lors de son observation du jeu des enfants avec des figurines, M. Klein affirme avoir à plusieurs reprises vu mimer des scènes où le *petit homme* battait le plus grand et l'emportait chez le boucher pour qu'il y soit cuit...De même il est fréquent de retrouver chez les enfants dont la mère est enceinte des fantasmes d'éventration (et pour l'auteur, les crimes de Jack l'éventreur sont la mise en actes de ces mêmes fantasmes).
Le fait que l'enfant soit entièrement dominé par ses pulsions a cependant un aspect très positif sinon indispensable : elles sont en effet à la base des tendances créatrices.

En 1936, lors d'une conférence prononcée avec J Riviere sur « *La vie émotionnelle de l'homme et de la femme civilisés* » (24) , M. Klein réaffirme l'interaction permanente entre l'amour et la haine. L'agressivité s'éveille lorsque le bébé a faim, et avec elle la tendance a détruire. Or les manifestations de haine sont douloureuses (les cris et pleurs entraînent une impression de suffocation) et sont ressenties par le nouveau-né comme destructrices à l'égard de son propre corps, « *accroissant ainsi l'agressivité, le chagrin et la peur.* »

Même l'amour du bébé pour sa mère est déjà « *troublé dans ses racines par les pulsions destructrices* ». En effet, si la satisfaction des besoins est à la source de fantasmes agréables, la frustration génère des sentiments de haine et des fantasmes destructeurs, par exemple de mordre, déchirer ou détruire sa mère. Ces derniers sont « *équivalents à des souhaits de mort* » et comme chez le bébé, il n'existe pas de distinction entre ses désirs et leur réalisation, « *il a le sentiment d'avoir réellement détruit l'objet et de continuer à le détruire* » .

Chez M. Klein, la mère et le père ne sont pas les seules cibles de la haine et de l'agressivité de l'enfant : les frères et sœurs -rivaux- en sont tout autant la cible.

Les objets haïs étant en même temps les objets d'amour, il en résulte des conflits intérieurs et une angoisse importants.

Pour lutter contre sa crainte d'avoir détruit l'objet, l'enfant élabore des « *fantasmes de réparation* » lui permettant de croire à la restauration de l'objet agressé tout comme il croyait à son anéantissement. Ces conflits entre fantasmes réparateurs et destructeurs ont une influence majeure sur le cours ultérieur de la vie affective des adultes, ils sont à l'origine de l'angoisse, d'une culpabilité inconsciente et surtout du « *souhait de faire du bien* » (ou « *besoin profond de se sacrifier afin d'aider et de réparer les personnes aimées* ») (24).

A l'âge adulte, l'atténuation des intenses fantasmes agressifs nés de la frustration des désirs génitaux peut s'opérer grâce aux sources de satisfaction du couple. Chez l'homme, l'agressivité peut être détournée et soutenir les explorateurs opiniâtres qui, combattant la nature, reproduisent inlassablement les luttes fantasmées contre leur propre mère.

M. Klein reconnaissait aussi une origine pulsionnelle à l'agressivité mais n'en accordait pas moins une place fondamentale à l'entourage de l'enfant. S'il est bien entendu que la capacité d'aimer n'est pas directement proportionnelle à l'amour reçu, les fantasmes destructeurs « *sont nécessairement très aggravés par des conditions défavorables et des expériences déplaisantes* »et «*si l'enfant n'est pas suffisamment heureux au début de sa vie, sa capacité d'espérer, d'aimer, de faire confiance sera perturbée* » (24).

Pour sa disciple, J. Riviere, la haine est « *une force de destruction qui va dans le sens de la mort* ». L'agressivité lui est parfois liée mais comporte aussi un aspect positif : indispensable dans la lutte pour l'existence, le travail et les loisirs, elle nous permet de «nous affirmer ». Il s'agit d'un instinct -elle est donc innée à la base- mais son expression peut-être majorée par le plaisir et la satisfaction qu'elle procure : « *Nous ne sommes pas sans savoir que des pulsions agressives, cruelles et égoïstes, sont étroitement associées à des sentiments de plaisir et de*

satisfaction et qu'une certaine fascination et une excitation peuvent accompagner la gratification de ces pulsions. Par exemple, le plaisir violent, ou tout au moins la jubilation, que quelqu'un éprouve à faire une remarque cinglante, peut se lire dans les yeux. Des histoires et des spectacles cruels, à vous glacer le sang, des films, des sports, des accidents, des atrocités, etc., éveillent plus ou moins une certaine excitation chez tous les êtres humains qui n'ont pas appris à modifier cette tendance ou à la faire dévier ailleurs. Ce plaisir, qui peut s'associer étroitement à des émotions agressives, explique dans une certaine mesure pourquoi ces émotions sont si impérieuses et si difficiles à contrôler». Cette notion paraît extrêmement importante à préciser, elle rejoint le concept neurophysiologique de « renforcement positif» (24).

L'agressivité peut être provoquée par une attaque ou une menace, un désir insatisfait, une dépendance trop grande et donc angoissante ou une impuissance, comme chez le bébé. Un nourrisson éprouvant un sentiment de faim découvre qu'il n'est pas tout-puissant, « *il pleure et il crie; il devient agressif. Il éclate automatiquement, pour ainsi dire, de haine et d'un désir irrésistible d'agression.[...] Et quand le désir ou la colère le torturent, s'accompagnent de déjections irrépressibles qui suffoquent, font crier, qui sont douloureuses, qui brûlent, tout son monde est un monde de souffrance, également brûlé, déchiré, supplicié.[...]Cette expérience permet une prise de conscience de l'amour (sous la forme du désir) et une reconnaissance de la dépendance (sous la forme du besoin) en même temps qu'elle s'accompagne, inextricablement liés à elle, de sentiments et de sensations irrésistibles de douleur et de menace de destruction à l'intérieur et à l'extérieur.[...]C'est ainsi que se développe notre grand besoin de sécurité contre ces risques terribles, contre ces expériences intolérables de privation, d'insécurité et d'agression à l'intérieur. C'est à partir de là que nous commençons tous -et c'est une tâche qui dure toute la vie- à essayer d'assurer notre conservation et nos plaisirs en prenant le moins possible de risques d'éveiller en nous des forces destructrices qui impliqueraient aussi la destruction des autres.*» (24)

Pour surmonter cette difficulté,nous disposons de quelques ressources, telle la projection de ces sentiments effrayants à l'extérieur de nous-mêmes dans un premier temps. Ensuite ils peuvent rester fixés à l'objet sur lequel ils ont été projetés, ce qui explique les haines parfois tenaces entre frères et sœurs ou cousins. Il y a d'autres méthodes pour diminuer la tension procurée par l'agressivité parmi lesquelles la dispersion, le rejet et la dévalorisation de ce qui ne peut être obtenu, qui permettent de limiter la frustration et de se tourner vers d'autres buts.
J. Riviere, plus pessimiste que son maître, pensait la civilisation menacée par l'agressivité et la haine et ne voyait pas la psychanalyse comme une panacée.

On retrouve de nombreux autres passages consacrés à l'agressivité dans l'œuvre de M. Klein mais elle ne remaniera pas ultérieurement sa théorie de façon majeure.

Dans « *Envie et gratitude* » (25), elle insiste sur la nécessité pour l'enfant de pouvoir pleurer comme exutoire à son agressivité. En effet, il souhaite profondément être débarrassé de ses pulsions destructrices, mais il n'arrive pas à les éliminer toutes. Seuls les pleurs peuvent alors représenter pour lui cet exutoire.

La lutte entre ses instincts de vie et de mort, perpétuelle menace d'anéantissement joue un rôle fondamental dans la relation initiale à la mère. Elle est aussi à la base d'un clivage entre ce qui est bon et mauvais, façon de protéger le moi qui « *disperse ainsi les pulsions destructives et les angoisses internes de persécution* ». Cette défense est l'une de celles de la position schizoparanoïde qui se déroule pendant les trois-quatre premiers mois de la vie.

Ce n'est que dans la phase ultérieure de développement (vers 5-6 mois) dite « *position dépressive* » que l'enfant percevra qu'une grande part du caractère mauvais de l'objet est due à sa propre projection sur lui. Il prendra ainsi conscience de son agressivité et ressentira une forte culpabilité, point culminant de cette phase.

L'espoir alors que l'objet clivé ne soit pas si mauvais lui permet de le réunifier et de surmonter cette position dépressive grâce à une meilleure confiance en l'objet interne.

Enfin, dans un article posthume intitulé « réflexions sur l'Orestie »(25), M. Klein fait un parallèle entre Agamemnon refusant la prédiction des malheurs qui allaient s'abattre sur sa lignée et le déni qui favorise le passage à l'acte.

Notre surmoi est un peu comme Cassandre, la prophétesse. Refuser de l'écouter favorise et justifie la destructivité.

Elle affirme ainsi : « *La justification dont je parle est portée par un puissant déni de la culpabilité et des pulsions destructives. Ceux qui ont une connaissance plus approfondie de leurs processus internes, et ont donc moins recours à un tel mécanisme, courent un moindre risque de céder à leurs pulsions destructives ; ils sont donc beaucoup plus tolérants, même à l'égard d'autrui.* » (25).

L'heure n'est donc plus à penser que la psychanalyse peut « *modifier et diriger le développement futur de l'enfant vers des voies meilleures* » comme en 1927 et nous verrons avec Winnicott que les successeurs de M.KLEIN sont encore plus modérés.

d. Winnicott

On retrouve chez Winnicott la même idée directrice que chez Mélanie Klein, à savoir que « *La vie de l'homme est essentiellement fondée sur deux éléments : l'amour et la haine. L'agressivité relève à la fois de l'un et de l'autre.*» (26).
Il affirme ainsi dans un article publié en 1939, intitulé « *L'agressivité et ses racines* » (26) que, dès le plus jeune âge, « *chez le nourrisson, l'amour et la haine sont déjà là dans toute leur intensité* . ». La réalité interne du nourrisson, ses fantasmes lui permettent de détruire de façon magique et de réparer ce qu'il a détruit.

Comme chez Klein, on retrouve l'idée que l'agressivité est intimement liée aux pulsions orales, expression d'un besoin vital de l'enfant. « *L'agressivité pulsionnelle, bien qu'elle soit rapidement mise au service de la haine, fait à l'origine partie de l'appétit ou d'une autre forme d'amour pulsionnel. Elle s'accroît avec l'excitation et procure beaucoup de plaisir.* » (26). Pour Winnicott il faudrait cependant préférer le terme d'avidité à celui d'envie, utilisé par Mélanie Klein, pour décrire cette fusion entre l'amour oral du nourrisson et l'agressivité (27).

L'agressivité est à la source du développement de l'individu. Le bébé croit par exemple détruire sa mère en tétant et arrive à trouver un compromis lui permettant d'obtenir une certaine satisfaction tout en préservant l'intégrité de ceux qu'il aime. Il « *sépare alors le plaisir de mordre et celui d'aimer les gens, et cela en mordant des objets qui ne sentent rien* ». Cette phase est indispensable et lui permet par ailleurs d'explorer le monde extérieur et contribue à son développement. En effet, ce sont les premiers coups de poing ou de pied qui amènent l'enfant à « *découvrir ce qui n'est pas son self et marquent le début de sa relation avec les objets externes.* » (27).
Les manifestations d'agressivité physique remplacent dans le développement les destructions et créations magiques du nourrisson du stade où le « moi » et le « non moi » n'étaient pas individualisés ». De façon un peu provocatrice, Winnicott affirme que « *l'agressivité peut être considérée comme un accomplissement...[elle] indique que l'enfant se civilise.* » (26).

L'agressivité est aussi une formidable source d'énergie que l'adulte doit parfois savoir canaliser, notamment l'agressivité induite par la peur où l'enfant a besoin de l' « *autorité sûre* » de l'adulte afin de « *mettre en scène certains éléments mauvais et d'en jouir sans danger.* ». Cette idée de l'existence chez l'enfant agressif d'une recherche de limites protectrices contre sa propre destructivité se retrouvait déjà chez Mélanie Klein. Cependant Winnicott, qui se place là dans une logique plus éducative qu'analytique, considère que dès l'adolescence, la situation doit être

appréhendée différemment. « *Il ne faut pas chercher à guérir l'agressivité mature ; il faut constater sa présence et l'accepter. Si elle devient incontrôlable, mieux vaut s'écarter et laisser la justice s'en occuper.* » (26). Notre travail deviendrait alors tout à fait inutile, mais rappelons néanmoins que cette prise de position date de 1939 et qu'aucun traitement médicamenteux n'est alors disponible…

Winnicott partage enfin la pensée pessimiste de ses prédécesseurs en ce qui concerne notre avenir. Il rappelle que si, par la pensée magique, l'enfant détruit le monde et le recrée, la persistance chez l'adulte de « *cette destructivité infantile non liée* » pourrait aboutir à anéantir le monde où nous vivons car « *les explosifs prêtent à la pensée magique une réalité qui n'a rien à voir avec la magie* » (26).

e. Bergeret

Bergeret (28) développe les assertions freudiennes et kleiniennes. Pour lui, la violence correspondrait à une sorte d' « *énergie de base encore indifférenciée* », « *précurseur […] et non pas antagoniste de l'amour* ». Ceci nous ramène au mythe d'Œdipe, traduisant l'impossibilité dans l'imaginaire de voir coexister le fils et le père, à la dure loi imposée à Laïos « tue ton enfant afin d'éviter qu'il ne te tue », au « *fantasme de violence qui existe chez le fils car il existe d'abord chez le père* ».

Là où Bergeret va plus loin que ses prédécesseurs, c'est lorsqu'il propose de différencier deux types de manifestations violentes. Il distingue en effet cette « *violence fondamentale* » sans amour ni haine qui intègre à la problématique génitale des contenus imaginaires violents, de « *l'agressivité régressive* » qui « *tend à ramener sous forme de masochisme ou de sadisme une partie de l'érotisation vers la violence* ».

Cette différenciation nous paraît extrêmement intéressante puisque nous allons voir que la biologie (comme précédemment l'éthologie) distingue aussi deux grands types de comportements violents n'impliquant pas les mêmes structures cérébrales ni les mêmes neuromédiateurs.

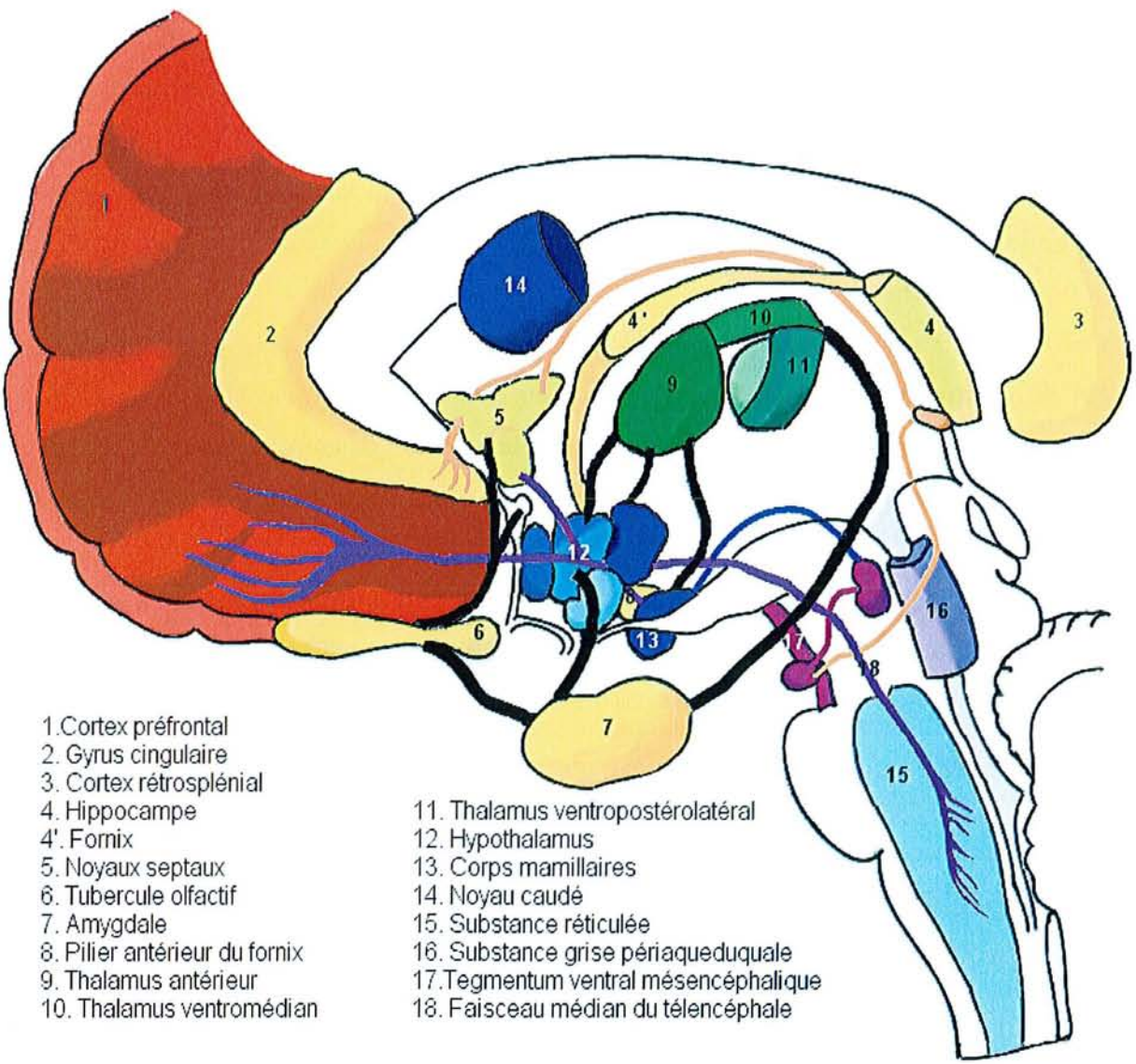
5. Approche neurobiologique

a. Rappel anatomique des principaux circuits impliqués dans le contrôle de l'agressivité

Depuis la description en 1878 par Broca du lobe limbique comme le lobe de l'émotion, de nombreuses structures ont été impliquées dans la genèse des réactions affectives et/ou comportementales. Les quatre sites cérébraux principalement étudiés dans la recherche de l'origine des manifestations agressives sont l'hypothalamus, l'amygdale, l'hippocampe et les noyaux du septum (29,30,31).

Ce schéma général (d'après Valzelli 30) nous permettra d'apprécier la complexité des relations qui lient ces structures entre elles, avant d'aborder plus particulièrement chacun de ces centres.

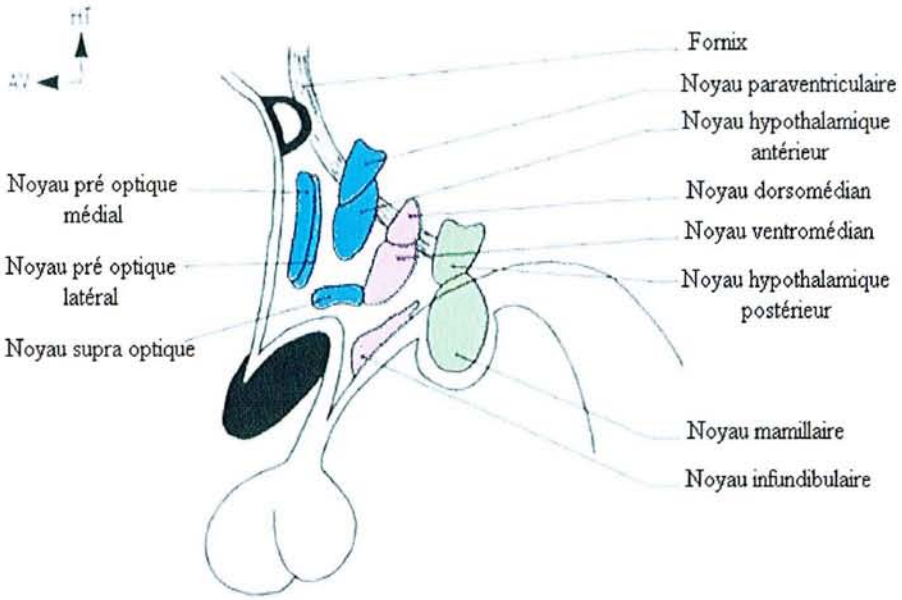
Figure 1: Les structures cérébrales impliquées dans le contrôle de l'agressivité



1.Cortex préfrontal
2. Gyrus cingulaire
3. Cortex rétrosplénial
4. Hippocampe
4'. Fornix
5. Noyaux septaux
6. Tubercule olfactif
7. Amygdale
8. Pilier antérieur du fornix
9. Thalamus antérieur
10. Thalamus ventromédian
11. Thalamus ventropostérolatéral
12. Hypothalamus
13. Corps mamillaires
14. Noyau caudé
15. Substance réticulée
16. Substance grise périaqueduquale
17.Tegmentum ventral mésencéphalique
18. Faisceau médian du télencéphale

L'hypothalamus : c'est une mosaïque de noyaux mal délimités, de faible volume, composé de trois parties fonctionnelles différentes Il reçoit des afférences de l'amygdale par la strie terminale et la voie amygdalofuge ventrale.

Figure 2: Les noyaux hypothalamiques (32)



-**Hypothalamus rostral** (en bleu): région pré- et supra optique, de fonction principalement endocrine.

-**H intermédiaire** (en mauve): région infandibulotubérienne, en relation avec l'hypophyse.

-**H caudal** (en vert): composé du noyau mamillaire et du noyau hypothalamique postérieur qui appartient au système limbique (voir infra). Le corps mamillaire est le noyau le mieux individualisé, il assure la connexion entre l'hippocampe et le thalamus.

Les corps striés : ce sont le noyau lenticulaire (composé du pallidum, structure diencéphalique, et du putamen, structure télencéphalique) et le noyau caudé. Ce dernier noyau et le putamen forment le néostriatum ou striatum, structure assez récente au point de vue phylogénétique.

Le thalamus **:** sur les neuf noyaux qui le composent seuls trois nous intéressent ici :

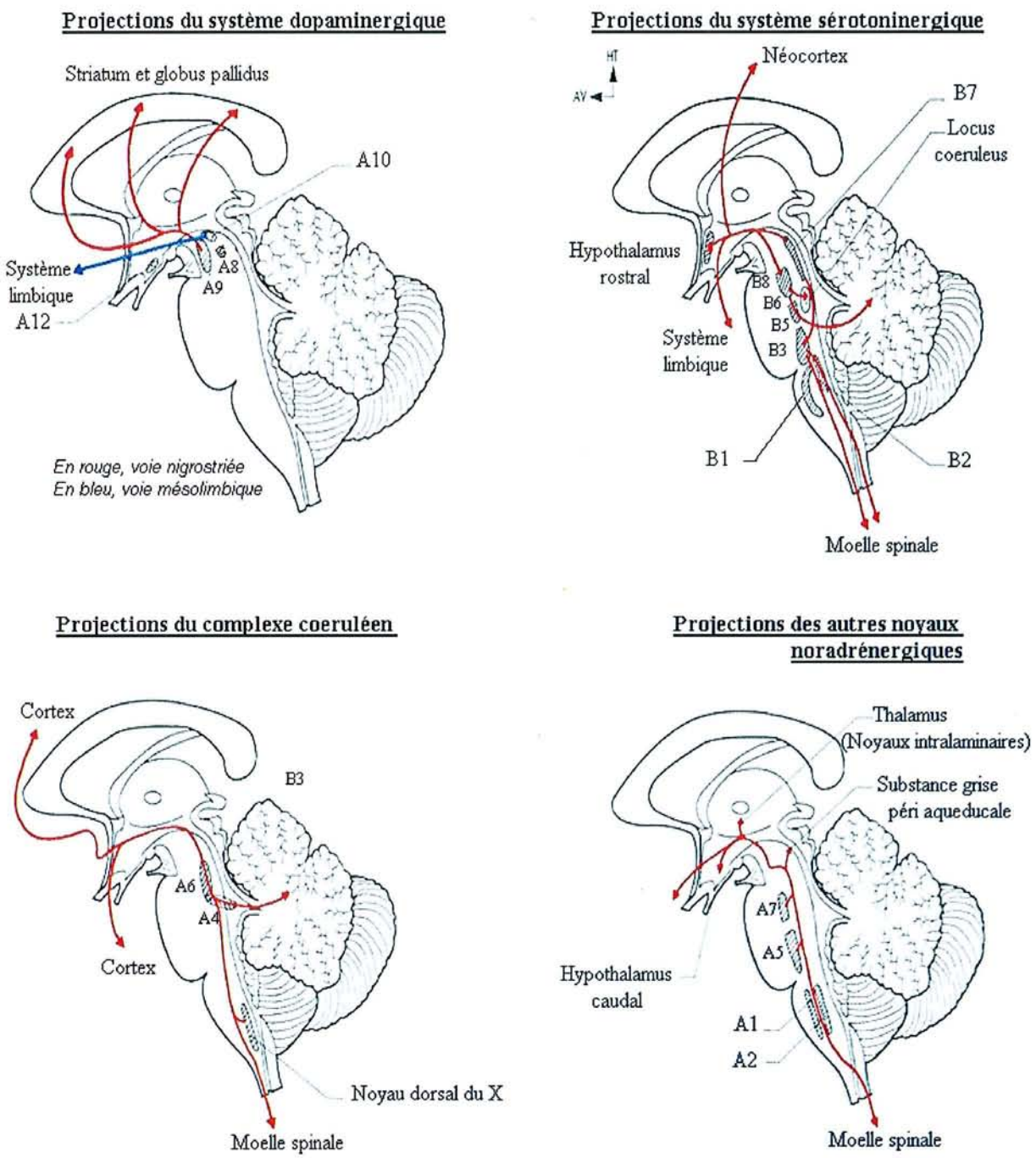
-**Le thalamus antérieur**, qui est en étroite connexion avec le système limbique ; il se projette sur les cortex cingulaires et rétrosplénial. Son noyau antérieur est la cible du faisceau mamillaire, son noyau latérodorsal reçoit les fibres des piliers du fornix. Certains auteurs dont KARLI l'incluent dans le « système limbique élargi ».

-**Le thalamus médiodorsal** a un rôle associatif. Ses afférences viennent de l'amygdale et du cortex entorhinal. Il se projette sur le cortex préfrontal.

-**Le thalamus ventropostérolatéral** dont le rôle est somesthésique, plus accessoire pour notre sujet, il intervient néanmoins dans les modèles particuliers d'agression en réponse à une stimulation douloureuse.

La formation réticulée, divisée en une formation bulbo-pontique et une mésencéphalique qui se poursuit dans le diencéphale, composée de noyaux aux sécrétions sérotoninergiques, noradrénergiques et dopaminergiques, ses projections sont étendues à tout l'encéphale.

Figure 3 : Les projections de la formation réticulée (32)



Le système limbique :L'unité fonctionnelle de ce système est actuellement controversée au vu de la diversité des symptômes provoqués par ses lésions (33). Il est composé de structures corticales et sous-corticales télencéphaliques mais phylogénétiquement anciennes :

-**L'hippocampe**, au centre d'un réseau complexe de connexions, inclus dans le circuit de PAPEZ. Il interviendrait dans l'intégration cognitive et affective d'une expérience.

-**L'amygdale**, composée de trois noyaux : central, basolatéral et corticomédian connectés à l'hippocampe et au gyrus cingulaire. Le noyau corticomédian reçoit des afférences du bulbe olfactif, de l'hypothalamus et des noyaux viscéraux du tronc. Le noyau basolatéral reçoit des afférences du noyau médiodorsal du thalamus. Elle participerait à l'élaboration d'un processus émotionnel défini.

-**Les noyaux du septum** correspondant d'une part, à un lieu de relais sur les connexions à double sens entre l'hippocampe et l'amygdale les structures di- et télencéphaliques d'autre part, ils transmettraient aux structures effectrices différentes influences modératrices.

-**Le gyrus cingulaire antérieur**, situé à l'interface des régions associatives du système hippocampo-amygdalien et des aires impliquées dans les sensations douloureuses. Des destructions cingulaires (utilisées dans le traitement des douleurs chroniques) entraînent une diminution marquée de l'agressivité.

-**Le cortex rétrosplénial** , relié au pôle antérieur du thalamus, dont le rôle dans la genèse de manifestations agressives semble plus accessoire et essentiellement lié à la mémoire.

Le cortex associatif : c'est le cortex préfrontal qui intervient avec le système limbique dans le contrôle des comportements (aires 9 à 15 et 46-47 de BROADMANN).

b. Niveaux d'organisation

Laborit (34) et Mac Lean (9,31) ont proposé l'hypothèse de l'existence de trois niveaux cérébraux hiérarchisés contrôlant les manifestations d'agressivité. Il s'agit d'un système régulé, c'est-à-dire que tout effet d'une première structure sur une deuxième entraîne par « feed-back » une action de cette seconde structure sur la première.

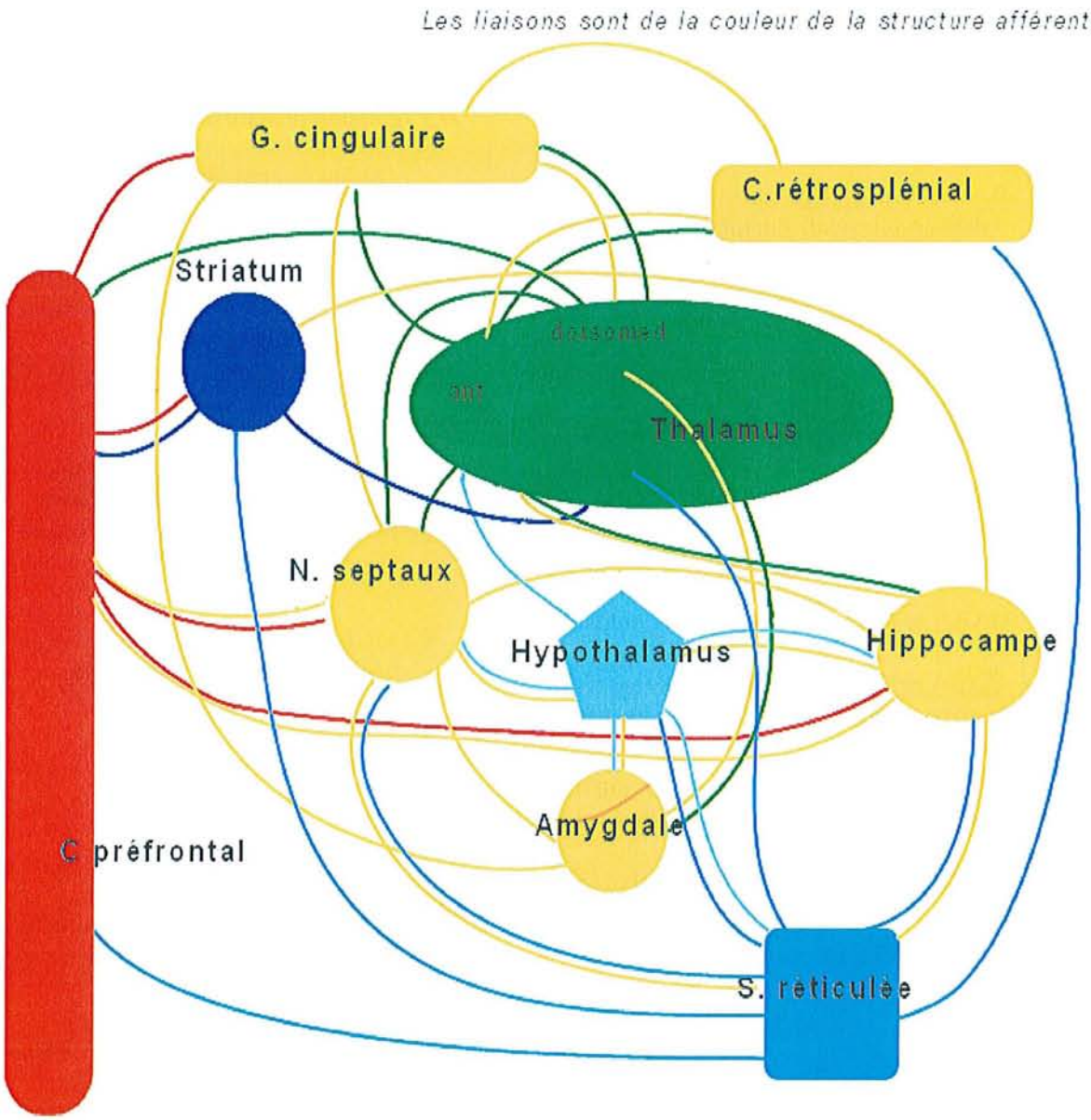
Le premier niveau d'organisation correspond au cerveau reptilien, il ne permet que des actes stéréotypés visant à la survie de l'animal. Ses possibilités sont très élémentaires : assurer la reproduction, la fuite, la lutte et la recherche de nourriture. Elles se développent en réaction à des modifications de la glycémie ou des sécrétions endocriniennes.
Les structures correspondantes chez l'homme seraient l'hypothalamus, la formation réticulée et les corps striés.
Les réponses « agressives » mises en jeu par ces structures sont instinctives, sans haine ni sentiment hostile. Pour Laborit, même s'il peut s'agir de réactions de fuite, ces comportements sont authentiquement agressifs dans la mesure où ils consistent en « une action en retour tendant à accroître l'entropie, à perturber la structure de la proie ou de l'agent, source de l'énergie agressive à l'égard de l'organisme.

Le deuxième niveau correspond au système limbique. Apparu dans le cerveau des vieux mammifères, il est impliqué dans les processus de mémorisation et de l'affectivité. Il permet une adaptation beaucoup plus fine à l'environnement que le système précédent. Afin de mieux faire comprendre leurs interactions, Laborit prend l'exemple suivant : « *Un chien affamé à qui l'on présente un bifteck obéira, en le dévorant, à son cerveau reptilien, l'hypothalamus ; mais, doué d'un système limbique également, on peut lui apprendre à n'accepter la nourriture que de son maître en le châtiant chaque fois qu'il l'accepte d'un autre que lui. Il met en jeu pour cet apprentissage son système limbique.*»(34).

Le troisième niveau d'intégration est le cortex recouvrant, de fonction principalement associative. Les découvertes importantes de ces dernières années concernant les ganglions de la base ont conduit à formuler deux hypothèses sur les connexions de ce dernier système, s'agissant soit d'une continuité soit d'une complémentarité (feed-back) fonctionnelle des circuits striato-frontaux (33,30).

Les relations entre les différentes structures précitées peuvent se systématiser comme suit.

Figure 4 : Systématisation des relations des structures impliquées dans le contrôle de l'agressivité



L'attribution des couleurs est la même que pour le schéma anatomique. En bleu, le premier niveau de contrôle selon Laborit, en jaune le deuxième (le système limbique) et en rouge le troisième.

c. *Expériences animales*

1.Recherche fondamentale

	Agoniste	Antagoniste
Sérotonine	Tryptophane (lors de régimes riches) ↘ l'agression prédatrice 5HT (en injection) dans le ventricule latéral ou l'amygdale corticomédiane ↘ l'agression Intrahypothalamique, **antagonise** le carbachol (35,36,37,38,39)	ParaChloroPhénylAlanine ↗ l'agression prédatrice et intraspécifique Méthysergide ↗ l'agression 5.7dihydroTryptamine ↗ l'agression prédatrice si injection dans l'hypothalamus ↔ si injection dans les noyaux du raphé (35,36,40,41,42)
Acétylcholine	Carbachol, acétylcholine + physostigmine, néostigmine ↗ comportement muricide en injection dans hypothalamus, amygdale Carbachol ↗ l'agression défensive en injection dans la substance grise périaqueduquale (9,31,36,42)	Atropine ↘ le comportement muricide (via les récepteurs muscariniques) Atropine, scopolamine bénactyzine ↘ l'agression induite par injection hypothalamique.d'acétylcholinecholine (31,36)
Acide γ amino butyrique	GABA ↘ l'agression affective et prédatrice GABA et N-dipropyl acétate ↘ l'agression prédatrice si injecté dans le bulbe olfactif de rats	Bicuculline ↗ l'agression défensive si injectée dans la substance grise périaqueduquale (9,41)
Dopamine	L-dopa *A fortes doses* ↘ l'agression induite par injection d'acétylcholine *A faibles doses* ↗ Apomorphine ↗ l'agression défensive (36,41)	
Noradrénaline	Rubidium ↗ l'agression affective Noradrénaline ↘ l'agression induite par choc électrique ↗ l'agression chez le rat tueur en injection intraventriculaire (42,43)	Phentolamine en IM ↘ l'agression induite par injection d'acétylcholine (α-bloquant) 6-hydroxy-dopa (neurotoxine) ↗ l'agression induite par choc électrique α-méthyl-tyrosine ↘ l'agression prédatrice ↗ ou ↔ chez le rat tueur (36,41,43)
Testostérone	Testostérone ↔ l'agression prédatrice et l'agression induite par le stress ↗ l'agression affective et inter mâle (9,30,44)	Castration ↔comportement muricide chez le rat tueur ↗ l'agression vis à vis de femelles gestantes (9,30,44)

Tableau 1 : Récapitulatif des résultats de manipulation des principaux neurotransmetteurs impliqués dans la médiation des comportements agressifs

Légende : ↗ = Augmente ↘ = Diminue ↔= N'a aucun effet

	Lésions, ablation	Stimulation
Hypothalamus	Ventromédian, bilatéral ↗ l'agression inter- et intraspécifique ↘ Dominance Latéral Abolit l'agression interspécifique Rostral+caudal ↔ Rostral seul « sham rage » comportement de rage brutale et violente Dorsomédian ↗ la réactivité émotionnelle	Latéral ↗ l'agression prédatrice et intraspécifique Médian ↘ le comportement muricide chez le rat tueur mais **crée** ce comportement chez le rat non tueur Ventromédian ↘ l'agression appétitive ↗ l'agression aversive Dorsomédian ↗ la réactivité émotionnelle
N. raphé	↗ l'agression aversive et induite par stimulation de l'hypothalamus	↘ l'agression aversive et induite par stimulation de l'hypothalamus
Striatum	↗ l'agression défensive- affective	
Noyaux septaux	↗ l'agression intraspécifique et l'agression induite par un choc douloureux ↔ sur l'agression interspécifique ou ↗ transitoire	↘ l'agression induite par stimulation électrique hypothalamique
	↗ l'agression interspécifique (la stimulation de l'amygdale concerne son noyau corticomédian)	
Amygdale	Placidité en général Corticomediane ↗ l'agression chez un singe dominé, ou après un délai post-ablation de 30 jours chez le rat Basolatérale ↘ l'agression induite par un choc électrique douloureux aux pattes chez le rat ↔ sur l'agression interspécifique	Basolatérale ↗ l'agression Corticomédiane ↘ l'agression
Hippocampe	Rage	
	↘ la réactivité émotionnelle ↘ l'agression	↔ sur l'attaque
Cortex pré frontal	↗ l'agression impulsive, de façon non univoque	

Tableau 2 : Récapitulatif des résultats d'expériences de lésions ou de stimulation des principales structures mises en jeu dans la régulation des comportements agressifs (9,29,30,31,36,41,43,45,46)

Les cases fusionnées correspondent à la lésion concomitante de plusieurs structures.

Légende : ↗ = Augmente ↘ = Diminue ↔= N'a aucun effet

2.Classifications des comportements d'agression.

Il existe chez l'animal de nombreuses circonstances d'apparition et de nombreux types de comportements violents. Ceci tend à démontrer l'impossibilité de considérer les manifestations agressives comme une catégorie homogène de comportement obéissant à une loi explicative unique, répondant à la stimulation d'une zone cérébrale unique ou correspondant à un déficit en un neuromédiateur unique.

C'est ainsi que sont apparues plusieurs tentatives de classification des agressions selon le contexte de survenue, le facteur déclenchant ou le but (30,45,47,48,49).

Celle de MOYER en 1968 qui distinguait 6 types différents (agression prédatrice -offensive-, inter-mâle -compétitive-, induite par la peur –défensive-, d'irritabilité, liée au comportement sexuel, maternelle). Valzelli a répertorié les différentes structures cérébrales impliquées dans le déclenchement ou l'inhibition des 6 types de comportements agressifs distingués par Moyer. Nous pouvons les résumer ainsi (49,50) :

	Déclencheur	Inhibiteur
Agression prédatrice	Hypothalamus antérieur Hypothalamus latéral Tegmentum ventromédian Substance grise périaqueduquale	Cortex préfrontal Hypothalamus ventromédian Amygdale basolatérale Corps mamillaire
Agression inter-mâle	Noyaux septaux latérobasals Amygdale corticomédiane Thalamus VentroPostéroLatéral Strie terminale	Lobe frontal dorsolatéral Bulbe olfactif Noyaux septaux dorsomédians Tête du noyau caudé
Agression induite par la peur	Amygdale corticomédiane Fornix Strie terminale Thalamus ventrobasal	Hypothalamus ventromédian Noyaux septaux Amygdale basolatérale Hippocampe ventral
Agression maternelle	Hypothalamus Hippocampe ventral	Noyaux septaux Amygdale basolatérale
Agression d'irritabilité	Hypothalamus antérieur, postérieur, ventromédian, dorsomédian Gyrus cingulaire antérieur Thalamus ventrobasal Hippocampe ventral Tegmentum ventromédian Substance grise périaqueduquale	Lobe frontal Cortex préfrontal Hypothalamus ventromédian Noyaux septaux Tête du noyau caudé Thalamus dorsomédian Strie terminale Hippocampe dorsal Gyrus cingulaire postérieur
Agression liée à la sexualité	Hypothalamus médian Fornix (chez le mâle) Hippocampe ventral	Noyaux septaux Fornix(chez la femelle) Gyrus cingulaire Amygdale dorsolatérale

Tableau 3 : Structures impliquées dans la genèse ou l'inhibition des modèles de comportements agressifs

(Pour la signification des couleurs, voir la figure n°1 page 54 et la figure n°4 page 59)

Celle de BRAIN en 1981 qui n'en adoptait plus que 4 (d'autodéfense, de protection des petits, prédatrice et de conflit social)

Celle de REIS en 1974 qui, pragmatique, ne différenciait que l'agression « affective » de l'agression « prédatrice ».

Cette dernière classification, apparaît la plus abordable en pratique car elle oppose deux types très distincts de comportement répondant à la stimulation de deux zones cérébrales différenciées. En effet, l'agression « affective » est caractérisée par la production concomitante de manifestations émotionnelles, de vocalisations, d'attitudes posturales particulières, d'une activation du système nerveux autonome et s'exerce à l'intérieur d'une même espèce.
L'agression prédatrice, a contrario, est très majoritairement interspécifique, l'attaquant s'en prenant à sa proie pour la tuer et si besoin s'en nourrir. Il semble d'ailleurs important d'insister sur le caractère parfois non alimentaire du meurtre dans ce type d'agression, souvent considérée comme « excusée par la faim », faisant même douter certains de la nature agressive de ce comportement. Karli a ainsi mis en évidence une dissociation entre le fait de tuer sa proie et le fait de s'en nourrir : un rat intoxiqué à chaque ingestion de souris continuera de les tuer même si le conditionnement dont il a bénéficié l'empêche de les manger. Un rat dit « non-tueur » pourra, en sens inverse, se laisser mourir de faim à côté d'une souris même s'il a auparavant avalé celles que l'expérimentateur lui avait tuées (9).

La différenciation de ces deux types d'agression est la plus utilisable en clinique humaine et n'est pas arbitraire, ces types répondent tous deux à des déterminants physiologiques différents. Ainsi, l'ablation des bulbes olfactifs chez des rats augmente l'agression dite prédatrice mais ne modifie pas l'agression affective. La stimulation de l'hypothalamus latéral chez le chat provoque un comportement de prédation typique qui aboutit à la mort du rat d'une morsure au cou. A contrario, lorsque l'on détruit l'hypothalamus ventromédian, on provoque une augmentation de l'agression offensive affective (50). La stimulation de cette dernière structure inhibe cette agressivité (en augmentant la latence entre les attaques) et facilite la fuite. Les essais pharmacologiques confirment cette opposition : les anti-dépresseurs tricycliques majorent chez le rat les comportements agressifs (51) affectifs et inhibent les manifestations de prédation (52).

Ceci nous amène à considérer les différents modèles animaux proposés pour l'expérimentation pharmacologique. OLIVIER (53) en a recensé 7 appartenant pour la majorité aux comportements « offensifs » .

3.Modèles animaux et leurs limites (9,35,53,54,55,56)

L'agression induite par l'isolement social C'est le modèle le plus utilisé (35) il présente deux inconvénients : d'une part il existe un côté « défensif » à ce type de manifestations, d'autre part, il n'est pas généralisable à toutes les espèces.

Le modèle des résidents et de l'intrus Il permet d'étudier à partir d'un couple de rats ou de souris l'appropriation et la défense d'un territoire. Il a l'avantage d'être extrapolable à de très nombreuses espèces dont probablement la nôtre.

La stimulation intracérébrale de sites spécifiques connus pour déclencher un comportement agressif (et les expériences de lésions). Il s'agit d'un modèle puissant mais dont la fréquence d'utilisation est limitée par les importantes contraintes techniques. D'autre part, Treiman (49) rappelle que :

La stimulation ne sera jamais équivalente au signal physiologique.

Le courant électrique peut activer de façon non discriminée des systèmes stimulateurs ou inhibiteurs, afférents, efférents ou intégratifs, adrénergiques ou cholinergiques.

A un temps donné, toutes les autres influences concomitantes ne sont pas connues.

Le stimulus peut être comparé à une pierre lancée dans l'eau : des « ondes » se propagent à partir du point d'impact.

L'ablation ne peut être considérée –stricto sensu- comme la réciproque de la stimulation.

Les expériences de lésions cérébrales font émettre une réserve supplémentaire: les résultats obtenus à partir de tests sur ce type d'animaux ne seraient pas forcément reproductibles chez l'animal sain : certaines molécules n'agiraient que chez les cérébrolésés (45).

Le modèle de l'agression maternelle. Il consiste en l'attaque par des femelles d'intrus menaçant leurs petits: ce type d'expérience peut permettre aussi une évaluation qualitative des effets d'une molécule, en majorant ou minorant le seuil d'agression par la variation des caractéristiques de l'intrus (le poids par exemple).

La sélection génétique de « rats tueurs ». Par exemple, dans la souche des « ratus norvegicus », le taux d'agression (muricide) s'élève à 80%, chez les Wistars, il est respectivement de 20% pour les mâles et 2.5% pour les femelles. Après trois générations de croisement avec les « rats tueurs », ces taux passent à 41 et 31%.De même, selon les races de souris, la durée nécessaire d'isolement pour provoquer un comportement agressif varie (57).

L'agression défensive de l'intrus. Ce modèle apparaît peu intéressant en ce qui concerne l'extrapolation à la clinique psychiatrique chez l'homme.

Enfin, l'administration de drogues. Elle est souvent retrouvée dans les études plus anciennes (par exemple l'apomorphine) provoquant des comportements agressifs. Ce modèle est un peu biaisé car il peut en fait revenir à simplement antagoniser les effets de la molécule de départ et les données obtenues ne peuvent alors pas forcément être généralisées.

A ces modèles étudiant l'agressivité, nous pouvons rajouter les modèles de comportements impulsifs, représentés principalement par les études de tolérance à l'attente (pour Herrnstein, « *le temps est toujours l'essence de la différence entre l'impulsivité et le contrôle de soi* »). Voici les principaux (58,59):

Le test du labyrinthe en T. Des rats affamés, placés dans un labyrinthe peuvent choisir entre l'accès différé à une quantité importante de nourriture ou l'accès immédiat à une petite quantité. Ce modèle permet une appréciation précise par la variation du délai d'attente.

Les débits lents de réponse (DRL). Les animaux doivent attendre un certain temps entre deux pressions sur un levier pour obtenir une récompense.

Le nombre d'appuis consécutifs fixés (FCN). Le rat doit appuyer un nombre minimal de fois sur un levier avant d'appuyer sur un deuxième grâce auquel il recevra la nourriture.

Le test de discrimination visuelle incertaine (UVD). La fiabilité de la signalisation du levier permettant la gratification augmente avec le temps: le rat choisit entre une réponse rapide mais aléatoire (une chance sur deux) ou différée de 5 secondes et sûre.

L'énumération de tous ces modèles peut paraître fastidieuse mais leur connaissance est indispensable pour effectuer une analyse critique de l'extrapolation des résultats obtenus en expérimentation animale à l'homme. En effet, chez l'animal, certaines molécules sont actives électivement sur un type d'agression (60). Dans ce contexte, la déduction de leur efficacité dans le traitement de l'agression chez l'homme tient parfois plus de l'hypothèse hasardeuse que de la démarche scientifique...

4.Conclusions

Une telle hétérogénéité de modèles ne peut déboucher que sur des résultats hétérogènes. Pour exemple nous ne donnerons les résultats que de quatre types de tests pour l'impulsivité et six pour l'agressivité avec différentes molécules parmi les plus étudiées.

	UVD	FCN	DRL	Labyrinthe
Ethanol	↔	↔	↗	↗
Amphétamine	↔	↗	↗	↗
Halopéridol	↘	↗	↔	
Diazépam			↗	↗
Imipramine	↘	↘	↔	↘
Citalopram	↔	↔	↔	↘
8-OH-DPAT (agoniste 5-HT_{1A})	↗↘*	↘	Autre effet	
DOI (agoniste 5-$HT_{2A,C}$)	↘	↗	↗	
WAY-100635 (antagoniste5-HT_{1A})	↔	↗	↔	
Ritansérine (antagoniste 5-$HT_{2A,C}$)		↔	↔	

Tableau 4: Efficacité de différentes molécules dans les modèles d'impulsivité (59,61)

	Apomorphine	Choc électrique	Isolation	Intrus	Maternelle	Tueur
Ethanol				↗↘		
Amphétamine	↔	↗↘*				↘
Diazépam						
Imipramine	↘ si aigü ↗si chronique	↗	↗			↘
Fluvoxamine			↘	↘	↘	
Citalopram			↔			
8-OH-DPAT		↔	↘	↘	↘	↔
DOI			↔↘**	↘	↘	
WAY-100635		↔	↔			↔
Ritansérine			↔			↔

Tableau 5Efficacité de ces molécules dans les modèles de comportement agressifs (35,51,53,62,63,64)

Légende : ↘=diminue ↗=augmente ↔=pas d'effet

*: augmente à faibles doses et diminue à fortes doses

** : pas d'effet à dose normale, diminution non spécifique à forte dose

Ces résultats sont assez éloquents pour ne mériter qu'un bref commentaire:

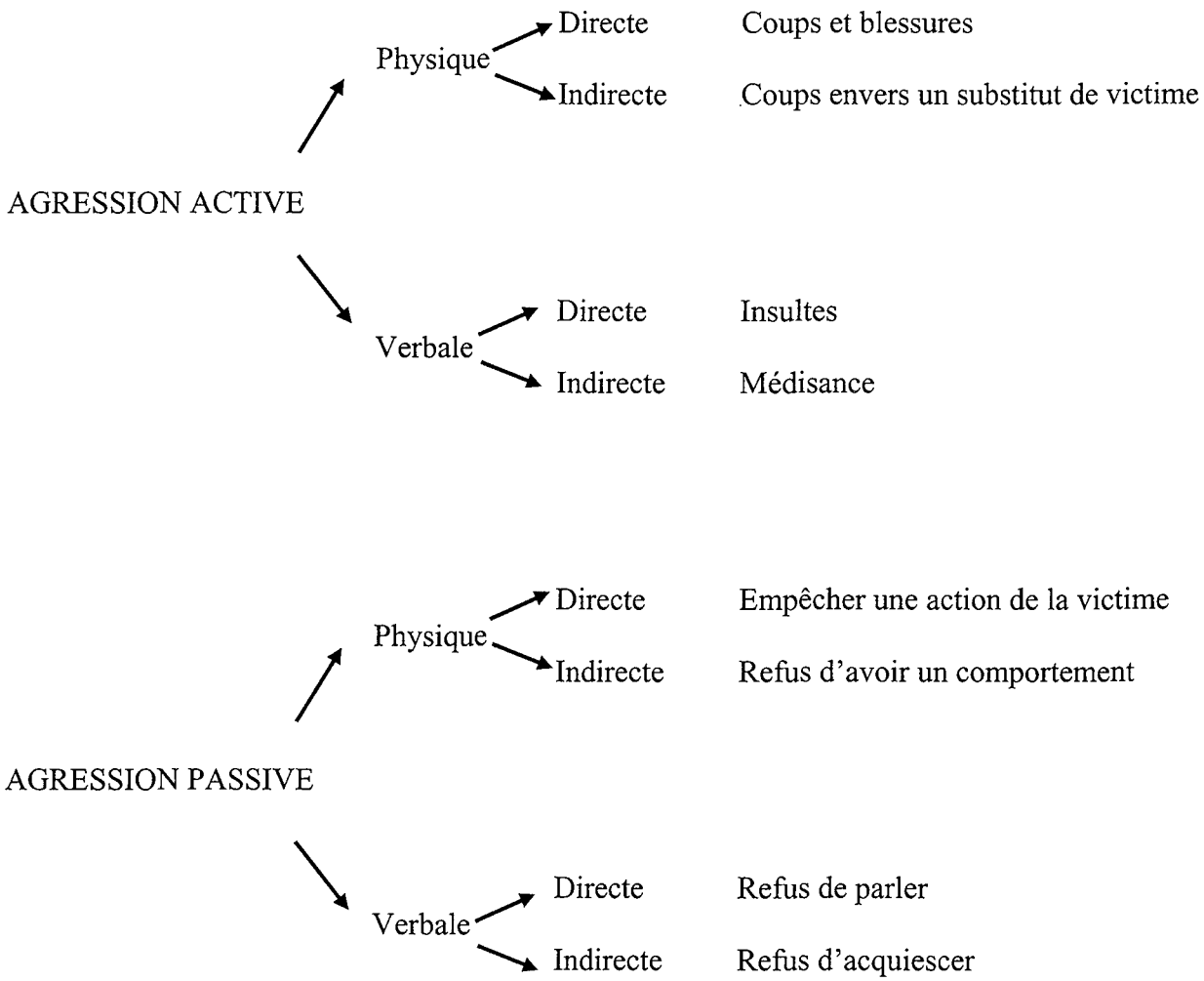
-Aucune drogue n'a été testée dans tous les modèles et/ou n'est active dans tous (l'absence de résultats de certains tests peut-être due au biais de non publication des études négatives (65,66) d'autant que la majorité de ces études est effectuée par les laboratoires distributeurs).

-Que penser, en pratique, des molécules qui augmentent l'impulsivité et diminuent l'agressivité, ou qui augmentent l'agressivité dans certains modèles et la diminuent dans d'autres ?

d. Chez l'homme

1. Tentatives d'évaluation.

BUSS (5) décrit trois dimensions différentes de l'agression qui se conjuguent pour définir 8 situations agressives :



Une autre classification, plus maniable en pratique reconnaît deux types différents d'agression, comme chez l'animal : l'agression instrumentale, active et non émotionnelle et l'agression hostile, réactive et à forte tonalité émotionnelle («agression affective ») (47).

Les problèmes de quantification, de qualification et de prédiction des passages à l'acte agressifs ont amené beaucoup de classifications ou de tests d'évaluation. Tout comme les modèles animaux, ces instruments posent le problème de leur fiabilité, la standardisation de phénomènes aussi variés, survenant dans des circonstances si différentes et sur des pathologies si diverses

restant difficile. Enfin, il existe parfois une confusion entre impulsivité et agression dans les échelles de mesure et les tests.

Les échelles spécifiques d'évaluation de l'agression par questionnaire sont nombreuses, ce qui rend complexe la comparaison d'études pharmacologiques (67). Voici les plus usitées (55,68):

-L'échelle d'agressivité manifeste (OAS)

-L'échelle globale d'agression (GAS)

-L'échelle d'agression observée par l'équipe (SOAS)

-L'échelle de dysfonctionnement social et d'agression (SDAS)

-L'échelle abrégée de cotation psychiatrique du caractère extraverti et introverti (TOAS, TIAS)

-L'échelle d'agressions commises au cours de la vie (LHA)

Les traits agressifs peuvent aussi être appréciés lors de questionnaires globaux ou de tests moins spécifiques de projection : test de ROSENZWEIG, TAT ou même test de RORSCHACH.

On peut aussi évaluer l'impulsivité chez l'homme grâce à des tests proches de ceux utilisés chez l'animal et déjà mentionnés au paragraphe précédent (58) :

-La reconnaissance d'une image familière (MFFT) : de même principe que le test de discrimination visuelle incertaine ; on présente à un sujet une image qu'on lui demande ensuite de reconnaître parmi des reproductions dont la définition se précise avec le temps. Plus le sujet est impulsif plus la réponse sera rapide et donc aléatoire.

-Le test du labyrinthe (Proteus maze) : Le sujet est prié de tracer au crayon une ligne dans un labyrinthe.

-Les tests d'évaluation du temps (équivalents des DRL chez le rat) : Le sujet doit attendre un temps donné avant de, par exemple, répondre à une question. On évalue alors le taux de réponses prématurées.

Ces évaluations ont l'avantage d'être faciles à réaliser. Mais elles ne permettent sans doute pas une approche aussi fine et objective que les expériences où le sujet testé ne sait pas ce qui est évalué chez lui. De nombreux tests de mises en situation ont ainsi été réalisés, y compris pour le sujet l'exposition à des chocs électriques punitifs réels ou leur administration imaginaire. Au cours de ces expériences, si les chocs ne sont pas toujours simulés, la supposée victime, elle, n'est qu'un acteur complice de l'expérimentateur, ceci afin d'éviter une escalade dangereuse de l'agressivité.

Les mises en situation les plus simples sont celles qui étudient l'agressivité verbale, en demandant au sujet de critiquer un acolyte de l'expérimentateur. D'une manière plus élaborée, on donne au sujet une tâche quelconque, souvent rémunérée, dont on gêne la réalisation (avec un fort bruit de fond, des « pannes de machine » ou des observations désobligeantes) ou dont on refuse la rémunération sous prétexte d'erreurs d'enregistrement des résultats par la machine ou un acolyte (69).
Différents autres types de modèles complexes de comportements agressifs ont été mis au point en laboratoire (14) :

-La technique de BUSS : On affirmait au sujet vouloir étudier les effets de la punition sur l'apprentissage. Il était ainsi promu au rang de professeur interrogeant un supposé élève puis le récompensant ou lui administrant des chocs électriques selon l'exactitude des réponses. On a opposé à cette méthode l'existence d'un biais en matière de sélection des individus les plus agressifs : les sujets « zélés » soucieux de ce que leur « élève » apprenne vite pouvaient être tentés de le punir plus, sans forcément être agressifs à son encontre. Ce problème a été résolu en définissant le but de l'expérience, non comme l'étude des effets de la punition sur l'apprentissage mais comme la mesure de paramètres physiologiques.
Ce paradigme a été de nombreuses fois décliné pour étudier diverses influences sur le comportement agressif.

Milgram a ainsi évalué la *soumission à l'autorité d'un sujet* dans ce domaine. Au début de l'expérience, on informe le sujet qu'à chaque erreur il devra augmenter l'intensité des chocs (imaginaires, mais supposés de 15 à 450 V).
La participation à l'expérience est rémunérée d'avance, c'est-à-dire que le sujet peut à tout moment interrompre l'escalade, à la seule condition de s'opposer ouvertement au professeur.

Dans l'expérience de base, l'expérimentateur assure porter l'entière responsabilité des conséquences des chocs électriques. Il démontre au sujet le caractère réel de ces chocs en lui en administrant un et l'informe des dangers qu'ils représentent à forte intensité.

Les résultats sont assez effrayants : au nom de la science,
75% des sujets donnent des chocs jusqu'à 240 V
64% vont au maximum (450 V)
30% continuent même s'ils doivent appuyer eux-mêmes la main de l' « élève » sur la plaque « électrique ».

Plusieurs facteurs peuvent modifier ces résultats :

si le sujet est responsabilisé personnellement,

si les « souffrances » de l'élève sont visibles et audibles, la proportion de sujets amenant l'expérience à la fin tombe à 40%,

si le sujet donne seulement l'ordre d'administrer les chocs à un autre complice, cette proportion est nettement majorée,

si un deuxième sujet (complice) refuse d'obéir, le pourcentage de sujets allant au terme de l'expérience tombe à 10. Ceci a amené Milgram à étudier les modifications de comportement provoquées par le groupe ou la présence de spectateurs.

Pour évaluer *l'influence d'une pression sociale*, il a ensuite répété cette expérience avec trois professeurs au lieu d'un : un lit les mots-stimulus, le deuxième détermine l'exactitude de la réponse, le troisième (toujours le sujet, grâce à un tirage au sort truqué) délivre les chocs après avoir reçu des suggestions d'intensité par les deux premiers professeurs. L'expérience prouve que l'intensité des chocs délivrés est plus importante que dans le premier modèle, tendant à montrer une majoration de l'agressivité en groupe.

Une autre expérience voisine, menée par Jaffe et Yinon proposait aux sujets des rémunérations d'autant plus élevées qu'ils apprenaient plus rapidement une tâche à un complice de l'expérimentateur. Les cobayes avaient deux moyens de faire reconnaître ses erreurs à l'élève : un signal lumineux ou bien un choc électrique (dont on leur précisait qu'il pouvait bloquer l'apprentissage à cause du stress).

Les décisions des sujets seuls étaient beaucoup moins agressives que celles prises par des groupes, ce qui tend à montrer pour les auteurs que la dilution de responsabilité et un anonymat relatif majorent les comportements agressifs.

La présence de spectateurs masculins majore les réactions agressives, la présence de spectateurs féminins ou identifiés comme non-violents les diminuent.

Une nouvelle variante de ce modèle décidément très riche permet l'étude des *influences des stéréotypes raciaux*. Des sujets de race blanche se trouvent être les « professeurs » de sujets de race noire ou blanche, dans trois conditions prédéterminées :

-L'anonymat du professeur garanti

-L'échange des rôles à mi-expérience

-L'observation par l'élève grâce à un système vidéo (possibilité de représailles)

L'expérience montre que dans le premier cas les sujets sont beaucoup plus agressifs envers les sujets noirs, alors que dans les deux autres l'agressivité est nettement moindre envers les sujets de couleur. La crainte d'un « membre de son groupe » serait moins forte pour les auteurs que la crainte de quelqu'un d'un groupe différent.

-Le modèle de BERKOWITZ: L'agressivité du sujet est augmentée par une succession de frustrations et l'administration de chocs électriques réels. Dans un premier temps, le sujet doit résoudre des problèmes, le deuxième sujet (complice de l'expérimentateur) évalue ses réponses et délivre un certain nombre de chocs électriques (aléatoires mais que le sujet pense proportionnels à sa réussite). Dans un deuxième temps les rôles des sujets sont inversés ; l'administration de chocs par le sujet naïf sera directement proportionnelle au nombre de chocs qu'il aura lui-même reçus.

-L'expérience de TAYLOR: Le sujet est mis en compétition avec un faux sujet pour répondre à des questions, la règle du jeu étant que le plus rapide administre un choc électrique au plus lent à répondre. Le vrai sujet reçoit un nombre prévu de chocs au début de l'expérience ; lorsque le compère le laissera gagner on pourra mesurer l'agressivité du sujet, proportionnelle à l'intensité des chocs délivrés.

Toutes ces expériences montrent que les comportements agressifs chez l'homme sont soumis à de très nombreuses influences, beaucoup plus complexes que chez l'animal. A ce titre, tous les résultats que nous étudierons au chapitre suivant, soit d'expérimentation animale, soit de tests pharmacologiques chez l'homme, en laboratoire ou en ouvert, sont à interpréter avec précaution.

2.Expériences de stimulation ou de lésions cérébrales

De la découverte du rôle joué par l'amygdale dans la genèse des comportements d'agression à la tentative neurochirurgicale de soigner les patients agressifs par son ablation, il n'y a qu'un pas... De l'étude de la stimulation intacérébrale chez l'animal (cf tableau) à l'expérimentation chez l'homme, il n'y a encore qu'un pas, facilement franchi dans les années 60-70, beaucoup moins actuellement.

Dès 1968, Delgado (70) publiait une étude sur la stimulation intacérébrale de l'amygdale antéromédiane chez l'homme. Chez 4 sujets volontaires présentant des accès de rage de différentes origines, il a réalisé en double aveugle la stimulation de différentes zones cérébrales, chaque point étant stimulé sept fois au cours de trois sessions de 60 à 90 minutes. Parallèlement

l'activité EEG et la conversation du sujet avec son observateur étaient enregistrés (pour une analyse fine du débit de parole et du contenu idéologique et affectif du discours). Les résultats, non univoques chez les quatre patients permirent à Delgado de conseiller cette exploration avant la neurochirurgie à visée thérapeutique. En effet, si cette stimulation aboutissait pour certains patients à l'apparition d'un sentiment de confort ou à l'arrêt net de toute activité motrice, un autre sujet a vu se reproduire un de ses accès brusques d'agressivité, sans qu'il apparaisse pour autant des anomalies électroencéphalographiques.. Pour l'auteur, cette méthode restait une thérapeutique de choix en cas d'échec des traitements médicamenteux (71).

Des lésions de l'amygdale ou du cortex cingulaire ont aussi été pratiquées à visée réductrice de l'agressivité. Les résultats de ces essais thérapeutiques varient énormément d'un auteur à l'autre. On peut en réaliser une synthèse dans le tableau suivant (71,72,73,74) :

	Nombre de patients Technique	**Amélioration immédiate**	**Amélioration à long terme**
NARABAYASHI 1963	60 (40 ont moins de 14 ans) Bilatérale chez 21 patients. Unilatérale chez 29 patients.	85%	68% à 3-6 ans 31% chez les patients >11 ans
HEIMBURGER 1966	20 épileptiques	Massive dans 7 cas marquée dans 9	
VAERNET, MADSEN 1970	12 femmes (de 23 à 69 ans) dont 6 schizophrènes Amygdalectomie bilatérale +/- associée à une lobotomie	91%	Suivi jusqu'à 21 mois, bénéfice maintenu
BALASUBRAMIAN RAMAMURTHI 1968	44 enfants et adultes	59%	
	100 cas	75%	
MEMPEL 1971	16 cas dont 13 épileptiques	93%	Suivi court sur 2 à 15 mois
KILOH 1974	18 cas, débiles ou schizophrènes Amygdalectomie bilatérale chez 15 patients	Importante pour 28% Légère pour 17%	A 12 mois :50% De 2 à 5 ans : 39%
LEE 1998	2 sujets aux ATCD d'encéphalite Stéréotaxie bilatérale	Un seul cas*	Suivi à 8 ans : satisfaisante

Tableau 6 : Résultats des études de traitement chirurgical des comportements violents

*: *Chez le patient ayant eu l'encéphalite à 8 mois, absolument aucune amélioration n'a été notée. Chez le deuxième (atteint à 19 ans), l'évolution des crises agressives a été la suivante : 7 attaques/mois avant l'intervention, 1 seule l'année post-opératoire, 5 attaques/mois la deuxième année puis une stabilisation à 1/mois. Pour les auteurs, la différence de résultats est liée à l'âge de l'atteinte cérébrale et aux modifications irréversibles dues à la plasticité cérébrale survenues chez le patient atteint précocement.*

Depuis les essais précurseurs de Narabayashi en 1963, plus d'un millier de patients a bénéficié de ce type de traitement à visée réductrice de l'agressivité, avec des résultats au moins aussi variés que les méthodes et les lésions utilisées (74).
Parmi les nombreuses techniques de destruction de l'amygdale, on trouve : la radiofréquence, la cryothermie, la destruction mécanique ou l'injection de substances toxiques (alcool, huile, kaolin et cire). Les parties cibles de l'amygdale différaient aussi de façon notoire concernant parfois même le noyau corticomédian dont on a pourtant vu (chapitre IA5c et supra) le rôle inhibiteur de certains comportements agressifs...

3. A partir de la pathologie

Les exemples de dysfonctionnements cérébraux plus ou moins localisés sont fournis principalement par la pathologie, étudiée grâce à des techniques de neuroimagerie et neurophysiologie performantes.
L'épilepsie est historiquement LE trouble neurologique supposé générer des phénomènes agressifs (hypothèse rendue populaire par Dostoïevski dans « Les frères Karamazov »). Cependant les moyens d'exploration moderne ont nettement battu en brèche cette théorie (75,76), même si elle reste ancrée dans la pensée populaire.

L'existence d'un lien précis entre une agressivité pathologique et une comitialité temporale ou des crises partielles complexes est en effet très controversée. Certaines études (30) retrouvent une prévalence de l'épilepsie deux à trois fois supérieure dans une population carcérale que dans une population normale. Mais il n'existe pas de différence de prévalence entre les groupes de détenus ayant commis des crimes violents par rapport à ceux incarcérés pour vols ou infractions sans agression.

Treiman (49), dans un article publié en 1991, dénonce l'association voire l'amalgame trop souvent fait entre épilepsie et impulsions agressives ou destructrices. Pour lui, l'augmentation de prévalence de l'épilepsie chez les prisonniers est probablement le reflet de sa haute prévalence dans les classes défavorisées urbaines, desquelles viennent beaucoup de prisonniers. Un autre biais des études concluant au lien entre comitialité et violence est l'inclusion de patients souffrant d'épilepsie associée à des déficits neurologiques, une débilité ou des troubles du caractère, et résistante aux traitements.
Sur 29 cas publiés d'agression per critique, réétudiés minutieusement, Delgado et Treiman n'accordent qu'à trois la possibilité d'en être authentiquement.

En 1980, dix-huit épileptologues internationaux ont visionné trente-trois bandes vidéos de crises comitiales de dix-neuf patients différents, sujets (lors des crises filmées) à des actes de violence. Pour eux, seuls sept patients présentaient typiquement les critères requis pour le diagnostic d'agression per critique. L'affirmation précise de ce diagnostic requiert idéalement la réalisation d'un EEG durant l'épisode, l'étude fine du tracé et l'existence d'une corrélation entre ses perturbations et les modifications de comportement.

Les tumeurs cérébrales détruisant l'hypothalamus ventromédian de façon bilatérale (29,31) se traduisent par l'apparition d'un comportement de violence offrant de nombreux points communs avec celui des animaux présentant expérimentalement le même type de lésions : attaques impulsives, non dirigées, d'apparence spontanées ou générées par la faim. Un patient présentant une lésion de cette structure suite à une toxoplasmose congénitale a vu une quasi-disparition de ses comportements violents suite à la prescription d'un antagoniste de l'acétylcholine.

Plusieurs études déjà anciennes (de 1961 : 77,78), rapportées par Weiger (31) ont montré une majoration de l'irritabilité chez les personnes intoxiquées par les anticholinestérasiques.
La publication en 1986 d'un cas « original » par Bear (42) tend à confirmer ces résultats. Un homme ayant traité sans modération son chat contre les puces avec une poudre anticholinestérasique a vu au bout de dix jours son animal de compagnie devenir un tueur en série d'oiseaux et de souris. Lui-même, s'il présentait peu de signes caractéristiques d'intoxication aux anticholinestérasiques, a développé un état d'énervement permanent qui fit fuir sa gouvernante ! Une semaine après l'arrêt de l'anti-parasitaire, l'homme et l'animal retrouvaient leur état basal d'agressivité.

Les lésions du lobe temporal, quelle qu'en soit la cause (traumatique, infectieuse, anoxique ou tumorale), réalisent, lors de l'atteinte bilatérale des aires visuelles associatives, le syndrome de Kluver-Bucy avec perte des réponses agressives, cécité psychique, tendances orales (i.e exploration buccale des objets même non comestibles), course permanente désordonnée, hypersexualité non orientée (31,79,80).

Les atteintes du cortex préfrontal, s'il s'agit de sa convexité dorsale produisent une perte de la capacité d'anticipation, une apathie et une indifférence; pour les lésions orbitales on observe une majoration de l'irritabilité et des actes agressifs plus fréquents en rapport avec un moindre respect des conventions sociales (29).

4. Imagerie et marqueurs biologiques

De nombreuses études rapportent l'analyse d'EEG, de tomodensitométries simples, à émission de positons (PET) ou de photons (SPECT), et d'IRM de sujets délinquants ou aux tendances agressives anormales. Plusieurs auteurs (41,81,82) rapportent des dysfonctionnements du lobe temporal et d'une partie du lobe frontal dominants chez les sujets agressifs étudiés.

L'étude de Amen (82), à l'aide de SPECT porte sur quarante adolescents agressifs des deux sexes versus quarante témoins chez lesquels il classe l'activité de vingt zones cérébrales sur une échelle de –4 à +4, ne retenant comme significatifs d'une augmentation ou d'une diminution d'activité que les scores <-2 ou >+2. Les résultats sont les suivants :

Activité cérébrale	Groupe agressif		Groupe non agressif		Valeur de *p*
Cortex préfrontal ↘	60%		35%		0.043
Lobe frontal antéromédian ↗	85%		25%		<0.0001
Lobe frontal dorsal gauche ↗	32.5%		10%		0.003
Ganglions de la base gauche ↗	32.5%		10%		0.027
Lobe temporal gauche ↗	72.5%		7.5%		<0.0001
↗ activité bilatérale	65%	95%	17.5%	25%	<0.0001
↗ activité latéralisée à gauche	30%		7.5%		<0.0001
↗ activité latéralisée à droite	2.5%		42.5%		<0.0001

Tableau 7: Variations comparées de l'activité de différentes zones cérébrales chez des sujets agressifs ou non

Ainsi, cette étude suggère chez les sujets violents :

une diminution de perfusion du cortex préfrontal.

une augmentation d'activité de la portion médiane du lobe frontal.

une augmentation d'activité au niveau des ganglions de la base côté dominant.

une augmentation d'activité du lobe temporal côté dominant.

Concernant les marqueurs biologiques potentiellement impliqués dans le contrôle de l'agressivité, la sérotonine est le plus étudié mais tous ses types de récepteurs et leur fonction sont encore mal déterminés (83,84,85,86,87,88,89,90,91,92).

Outre la sérotonine, on retrouve les molécules citées dans le tableau 1 page 60 : dopamine, noradrénaline, GABA, acéthylcholine, neuropeptides (comme la vasopressine ou les endorphines) et hormones sexuelles. Les interactions multiples entre ces systèmes de transmission rendent difficile l'attribution d'un rôle précis à chaque molécule et le caractère primitif ou secondaire de ses variations lors de manifestations d'agressivité (42,60,81,93,94).

6. Approche génétique

L'étude de l'influence génétique dans les troubles du comportement agressifs est extrêmement complexe. Si l'idée d'un « chromosome du crime » développée dans les années 1960 a fait long feu, le fantasme de trouver une cause génétique exclusive à la violence (avec toutes les implications politiques qui en découlent) n'a pas tout à fait disparu.

Les recherches sont conduites selon deux axes principaux : d'une part les études de génomique, d'autre part les études de cohorte afin de mettre en évidence des similitudes comportementales familiales.

a. Etudes biologiques

Les recherches d'anomalies génétiques chez les sujets agressifs ont évolué parallèlement aux hypothèses neurobiologiques, avec donc les mêmes avancées et remises en cause que celles qui ont guidé les théories d'implication des neuromédiateurs.

C'est ainsi que face à l'hypothèse d'un rôle des hormones mâles dans la genèse de comportements agressifs, l'étude de sujets de caryotype XYY dans les années 60 cherchait à montrer leur prédisposition génétique aux comportements violents. Une première étude a conclu en faveur d'une prédisposition à la violence des patients atteints de cette anomalie génétique, étude dont les résultats n'ont jamais été confirmés mais qui a malheureusement laissé des traces dans la conscience collective (95). La sur représentation des sujets XYY parmi une population de criminels aurait en fait été liée à leur plus faible capacité intellectuelle et donc à un risque plus important que dans la population générale d'être arrêtés. Une étude à partir du devenir d'une cohorte de nouveaux-nés a en effet montré que 95% de ces sujets ne présentaient pas de comportements criminels (96).

L'hypothèse d'un rôle de la transmission noradrénergique a conduit à étudier l'influence de modifications génétiques des activités enzymatiques impliquées dans la synthèse et la dégradation de ces neuromédiateurs (tyrosine hydroxylase, dopamine β-hydroxylase et phényléthanolamine-N-méthyltransférase). Selon des études menées dans les années 70, un haut degré d'activité de ces enzymes aurait signé un risque accru de comportement agressif chez la souris.

Actuellement, si l'hypothèse d'une médiation noradrénergique des comportements violents n'est pas remise en cause, les recherches se sont orientée vers l'activité de la monoamine oxydase (MAO) et la catéchol-O-méthyltransférase (COMT). Les souris mâles génétiquement modifiées

ne présentant pas le gène codant pour la MAO-A manifestent des comportements agressifs, ainsi que celles ne possédant pas le gène codant pour la COMT (81). Ceci n'est par contre pas retrouvé chez les souris femelles.

Les sujets présentant des taux bas de 5-HIAA dans le LCR auraient un risque familial accru de troubles du comportement impulsifs (91,97,98,99,100). Mentionnons cependant que quelques études ne retrouvent pas cette corrélation positive (101) et que chez l'animal, la notion de dominance rend les données peu interprétables (102,103,104). La mise en évidence de cette hypotransmission sérotoninergique dans les comportements agressifs impulsifs a aussi conduit à l'exploration des gènes des récepteurs 5-HT et de la tryptophane hydroxylase (TPH).
Saudou (105) a ainsi démontré que les souris ne possédant pas le gène codant pour les récepteurs 5-HT_{1B} (correspondant chez l'homme au récepteur 5-$HT_{1D\beta}$) manifestaient plus d'agressivité et d'impulsivité que les souris non déficitaires lors de l'exposition à un intrus.
De récentes études du gène de la TPH l'ont localisé sur le chromosome 11. Mais c'est sur le chromosome 17 que se trouve le gène codant pour le transporteur de la sérotonine, impliqué dans sa recapture et intervenant donc aussi dans la régulation des taux intrasynaptiques de ce médiateur (81).

Plus récemment, une souris transgénique ne possédant pas le gène codant pour l'α-calcium-calmodulin-dependant kinase II a été trouvée anormalement agressive et plus téméraire. Cette enzyme facilite la libération présynaptique de 5-HT et joue un rôle de médiateur dans la phosphorylation de la TPH (106).

b. Etudes de cohortes

La principale méthode de recherche consiste en l'étude de jumeaux mono et hétérozygotes. Certains auteurs ont attiré l'attention sur le fait que les jumeaux homozygotes, à cause de leur plus grande similarité psychologique sont davantage considérés comme identiques par leurs proches que les jumeaux hétérozygotes, ce qui représente un facteur environnemental surajouté de similitudes comportementales (107).
Les auteurs se sont alors penchés sur la comparaison des jumeaux élevés séparément.
Une autre approche consiste à évaluer les comportements agressifs d'enfants adoptés dont les parents biologiques sont identifiés et de comparer la tendance à la violence du sujet adopté par rapport à son milieu environnemental et son milieu d'origine.

Pour Palmour (96), il faudrait différencier les comportements agressifs générés par des stimulus contextuels de ceux dont la source est interne à l'individu. Dans le premier cas, il propose de parler d'influence environnementale, dans le second, d'influence génétique.
Proche de cette distinction, on retrouve la différence entre l'agression « re-active » et l'agression « pro-active ». La première serait la réaction de l'individu à un environnement stressant ; la deuxième, l'agression de l'environnement par l'individu pour sa satisfaction propre.

Cadoret (106) a recensé 11 études de jumeaux comparant agressivité et comportements violents, principalement chez l'enfant et l'adolescent. Il définit r_{MZ} la corrélation intra-classe des jumeaux monozygotes et r_{DZ} la corrélation intra-classe des jumeaux monozygotes. L'héritabilité, définie par $2(r_{MZ}- r_{DZ})$ varie de 0 à 78%. Il semble cependant que l'instrument de mesure utilisé pour évaluer l'importance des comportements agressifs influence les résultats.
Ainsi, l'étude de Plomin en 1983 (celle qui retrouve une héritabilité à 0) a utilisé des enregistrements vidéo des comportements agressifs d'enfants de 5 à 11 ans avec leur poupée, ce qui est une situation très spécifique de violence. Cependant ce biais ne paraît pas être la seule explication puisque les études utilisant un enregistrement vidéo des comportements agressifs à l'égard du père ou de la mère ne retrouvent aussi qu'une corrélation héréditaire de 27 et 29 %.
La majorité des études, réalisée à partir de questionnaires d'agressivité, obtient des résultats variant entre 40 et 65 % d'héritabilité des comportements violents.

Cadoret évalue en parallèle deux types d'influences environnementales, l'influence de l'environnement identique des jumeaux, définies par $2r_{DZ}- r_{MZ}$ et l'influence de l'environnement non partagé défini par $1- r_{MZ}$.
La majorité des études retrouve une part minime de l'environnement partagé dans l'influence des comportements agressifs (15.7%), tandis que l'environnement non partagé interviendrait en moyenne à 38.7%

En 1992, Coccaro (108) étudie les différences observées entre des jumeaux élevés ensemble ou séparément. A partir d'une cohorte de 457 à 500 paires de jumeaux suédois (tous n'ont pas effectué l'ensemble des tests de personnalité), il a identifié :
71-74 paires de jumeaux monozygotes élevés séparément (MES)
108-117 paires de jumeaux monozygotes élevés ensemble (MEE)
143-152 paires de jumeaux dizygotes élevés séparément (DES)
135-157 paires de jumeaux dizygotes élevés ensemble (DEE)

L'étude reprend la variation de deux ensembles d'items, l'un évaluant les conduites d'inhibition (le facteur I), l'autre les conduites impulsives et agressives (le facteur II).

Les résultats retrouvent une héritabilité moyenne de 20% pour le facteur I et de 43% pour le facteur II, voici le détail des corrélations retrouvées:

	Facteur I	Facteur II
Monozygotes élevés séparément	21 %	41 %
Monozygotes élevés ensemble	26 %	42 %
Dizygotes élevés séparément	8 %	10 %
Dizygotes élevés ensemble	16 %	18 %

Tableau 8: Corrélations intra classes de MES, MEE, DES et DEE, d'après Coccaro (108)

De plus, l'influence génétique exercée dans le cas du facteur I appartient à un type différent de celle du facteur II.

Dans le premier cas, la transmission est de type additionnel, c'est-à-dire grosso modo que la correspondance génétique chez les jumeaux dizygotes est inférieure de moitié à celle des jumeaux monozygotes. Chacun des nombreux gènes contribue donc à l'expression phénotypique de façon linéaire.

Dans le second cas, celui des conduites agressives et impulsives, les jumeaux dizygotes élevés séparément ne présentent qu'une influence génétique correspondant au quart de celle des jumeaux monozygotes, ce qui suggère une transmission de type dominante.

En 1995, Cadoret (109) étudie des sujets adoptés dont les parents biologiques avaient une personnalité antisociale ou des conduites toxicomaniaques (alcool ou drogues) documentées.

Il compare cette population à un groupe contrôle de sujets adoptés sans troubles dans la parenté biologique. L'échantillon comprenait 95 hommes et 102 femmes.

Le comportement des personnes adoptées était évalué à partir d'une échelle d'agressivité spécifique, d'une échelle de troubles des conduites à l'adolescence, d'une échelle de comportement antisocial calquée sur les critères du DSM-III et d'un questionnaire de 16 items rempli par les parents.

L'auteur propose une analyse des données selon trois modèles :
-le premier ne prend en compte que l'existence chez un parent biologique d'un alcoolisme et/ou d'une personnalité antisociale et l'exposition à l'alcool pendant la gestation.
-le deuxième ajoute à ces facteurs l'existence d'un environnement perturbé dans la famille adoptive
-le troisième fait intervenir une possible potentialisation des risques par l'interaction gènes-environnement.

Les variables étudiées chez les sujets adoptés sont l'agressivité dans l'enfance, dans l'adolescence, les troubles des conduites et le comportement antisocial.
Les trois types d'analyses ne retrouvent pas sur ces variables d'influence exercée par l'existence d'un parent alcoolique.
L'existence d'une intoxication à l'alcool pendant la gestation expose à un risque significativement accru de troubles des conduites ou de personnalité anti-sociale chez le sujet adopté.
La présence chez un parent biologique de troubles de la personnalité de type antisociale intervient sur les quatre variables, avec une forte significativité en ce qui concerne l'agressivité à l'adolescence et les troubles des conduites ($p=0.001$ et 0.0001).

Il existe par ailleurs une interaction potentialisatrice significative entre le fait d'avoir un parent à personnalité antisociale et le milieu adoptant défavorable.
Aucune interaction n'est a contrario retrouvée entre un milieu adoptant défavorable et les antécédents d'alcoolisme du parent biologique ou l'exposition embryofœtale à l'alcool.

Enfin, dans le cas d'un milieu accueillant défavorable, les auteurs ont évalué les valeurs prédictives d'agressivité dans l'enfance et l'adolescence et les troubles des conduites.
Si le sujet adopté n'a pas d'antécédents familiaux de personnalité sociopathique, les phénomènes observés seront stables quel que soit le nombre d'événements perturbants survenus dans la famille adoptive.
Par contre, si le sujet a des antécédents biologiques de personnalité sociopathique, sa probabilité de présenter une agressivité ou un trouble des conduites croît de manière linéaire en fonction des difficultés rencontrées dans sa famille adoptive (106,109).

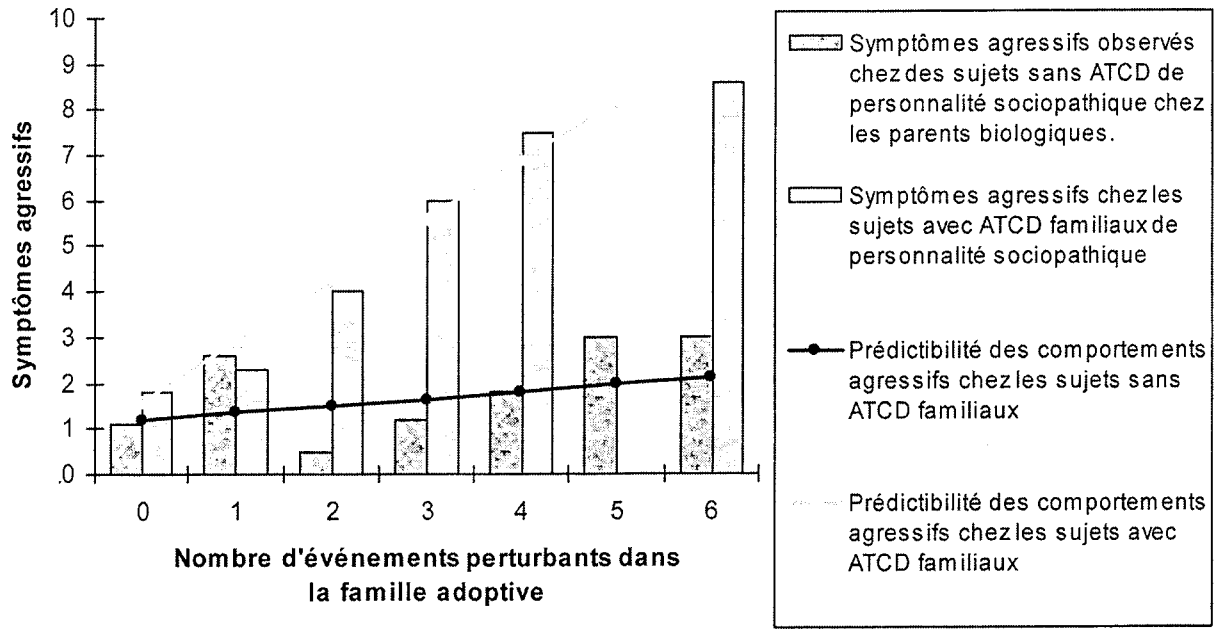


Figure 5: Agressivité de sujets adoptés (avec et sans antécédents familiaux de sociopathie) en fonction des difficultés dans leur famille adoptive

En 1997, Coccaro (110) effectue une étude de jumeaux à partir des registres de frères vétérans du Vietnam, sujets nés entre 1939 et 1955 et qui ont servi au Vietnam entre 1964 et 1975. Des questionnaires étaient envoyés à 1208 sujets dont 796 ont répondu. Parmi ceux-ci, 628 étaient jumeaux dont 60.6% monozygotes et 39.4 dizygotes.

L'évaluation est conduite à partir du Buss-Durkee Hostility Inventory Scale, auto-questionnaire de 75 items divisés en sept sous-échelles. Quatre sont utilisées pour la présente étude : agression directe, agression indirecte, agression verbale et irritabilité.

	Génétique	Environnement
Agression directe*	47 %	53 %
Agression indirecte**	40 %	60 %
Agression verbale**	28 %	72 %
Irritabilité**	37 %	63 %

Tableau 9:Influences génétiques et environnementales sur les comportements agressifs

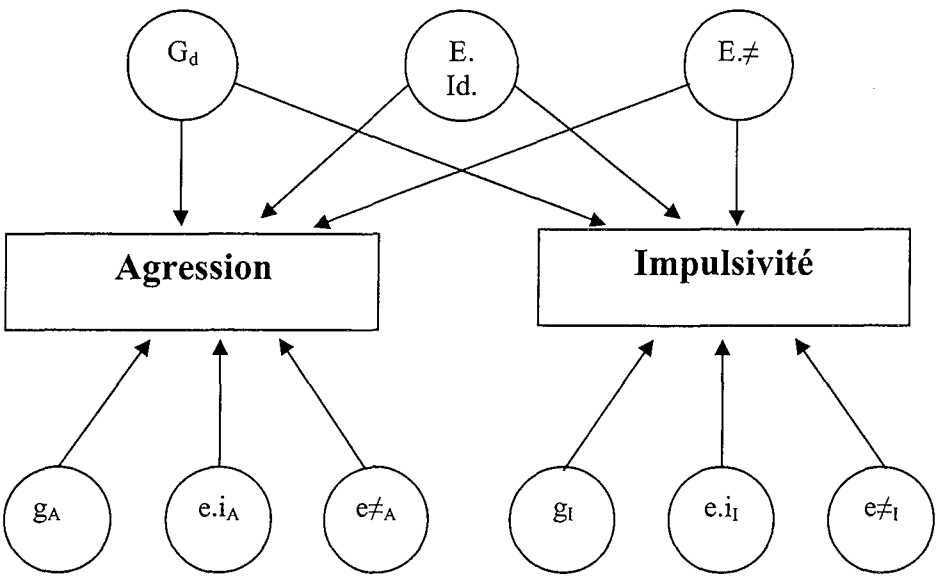
Légende :* : Influence génétique de type additionnel ** :Influence génétique non additionnelle

Ces chiffres correspondent aux valeurs moyennes des études recensées par Cadoret (109).

En reprenant la base de l'étude de Coccaro, Seroczynski (111) utilise les scores à l'échelle d'impulsivité de Barratt en plus de ceux à l'échelle de Buss-Durkee. L'intérêt de cette approche est qu'elle permet de faire apparaître des influences communes affectant à la fois les différents types d'agression et l'impulsivité chez un sujet, mises en évidence par la co-variation des deux variables. La corrélation (génétique et environnementale) entre l'agressivité directe et l'impulsivité apparaît faible tandis que la corrélation entre irritabilité et impulsivité est très élevée. L'auteur recommande que les études ultérieures s'attachent à ne pas confondre agressivité et impulsivité, en utilisant par exemple des questionnaires d'évaluation de l'agressivité évitant toute question ayant trait à un comportement impulsif . Seroczynski trouve par ailleurs une influence de l'environnement partagé sur les deux variables nulle.

Seroczynski (111) fait intervenir les deux types d'influences environnementales, celles de l'environnement commun aux deux jumeaux et celles d'un environnement différent ainsi que des influences spécifiques sur l'agression et l'impulsivité.

Le modèle plus complexe des influences chez un sujet d'une paire de jumeaux devient :



G_d	Influences communes génétiques non additionnelles
E.id	Influences communes de l'environnement partagé
E.≠	Influences communes de l'environnement différent
g_A	Influences spécifiques génétiques non additionnelles sur l'agressivité
$e.i_A$	Influences spécifiques de l'environnement partagé sur l'agressivité
$e.i_I$	Influences spécifiques de l'environnement partagé sur l'impulsivité
$e{\neq}_A$	Influences spécifiques de l'environnement différent sur l'agressivité
g_I	Influences spécifiques génétiques non additionnelles sur l'impulsivité
$e{\neq}_I$	Influences spécifiques de l'environnement différent sur l'impulsivité

Figure 6: Variables génétiques et environnementales combinées intervenant sur l'impulsivité et les comportements agressifs

c. Synthèse

L'évaluation exacte de l'influence génétique dans la transmission intergénérationnelle des comportements violents s'avère extrêmement complexe.

Si la plupart des études retrouvent une héritabilité de ce trait de comportement d'environ 40 %, ces données pourraient être remises en cause par la récente étude de Seroczynski, compte tenu du fait que la plupart des échelles d'évaluation utilisées font intervenir à la fois l'impulsivité et l'agressivité. Dans la mesure où le déterminisme génétique de ces variables serait différent, une évaluation globale pourrait surestimer la part d'héritabilité de l'agressivité, en y incluant la part de l'impulsivité.

Pour conclure sur la part de transmission intergénérationnelle des comportements violents, nous proposons ce schéma synthétique de Volavka (81) qui intègre les dimensions génétiques et environnementales ainsi que leurs influences réciproques et croisées sur le sujet :

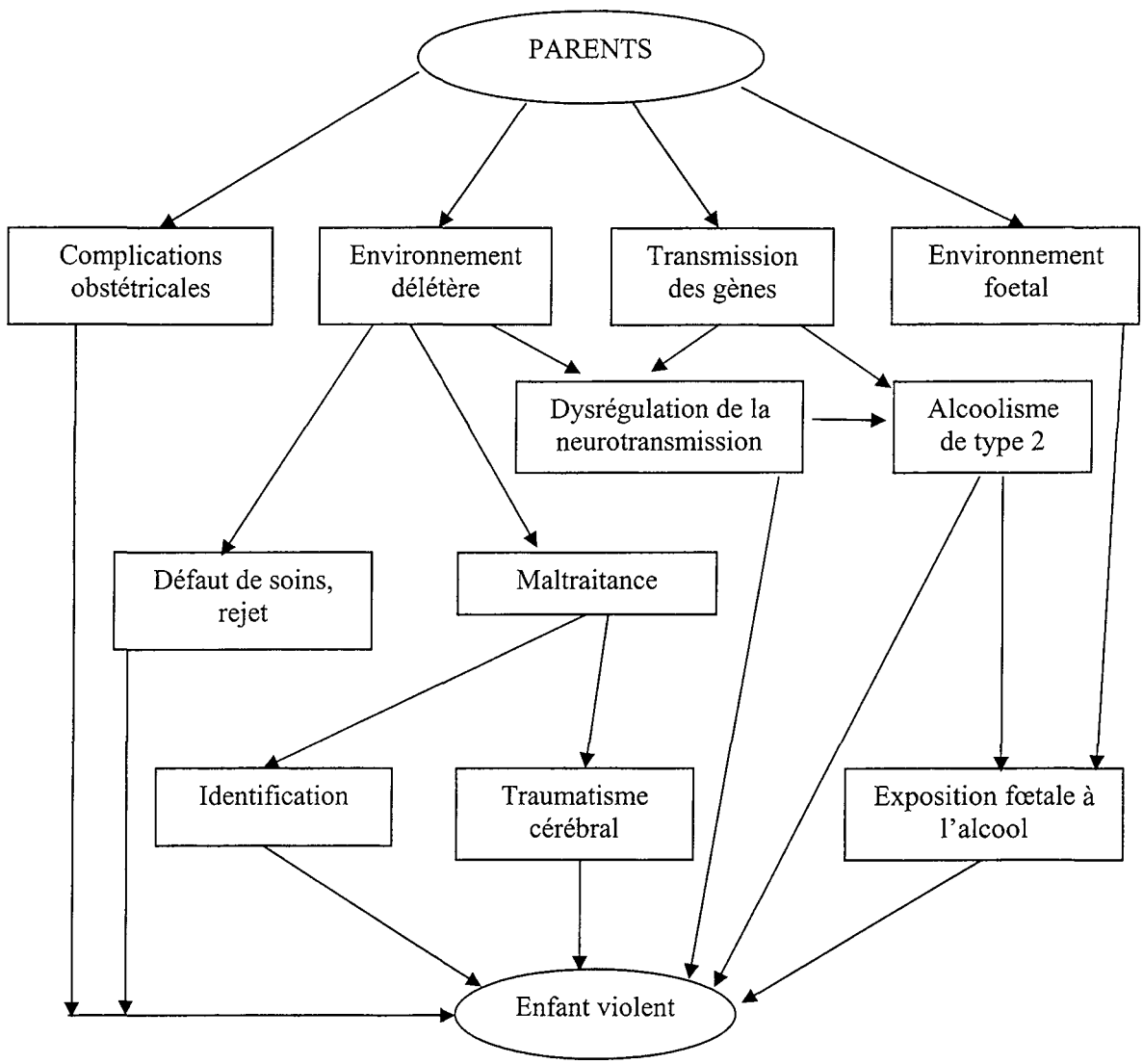


Figure 7:Transmission intergénérationnelle des troubles du comportement agressifs

B. Approche éclectique – Synthèse

1. Le modèle de Laborit

Refusant l'opposition classique spiritualiste - matérialiste, Laborit a tenté une ambitieuse théorisation des comportements agressifs, intégrant modélisations biologique et sociologique.
A son modèle neurophysiologique à trois niveaux (cf page 58), il incorpore un niveau socio comportemental. Il prône une approche éclectique du comportement humain, au-delà des clivages désuets entre biologie et physiologie d'une part, psychologie et sociologie d'autre part.
Ces interactions peuvent se résumer sur le schéma suivant :

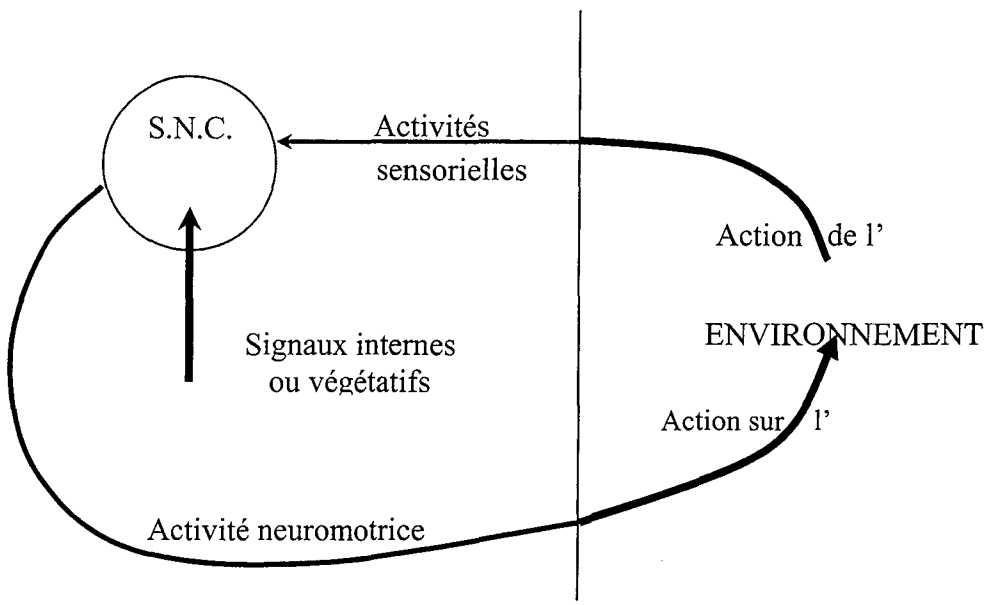


Figure 8: Schématisation fonctionnelle du système nerveux (121)

Partant du principe que quel qu'il soit, cellule, organe ou organisme, un système vivant est, du point de vue de la thermodynamique, un système ouvert, il applique les lois de la thermodynamique à l'étude des comportements humains.
Avant d'aborder cette théorisation, rappelons les deux principes de la thermodynamique. Le premier est celui de la conservation de l'énergie. Un système qui échange de l'énergie avec l'extérieur voit son énergie interne modifiée. Un système qui produit un travail ou de la chaleur transmet intégralement l'énergie utilisée à son environnement. Chez l'être vivant, l'application de ce principe se trouve dans la production par exemple d'un mouvement (travail) à partir d'une énergie alimentaire (chimique). Le second principe introduit une notion d'évolution et énonce

que l'entropie d'un système ne peut que aller croissant tant que le système n'a pas atteint son état d'équilibre thermique. L'accroissement de l'entropie tend à augmenter la complexité du système. Par exemple en augmentant l'agitation moléculaire, on majore les probabilités de rencontre des molécules simples et donc leur chance de donner naissance à des molécules plus complexes.
Tout système tend vers un équilibre thermodynamique, où l'entropie est maximale, état représenté pour l'auteur par l'homogénéité et la mort (112).

Par analogie avec ce système, l'agression serait « *la quantité d'énergie capable d'accroître l'entropie d'un système organisé, sa tendance au nivellement thermodynamique, autrement dit de faire disparaître plus ou moins complètement sa structure* »(112). Le prédateur est agressif à l'encontre de sa proie dans la mesure où son action tend à perturber sa structure et à accroître son entropie. Par ailleurs, dans la mesure où la structure de l'être vivant évolue dans un milieu moins organisé, elle est en permanence agressée. Sa destruction est évitée, selon le premier principe de thermodynamique, par l'apport de substrats à partir desquels le métabolisme du sujet fabrique l'énergie nécessaire au maintien de la structure. Ces théories sont proches du postulat de Burgess (page 35).
Cette théorisation générale étant posée, voyons les éléments particuliers d'explication de déclenchement des comportements violents.

Le premier facteur favorisant les agressions interindividuelles est l'empêchement de réalisation des actes gratifiants. A la base, cette inhibition de l'action est source d'angoisse. Pour échapper à cette souffrance, le sujet peut fuir ou lutter. Chez les rats mis en présence d'un stimulus nociceptif, la première réaction est la fuite. Lorsque cette dernière est empêchée, l'animal va présenter une hypertension artérielle s'il est seul dans sa cage. A contrario, s'il est en présence d'un congénère, il devient agressif et se bat contre son compère sans développer d'hypertension (113). Pour l'auteur, ces actions gratifiantes sont les seuls comportements véritablement innés. « *La notion de territoire et de propriété n'est que secondaire à l'apprentissage de la gratification.* »(113). Depuis l'apparition de la vie, la finalité d'un groupe est d'assurer la survie de ses éléments par le maintien d'une structure.
Dans l'évolution, l'homme a toujours progressé dans la domination de son environnement géoclimatique et animal. Son territoire s'est élargi, les intempéries et la lutte contre ses prédateurs sont devenues de moins en moins un sujet d'angoisse. Parallèlement à cette facilitation de sa survie dans la nature se sont développés des conflits avec ses congénères. La sédentarisation a amené l'être humain à stocker des biens alimentaires et à les protéger ainsi que

son territoire contre d'autres groupes humains. Ainsi aujourd'hui, la lutte pour la survie d'une ethnie s'exerce essentiellement contre une autre ethnie et non contre l'environnement (34,114).

Une autre différence fondamentale entre l'humanité et les espèces qui l'ont précédée est la capacité d'abstraction. L'homme, grâce au langage, a institutionnalisé l'établissement de hiérarchies, justifié la dominance, favorisé les conflits intraspécifiques : « *Toutes les idées, idéologies, concepts, sentiments, automatismes culturels qui, animant un individu, l'arrêtent sur le chemin qui conduit à l'espèce et le sécurisent par une appartenance au groupe social, relèvent de la préhistoire de l'espèce humaine. Et c'est généralement au nom de l'Histoire, d'une culture étriquée et dépassée par la course même de l'évolution, que l'on mobilise les individus et les pousse à l'assassinat intraspécifique.* » L'homme est « *la seule espèce à profiter du meurtre de ses contemporains* »(113). Si l'agression, dans les autres espèces animales a toujours comme finalité de favoriser la survie de la race, il existe chez l'homme une désadaptation totale de l'agressivité intraspécifique du fait de ses capacités de mémorisation et d'imagination.
Laborit, constatant cette évolution veut rester optimiste et en appelle à l'humanité future pour qu'elle trouve des buts communs à tous les hommes, qu'elle atteigne une « *planétisation de l'ensemble des hommes dans une structure socio-économique qui reste à découvrir et qui sera valable pour cet ensemble plus grand et non pas seulement pour un des sous-ensembles* »(114). Cette utopie est la seule possibilité qui reste à l'homme de survivre, uni à ses congénères dans le cosmos et abandonnant la lutte contre son semblable de la région voisine.

Ceci nous amène à considérer le deuxième facteur favorisant les agressions, à savoir la notion de territoire. Laborit affirme: « *Tout se passe comme si chaque individu était entouré d'une « bulle » dont les limites sont celles de l'acuité de ses différentes activités sensorielles, bulles dans lesquelles il se déplacera et agira en vue de satisfaire au maintien de sa structure, de ce que nous avons appelé son équilibre biologique. S'il trouve un opposant à ces actes gratifiants, il deviendra agressif à son égard.[...] La bulle, le territoire, représentent ainsi le morceau d'espace au contact immédiat avec l'organisme, celui dans lequel il « ouvre » ses échanges thermodynamiques pour maintenir sa propre structure.* »(112). Un des problèmes majeur posé à l'homme moderne est d'ailleurs le rétrécissement implacable de cette bulle et l'augmentation de la promiscuité, amenant à la disparition de la possibilité d' « évitement mutuel » et à l'augmentation de l'agression psychosociale.

Cependant l'influence de l'environnement sur le cerveau humain n'est pas seulement source de contraintes ou de conflits. Sans son entourage le nouveau-né ne deviendrait jamais un homme,

comme en témoigne l'histoire de l'enfant loup. Notre matrice biologique n'est qu'une «*feuille blanche, une cire vierge et tout va dépendre de ce qui s'inscrira sur elle* »(115). C'est le milieu social qui crée l'individu, qui lui transmet par le langage l'expérience de l'humanité car « *ce que nous intériorisons, depuis notre naissance, ce sont essentiellement les autres* »(112).

Laborit développe une analyse proche de celle de Lorenz des mécanismes à la base de l'agression. Comme l'éthologue viennois, il insiste sur le danger que représente pour l'avenir de l'humanité la dérégulation de l'agressivité intraspécifique. Laborit défend néanmoins une vision plus positive du futur et énonce une possibilité d'échapper à la disparition de l'espèce humaine. Les automatismes sociaux transmis aux individus des générations à venir, « *engramés dans leur système limbique* » doivent faire coïncider la finalité individuelle avec celle du groupe (34,113).

2. L'approche de Karli

Dans « *L'homme agressif* » (9), Karli propose à son tour une approche multidisciplinaire des comportements agressifs à travers le résultat de ses expériences neurobiologiques, la lecture de Lorenz et l'approche sociologique empirique. Pour lui cette analyse interdisciplinaire est indispensable dans la mesure où le cerveau humain est le « *lieu de convergence, d'interaction et de structuration réciproque de systèmes biologiques, de systèmes psychologiques et de systèmes sociologiques* ».

L'auteur cite notamment l'importance de l'environnement socioculturel dans la genèse des comportements agressifs, et en particulier de l'éducation.

Un enfant dont les parents sont permissifs ou dévalorisants sera plus à risque de développer des comportements violents. L'absence de frein à son agressivité agira comme un renforcement positif et la fera se développer.

Ceci s'effectuera d'autant plus facilement si l'enfant est confronté à des modèles répétitifs de violence via la télévision par exemple. Karli réfute par ailleurs totalement le supposé effet cathartique de la contemplation de la violence en s'appuyant sur diverses expériences aux résultats inquiétants.

Il prône enfin le développement de tendances altruistes et la prévention du sentiment de dévalorisation par l'éducation, ce qui ne peut manquer de nous évoquer le « *sentiment communautaire* » et le «Minderwertigkeitsgefühl » adlériens.

Au total , son modèle est moins intégratif que le précédent. Il propose en outre des « solutions » plus sociales que biologiques dont l'aspect idéologique est loin d'être absent.

3. Synthèse

Il est actuellement admis que l'agressivité et la violence ont une origine complexe et les approches unilatérales sont aujourd'hui abandonnées au profit des analyses multifactorielles.

Depuis la tentative de Laborit il y a 25 ans, aucune théorisation réellement ambitieuse n'a permis une modélisation satisfaisante des comportements agressifs. La majorité des publications récentes -tout en le déplorant- ne propose qu'une énumération des différents modèles, sans proposer de les relier par un système hiérarchique ou d'interactions (9,12).

L'actualisation du schéma de Laborit (figure 8 page 84) reste donc à effectuer avec notamment l'identification des neuromédiateurs impliqués dans le traitement de l'information extérieure et la mise en jeu de la réponse de l'organisme, ainsi que la modulation de cette réponse par le capital génétique du sujet. On sait aujourd'hui que chez l'animal, certaines situations peuvent modifier l'expression des gènes des récepteurs à divers neuromédiateurs (9). Ainsi, un environnement peut façonner biologiquement un cerveau. De même, il est possible de créer une pathologie autistique chez des singes uniquement « sociologiquement », en les privant de toute relation affective (54). Il serait donc intéressant de tenter d'approcher ce phénomène chez l'homme, notamment en ce qui concerne les sujets confrontés très tôt et de façon durable à la violence, afin d'identifier les perturbations neurochimiques réactionnelles à l'environnement et pouvoir ainsi définir une interaction entre sociologie et biologie.

II. Classes médicamenteuses

Nous aborderons les spécialités pharmaceutiques par grandes classes thérapeutiques, en commençant par les plus logiquement utilisées en psychiatrie, les neuroleptiques et les thymorégulateurs, puis nous traiterons les autres spécialités ayant bénéficié de publication dans le traitement de l'agressivité pathologique, fussent-elles dépourvues d'AMM dans cette indication.

A. Neuroleptiques

1. Tiapride

a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs

De même que pour tous les neuroleptiques, le tiapride pourrait agir dans le traitement des troubles du comportement agressifs via un antagonisme dopaminergique. Son intérêt réside dans le fait qu'il a un tropisme limbique fort, tandis que sa fixation nigrostriatale est faible. A ce titre, il agit électivement sur un des nombreux sites impliqués dans le contrôle des comportements agressifs sans altération de la transmission dopaminergique du système nigrostrié. Lors de traitement chronique chez l'animal, il réduit les comportements agressifs et menaçants sans altérer les facultés d'exploration et motrices (116).

Une autre hypothèse d'action concerne la trasmission sérotoninergique, notamment les récepteurs 5 HT_3.

Il n'a par ailleurs pas d'action sur les systèmes histaminergiques, noradrénergiques ou cholinergiques (117).

b. Posologie

La posologie recommandée varie entre 200 et 300 mg par jour. Chez le sujet âgé, elle doit être atteinte progressivement, chez l'enfant, elle sera diminuée de moitié.

c. Effets indésirables

Neuroleptique de la famille des benzamides, il est particulièrement bien toléré. Les effets extra pyramidaux rapportés dans le cadre d'une période de surveillance sur 5 ans consistent essentiellement en une aggravation de symptômes parkinsoniens préexistants (notamment en cas d'association avec la lévodopa...) et une somnolence peu supérieure au placebo. Peu d'études rapportent des effets indésirables. Une méta analyse de Sauvage portant sur 7 études ouvertes (118) retrouvent sur 163 patients traités, seulement 51 présentant des effets indésirables banals (légers à modérés dans 75 % des cas) à type de : somnolence chez 14 sujets, troubles digestifs chez 11, syndromes extra pyramidaux chez 10, insomnie chez 9, tremblement chez 5, irritabilité chez 5, sécheresse de la bouche chez 4, vertige chez 3, rash cutané chez 2 et autres non spécifiés chez 7 sujets.

Ces effets indésirables peu spécifiques mériteraient d'être réévalués dans des études contrôlées contre placebo. Compte tenu de l'absence de fixation au niveau histaminergique, noradrénergique ou cholinergique, il n'entraîne pas de troubles tensionnels, urinaires ou de constipation ce qui le rend particulièrement maniable chez la personne âgée.

d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Le tiapride étant bloqueur dopaminergique, il est contre-indiqué en association avec la lévodopa.

Compte-tenu du risque d'allongement de l'intervalle QT (dose dépendant), il est conseillé de réaliser un ECG et un dosage de la kaliémie avant l'administration. Il conviendra d'être particulièrement circonspect dans l'association avec d'autres traitements susceptibles d'allonger l'intervalle QT ou d'entraîner une bradycardie inférieure à 55 pulsations par minute.

Fait remarquable, le tiapride n'a, à ce jour, pas d'autres interactions médicamenteuses connues.

Signalons toutefois qu'en cas d'insuffisance rénale, la posologie doit être diminuée.

e. Principales indications et résultats selon les études publiées

Le tiapride a principalement été étudié dans les états d'agitation et d'agressivité du sujet âgé.

Il possède en outre des propriétés anxiolytiques comparables à celles de fortes doses de diazepam, sans effet sédatif indésirable (119).

Il est à noter qu'il a, en France, l'AMM dans l'indication du traitement des troubles graves du comportement avec agitation et agressivité chez l'enfant de plus de trois ans pour sa forme buvable et de six ans pour sa forme comprimé.

Nous avons retrouvé un certain nombre d'études dont cinq ont été réalisées en double aveugle, portant au total sur plus de 1000 patients. Elles concluent à une efficacité :significativement supérieure au placebo pour celle réalisée par Ohtomo dans le cadre de troubles du comportement post AVC ; significativement supérieure au méprobamate (Peyramond 120) dans différentes affections neurologiques ; significativement supérieure aux neuroleptiques classiques (Shimizu en 1984 et 1985) ou égale (Gutzmann 121 et Allain 122).

De nombreuses études ouvertes confirment ces résultats et la bonne tolérance de la molécule, même chez des sujets très âgés.

Nous n'avons par contre retrouvé aucune étude réalisée chez l'enfant et une seule étude chez des sujets d'âge moyen présentant un retard mental dont les résultats sont mitigés (Garnier 123).

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour
FRANCOIS 1975 (124)	Ouvert	88 patients 60-101 ans	Démence tous types	200-1200 moy=600
PEYRAMOND 1978 (120)	Double aveugle Cross over contre Méprobamate On-off-on	42 patients 20-92 ans	29 Démence sénile 13 Alcoolisme 12 Cause vasculaire 2 Affection neurologique	Tiap=400 Meprob=800 (sauf 2 cas)
GARNIER 1978 (123)	Ouvert	12 patients 18-40 ans	Retard mental	400 IM en aigu, 600 PO en subaigu, 400 PO en chronique
MILETTO 1981 (118)	Ouvert	100 patients dont 24 agités 60-92 ans	Démence	150-1000
SHIMIZU 1982 (118)	Ouvert	20 patients 51-87 ans	11 Démence 7 Démence vasculaire 2 Autre	100
COSTA E SILVA 1982 (125)	Ouvert	30 patients 62-85 ans	4 Démence 8 Athérosclérose cérébrale 9 Mélancolie 4 Schizophrénie 5 Autres	100-400
ISHINO 1984 (118)	Ouvert	20 patients 62-86 ans	17 Démence 2 Démence vasculaire 1 Autre	100-300

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	10-60 jours	27 très bons résultats 39 bons résultats 15 résultats moyens 7 résultats nuls	Certains patients étaient traités en IV ou IM Nécessité de doses élevées pour être efficace sur les symptômes psychotiques
Clinique Cotation de 0 à 3 des symptômes et effets indésirables	On 3 jours Off 8 jours	Résultats globaux très en faveur du tiapride ($p<0.0001$) Agitation motrice : $p<0.05$ Agressivité : $p<0.02$ Agitation verbale : NS* Anxiété et confusion : NS*	Tolérance du tiapride, statistiquement meilleure Durée très courte (3 jours sous traitement)
Clinique	>3 mois	3 « très bons résultats » 6 « bons résultats » 3 « résultats nuls » Diminution des traitements associés	Mélange des observations de traitement aigu, subaigu et chronique
Clinique	3-4 mois	14 « très bons résultats » 2 « bons résultats » 4 « résultats moyens » 4 « résultats nuls » pas d'aggravation	
Clinique	49 à 138 jours	14 très bons et bons résultats 2 moyens 4 nuls	Chez 13 patients, délai d'action inférieur à 1 semaine
Clinique	2 mois	20 bons résultats 6 moyens 4 mauvais	Moins bonne réponse si délire et hallucinations associés à l'agitation Excellente tolérance
Clinique	9-77 jours	12 très bons et bons résultats 3 moyens 5 nuls	Chez 11 patients, délai d'action inférieur à 1 semaine, chez 14 inférieur à 2 semaines

* : Non significatif

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
SUSUKI 1984 (118)	Ouvert	28 patients 54-89 ans	8 Démence 20 Démence vasculaire	75-300
YAMADA 1984 (118)	Ouvert	20 patients 51-85 ans	Démence vasculaire	75
ROUQUET BEZAURY 1984 (126)	Ouvert Contre lorazepam	40 patients 58-83 ans	Démence	Tiap=150 Lor=3
ISHII 1984 (118)	Ouvert	11 patients 65-76 ans	4 Démence 7 Démence vasculaire	75-300
SHIMIZU 1984 (123)	Double aveugle Randomisée contre Chlorpromazine et Sulpiride	98 patients > 60 ans	Psychose organique Pathologie cérébro vasculaire	Tiap=75-450 Chlorp=18-112.5 Sulpride=75-450
HONMA 1985 (118)	Ouvert	18 patients 52-83 ans	13 Démence 5 Psychose	100-400
SAITO 1985 (118)	Ouvert	46 patients 59-90 ans	33 Démence 11 Psychose 2 Autre	100-400

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	4 semaines	14 très bons et bons résultats 8 moyens 6 nuls	Chez 14 patients, délai d'action inférieur à 1 semaine, chez 7 inférieur à 2 semaines
Clinique	3 mois	11 très bons et bons résultats 5 moyens 4 nuls	Chez 16 patients, délai d'action inférieur à 1 semaine
Echelle spécifique d'agitation côtée de 0 à 3 à J0, J2, J4 et J7	7 jours	Efficacité globale du tiapride supérieure Disparition des symptômes dans : 12 cas sur 20 avec le tiapride 5 cas sur 19 avec le lorazepam	Pour les auteurs, certains échecs (dans les deux groupes) étaient dus aux posologies trop faibles
Clinique	4 semaines	7 très bons et bons résultats 2 moyens 2 nuls	Chez 7 patients, délai d'action inférieur à 1 semaine
Clinique	4 semaines	Amélioration de 75% des patients sous tiapride, 49% sous chlorpromazine ($p<0.05$) et 69% sous sulpiride ($p<0.1$)	Délai d'action significativement plus bref sous tiapride
Clinique	4-25 semaines	6 très bons et bons résultats 4 moyens 8 nuls	Délai d'action plus long que les autres études citées
Clinique	4 semaines	20 très bons et bons résultats 9 moyens 17 nuls	Chez 10 patients, délai d'action inférieur à 1 semaine

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
SHIMIZU 1985 (123)	Double aveugle Multicentrique Randomisée contre Chlorpromazine	164 patients > 40 ans	Démence Psychose Pathologie vasculaire cérébrale	Tiap=75-300 Chlorpro=18-75
OHTOMO 1989 (123)	Double aveugle multicentrique, randomisée contre placebo	324 patients 50-85 ans	Troubles du comportement post AVC	75-150
GUTZMANN 1997 (121)	Double aveugle Multicentrique contre melpérone*	175 patients dont 156 évalués à la fin	Démence	Tia=400 Mel=100
ALLAIN 2000 (122)	Double aveugle Multicentrique Contre halopéridol et placebo	306 patients 55-94 ans moy=79,6	Démence	Tia= 100-300 Hal= 2-6

* :Neuroleptique de la famille des butyrophénones

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique, échelles spécifiques	28 jours	Amélioration chez 80 % des sujets sous tiapride et 67 % de ceux sous chlorpromazine ($p<0.05$)	Délai d'action du tiapride significativement plus bref
Clinique : agressivité, agitation, délire, performances cognitives	28 jours	Amélioration statistiquement significative sous tiapridal ($p=0.027$)	Amélioration parallèle des performances cognitives
CGI[1], NOSIE[2], AGGR[3], AIMS[4], RAPSU[5], BePU[6], VAS[7]	28 jours	Diminution du score AGGR : tiapride :56% melpérone :46% du sous score « comportement agressif » à la VAS, respectivement 52 et 38%	Réponse de plus de 74% dans les 2 groupes à la CGI Effets indésirables un peu plus fréquents mais moins graves sous tiapride
MOSES[8], CGI[1] MMS, UKU[9]	21 jours	Amélioration des items d'agressivité (MOSES) et CGI significativement supérieure sous tiapride et haloperidol	Tolérance extra pyramidale significativement supérieure sous tiapride que sous halopéridol ($p=0.003$) EI similaires sous tiapride et placebo

1 : Clinical Global Impressions 2 : Nurse's Observation Scale for Inpatient Evaluation 3 : Echelle d'agressivité 4 : Abnormal Involuntary Movements Scale 5 : RAtingskala für psychomotorische Unruhe 6 : Berliner Ratingskala zur Beurteilung Psychomotorischer Unruhe 7 : Visual analog Scale 8 : Multidimensional Observation Scale for the Elderly Subjects 9 Udvalg Kliniske Undersogelser scale (pour les effets indésirables)

2. Neuroleptiques classiques

a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs

Le mécanisme d'action commun de ces molécules peut être étiologique dans le cas des sujets psychotiques agressifs pour des motifs délirants. Nous avons vu en outre que le blocage des récepteurs dopaminergiques pouvait en lui-même avoir une efficacité anti agressive. Enfin ces molécules inter agissent avec de nombreux récepteurs impliqués dans le contrôle des troubles du comportement violent. Enfin, les neuroleptiques classiques, de par leur action sédative et striatale réduisent de façon non spécifique les passages à l'acte.

b. Posologie

Les posologies sont variables d'une molécule à l'autre. Pour les principales utilisées, voici quelques valeurs moyennes :

Cyaménazine de 200 à 600 mg per os

Chlorpromazine de 25 à 600 mg per os

Lévomépromazine de 25 à 400 mg per os

Halopéridol de 30 à 40 mg per os

Fluphénazine de 100 à 200 mg per os ou pour la forme retard de 75 à 150 mg en IM toutes les 2 à 3 semaines

Flupenthixol de 80 à 400 mg per os ou pour la forme à action prolongée, de 80 à 300 toutes les 2 à 3 semaines

Zuclopenthixol de 150 à 200 mg per os par jour ou pour la forme à action prolongée, de 300 à 400 mg en IM toutes les 2 à 3 semaines

A part, du fait de sa meilleure tolérance la loxapine, de 300 à 600 mg par jour

c. Effets indésirables

Selon le profil réceptoriel de la molécule utilisée, ils sont plus ou moins nombreux. Signalons les plus fréquents :

Somnolence

Syndrome extra pyramidal et dyskinésies aiguës

Signes d'imprégnation atropinique : constipation, dysurie, bouche sèche

Allongement de l'intervalle QT et troubles du rythme

Leucopénie

Syndrome malin, hyperthermie

Akathisie, parfois responsable d'une aggravation paradoxale de l'agitation et l'agressivité à l'augmentation du traitement (127)

d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

En tant que bloqueurs dopaminergiques, les neuroleptiques sont contre-indiqués en association avec la lévodopa.

Trois molécules ne présentent pas de contre-indications à une coprescription neuroleptique en raison de l'absence de risque d'allongement de l'intervalle QT: la fluphénazine, le flupenthixol et le zuclopenthixol.

La cyaménazine, la chlorpromazine, la lévomépromazine et l'halopéridol sont contre-indiqués entre eux et en association avec les traitements suivants:

Amiodarone, amisulpride, bépridil, cisapride, disopyramide, dropéridol, érythromycine, hydroquinidine, pimozide, sotalol, sulpiride, sultopride, thioridazine et tiapride.

e. Principales indications et résultats selon les études publiées

Nous disposons paradoxalement de peu d'études sur l'utilisation des neuroleptiques dans le traitement chronique des patients violents. Si leur utilisation est très répandue depuis de nombreuses années, elle est plus justifiée par la pratique empirique que par des publications documentées. Récemment cependant, plusieurs études contre antipsychotique atypique ont vu le jour, démontrant bien sûr l'efficacité des neuroleptiques traditionnels mais aussi leur mauvaise tolérance en comparaison avec les nouvelles molécules, aussi efficaces et avec significativement moins d'effets indésirables.

Si les neuroleptiques restent un traitement de choix de l'agressivité à la phase aiguë, leurs effets indésirables doivent faire réserver leur utilisation chronique aux cas résistants aux antipsychotiques ou thymorégulateurs.

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
FARETRA 1970 (128)	Double aveugle Halopéridol contre fluphénazine	60 enfants Dont 52 agressifs 5-12 ans	Psychose infantile	0.75-3.75 mg pour les 2 produits
CAMPBELL 1972 (129)	Double aveugle Cross over Chlorpromazine Contre lithium	10 enfants 3-6 ans	6 psychotiques 1 Turner 2 troubles du comportement Hyper activité ou hypo activité	Chlorpromazine= 15-90 Lithium= 450-1350 (0.91-2.075)
STEVENS 1976 (130)	Double aveugle Contre placebo	74 patients 15-67 ans	Schizophrénie	Fluphénazine décanoate : 25 mg par mois
BECKER 1981 (131)	Double aveugle Propériciazine contre chlorpromazine	80 patients Moy 38.4 ans	Schizophrénie	Propériciazine : Moy=32.1 Chlorpromazine : Moy=656.9
CAMPBELL, PLATT 1984 (132,133,134)	Double aveugle Halopéridol Contre lithium	61 enfants 5.2 à 12.9 ans	Trouble du comportement de type agressif, résistant aux traitements	Lithium= 500-2000 Halopéridol= 1-6 mg
SHIMIZU 1984 (123)	Double aveugle Randomisée Chlorpromazine et Sulpiride contre tiapride	98 patients > 60 ans	Psychose organique Pathologie cérébro vasculaire	Tiap=75-450 Chlorp=18-112.5 Sulpiride=75-450
SHIMIZU 1985 (123)	Double aveugle Multicentrique Randomisée Chlorpromazine contre tiapride	164 patients > 40 ans	Démence Psychose Pathologie vasculaire cérébrale	Tiap=75-300 Chlorpro=18-75

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique sur l'agressivité, l'anxiété, les comportements provocateurs, régressifs et autistiques	8 semaines	Sous halopéridol et fluphénazine, respectivement : Amélioration : 10 et 13 patients pas de changement : 12 et 8 aggravation : 3 et 6	Tolérance très moyenne même à faibles doses Traitements à proscrire actuellement chez des enfants si jeunes
CGI[1] Comportement social	18-24 semaines	Sous chlorpromazine : 3 amélioration marquée 6 amélioration légère 1 inchangé	Critères d'inclusion pas spécifique des comportements agressifs Résultats de lithium peu différents
Present State Evaluation, MRC Social Performance Schedule, Avis des familles	9 mois	Au passage sous placebo, augmentation des plaintes familiales d'agressivité de 60% tandis que le groupe traité restait stable	Les sujets étaient tous traités par fluphénazine avant l'entrée dans l'étude 25 arrêts sous placebo, 3 sous fluphénazine
BPRS[2] NOSIE[3], CGE[4]	6 semaines	Amélioration significative dans les 2 groupes de l'hostilité, l'excitation, et du manque de coopération à la BPRS Pas d'amélioration de l'hostilité à la NOSIE	Problème de non concordance des 2 sous échelles censées évaluer le même facteur
Questionnaires pour parents et professeurs Timed Objective rating scale for aggression, CPRS[5], CGI[1]	4 semaines	Diminution significative des scores d' hyperactivité, hostilité et aggression de la CPRS et amélioration modérée de la CGI ($p<0.0005$ dans les 2 cas)	Efficacité comparable des deux molécules avec une incidence d'EI plus faible pour le lithium notamment sur les performances cognitives
Clinique	4 semaines	Amélioration de 49% sous chlorpromazine ($p<0.05$) et 69% sous sulpiride ($p<0.1$) 75% des patients sous tiapride	Délai d'action significativement plus rapide sous tiapride
Clinique, échelles spécifiques	28 jours	Amélioration chez 80 % des sujets sous tiapride et 67 % de ceux sous chlorpromazine ($p<0.05$)	Délai d'action du tiapride significativement plus bref

1 : Clinical Global Impressions 2 : Brief Psychiatric Rating Scale 3 : Nurse's Observation Scale for Inpatient Evaluation 4 : Clinical Global Evaluation 5 : Comprehensive Psychiatric rating Scale

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
MUSKIN 1986 (135)	Chlorpromazine Cas	4 patients 18-73 ans	1 T. schizoaffectif 1 Lésion cérébrale traumatique 2 non psychiatrique	50-600
FERNANDEZ 1988 (136)	Cas	1 patiente 45 ans	Trouble cérébral organique	Halopéridol Jusqu'à 600 mg/jour en aigu
HERRERA 1988 (137)	Ouvert Clozapine ou Chlorproma--zine contre Halopéridol	16 patients 25-44 ans	Schizophrénie résistante	Clozapine 900 Chlorpromazine 1800 Halopéridol 60
FUGLUM 1989 (138)	Double aveugle ZPT[1] contre halopéridol + lévomépro mazine	48 patients Moy 84 ans	Démence	ZPT[1]=4-5,1 HP+LMM= 1,2-1,6 / 5,7-7,4
CARLYLE 1993 (139)	Double aveugle Loxapine contre halopéridol	40 patients 65-91	Démence	Loxapine : 10-80 Moy=36 Halopéridol : 2-16 Moy=7
LENOX 1993 (140)	Double aveugle Lorazépam contre halopéridol	20 patients Moy 42 ans	Manie	Lorazépam : 3-59 Moy=16 Halopéridol : 2-58 Moy=16
CZOBOR 1995 (141)	Double aveugle Halopéridol contre placebo et rispéridone	139 patients 18-65 ans	Schizophrénie	Halopéridol 20 Rispéridone 2, 6, 10 et 16

1 Zuclopenthixol

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	Non précisé	Disparition des passages à l'acte agressifs et de l'agitation	Causes d'agressivité très hétérogènes
Clinique	3 mois	Disparition de l'agressivité et des comportements destructeurs	D'après l'auteur, pas d'effets indésiranles
Nombre de PAA[1] Lion's scale for inpatient violence BPRS[2]	14 semaines on-off-on (6+2+6)	Significativement moins de PAA sous clozapine, chlorpromazine et placebo que sous Halopéridol Pas de différence au score agitation de la BPRS entre les 3 molécules	Ininterprétable : les patients sous chlorpromazine et ceux sous clozapine ne sont pas différenciés
CPRS[3], UKU[4]	4 semaines	Diminution des scores d'agressivité, d'agitation et d'irritabilité statistiquement significative dans les 2 groupes, plus rapide sous ZPT	Moins d'effets indésirables dans le groupe sous zuclopenthixol
Echelle de cotation des PAA[1] physiques et verbaux, spontanés ou provoqués en fonction de leur fréquence	28 jours	Loxapine : 14 répondeurs sur les 17 patients ayant terminé l'étude (sur 20 au total) Halopéridol : 11 répondeurs sur 14 en fin d'étude (sur 20 au total)	Effets indésirables : 11 patients/20 dont 6 arrêts sous halopéridol et 5 cas/20 dont 3 arrêts sous loxapine
MRS[3], BPRS[2]	14 jours	Diminution identique du sous score agitation agressivité à la MRS, mais plus rapide sous halopéridol	Effets indésirables à type de sédation plus fréquents sous lorazepam
PANSS[5], BPRS[2], échelle d'hostilité en 7 points	9 semaines	Diminution significative de l'hostilité par rapport à l'halopéridol et au placebo. Pas d'effet-dose.	5 groupes : placebo, halopéridol, risperidone à 6, 10, 16 mg/j (rispéridone à 2 mg/j pas analysé car inefficace)

1 : Passage à l'acte agressif 2 : Brief Psychiatric Rating Scale 3 : Comprehensive Psychiatric rating Scale 4: Udvalg Kliniske Undersogelser scale (échelle d'effets indésirables) 5 : Positive And Negative Symptoms Scale

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
MENDITTO 1996 (142)	Ouvert Contre neuroleptique traditionnel	22 patients (11 sous CZP) Moy 40 ans	Schizophrénie	400-700 Moy=573
GUTZMANN 1997 (121)	Double aveugle Multicentrique contre melpérone[1]	175 patients dont 156 évalués à la fin	Démence	Melpérone 100 Tiapride 400
BECK 1997 (143)	Ouvert Contre rispéridone	20 patients Moy 40 ans	Schizophrénie	Rispéridone 6 NL[2] moy=2000
BUCKLEY 1997 (144)	Ouvert Contre rispéridone	27 patients Moy 42-45 ans	21 Schizophrénie 3 T. Schizoaffectif 3 Autre diagnostic	Rispéridone moy=6.8+-2 NL[2] moy=1295+-789
GRINSHPOON 1998 (145)	Ouvert	16 patients	10 Schizophrénie 6 Psychose et retard mental	Zuclopenthixol 200-300 mg AP par 2 puis 3 semaines
ALLAIN 2000 (122)	Double aveugle Multicentrique Halopéridol contre tiapride et placebo	306 patients 55-94 ans Moy 79.6 ans	Démence	Tiapride 100-300 Halopéridol 2-6

1 : Neuroleptique de la famille des butyrophénones 2 : en équivalent chlorpromazine

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
TSBC[3] Nombre de PAA[1]	18 mois	Diminution marquée du nombre de PAA dans les 2 groupes Amélioration des scores plus rapide sous CZP, en particulier pour les comportements agressifs	Mesures regroupées en quatre intervalles de 3 mois Ttt couplé à un programme de réhabilitation psychosociale.
CGI[2], NOSIE[3], AGGR[4], AIMS[5], RAPSU[6], BePU[7], VAS[8]	28 jours	Diminution du score AGGR : melpérone 46% tiapride 56% du sous score « comportement agressif » à la VAS, respectivement 38 et 52%	Réponse de plus de 74% dans les 2 groupes à la CGI Effets indésirables un peu plus fréquents mais moins graves sous tiapride
TSBC[1], fréquence et gravité des PAA	2 fois 6 mois	Pas de différence d'efficacité entre risperidone et NL classiques sur l'agitation, l'agressivité et les comportements bizarres.	Même méthodologie que l'étude de MENDITTO pour la clozapine
Recours à l'isolement et la contention	2 fois 6 mois	Pas de différence significative d'efficacité entre les deux groupes.	Pas de biais de temps
BPRS[9], étude détaillée des sous-échelles	5 mois	Amélioration significative des scores hostilité-méfiance et excitation dans les deux populations ($p<0.001$)	Amélioration moins marquée de la désorganisation de la pensée et de l'anxiété
MOSES[10], CGI[2] MMS, UKU[11]	21 jours	Amélioration des items d'agressivité (MOSES) et CGI significativement supérieure sous tiapride et haloperidol	Tolérance extra pyramidale significativement supérieure sous tiapride par rapport à l'halopéridol Moins d'EI totaux sous tiapride

1 : Time Sample Behavioral Checklist 2 : Clinical Global Impressions 3 : Nurse's Observation Scale for Inpatient Evaluation 4 : Echelle d'agressivité 5 : Abnormal Involuntary Movements Scale 6 : RAtingskala fûr psychomotorische Unruhe 7 : Berliner Ratingskala zur Beurteilung Psychomotorischer Unruhe 8: Visual Analog Scales 9 : Brief Psychiatric Rating Scale 10 : Multidimensional Observation Scale for the Elderly Subjects 11 Udvalg Kliniske Undersogelser scale (échelles d'effets indésirables)

3. Clozapine

a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs

Le mécanisme d'action de la clozapine dans le traitement des troubles agressifs est mal élucidé. Il serait indépendant de l'effet sédatif et antipsychotique de la molécule comme le rapportent plusieurs études (Volavka 146). Chez la souris, on observe aussi que son activité anti agressive ne s'accompagne d'une diminution ni des comportements d'exploration ni des activités « sociales » (147).

L'activité antidopaminergique D_2 et D_4 (148) doit avoir un rôle dans cet effet, mais on avait mis ces dernières années l'accent sur l'action des récepteurs sérotoninergiques. La clozapine a été identifiée comme bloqueur des récepteurs 5-HT_{1A} (149), impliqués dans les phénomènes anxieux et dépressifs et des $5HT_{1B}$ chez le rat (correspondant aux $5HT_{1D}$ chez l'homme) qui joueraient un rôle prépondérant dans les comportements agressifs impulsifs (Ratey 150). Le paradoxe est qu'elle diminuerait les taux de 5-HIAA au niveau cérébral (149). Pour Buckley (151) et Hector (152), il faudrait donc maintenant étudier les effets de la clozapine sur les $5HT_6$ et $5HT_7$ pour tenter de trouver une explication à son mode d'action.

b. Posologie

Les posologies moyennes rapportées se situent autour de 450 mg par jour. Au-delà de 600 mg, le risque de crise comitiale augmente significativement. Il ne faut jamais aller au-delà de 900 mg.

c. Effets indésirables

Les effets les plus souvent mentionnés sont les suivants :

Sédation retrouvée chez 80 à 100% des sujets

Constipation, troubles de l'accommodation et rétention urinaire, en rapport avec les effets anticholinergiques

Prise de poids, due au blocage des récepteurs H_1 rapportée par Frankenburg (153) chez deux tiers des sujets, dont le risque est majoré en cas de co prescription d'acide valproïque. Volavka (154) rapporte les résultats d'une étude réalisée sur 5 ans aux USA, recensant une prise de poids supérieure ou égale à 10 % chez 80 % des patients et supérieure ou égale à 40 % chez 13 % des patients.

Hypotension, sensations lipothymiques en rapport avec le blocage des récepteurs α_1 et tachycardie

Hypersialorrhée, inconstamment citée et paradoxale vu l' activité muscarinique

Crises comitiales, atteignant 1 à 2 % des sujets en deçà de 300 mg par jour et 3 à 4 % au dessus (Maier 155). Cet effet est aussi rapporté par Michals (156), mais chez des sujets cérébrolésés.

Leuconeutropénie évaluée initialement à 1 % des sujets traités, estimée par une étude sur cinq ans aux USA à 0.38 % avec une mortalité à 0.012 % (Volavka 154).

d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Citons les contre-indications absolues à la prescription de clozapine :

Antécédents de neutropénie ou d'agranulocytose ou d'hémopathies susceptibles d'en donner

Affections hépatiques, rénales ou cardiaques sévères

Risque de glaucome par fermeture de l'angle

Risque de rétention urinaire lié à des troubles urétroprostatiques

Épilepsie non contrôlée

La clozapine nécessite une surveillance hématologique hebdomadaire dans les 18 premières semaines de traitement et mensuelle au-delà. Elle ne doit pas être associée à des thérapeutiques potentiellement leucopéniantes, ce qui contre-indique la co prescription de phénothiazines ou de carbamazépine.

Compte tenu de ses effets muscariniques, elle est déconseillée en association avec les anti parkinsonniens de synthèse et les autres traitements à visée anticholinergique (anti histaminiques anti H_1).

L'association avec l'alcool est déconseillée. L'association avec le lithium, en raison du risque de majoration de sa neurotoxicité nécessite des précautions d'emploi.

L'association avec les anti hypertenseurs et les benzodiazépines est à prendre en compte.

Son métabolisme hépatique est accéléré par le tabac, la carbamazépine et la phénytoïne (au niveau du cytochrome P450 $1A_2$).

Il est inhibé par la rispéridone, la sertraline, la fluoxétine, le ritonavir, la quinidine (au niveau du cytochrome P450 $2D_6$), l'érythromycine, le kétoconazole, la cimétidine, la sertraline, le ritonavir (au niveau du cytochrome P450 $3A_4$) et les fluoroquinolones et la fluvoxamine (au niveau du cytochrome P450 $1A_2$)

e. Principales indications et résultats selon les études publiées

L'efficacité de la clozapine dans le traitement de la violence pathologique a été étudiée soit comme épiphénomène lors de la prescription à visée antipsychotique chez des sujets schizophrènes, soit dans des pathologies susceptibles de provoquer des troubles comportementaux, tels les troubles de personnalité borderline, les syndromes démentiels ou les traumatismes cérébraux avec lésion séquellaire.

Nous n'avons retrouvé aucune étude en double aveugle et une seule en simple aveugle sur des sujets présentant un trouble de personnalité type état limite (Frankenburg 153). Ses résultats montrent une différence très significative par rapport au placebo sur les sous scores hostilité et méfiance de la BPRS.

Volavka (154) signale que les études ouvertes nécessitent d'être interprétées avec précaution car dans deux des études citées ci-dessous (Wilson 157 et Rabinowitz 158). En effet, l'étude du nombre de passages à l'acte agressifs un mois avant l'instauration du traitement révèle que ceux-ci s'étaient majorés de façon spectaculaire. C'est d'ailleurs ce qui avait motivé le changement de traitement. La décroissance du nombre de PAA peu après l'instauration de la clozapine pourrait ainsi être partiellement due au retour du patient à son état « basal » et l'effet mesuré attribué entièrement au traitement ne lui serait imputable qu'en partie.

Au total, plusieurs études rapportent une efficacité très importante, vérifiée par des diminutions spectaculaires de durées de contention et d'isolement (Mallya 159, Hector 152, Chengappa 160). Nous nuancerons cependant ces résultats en rappelant qu'il s'agit d'une mesure indirecte de l'agressivité des patients, susceptible d'être soumise à d'autres influences. En effet, ces deux variables, agressivité et contention ou isolement n'évoluent pas forcément de façon rigoureusement parallèle comme le montre l'étude de Ratey (150) qui retrouve une diminution de 80 % de la contention physique, mais seulement de 50 % des passages à l'acte agressifs et de 30 % des durées d'isolement.

La majorité des publications (15 au total) concerne des patients schizophrènes d'âge moyen, où la clozapine s'avère efficace dans le traitement des troubles du comportement agressifs. Trois publications rapportent son intérêt chez les sujets violents présentant un trouble de personnalité type état limite et deux dans les retards mentaux.

Une seule publication mentionne l'utilisation de clozapine chez le sujet dément. En raison des risques hématologiques et des effets anticholinergiques, certains auteurs déconseillent son emploi (Stoppe 161 Zaudig 162, Goldberg 163)

Cinq publications démontrent une efficacité de la clozapine dans le traitement des comportements d'automutilations, ce qui est à noter car nous verrons que de nombreuses molécules proposées dans le traitement des troubles agressifs n'ont aucune efficacité sur ces comportements qui sont peut-être plus liés à un syndrôme dépressif associé. Il s'agit de deux études ouvertes (Maier 155, Cohen 164), une rétrospective (Ratey 150) et deux rapport de cas (Holzer 165, Chengappa 166).

Signalons que dans les études contre neuroleptiques classiques, la clozapine a été montrée une fois supérieure (Herrera 137) et une fois d'efficacité égale mais plus rapide (Menditto 142). Contre rispéridone (Sharif 167), la clozapine s'est avérée supérieure mais sans significativité statistique. Enfin, signalons l'étude de Hammock (168) qui rapporte une efficacité marquée de cette molécule chez deux patients pour lesquels la rispéridone n'avait produit aucun bénéfice.
Certains auteurs suggèrent que l'efficacité de cette molécule dans l'agressivité des sujets psychotiques pourrait être liée à une « restauration des affects » chez les schizophrènes traités par clozapine comparativement à ceux traités par neuroleptiques classiques. En diminuant l'indifférence affective de ces sujets, la clozapine développerait leur capacité d'empathie à l'égard de leur potentielle victime (169).

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour
BALASSA 1971 (170)	Ouvert	42 patients Age non précisé	17 Retard mental 6 Schizophrénie déficitaire 10 Psychopathie 6 Autre 3 Epilepsie	15-75 Moy 21.7
HERRERA 1988 (137)	Ouvert Clozapine ou Chlorproma--zine contre Halopéridol	16 patients 25-44 ans	Schizophrénie résistante	Clozapine 900 Chlorpromazine 1800 Halopéridol 60
OBERHOLZER 1992 (171)	Rétrospectif	18 patients 59-95 ans (moy 81,5)	Démence	12,5-200 Moy 53,2
MAIER 1992 (155)	Ouvert	25 patients 26-50 ans	Schizophrénie résistante (en service de sûreté)	Moy 450
MALLYA 1992 (159)	Rétrospectif	103 patients Age non précisé	Non précisé	Non précisé
MICHALS 1993 (156)	Ouvert	9 patients 21-44 ans	Traumatisme cérébral	300-750
VOLAVKA 1993 (146,172)	Multicentrique Ouvert	331 patients dont 223 violents Moy 35.7 ans	Schizophrénie Résistante	Non précisé

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	Non précisé	Diminution des troubles du comportement agressifs de 86 % et de l'agitation de 79%	Pas d'effets indésirables à type de sédation ou asthénie
Nombre de PAA[1] Lion's scale for inpatient violence BPRS[2]	14 semaines on-off-on (6+2+6)	Significativement moins de PAA sous clozapine, chlorpromazine et placebo que sous halopéridol Pas de différence au score agitation de la BPRS entre les 3 molécules	Ininterprétable : les patients sous chlorpromazine et ceux sous clozapine ne sont pas différenciés
Clinique Puis NOSIE[3], SCAG[4] chez 7 sujets seulement	0,22-22 mois Moy 15,3	Amélioration clinique	Assez bonne tolérance, notamment neurologique Seulement 5 patients traités en monothérapie
Clinique	6-15 mois	Diminution voire disparation de l'auto et hétéro agressivité chez 52% des patients	6 arrêts : 3 sédation excessive 1 hypotension 1 polydipsie avec comitialité 1 TS (stockage du ttt)
Mesure des durées d'isolement et de contention	3-7 mois	Diminution significative du nombre de patients concernés, du nombre ($p<0.0001$) et des durées d'isolement et de contention.	20 arrêts de traitement Evolution des durées de contention= 15.6 à 5.4 H d'isolement= 9.4 à 2.6 H
Clinique	3 semaines à 5 mois	Diminution marquée de l'agressivité physique et verbale chez 2 patients Amélioration modérée chez 2 patients	5 arrêts : 2 sédation excessive 1 comitialité 1 arrêt respiratoire 1 absence de réponse
BPRS[2] (comparaison du score hostilité au score global)	Moy 47 semaines	Diminution du niveau d'agressivité chez 97% des sujets très violents.	Mise en évidence d'un effet spécifique anti-agressif après neutralisation de la variable « amélioration des symptômes psychotiques ».

1 : Passage à l'acte agressif 2 : Brief Psychiatric Rating Scale 3 : Nurse's Observation Scale for Inpatient Evaluation 4: Sandoz Clinical Assessment Geriatric Scale

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour
RATEY 1993 (150)	Rétrospectif	5 patients 29-42 ans	Schizophrénie Résistante	Non précisé
FRANKENBURG 1993 (153)	Simple aveugle	15 patients 18-51 ans	Trouble de personnalité (Borderline)	75-550 Moy 253.3
CHILES 1994 (173)	Ouvert Off-on	115 patients 19-52 ans	Schizophrénie Résistante	200-900 Moy 700
EBRAHIM 1994 (483)	Ouvert Off-on	27 patients 24-48 ans	Schizophrénie Résistante (en service de sûreté)	87.5-850 Moy 558
COHEN 1994 (164)	Cas	6 patients 25-63 ans (moy 39.6)	Retard mental modéré à profond	250-600
BUCKLEY 1995 (151)	Ouvert	30 patients dont 11 violents Moy 41 ans	Schizophrénie Résistante	Agressifs : Moy 636 Non agressifs : Moy 526
WILSON 1995 (157)	Ouvert Off-on	37 patients	Schizophrénie Résistante	Moy 463

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Nombre de PAA[1], usage de l'isolement et de la contention	12 mois	Diminution moyenne de 50% des PAA (physique ou verbal) 63.5% des automutilations 80% de la contention physique, 30 % des durées d'isolement.	Diminution de l'isolement non significative car très hétérogène: 4% chez 2 sujets, 65% chez un troisième
BPRS[2] GAS[3], CGI[4]	2-9 mois	Diminution significative des sous-scores hostilité (p=0.008) et méfiance (p=0.007) de la BPRS[2]	Amélioration clinique globale Effets indésirables : sédation, prise de poids, nausées, hypotension.
Nombre de PAA[1], isolement et contention, NOSIE[5]	24 semaines (12+12)	Diminution significative du nombre de PAA, du recours à l'isolement et à la contention. Amélioration globale significative à la NOSIE[5]	Diminution de l'isolement et de la contention de 9.1 à 1.6 heures à la 12° semaine
BPRS[2], isolement et contention, « niveau de responsabilisation laissé au patient » de 1à 5	6 mois	70.3 % des patients ont atteint un niveau d' évaluation atteint par seulement 3.7 % avant traitement	Exclusion des patients traités moins de 6 mois d'où un biais de sélection en cas d'arrêt pour inefficacité
Clinique, dans 1 cas OAS[6], dans 1 cas BPRS[2]		Diminution significative des PAA et des automutilations	
Recours et durées d'isolement et contention BPRS[2]	6 mois	Diminution significative du recours à l'isolement et la contention dans le groupe agressif, baisse non significative des durées moyennes.	Dans 1 cas, chute de320 H de contention+isolement avant traitement à 33 après. Conclusion en faveur d'une activité antiagressive spécifique
Clinique	12 mois (6+6)	Diminution marquée du nombre de PAA.	

1 : Passage à l'acte agressif 2 : Brief Psychiatric Rating Scale 3 : Global assessment scale 4 : Clinical Global Impressions 5 : Nurse's Observation Scale for Inpatient Evaluation 6 : Overt Aggression Scale

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour
CHENGAPPA 1995 (166)	Cas	1 patient 32 ans	T. de personnalité borderline	300
RABINOWITZ 1996 (158)	Rétrospective Off-on	75 patients dont 47 violents 21-64 ans	Schizophrénie Résistante	100-600
MENDITTO 1996 (142)	Ouvert Contre neuroleptique traditionnel	22 patients (11 sous CZP) Moy 40 ans	Schizophrénie	400-700 Moy 573
HOLZER 1996 (165)	Cas	1 patient 48 ans	Retard mental léger	400 puis 200
SPIVAK 1997 (175)	Ouvert	14 patients Moy 42.6 ans	Schizophrénie Résistante	Moy 175
HECTOR 1998 (152)	Cas	2 patients 27-36 ans	Schizophrénie Résistante	600
BENEDETTI 1998 (176)	Ouvert	12 patients Moy 29.8 ans	Trouble de personnalité (Borderline)	25-100

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique, Recours à l'isolement et la contention, Fréquence des PAA[1]	16 mois	Disparition des PAA[1] y compris auto agressifs	Antécédent d'échec au lithium et à la chlorpromazine
Nombre de PAA[1] BPRS[2]	9 mois (3+6)	Diminution significative des PAA verbaux ($p<0.000$) et physiques ($p<0.002$)., de la contention et du score hostilité de la BPRS.	Baisse de l'agressivité verbale chez 60% des patients et physique chez 50%.
TSBC[3] Nombre de PAA[1]	18 mois	Diminution marquée du nombre de PAA dans les 2 groupes Amélioration des scores plus rapide sous CZP, en particulier pour les comportements agressifs	Mesures regroupées en quatre intervalles de 3 mois Ttt couplé à un programme de réhabilitation psychosociale.
Clinique	>14 semaines	Disparition des comportements auto mutilatoires	En association avec la Clomipramine car inefficace seul
Echelle d'impulsivité OAS[4] PANSS[5]	18 semaines	Diminution significative des scores OAS (98%), d'impulsivité (32%) et PANSS (28%)	Pas d'amélioration supplémentaire de la 13° à la 18° semaine de traitement
Nombre de PAA[1] verbaux et physiques et agitation	5 et 7 ans	Diminution spectaculaire du recours à l'isolement et à la contention et disparition des PAA.	L'auteur cite le cas de 29 patients difficiles mis sous CZP, dont 20 ont pu quitter le service.
BPRS[2], HAM-D[6], GAF[7] Nombre de PAA[1]	16 semaines	Diminution significative du nombre de PAA ($p=0.026$) Baisse du score impulsivité à la CGI.	Amélioration clinique globale significative. Effets indésirables à type de sédation, hypersialorrhée et leucopénie relative.

1 : Passage à l'acte agressif 2 : Brief Psychiatric Rating Scale 3: Time-Sample Behavioral Check-list 4: Overt Aggression Scale 5: Positive and Negative Symptoms Scale 6: Echelle de depression de Hamilton 7: Global Assessment of Functionning Scale

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour
CHENGAPPA 1999 (160)	Rétrospectif	7 patientes 26-47 ans	2 Psychose 2 T. schizoaffectif 1 schizophrénie 1 PMD 1 T. du contrôle	300-550
SHARIF 2000 (167)	Rétrospectif	24 patients dont 17 violents 25-46 ans	Schizophrénie Résistante	Clozapine : Moy 520 Risperidone : Moy 7.5
CHEN 2001 (177)	Cas	1 patient 17 ans	Autisme Retard mental sévère	275
HAMMOCK 2001 (168)	Simple aveugle Après rispéridone	2 patients 44 et 53 ans	Retard mental profond	Clozapine : 175 et 200 Risperidone : 6 et 16

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Fréquence et durée de l'isolement et la contention Nombre de PAA[1]	4 à 12 mois	Diminution moyenne Isolement : en heures 185 à 5.6 en nombre 26 à 2.3 Contention : en heures 242 à 5.3 en nombre 37.4 à 1.3 PAA : baisse de 93%	Diagnostic concomitant de personnalité borderline
CGI[2] et sous scores symptômes positifs, négatifs et agressivité.	CZP : 12 semaines RIS : 6 semaines	Score d'agressivité : amélioration de 12/17 sous CZP et de 7/17 sous RIS Score global : 14/24 sous CZP 6/24 sous RIS.	Patients ayant reçu alternativement les 2 traitements.8 patients/24 n'ont répondu à aucun des 2 traitements.
CPRS[3], isolement et contention	15 jours	Diminution marquée des scores à la CPRS, de l'isolement et la contention	ATCD d'échec à la rispéridone, la quetiapine et l'olanzapine
CGI[2], ABC[4], auto mutilations, hétéroagressions	29 et 36 semaines	Pas de réponse à la rispéridone, Amélioration marquée sous clozapine	Chez un patient, association à l'acide valproïque et chez l'autre à la benztropine

1 : Passage à l'acte agressif 2 : Clinical Global Impressions 3 : Children's Psychiatric Rating Scale 4: Aberrant Behavior Checklists

4. Rispéridone

a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs

La rispéridone pourrait agir, tout comme la clozapine, au niveau des récepteurs D_2. Un autre mécanisme d'action invoqué serait la voie sérotoninergique. D'une part la rispéridone bloque les récepteurs $5HT_{2A}$ (cependant leur rôle dans les comportements agressifs n'est pas encore prouvé, donc ce mécanisme n'est pas certain) d'autre part elle pourrait agir via les récepteurs $5HT_{1D}$, équivalent chez l'homme des $5HT_{1B}$ chez le rat, qui, eux, seraient impliqués dans le contrôle de l'agressivité. Au total, quel que soit le récepteur impliqué, la rispéridone augmente les taux extracellulaires de 5HT dans le cortex frontal du rat (178).

b. Posologie

Les posologies utilisées dans les études citées sont très hétérogènes, de 0.5 à 16 mg.
Chez le sujet âgé et l'enfant, compte tenu de la moins bonne tolérance, sont conseillées des posologies entre 0.5 et 2 mg, en recommandant toujours la posologie minimum efficace.
Chez le sujet schizophrène d'âge moyen, il semble que des posologies entre 4 et 8 mg soient les plus adaptées. Czobor (141) ne retrouve pas de différence d'efficacité entre des posologies de 6, 10 et 16 mg. Il est par ailleurs connu depuis l'étude de Chouinard qu'au-delà de 8 mg, la fréquence des symptômes extra pyramidaux rejoint celle de 20 mg d'halopéridol.

c. Effets indésirables :

Les études mentionnent essentiellement des problèmes de (179) :
prise de poids (jusqu'à 6 kg chez Schreier) due à l'action anti H_1
symptômes extra-pyramidaux pour les posologies supérieures à 6 mg
agitation ou agressivité (Lott (180) rapporte chez certains patients une augmentation pouvant aller jusqu'à 2800 % des passages à l'acte agressifs) parfois somnolence
troubles sexuels (troubles de l'érection, de l'éjaculation et anorgasmie)
hypotension orthostatique (effet α-bloquant), tachycardie et allongement de l'intervalle QT
leucopénie
augmentation des transaminases et de taux de prolactine, dose dépendante

d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Chez le sujet âgé et insuffisant rénal, les posologies doivent être diminuées.

La rispéridone étant un antagoniste dopaminergique, la prescription chez le sujet parkinsonien doit être évitée ainsi que l'association à la lévodopa.

L'association avec la carbamazépine nécessite des précautions d'emploi (d'une part car la CBZ accélère le métabolisme de la rispéridone, d'autre part car ces deux traitements sont potentiellement leucopéniants). Pour cette dernière raison l'association à la clozapine est déconseillée.

Le métabolisme de la rispéridone est inhibé par la paroxétine et la fluoxétine, au niveau du cytochrome P450 $2D_6$ (Worrel 181).

Enfin, compte-tenu des risques d'hypotension orthostatique et de somnolence, l'association aux antihypertenseurs et aux dépresseurs du SNC est à prendre en compte.

e. Principales indications et résultats selon les études publiées

Nous avons dénombré 6 études en double aveugle, dont seulement une seule concerne des sujets schizophrènes, celle de Czobor (141).

Ceci met en évidence la difficulté que l'on a à interpréter les résultats des études réalisées avec la rispéridone dans l'intention de traiter les troubles du comportement agressifs :

7 publications concernent des sujets déments

4 concernent des sujets présentant un retard mental

4 concernent des patients souffrant d'autisme ou de troubles du développement

2 concernent des enfants

seulement 4 s'intéressent à des patients schizophrènes

Dans l'indication des troubles du comportement chez le sujet dément, nous disposons de deux études en double aveugle, quatre études ouvertes et un rapport de 5 cas. Les posologies varient entre 0.5 et 3 mg par jour. La tolérance neurologique est moyenne, nécessitant parfois la co prescription de correcteurs (dans l'étude de Katz 182), tandis que Herrmann rapporte 50 % de symptômes extrapyramidaux dans son étude. Les taux de sorties de l'étude sont aussi importants, jusqu'à 40.8 % dans l'étude de De Deyn (183) alors que dans cette publication portant sur 371 sujets, les sorties d'étude sont seulement de 34.7 % sous placebo et 29.5 % sous halopéridol. On retrouve chez Katz (182) un taux d'abandon proportionnel aux posologies (21.5 % chez les patients recevant 0.5 mg/j, 30.4 % à 1 mg/j et 41.8 % à 2 mg/j), relation à la dose aussi retrouvée pour les effets indésirables, respectivement de 8.1, 16.2 et 24.2 % aux trois posologies pré citées.

Un facteur prédictif de meilleure réponse pourrait être l'âge avancé du sujet puisque Katz (182) trouve 72 % de bons répondeurs chez ses patients de plus de 85 ans contre seulement 56 % chez les plus jeunes (la moyenne d'âge était quand même de 82 ans).

Chez les sujets présentant des troubles du développement, une pathologie autistique ou un retard mental, nous disposons de 7 études dont deux en double aveugle. Les posologies sont très disparates, de 1 à 12 mg par jour. Les résultats montrent pour la plupart une efficacité significative de la rispéridone (en double aveugle, Vanden Borre 184, Mac Dougle 185) chez des sujets ayant parfois résisté aux neuroleptiques classiques antérieurement (Cohen 186, Mac Dougle 187, Demb 188 et Lott 180).

Chez les sujets schizophrènes, une étude en double aveugle retrouve une efficacité statistiquement supérieure à l'halopéridol et au placebo pour des posologies entre 6 et 16 mg par jour, sans différence d'efficacité entre ces trois doses (Czobor 141). Il s'agit cependant seulement des mesures d'hostilité et non pas de comportement agressif à proprement parler. Deux études ouvertes ne mettent pas en évidence de différence avec les neuroleptiques classiques (Buckley 144 et Beck 143) et une contre clozapine retrouve une efficacité moindre mais cependant sans différence statistique (Sharif 167). La tolérance est au traitement est bonne.

Mentionnons aussi trois études chez l'enfant (Findling 189, Buitelaar 190 et Schreier 191) à des posologies entre 0.75 et 4 mg par jour. Les résultats sont bons en ouvert, plus mitigés dans l'étude en double aveugle que seuls 45 % des sujets ont terminé. La tolérance dans les trois cas était correcte.

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour
VANDEN BORRE 1993 (184)	Double aveugle Cross over Contre placebo	37 patients 15-58 ans	Retard mental profond	4-12
MAC DOUGLE 1995 (187)	Cas	3 patients 20, 31 et 44 ans	2 autisme 1 T. du développement	2-8
LIPSKI 1995 (192)	Ouvert	11 patients 65-83 ans	Démence avec hallucinations	0.5-3
CZOBOR 1995 (141)	Double aveugle Multi Centrique Contre placebo et halopéridol	139 patients 18-65 ans	Schizophrénie	2, 6, 10 et 16
JEANBLANC 1995 (193)	Cas	5 patients 70-91 ans	Démence : 3 Alzheimer 1 vasculaire	1.5-2
BELZIE 1996 (194)	Ouvert	9 patients 28-57 ans	Démence sur SIDA sans ATCD de psychose	0.5-3
DEMB 1996 (188)	Cas	3 enfants 5-10 ans	Autisme	1-3

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
CGI[1], ABC[2],ESRS[3]	9 semaines 1 off, 3 DA 1 wash out 3 DA, 1 off	Diminution significative des scores ABC et CGI lors de la 2° période en double aveugle, mais pas lors de la première	En additif aux traitements antérieurs (BZD , butyrophénones et phénothiazines)
SIB-Q[4], VMBS[5], Y-BOCS[6], CGI[1], RF[7]	1 an	Amélioration clinique globale avec diminution de l'agressivité.	ATCD d'échec aux NL typiques, BZD et antidépresseurs
Clinique	Non précisé	Amélioration globale des 11 cas présentés	ATCD d'échec aux NL classiques, BZD et antidépresseurs
PANSS[8], BPRS[9], échelle d'hostilité en 7 points	9 semaines	Diminution significative de l'hostilité par rapport à l'halopéridol et au placebo. Pas d'effet-dose.	5 groupes : placebo, halopéridol (20 mg/j), risperidone 6, 10, 16 mg/j (rispéridone à 2 mg/j pas analysé car inefficace)
Clinique	4-12 semaines	Disparition de l'agitation en 7 à 10 jours permettant la sortie du service	Syndrome extra pyramidal nécessitant la copresription d'un correcteur chez 2 patients
Clinique	2 semaines - 4 mois	Contrôle des troubles du comportement chez 6/9 patients. Aggravation chez 2 patients.	Les 2 cas d'aggravation ont été bien contrôlés ensuite par l'halopéridol.
Clinique	Non précisé	Diminution marquée de l'agitation et de l'agressivité ainsi que des auto-mutilations.	ATCD d'échec aux NL et au méthylphénidate

1 : Clinical Global Impressions 2 : Aberrant Behavior Checklists 4 : Self Injurious Behaviour Questionnaire 5 : Vineland Maladaptive Behaviour Scale 6 : Yale-Browm osbsessive-compulsive scale 7 : Ritvo Freeman scale 8 : Positive And Negative Syndrome Scale 9 : Brief Psychiatric Rating Scale

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour
LOTT 1996 (180)	Rétrospectif Off-on	33 patients 25-66 ans	Retard mental 22 profond 5 sévère 3 modéré 3 léger	1-8 moy=5.1
GOLDBERG 1996 (163)	Ouvert	64 patients dont 21 agressifs physiquement et 30 agités. 57-98 ans	Démence Dont 35 Alzheimer 13 vasculaire 10 mixte	0.5-1
BUCKLEY 1997 (144)	Ouvert Contre NL classiques	27 patients Moy 42-45 ans	21 Schizophrénie 3 T. Schizoaffectif 3 Autre diagnostic	Rispéridone Moy 6.8+-2 NL[1] Moy 1295+-789
HORRIGAN 1997 (195)	Ouvert	11 patients 6-34 ans Moy 18.3	Autisme Chez 10 patients retard mental associé	Moy 1
BECK 1997 (143)	Ouvert Contre NL classiques	20 patients Moy 40 ans	Schizophrénie	Rispéridone 6 NL[1]:moy 2000
COHEN 1998 (186)	Ouvert Off-on	8 patients 31-48 ans	Retard mental 5 profond 2 modéré 1 sévère	3-8
Mc DOUGLE 1998 (185)	Double aveugle Contre placebo	31 patients 18-43 ans	Autisme Trouble du développement	1-6 Moy 2.9

1 : équivalent chlorpromazine

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	12 mois (6+6)	Diminution globale de 50% du nombre de PAA mais quelques cas très aggravés (augmentation de 200 à 2800% des PAA)	ATCD d'échec aux NL classiques, aux BZD, aux antidépresseurs, au lithium et aux β-bloquants. Poursuite de certains de ces traitements.
Clinique	4-24 semaines	sur l'agitation physique, 70% d'amélioration 13% d'aggravation sur l'agressivité physique, 71% d'amélioration 5% d'aggravation.	Arrêt chez 13 patients dont 6 pour inefficacité, 4 pour sédation excessive et 1 pour aggravation de l'agitation.
Recours à l'isolement et la contention	2 fois 6 mois	Pas de différence significative d'efficacité entre les deux groupes.	Pas de biais de temps
Questionnaire de CONNERS pour parents et enseignants	4 semaines	7 amélioration globale marquée, 4 modérée Diminution significative des PAA explosifs	ATCD d'échec aux NL classiques, aux BZD, aux antidépresseurs, au lithium et aux bêta-bloquants.
TSBC[1], fréquence et gravité des PAA[2]	2 fois 6 mois	Pas de différence d'efficacité entre risperidone et NL classiques sur l'agitation, l'agressivité et les comportements bizarres.	Même méthodologie que l'étude de MENDITTO pour la clozapine
Clinique PAA[2] et automutilations	6 mois (3+3)	Amélioration substantielle chez 6/8 patients	Patients résistants aux NL classiques
CGI[3], Y-BOCS[4], SIB-Q[5] RF-RL-RS[6]	12 semaines	57% de répondeurs Efficacité significativement supérieure au placebo aux sous scores agression envers les objets, soi-même et les autres à la SIB-Q	Les sujets ayant reçu le placebo ont ensuite été traités en ouvert avec la rsiperidone,avec confirmation de l'efficacité

1: Time Sample Behavioral Checklist 2: Passages à l'acte agressifs 3: Clinical Global Impressions 4: Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale 5: Self-injurious Behavior Questionnaire 6: Ritvo-Freemann Real-Life Rating Scale

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour
HERRMANN 1998 (196)	Ouvert	22 patients 60-88 ans	Démence 14 Alzheimer 6 vasculaire 2 à corps de Lewy	0.5-6
SCHREIER 1998 (191)	Ouvert	11 enfants 5 -16 ans Moy 9.8 ans	2 Déficit de l'attention 2 T. bipolaire 1 cyclothymique 1 syndrome de Tourette	0.75-2.5
KATZ 1999 (182)	Multi Centrique Double aveugle Contre placebo	625 patients Moy 82 ans	Démence associée à des symptômes psychotiques	0.5-1-2
DE DEYN 1999 (183)	Multi Centrique Double aveugle/ halopéridol et placebo	371 patients 27 sortis pendant le wash out 56-97 ans Moy 81 ans	Démence	Rispéridone 0.5-4 Moy 1.1 Halopéridol Moy 1.2
FINDLING 2000 (189)	Randomisée Double aveugle Contre placebo	20 enfants 5-15 ans	T. des conduites	Moy 1 mg si poids<50kg 2mg si >50kg
SHARIF 2000 (167)	Rétrospectif	24 patients dont 17 violents 25-46 ans	Schizophrénie Résistante	Rispéridone Moy 7.5 Clozapine Moy 520
BUITELAAR 2000 (190)	Ouvert	26 adolescents 10-18 ans	Troubles des conduites	0.5-4

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique CGI[1]	1 semaine à 10 mois	6/22 patients très améliorés 5 moyennement 8 faiblement ou inchangés 1 faiblement aggravé 2 très aggravés	Arrêt chez 5 patients : 3 pour sd parkinsonnien 2 pour inefficacité St extra pyramidaux notés chez 11 patients
Clinique	13-24 mois	Amélioration chez 8/11 patients, dont 6 amélioration marquée en ce qui concerne l'agressivité	2 sortis de l'étude pour somnolence, 1 pour inefficacité Dans 6 cas, somnolence en début de traitement, 2 cas de prise de poids
BEHAV-AD[2] CGI[21]	12 semaines	Diminution significative des scores d'agressivité à partir de 1mg/j par rapport au placebo	30%sortis de l'étude Amélioration plus fréquente chez les sujets plus âgés 72% des>85 ans contre 56% des <85ans
BEHAV-AD[2] FAST[3] CMAI[4]	13 semaines	Diminution significative des scores d'agressivité sous risperidone par rapport au placebo et à l'halopéridol Amélioration globale non significative	115 sous RIS, 47 arrêts 115 sous HAL, 34 arrêts 114 sous placebo, 40 arrêts posologies d'HAL et RIS peu comparables
RAAPP[5], CGI[2] CPRS[6], CBCL[7]	10 semaines	Différence significative à la RAAPP pour les 4 dernières semaines de traitement Pas de différence à la CBCL pour l'agressivité	Seulement 3 patients sous placebo et 6 sous risperidone ont terminé l'étude.
CGI[1] et sous scores symptômes positifs, négatifs et agressivité.	RIS : 6 semaines CZP : 12 semaines	Score d'agressivité : amélioration de 12/17 sous CZP et de 7/17 sous RIS Score global : 14/24 sous CZP 6/24 sous RIS.	Les patients ont reçu alternativement les 2 traitements. 8/24 n'ont répondu à aucun des 2 traitements.
CGI[1], MOAS[8]	8 semaines	Diminution significative de tous les sous scores OAS sauf l'automutilation. A la CGI, amélioration marquée dans 14 cas et modérée chez 10	Prise de poids de 8 et 10 kg chez 2 patients Aucun effet indésirable extrapyramidal

1 : Clinical Global Impressions 2: BehavioralPathology in Allzheimer's Disease Rating Scale 3: Functionnal Assessment Staging 4: Cohen Mansfield Agitation Inventory 5: Rating of Aggression Against People and/or Property Scale 6: Conners Parent Rating Scale 7: Child Behavior Checklist 8: Modified Overt Aggression Scale

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
HAMMOCK 2001 (168)	Simple aveugle Avant clozapine	2 patients 44 et 53 ans	Retard mental profond	Risperidone 6 et 16 Clozapine 175 et 200

5. Olanzapine

Le profil réceptoriel de l'olanzapine D2, D3, D4 et D5 et 5-$HT_{2A, 2B, 2C}$ et $_6$ pourrait la rendre intéressante dans le traitement des troubles du comportement agressif (197). Ces hypothèses mériteraient cependant d'être confirmées par des études en double aveugle chez des sujets plus agressifs que des patients déments, seule étude dont nous disposons.

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
STREET 2000 (198,199)	Double aveugle Contre placebo	206 patients 61-97 ans	Démence	5,10 ou 15

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
CGI[1], ABC[2], auto mutilations, hétéroagressions	29 et 36 semaines	Pas de réponse à la rispéridone, Amélioration marquée sous clozapine	Chez un patient, association à l'acide valproïque et chez l'autre, à la benztropine

1 : Clinical Global Impressions 2: Aberrant Behavior Checklists

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
NPI/NH[1]	6 semaines	Baisse significative des scores agitation/agression à la NPI/NH pour 5 et 10 mg/jour	Pas de différence significative avec le placebo à 15 mg/jour, probablement à cause du nombre de sorties de l'étude plus important

1 : Neuropsychiatric Inventory-Nursing Home version

B. Thymorégulateurs

1. Carbamazépine

a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs

Le mécanisme d'action de la carbamazépine dans les troubles du comportement agressifs est mal élucidé. Certains auteurs mettent en avant une activation du système inhibiteur GABA-ergique, notamment au niveau des récepteurs $GABA_B$ (Llorca 200, Tariot 201, Dose 202).

Un autre mécanisme invoqué à la base de son activité anti agressive est son action anti kindling au niveau du système limbique (Hakola 203 , Llorca 200, Tariot 201, Mattes 204).

Il est aussi possible qu'il existe une interaction avec la neurotransmission sérotoninergique (Tariot 201). Ceci serait concordant avec l'efficacité anti impulsive dans les troubles des conduites (Kafantaris 205, Haller 206).

Enfin, la carbamazépine entraînerait une diminution des taux intrasynaptiques par augmentation de la recapture et diminution du largage de la dopamine et de la noradrénaline, monoamines à la base du renforcement des comportements agressifs (Young et Hillbrand 207, Dose 202 et tableau 1 page 60)

b. Posologie

A des posologies équivalentes à celles requises dans le traitement de l'épilepsie, soit un taux sérique entre 4 et 12 mg/l voire de 6 à 12 pour certains auteurs (Young 207) la carbamazépine aurait une efficacité dans le traitement des troubles du comportement agressifs, indépendante de son effet anti-épileptique ou thymorégulateur. Nous avons recensé 13 études en double aveugle dont 9 témoignent d'une efficacité de cette molécule dans le traitement de l'agitation et la violence, chez des patients de 5 à 87 ans et souffrant de pathologies diverses (retard mental profond, psychose, démence...)

c. Effets indésirables

Dans les études contrôlées contre placebo, les effets indésirables étaient significativement plus importants sous carbamazépine que sous placebo, ce qui peut même rendre les études en double

aveugle douteuses en ce qui concerne la méconnaissance du traitement par l'évaluateur (Klein 208) .

Les effets indésirables les plus fréquents rapportés dans les études sont :

Fatigue voire somnolence

Vertiges, diplopie, ataxie

Rash cutané

Anomalies du bilan hépatique asymptomatiques, hépatite cytolytique et cholestatique symptomatique

Hyponatrémie asymptomatique

Leucopénie souvent mineure mais nécessitant une surveillance régulière (209)

Signalons aussi le problème d'induction de son propre métabolisme et de celui des neuroleptiques, susceptible de diminuer l'efficacité des traitements associés et d'entraîner des aggravations cliniques paradoxales, notamment en ce qui concerne la symptomatologie hallucinatoire (Okuma 210)

d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

En raison même de ses effets indésirables, la carbamazépine

-Est déconseillée en association avec les psychotropes suivants:

Clozapine : risque de majoration des effets indésirables hématologiques

Lithium : risque de neurotoxicité avec troubles cérebelleux, confusion, somnolence et ataxie

Valpromide, acide valproïque : risque d'augmentation des taux de carbamazépine et de surdosage

-Nécessite des précautions d'emploi avec les psychotropes suivants:

Halopéridol : diminution des taux du neuroleptique

Risperidone : diminution des taux du neuroleptique

Antidépresseurs imipraminiques : diminution des taux d'antidépresseurs

Antidépresseurs sérotoninergiques : augmentation des taux de carbamazépine

Viloxazine : augmentation des taux de carbamazépine

Méthadone : risque de syndrome de manque

Le facteur limitant principal de l'utilisation de la carbamazépine est la proximité des taux thérapeutiques et des taux toxiques qui nécessite une certaine coopération du patient pour effectuer les dosages sanguins réguliers indispensables. Un autre facteur limitant serait, chez le

psychotique, la diminution des taux sériques de neuroleptiques associés (Okuma 210), cependant plusieurs études signalent plutôt des diminutions marquées et volontaires des doses de neuroleptiques coprescrits (Yassa 211, Luchins 212, Mac Allister 213, Wetterling 214, Dose 202)

e. Principales indications et résultats selon les études publiées

La carbamazépine est une des molécules qui a bénéficié du plus grand nombre d'études en double aveugle (13 au total) dans l'indication du traitement des manifestations de violence. Elle est particulièrement intéressante pour traiter les troubles du comportement agressifs des patients souffrant par ailleurs d'épilepsie (Reynolds 215, Neppe cité par Foster 216, Mattes 217) et/ou de troubles bipolaires (Klein 208, Okuma 210, Citrome 218).

En l'absence de troubles de la fonction hépatique, elle est aussi très intéressante dans les troubles du comportement associés à la démence (Tariot 201, Gleason 219).

Elle est indiquée chez les sujets dont les troubles agressifs ont résisté ou ont été aggravés par les neuroleptiques en raison d'une akathisie ou d'un syndrome extra-pyramidal (Garbutt 220, De Vogelaer 221, Klein 208). Garbutt (220) suggère que l'efficacité chez un sujet agressif du diazepam parentéral pourrait être un facteur prédictif de réponse à la carbamazépine.

Les résultats dans les troubles de la personnalité, notamment borderline sont mitigés. Mattes dans une étude ouverte (217) et Gardner dans une étude en double aveugle (222) ont des résultats positifs, De La Fuente (223) ne retrouve pas de différence significative par rapport au placebo dans une étude en double aveugle.

Enfin deux études aux résultats contradictoires ont été publiées dans les troubles du comportement chez des enfants de 5 à 12 ans : une, ouverte (Kafantaris 205) conclut en faveur de l'efficacité de la carbamazépine, l'autre en double aveugle (Cueva 224) ne retrouve pas de différence significative avec le placebo mais ce sur un petit échantillon.

Pour terminer, signalons qu'en cas d'arrêt brutal du traitement, les troubles peuvent réapparaître très rapidement (225).

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
TUNKS 1977 (226)	Cas	1 patiente 24 ans	Trouble Explosif Intermittent ATCD rubéole congénitale	600 (8-14 mg/l)
REID 1981 (227)	Double Aveugle Contre Placebo Cross over	11 patients 14-50 ans	Retard mental profond et sévère	(6-10 mg/l)
DE VOGELAER 1981 (221)	Double Aveugle Contre Placebo Cross over	20 patients 17-55 ans	Psychose (+/-Trouble de personnalité Dépression)	400-1600
CHAMBERS 1982 (228)	Double Aveugle Contre Placebo Cross over	19 patients 73-87 ans	Démence	200-300 (3.4-3.8 mg/l)
HAKOLA 1982 (203,229)	Rétrospectif	8 patientes 21-64 ans	Schizophrénie (en unité « de sûreté »)	400-800 (4-7.5 mg/l)
WUNDERLICH 1982 (214)	Ouvert	21 patients	Schizophrénie	
GARBUTT 1983 (220)	Cas	2 patients 27 et 54 ans	1 Schizophrénie 1 T. Explosif Intermittent	800 chez 1 patient (6-8 mg/l)

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	3 ans	Disparition des PAA régressive lors d'arrêts du traitement	Echec des phénothiazines, de l'amitryptilline, du diazepam, de la diphénylhydantoïne
Clinique Echelle infirmière en sept points, de -3 à +3	7 mois	Amélioration chez 33 % des patients	Amélioration plus marquée en cas d'hyperthymie Pas de différence selon si épilepsie ou pas Moins d'amélioration si lésion cérébrale
Clinique et enregistrement vidéo d'entretiens standardisés	2 semaines	Sous CBZ 11 patients/20 (soit 73%) améliorés qu'ils soient ou non psychotiques contre 2 sous placebo	Patients dont l'agitation était majorée par les neuroleptiques en raison d'importants symptômes extra pyramidaux
Clinique	8 semaines	Pas d'efficacité anti agressive Détérioration cognitive	
Clinique subjective	2 mois - 11 ans	Disparition complète des PAA chez tous les patients Amélioration des symptômes psychotiques	Poursuite des traitements neuroleptiques antérieurs Anomalies EEG temporales non spécifiques
Clinique	12 semaines	Chez 14 patients / 21, amélioration du contrôle	Pas d'autre traitement associé
Clinique	6 et 10 mois	Amélioration clinique des deux patients	Echec de l'halopéridol et de la chlorpromazine. ATCD de réponse au diazépam Chez 1 patient, ajoût de phénobarbital.

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
NEPPE 1983 (216)	Double Aveugle Contre Placebo Cross over	11 patients 19-59 ans	8 Schizophrénie 1 PMD 2 Trouble cérébral organique Anomalies EEG non spécifiques	Moy 200
YASSA 1983 (211,230,231)	Cas	1 patient 36 ans	Schizophrénie paranoïde	600-1000 (10 mg/l)
HAKOLA 1984 (228)	Ouvert	19 patients 21-66 ans	Schizophrénie	200-800
KLEIN 1984 (208)	1°Double Aveugle Contre Placebo 2°Cross over	1° 43 patients 20-70 ans 2° 10 patients	10 Schizophrénie 11 T. schizoaffectif 22 Manie	600-1200 (5-18 mg/l moyenne=10.4)
LUCHINS 1983 (212)	Rétrospectif 3 phases off-on-off	7 patients 23-48 ans	6 Schizophrénie 1 T. de personnalité mixte	400-1600 (6.3-13 mg/l)
LUCHINS 1984 (232)	Rétrospectif 2 phases	19 patients Moy 31-36	15 Schizophrénie 1 T. personnalité 1 Retard mental léger 2 Trouble cérébral organique	Moy 1057 (moy 8.5 mg/l)
MATTES 1984 (217)	Ouvert	34 patients Moy 26 ans	19 T. explosif intermittent 15 T. de personnalité (dont 6 épilepsie et 4 anomalies EEG)	Moy 860 (8-12 mg/l)

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	15 semaines	Chez 8 patients / 11 diminution de l'agressivité de 50 %	Efficacité sur l'agressivité non corrélée à une modification de l'EEG
Clinique	2 ans	Disparition des PAA permettant la sortie de l'institution	Diminution de la chlorpromazine, de 1800 à 800 mg / jour
Clinique	Non précisé	Chez 14 patients / 18, disparition de l'agressivité Chez 1 patient, diminution des PAA	Réduction de 30 % des neuroleptiques associés 1 patient exclus pour EI
BPRS[1] CGI[2]	1° 5 semaines 2° non précisé	Amélioration marquée à 15 items/18 à l'échelle BPRS, principalement aux items excitation et tension (diminution significative)	Patients résistant aux neuroleptiques + lithium ou CI au lithium Co prescription d'haldol chez tous les sujets 10 sortis de l'étude
Clinique : agression physique, hostilité verbale	3 fois 6 semaines (off-on-off)	Chez 6 patients / 7, réduction significative de l'agressivité Chez 1 patient disparition complète des PAA pendant et après le traitement	Poursuite des traitements antérieurs mais diminution des posologies pendant la prescription de CBZ
Clinique : agression physique, hostilité verbale	2 fois 6 semaines (off-on)	Diminution significative de la fréquence des PAA et de l'hostilité verbale dans les deux groupes	Poursuite des traitements antérieurs 11 patients avaient un EEG anormal
Clinique Echelle d'amélioration et Echelle de sévérité des agressions en 5 points	3-12 mois	Diminution chez 85 % des patients du nombre, de la fréquence et de la gravité des PAA	Amélioration indépendante des modifications de l'EEG

1 : Brief Psychiatric Rating Scale 2 : Clinical Global Impressions

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
MAC ALLISTER 1985 (213)	Cas	5 patients 52-69 ans	Syndrome frontal ATCD de trouble schizoaffectif et PMD	400-1900
GARDNER 1986 (222)	Double Aveugle Contre Placebo Cross over	16 patientes 23-42 ans	T. de personnalité : Etat limite	200-1200 (8-12 mg/l)
ANTON 1986 (233)	Cas	1 patient 50 ans	PMD avec démence vasculaire	(4.5-9.4 mg/l)
ESSA 1986 (234)	Cas	1 patient 59 ans	Démence de type Alzheimer	300
BUCK 1986 (235)	Cas Associé au lithium	1 patiente 23 ans	Retard mental moyen	(Carbamazépine 9.5 mg/l Lithium 0.8 meq/l)
PATTERSON 1987 (236)	Ouvert wash out de 17 jours et CBZ 17 jours	8 patients 37-66 ans	Trouble cérébral organique (3 EEG anormaux)	Moy 800 (8-12 mg/l)
WETTERLING 1987 (214)	Ouvert	14 patients 26-63 ans	Schizophrénie	600-800 mg (3.6-12 mg/l)

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	1 semaine à 6 mois	Amélioration des symptômes et contrôle du comportement chez tous les patients	Action possible par l'effet thymorégulateur vu les ATCD des patients Diminution voire arrêt des neuroleptiques associés
Clinique	13 semaines	Chez 10 patients / 11, efficacité significative de la CBZ Augmentation du self contrôle	Sorties de l'étude : 2 sous CBZ pour allergie, 7 sous placebo pour aggravation clinique
Clinique, BPRS[1], 3 échelles de mémoire et durée du sommeil	7 semaines	Diminution de l'agitation et amélioration des scores cognitifs, Restauration du sommeil	Effet en 3 semaines ATCD d'échec au lithium et à l'halopéridol
Clinique	1 mois	Disparition de l'agressivité et de l'agitation psychomotrice sans amélioration des capacités cognitives (aphasie, mémoire, orientation)	Résistance aux neuroleptiques
Clinique	13 mois	Amélioration marquée sous CBZ dans un premier temps puis nécessiter d'ajouter le lithium après 5 mois de traitement (échappement thérapeutique)	Résistance à l'halopéridol, la chlorpromazine, la molindone, la thioridazine, le thiothixène et la fluphénazine à fortes doses
Clinique Fréquence et intensité des PAA	5 semaines	Réduction significative de plus de 50 % de la fréquence et de l'intensité des PAA	Réponse très rapide au traitement, en 24 à 36 heures
BPRS[1] Clinique	3 mois	Amélioration significative des items excitation et tension. Réduction des PAA chez 6 patients /7	Diminution voire arrêt des NLP dans 45% des cas Taux sériques très élevés

1 : Brief Psychiatric Rating Scale

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
DOSE 1987 (202)	Double Aveugle Contre Placebo Associé à l'halopéridol	22 patients 17-53 ans	Schizophrénie (1 catatonique 15 paranoïde 3 schizoaffective 3 autre)	600-1200 (8-12 mg/l)
OKUMA 1988 (228)	Ouvert Multicentrique	183 patients	26 Schizophrénie 54 T. schizoaffectif 103 PMD	600-800 (6-10 mg/l)
LEIBOVICI 1988 (237)	Cas	2 patients 81 et 83 ans	Démence Pas d'ATCD psychiatriques	300-500
YATHAM 1988 (238)	Cas	1 patient 18 ans	Retard mental moyen	800
PATTERSON 1988 (239)	Ouvert Off-on-off	13 patients 48-69 ans	Démence	800 (8-12 mg/l)
OKUMA 1989 (210)	Double Aveugle Multicentrique Contre Placebo	162 patients 11-65 ans	127 Schizophrénie 35 T. schizoaffectif	Moy 600 (moy 7 mg/l)
FOSTER 1989 (216)	Double Aveugle Contre Placebo Wash out 7 jours	9 patients 19-59 ans	Syndrome frontal	400 taux non précisé

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
BPRS[1] CGI[2] IMPS[3] EPS[4]	5 semaines	Amélioration significative dans les deux groupes des scores généraux. Diminution plus importante de l'agressivité sous CBZ	Réduction significative des NLP associés dans le groupe CBZ
BPRS[1] Clinique	Non précisé	Positifs chez 55% des schizophrènes 62% des schizoaffectifs 73% chez les PMD Amélioration significative des items excitation et hostilité	Pas de facteurs prédictifs des « bons » ou « mauvais » répondeurs
Clinique	2 et 10 semaines	Efficacité chez les deux patients dans le contrôle de l'agressivité	Effet rapide en une à deux semaines Antécédent d'échec aux neuroleptiques Suivi interrompu par le décès des patients
Clinique	12 mois	Disparition totale des PAA Amélioration marquée du comportement	Anomalies EEG en temporal droit
Clinique Fréquence et intensité des PAA	3 fois 14 jours	Réduction significative de 50 % de la fréquence et de l'intensité des PAA ($p<0.001$)	Rechute dès l'arrêt du traitement Aucun effet indésirable
BPRS[1] CPRG rating scale[5]	4 semaines	Supériorité significative de la CBZ sur les comportements violents avec 57% d'amélioration marquée et modérée contre 30% sous placebo	7 cas d'aggravation des symptômes psychotiques dont 5 sous CBZ corrélation entre efficacité et taux sanguins
OAS[6]	3 semaines	Diminution significative des scores chez le groupe traité ($p<0.01$)	Utilisation d'une échelle de mesure de l'agressivité Durée très courte 4 sujets sous CBZ, 5 contrôles

1 : Brief Psychiatric Rating Scale 2 : Clinical Global Impressions 3 : Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale 4 : Extrapyramidal Symptoms Scale 5 : Clinical Psychopharmacology Research Group of Japan Rating Scale for mania for doctor's use

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
MARIN 1989 (243)	Cas	3 patients 70-72 ans	Démence	100-300 (1.5-4.4 mg/l)
MATTES 1990 (240,241,242)	Ouvert Randomisé Contre propranolol	80 patients (51 randomisés)	51 T. explosif intermittent 38 déficit de l'attention résiduel 19 T. de personnalité	Carbamazépine 860 (8.6 mg/l) Propranolol 486
GLEASON 1990 (219)	Ouvert	9 patients 60-85 ans	Démence de type Alzheimer	200-1000 (2.3-9.6 mg/l)
CARPENTER 1991 (244)	Double Aveugle Contre Placebo Cross over	27 patients 21-49 ans	Schizophrénie	800-1200 (moy 7 mg/l)
NEPPE 1991 (245)	Rétrospectif Avant/ Après	9 patients 18-57 ans	Schizophrénie	400-800 (6-10 mg/l)
KAFANTARIS 1992 (205)	Ouvert	10 enfants 5-11 ans	Trouble explosif intermittent	600-800 (4.8-10.4 mg/l)
SUGARMAN 1992 (246)	Cas	3 patients	Trouble explosif intermittent	Non précisé

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	2 semaines	Disparition complète de l'agressivité dans deux cas. Amélioration marquée du troisième	CBZ en monothérapie
Clinique	2-3 mois	Efficacité équivalente dans la diminution des PAA Supériorité de la CBZ dans le TEI Supériorité du PPL dans le déficit de l'attention résiduel	Hétérogénéité des diagnostics et comorbidité : certains patients ont deux diagnostics
BPRS[1] Clinique	2-7 semaines	Amélioration du comportement chez 5 patients/ 9 Réduction moyenne de 37.8% des items tension, hostilité, non coopération et agitation	Apparition d'une amélioration dans les 2 à 4 semaines MMSE moyen=4.3
BPRS[1] Monroe scale (échelle d'impulsivité)	3 mois	Pas de différence significative dans les deux groupes à la Monroe scale et la BPRS, mais pas de détail des items agitation et tension	Etude valable méthodologiquement, CBZ en monothérapie Mais s'intéresse aux rechutes psychotiques plus qu'à l'agressivité
SRS[2]	Minimum 7 jours	Amélioration significative des items hostilité, dangerosité et agitation chez tous les patients.	Amélioration concomitante des hallucinations et de la labilité de l'humeur
CPRS[3], CGI[4], Parent Teacher Questionnaire OAS[5]	3-5 semaines	4 amélioration globale marquée et 4 modérée Diminution significative des items d'agressivité Diminution des scores OAS de 40 à 80%	Intérêt de l'utilisation d'une échelle spécifique de l'agressivité
Clinique	Non précisé	Disparition totale des PAA	

1: Brief Psychiatric Rating Scale 2: Symtom Ranking Scale for Atypical Psychosis 3: Children's Psychiatric Rating Scale 4: Clinical Global Impressions 5: Overt Aggression Scale

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
POURCHER 1994 (247)	Cas Association à la buspirone	4 patients 19-26 ans	Pathologie cérébrale post traumatique	400 (6.6 mg/l)
ICOVINO 1994 (248)	Ouvert Croisé contre valproate	37 patients	Retard mental et 21 PMD 16 T. schizoaffectifs	Valproate (60-80) Carbamazépine (8-10)
HALLER 1994 (206)	Cas Double aveugle Off-on	1 patient 37 ans	Jeu pathologique	600 (4.8-9.5 mg/l)
LEMKE 1994 (249)	Ouvert	29 patients 57-86 ans	20 Démence 6 psychose 2 manie 1 dépression	200-400 (5-6 mg/l)
DE LA FUENTE 1995 (223)	Double aveugle Contre placebo Wash out 10 jours	20 patients 22-45 ans	T. Personnalité Border-line	(6.44-7.07 mg/l)
CUEVA 1996 (224)	Double aveugle Contre placebo (off-on-off)	23 enfants 5-12 ans	Troubles des conduites	400-800 (4.98-9.1 mg/l)
TARIOT 1998 (201, 250)	Randomisé Double aveugle Contre placebo	51 patients Moy 86 ans	Démence : 33 Alzheimer 13 vasculaire 5 mixte	300 (moy 5.3 mg/l)

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	Max 16 semaines	Disparition de l'agitation et de l'agressivité	Effet synergique avec la buspirone à 30 mg/ jour ? Effet rapide en 12 à 36 heures
Niveau d'agression, d'agitation, comportements automutilatoires	18 mois	Supériorité du valproate (9 patients très améliorés) sur la carbamazépine (3 patients très améliorés) chez les PMD	Aucune amélioration chez les schizoaffectifs Résultats modestes mais comorbidité (retard mental)
CGI[1], questionnaire de Beck, échelle d'évaluation de l'anxiété	2 fois 12 semaines suivi 30 semaines	Rémission complète des conduites de jeu impulsif	Monothérapie
Clinique sur les troubles du comportement et l'agressivité	4 semaines	Amélioration légère chez 45 % des patients marquée chez 38 % 2 patients inchangés 3 aggravés	20 patients sous neuroleptiques, 3 sous anti dépresseur, 9 sous BZD Aucun EI chez 22 patients
BPRS[2], Echelle Hamilton 24, GAS[3], SCL-90[4] « Echelle de PAA » en 4 points	Moy 31 jours	Pas d'efficacité de la CBZ sur les troubles du comportement ni sur la sous échelle « hostilité » de la SCL-90	2 arrêts de la CBZ pour aggravation de l'agressivité Amélioration globale de la SCL-90
CGI[1], OAS[5] Conners questionnaires Global Clinical Judgement	9 semaines	Pas de supériorité significative de la CBZ sur le placebo aux posologies utilisées	Echantillon trop petit pour mettre en évidence une différence statistiquement significative
BPRS[2], CGI[1], OAS[5] BRSD[6], CMAI[7]	6 semaines	BPRS: baisse significative des items hostilité et agitation (p=0.0007 et p=0.0001) OAS: baisse significative des scores (p=0.008) BRSD : amélioration significative	3 exclus sous CBZ Résultats vérifiés par la réapparition des symptômes dans le groupe CBZ lors d'un wash out en aveugle après l'étude

1 : Clinical Global Impressions 2 : Brief Psychiatric Rating Scale 3 : Global Assessment Scale 4 : Symptom Checklist de 90 items 5: Overt Aggression Scale 6: Behavior Rating Scale for Dementia 7: Cohen Mansfield Agitation Inventory

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
AZOUVI 1999 (246)	Ouvert	10 patients 22-71 ans Moy 33.7 ans	Pathologie cérébrale post traumatique	400-800
FAHS 1999 (252)	Ouvert	8 Patients 7 sous Valpromide 1 sous carbamazépine (83 ans)	Démence	400

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
ABS[1], NRS-R[2] Katz adjustement scale MMSE[3]	8 semaines	Chez 5 patients baisse >50 % des six items du NRS-R Chez 3 patients, baisse > 25% Chez 2, aucun changement Baisse significative des scores d'irritabilité et desinhibition	Critères d'inclusion très précis, intérêt des échelles spécifiques de mesure. Résultats mitigés
Clinique	45 jours	Régression totale des crises d'agitation	Cas peu détaillé en ce qui concerne les co-prescriptions

1: Agitated Behaviour Scale 2 : Neurobehavioural Rating Scale-Revised 3 : Mini Mental State Evaluation

2. Divalproex, valproate, valpromide

a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs

Le principal mécanisme d'action invoqué à l'origine de l'efficacité du divalproex dans le traitement de l'agressivité pathologique et l'agitation est l'action GABAergique (Wilcox 253, Horne 254). Pour Davis (255), cet effet ne s'exercerait pas uniquement via un type de récepteur spécifique (en l'occurrence comme pour la carbamazépine les $GABA_B$) mais par une augmentation de la synthèse, du turn over et de libération de GABA. Le divalproex aurait par ailleurs une action favorisant la transmission sérotoninergique et inhibant la transmission dopaminergique, ce qui pourrait aussi expliquer son action dans le contrôle de l'agressivité (Davis 255).

b. Posologie

Dans les études retrouvées, les posologies varient de 125 à 4 000 mg par jour, principalement 750 à 1 000 mg. Ces doses doivent toujours être adaptées en fonction des taux sériques, facilement dosables pour le valproate et le divalproex.
Signalons que le valpromide a l'AMM dans les « états d'agressivité d'origines diverses ».

c. Effets indésirables

Même chez le sujet âgé, le valproate est très bien toléré. Lott (256) rapporte un problème de sédation, résolu en donnant la majorité de la dose quotidienne le soir et une majoration des tremblements chez un patient parkinsonien.

Le divalproex serait encore mieux toléré que le valproate, notamment au plan digestif avec une différence statistiquement significative en terme d'arrêt prématuré du traitement lors d'une comparaison en aveugle (Davis 255).
D'autres effets mineurs ont été signalés :
Tremblements,vertiges, chute des cheveux, prise de poids, thrombocytopénie, céphalées, insuffisance hépatique fulminante évaluée à 0.2/10 000 sur 6 ans (Davis 255)

d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Compte tenu du risque d'hépatite gravissime, le divalproex est absolument contre indiqué en cas de :

Hépatite aiguë, hépatite chronique, porphyrie

Antécédents personnels ou familiaux d'hépatite sévère, particulièrement médicamenteuse

Il est aussi contre indiqué au premier trimestre de la grossesse en raison du risque d'absence de fermeture de la fente neurale chez l'embryon.

Enfin chez le sujet épileptique, l'association à la méfloquine est une contre indication absolue en raison de la majoration du risque épileptogène.

L'association à la lamotrigine nécessite des précautions d'emploi en raison d'une majoration du risque de syndrome de Lyell et d'augmentation des concentrations de lamotrigine.

Les associations suivantes nécessitent des précautions d'emploi :

Carbamazépine (augmentation des concentrations de CBZ et diminution de celles de VPA)

Phénobarbital (augmentation des concentrations de phénobarbital)

Phénytoïne (augmentation des concentrations de phénytoïne et diminution de celles de VPA)

Primidone (augmentation des concentrations de primidone et diminution de celles de VPA)

Carbapénèmes et β lactamines

Antidépresseurs imipraminiques chez le sujet épileptique

e. Principales indications et résultats selon les études publiées

Le divalproex est particulièrement intéressant pour traiter les troubles du comportement agressifs des patients souffrant par ailleurs de troubles bipolaires, l'étude de Swann (257) réalisée en ouvert montrant même une efficacité du divalproex supérieure à celle du lithium dans ce type d'indication. Une explication à cette différence de résultats dans cette indication serait que les manies agressives sont principalement dysphoriques, au sens anglo-saxon du terme, et que le lithium est de moindre efficacité en cas de manie non pure. L'étude de Wilcox (253) constatait pareillement une forte diminution des durées d'isolement et de contention chez les patients bipolaires traités par divalproex.

Plusieurs études font état d'une efficacité chez le sujet schizophrène dysthymique ou non (Mazure 258, Icovino 248, Wilcox 253). Dans la mesure où il s'agit d'un puissant inhibiteur enzymatique, rappelons qu'il convient de diminuer les posologies des traitements associés à métabolisme hépatique.

Dans le cas de patients violents présentant des lésions cérébrales, il a comme la carbamazepine précédemment étudiée l'intérêt de combiner une efficacité anti agressive et une action anti épileptique. Sa prescription est donc préférable à celle de neuroleptiques en première intention.

Nous disposons de quatre études ouvertes dans le cas de patients déments (Lott 256, Haas 259, Kunik 260, Mellow 261). Elles sont en faveur d'une efficacité du divalproex à des posologies très variables. Toutes concluent dans le sens de l'intérêt de cette molécule en raison de sa bonne tolérance. Il présente l'avantage d'avoir peu d'interactions avec les autres traitements prescrits chez le sujet âgé.

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
KASTNER 1990 (262)	Cas	3 enfants 8-16 ans	Retard mental profond ou modéré	1500-3000 (75-111)
GIAKAS 1990 (263)	Cas	1 patient 51 ans	Troubles du contrôle	1500 (50-75)
SZYMANSKI 1991 (264)	Cas	2 patients	PTSD avec trouble explosif intermittent	1000-1500
MAZURE 1992 (258)	Cas	2 patients 63 et 68 ans	1 schizophrénie paranoïde 1 trouble schizo-affectif	Concentrations sériques dans les taux antiépileptiques
MATTES 1992 (265)	Cas	2 patients 34 et55 ans	Débiles profonds, Agression immotivée	250 et1250 (22 et 64)
MELLOW 1993 (261)	Cas	4 patients 65-83 ans	Démence (MMSE moy 7.5)	750-2500 (71-75)
KASTNER 1993 (266)	Ouvert	21 patients 8-40 ans	Retard mental	Non spécifié (50-125)

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	7-10 mois	Amélioration marquée concernant l'agressivité, les conduites d'automutilation, l'hyperactivité et l'irritabilité	Antécédent d'échec ou d'intolérance au lithium et à la carbamazépine
BPRS[1], clinique	3 mois	Meilleur contrôle de l'impulsivité et la colère, diminution du score BPRS	En association avec du clonazépam, du propranolol et de la carbamazépine
Clinique, BPRS[1]	2 et 6 mois	Diminution marquée de l'irritabilité et des passages à l'acte agressifs Baisse du score BPRS de 46 à 30 dans un cas	Patients perdus de vue dans les deux cas
OAS[2] Interventions infirmières en réponse aux PAA	Non spécifié	Amélioration significative des scores	Rechute rapide à l'arrêt du traitement Efficacité taux-dépendante
Nombre de passages à l'acte	Non spécifié	Amélioration significative	Echec préalable des NL et du lithium Pas de lien efficacité-taux sérique
Clinique	1-3 mois	Amélioration chez deux patients sur les 4 de façon durable Chez un patient, diminution transitoire de l'agitation et de l'agressivité	Bonne tolérance hépatique et hématologique
CGI[3], clinique	2 ans	14 améliorations significatives avec diminution de l'irritabilité, des agressions, des automutilations Baisse du score CGI	Chez 8 des 14 patients répondeurs, arrêt des psychotropes associés Efficacité meilleure si épilepsie ou EEG perturbé

1 : Brief Psychiatric Rating Scale 2: Overt Aggression Scale 3 : Clinical Global Impressions

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
SIVAL 1994 (267)	Ouvert	23 patients 79-82	Démence (d'Alzheimer, vasculaire, de Pick, ou non spécifiée)	240-1200 Moy=481
GERACIOTI 1994 (268)	Cas	1 patient 18 ans	Lésion cérébrale post traumatique	750 mg puis 1 g
ICOVINO 1994 (248)	Ouvert Croisé contre valproate	37 patients	Retard mental et 21 PMD 16 T. schizoaffectifs	Valproate (60-80) Carbamazépine (8-10)
WILCOX 1994 (253)	Ouvert Randomisé	35 patients 19-62 ans moy 31,2 ans	12 schizophrènes 11 PMD (8 M[1],3D[2]) 10 borderline 2 schizoaffectifs	750-1500 Moy 1000 (50-100)
STEIN 1994 (269)	Ouvert	11 patients Moy 34,8 ans	Trouble de personnalité borderline	(50-100)
HORNE 1995 (254)	Cas	3 patients 28, 70 et 96 ans	1 lésion cérébrale 1 épileptique 1 alcoolique chronique	Concentrations sériques dans les taux antiépileptiques
LOTT 1995 (256)	Ouvert	10 patients 71-94 ans	Démence	375-750

1 : Manie 2 : Dépression

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique (agitation, agressivité verbale et physique)	Non spécifié	Disparition totale des agressions Verbales, 4/12 patients Physiques, 5/9 Disparition partielle des agressions Verbales2/12 Physique 2/9	Chez 6 patients, disparition complète des symptômes cibles, chez 6, disparition partielle, chez 11 réponse temporaire ou pas de réponse
Clinique	> 6 semaines	Disparition totale des explosions de colère	Echec préalable de la phénytoïne et de l'amytriptilline
Niveau d'agression, d'agitation, comportements automutilatoires	18 mois	Supériorité du valproate (9 patients très améliorés) sur la carbamazépine (3 patients très améliorés) chez les PMD	Aucune amélioration chez les schizoaffectifs Résultats modestes mais comorbidité (retard mental)
Isolement et contention avant et sous traitement	2 semaines	Amélioration significative avec diminution des durées d'isolement /patient /semaine de 18 heures (avant traitement) à 2 heures (sous traitement)	
OAS[1]-M, SCL-90[2]	8 semaines	Diminution significative du score à la SCL-90 et de l'irritabilité à l'OAS, diminution non significative du sous score des agressions directes	3 sortis de l'étude, dont 1 pour effet indésirable à type de sédation excessive
Clinique	Non spécifié	Amélioration permettant le retour au domicile	Co-prescription de thioridazine dans deux cas et de sertraline dans le troisième
Clinique, par l'équipe soignante : fréquence des troubles du comportement	4-34 semaines	8/10 patients ont montré une diminution > 50% de la fréquence des épisodes d'agitation	Bonne tolérance

1: Overt Aggression Scale 2: Symptoms Checklist à 90 items

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
WROBLESKI 1997 (270)	Cas	5 patients 29-63 ans	Lésion cérébrale post traumatique	750-2250
DONOVAN 1997 (271)	Ouvert	10 patients suivis en ambulatoire 15-18 ans	Accès de colère et labilité thymique	250-1000 (45-113)
HAAS 1997 (259)	Ouvert Non contrôlé	12 patients 66-91 ans	Démences de tous types	125-150 (32-98)
KAVOUSSI 1998 (272)	Ouvert	10 patients 25-54 ans	Troubles de la personnalité	500-2000
KUNIK 1998 (260)	Rétrospective	13 patients 65-82 ans	Démences tous types avec BDD	500-1750
RUEDRICH 1999 (273)	Rétrospective	28 patients 20-63 ans Moy 37.18 ans	Débiles : 4 légers 7 moyens 7 sévères 10 profonds	500-4000 Moy 1920 (45.4-137)
SWANN 1999 (257)	Ouvert Contre placebo et lithium	179 patients	Trouble bipolaire Episode maniaque	Lithium (1.5 meq/l) Valproate (150 mg/l)

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Passages à l'acte : Agression physique et agression verbale	Non spécifié	Amélioration permettant le retour en service de rééducation ou au domicile	Echec préalable de fluoxétine, nortryptilline, thiothixène, phénytoïne, carbamazépine, pindolol, nadolol, halopéridol, méthylphénidate
GAF[1]	5 semaines (6 mois)	Amélioration significative des scores, Diminution de la labilité thymique	Pas de diagnostic des patients, évaluation pas spécifiquement dirigée sur l'agressivité
Clinique, subjective	Non précisé	Chez 11 patients, bonne réponse Chez 1 patient, réponse moyenne	Ni l'évaluation ni les conclusions ne sont très informatives. Pas de lien efficacité-taux sérique
OAS[2] modifiée	8 semaines	Amélioration significative des scores	L'agressivité diminue dès la 2°semaine et continue de diminuer, l'irritabilité se stabilise dès la 4° semaine
MMSE[3], RSSE[4] GAF[5] BPRS[6] CMAI[7]	2 ans	Amélioration significative des scores d'agitation et d'agression physique Non significative de l'agressivité verbale	Pas de déterioration au MMSE Pas d' effets indésirables au RSSE
CGI-S[8]	Non spécifié : expérience de l'auteur	90 % d'amélioration si agression seule 56.3% si agression et auto-mutilation	Plus le retard mental est profond, plus l'amélioration est faible
Echelle de manie Echelle de comportement	3 semaines	Bonne réponse des patients agressifs au divalproex Inefficacité du lithium sur les manies agressives	Les patients maniaques agressifs avaient tous des manies dysphoriques, raison de la moins bonne réponse au lthium

1: Global assessment of function scale 2: Overt Aggression Scale 3: Mini Mental State Evaluation 4: Rating Scale for Side Effects 5: Global Assessment of Functionning Scale 6: Brief Psychiatric Rating Scale 7: Cohen-Mansfield Agitation Inventory 8 : Clinical Global Impression Severity

3. Lithium

a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs

Depuis déjà plus de trente ans, les interactions entre le lithium et la transmission sérotoninergique sont connues (Müller Oerlinghausen 274). Il n'en reste pas moins que le mécanisme précis d'action du lithium dans le traitement de l'agressivité pathologique n'est pas clair.

Les expériences animales montrent que le lithium augmente la production endogène de 5HT chez le rat et potentialise chez le rat tueur l'inhibition agressive réalisée par le L-tryptophane. Chez l'homme, l'effet facilitant sur la transmission sérotoninergique est plus difficile à mettre en évidence (la réalisation de ponctions lombaires itératives chez un sujet étant impossible). On ne peut qu'évaluer l'augmentation de l'absorption de tryptophane grâce à l'administration de fenfluramine qui stimule la production de 5HT.

L'hypothèse pour l'instant est donc une augmentation globale de la transmission sérotoninergique.

Sheard (275) mentionne une autre voie d'action possible, sur les hormones sexuelles, en l'occurrence la LH et la testostérone. Il est par contre difficile de savoir si ce mécanisme d'action sur les hormones sexuelles est direct puisqu'il existe des interactions entre sérotonine d'une part, estrogènes et androgènes d'autre part (276). D'autres auteurs mentionnent une interaction possible avec la transmission dopaminergique et cholinergique (277).

L'effet serait de toute façon indépendant de celui mis en jeu dans les troubles de l'humeur et la réponse positive chez le patient non liée à l'existence antérieure ou actuelle de troubles bipolaires.

b. Posologie

La posologie doit être adaptée pour rester dans les taux thérapeutiques. En moyenne dans les études citées, de 600 à 1800 mg par jour

c. Effets indésirables

Ils sont nombreux, mais nécessitant rarement des sorties d'études. Craft (278) rapporte 36 % d'effets indésirables sous lithium contre 20 % sous placebo mais avec une seule sortie d'étude sur 42 sujets. Sheard (279) mentionne 10 arrêts sur les 34 sujets recevant du lithium en raison d'effets indésirables. Enfin, Worrall (280) rapporte deux arrêts pour neurotoxicité mais les taux sériques des patients étaient respectivement à 1.23 et 11.49 meq/l. Glenn (281) mentionne aussi 3 arrêts pour cette raison, aux taux thérapeutiques, dans une étude portant sur des sujets aux antécédents de lésions cérébrales.

Les effets indésirables les plus fréquemment retrouvés sont les suivants (282,283):
Nausées, vomissements, diarrhées
Tremblements, vertiges, convulsions, hypotonie musculaire, obnubilation
Prise de poids
Goître euthyroïdien, hypothyroïdien et plus rarement hyperthyroïdien
Syndrome polyuropolydipsique allant jusqu'au diabète insipide

d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Du fait de ses effets indésirables potentiels, le lithium ne peut être prescrit qu'après la réalisation d'un bilan rénal, cardiaque, thyroïdien, d'un EEG et d'un test de grossesse qui doit être négatif (risque de cardiotératogénicité). En raison de sa toxicité à des taux sériques proches des taux thérapeutiques, il nécessite des dosages répétés. Il doit être évité en cas de régime désodé.
L'association aux médicaments suivants est déconseillée:
psychotropes : carbamazépine, chlorpromazine, thioridazine, halopéridol, fluphénazine,
et les anti inflammatoires non stéroïdiens, diurétiques, inhibiteurs de l'angiotensine I et inhibiteurs de l'enzyme de conversion.
L'association avec les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, la clozapine, la méthyldopa et le vérapamil nécessite des précautions d'emploi.

e. Principales indications et résultats selon les études publiées

Le lithium est le psychotrope pour lequel nous avons recensé le plus d'études en double aveugle, dans des troubles parfois très variés, du retard mental sévère au trouble de la personnalité de type sociopathique.

En tout, nous avons dénombré 7 études en double aveugle dont 3 effectuées par le même auteur chez des enfants présentant des troubles des conduites, 3 portant sur des sujets avec un retard mental et une chez des prisonniers présentant un trouble de la personnalité de type sociopathique.

C'est chez les sujets présentant un retard mental que nous avons retrouvé le plus grand nombre de publications, 8 au total. Elles retrouvent toutes une efficacité globale significativement en faveur du lithium pour les études contrôlées contre placebo. Il semble cependant qu'au cas par cas, il y ait des sujets très bons répondeurs, chez lesquels l'amélioration est spectaculaire et des sujets chez lesquels le lithium n'a aucune efficacité, voire aggrave les symptômes agressifs.
Tyrer (284) énonce ainsi des facteurs pronostiques d'une bonne réponse chez ces sujets : moins d'un PAA par semaine, sexe féminin, comportements stéréotypés, épilepsie. Cependant, pour Spreat (285) et Craft (278), plus le sujet est violent, plus il a de chance d'être répondeur, ce qui apparaît contradictoire... Il ne semble donc pas qu'il soit possible de définir le profil type du patient sensible à ce traitement des conduites agressives.

Sept études évaluent l'efficacité du lithium dans le traitement des troubles des conduites chez des enfants aux diagnostics très hétérogènes ou peu précis. Campbell signale une détérioration moindre des performances cognitives qu'avec la chlorpromazine (129) et l'halopéridol (132,133) pour une efficacité similaire. Compte tenu des molécules plus récentes et moins toxiques à long terme dont nous disposons actuellement il ne nous semble cependant plus licite de proposer un traitement par lithium à des enfants âgés de 3 à 6 ans.

Trois publications rapportent une efficacité dans le traitement des comportements violents de personnes présentant des troubles de la personnalité de type anti sociale (Sheard 279 et 286, Shader 287).

Une seule étude concerne partiellement les sujets psychotiques (Tupin 288). Réalisée sur des personnes incarcérées, elle inclut 8 patients atteints de schizophrénie. Elle démontre une efficacité globale du lithium mais les résultats ne sont pas détaillés en fonction des pathologies.

Une étude récente enfin, contre le divalproex s'est intéressée à l'efficacité comparée des deux molécules dans le traitement des symptômes agressifs chez des patients maniaques (Swann 257). Si elle montre une efficacité globale comparable des deux thymorégulateurs, le lithium s'avère inefficace pour traiter les manies agressives, résultat que l'auteur attribue au fait que les patients agressifs présentent essentiellement des manies dysphoriques, peu sensibles aux sels de lithium.

Au total, l'efficacité du lithium dans le traitement des comportements violents a été démontrée par des études nombreuses, notamment chez les patients présentant un retard mental. L'intérêt récent pour de nombreuses autres molécules nécessitant moins de précautions d'emploi l'a semble-t-il fait abandonner. Peut-être à tort car peu de molécules recensées dans ce travail ont bénéficié d'autant d'études contrôlées en double aveugle.

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
ANNELL 1969 (289)	Cas	12 patients dont 4 agressifs 10-19 ans	Troubles des conduites	(0.6-1.2)
FORSSMAN 1969 (290,291)	Ouvert	27 patients 15-78 ans	Psychose Retard mental Troubles des conduites	Non précisé
DOSTAL 1970 (292,293,294)	Ouvert	14 patients 11-17 ans	Retard mental sévère	Moy 1800 (moy 0.92)
SHEARD 1971 (295)	Simple Aveugle Cross over contre placebo	12 prisonniers 21-43 ans moy=31 ans	Scores élevés aux items d'agression du MMPI et au Buss-Durkee inventory	Moy 1200 (0.6-1.5)
CAMPBELL 1972 (129)	Double aveugle Cross over Contre chlorpromazine	10 enfants 3-6 ans	6 psychotiques 1 Turner 2 troubles du comportement Hyper activité ou hypo activité	Lithium 450-1350 (0.91-2.075) Chlorpromazine 15-90
TUPIN 1973 (288,296)	Ouvert Non contrôlé	27 patients prisonniers -	8 schizophrénies 4 schizo. possibles 12 sociopathes 3 « autres »	1200-2400 Moy 1800
MORRISON 1973 (297)	Ouvert Contrôlé Contre placebo	Etude en deux parties : 1°=20 patients 2°=7 patients	11 épileptiques 7 avec EEG perturbé	(0.6 – 1.25)

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	4-6 mois	Amélioration importante chez un sujet très agressif Amélioration moyenne chez 2 autres patients	Problème de définition de l'agressivité
Clinique	1 mois 2 ans	Amélioration marquée chez les 7 patients très agressifs	Impossibilité d'analyse statistique : 8 cas sur les 27 ne sont pas détaillés car ils n'ont pas répondu au traitement
Clinique	8 mois	Amélioration significative des symptômes d'agressivité	Problème majeur de contrôle des taux sériques 9 cas de polydipsie et polyurie : surdosage ?
Auto évaluation du « sentiment agressif » Nombre de PAA notés par les surveillants Clinique	4-6 semaines	Amélioration significative	Deux échelles d'appréciation sur trois « objectives »
CGI[1] Comportement social	18-24 semaines	Sous lithium : 1 amélioration marquée 4 améliorations légères 4 inchangés 1 aggravé	Critères d'inclusion pas spécifique des comportements agressifs Résultats de chlorpromazine peu différents
Nb d'infractions Avis commission pénitentiaire Auto évaluation Clinique	3–18 mois	Diminution significative des PAA Pas de diminution des infractions non violentes	Nécessité de taux sériques plus élevés que ceux efficaces dans la PMD
1° Nombre de PAA 2° Evaluation infirmière à partir de 21 items globaux	6 semaines	1° Chez 15 patients / 20, diminution des PAA 2° Chez 5 patients / 7, amélioration significative des scores	Assez objectif : les évaluateurs ne savaient pas le but de l'étude : seuls 5 items étaient pris en compte Aucun effet indésirable rapporté

1 : Clinical Global Impressions

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
MICEV 1974 (298)	Ouvert Non contrôlé	10 patients 16-58 ans	Retard mental sévère	Moy 900mg (0.6-1.4)
SHADER 1974 (287)	Cas	1 cas 34 ans	Personnalité anti sociale	1200 (0.6-1)
SHEARD 1975 (286)	Cross over contre placebo	12 prisonniers 16-23 ans	T. de personnalité: 7 agressive 2 sociopathique 1 schizoïde 1 émotionnellement instable	(0.6-1.5)
VAN PUTTEN 1975 (299)	Ouvert	35 patients	Psychose Trouble cérébral organique	Non précisé
WORRAL 1975 (280)	Double aveugle Contre placebo Off-on-off-on	8 patients 33-57 ans	Retard mental	(0.6-1.4)
KELLY 1976 (300)	Cas	1 patiente 16 ans	Trouble bipolaire	(0.7)
SHEARD 1976 (279,301)	Double aveugle randomisée contre placebo	66 prisonniers payés (101 acceptés au début) 16-24 ans	Trouble de personnalité sociopathique	1200-1800

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Echelle personnelle évaluant l'agressivité, l'affectivité, la sociabilité et les tendances à s'automutiler	12 semaines	Chez 8 patients /9, Diminution de l'agressivité Chez 6/8, Arrêt des auto-mutilations	Amélioration plus marquée chez les patients s'automutilant
Clinique	Non spécifié	Diminution marquée de l'agressivité, meilleur contrôle	Patient réellement très agressif
Nombre de PAA	4 mois en institution 1-12 dehors (moy 4.4)	Diminution des PAA très nette Pas d'effets sur les actes antisociaux totaux	Mal toléré chez le sujet schizoïde Efficacité fonction des taux sérique (aucune efficacité si observance irrégulière)
Clinique, GAS[1]	1-2 ans	Amélioration chez 8 patients agressifs	Même impossibilité d'analyse statistique que chez Forssmann : Les cas non répondeurs ne sont pas détaillés
Echelle de mesure infirmière de l'agressivité sur 7 points	16 semaines	Diminution globale significative des scores d'agressivité 2/8 très améliorés ($p<0.001$) 1 amélioré ($p<0.05$) 1 très aggravé 2 inchangés	2 sorties précoces de l'étude pour neurotoxicité (taux à 1.23 et 1.49)
Clinique	4 ans	Amélioration marquée des comportements violents	ATCD d'échec à de fortes doses de neuroleptiques
Nombres de PAA Test de Rosenzweig, BDHI[2], MMPI[3], Echelle de comportement	1-3 mois	Diminution significative des PAA majeurs ($p<0.01$) non significative des agressions mineures	10 arrêts pour EI chez le groupe lithium Intérêt du fait des échelles d'évaluation nombreuses Efficacité progressivement croissante

1 : Global Assessment Scale 2 : Buss-Durkee Hostility Inventory 3 : Minnesota Multi Personnality Inventory

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
GOETZL 1977 (302)	Cas	3 patients 16-20 ans	Retard mental	1200-1800 (0.6-1.4)
VETRO 1980 (303,304)	Ouvert Non contrôlé	17 enfants 3-12 ans Moy 8 ans	Trouble hyperactif 11 « normaux » 6 oligophrènes	(0.7-1.3)
DALE 1980 (305)	Ouvert Non contrôlé	15 patients 17-63 ans	Retard mental	750-3000 (0.4-1.2)
SIASSI 1982 (306)	Ouvert Contrôlé 3 phases : off-on-off	14 enfants 7-13 ans	Conduites anti sociales Trouble hyperactif QI moy 83	800-2100 (0.8-2.03)
CAMPBELL, PLATT 1984 (132,133,134)	Double aveugle Contre halopéridol	61 enfants 5.2-12.9 ans	Trouble du comportement de type agressif, résistant aux traitements	Lithium= 500-2000 Halopéridol= 1-6 mg
TYRER 1984 (284)	Double aveugle Contre placebo Cross over	25 patients (26 au départ) 14-50 ans Moy 27 ans	Handicap mental avec au moins 4 PAA / mois	(0.5-0.8)
BUCK 1986 (235)	Cas Associé à la carbamazépine	1 patiente 23 ans	Retard mental moyen	Lithium (0.8 meq/l) Carbamazépine (9.5 mg/l)

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	1 à 6 mois	Disparition des comportements violents chez les 3 patients Dans un cas réapparition à l'arrêt du traitement	Dans un cas, poursuite du bénéfice du traitement au moins 6 mois après son arrêt
Rosenzweig lorsque l'âge le permet Informations de l'école et des parents si < 7 ans	4-24 mois Moy 11	13 patients significativement améliorés au test (diminution des réponses « extra punitives » et des agressions)	Tentative d'arrêt du traitement à 6 mois amenant la réapparition des symptômes
Pourcentage de jours sans PAA	3 mois - 3 ans	11 patients nettement améliorés 3 inchangés 1 aggravé	Pas d'augmentation du bénéfice après 9 semaines
Nombre de PAA non provoqués	9 mois (3x3)	Diminution des PAA non provoqués	Rechute dès l'arrêt du traitement 3 enfants ont présenté des EI ne nécessitant pas l'arrêt du traitement
TORSA[1], CPRS[2], CGI[3] CTQ[4], CPTQ[5]	4 semaines	Diminution significative des scores d' hyperactivité, hostilité et aggression de la CPRS et amélioration modérée de la CGI ($p<0.0005$ dans les 2 cas)	Efficacité comparable des deux molécules avec une incidence d'EI plus faible pour le lithium notamment sur les performances cognitives
Conduites anti sociales Hyperactivité Crises de colère Destruction, agression physique et verbale	5 mois	Diminution des scores chez 17 patients Pas de diminution des conduites bruyantes	Facteurs de bonne réponse : Moins d'un PAA / semaine, sexe féminin, épilepsie, comportements stéréotypés
Clinique	13 mois	Amélioration marquée sous CBZ dans un premier temps puis nécessité d'ajouter le lithium après 5 mois de traitement (échappement thérapeutique)	Résistance à l'halopéridol, la chlorpromazine, la molindone, le thiothixène la thioridazine, et la fluphénazine à fortes doses

1 : Timed Objective Rating Scale for Aggression 2: Children's Psychiatric Rating Scale 3: Clinical Global Impressions 4: Conner's Teachers Questionnaire 5: Conner's Parents Teachers Questionnaire

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
AMIN 1987 (307)	Cas	1 cas 48 ans	Retard mental	1000 (0.87-1.12meq)
CRAFT 1987 (278)	Double aveugle Contre placebo Multicentrique randomisée	42 patients 19-65 ans Moy 33 ans	Retard mental Echec de nombreux traitements antérieurs	(0.7-1)
LUCHINS 1989 (308)	Rétrospectif Off-on lithium et propranolol	11 patients sous lithium 6 patients sous propranolol 27-55 ans	Retard mental : 2 Léger 7 Modéré 4 Sévère 3 Profond	Lithium 600-1800 Propranolol 90-410
GLENN 1989 (281)	Cas	10 patients 20-75 ans	Trouble cérébral organique	(0.5-1.3)
SPREAT 1989 (285)	Rétrospectif Off-on	38 patients 21-63 ans Moy 33.1	Retard mental	600-1200 (0.5-1.5)
DELIYANNIDES 1995 (309)	Cas	4 patients 24 à 45 ans	3 ATCD de Trouble des conduites 1 Trouble de personnalité sociopathique	600-1350 (0.57-1.18)
CAMPBELL 1995 (310)	Double aveugle Contre placebo Off-on-off	50 enfants 5-12 ans Age moy 9.4 ans	Troubles des conduites	600-1800 mg (0.53-1.79)

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	>3 semaines	Disparition des passages à l'acte hétéroagressifs et des automutilations	ATCD d'échec au méthylphénidate et aux neuroleptiques
Echelle de Dale Cotation de 1 à 5 de l'agressivité	4 mois	sous lithium, 16 patients améliorés significativement , 2 aggravés, 4 inchangés sous placebo, 6 améliorés, 10 inchangés, 4 aggravés	1 exclu pour Effet Indésirable 36 % d'EI sous lithium 20% sous placebo Diminution surtout des scores élevés (>3)
Nombre des PAA auto et hétéro agressifs	6 mois (3+3)	Diminution significative du nombre total de PAA avec les deux traitements chez 14 patients 3 non répondeurs	PMD et troubles cardiaques exclus Non réponse si retard mental profond
Evaluation subjective, possibilité de retour au domicile	Non spécifié	5 améliorations nettes 1 amélioration transitoire 1 absence d'effets	3 arrêts pour neurotoxicité Pas d'évaluation standardisée, données très incomplètes
Comparaison des PAA avant et sous traitement Echelle AAMD-ABS[1]	8 mois (4+4)	Amélioration significative chez 24 sujets « répondeurs » 4 arrêts avant 4 mois et 10 patients inchangés	Corrélation significative de l'amélioration avec les 1° scores élevés à l'ABS (hyperactivité et violence) 2° lithiémies
Clinique	8 à 12 mois	Amélioration marquée des symptômes agressifs, de l'irritabilité et des symptômes dépressifs	Comorbidité dépressive Un cas de dépendance aux opiacées amélioré parallèlement
Global Clinical Judgment Scale, CPRS[2], CTQ[3], CPTQ[4]	10 semaines (2+6+2)	Amélioration globale à la CGI et aux items agression de la CPRS significativement supérieure par rapport au placebo	Efficacité non liée à l'existence de troubles de l'humeur Augmentation de l'anxiété à la CTQ sous lithium

1 : Adaptative Behavior Scale de l'AAMD 2 : Children's Psychiatric Rating Scale 3 : Conner's Teachers Questionnaire 4 : Conner's Parent-Teacher Questionnaire

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
BELLUS 1996 (311)	Cas	2 patients 24 et 40 ans	Trouble cérébral organique	600-900 (0.48-0.78meq)
SWANN 1999 (257)	Ouvert Contre placebo et divalproex	179 patients	Trouble bipolaire Episode maniaque	(Li :1.5 meq/l VPA : 150 mg/l)
MALONE 2000 (312)	Double aveugle Contre placebo Off-on	86 puis 40 enfants (après la période basale) 10-17 ans	Troubles des conduites	300-2100 (0.8-1.7 mmoles)

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
PAA, isolement et évaluation des traitements si agression	2 ans	Disparition totale des PAA et du recours aux traitements en urgence dès 6 mois	Dans un cas diminution de moitié des neuroleptiques associés
Echelle de manie Echelle de comportement	3 semaines	Inefficacité du lithium sur les symptômes agressifs des maniaques Bonne réponse des patients agressifs au divalproex	Les patients maniaques agressifs avaient tous des manies dysphoriques, raison logique de la moins bonne réponse au lthium
CGI[1] OAS[2]	6 semaines (2+4)	Amélioration globale significativement supérieure sous lithium (p=0.004) Diminution des scores OAS en faveur du lithium (p=0.04)	Dans plus de 50% des cas, effets indésirables à type de nausées, polyurie

1 : Clinical Global Impressions 2 : Overt Aggression Scale

C. Anxiolytiques

1. Benzodiazépines

a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs

Le mécanisme d'action commun de ces molécules pourrait être la facilitation de la transmission GABAergique, puissant système inhibiteur, intervenant dans la régulation des troubles du comportement agressifs. Ce seraient les récepteurs $GABA_A$ qui seraient impliqués, c'est-à-dire un sous type de récepteurs différent de celui impliqué dans l'action des anti épileptiques. Ce mécanisme d'action n'est cependant pas clair, en raison des effets inégaux voire paradoxaux rapportés de manière codifiée chez l'animal (313,314,315,316) ou lors de publications de cas ou d'expériences chez l'homme (29,69,317 à 325).

b. Posologie

Le lorazepam et l'oxazepam sont utilisés aux posologies habituelles, soit respectivement 2 à 4 mg/jour et 20 à 50 mg/jour en moyenne.
L'alprazolam, par contre, dans l'étude en double aveugle de Gardner (326) est prescrit à des doses allant jusqu'à 6 mg/jour, ce qui est très supérieur aux maxima recommandés en France.

c. Effets indésirables

L'effet dépresseur respiratoire est le plus redoutable à court terme. Les troubles mnésiques, la dépendance et la tolérance sont des inconvénients majeurs des traitements à long terme.

d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Chez les sujets antérieurement dépendants à un toxique, la prescription de benzodiazépines est déconseillée, ainsi que chez des patients présentant une insuffisance respiratoire ou une myasthénie.
Il existe peu d'interactions médicamenteuses, on déconseillera seulement l'association avec les dépresseurs du système nerveux central.

e. Principales indications et résultats selon les études publiées

Nous avons retrouvé plus d'études publiées ou de cas rapportés d'effets paradoxaux des benzodiazépines que d'essais sur leur utilisation dans le traitement de l'agressivité. Leur dénomination de tranquillisant a-t-elle fait croire aux thérapeutes que des études comparatives étaient superflues ?

Le problème de la dépendance qu'elles entraînent rend de toute façon leur prescription au long cours impossible comme « traitement de fond ». Néanmoins elles sont beaucoup utilisées en pratique quotidienne en aigu et semi aigu et il serait intéressant de les comparer d'une part aux autres molécules proposées et d'autre part entre elles en fonction de leurs propriétés pharmacologiques.

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
GARDOS 1968 (327)	Double aveugle Oxazepam, chlordiazépoxide et placebo	15 sujets volontaires	Aucune	Oxazepam =45 Chlordiazépoxide =30
GARDNER 1985 (326)	Double aveugle Contre placebo Cross over	16 patientes, 14 ont reçu le PCB 12 l'alprazolam	Trouble de personnalité borderline	Alprazolam : 1-6 mg (moy=4.7 mg)
WILKINSON 1984 (328)	Contre placebo	60 sujets 18-24 ans	Aucune pathologie Classification par 3 niveaux d'anxiété (sujets rémunérés)	Diazepam 10 mg
REGESTEIN 1985 (329)	Cas	10 patients 29-75 ans moy 46 ans	Pathologies diverses Symptôme commun : insomnie	Triazolam et temazepam
GRIFFITH 1985 (330)	Cas	2 patients 26 et 36 ans	Trouble cérébral organique	Triazolam (0.5 mg) puis clorazépate (15-22.5 mg)
WARD 1986 (331)	Cas	1 patient 22 ans	Schizophrénie paranoïde	Lorazepam jusqu'à 2 mg par heure, versus loxapine et fluphénazine
BOND 1988 (332)	Double aveugle Contre placebo	45 sujets 19-46 ans	Sujets rémunérés	Oxazépam 15 et 30 mg Lorazépam 1 et 2 mg

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
TMAS[1], SCAB[2], B-DHI[3], G-GHS[4]	1 semaine	A la B-DHI, augmentation significative de l'hostilité, de l'agitation et l'irritabilité sous chlordiazépoxide A la G-GHS, majoration de l'hostilité avec les 2 molécules	Majoration de l'hostilité plus nette chez les sujets à haut niveau d'anxiété
Clinique, sur des critères précis	6 semaines	58 % des patients sous alprazolam ont présentés de sévères troubles du contrôle contre 8 % sous placebo	4 sorties de l'étude sous alprazolam pour majoration importante des troubles
Questionnaire d'anxiété Modèle de Taylor : mesure de l'agressivité par l'intensité des chocs délivrés		Majoration significative de l'agressivité chez les sujets sous diazepam, inversement proportionnelle à l'anxiété	Résultats opposés à ceux de Gardos avec le chlordiazépoxide: agression significativement plus augmentée chez les sujets les moins anxieux
Clinique	18 mois	Episode d'agitation, de colère et d'amnésie chez tous les patients cités	Dans 3 cas, remplacement par du diazepam sans réapparition de l'agitation et de l'agressivité
Clinique	> 6 mois pour 1 cas	Disparition des épisodes d'agressions	Utilisation du triazolam en aigu seulement en raison de sa courte demi vie
Temps où le patient est « calme »	Non précisé	Patient calme en moyenne 1.6 heures sous lorazepam contre 6.2 sous neuroleptiques Action du lorazépam 4 fois plus rapide	Les posologies du lorazepam (20 mg au total) et des neuroleptiques sont incomparables (loxapine 100 et fluphénazine 10 mg)
MRS[5], ARS[6], STAI[7] Modèle de Taylor en remplaçant les chocs par un bruit d'intensité variable		Diminution des scores d'agressivité à l'auto questionnaire ARS mais intensification des bruits délivrés sous les plus fortes posologies de benzodiazépines	Contradiction entre l'auto évaluation de l'agression – diminuée- et l'intensité croissante des bruits administrés à l'adversaire supposé

1 : Taylor Manifest Anxiety Scale 2 : Scheier and Cattell Anxiety Battery 3 : Buss-Durkee Hostility Inventory 4 : Gottschalk Gleser Hostility Scale 5 : Mood Rating Scale 6 : Aggression Rating Scale 7 : Spielberger Anxiety Inventory

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
FRITZ 1990 (333)	Cas	2 patients 65-81 ans	Démence frontale	0.5 à 1 mg, 30 minutes avant les soins déclenchant l'agressivité
ALLISON 1991 (334)	Off-on[1]-off-on[2]-on[3]	1 patient 24 ans	Autisme	Lorazépam 1.5 – 4 mg
CHEREK 1991 (335)	Double aveugle Contre placebo	5 sujets 25-36 ans	Sujets recrutés, rémunérés	Triazolam 0.125, 0.25, 0.5 mg par 70 kg de poids
BERMAN 1995 (336)	Double aveugle Contre placebo	46 sujets 18-30 ans	Sujets recrutés, rémunérés	Triazolam 0.25 mg
BIENIEK 1998 (337)	Double aveugle Lorazépam seul ou avec halopéridol	20 patients moy=36 ans	Psychoses, tous types	Lorazépam 2 mg Halopéridol 5 mg
WEISMAN 1998 (322)	Double aveugle Contre placebo	44 sujets 18-24 ans	Sujets classés en 3 groupes, recevant des chocs faibles, moyens ou élevés	Diazépam 10 mg Oxazépam 50 Chlorazépate 15

1 : sport seul 2 : sport et lorazépam 3 : lorazépam seul

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	17 mois	Amélioration clinique durable	Echec dans un cas de l'halopéridol à 4 mg/jour et dans l'autre de la thirodazine à 400 mg
Nombre de PAA selon les 5 périodes	13 semaines (4x2 + 1x5)	Amélioration substantielle par la pratique d'exercice physique, moins nette si ajout de lorazepam, réaugmentation de l'agressivité avec le lorazépam seul	La pratique régulière du jogging donne des résultats meilleurs que le lorazépam, quelle que soit sa posologie
Méthode dérivée du paradigme de Taylor	Sans objet	Diminution des réponses agressives chez deux sujets, augmentation chez deux autres Un sujet inchangé	En outre, diminution marquée des réactions de fuite chez un des sujets
Modèle de Taylor (chocs électriques) Auto évaluation des participants	Sans objet	Intensité des chocs délivrés et fréquence des chocs maximum significativement plus importante sous triazolam	4 groupes de sujets (sous placebo recevant faibles ou moyens chocs ou sous triazolam recevant faibles ou moyens chocs)
OAS, CGI à 30, 60, 120 et 180 minutes	Aigu : 3 heures	Efficacité de l'association (100% de patients améliorés) significativement supérieure au lorazépam seul (55 % de patients améliorés)	Il aurait été utile d'avoir un groupe halopéridol seul afin de vérifier l'intérêt réel d'une association par rapport à une monothérapie neuroleptique
Modèle de Taylor	Sans objet	Pas de différence significative de l'agressivité sauf sous diazépam, dans le groupe faiblement provoqué (augmentation de l'agressivité)	Sous diazépam et oxazépam, altération significative des fonctions motrices

2. Buspirone

a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs

Le mécanisme d'action supposé de la buspirone dans le traitement des troubles agressifs repose encore sur l'hypothèse sérotoninergique de l'agression impulsive. La buspirone est un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A} pré synaptiques et agoniste partiel des 5-HT_{1A} post synaptiques (338). Ces récepteurs sont localisés au niveau de l'hypothalamus, de l'hippocampe,, de l'amygdale, du raphé et du cortex cérébral (339). Une réduction de sensibilité de ces récepteurs au niveau limbique pourrait être impliquée dans la majoration chez certains sujets des comportements agressifs impulsifs (340). La buspirone a par ailleurs une activité agoniste-antagoniste sur les récepteurs D_2 mais cette action serait faible à doses thérapeutiques (340).

b. Posologie

Les posologies retrouvées dans les études ci-après sont très variables, de 10 à 60 mg par jour.

c. Effets indésirables, précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

La buspirone en est quasiment exempte. L'association et à l'érythromycine et à l'itraconazole est déconseillée, tandis que celle au vérapamil et au diltiazem nécessite des précautions d'emploi.
Chez le sujet parkinsonien, compte tenu des effets dopaminergiques de la molécule, il conviendra de recourir à des posologies modérées.

d. Principales indications et résultats selon les études publiées

La buspirone a fait l'objet de nombreuses publications comme en témoignent les deux tableaux qui suivent. Cependant toutes portent sur un petit nombre de patients et leurs résultats sont mitigés.
Une étude a été conduite en double aveugle et retrouve de bons résultats chez 6 patients présentant un retard mental (Ratey 341). Au total, c'est dans cette indication que nous avons le plus de publications (Verhoeven 342, Gedye 343 et Colella 344).

Mentionnons encore 3 rapports d'efficacité dans le traitement des troubles du comportement agressifs induits par un trouble cérébral organique (Ratey 345, Pourcher 247, Stanislas 346) et 1 dans la démence (Holzer 347).

Au total, la buspirone a été peu étudiée dans le traitement des comportements violents. Cet agoniste sérotoninergique semblait pourtant la molécule idéale en référence à la théorie sérotoninergique de la violence. Les grands espoirs nés de sa découverte ont cependant été rapidement déçus.

Compte-tenu de sa bonne tolérance, ce traitement peut malgré tout être tenté après échec des thérapeutiques habituelles.

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
REALMUTO 1989 (348)	Simple aveugle contre méthyl phénidate ou fenfluramine	4 Enfants 9-10 ans	Autisme	Buspirone<15 Fenfluramine<20 Méthylphénidate <20
RATEY 1991 (341)	Double aveugle Off-On-Off	6 patients 25-42 ans	Retard mental léger à modéré	Semaine 1 à 3=15 Semaine 4 à 6=30 Semaine 6 à 9=45
GEDYE 1991 (343)	Partiellement aveugle Off-On-Off-On avec régime riche en 5HT	1 patiente 39 ans	Retard mental modéré sur délétion chromosome 18	10-20
QUIASON 1991 (349)	Cas	1 enfant 8 ans	Hyperactivité et déficit de l'attention	45
COLELLA 1992 (344)	Cas	1 patiente 38 ans	Retard mental (QI=56)	10-45
RATEY 1992 (345)	Cas	2 patients 33 et 37 ans	Trouble cérébral organique	10-15
FINDLING 1993 (350)	Cas	1 patiente 16 ans	Chorée de Huntington	60

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
ABC[1], SMBC[2], SAI[3], CTRS[4]	9 semaines (4 +1 off +4)	Sous buspirone, 1 cas d'amélioration pendant l'étude, 1 cas après, 2 cas inchangés Sous fenfluramine 2 aggravations Sous méthylphénidate, 1 inchangé, 1 aggravé	Sur un suivi de 6 mois, un cas a montré une amélioration marquée sous buspirone alors que sur 4 semaines il restait inchangé
M-OAS[5], CPTQ-R[6]	18 semaines (on= 9 semaines)	Chez 4 patients, diminution moyenne des scores M-OAS de 45.5% (26-63%) Chez 1, majoration de 14% En moyenne, pas de changement à la CPTQ	Patients en 3 groupes, début du traitement décalé d'une semaine pour chaque. 1 patient non évalué à la M-OAS, mais à la SIB, avec une baisse de 66%
Passages à l'acte auto et hétéroagressifs	132 jours (30+41 +31+30)	Diminution des PAA de 67% sous buspirone seule et 85% sous buspirone associée à un régime alimentaire riche en sérotonine	Pour 4° phase= Plus de banane, ananas, papaye Moins de produits laitiers, œufs, poissons Pas de café, chocolat, aliments très salés
Clinique, isolement	10 jours	Diminution progressive puis disparition des passages à l'acte agressifs	Patient n'ayant auparavant reçu aucun traitement
Clinique	> 6 mois	Amélioration clinique très importante avec réduction en durée et en fréquence des PAA, et disparition des PAA graves	Diminution importante des neuroleptiques, arrêt du lithium et de la nortryptilline associés
Clinique	Non précisé	Disparition de l'agitation et de l'agressivité (permettant la sortie du service dans 1 cas)	Dans 1 cas, en association avec 900 mg de carbamazépine 1200 mg de lithium 200 mg de nadolol
Clinique	Non précisé	Amélioration permettant un bon contrôle des PAA	Doses relativement élevées par rapport aux autres publications

1 : Aberrant Behavior Checklist 2 : Sensory Motor Behavior Checklist 3 : Social Awareness Inventory 4 : Conners Teacher's Rating Scale
5 : Overt Aggression Scale Modified 6 : Conner's Parents Teachers Questionnaire

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
POURCHER 1994 (247)	Cas Association à la carbamazépine	4 patients 19-26 ans	Pathologie cérébrale post traumatique	30
STANISLAV 1994 (346)	Rétrospectif	10 patients 17-45 ans	Trouble cérébral organique	15-60
HOLZER 1995 (347)	Cas	1 patient 85 ans	Démence mixte	20
VERHOEVEN 1996 (342)	Ouvert Contre placebo	8 patients 21-40 ans	Retard mental modéré à profond	20-50
PFEFFER 1997 (338)	Ouvert	25 enfants 5-12 ans	Troubles des conduites	10-50

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	Max 16 semaines	Disparition de l'agitation et de l'agressivité	Effet synergique avec la carbamazépine ? Effet rapide en 12 à 36 heures
Clinique	3 ans Ttt> 3 mois	Chez 9 patients amélioration à la fin de l'étude Et chez 6, diminution > 50% des troubles du comportement	Les patients les plus améliorés recevaient en moyenne 50 mg/jour
Clinique	3 mois	Disparition des comportements agressifs sans détérioration cognitive ni sédation	
Clinique	3-24 mois	Amélioration Marquée chez 3 patients Modérée chez 2 Temporaire chez 1 Absente chez 2	Chez 4 patients, association à un traitement antiépileptique
MAVRIC[1], SABS[2], OAS[3], CDI[4], RCMAS[5], CGAS[6], UKU[7]	9 semaines	Réduction significative des scores à l'échelle MAVRIC et des nombres et durées d'isolement et contention Pas de modification significative à l'OAS	Problème de non concordance des résultats entre les échelles 80% d'arrêt en fin d'étude pour rechercher une meilleure efficacité avec un autre traitement

1 : Measure of Aggression, Violence, and Rage In Children 2 : Suicidal and Assaultive Behavior Scales 3 : Overt Aggression scale
4 : Child Depression Inventory 5 : Revised Children's Manifest Anxiety Scale 6 : Children's Global Assessment Scale 7 : Udvalg Kliniske Undersogelser scale (Echelle d'effets indésirables)

D. Antidépresseurs sérotoninergiques

1. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs

A partir des travaux de M. ASBERG mettant en évidence un déficit de la transmission sérotoninergique chez les patients décédés par suicide s'est développée une théorie de l'implication de la 5-HT dans les comportements auto puis hétéro agressifs (cf paragraphe IA5a). A partir de cette hypothèse, les différentes molécules favorisant la transmission sérotoninergique, indépendamment de toute efficacité sédative ou anti-psychotique ont été proposées dans le traitement des comportements violents. Les antidépresseurs inhibant sélectivement la recapture de la sérotonine paraissaient donc un traitement de choix.

Les études chez l'animal étaient particulièrement encourageantes, démontrant une efficacité dans différents modèles de comportements agressifs, notamment l'agression spontanée des rats tueurs, l'agression induite par l'isolation sociale et par ablation du bulbe olfactif (Fuller 38). Il existait aussi une efficacité sur l'agressivité induite par injection de PCPA, mais dans la mesure où ce produit agit par antagonisme sérotoninergique, les résultats positifs des ISRS n'avaient rien de surprenant. Troisi (351) signalait cependant des résultats différents selon que l'administration était aiguë (efficacité de la fluoxétine pour réduire les agressions) ou chronique (augmentation des agressions).

2. Posologie

Les posologies dans les études retrouvées sont les mêmes que celles requises par le traitement d'un épisode dépressif.

3. Effets indésirables :

Les effets les plus fréquemment retrouvés avec cependant une incidence plus ou moins importante selon la molécule sont les troubles digestifs. Markowitz (352) rapporte même une sortie d'étude pour anorexie et perte de poids sous fluoxétine. Mentionnons aussi les troubles sexuels, inconstamment cités.

4. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Il existe peu d'interactions médicamenteuses avec les antidépresseurs sérotoninergiques. Mentionnons des précautions d'emploi avec le lithium, la carbamazépine, les imipraminiques, la méthadone, la phénytoïne et les anticoagulants oraux.

5. Principales indications et résultats selon les études publiées

La fluoxétine est le plus étudié, avec trois études en double aveugle chez des sujets présentant un trouble de personnalité, des troubles de l'humeur et anxieux et un trouble explosif intermittent. Toutes trois ont évalué l'efficacité de la fluoxétine sur l'aggressivité à l'aide de l'échelle OAS-M. Si Coccaro retrouve une diminution globale significative des scores (353,354), Salzmann (355), lui ne mentionne qu'une diminution significative des passages à l'acte violents dirigés contre les objets.

Dans le retard mental, nous avons retrouvé trois études ouvertes contradictoires, celles de Markowitz (352,356) en faveur d'une efficacité clinique subjective de la fluoxétine et celle de Troisi, retrouvant une augmentation significative des scores totaux à l'OAS.

Signalons enfin une étude chez des patients toxicomanes (357) réalisée en ouvert, retrouvant une baisse de l'impulsivité sans diminution de l'hétéroagressivité.

Au total, la réponse à la fluoxétine paraît meilleure en cas de trouble de l'humeur associé (353,358,359,360), même si plusieurs auteurs retrouvent une efficacité sur les PAA indépendante de l'amélioration thymique (353,354,355).

Le citalopram a bénéficié d'une étude en double aveugle (361) portant sur 19 patients schizophrènes. Les résultats sont en faveur d'une efficacité statistiquement significative sur le nombre de PAA sans toutefois que la diminution des scores aux différentes échelles utilisées soit significative. Cette molécule a aussi donné des résultats concluants dans le traitement des troubles comportementaux agressifs du sujet dément.

La paroxétine a été utilisée avec succès dans une étude ouverte portant sur 13 patients présentant un retard mental (Davanzo 362).

La sertraline, enfin, a bénéficié de deux études ouvertes positives dans le traitement des troubles du comportement agressifs de patients ne présentant pas de diagnostic de troubles de l'humeur. L'une (Mac Dougle) portait sur 42 patients atteints d'autisme ou de troubles du développement, l'autre (Kant) portait sur 30 patients atteints d'un trouble cérébral organique.

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
MARKOWITZ 1990 (352)	Cas	8 patients 23-46 ans	Retard mental	Fluoxétine 20-40
CORNELIUS 1991 (363)	Ouvert	5 patients âge moy 31.8 ans	T. de personnalité (borderline) Dépression	Fluoxétine 20-40
SELZER 1992 (358)	Cas	1 patiente 62 ans	Syndrome dépressif	Fluoxétine 20
MARKOWITZ 1992 (356)	Ouvert	21 patients 17-56 ans	Retard mental profond et sévère Polyhandicaps	Fluoxétine 20-40
FAVA 1993 (360)	Ouvert	85 patients 18-65 ans	Syndrome dépressif	Fluoxétine 20
WEINMANN 1994 (359)	Cas	1 patient 63 ans	Dépression agressive post AVC	Fluoxétine 20
GERRA 1995 (357)	Ouvert Contre placebo	98 patients sous naltrexone 19-28 ans	Toxicomanie (Héroïne et alcool)	Naltrexone50 Fluoxétine40

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	Non précisé	Amélioration marquée chez 6 patients Pas d'amélioration chez les 2 autres malgré une augmentation de posologie à 40 mg/jour	Poursuite des neuroleptiques traditionnels
Clinique (agitation, automutilations, agression, labilité thymique)	>3 mois	Amélioration marquée chez 13/21 patients, modérée chez 4, légère chez 2 Sur l'agression, amélioration chez 9 patients / 11 agressifs	Interruption chez un sujet pour anorexie et perte de poids
Ward Scale, BDHI[1], SCL-90[2]	8 semaines	Pas de diminution de l'hostilité à la BDHI, mais diminution significative à la sous échelle de la SCL	Problème d'interprétation : résultats non concordants entre les différentes échelles
Clinique	3 semaines	Sédation des épisodes d'agressivité	Cas particulier : patiente équilibrée par la fluoxetine l'a arrêtée et a présenté lors du sevrage des PAA régressifs à la reprise du traitement.
AAQ[3], CMHS[4], SQ[5]	8 semaines	Diminution significative des scores à la CMHS et à la sous échelle « hostilité » du SQ	Corrélation positive entre l'amélioration des symptômes dépressifs et la diminution de l'hostilité
Clinique	Non précisé	Amélioration marquée dès les 2 premières semaines avec disparition totale des PAA	Echec antérieur de l'amitriptylline, l'halopéridol, la trazodone et le méthylphénidate
BDHI[1]	6 mois	Pas de diminution significative des scores d'hétéroagressivité Amélioration significative de la capacité à différer	Résultats peu détaillés en ce qui concerne l'hostilité des sujets sous traitement

1 : Buss-Durkee Hostility inventory 2 : Symptom Checklist à 90 items 3 : Anger Attacks Questionnaire 4 : Cook Medley Hostility Scale
5 : Symptom Questionnaire

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
SALZMANN 1995 (355)	Double aveugle Contre placebo	22 patients âge moy 36.4 ans	T. personnalité léger à moyennement sévère (borderline)	Fluoxétine 20-60
TROISI 1995 (364)	Ouvert Off-on-off	19 patients 20-47 ans	Retard mental sévère Epilepsie	Fluoxétine 20
CONSTANTINO 1997 (365)	Ouvert	19 patients Fluoxetine 7 Paroxetine 6 Sertraline 6 13-17 ans	5 T. de l'humeur 5 T. des conduites 1 Psychose 3 Autres diagnostics	Fluoxetine10-40 Paroxetine 20-40 Sertraline 50-100
COCCARO 1997 (353)	Double aveugle Contre placebo	40 patients Moy 38 ans	Trouble de l'humeur, Trouble anxieux, dépendances et T. personnalité	Fluoxétine 20-60
COCCARO 1997 (354)	Double aveugle Contre placebo	15 patients Moy 38.9 ans	T. Explosif intermittent	Fluoxétine 20-40

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
HAM-D[1], GAS[2], PDRS[3], POMS[4], OAS-M[5]	13 semaines	Amélioration significative des scores aux sous échelles de colère de la PDRS, POMS, et de violence contre les objets à l'OAS	Amélioration non liée à l'efficacité antidépressive Résultats modestes (Différence OAS globale non significative)
OAS- M[5]	Off= 8-26 semaines On=6-14 semaines	Augmentation significative des scores pour l'agression totale, verbale, et contre soi-même non liée à la durée de traitement	Chez 9 patients, aggravation, chez 8 pas de changement, chez 2 amélioration Poursuite de lourds traitements associés
OAS-M[5], CBCL[6]	>5 semaines	Chez 13/19, augmentation significative de l'agressivité verbale, envers les objets et envers soi-même	Patients peu agressifs d'où des scores très faibles à l'OAS et des résultats peu interprétables sauf pour l'agressivité verbale
OAS- M[5], AIAQ[7], HDRS[8]	12 semaines	Diminution significative des scores OAS à la 10° et 12° semaines Aucun patient n'a manifesté d'augmentation significative de l'agressivité	Réponse indépendante de l'efficacité antidépressive
OAS- M[5]	12 semaines	Diminution significative des scores d'irritation et d'agressivité	Réponse indépendante de l'efficacité antidépressive

1 : Hamilton Depression Scale 2 : Global Assessment Scale 3 : Personality Disorder Rating Scale 4 : Profile of Mood States 5 : Overt Aggression Scale Modified 6 : Child Behaviour Checklist 7 : Anger Irritability and Aggression Questionnaire

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Molécule Posologies en mg/jour
KAVOUSSI 1994 (366)	Ouvert	11 patients 20-51 ans	Trouble de personnalité	Sertraline 50-200
VARTIANNEN 1995 (361)	Double aveugle Cross over Contre placebo	19 patients 18-68 ans	Schizophrénie	Citalopram 20-60
POYUROWSKI 1995 (367)	Cas	1 patient 18 ans	Trouble de l'attention avec hyperactivité TOC	Fluvoxamine 250
RANEN 1996 (368)	Cas	2 patients 42 et 52 ans	Maladie de Huntington	Sertraline 75-125
CONSTANTINO 1997 (260)	Ouvert	19 patients Fluoxetine 7 Paroxetine 6 Sertraline 6 13-17 ans	5 T. de l'humeur 5 T. des conduites 1 Psychose 3 Autres diagnostics	Fluoxetine10-40 Paroxetine 20-40 Sertraline 50-100
MAC DOUGLE 1998 (369)	Ouvert	42 patients 18-39 ans	22 Autisme 14 T. développement 6 Syndrome d'Asperger	Sertraline 50-200
KANT 1998 (370)	Ouvert	30 patients 20-57 ans	Trouble cérébral organique (traumatisme)	Sertraline 50-200

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
OAS-M[1]	4-8 semaines	Diminution significative des scores d'agressivité dès la 2° semaine ($p<0.05$) majoration du bénéfice à la 4° ($p<0.01$) Diminution significative des scores d'irritabilité.	2 patients exclus pour inefficacité du traitement, 1 pour effet indésirable non spécifié
BPRS[2], CGI[3], SDAS[4], GAS[5], OAS[6] Nombre de PAA, Jours d'isolement	2x24 semaines	Diminution significative du nombre de PAA ($p=0.027$) et diminution non significative des autres mesures	Effets indésirables rapportés : apathie, nausées, trouble de l'éjaculation
Clinique	4 semaines	Diminution des TOC et des PAA	Amélioration concomitante de la symptomatologie obsessionnelle et agressive
Clinique	5 mois et 1 an	Disparition totale des PAA Arrêt ou diminution des psychotropes associés	ATCD d'échec à l'halopéridol, au lorazépam, à la buspirone
OAS-M[1], CBCL[7]	>5 semaines	Chez 13/19, augmentation significative de l'agressivité verbale, envers les objets et envers soi-même	Patients peu agressifs d'où des scores très faibles à l'OAS et des résultats peu interprétables sauf pour l'agressivité verbale
Nombre de PAA, CGI[3], Relations sociales, Y-BOCS[8], RF-RLRS[9]	12 semaines	Chez 24/42 patients, baisse significative des PAA, 68% d'autistes améliorés à la CGI Pas d'effet sur les relations sociales	3 sortis de l'étude pour majoration de l'agitation et de l'angoisse Aucun des patients atteints du syndrome d'Asperger n'a répondu
OAS-M[1] AIAQ[10]	8 semaines	Diminution globale signnificative des scores OAS agression et irritabilité	Résultats très hétérogènes 5 cas d'augmentation des scores d'agression entre la 4° et la 8° semaine

1 : Overt Aggression Scale Modified 2 : Brief Psychiatric Rating Scale 3 : Clinical Global Impressions 4 : Social Dysfunction and Aggression Scale 5 : Global Assessment Scale 6 : Overt Aggression Scale 7 : Child Behaviour Checklist 8 : Yale-Brown Obsessive Compulsive Questionnaire 9 : Ritvo-Freeman Real-Life Rating Scale 10 : Anger Irritanility Assault Questionnaire

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Molécule Posologies en mg/jour
POLLOCK 1997	Ouvert	16 patients	Démence	Citalopram
DAVANZO 1998 (362)	Ouvert	15 patients dont 13 agressifs et 11 s'automutilant 32-56 ans	Retard mental sévère ou profond	Paroxétine 10-50
SILVER 1998 (371)	Cas	1 patiente 25 ans	Schizophrénie	Fluvoxamine 100
BRODY 2000 (372)	Ouvert	37 patients	Episode dépressif majeur Trouble obsessionnel compulsif	Paroxétine 40

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
		9 patients améliorés	
Clinique, sur les PAA et comportements d'auto mutilation (gravité et fréquence)	4 semaines	Diminution de la gravité et de la fréquence des troubles : respectivement chez 8 et 6/13 patients pour les PAA chez 3 et 4/11 pour les automutilations	Arrêt après 23 jours chez un sujet pour aggravation des symptômes
Clinique, BPRS[1]	5 Semaines	Disparition des PAA, passage du score BPRS de 42 à 10	En additif au traitement par rispéridone
CGI[2], HAM[3], Yale-BOCS[4], Cattell 16-Personality Factor Inventory	8-12 semaines	Diminution de l'hostilité chez tous les sujets Chez 23 sujets, changement de personnalité avec notamment majoration des comportements de dominance sociale	Aucun traitement concomitant Pas d'échelle proprement dite des PAA, seulement évaluation précise de l'hostilité

1 : Brief Psychiatric Rating Scale 2 : Clinical Global Impressions 3 : Hamilton Rating Scale for Anxiety and Depression 4 : Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale

E. β-bloquants

1. Propranolol

C'est le β-bloquant le plus étudié en psychiatrie. Il n'est pas β_1 bloquant spécifique ni ne possède d'activité sympathomimétique intrinsèque, ce qui explique sa mauvaise tolérance.

a. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs

Le propranolol est hautement lipophile, il passe la barrière hématoméningée et interagit avec les systèmes noradrénergique, dopaminergique et sérotoninergique (Haspel 373, Thibaut 374). Son mécanisme d'action peut être multifactoriel. Chez l'animal, ses propriétés anti agressives sont relativement sélectives puisqu'il peut favoriser parallèlement les comportements d'exploration et sociaux (375).

Chez le sujet psychotique traité par neuroleptiques classiques, l'action anti agressive du propranolol pourrait aussi être plus indirecte, via une diminution de l'akathisie. Le propranolol provoquerait en effet une augmentation de la transmission dopaminergique striatale (LeFever 376, Haspel 373).

b. Posologie

Dans les études rapportées, les posologies sont extrêmement variées, allant jusqu'à des doses dépassant très largement l'autorisation de mise sur le marché en France. Rappelons qu'en moyenne, cette molécule doit être prescrite à des doses de 40 à 320 mg par jour.

c. Effets indésirables

C'est une molécule non sélective. Ses effets indésirables sont donc nombreux. Les plus fréquents sont : asthénie, bradycardie, hypotension, refroidissement des extrémités, troubles digestifs, dyspnée expiratoire, insomnies, cauchemars...(377)

d. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

Le propranolol est contre-indiqué dans les bronchopneumopathies chroniques obstructives et en cas d'antécédent d'asthme, lors d'insuffisances cardiaques, de blocs auriculoventriculaires de deuxième et troisième degré non appareillés, d'angor de Prinzmetal, de bradycardie inférieure à 45-50 bpm, et de phénomène de Raynaud.

Son association est contre-indiquée avec le sulpiride et la floctafénine. Elle est déconseillée avec l'amiodarone.

L'association avec la fluvoxamine, les antagonistes calciques, les antiarythmiques, la cimétidine, l'ergotamine, la clonidine, le baclofène, la lidocaïne et les sels de magnésium, aluminium et calcium nécessite des précautions d'emploi.

L'association avec les antidépresseurs tricycliques et les AINS est à prendre en compte.

e. Principales indications et résultats selon les études publiées

Le propranolol a principalement été étudié chez des sujets agressifs présentant des lésions cérébrales ou un retard mental avec au total plus de 15 publications dont une en double aveugle (Greendyke 378). Les études retrouvent une efficacité de cette molécule dans le traitement de patients violents, objectivée par une diminution du nombre des passages à l'acte. Malheureusement peu d'études utilisent des échelles spécifiques des comportements agressifs, prenant en compte leur gravité. Seul Greendyke (378) rapporte une réduction significative de l'hostilité ($p<0.05$) et des stéréotypies ($p<0.01$), et une amélioration de la coopération et de la communication ($p<0.025$) évaluées sur des échelles de cotation de 0 à 5.

Dans la schizophrénie, nous avons retrouvé 3 publications dont 2 en double aveugle (Pugh 379 et Silver 380). Elles concluent toutes à une efficacité du propranolol dans cette indication avec une évaluation à l'échelle OAS pour la dernière. Silver (380) retrouve une diminution significative des scores OAS chez 3 sur 4 patients.

Le caractère sélectif de l'effet anti agressif du propranolol reste cependant sujet à caution. Dans de nombreuses études, une tension artérielle basse (TAS jusqu'à 55 mm Hg) et un pouls lent (parfois 50 bpm) sont tolérés. Il est donc probable que les manifestations d'agitation soient considérablement réduites du fait même des effets cardiovasculaires de la molécule.

Signalons enfin deux études chez des sujets déments à des posologies « raisonnables » (Petrie 381 et Shankle 382) en faveur d'une efficacité du propranolol et d'une bonne tolérance.

2. Nadolol

Il s'agit d'un agent β_1 bloquant spécifique mais il n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque. Le mécanisme d'action dans le traitement des troubles du comportement violents est encore plus obscur que dans le cas du propranolol puisqu'il s'agit d'une molécule hydrophile qui ne passerait quasiment pas la barrière hémato encéphalique. Alpert (383) émet l'hypothèse que son efficacité réside justement dans son action périphérique qui réduit l'akathisie due aux neuroleptiques et diminue donc plus les manifestations émotionnelles impulsives que les comportements violents à proprement parler.

Malgré cette apparente impossibilité d'action, c'est le bêta-bloquant qui a bénéficié du plus grand nombre d'études en double aveugle et leurs résultats sont en faveur d'une efficacité statistiquement significative.

Ritrovato (384) trouve ainsi une réduction de 55 et 65% des scores OAS chez les deux patients ayant terminé l'étude et Alpert (383) une amélioration significative des scores BPRS et de l'hostilité. Enfin, Ratey (385) trouve une diminution significative des scores OAS et BPRS dans une population de 50 schizophrènes.

3. Pindolol :

Il possède une forte activité sympathomimétique intrinsèque et il est donc mieux toléré au plan cardiovasculaire, avec conservation de la fréquence cardiaque au repos mais il n'a pas d'activité β_1 cardiosélective. Il agit par ailleurs sur les récepteurs sérotoninergiques avec une action agoniste 5-HT_{1A} relativement sélective (340). Il passe aussi, comme le propranolol, la barrière hémato encéphalique.

Nous avons retrouvé deux études en double aveugle effectuées par Greendyke dans le traitement des troubles du comportement violents, chez des patients présentant un trouble cérébral organique. Il rapporte en 1986 une diminution significative des scores d'hostilité chez 9 patients (386) et en 1989 une amélioration de 45% des patients.

4. Métoprolol

Il s'agit encore d'un agent β_1 bloquant spécifique mais il n'a pas d'activité sympathomimétique intrinsèque. Il passe la barrière hémato encéphalique mais son mode d'action n'est pas élucidé pour autant.

Nous avons retrouvé 2 publications portant chacune seulement sur 2 cas présentant un trouble cérébral organique pour la première (Mattes 387) et un retard mental pour la deuxième (Kastner 289).

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Molécule Posologies en mg/jour
ELLIOTT 1977 (389)	Cas	7 patients 27-53	Trouble cérébral organique	Propranolol 60-320
SCHREIER 1979 (390)	Cas	1 enfant 12 ans	Trouble cérébral organique	Propranolol 100
YUDOFSKY 1981 (391)	Cas	4 patients 17-63 ans	Trouble cérébral organique	Propranolol 320-520
PETRIE 1981 (381)	Cas	3 patients 54-86 ans	Démence	Propranolol 60-160
MANSHEIM 1981 (392)	Cas	1 patient 16 ans	Trouble cérébral organique	Propranolol 60
WILLIAMS 1982 (393)	Rétrospectif	30 patients 7-35 ans	Trouble cérébral organique EEG anormaux	Propranolol 50-1600 moy=161
RATEY 1983 (394)	Rétrospectif	3 patients 24-49 ans	2 Retard mental 1 Trouble cérébral post traumatique	Propranolol 90-300

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	3-7 mois	Amélioration marquée chez tous les patients dès 24 heures Rechute chez 4/7 à l'arrêt du traitement, reprise du bénéfice à la réintroduction du traitement	Résistance aux neuroleptiques Dans 2 cas, hypotension artérielle ne nécessitant pas l'arrêt du traitement
Clinique	>1 an	Bon contrôle de l'agressivité permettant un retour à domicile	Echec antérieur de la chlorpromazine
Clinique	6-26 mois	Disparition chez tous les patients des comportements agressifs impulsifs	Augmentation des doses par 20 mg/ jour et bonne tolérance cardiovasculaire
Clinique	Non précisé	Amélioration marquée du comportement de tous les patients	Efficacité en 7 à 10 jours Echec antérieur de neuroleptiques
Clinique	3 mois	Diminution de la fréquence des PAA de 2.5 à 1/mois	Echec antérieur de neuroleptiques et de benzodiazépines 3 TS en 2 semaines après l'interruption du traitement
Clinique	2-30 mois Moy= 8 mois	Amélioration modérée ou marquée chez 24 patients / 30 (80%)	Suspension du traitement si TA inférieure à 8/5 Arrêt des neuroleptiques associés chez 7 patients
Clinique	3 mois	Disparition totale des PAA dans les trois cas	Dans un cas bradycardie nécessitant la baisse du traitement, avec réapparition des PAA

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Molécule Posologies en mg/jour
PUGH 1983 (379)	Double aveugle Contre placebo	41 patients 30-66 ans	Schizophénie	Propranolol 160-640
LEON 1983 (374)	Ouvert	45 patients	Retard mental	Propranolol 30-180
GREENDYKE 1984 (395)	Ouvert Off-on	8 patients 44-79 ans	Trouble cérébral organique	Propranolol >520
MATTES 1984 (242)	Ouvert Contre carbamazépine	34 patients Moy 26 ans	19 T. explosif intermittent 15 T. de personnalité (dont 6 épilepsie et 4 anomalies EEG)	Propranolol Max 640 Carbamazépine Moy=860
KOLB 1984 (373)	Ouvert	12 patients	PTSD (anciens vétérans du Vietnam)	Propranolol 120-160
YUDOFSKY 1984 (396)	Cas	1 patient	Syndrome de Korsakoff	Propranolol 600
MATTES 1985 (387)	Cas	2 patients 30 et 35 ans	Trouble cérébral organque	Métoprolol 300

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
NOSIE[1] (items d'irritabilité) CPRS[2], BPRS[3] et score global	12 semaines	Amélioration statistiquement significative à l'échelle NOSIE, à la 4ème et 12ème semaine Différence NS[4] pour la CPRS et la BPRS	Effets seulement après des durées de traitement longues (3 mois)
Clinique	Non précisé	35 patients / 45 améliorés (Nombre et intensité des PAA)	Etude citée par Thibault et Colonna
Clinique		Amélioration chez 7 patients supportant les doses élevées	Observation de 2 mois avant l'introduction du traitement
Clinique Echelle d'amélioration et Echelle de sévérité des agressions en 5 points	3-12 mois	Diminution chez 85 % des patients du nombre de la fréquence et de la gravité des PAA	Amélioration indépendante des modifications de l'EEG
Clinique		Diminution marquée des symptômes du PTSD y compris agressivité, colère et agitation	Etude citée par Haspel
Clinique	Non précisé	Diminution marquée de la fréquence et de l'intensité des crises	
Clinique	7-12 mois	Amélioration marquée en monothérapie dans un cas, associé à la CBZ dans le deuxième cas	Dans 1 cas, efficacité antérieure du PPL et de la CBZ arrêtés en raison d'effets indésirables

1 : Nurse's Observation Scale for Inpatient Evaluation 2 : Comprehensive Psychopathological Rating Scale
3 : Brief Psychiatric Rating Scale 4 : Non significatif

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Molécule Posologies en mg/jour
MATTES 1986 (397)	Ouvert	13 patients 17-33 ans	7 Hyperactivité 6 Déficit attentionnel	Propranolol 40-640
POLAKOFF 1986 (398)	Cas	1 patient 36 ans	Trouble cérébral organique	Propranolol 200 Nadolol 80
GREENDYKE 1986 (378)	Double aveugle Contre placebo Cross over	10 patients 27-75 ans	Trouble cérébral organique (démences)	Propranolol Forme L.P 520
RATEY 1986 (399)	Ouvert	19 patients 24-49 ans	Retard mental profond ou sévère Trouble cérébral organique	Propranolol 40-240
GREENDYKE 1986 (386)	Double aveugle Contre placebo Cross over	9 patients 35-76 ans	Démence post traumatisme, post alcolisme,...etc	Pindolol 60-100
SORGI 1986 (400)	Rétrospectif	7 patients 6 sous Nadolol 1 sous Propranolol 28-62 ans	Schizophrénie paranoïde	Propranolol 160 Nadolol 40-160
KUPERMAN 1987 (401)	Ouvert	16 patients 4-24 ans Moy= 13 ans	Pas de diagnostic La schizophrénie était un critère d'exclusion	80-280

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Amélioration clinique cotée sur 5 points de 3 items (PAA verbaux, vis-à-vis des objets et des personnes)	Max 21 mois	Amélioration globale significative chez 11/13 patients par rapport à l'état basal	Pas de modification des posologies tant que TA>85/55
Clinique	> 2 ans	Amélioration marquée sous PPL mais refus d'observance d'où une substitution par le nadolol, mieux toléré et efficace	ATCD d'échec aux NL à fortes doses
Nombre de PAA, Irritabilité (NOSIE[1]), Traitements associés	25 semaines	Amélioration marquée chez 5 patients, Modérée chez 2, Faible ou nulle chez 2.	ATCD d'échec aux BZD, NL, barbituriques 1 arrêt (pendant la phase placebo)
Clinique	3-18 mois	Chez 1 patient, disparition des symptômes Chez 11 patients, amélioration marquée Chez 5 patients, amélioration modérée	Dans un cas substitution du propranolol par du nadolol, avec la même efficacité (suivi 15 mois)
Cotation quotidienne de 0 à 5 de l'hostilité, défaut de coopération et de communication, comportements stéréotypés	2 fois 2 semaines	Réduction significative de l'hostilité ($p<0.05$) et des stéréotypies ($p<0.01$), amélioration de la coopération et de la communication ($p<0.025$)	Wash out de 2 semaines avant l'étude Effet du traitement observé en 2 semaines. Pas de bradycardie ni hypotension
Gravité des PAA cotée sur 3 points, lourdeur de prise en charge hospitalière sur 7 points	4 mois	Chez 6 patients amélioration marquée Dans 4 cas, diminution de 70% de la fréquence et de l'intensité des PAA	Cotation originale des prises en charge : hosp. service fermé strict ou amélioré, temps plein service ouvert, de jour, ou suivi ambulatoire
Cotation sur 3 points par les parents, professeurs, et médecins	>3 mois	10 patients très ou modérément améliorés 6 non répondeurs	La résistance de certains sujets serait due à l'impossibilité d'atteindre chez eux des doses efficaces en raison d'une bradycardie importante

1 : Nurse's Observation Scale for Inpatient Evaluation

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Molécule Posologies en mg/jour
RATEY 1987 (402)	Ouvert	8 patients 25-50 ans	Autisme	Propranolol 120-420 Moy 225
WHITMAN 1987 (403)	Cas	3 patients	2 Retard mental 1 Schizophrénie	Propranolol 400-600
STEWART 1987 (404)	Cas	3 patients 44-50 ans	Chorée de Huntington	Propranolol 30-180
JENKINS 1987 (405)	Cas	8 patients 14-50 ans	Trouble explosif intermittent sur schizophrénie et trouble cérébral organique	Propranolol 80-300
FAMULARO 1988 (406)	Ouvert Off-on-off	11 patients Moy 8 ans1/2	PTSD Enfants abusés ou battus	Propranolol 2.5mg/kg/jour
GRIZENKO 1988 (407)	Cas	2 enfants 12 ans	Enfants prématurés, Carencés affectivement	Propranolol 150-160
MATTES 1988 (240,241)	Ouvert Randomisé Contre carbamazepine	80 patients (51 randomisés)	51 T. explosif intermittent 38 déficit de l'attention résiduel 19 T. de personnalité	Propranolol 486 Carbamazépine 860

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	4-19 mois	Diminution des passages à l'acte agressifs impulsifs, amélioration du contact social	Poursuite des traitements antérieurs
Clinique	>2 ans	Amélioration marquée chez le patient atteint de schizophrénie Aucun bénéfice dans le cas du retard mental	Prescrit en association avec 25 mg/2 semaines de fluphénazine decanoate
Clinique (Nombre d'agressions)	3 mois à 1 an	Chez deux patients, diminution marquée des comportements agressifs Chez un patient, arrêt à 3 mois en raison d'hypotension	Lien dose- effet chez un patient, pas de lien chez l' autre.
Clinique	1 semaine à 6 mois	Chez 2 patients, rémission totale Chez 3, amélioration marquée Chez 1, amélioration partielle Chez 1, pas de changement Chez 1, aggravation	Dans le dernier cas, association de VPA et PPL Avec arrêt à 10jours en raison de l'aggravation massive de l'agressivité
Clinique Echelle de mesure des PTSD		Baisse de 33% des scores d'évaluation du PTSD Diminution significative des symptômes y compris de la lignée agressive impulsive	Augmentation de la posologie sauf si TAS<55 mm Hg Pouls<55 bpm
Clinique	Non précisée	Amélioration marquée de la tolérance à la frustration, diminution de la fréquence et l'intensité des PAA	Tolérance tensionnelle jusqu'à 80/40…Efficacité du PPL même en l'absence d'organicité des troubles
Clinique	2-3 mois	Efficacité équivalente dans la diminution des PAA Supériorité du PPL dans le déficit de l'attention résiduel Supériorité de la CBZ dans le TEI	Hétérogénéité des diagnostics et comorbidité : certains patients ont deux diagnostics

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Molécule Posologies en mg/jour
WEILER 1988 (408)	Ouvert	6 patients 66-83 ans	Démence	Propranolol 80-560
LUCHINS 1989 (308)	Rétrospective	16 patients 27-55 ans	Retard mental Agressivité et comportement d'auto-mutilation	11 patients sous propranolol (90-410) 6 sous lithium (600-1800)
VON HAFFTEN 1989 (409)	Cas	1 patient 48 ans	Chorée de Huntington	Pindolol 10
RITROVATO 1989 (384)	Double aveugle Contre placebo Cross over (off-on-off)	7 patients au départ, 2 à la fin, 36 et 45 ans	Schizophrénie	Nadolol 120
GREENDYKE 1989 (410)	Double aveugle Contre placebo Cross over puis ouvert	15 patients 38-81 ans	Trouble cérébral organique	Pindolol 40
RUEDRICH 1990 (411)	Cas	1 patient 25 ans	Retard mental sévère	Propranolol 120
ALPERT 1990 (383)	Double aveugle Contre placebo	30 patients 21-65 ans	23 Schizophrénie 4 T. schizoaffectif 3 T. bipolaire	Nadolol 80-120

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	Non précisé	Amélioration significative avec réduction des troubles du comportement	Echec antérieur des traitements habituels Pas d'effet indésirable important nécessitant l'arrêt du traitement
Clinique	3 mois minimum sur 2 ans	Diminution des PAA de 216 à 167 (Réponse sous Li=64%, PPL=83%) des automutilations de 178 à 148. (Li=82%, PPL=83%)	1 patient a reçu les deux traitements sur la période d'étude. ATCD d'échec aux NL qui n'ont pourtant pas été arrêtés
Clinique	5 jours	Aggravation de l'agressivité	Association à l'halopéridol puis la thioridazine. Problème de l'abandon très rapide de la molécule
OAS[1] 2 fois/jour Communication, isolement et contention côtés de 1 à 5, BPRS[2] / semaine	76 jours (21/34/21)	Réduction de 55 et 65% des scores OAS. Pas de modification à la BPRS	4 patients insuffisamment agressifs ont été exclus après la période d'observation Poursuite des bénéfices pendant la 3° phase
Clinique, OAS[1] NOSIE[3], SCAG[4]	21 semaines DA 10 semaines Ouvert	En phase contrôlée : 6/13 patients améliorés à l'OAS (non significatif) En ouvert : 8/13 améliorés	Arrêt pour l'étude des neuroleptiques antérieurement prescrits
Clinique	21 mois	Diminution en fréquence et en intensité des PAA, limitée par la faible posologie (augmentaion impossible en raison de l'hypotension et la bradycardie.)	ATCD de traitement par psychostimulant, lithium haloperidol, réintroduit en cours d'étude à 1.5 mg/jour
NOSIE[3], OAS[1], BPRS[2], EPS[5]	3 semaines	Diminution de l'agressivité, l'hostilité et des scores à la BPRS liée à la diminution des scores à l'EPS	Diminution des manifestations d'agressivité liée à la diminution de l'akathisie Scores OAS non publiés

1 : Overt Aggression Scale 2 : Brief Psychiatric Rating Scale 3 : Nurse's Observation Scale for Inpatient Evaluation 4 : Sandoz Clinical Assessment-Geriatric 5 : Extrapyramidal Symptoms Scale

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Molécule Posologies en mg/jour
KASTNER 1990 (388)	Cas	2 patients 16 et 23 ans	Retard mental sévère	Métoprolol 200 et 250
RATEY 1991 (412)	Cas	3 patients 23-29 ans	Hyperactivité et déficit de l'attention	Nadolol 20-40
RATEY 1992 (385)	Double aveugle Contre placebo	50 patients, 41 dès la 2° phase moy=41.8 ans	Schizophrénie	Nadolol 120
SHANKLE 1995 (382)	Ouvert	12 patients 52-81 ans	Démence	Propranolol 10-80
SILVER 1999 (380)	Ouverte puis Double aveugle contre placebo	20 patients en phase ouverte, 4 à la fin de la phase en double aveugle	13 psychose 6 retard mental 3 toxicomanie 7 épilepsie 3 trouble de personnalité	Propranolol 1440

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	1 et 2 ans	Diminution en fréquence et en intensité des PAA	ATCD de traitement par thioridazine et alprazolam, inefficaces Posologies conseillées de 200 à 1000 mg/jour
Clinique	20-23 mois	Disparition des troubles du comportement impulsifs	Rechute à l'arrêt du traitement
OAS[1], CGI[2], BPRS[3]	17 semaines	Diminution significative des scores OAS, BPRS, notamment hostilité, tension, hyperactivité, symptômes négatifs. Pas de modification de la CGI	9 sujets sortis pour manque d'agressivité pendant la période de base Pas de nouveau traitement pendant l'étude
CMAI[4], CBQ[5]	2-14 mois	Réduction significative des scores d'agressivité chez 8 patients, Pas d'efficacité chez 3 patients	1 sorti de l'étude Meilleure réponse des sujets féminins mais non significative
OAS[1], CGI[2], GAS[6], Nombre de PAA	4 semaines	En ouvert, diminution significative de l'agressivité chez 7 patients / 20, En double aveugle, chez 3 / 4	Seuls les patients qui avaient été répondeurs lors de la phase ouverte ont participé à la phase en double aveugle

1 : Overt Aggression Scale 2 : Clinical Global Impressions 3 : Brief Psychiatric Rating Scale 4 : Cohen Mansfield Agitation Inventory
5 : California Behavior Questionnaire 6 : Global Assessment Scale

F. Traitements hormonaux

1. Mécanisme d'action dans le traitement des troubles agressifs

L'identification, chez l'animal, de certains comportements agressifs modulés par les taux d'hormones mâles a conduit à doser les taux de testotérone de différents criminels et de patients agressifs (Dent 44). Malgré des résultats hétérogènes, on en est venu à l'hypothèse que les anti androgènes pourraient être utilisés dans le traitement de l'agressivité chez l'être humain.

Cependant, à étudier de plus près les expériences chez l'animal, notamment le rat (cf tableau page 60), nous sommes obligés de constater que les effets de la testostérone diffèrent notablement selon le type de situation dans laquelle est le rat. Si effectivement elle a un rôle facilitateur de l'agressivité inter-mâle, il en va autrement de l'agressivité induite par le stress, sur laquelle elle n'a aucune action. D'autre part dans le cas de l'agressivité de femelles gestantes, ce sont les anti androgènes qui jouent le rôle de facilitateurs.

Ces résultats divergents dans les expérimentations animales se retrouvent en clinique, dans le peu d'études publiées sur le sujet.

2. Posologie

L'acétate de médroxyprogestérone (Blumer 413, O'Connor 414) est administré en IM, à des posologies très supérieures à celles recommandées dans le cas d'une action contraceptive. Les deux études retrouvées rapportent des doses allant de 25 à 300 mg en IM tous les 7 à 10 jours.

Le diéthylstilbestrol, utilisé par Kyomen (415) est prescrit à la dose de 2 mg par jour. Il s'agit d'un estrogène de synthèse, contre-indiqué chez la femme en raison de son risque tératogène majeur.

L'acétate de cyprotérone est un progestatif de synthèse. Dans le traitement des comportements agressifs, il est proposé par Thibaut (416,417) à une posologie de 200 à 300 mg par jour, ce qui correspond à la dose recommandée dans l'indication de traitement de l'adénocarcinome de la prostate.

3. Effets indésirables

Les études rapportent une prise de poids, chiffrée entre 5.8 et 13.8 kg chez Blumer (413), des bouffées de chaleur et une calvitie. Les troubles de la fonction sexuelle sont inconstants. Byrne

(418) rapporte chez un sujet âgé un arrêt prématuré du traitement pour amyotrophie, akinésie et chutes.

4. Précautions d'emploi et interactions médicamenteuses

L'acétate médroxyprogestérone et l'acétate de cyprotérone sont formellement contre-indiqués en cas d'antécédents hépatiques récents ou d'insuffisance hépatique, de cancer du sein ou de l'endomètre, de fibrome utérin, d'obésité, de diabète, d'hypertension artérielle et de maladies thromboemboliques.

Pour le diéthylstilbestrol il faut encore ajouter aux contre-indications précitées, le sexe féminin, les porphyries et connectivites, l'otosclérose et l'association au tabagisme.

5. Principales indications et résultats selon les études publiées

Il n'existe que très peu de publications de résultats positifs de ces molécules contrastant avec l'importante littérature retrouvée sur les effets favorisant des hormones sexuelles mâles sur les comportements agressifs. En raison de leurs effets indésirables sur la sexualité des patients de sexe masculin et de leur mauvaise tolérance au plan métabolique, et au vu du manque de preuves de leur efficacité, ces molécules seraient les dernières à conseiller dans le traitement de l'agressivité.

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Molécule Posologies en mg
BLUMER 1975 (413)	Ouvert	22 patients	4 Déviation sexuelle 14 Epilepsie 4 Sujets XYY	Acétate de médroxy progestérone 100 - 300 mg en IM /7-10 jours
O'CONNOR 1983 (414)	Double aveugle Cross over Contre placebo	3 patients 22-40 ans	Schizophrénie	Acétate de médroxy progestérone 25-75 mg/7 jours
KYOMEN 1991 (415)	Cas	2 patients 71-92 ans	Démence	Chez le 2° cas : Diéthylstilbestrol 2 mg/j
THIBAUT COLONNA 1992 (416,417)	Cas	3 patients 29-40 ans	1 Psychose infantile 1 Retard mental léger 1 Schizophrénie	Acétate de cyprotérone 200 – 300 mg/j
BYRNE 1992 (418)	Cas	1 patient 70 ans	Hypersexualité agressive	Acétate de cyprotérone 100 mg/j
ARNOLD 1993 (419)	Cas	1 patient 32 ans	Lésions cérébrales traumatiques	Estrogène 0.625-1.25 mg/j
AMADEO 1996 (420)	Cas	3 patients 74-86 ans	Démence	Acétate de médroxy progestérone 200 mg/2 semaines ou Acétate de leuprolide 7.5 mg/mois

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Clinique	12 mois	Bonne efficacité chez tous les délinquants sexuels et les sujets XYY mais seulement chez 8/14 des patients épileptiques	Pas de critères d'efficacité spécifiés
Nombre de PAA, BPRS[1] Echelle de Wings	8-12 mois	Amélioration marquée chez 2/3 patients, y compris des scores à la BPRS	Diminution significative dans les 3 cas des taux de testostérone et 2 cas/3 de LH et FSH, non liée à l'efficacité
Nombre de PAA	3-3 semaines	Amélioration marquée avec diminution de 50 à 100% des PAA les 2 et 3° semaines	La molécule prescrite dans le 1° cas n'est pas spécifiée
Clinique OAS[2] seulement avant le début du traitement	4-22 mois	Amélioration clinique marquée chez les 3 patients et réduction dans 2 cas des traitements associés	Effets en 3-4 semaines Patients très agressifs (scores OAS de 18 à 23)
Clinique	2 semaines	Aucune modification de l'idéation, difficulté de réalisation en raison des effets secondaires du traitement	Tolérance très mauvaise avec amyotrophie, akinésie et chutes entraînant l'interruption du traitement
Clinique	4 mois	Amélioration marquée permettant la sortie	Efficacité dès une semaine de traitement
Clinique	>4 semaines	Disparition de l'agressivité verbale et physique, diminution marquée de l'agitation psychomotrice	Pas de mention de mauvaise tolérance Hypersexualité dans un cas

1 : Brief Psychiatric Rating Scale 2 : Overt Aggression Scale

G. Autres molécules

De nombreuses autres molécules ont été essayées dans le traitement de l'agressivité, en bénéficiant d'un nombre d'études plus restreint.

Des antiépileptiques, telles la gabapentine ou la lamotrigine ont donné des résultats contradictoires. La gabapentine semblerait même favoriser l'agressivité chez l'enfant (421,422,423).

Concernant le méthylphénidate, il est utilisé chez l'enfant atteint d'un syndrome de déficit de l'attention avec hyperactivité, trouble s'accompagnant fréquemment de manifestations d'agressivité (424). Certains auteurs suggèrent qu'il pourrait parfois être efficace chez l'adulte atteint d'un trouble de la personnalité de type sociopathique dans la mesure où ce trouble peut être une sorte de variante du déficit de l'attention chez l'enfant (425).

Le zolpidem, utilisé à de faibles posologies pourrait avoir un effet anxiolytique limitant les manifestations d'agressivité chez le sujet âgé (426).

L'allopurinol dispose d'une publication. Son mécanisme d'action supposé serait l'augmentation de la purinosynthèse. Ceci repose sur l'hypothèse d'un lien entre le taux d'adénosine et les comportements violents. Ce postulat découle de deux observations : le syndrome de Lesch-Nyhan, où les sujets présentent une anomalie génétique du métabolisme des purines et des troubles du comportement agressifs et les souris dépourvues de récepteurs à l'adénosine de type A2A (427).

Etude Produit	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
BARRAT 1991 Phénytoïne (428)	Double aveugle Contre placebo Cross over	13 prisonniers	Agressivité impulsive	100 ou 300
BERAN 1998 Lamotrigine (429)	Ouvert	19 patients 17-54 ans	Epilepsie Sans trouble du comportement	25-800
DALY 1999 Lamotrigine (430)	Cas	2 patients 23 et 28 ans	1 Trouble de personnalité 1 Episode dépressif	200
DEVARAJAN 2000 Lamotrigine (431)	Cas	1 patient 65 ans	Démence de type frontale	100
RYBACK 1995 Gabapentine (432)	Cas	1 enfant 13 ans	Trouble des conduites	900
LOW 1999 Gabapentine (433)	Cas	1 patient 62 ans	Démence mixte	900
PINNINTI 2001 Gabapentine (434)	Cas	2 patients 38-51 ans	Trouble bipolaire	600-1200

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
Nombre de passages à l'acte, Echelle d'hostilité	9 semaines (4+1+4)	Diminution significative du nombre de PAA sous 300mg, pas d'effet à 100 mg Pas de modification significative de l'hostilité	Niveau d'agression basal très important Prison d'un niveau maximal de sécurité
Clinique	Non Précisé	5 sorties de l'étude pour majoration de l'agression, cessant à l'arrêt de la lamotrigine 3 patients devenus agressifs ont poursuivi le traitement 1 cas de diminution des doses 4 troubles du comportement non spécifiés	
Questionnaire de Beck	4-6 mois	Disparition des comportements agressifs impulsifs	Traitements associés très importants, notamment chez le premier patient : clozapine, olanzapine, venlafaxine
Clinique	6 mois	Disparition des troubles du comportement agressifs	Antécédent d'échec à la fluvoxamine, au divalproex, à la rispéridone, à la loxapine, au lorazépam et à la buspirone
Clinique	4 mois	Disparition des troubles du comportement agressifs	Antécédent d'échec au lithium, divalproex, carbamazépine, imipramine et clonidine
Clinique	Non Précisé	Diminution marquée de l'hostilité et des comportements agressifs	Pour l'auteur, résultats à contrôler compte tenu de la majoration de l'agressivité chez les enfants
Clinique	<1 semaine	Arrêt du traitement rapide en raison de comportements violents, disparaissant au remplacement de la gabapentine	Pour l'auteur cet effet facilitant de l'agression doit être surveillé chez l'adulte car de nombreux cas ont été publiés chez l'enfant

Etude	Type	Nombre et âge des sujets	Pathologies des sujets	Posologies en mg/jour (Taux sérique)
MILLER 2001 Gabapentine (435)	Cas	1 patient 62 ans	Démence vasculaire	900
STRINGER 1983 Méthylphénidate (425)	Cas	2 patients 23 et 24 ans	T. de personnalité de type sociopathique Et toxicomanie	40
VOLAVKA 1990 Tryptophane (436)	Double aveugle Contre placebo Off-on	20 patients 19-56 ans	10 Schizophrénie 3 Trouble bipolaire 4 T. de personnalité 3 Autres	6 g maximum
JACKSON 1996 Zolpidem (426)	Cas	2 patients 64-86 ans	Démence	2,5 et 5
LARA 2000 Allopurinol (427)	Cas	2 patients 27 et 30 ans	1 Retard mental 1Trouble cérébral organique	300

Instrument d'évaluation	Durée (suivi)	Résultats	Observations
BPSD[1]	8 mois	Diminution des comportements agressifs sans altération de la vigilance ni dégradation cognitive	Antécédent d'échec aux antidépresseurs, aux antipsychotiques et à l'acide valproïque
Clinique	2 et 4 semaines	Disparition des comportements agressifs Bénéfice du traitement cessant à l'arrêt	
Clinique de l'agitation, l'agressivité verbale et physique contre soi-même, les autres ou les objets, BPRS[2]	2 mois (1+1)	Pas d'effet sur le nombre de PAA Diminution significative du recours aux traitements injectables prescrits si agitation	Effet seulement indirect et décevant par rapport à l'attente (le TRP est le précurseur de la 5HT)
Clinique, ADL[3]	Dans 1 cas 6 mois	Disparition des troubles du comportement agressifs sans apparition d'effets indésirables	Dans le premier cas (seul renseigné sur la durée), association avec halopéridol et lorazépam
M-OAS[4]	5-7 mois	Dans un cas, disparition des PAA[5], dans l'autre diminution de 75% des scores OAS Efficacité y compris sur le score d'auto agression	Traitement ajouté aux médications antérieures Bonne tolérance

1 : Behavioral and Psychological Symptoms of Dementia 2: Brief Psychiatric Rating Scale 3: Activities of daily Living
4: Modified Overt Aggression Scale 5 : Passage à l'acte agressif

III. Schémas thérapeutiques dans les grands syndromes psychiatriques

Avant d'aborder ce chapitre, nous voudrions souligner que d'une pathologie à l'autre, les schémas thérapeutiques seront parfois redondants. Ceci peut s'expliquer par le caractère transnosographique des comportements agressifs. Quelle que soit la pathologie du patient, on tente en effet de traiter ce même symptôme et, nécessairement, les schémas thérapeutiques se recoupent plus ou moins.
La partition de ce chapitre en fonction des grands syndromes psychiatriques est un parti pris, contestable au vu des répétitions, mais dont le but était de faciliter son utilisation pratique.

Par ailleurs, nous précisons que les propositions thérapeutiques faites ci-après sont des avis personnels, découlant de notre étude de littérature du chapitre II auquel nous vous renvoyons pour des informations plus précises sur les molécules proposées et les résultats précis des études citées.

A. Psychoses schizophréniques

1. Clinique de l'agressivité

Classiquement, les passages à l'acte du sujet atteint de schizophrénie sont immotivés, en rapport avec des hallucinations ou un vécu persécutif intense auxquels le patient tente alors d'échapper. C'est un phénomène fréquent. Citrome (218) dans une étude rétrospective, retrouve 44% de sujets agressifs dans une population de psychotiques. En pratique, en institution, les actes de violence sont beaucoup plus diversifiés, favorisés par la promiscuité (437,438). Parfois la prise en charge pharmacologique de la psychose, fut-elle efficace, ne suffit pas à éradiquer les manifestations d'agressivité.

2. Publications et schémas thérapeutiques

La carbamazépine a bénéficié de 5 études en double aveugle dont 4 ont des résultats positifs sur les manifestations spécifiques d'agressivité et de violence (202,210,216,221). Celle de Carpenter (244) ne retrouve pas d'efficacité supérieure au placebo sur les symptômes psychotiques et l'agitation mais s'intéresse à la carbamazépine en monothérapie.

Czobor (141), dans une étude en double aveugle, montre chez 139 patients une diminution de l'hostilité avec la rispéridone, amélioration significativement supérieure à celle constatée sous halopéridol et placebo. Cette étude n'a cependant pas réalisé de mesure à l'aide d'échelles spécifiques d'agressivité et les patients présentaient des niveaux d'agressivité légers à modérés.

Le nadolol a été l'objet de 3 études en double aveugle contre placebo (383,384,385), avec une diminution des manifestations d'agressivité ou des scores aux échelles spécifiques.
Le propranolol, dans une étude réalisée par Pugh (379) entraîne une diminution significative des scores à l'échelle NOSIE.

Le citalopram, enfin a provoqué une diminution statistiquement significative du nombre de passages à l'acte agressifs chez 19 patients schizophrènes traités tandis que les modifications des scores aux échelles d'évaluation n'étaient pas significativement modifiés (361).

En conclusion, en additif aux traitements antipsychotiques, on choisira préférentiellement la carbamazépine en cas de symptomatologie pseudo psychopathique ou d'antécédent épileptique associé et le citalopram si il existe une symptomatologie dépressive ou pseudo obsessionnelle. Le nadolol restera le traitement de troisième intention en raison de l'absence d'indication officielle dans ces troubles et du risque d'hypotension.

Lorsque les passages à l'acte persistants sont directement liés à la persistance d'un délire ou d'hallucinations malgré un traitement antipsychotique bien conduit, il est alors plus légitime d'envisager un recours à la clozapine. Même si cette molécule n'a pas réalisé d'études en double aveugle, elle a en effet bénéficié du plus grand nombre d'études ouvertes chez des patients résistants aux autres chimiothérapies ou hospitalisés dans des services de « haute sécurité ».

B. Troubles bipolaires

1. Clinique de l'agressivité

L'hétéro agressivité est particulièrement à redouter dans les manies mixtes où elle peut reposer sur des éléments délirants persécutifs voire des hallucinations. La dangerosité peut en outre se trouver majorée par un délire mégalomaniaque et nécessite un traitement en urgence mais aussi une prise en charge spécifique au long cours.

2. Publications et schémas thérapeutiques

Une étude récente lithium contre divalproex s'est intéressée à l'efficacité comparée des deux molécules dans le traitement des symptômes agressifs chez 179 patients maniaques (Swann 257). Si elle montre une efficacité globale comparable des deux thymorégulateurs, le lithium s'avère inefficace pour traiter les manies agressives, résultat que l'auteur attribue au fait que les patients agressifs présentent essentiellement des manies dysphoriques, peu sensibles aux sels de lithium.

Une publication comparant l'efficacité du divalproex et celle de la carbamazépine dans cette indication retrouve une efficacité supérieure du divalproex (Icovino 248). Ces résultats mériteraient cependant d'être confirmés, d'autant que la population étudiée présentait un retard mental associé au trouble bipolaire.

La gabapentine, utilisée aux Etats-Unis comme thymorégulateur est à éviter chez les patients bipolaires agressifs car elle pourrait favoriser les comportements violents (434).

En fonction des antécédents du sujet et des traitements associés, on peut indifféremment avoir recours soit au divalproex à des posologies allant de 1,5 à 2 g soit à la carbamazépine à des posologies de 400 à 800 mg par jour. Rappelons qu'une surveillance régulière de l'hémogramme, des transaminases et des taux sériques est préconisée.

C. Troubles de la personnalité

1. Clinique de l'agressivité

Les deux troubles de personnalité les plus préoccupants en terme de risque de passage à l'acte sont la sociopathie et l'état limite.

La sociopathie se définit dans le DSM-IV par l'incapacité à se conformer aux normes sociales, la tendance à tromper par profit ou par plaisir, l'impulsivité, l'irritabilité ou l'agressivité, un mépris pour sa propre sécurité et celle des autres et une indifférence au fait de nuire à autrui. C'est une pourvoyeuse importante de comportements violents impulsifs, souvent en réponse à une frustration, alimentant l'éternel débat de savoir si ces sujets sont du ressort de l'institution judiciaire ou psychiatrique (439). En pratique, les sociopathes, souvent responsabilisés en cas de crime ou de délit, passent d'une institution à l'autre sans cohérence et leur prise en charge morcelée ne favorise certainement pas l'adhésion à une quelconque chimiothérapie. La recherche de la transgression les conduit par ailleurs souvent à développer des conduites toxicomaniaques, majorant encore le risque de passage à l'acte agressifs.

Les critères diagnostiques de l'état limite sont moins systématiquement orientés vers l'agressivité que ceux de la sociopathie, cependant on retrouve l'instabilité, l'impulsivité et les difficultés à contrôler sa colère. La dépression parfois associée peut entraîner des manifestations d'irritabilité et d'agressivité, la faisant qualifier d'hostile (439). Enfin, ces sujets au narcissisme défaillant sont aussi particulièrement à risque de développer des conduites addictives.

2. Publications et schémas thérapeutiques

La carbamazépine a été l'objet de 2 études en double aveugle aux résultats contradictoires. Gardner (222) trouve une efficacité significative de cette molécule dans le traitement de 10 patients sur 11 présentant un trouble de la personnalité de type borderline. De la Fuente, a contrario, conclut en faveur d'une absence d'efficacité chez 20 borderline. Deux études ouvertes contre propranolol donnent des résultats positifs sur un total de 34 patients (217,241).
Sous lithium, Sheard (286) montre dès 1975 une diminution marquée en nombre et en fréquence des passages à l'acte commis par 12 patients atteints de troubles de personnalité de différents types. Il publie l'année suivante une étude ouverte réalisée avec 66 sujets sociopathes qui confirme l'efficacité du lithium (279). Ces résultats n'ont malheureusement pas été répliqués dans des études plus récentes, utilisant une échelle de cotation validée.

La clozapine dispose de 3 études portant sur 37 patients dont 27 borderline et 10 sociopathes dont les résultats positifs sont concordants.

Le valproate a bénéficié de 3 études positives portant sur un total de 31 patients avec dans 2 cas une évaluation par l'échelle OAS associée à l'évaluation clinique (253,269,272).

La fluoxétine a été étudiée chez 27 patients borderline avec des résultats hétérogènes selon les échelles utilisées. Compte tenu de l'importance de l'impulsivité dans les passages à l'acte agressifs de ces sujets, les IRS sont intéressants à tenter, en association aux traitements précédents.

Les benzodiazépines nous semblent à éviter en raison du risque d'effet paradoxal (citons notamment l'étude de Gardner (326) avec l'alprazolam) et du risque majeur d'abus de ce type de substances chez les sujets présentant des troubles de type borderline ou sociopathique.

Le traitement au long cours de l'agressivité dans les troubles de la personnalité nous paraît devoir relever en première intention d'une prescription de carbamazépine, de divalproex (associés éventuellement à un IRS à doses antidépressives) voire de lithium en cas d'inefficacité des molécules précédentes.
Concernant la clozapine, nous sommes plus réticents à l'utiliser dans cette indication compte tenu d'une part de la lourdeur de la surveillance hématologique à l'initiation d'un traitement (chez des patients peu concernés par le respect des règles...) et d'autre part de l'impossibilité de lui associer une phénothiazine telle que la cyaménazine, souvent nécessaire en raison des troubles anxieux associés, notamment dans l'état limite.

En cas d'échec de ces traitements relativement spécifiques, le recours aux neuroleptiques traditionnels, notamment la fluphénazine à faible dose (forme estherifiée, de 25 à 50 mg par mois) reste un traitement de choix.

D. Autisme, troubles du développement

1. Clinique de l'agressivité

Les manifestations de violence sont typiquement impulsives, imprévisibles, parfois liées à une angoisse massive en rapport avec un changement minime de l'environnement qui sera passé inaperçu à l'équipe soignante. La verbalisation est impossible et l'agressivité souvent non dirigée, désordonnée.

2. Publications et schémas thérapeutiques

Dans le traitement de l'agressivité chez ces patients, nous n'avons retrouvé qu'une seule étude contrôlée en double aveugle, concernant la rispéridone et portant sur 31 sujets (Mac Dougle 185). Elle retrouve un taux de sujets répondeurs de 57% avec une diminution significative des scores au questionnaire d'évaluation des comportements d'automutilation.

La rispéridone a par ailleurs bénéficié d'une étude ouverte chez 11 patients, dont 7 ont présenté une amélioration marquée des symptômes cibles (Horrigan 195).
Les posologies recommandées varient en moyenne de 1 à 4 mg par jour et permettent une bonne tolérance neurologique.

Les IRS nous paraissent avoir leur place dans le traitement en première intention des troubles agressifs chez des patients autistes compte tenu de l'impulsivité et de la fréquence des troubles anxieux et pseudo obsessionnels associés. La sertraline s'est montrée efficace dans une étude ouverte chez 24 sur 42 patients autistes (Mac Dougle 369). Mentionnons aussi le citalopram qui s'est avéré significativement supérieur au placebo dans une étude en double aveugle chez des sujets psychotiques (Vartianen361). Ces molécules sont alors prescrites aux mêmes posologies que dans le traitement d'un épisode dépressif.

E. Retard mental

1. Clinique de l'agressivité

L'agressivité chez les patients présentant un retard mental est polymorphe. Les passages à l'acte peuvent survenir en réponse à une frustration, un changement produit dans l'environnement du sujet ou bien entrer dans le cadre de comportements pervers, favorisés par l'absence de culpabilité chez ce type de patients.

2. Publications et schémas thérapeutiques

Les quatre études en double aveugle que nous avons retrouvées obtiennent des résultats mitigés. La rispéridone (184) n'a donné des résultats significatifs que dans la deuxième phase « on » de cette étude, tandis que dans une étude ouverte elle donne des résultats contrastés, allant de l'amélioration marquée à l'aggravation spectaculaire.
La carbamazépine améliore 36% des 11 patients traités en aveugle, le lithium (280) 2 cas sur 8 sujets traités.
La buspirone a démontré son efficacité avec une diminution significative des scores OAS chez 4 des 6 patients dans une étude en double aveugle menée par Ratey (345), confirmée par plusieurs publications en ouvert, notamment celle de Ratey (341) et celle de Verhoeven (342).
En ouvert, ce sont le lithium et le propranolol qui ont été le plus étudiés avec des publications portant respectivement sur 97 et 81 patients aux résultats positifs.
Le divalproex enfin, a bénéficié d'une étude rétrospective positive portant sur 28 patients.

Les difficultés de prise en charge des patients présentant un retard mental obligent souvent à des polythérapies plus ou moins hasardeuses. Idéalement, un traitement spécifique reposerait sur une monothérapie à partir d'une des 6 molécules précitées, préférentiellement la carbamazépine, le divalproex, le lithium ou la buspirone. L'innocuité de cette dernière molécule permet qu'on l'associe facilement aux thérapeutiques précédentes ou aux neuroleptiques classiques, qui restent souvent, malgré leur absence totale de spécificité le dernier recours en cas de comportements violents chez ces patients.
En dernier recours, le propranolol ou mieux un β-bloquant cardiosélectif du type du nadolol ou du métoprolol pourra être tenté.

F. Pathologie cérébrale organique (hors démence sénile)

1. Clinique de l'agressivité

La symptomatologie varie selon la localisation de la lésion. Les atteintes frontales ou temporales sont particulièrement susceptibles de provoquer des accès soudains de violence, immotivés, rentrant parfois dans le cadre du Trouble Explosif Intermittent.

Dans le cas d'une atteinte frontale bilatérale, les troubles du comportement social et l'agressivité sont parfaitement compatibles avec une intelligence normale, voire supérieure. Il conviendra alors pour orienter le diagnostic, de rechercher des troubles de la motricité complexe, de la fluence verbale, dans la résolution de problèmes arithmétiques banals alors que les opérations de base sont conservées...Tous les tests mesurant les capacités de planification sont alors discriminants (33). Les patients porteurs d'une tumeur temporale rhinencéphalique présentent, associés à la colère et l'irritabilité, une aphasie amnésique, une inattention verbale et des troubles végétatifs (notamment une hypertension artérielle).

2. Publications et schémas thérapeutiques

Chez les sujets épileptiques, il convient tout d'abord d'éliminer une étiologie iatrogène, notamment en cas de traitement par la gabapentine ou le vigabatrin (440). Nous avons retrouvé 4 études en double aveugle portant sur le traitement de l'agressivité de patients atteints d'un trouble cérébral organique.

Sous tiapride, l'étude d'Ohtomo, en 1989 porte sur 324 patients et retrouve une diminution statistiquement significative des comportements violents.

Avec la carbamazépine, Foster (243) conclut à une diminution significative des scores OAS dans le groupe traité, sur un total de 9 patients présentant un syndrome frontal.

Le propranolol et le pindolol ont tous deux été étudiés par Greendyke (378,386). La première publication porte sur 10 patients dont 5 ont montré une amélioration marquée sous traitement et 2 une amélioration modérée. Sous pindolol, l'auteur retrouve une diminution significative des scores d'hostilité. Pour certains auteurs, les β-bloquants sont le traitement de choix de ce type de troubles (441).

Le valproate a bénéficié de 3 publications positives, chacune d'un petit nombre de cas.

Compte tenu de l'association fréquente d'une épilepsie aux lésions cérébrales post traumatique, il nous paraît légitime dans ce cas d'avoir recours à la carbamazépine ou au divalproex. Pour cette même raison, le lithium ou la clozapine nous semblent devoir être évités. En l'absence d'épilepsie, les thymorégulateurs pourront être prescrits en association avec le tiapride.

G. Toxicomanies

1. Clinique de l'agressivité

Les manifestations cliniques de violence dans le cas d'une toxicomanie ne sont pas spécifiques. Elles peuvent se manifester comme dans la psychopathie, de manière impulsive, en réponse à une frustration, alors favorisée par la désinhibition produite par les benzodiazépines ou comme dans la psychose, en réponse à des phénomènes hallucinatoires ou délirants sous l'emprise de produits hallucinogènes, de cocaïne ou de doses massives de haschich...

2. Publications et schémas thérapeutiques

Il existe peu de publications concernant le traitement de l'agressivité chez les patients toxicomanes. Il s'agit d'un problème complexe car la prise de toxiques modifie souvent une authentique pathologie psychiatrique, rendant difficiles diagnostic et chimiothérapie.

Nous n'avons retrouvé qu'une seule étude, menée en ouvert avec la fluoxétine, consacrée entièrement à l'évaluation d'une population de toxicomanes traités par naltrexone. Les résultats sont en faveur d'une diminution de l'impulsivité mais non de l'agressivité.

Dans le cas particulier de l'agressivité induite par une consommation importante et régulière de cocaïne, en raison de la possible responsabilité d'un phénomène de « kindling », la carbamazépine est le traitement de première intention recommandé par différents auteurs (442).

En l'absence de publications, Lavine (443) conseille les molécules citées pour la prise en charge des patients agressifs présentant un trouble de personnalité (carbamazépine, divalproex, lithium, IRS voire β-bloquants) auxquelles il ajoute les benzodiazépines et la buspirone. Nous déconseillerons cependant l'usage des benzodiazépines au long cours pour les raisons citées plus haut. La buspirone, elle peut être prescrite mais son utilisation ne se conçoit qu'en association en raison de l'absence de publications démontrant son efficacité à ce jour. Il ne nous paraît en effet pas légitime d'avoir recours en monothérapie à un traitement qui n'a jamais été validé alors que d'autres, même si leur valeur positive est inconstante et/ou faible ont bénéficié de publications.
Le choix d'une molécule ou d'une autre se fera ensuite en fonction de la comorbidité, des antécédents du patient (hépatiques notamment) et du risque d'association toxique ultérieure.

H. Cas particulier des âges extrêmes de la vie

1. Clinique de l'agressivité

Chez l'enfant aussi bien que chez le sujet âgé dément, les difficultés à communiquer peuvent se traduire par des manifestations de violence incomprises par l'observateur, en rapport avec une angoisse massive, une douleur physique ou morale plus qu'une volonté d'agressivité (444).
Dans le cas du patient dément, il est tout d'abord important d'éliminer un diagnostic de dépression associé, pourvoyeur de symptômes d'irritation et d'agressivité et relevant d'un traitement étiologique, pouvant simultanément être efficace sur l'agitation et l'agressivité. Les troubles du comportement, fréquents avec la majoration de la détérioration cognitive, peuvent être liés à la perte de contrôle des conduites instinctuelles, à des idées de persécution, à une angoisse devant une personne non reconnue comme proche. Signalons enfin que certains traitements (lors de surdosage ou de sevrage intempestifs) sont susceptibles de provoquer des troubles du comportement agressifs, notamment les anxiolytiques, les opiacés, les anticholinergiques et les corticoïdes (445).

2. Publications et schémas thérapeutiques

a. Chez l'enfant (446,447,448)

La molécule la plus étudiée est le lithium avec 4 études en double aveugle contre neuroleptique ou contre placebo pour les deux plus récentes. L'étude de Campbell (310) datant de 1995 porte sur 50 sujets de 5 à 12 ans et celle de Malone (312) de 2000 porte sur 40 enfants de 10 à 17 ans. Toutes deux concluent à une efficacité statistiquement significative du lithium dans le traitement des troubles agressifs de l'enfant présentant un diagnostic de trouble des conduites.
Malgré ces résultats très positifs, le lithium ne nous semble pas être à utiliser en première intention chez l'enfant en raison de ses effets indésirables potentiellement graves et de la nécessité d'une prise à heure fixe ainsi que de la surveillance des taux sériques. Il est à noter que dans les études en double aveugle contre halopéridol ou chlorpromazine, il se révèle cependant mieux toléré que ces neuroleptiques (Campbell 129,132) qui nous paraissent donc aussi à éviter malgré nombre de publications qui les conseillent encore.

La rispéridone a bénéficié d'une étude en double aveugle chez 20 patients de 5 à 15 ans dont les résultats sont contradictoires en fonction de l'échelle d'évaluation utilisée. Ces résultats mériteraient donc d'être confirmés.

Le valproate a montré son efficacité lors d'une étude ouverte chez des patients présentant un trouble bipolaire.

La carbamazépine a donné des résultats contradictoires dans deux études ouvertes chez des enfants présentant un trouble des conduites (205,224).

Les β-bloquants ont aussi donné des résultats positifs lors d'études ouvertes dans le trouble cérébral organique pour le propranolol et dans un cas de retard mental sévère pour le métoprolol.

Les molécules qu'il nous semble le plus logique de prescrire en première intention chez l'enfant en raison de leur relative innocuité ne sont donc pas forcément celles qui ont bénéficié du plus grand nombre d'études :
Chez les enfants psychotiques, on peut avoir recours à la rispéridone à des posologies de 0.5 à 4 mg par jour. Pour ces sujets, nous pouvons regretter que l'olanzapine n'ait pas été étudiée chez des patients de moins de 18 ans. Rappelons que le tiapride est très bien toléré et qu'il peut être prescrit en gouttes dès l'âge de 3 ans ainsi que la cyaménazine.

Dans le cas de troubles des conduites, avant d'aborder les possibilités pharmacologiques, mentionnons deux publications inhabituelles. Sanchez (448) s'intéresse à l'efficacité significative d'un traitement par placebo chez 10 enfants sur 25 présentant des troubles des conduites. Reprenant les données d'une étude alors non publiée de Campbell, elle retrouve chez ces enfants répondeurs au placebo un environnement familial violent statistiquement plus fréquent. Malone (450), lui, propose de différencier les sujets répondant indifféremment au lithium ou au placebo de ceux « non répondeurs » aux deux traitements grâce à une classification de leur agressivité, prédatrice ou affective (451). Il retrouve un indice « agressivité prédatrice – agressivité affective » significativement plus bas chez les sujets répondant au lithium ou au placebo. L'agressivité prédatrice tend par ailleurs à être plus élevée chez les enfants ne répondant ni au lithium ni au placebo.
En conclusion, il paraît important chez l'enfant présentant des troubles des conduites de n'avoir recours à la chimiothérapie qu'après échec d'une prise en charge psychosociale. On pourra alors avoir recours au valpromide ou à la carbamazépine. Chez les enfants épileptiques, il conviendra par ailleurs de s'assurer qu'il ne reçoivent pas de gabapentine pour laquelle plusieurs auteurs rapportent un effet facilitant sur l'agressivité (421,422,423).

b. Chez le sujet dément

Nous ne reviendrons pas sur le détail des études publiées dans cette indication car elles sont beaucoup trop nombreuses. Les molécules les plus étudiées sont respectivement le tiapride (4 études en double aveugle sur un total de 15 publications), la carbamazépine (2 études en double aveugle sur 10 publications), la rispéridone (2 études en double aveugle sur 7) et le divalproex (4 publications).
Par ordre décroissant de tolérance et de faible risque d'interaction médicamenteuse, l'ordre se modifie et devient : tiapride, divalproex, carbamazépine et rispéridone.
Le tiapride n'a en effet pas de contre indications et peu d'effets indésirables rapportés (452). Depuis 2001, il est déconseillé en association avec les traitements susceptibles d'induire des troubles du rythme. Il est utilisé à des posologies de 100 à 400 mg par jour, soit 20 à 80 gouttes par jour.

Le divalproex est contre indiqué en cas d'antécédent d'hépatopathie et nécessite des précautions d'emploi en raison de son caractère d'inhibiteur enzymatique et du risque de surdosage des traitements associés. Il est utilisé à des posologies de 500 à 1500 mg par jour. Une surveillance régulière des plaquettes, des enzymes hépatiques et des taux sériques est préconisée.*
La carbamazépine présente un grand nombre d'interactions médicamenteuses et nécessite un réajustement des traitements associés en raison de son caractère activateur enzymatique. elle est prescrite à des posologies variant de 200 à 600 mg par jour. Une surveillance des leucocytes, des enzymes hépatiques et des taux sériques est préconisée.

La rispéridone enfin entraîne des symptômes pyramidaux, des phénomènes de sédation voire de confusion et surtout le risque d'hypotension orthostatique la rend difficilement maniable chez le sujet âgé. Elle possède les mêmes restrictions d'association que le tiapride. Elle est prescrite à des posologies variant de 0.5 à 1.5 mg par jour.
Malgré le peu de recul dont on dispose avec cette nouvelle molécule, l'olanzapine bénéficie déjà d'une étude en double aveugle dont les résultats sont en faveur d'une efficacité significative sur les symptômes d'agitation et d'agressivité.

Signalons pour mémoire une étude ouverte avec le citalopram dont les résultats positifs mériteraient d'être confirmés par des essais en double aveugle. Chez les sujets atteints de maladie d'Alzheimer, certains troubles du comportement pourraient être dus à un déficit de la transmission sérotoninergique, ce qui concorderait avec l'efficacité possible des IRS.

CONCLUSION

Les résultats de ce travail sont à la hauteur des objectifs proposés dans son introduction, c'est-à-dire modestes. Le traitement idéal des troubles du comportement agressifs devrait répondre aux six critères énoncés par Buckley (453), donc avoir :

Un effet anti-agressif sélectif

Une efficacité quels que soient la pathologie et le patient

Une disponibilité : per os (comprimés et soluté) et en IM (formes normale et retard)

Un délai d'action court

Une faible toxicité

Et peu d'interactions médicamenteuses.

Ce traitement n'existe pas. Pour diverses raisons.

Premièrement, la difficulté d'avoir un effet sélectif peut reposer sur trois causes.
Le mécanisme neurophysiologique de déclenchement des comportements violents est d'une part mal connu, d'autre part n'est certainement pas univoque.
Les molécules proposées ne sont pas pures du point de vue de leurs récepteurs cibles.
Enfin, plus difficilement contrôlable, chaque traitement entraîne une adaptation de l'organisme qui le reçoit, provoquant notamment des modifications d'expression de ses récepteurs cibles. Ainsi, les données obtenues in vitro ne sont pas forcément confirmées par les résultats in vivo.

Deuxièmement, le caractère transnosographique des comportements violents rend illusoire la découverte d'un traitement symptomatique pur. L'agressivité peut correspondre à divers mécanismes déclencheurs sous-tendus par différentes pathologies et on ne peut nier l'intérêt d'une approche pharmacologique étiologique. Cette chimiothérapie serait alors le contraire d'une panacée.

Enfin, la molécule aux propriétés pharmacologiques citées par Buckley reste un idéal à atteindre.

Pour conclure, ce travail peut fournir des indications quant au traitement des troubles du comportement agressifs. Ces propositions restent subjectives, en fonction des données publiées

de la littérature. En l'absence d'autorisation de mise sur le marché dans cette indication pour la plupart des molécules citées, leur prescription restera à apprécier en fonction du rapport bénéfice risque supposé. Ceci devra être évalué au cas par cas par le prescripteur.

Il nous reste à souhaiter dans l'avenir que des études rigoureuses en double aveugle puissent être effectuées avec les nouvelles molécules ou même de plus anciennes dont les résultats aux études ouvertes sont positifs.



SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

ANNEXE

Echelles de mesures utilisées dans les études précitées

BPRS

En anglais : Brief Psychiatric Rating Scale (454)

Echelle générale de18 items côtés de 1 « absent » à 7 « extrêmement important », avec 2= très peu, 3= peu, 4= moyen, 5= assez important et 6= important.

1.Préoccupations somatiques

2.Anxiété

3.Retrait affectif

4.Désorganisation conceptuelle

5.Sentiments de culpabilité

6.Tension

7.Maniérisme et attitude inhabituelle

8.Mégalomanie

9.Tendances dépressives

10.Hostilité

11.Méfiance

12.Comportement hallucinatoire

13.Ralentissement moteur

14.Non-coopération

15.Pensées inhabituelles

16.Emoussement affectif

17.Excitation

18.Désorientation

OAS

En anglais : Overt Aggression Scale (454)

Agressivité verbale côtée de 1 à 4 :

1. Fait beaucoup de bruit, cris de colère.
2. Lance des insultes personnelles de petite portée, par exemple : « vous êtes stupides ».
3. Parle vulgairement ; dans sa colère utilise un langage grossier ; fait des menaces modérées envers les autres ou lui-même.
4. Fait clairement des menaces de violence envers les autres ou lui-même (par exemple « je vais te tuer » ou demande à être aidé pour se contrôler.

Agression physique envers les objets côtée de 2 à 5 :

2. Claque les portes, disperse ses vêtements, fait du désordre.
3. Jette des objets par terre, donne des coups de pied dans les meubles sans les casser, abîme les murs.
4. Casse des objets, fracasse des fenêtres.
5. Met le feu, jette des objets de façon dangereuse.

Agression physique envers soi-même côtée de 3 à 6 :

3. Se pique ou s'arrache la peau, se frappe, s'arrache les cheveux (sans s'infliger de lésions, ou sinon des lésions bénignes).
4. Se heurte violemment la tête, frappe du poing les objets, se jette par terre ou sur les objets (se fait mal, mais les lésions sont bénignes).
5. Petites coupures ou ecchymoses ou brûlures (lésions modérées).
6. Se mutile, se faitt de larges entailles, se mord jusqu'au sang, lésion(s) interne(s), fracture(s), se casse les dents, perte de connaissance (lésions graves).

Agression physique envers autrui côtée de 3 à 6 :

3. Fait des gestes menaçants, tourne autour des gens, s'agrippe aux vêtements d'autrui.
4. Frappe, donne des coups de pied, pousse, tire les cheveux d'autrui (sans causer de lésions).
5. Attaque les autres en causant des lésions minimes ou modérées (ecchymoses, foulures, contusions).
6. Attaque les autres en causant des lésions graves (fractures, déchirue=res profondes, lésions internes).

Intervention

1. Aucune
2. Parler au patient
3. Observer de près le patient
4. Maîtriser le patient
5. Traitement immédiat par la bouche
6. Traitement immédiat par injection
7. Isolement sans enfermement
8. Enfermement
9. Usage de sangles ou d'une camisole
10. Blessure nécessitant un traitement médical immédiat pour le patient
11. Blessure nécessitant un traitement immédiat pour une autre personne

BEHAV-AD

Echelle de mesure de l'agressivité comprenant 4 items cotés de 0 à 3 (183).

Agressivité verbale : Absente
Présente (comprenant un langage inapproprié ou injurieux)
Présente avec de la colère
Présente avec de la colère, clairement dirigée contre d'autres personnes

Agressivité physique et/ou violence : Absente
Comportement menaçant
Violence physique
Violence physique accompagnée de véhémence

Agitation (autre que ci-dessus) : Absente
Présente
Présente avec participation émotionnelle
Présente avec participation physique

SDAS

En anglais : Social Dysfunction and Aggression Scale (454)

Irritabilité

0. Contrôle normal des réactions, de l'attention.

1. Impatience minime ou douteuse, et/ou légère difficulté de contrôler ses réactions.

2. Modérément impatient et irrité ; quelques difficultés à contrôler ses réactions.

3. Nettement impatient, se sent facilement provoqué ; mauvais contrôle des réactions.

4. Impatience très importante et irritabilité, pas de contrôle sur les réactions, se sent constamment provoqué.

Négativisme

0. Absent.

1. Opposition minime , verbalisée ou non, lorsqu'une discipline est requise.

2. Ne veut pas coopérer, mais peut se contrôler lorsqu'on lui demande de se conformer aux règles.

3. Combat évident mais encore modéré contre autorité ; est parfois indiscipliné.

4. Est en opposition de façon sévère et ouverte contre les règles de la vie en société, totaleùent non coopérant.

Humeur dysphorique

0. Absente

1. Minime ou douteuse.

2. Le patient a manifesté une légère humeur de mécontentement associée à des signes de tension et de grogne.

3. Le patient a donné l'impression d'être modérément sombre, tendu, grognon, avec des signes de colère envers lui-même et autrui.

4. Le patient a donné l'impression d'être extrêmement sombre et tendu, avec des signes évidents de colère intense.

Agitation

0. Absente

1. Tension minime ou douteuse et quelques difficultés pour se détendre, mais sans agitation psychomotrice associée.

2. Tension légère et incapacité de se détendre, avec un peu d'agitation psychomotrice associée.

3. Tension modérée, incapacité évidente à se détendre et nette agitation psychomotrice.

4. Tension sévère, incapacité marquée à se détendre avec une agitation psychomotrice intense.

Anxiété somatique

0. Absente

1. Signes somatiques minimes ou douteux d'anxiété.

2. Légers signes somatiques d'anxiété.

3. Signes somatiques d'anxiété d'intensité modérée.

4. Signes somatiques d'anxiété d'intensité sévère.

Perturbation des conduites sociales

0. Absente

1. Minime ou douteuse.

2. Le patient a eu, de façon occasionnelle, des actes provocateurs sans gravité.

3. Le patient a eu, de façon répétée, des actes provocateurs de gravité modérée.

4. Le patient a eu, de façon constante, des actes provocateurs de gravité importante.

Agression verbale non orientée

0. Absente

1. Agressivité verbale douteuse ou très minime, mais seulement implicite.

2. Agressivité verbale de faible intensité, présente de façon explicite mais seulement par intermittence.

3. Agressivité verbale d'intensité modérée, le patient pouvant parfois vociférer, par exemple, en clamant que « tout est mauvais », ou crier avec colère.

4. Agressivité générale marquée, avec parfois des hurlements, pouvant inclure malédiction et jurons.

Agression verbale orientée

0. Absente

1. Agressivité douteuse ou minime envers des individus définis.

2. Agressivité modérée se manifestant clairement dans la façon de parler, bien que les contenus agressifs ne soient présents que par intermittence.

3. Agressivité plus constante, parfois avec des vociférations : par exemple, le fait d'insulter personnellement les gens.

4. Agressivité marquée et parfois avec des hurlements : par exemple, le fait de proférer des insultes graves ou de souhaiter du mal aux gens.

Violence physique envers des objets

0. Absente

1. Minime ou douteuse (gestes de menace).

2. Episode unique au cours duquel le patient a jeté ou brisé des objets.

3. Episodes répétés au cours desquels le patient a jeté ou brisé des objets ordinaires ou claqué des portes.

4. Le patient a détruit des objets volumineux ou de valeur comme un poste de télévision, des fenêtres ou des meubles.

Violence physique envers le personnel

0. Absente

1. Minime ou douteuse (gestes de menace).

2. Le patient a lancé des coups de poing ou des coups de pied vers un membre du personnel, mais sans le toucher.

3. Le patient a donné des coups de poing ou des coups de pied ou a voulu étrangler un membre du personnel. Pas de blessure grave.

4. Le patient a agressé de façon dangereuse une personne appartenant au personnel.

Violence physique envers d'autres personnes que des membres du personnel (hors de l'équipe)

0. Absente

1. Minime ou douteuse (gestes de menace).

2. Le patient a lancé des coups de poing ou des coups de pied à l'adresse d'une personne n'appartenant pas au personnel, sans la toucher.

3. Le patient a donné des coups de poing ou des coups de pied ou a voulu étrangler une personne extérieure au personnel. Pas de blessure grave.

4. Le patient a agressé de façon dangereuse une personne n'appartenant pas au personnel.

Automutilation

0. Absente

1. Minime ou douteuse

2. Présente une intensité légère.

3. Présente une intensité modérée.

4. Présente une intensité sévère.

Quête ou demande d'attention

0. Absente

1. Attire plus l'attention qu'en moyenne, de façon minime ou douteuse.

2. Comportement de quête et de demande d'attention, d'intensité légère.

3. Comportement de quête et de demande d'attention, d'intensité modérée, qui rend le patient difficile à supporter.

4. Comportement de quête et de d'exigence d'attention, d'intensité sévère, qui rend le patient impossible à supporter dans la vie quotidienne.

Retrait social

0. Relations sociales normales.

1. Minime diminution des relations sociales.

2. Le patient participe à des relations sociales après quelques hésitations.

3. Bien que présent dans des groupes, le patient évite les contacts avec autrui et reste tout seul.

4. Le patient s'isole de façon évidente, évite activement tout contact social.

Comportement d'addiction

0. Absente

1. Minime ou peut être présent, d'observation difficile.

2. Quelques difficultés à contrôler des tendances impulsives, dans un domaine donné.

3. Mauvais contrôle sur les tendances impulsives dans un domaine donné, causant des problèmes sociaux et médicaux.

4. Manque de contrôle total sur les tendances impulsives dans un domaine donné, ou mauvais contrôle sur plusieurs tendances impulsives dont la sévérité se situe aux niveaux 2 ou 3, entraînant un risque réel pour le patient.

5. Si le patient peut s'exprimer normalement :

Méfiance

0. Absente

1. Méfiance minime ou douteuse

2. Degré de méfiance léger. Exprime un sentiment vague et général que toutes les choses ne sont pas comme elles devraient être.

3. Degré de méfiance modéré. Sent plus nettement et exprime ouvertement que « quelque chose se passe » ou que quelqu'un a de maus=vaises intentions vis-à-vis de lui.

4. Degré de méfiance important. N'est pas convaincu par les tentatives de réassurance. Exprime le sentiment que le psychiatre est impliqué dans le processus de malveillance à son égard.

Et cinq autre items moins directement en rapport avec l' agressivité :

Anxiété psychique

Humeur dépressive

Impulsions suicidaires

Dégoût de soi-même

Hypochondrie

GAF

En anglais : Global Assessment of Functioning Scale (454)
Elle permet une appréciation globale du sujet sans items individualisés, sur une échelle allant de 1 à 90 :
<90 Symptômes absents ou minimes, fonctionnement satisfaisant dans tous les domaines, intéressé et impliqué dans une grande variété d'activités, socialement efficace, en général satisfait de la vie, pas plus de problèmes ou de préoccupations que les soucis de tous les jours

<80 Si des symptômes sont présents, ils sont transitoires et il s'agit de réactions prévisibles à des facteurs de stress ; pas plus qu'un handicap léger du fonctionnement social, professionnel ou scolaire

<70 Quelques symptômes légers OU une certaine difficulté dans le fonctionnement social , professionnel ou scolaire mais fonctionne assez bien de façon générale et entretient plusieurs relations interpersonnelles positives

<60 Symptômes d'intensité moyenne OU difficultés d'intensité moyenne dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire

<50 Symptômes importants OU handicap important dans le fonctionnement social, professionnel ou scolaire

<40 Existence d'une certaine altération du sens de la réalité ou de la communication OU handicap majeur dans plusieurs domaines, par exemple le travail, l'école, les relations familiales, le jugement, la pensée ou l'humeur

<30 Le comportement est notablement influencé par des idées délirantes ou des hallucinations OU trouble grave de la communication ou du jugement

<20 Existence d'un certain danger d'auto ou d'hétéro agression OU incapacité temporaire à maintenir une hygiène corporelle minimum OU altération massive de la communication

10 à 1 Danger persistant d'hétéro agression grave OU incapacité durable à maintenir une hygiène corporelle minimum OU geste suicidaire avec attente précise de la mort

PANSS

En anglais : Positive and Negative Symptoms Scale (454)

Echelle générale de 16 items côtés de 1 (absence) à 7 (extrême)

Echelle positive	Echelle négative
1. Idées délirantes	1.Emoussement de l'expression des émotions
2. Désorganisation conceptuelle	2.Retrait affectif
3. Activité hallucinatoire	3.Mauvais contact
4. Excitation	4.Repli social passif/apathique
5. Idées de grandeur	5.Difficultés d'abstraction
6. Méfiance/persécution	6.Absence de spontanéité et de fluidité dans la conversation
7. Hostilité	7.Pensée stéréotypée

Echelle psychopathologique générale

1.Préoccupations somatiques

2. Anxiété

3. Sentiment de culpabilité

4. Tension

5. Maniérisme et troubles de la posture

6. Dépression

7.Ralentissement psychomoteur

8.Manque de coopération

9.Contenu inhabituel de la pensée

10.Désorientation

11.Manque d'attention

12.Manque de jugement et de prise de conscience de la maladie

13.Trouble de la volition

14.Mauvais contrôle pulsionnel

15.Préoccupations excessives de soi (tendances autistiques)

16.Evitement social actif

NOSIE

En anglais : Nurses' Observation Scale for Inpatient Evaluation (454)

Echelle générale de 30 items destinés à l'appréciation clinique par les infirmiers sur les 3 derniers jours. Chaque item est côté de 0 (Absent) à 4 (Toujours).

En points, les items marqués d'un * sont inversés, c'est-à-dire que 0=4 points et 4=0 points.

1*.Est négligé

2*.Est impatient

3*Pleure

4.Montre de l'intérêt pour ce qui se passe autour de lui

5*.Reste assis à moins qu'on ne l'entraîne à une activité

6*.Se met en colère ou se fâche facilement

7*.Entend des choses qui n'existent pas

8.Prend soin de ses vêtements

9.Essaye d'être amical avec les autres

10*.Est facilement contrarié si quelque chose ne lui convient pas

11*.Refuse de faire les choses banales qu'on attend de lui

12*.Est irritable et grognon

13*.A des difficultés de mémoire

14*.Refuse de parler

15.Rit ou sourit aux commentaires ou aux événements amusants

16*.Mange de façon malpropre

17.Entame la conversation avec les autres

18*.Dit qu'il a le cafard ou se sent déprimé

19.Parle des choses qui l'intéressent

20*.Voit des choses qui n'existent pas

21*.Doit se faire rappeler ce qu'il a à effectuer

22*.Dort, à moins qu'on ne l'entraîne à une activité

23*.Dit qu'il n'est bon à rien

24*.On doit lui dire de suivre la routine hospitalière

25*.A du mal à terminer de lui-même les tâches, même simples

26*.Se parle, murmure ou marmonne tout seul

27*.Est lent dans ses mouvements ou sans énergie

28*.Ricane ou sourit tout seul sans raison apparente

29*.S'emporte facilement

30.Est propre de sa personne

ECHELLE DE SIMPSON ANGUS

Echelle d'effets secondaires extra-pyramidaux en 10 items côtés de 0 -Normal- à 4 –intensité maximum- (454)

1.Démarche
2.Chute des bras
3.Mouvements passifs de l'épaule
4.Rigidité
5.Maintien des attitudes ou rigidité du poignet
6.Mouvement pendulaire de la jambe
7.Chute de la tête
8.Réflexe naso-palpébral
9.Tremblement
10.Salivation

CGI

En anglais : Clinical Global Impressions (454)

1. Gravité de la maladie

0 Non évalué
1 Normal, pas du tout malade
2 A la limite
3 Légérement malade
4 Modérément malade
5 Manifestement malade
6 Gravement malade
7 Parmi les patients les plus malades

2. Amélioration globale

0 Non évalué
1 Très fortement amélioré
2 Fortement amélioré
3 Légèrement amélioré
4 Pas de cha,gement
5 Légèrement aggravé
6 Fortement aggravé
7 Très fortement aggravé

3. Effet thérapeutique

	Effets secondaires			
	Aucun	N'interfèrent pas significativement avec le fonctionnement du patient	Interfèrent significativement avec le fonctionnement du patient	Dépassent l'effet thérapeutique
Important	1	2	3	4
Modéré	5	6	7	8
Minime	9	10	11	12
Nul ou aggravation	13	14	15	16

CPRS

En anglais : Comprehensive Psychopathological Rating Scale (454)

Echelle générale d'évaluation à partir des symptômes exprimés (40 items) et des symptômes observés (26 items) côtés de 0 (état basal, « Sujet normal ») à 6 (symptôme permanent).

Symptômes exprimés par le patient :

1.Tristesse exprimée
2.Exaltation euphorique de l'humeur
3.Tension intérieure
4.Sentiments hostiles
5.Incapacité à ressentir
6.Pensées pessimistes
7.Idées de suicide
8.Hypochondrie
9 .Inquiétude pour des « riens »
10.Pensées obsédantes
11.Phobies
12.Rituels
13.Indécision
14.Lassitude
15.Fatigabilité
16.Difficultés de concentration
17.Troubles de la mémoire
18.Réduction de l'appétit
19.Réduction du sommeil
20.Augmentation du sommeil
21.Diminution de l'intérêt sexuel
22.Augmentation de l'intérêt sexuel
23.Troubles neuro-végétatifs
24.Douleurs
25.Tension musculaire
26.Troubles sensori-moteurs
27.Déréalisation
28.Dépersonnalisation
29.Syndrome d'influence
30.Blocage et vol de la pensée
31.Idées de persécution
32.Idées de grandeur
33.Sentiment d'irréalité pré-délirants
34.Etats d'extase
35.Jalousie morbide
36.Autres idées délirantes
37.Echo et commentaire de la pensée et des actes
38.Autres hallucinations auditives
39.Hallucinations visuelles
40.Autres hallucinations

Symptômes observés :

41.Tristesse apparente
42.Exaltation euphorique de l'humeur
43.Hostilité
44.Labilité de l'humeur
45.Réactions émotionnelles inappropriées
46.Troubles neuro-végétatifs
47.Somnolence
48.Distractibilité
49.Retrait
50.Perplexité
51.Barrages
52.Désorientation
53.Logorrhée
54.Réduction du flux verbal
55.Troubles de l'élocution spécifiques
56.Fuite des idées
57.Incohérence du langage
58. Persévération
59. Hyperactivité
60. Lenteur du mouvement
61. Agitation
62.Mouvements involontaires
63.Tension musculaire
64.Maniérisme et troubles de la posture
65.Comportement hallucinatoire
66.Appréciation globale de l'état de santé
67.Fidélité présumée de la cotation,
de 0 (très faible) à 6 (très bonne)

L'item 4 « sentiments hostiles » se côte de la façon suivante :

0.Ne se met pas facilement en colère

1.

2.Se met facilement en colère. Exprime des sentiments hostiles qui sont aisément dissipés

3.

4.Répond aux provocations par une hostilité ou une colère disproportionnée

5.

6.Etat persistant de colère, de fureur, ou de haine intense, difficile ou impossible à contrôler

L'item 43 « hostilité » se côte de la façon suivante :

0.Pas d'hostilité patente

1.

2.Récriminateur, susceptible et irritable en réponse à une provocation. Regards irrités de temps en temps.

3.

4.Batailleur, querelleur, ayant des gestes agressifs, mais peut-être calmé

5.

6.Comportement menaçant ou véritable violence physique

Questionnaire de Conners pour les parents et enseignants

Ce questionnaire est destiné à évaluer les symptômes de l'enfant, selon leur fréquence (pas du tout, un petit peu, beaucoup ou énormément). Une table de pondération complexe permet d'établir des scores en fonction de l'âge et du sexe de l'enfant. (454)

Questionnaire des professeurs :

Agité, se tortille sur sa chaise
Fait des bruits incongrus quand il ne faut pas
On doit répondre immédiatement à sa demande
Fait le malin
Crises de colère et conduites imprévisibles
Trop sensible à la critique
Distrait ou attention fluctuante
Perturbe les autres enfants
Rêveur
Fait la moue et boude
Humeur changeant rapidement
et de façon marquée
Bagarreur
Attitude soumise face à l'autorité
Agité, toujours en train
d'aller à droite et à gauche
S'excite facilement, impulsif

Demande une attention excessive de l'enseignant
Semble mal accepté par le groupe
Se laisse mener par les autres enfants
Est mauvais joueur
Semble manquer de capacités à entraîner ou mener les autres
Difficultés à terminer ce qu'il a commencé
Puéril et immature
Nie ses erreurs ou accuse les autres
A des difficultés à s'entendre avec les autres enfants
Peu coopérant avec ses camarades
S'énerve facilement quand il doit faire un effort
Peu coopérant avec ses camarades de classe
Difficultés d'apprentissage

Questionnaire des parents :

Tripote ou ronge certaines choses
Insolent avec les grandes personnes
A du mal à se faire des amis et à les garder
Excitable, impulsif
Veut tout commander
Suce ou mâchonne (pouce, couverture)
Pleure facilement et souvent
Se sent attaqué, est sur la défensive
Rêvasse
A des difficultés d'apprentissage
Se tortille, ne tient pas en place
A peur (de nouvelles situations..)
Agité, a toujours besoin de faire quelque chose
Destructeur
Ment ou raconte des histoires qui ne sont pas vraies
Timide
S'attire plus d'ennuis que les enfants de son âge
Ne parle pas comme les autres enfants de son âge
Nie ses erreurs et accuse les autres
Querelleur
Fait la moue et boude
Prend des choses qui ne lui appartiennent pas
Est désobéissant ou obéit à contrecoeur
S'inquiète plus que les autres
Ne termine pas ce qu'il a commencé
Se sent facilement froissé

Brutalise ou intimide ses camarades
Ne peut pas s'arrêter lors d'une activité répétitive
Est cruel
Comportement immature, « bébé »
Problème d'attention
Maux de tête
Changements d'humeur rapides
N'obéit pas ou n'aime pas obéir aux règles ou aux interdits
Se bagarre constamment
Ne s'entend pas avec ses frères et sœurs
Se décourage facilement lorsqu'un effort est nécessaire
Dérange les autres enfants
Enfant foncièrement malheureux
Problème d'alimentation
Maux d'estomac
Problèmes de sommeil
Autres plaintes physiques et douleurs
Vomissements, nausées
Se sent « lésé » à la maison
Se vante, fanfaronne
Se laisse écraser, manipuler par les autres
Problème d'évacuation intestinale

IMPS

SCD-UHP - NANCY 1 ★ BIBLIOTHÈQUE ★ MÉDECINE ★

En anglais : Inpatient Multidimensional Psychiatric Scale (454)

Echelle de 89 items côtés de 0 (Pas du tout) à 8 (Extrêmement) répartis comme suit :

Hostilité : Items5,11,18,25,28,32,36,38

5. Exprime des sentiments d'hostilité, de malveillance ou d'aversion vis-à-vis d'autrui.

11. Exprime un sentiment de mépris, de dédain ou des sarcasmes vis-à-vis des autres considérés comme sans valeur ou en dessous de lui.

18. Manifeste par le ton de sa voix, sa conduite ou l'expression de son visage une attitude hostile, morose ou taciturne à l'égard des autres.

25. Se montre irritable, contrarié, vexant ou coléreux.

28. A tendance à blâmer, à critiquer ou tenir les autres, les objets ou les circonstances pour responsables de ses difficultés, de ses échecs ou de ses frustrations

32. Exprime des sentiments d'amertume et de rancune parce qu'il sent que les autres lui ont fait du tort, l'ont trompé ou dédaigné.

36. Se plaint, critique ou trouve à redire sur les gens et les conditions de vie à l'hôpital ou ailleurs.

38. Exprime des soupçons vis-à-vis des autres ou de leurs raisons d'agir.

Autres sous scores :

Excitation : Items7,9,12,17,20,26,37,40

Projection paranoïde : Items50,73,74,75,76,77,82

Expansivité grandiose : Items 15,67,78,79,83

Distorsion perceptive : Items 51,66,68,69,70,71,81

Culpabilité anxieuse : Items 14,21,24,27,29,31,43,46,47,48,80

Ralentissement et apathie : Items 1,8,13,16,19,22,23,30,33,41

Désorientation : Items 84,85,86,87,88,89

Troubles de la motricité : Items 6,10,52,53,54,57,58

Désorganisation conceptuelle : 2,3,4,55,56

Bibliographie

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

1 - LORENZ K.
L'agression.
Champs Flammarion 1996 285p.

2 - LORENZ K.
Les fondements de l'éthologie.
Champs Flammarion 1997 426p.

3 - LORENZ K.
Trois essais sur le comportement animal et humain.
Points Seuil 1994 240p.

4 - EIBL-EIBESFELDT I.
Ethologie. Biologie du comportement.
Naturalia et biologia 4° ed.1984 748p.

5 - MICHAUD Y.
La violence.
P.U.F collection Que sais-je? 5° édition 1999.

6 - BAUER A, RAUFER X.
Violences et insécurité urbaines.
P.U.F collection Que sais-je? 6° édition 2001.

7 - MUCHIELLI L.
Violences et insécurité.
La découverte 2001.

8 - HASTINGS JE, HAMBERGER KL.
Sociodemographic predictors of violence.
Psychiatr Clin North Am. 1997 Jun;20(2):323-35.

9 - KARLI P.
L'homme agressif.
O.Jacob 1996 470p.

10 - ASNIS GM, ET AL.
Violence and homicidal behaviors in psychiatric disorders.
Psychiatr Clin North Am. 1997 Jun;20(2):405-25.

11 - MENNINGER WW.
Management of the aggressive and dangerous patient.
Bull Menninger Clin. 1993 Spring;57(2):208-17.

12 - HOWELLS K, HOLLIN CR.
Clinical approaches to violence.
John Wiley & sons Chichester 1989.

13 - LENY J.F.
Behaviorisme.
Encyclopedia universalis version 6.0 2001.

14 - MOSER G.
L'agression.
P.U.F Que sais-je? n° 2349 125p.

15 - ELLENBERGER HF.
Histoire de la découverte de l'inconscient.
Fayard 1994 972p.

16 - ADLER A.
Der Aggressiontrieb im Leben und in der Neurose.
Fortschritte der Medizin 1908;19 577-84.

17 - ADLER A.
La connaissance de l'homme.
Petite Bib. Payot 1997; 250p.

18 - ADLER A.
Le tempérament nerveux.
Petite Bib. Payot 1992; 306p.

19 - FREUD S.
Trois essais sur la théorie sexuelle.
NRF 1995; 211p.

20 - FREUD S.
Le petit Hans in Cinq psychanalyses.
P.U.F 19° ed.1995; p193

21 - FREUD S.
Essais de psychanalyse.
Petite Bib. Payot 1995; p 41-116 / 219-74.

22 - FREUD S.
Le malaise dans la culture.
P.U.F 3°ed.1998; 93p.

23 - KLEIN M.
Essais de psychanalyse 1921-45.
Sciences de l'homme Payot 1996; p 211-28 /307-10.

24 - KLEIN M, RIVIERE J.
L'amour et la haine.
Petite Bib. Payot 1997; 157p.

25 - KLEIN M.
Envie et gratitude.
Tel Gallimard 1998; 230p.

26 - WINNICOTT DW.
Déprivation et délinquance.
Bibliothèque scientifique Payot 1994; 315p.

27 - WINNICOTT DW
La crainte de l'effondrement et autres situations cliniques.
NRF 2000; 373p.

28 - BERGERET J.
La violence fondamentale.
Dunod 1996 251p.

29 - BEAR D.
Neurological perspectives on aggressive behavior
J Neuropsychiatry Clin Neurosc.1991 Spring,3(2):S3-S8

30 - PIACENTE GJ.
Aggression.
Psychiatr Clin North Am. 1986 Jun;9(2):329-39.

31 - WEIGER WA, ET AL.
An approach to the neurology of aggression.
J Psychiatr Res. 1988;22(2):85-98.

32 - VITTE E, CHEVALIER J-M.
Neuroanatomie.
Medecine-Sciences.Flammarion; 1998:234p.

33 - BOTEZ MI, ET AL.
Neuropsychologie clinique et neurologie du comportement.
Masson, Presses de l'université de Montréal 2° ed 1996 682p.

34 - LABORIT H.
Agressivité biologique et adaptation.
Vie Med.1971 Dec;52(spec.4)59-62.

35 - OLIVIER B, ET AL.
Rodent models of aggressive behavior and serotonergic drugs.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1992;16(6):847-70.

36 - SOULAIRAC A. LAMBINET H.
Données biologiques et pharmacologiques sur les comportements agressifs.
Ann Med Psychol. 1984;142(4):542-55.

37 - COCCARO EF.
Central serotonin and impulsive aggression.
Br J Psychiatry Suppl. 1989 Dec;(8):52-62.

38 - FULLER RW.
The influence of fluoxetine on aggressive behavior.
Neuropsychopharmacology. 1996 Feb;14(2):77-81.

39 - SHEARD MH.
Clinical pharmacology of aggressive behavior.
Clin Neuropharmacol. 1984;7(3):173-83.

40 - MICZEK KA, ET AL.
Neurobiological mechanisms controlling aggression; preclinical developments for pharmacotherapeutic interventions.
Neurosc Biobehav Rev. 1994;18(1):97-110.

41 - GARZA-TREVINO ES.
Neurobiological factors in aggressive behavior.
Hosp Community Psychiatry. 1994 Jul;45(7):690-9.

42 - EICHELMAN B.
Neurochemical psychopharmacologic aspects of aggressive behavior
Annu Rev Med.1990 41:149-58.

43 - AMARGER P.
Approches neurophysiologique, neurochimique et neuropharmacologique de l'agressivité.
Thèse Aix-marseille 1985.

44 - DENT R.
Endocrine correlates of aggression.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1983;7(4-6):525-28.

45 - EICHELMAN B.
Aggressive behavior: from laboratory to clinic. Quo vadit?
Arch Gen Psychiatry. 1992 Jun;49(6):488-92.

46 - KARLI P.
La notion d'"agressivité": le point de vue d'un neurobiologiste.
Psychol Med. 1992;24(12):1271-5.

47 - SCARPA A, ET AL.
Psychophysiology of anger and violent behavior.
Psychiatr Clin North Am. 1997 Jun;20(2):375-94.

48 - ADAMEC RE ET CI.
Limbic control of aggression in the cat.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1983;7(4-6):505-12..

49 - TREIMAN DM.
Psychobiology of ictal aggression.
Adv Neurol. 1991;55:341-56.

50 - GREGG TR, SIEGEL A.
Brain structures and neurotransmitters regulating aggression in cats: implications for human aggression.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2001;25:91-140.

51 - PRASAD V, SHEARD MH
Time course of chronic desipramine on shock-elicited fighting in rats.
Agressologie. 1983 Jan;24(1):15-7.

52 - DUBINSKY B, ET AL.
Effects of (-) 9 -trans-tetrahydrocannabinol and its selectivity in several models of aggressive behavior.
Pharmacology. 1973;9(4):204-16.

53 - OLIVIER B, ET AL.
Serotonin receptors and animal models of aggressive behavior.
Pharmacopsychiatry. 1995 Oct;28 Suppl 2:80-90.

54 - MEUNIER JM, SHVALOFF A.
Techniques en neurosciences
Masson Abrégés 2° ed 1996 267p.

55 - NETTER P, ET AL.
Experimental models for aggression and inventories for the assessment of aggressive and autoaggressive behavior.
Pharmacopsychiatry. 1995 Oct;28 Suppl 2:58-63.

56 - RAMIREZ J.M.
Animal models in the research of human aggression.
Aggression and violent behavior 2000; 5(3):281-90.

57 - MANDEL P, KEMPF E, HAUG M, SIMLER S, ET AL.
Rôle de la neurotransmission inhibitrice dans certaines formes de conduites agressives.
Bull Acad Nat Méd 1984;168(1-2):31-9.

58 - EVENDEN J.
Impulsivity: a discussion of clinical and experimental findings.
J Psychopharmacol (Oxf). 1999;13(2):180-92.

59 - THIÉBOT MH, ET AL.
Contribution des études comportementales à l'évaluation des médicaments antidépresseurs.
Br J Psychiatry. 1992 (suppl.15);160:45-52.

60 - EICHELMAN B, HARTWIG AC
Biological correlates of aggression
Ann N Y Acad Sci. 1996 Sep 20;794:78-81.

61 - EVENDEN JL.
Varieties of impulsivity.
Psychopharmacology (Berl). 1999 Oct;146(4):348-61.

62 - SANCHEZ C.
Interaction studies of 5-HT1A receptor antagonists and selective 5-HT reuptake inhibitors in isolated aggressive mice.
Eur J Pharmacol. 1997 Sep 10;334(2-3):127-32.

63 - SENAULT B.
Intraspecific aggressive behavior induced by apomorphine in the rat.
Psychopharmacologia. 1970;18(3):271-87.

64 - SANCHEZ C, ET AL.
Isolation-induced aggression in mice: effects of 5-hydroxytryptamine uptake inhibitors and involvement of postsynaptic 5-HT1A receptors.
Eur J Pharmacol. 1994 Nov 3;264(3):241-7.

65 - BILSKER D.
From evidence to conclusions in psychiatric research.
Can J Psychiatry. 1996 May;41(4):227-32.

66 - RUMMANS TA, ET AL.
Pharmacologic efficacy in neuropsychiatry. A review of placebo-controlled treatment trials.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1999 May;11:176-189.

67 - FAVA M.
Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression.
Psychiatr Clin North Am. 1997 Jun;20(2):427-51.

68 - BERMAN ME, ET AL.
The relationship between personality psychopathology and aggressive behavior in research volunteers.
J Abnorm Psychol. 1998 Nov;107(4):651-8.

69 - BOND A, ET AL.
Pharmacological manipulation of aggressiveness and impulsiveness in healthy volunteers.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1992;16(1):1-6.

70 - DELGADO JMR, ET AL.
Intracerebral radio stimulation and recording in completely free patients.
J Nerv Ment Dis. 1968 Oct;147(4):329-40.

71 - COLLECTIF
Entretiens du RUEIL
Cahiers Sandoz 1974 n° spec.28.

72 - VAERNET K, ET AL.
Stereotaxic amygdalotomy and basofrontal tractotomy in psychotics with aggressive behavior.
J Neurol Neurosurg Psychiat.1970;33:858-863.

73 - KILOH LG, ET AL.
Stereotactic amygdaloidotomy for aggressive behavior.
J Neurol Neurosurg Psychiat.1974;37:437-444.

74 - LEE GP, ET AL.
Clinical and Physiological Effects of Stereotaxic Bilateral Amygdalotomy for Intractable Aggression
J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1998;Nov(10):413-420.

75 - FENWICK P, ET AL.
The nature and the management of aggression in epilepsy.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1989 Fall;1(4):418-25.

76 - VIDART L.
Epilepsie et violence. Mythe ou réalité?
Ann Med Psychol. 1984;142(4):558-62.

77 - KOCUR J, ET AL.
The influence of haloperidol and propranolol on behavior and biochemical changes in the brain of mice treated with LSD.
Pol J Pharmacol Pharm. 1977 May-Jun;29(3):281-8.

78 - SANCHEZ C, ET AL.
Behavioral profiles of SSRIs in animal models of depression, anxiety and aggression. Are they all alike?
Psychopharmacology (Berl). 1997 Feb;129(3):197-205.

79 - BEAR MF, ET AL.
Neurosciences. A la découverte du cerveau.
Ed. Pradel 1997; 654p.

80 - CAMBIER J, ET AL.
Neurologie
Abrégés Masson 1994; 7° édition: 599p.

81 - VOLAVKA J.
The neurobiology of violence: an update.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1999 Summer;11(3):307-14.

82 - AMEN DG, ET AL.
Brain SPECT findings and aggressiveness.
Ann Clin Psychiatry. 1996 Sep;8(3):129-37.

83 - LUCKI I.
The spectrum of behaviors influenced by serotonin
Biol psychiatry 1998;44:151-62

84 - COCCARO EF, ET AL
Relationship of prolactin response to d-fenfluramine to behavioral and questionnaire assessments of aggression in personality-disordered men
Biol psychiatry 1996;40:157-84

85 - STANLEY B, ET AL.
Association of aggressive behavior with altered serotoninergic functiun in patients who are not suicidal.
Am J Psychiatry. 2000 Apr;157(4):609-14.

86 - COCCARO EF, ET AL.
Serotonin function in human subjects: intercorrelates among central 5HT-indices and aggressiveness
Psychiatry Res 1997 73/1-14.

87 - COCCARO EF, ET AL.
Central serotonin activity and aggression: inverse relationship with prolactin response to d-fenfluramine, but not CSF 5-HIAA concentration, in human subjects
Am J Psychiatry 1997 october 154(10):1430-5.

88 - LINNOILA VM, ET AL.
Monoamines, glucose metabolism, and impulse control
Psychopharmacol bull 1989 25(3):404-6

89 - BAUMGARTEN HG, ET AL.
Psychopharmacology of central serotoninergic systems.
Pharmacopsychiatry. 1995 Oct;28 Suppl 2:73-79.

90 - PORSOLT RD.
Serotonin: neurotransmitter "a la mode". Report on the Third International I.T.E.M.-LABO symposium on strategies in psychopharmacology: serotonin: animal models and clinical targets.
Pharmacopsychiatry. 1993 Jan;26(1):20-4.

91 - BROWN GL, ET AL.
CSF serotonin metabolite (5-HIAA) studies in depression, impulsivity, and violence.
J Clin Psychiatry. 1990 Apr;51 Suppl:31-41; discussion 42-3.

92 - COCCARO EF.
Impulsive aggression and central serotonergic system function in humans: an example of a dimensional brain-behavior relationship.
Int Clin Psychopharmacol. 1992 Spring;7(1):3-12.

93 - MEUNIER JM, SHVALOFF A.
Neurotransmetteurs.
Masson Abrégés 2° ed 1995 260p.

94 - EICHELMAN B.
Toward a rational pharmacotherapy for aggressive and violent behavior.
Hosp Community Psychiatry. 1988 Jan;39(1):31-9.

95 - KNECHT T.
Biological-psychiatric aspects of delinquency and aggression.
Schweiz Med Wochenschr. 1993 Jun 5;123(22):1169-75.

96 - PALMOUR RM.
Genetic models for the study of aggressive behavior.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1983;7(4-6):513-7.

97 - COCCARO EF, ET AL.
Familial correlates of reduced central serotoninergic system function in patients with personality disorders
Arch Gen Psychiatry. 1994 Apr;51(4):318-24.

98 - KAVOUSSI R, ET AL.
The neurobiology of impulsive aggression.
Psychiatr Clin North Am. 1997 Jun;20(2):395-403.

99 - STEIN DJ, ET AL.
Neurobiology of impulsivity and the impulse control disorders.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1993 Winter;5(1):9-17.

100 - COCCARO EF, ET AL.
Serotonergic studies in patients with affective and personality disorders. Correlates with suicidal and impulsive aggressive behavior.
Arch Gen Psychiatry. 1989 Jul;46(7):587-99.

101 - VAN PRAAG HM, ET AL.
The serotonin hypothesis of (auto)aggression. Critical appraisal of the evidence.
Ann N Y Acad Sci. 1986;487:150-67.

102 - CONACHER GN.
Social dominance as a confounding factor in studies of primate aggression and serotonin.
Biol Psychiatry. 1997 Aug 15;42(4):305-7.

103 - MICZEK KA, ET AL.
Brain 5-HT and inhibition of aggressive behavior in animals: 5-HIAA and receptor subtypes.
Psychopharmacol Bull. 1989;25(3):399-403.

104 - MEHLMAN PT, ET AL.
Low CSF 5-HIAA concentrations and severe aggression and impaired impulse control in non human primates
Am J Psychiatry 1994 october 151(10):1485-91.

105 - SAUDOU F, ET AL.
Enhanced aggressive behavior in mice lacking 5-HT1B receptor.
Science. 1994 Sep 23;265(5180):1875-8.

106 - CADORET RJ, ET AL.
Genetics of aggressive and violent behavior.
Psychiatr Clin North Am. 1997 Jun;20(2):301-22.

107 - STANER L, MENDLEWICZ J.
Hérédité et rôle de la sérotonine dans les comportements agressifs impulsifs.
Encephale. 1998 ;24:355-64.

108 - COCCARO EF, BERGEMAN CS, MC CLEARN GE.
Heritability of irritable impulsiveness: a study of twins reared together and apart.
Psychiatry research 1993;48:229-42.

109 - CADORET RJ, ET AL.
Genetic-environmental interaction in the genesis of aggressivity and conduct disorders.
Arch Gen Psychiatry. 1995 Nov;52(11):916-24.

110 - COCCARO EF, BERGEMAN CS, KAVOUSSI RJ, ET AL.
Heritability of aggression and irritability: a twin study of the Buss-Durkee Aggression Scales in Adult Male Subjects.
Biol Psychiatry 1997;41:273-84.

111 - SEROCZYNSKI AD, ET AL.
Etiology of the impulsivity/aggression relationship: genes or environment?
Psychiatry Res. 1999 Apr 19;86(1):41-57.

112 - LABORIT H.
La nouvelle grille.
Folio essais 1998 343p.

113 - LABORIT H.
Eloge de la fuite.
Folio essais 1998 186p.

114 - LABORIT H.
Biologie et structure
Folio essais 1998 190p.

115 - LABORIT H.
L'agressivité détournée.
10/18 1994 191p.

116 - NAVARRO JF, ET AL.
Acute and subchronic effects of tiapride on isolation-induced aggression in male mice.
Pharmacol Biochem Behav. 1997 Sep;58(1):255-9.

117 - ROGER M, ET AL.
Value of tiapride for agitation in the elderly. Review of published studies].
Encephale. 1998 Sep-Oct;24(5):462-8.

118 - SAUVAGE P, PAREAUD P, LABROUSSE A.
Prise en charge des troubles du comportement du sujet âgé. Intérêt du tiapride.
Psychol Med 1989;21:1187-96.

119 - STEELE JW, FAULDS D, SORKIN EM.
Tiapride. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic potential in geriatric agitation.
Drugs Aging. 1993 Sep-Oct;3(5):460-78.

120 - PEYRAMOND A.
Etude comparative croisée de l'action du tiapride et du méprobamate sur les états d'agitation.
Sem Hop Paris 1978;54:542-5.

121 - GUTZMANN H, KUHL KP, KANOWSKI S, KHAN-BOLUKI J.
Measuring the efficacy of psychopharmacological treatment of psychomotoric restlessness
in dementia: clinical evaluation of tiapride.
Pharmacopsychiatry 1997 Jan;30(1):6-11.

122 - ALLAIN H, DAUTZENBERG PH, MAURER K, ET AL.
Double blind study of tiapride versus haloperidol and placebo in agitation and
Psychopharmacology (Berl) 2000 Mar;148(4):361-6.

123 - GARNIER Y.
The treatment with tiapride of the agitation and aggressivity of oligophrenic patients.
Sem Hop. 1978 Nov 8-15;54(37-40):1149-50.

124 - FRANCOIS F.
Troubles psychiatriques de la sénescence: essai de traitement par le tiapride.
Med Int 1975;10:371-4.

125 - COSTA E, SILVA JA.
Le tiapride en gérontopsychiatrie.
Ann Med Psychol 1982;140:1108-14.

126 - ROUQUET JP, BEZAURY JP.
Traitement de l'agitation dans les états démentiels.
Sem Hop Paris 1984;60(43):3086-88.

127 - BARNES TR, ET AL.
Disturbed behavior induced by high-dose antipsychotic drugs.
Br Med J. 1980 Jul 26;281(6235):274-5.

128 - FARETRA G, ET AL.
Comparison of haloperidol and fluphenazine in disturbed children.
Am J Psychiatry. 1970 May;126(11):1670-3

129 - CAMPBELL M, ET AL.
Lithium and chlorpromazine: a controlled crossover study of hyperactive severely disturbed young children.
J Autism Child Schizophr. 1972 Jul-Sep;2(3):234-63.

130 - STEVENS B.
The social value of fluphenazine decanoate.
Acta Psychiatr Belg. 1976 Sep-Oct;76(5):792-804.

131 - BECKER RE.
Propericiazine: effectiveness against hostility and aggression as compared to chlorpromazine.
Current Therapeutic Research 1981;29(6):925-8.

132 - CAMPBELL M, ET AL.
Behavioral efficacy of haloperidol and lithium carbonate. A comparison in hospitalized aggressive children with conduct disorder.
Arch Gen Psychiatry. 1984 Jul;41(7):650-6.

133 - PLATT JE, ET AL.
Cognitive effects of lithium carbonate and haloperidol in treatment-resistant aggressive children.
Arch Gen Psychiatry. 1984 Jul;41(7):657-62.

134 - PLATT JE, ET AL.
Cognitive effects of haloperidol and lithium in aggressive conduct-disorder children.
Psychopharmacol Bull. 1984 Winter;20(1):93-7.

135 - MUSKIN PR, ET AL.
A "new" drug for treating agitation and psychosis in the general hospital: chlorpromazine.
Gen Hosp Psy 1986;8 404-10.

136 - FERNANDEZ F, ET AL.
Treatment of severe, refractory agitation with a haloperidol drip.
J Clin Psychiatry. 1988 June;49(6): 239-241.

137 - HERRERA JN, SRAMEK JJ, COSTA JF ET AL.
High potency neuroleptics and violence in schizophrenics.
J Nerv Ment Dis 1988;176:558-61.

138 - FUGLUM E, ET AL.
Zuclopenthixol and haloperidol/levomepromazine in the treatment of elderly patients with symptoms of aggressiveness and agitation: a double-blind, multi-centre study.
Pharmatherapeutica. 1989;5(5):285-91.

139 - CARLYLE W, ANCILL RJ, SHELDON L.
Aggression in the demented patient: a double-blind study of loxapine versus haloperidol.
Int Clin Psychopharmacol. 1993; 8:103-8.

140 - LENOX RH, ET AL.
Adjunctive treatment of manic agitation with lorazepam versus haloperidol: a double-blind study.
J Clin Psychiatry. 1992 Feb;53(2):47-52.

141 - CZOBOR P, VOLAVKA J, MEIBACH RC
Effect of risperidone on hostility in schizophrenia.
J Clin Psychopharmacol 1995 Aug;15(4):243-9

142 - MENDITTO AA, BECK NC, STUVE P.
Effectiveness of clozapine and a social learning program for severely disabled psychiatric inpatients.
Psychiatr serv 1996;47:46-51.

143 - BECK NC, GREENFIELD SR, GOTHAM H
Risperidone in the management of violent, treatment-resistant schizophrenics hospitalized in a maximum security forensic facility.
J Am Acad Psychiatry Law 1997;25(4):461-8

144 - BUCKLEY PF, IBRAHIM ZY, SINGER B
Aggression and schizophrenia: efficacy of risperidone.
J Am Acad Psychiatry Law 1997;25(2):173-81

145 - GRINSHPOON A, MOSKOWITZ M, VALEVSKI A, ET AL.
Zuclopenthixol, D1/D2 antagonist, for treatment of chronic aggressive schizophrenia and psychotic oligophrenic patients.
Eur Psychiatry 1998;13:273-5.

146 - VOLAVKA J, VITO JM, VITRAI J, ET AL.
Clozapine effects on hostility and aggression in schizophrenia.
J Clin Psychopharmacol 1993;13:287-289.

147 - GARMENDIA L, SANCHEZ JR, AZPIROZ A, BRAIN P ET AL.
Clozapine: strong antiaggressive effects with minimal motor impairment.
Physiol Behav 1991;51:51-4.

148 - PINALS DA, BUCKLEY PF
Novel antipsychotic agents and their implications for forensic psychiatry.
J Am Acad Psychiatry Law 1999;27(1):7-22

149 - BURNETT WJ, ET AL.
The effects of clozapine and haloperidol on serotonin -1a, -2a and -2c receptor gene expression and serotonin metabolism in the rat forebrain.
Neuroscience 1996;73(2) 531-40.

150 - RATEY JJ, LEVERONI C, KILMER D, ET AL.
The effects of clozapine on severely aggressive psychiatric inpatients in a state hospital.
J Clin Psychiatry 1993;54:219-23.

151 - BUCKLEY P, BARTELL J, DONENWIRTH K
Violence and schizophrenia: clozapine as a specific antiaggressive agent.
Bull Am Acad Psychiatry Law 1995;23(4):607-11.

152 - HECTOR RI.
The use of clozapine in the treatment of aggressive schizophrenia.
Can J Psychiatry. 1998 Jun;43(5):466-72.

153 - FRANKENBURG FR, ZANARINI MC.
Clozapine treatment of borderline patients: a preliminary study.
Compr Psychiatry 1993;34(6):402-5.

154 - VOLAVKA J, CITROME L
Atypical antipsychotics in the treatment of the persistently aggressive psychotic patient: methodological concerns.
Schizophr Res. 1999 Mar 1;35 Suppl:S23-33.

155 - MAIER JG.
The impact of clozapine on 25 forensic patients.
Bull Am Acad Psychiatry Law 1992;20:297-307.

156 - MICHALS ML, CRISMON ML, ROBERTS S, CHILD A.
Clozapine response and adverse eeffects in nine brain-injured patients.
J Clin Psychopharmacol 1993;13:198-203.

157 - WILSON WH.
Clinical review of clozapine treatment in a state hospital.
Hosp Comm Psychiatry 1992;43:700-3.

158 - RABINOWITZ J, AVNON M, ROSENBERG V
Effect of clozapine on physical and verbal aggression.
Schizophr Res 1996 Dec 15;22(3):249-55.

159 - MALLYA AR, ROOS PD, ROEBUCK-COLGAN K.
Restraint, seclusion and clozapine.
J Clin Psychiatry 1992;53:395-7.

160 - CHENGAPPA KNR, ET AL.
Clozapine reduces severe self-mutilation and aggression in psychotic patients with borderline personnality disorder.
J Clin Psychiatry. 1999 Jul;60(7):477-84.

161 - STOPPE G, BRANDT CA, STAEDT JH
Behavioural problems associated with dementia: the role of newer antipsychotics.
Drugs Aging 1999 Jan;14(1):41-54

162 - ZAUDIG M
A risk-benefit assessment of risperidone for the treatment of behavioural and psychological symptoms in dementia
Drug Saf 2000 Sep;23(3):183-95

163 - GOLDBERG RJ, GOLDBERG J.
Antipsychotics for dementia-related behavioral disturbances in elderly institutionalized patients.
Clin Geriatrics 1996;4(2):58-68.

164 - COHEN SA, UNDERWOOD MT.
The use of clozapine in mental retarded and aggressive population.
J Clin Psychiatry 1994;55:440-4.

165 - HOLZER JC, JACOBSON SA, FOLSTEIN MF.
Treating Compulsive Self-mutilation in a mentally Retarded Patient.
Am J Psychiatry 1996;153(1):133.

166 - CHENGAPPA KNR, BAKER RW, SIRRI C.
The successful use of clozapine in ameliorating severe self mutilation in a patient with borderline personality disorder.
J Pers Disord 1995;9:76-82.

167 - SHARIF ZA, RAZA A, RATAKONDA SS
Comparative efficacy of risperidone and clozapine in the treatment of patients with refractory schizophrenia or schizoaffective disorder: a retrospective analysis.
J Clin Psychiatry 2000 Jul;61(7):498-504.

168 - HAMMOCK R, LEVINE WR, SCHROEDER SR
Brief report: effects of clozapine on self-injurious behavior of two risperidone nonresponders with mental retardation.
J Autism Dev Disord. 2001 Feb;31(1):109-13.

169 - TREATMENT RESISTANT SCHIZOPHRENIA RESEARCH GROUP.
Schizophrenia, violence, clozapine and risperidone: a review.
Br J Psychiatry 1996;69(suppl 31):21-30.

170 - BALASSA M, DEISENHAMMER E, SCHERRER H.
Clozapine, ein nicht kataleptogenes Neuroleptikum, in der Behandlung von Verhaltensstörungen mit Erregungszustanden.
Wiener Medizinische Wochenschrift 1971;121:90-92.

171 - OBERHOLZER AF, HENDRIKSEN C, MONSCH AU, ET AL.
Safety and effectiveness of low dose clozapine in psychogeriatric patients: a preliminary study.
Int Psychogeriatr 1992;53:187-95.

172 - VOLAVKA J.
The effects of clozapine on aggression and substance abuse in schizophrenic patients.
J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 12:43-6.

173 - CHILES JA, DAVIDSON P, MC BRIDE D.
Effects of clozapine on use of seclusion and restraint in a state hospital.
Hosp Community Psychiatry 1994;45:269-71.

174 - EBRAHIM GM, GIBLER B, GACONO CB, ET AL.
Patient response to clozapine in a forensic psychiatric hospital.
Hosp Community Psychiatry 1994;45:271-3.

175 - SPIVAK B, MESTER R, WITTENBERG N, ET AL.
Reduction of aggressiveness and impulsiveness during Clozapine treatment in chronic neuroleptic-resistant schizophrenic patients.
Clin Neuropharmacol 1997;20(5):442-6.

176 - BENEDETTI F, SFORZINI L, COLOMBO C, ET AL.
Low-dose Clozapine in acute and continuation treatment of severe Borderline Personality Disorder.
J Clin Psychiatry 1998;59(3):103-7.

177 - CHEN NC, BEDAIR HS, MCKAY B, BOWERS MB ET AL.
Clozapine in the treatment of aggression in an adolescent with autistic disorder.
J Clin Psychiatry. 2001 Jun;62(6):479-80.

178 - MCDOUGLE CJ, SCAHILL L, MCCRACKEN JT
Research Units on Pediatric Psychopharmacology (RUPP) Autism Network. Background and rationale for an initial controlled study of risperidone
Child Adolesc Psychiatr Clin N Am 2000 Jan;9(1):201-24

179 - BHANA N, SPENCER CM
Risperidone: a review of its use in the management of the behavioural and psychological symptoms of dementia.
Drugs Aging 2000 Jun;16(6):451-71

180 - LOTT RS, KERRICK JM, COHEN SA.
Clinical and economic aspects of risperidone treatment in adults with mental retardation and behavioral disturbance.
Psychopharmacol Bull 1996;32(4):721-9.

181 - WORREL JA, MARKEN PA, BECKMAN SE
Atypical antipsychotic agents: a critical review.
Am J Health Syst Pharm 2000 Feb 1;57(3):238-55

182 - KATZ IR, JESTE DV, MINTZER JE, CLYDE C
Comparison of risperidone and placebo for psychosis and behavioral disturbances associated with dementia: a randomized, double-blind trial. Risperidone Study Group.
J Clin Psychiatry 1999 Feb;60(2):107-15

183 - DE DEYN PP, RABHERU K, RASMUSSEN A
A randomized trial of risperidone, placebo, and haloperidol for behavioral symptoms of dementia.
Neurology 1999 Sep 22;53(5):946-55

184 - VANDEN BORRE R,VERMOTE R, BUTTIENS M, ET AL.
Risperidone as add-on therapy in behavioural disturbances in mental retardation: a double blind placebo-controlled cross-over study.
Acta Psychiatr Scand 1993 87:167-71.

185 - MC DOUGLE CJ, HOLMES JP, CARLSON DC, ET AL.
A double-blind, placebo-controlled study of risperidone in adults with autistic disorder and other pervasive developmental disorders.
Arch Gen Psychiatry 1998;55 July:633-41.

186 - COHEN SA, IHRIG K, LOTT RS, KERRICK JM
Risperidone for aggression and self-injurious behavior in adults with mental retardation.
J Autism Dev Disord 1998 Jun;28(3):229-33

187 - MC DOUGLE CJ, BRODKIN ES, YEUNG PP, ET AL.
Risperidone in adults with autism or pervasive developmental disorder.
J Child Adol Psychopharmacol 1995;5(4):273-82.

188 - DEMB HB.
Risperidone in young children with pervasive developmental disorders and other developmental disabilities.
J Child Adol Psychopharmacol 1996;6(1):79-80.

189 - FINDLING RL, MCNAMARA NK, BRANICKY LA
A double-blind pilot study of risperidone in the treatment of conduct disorder.
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry 2000 Apr;39(4):509-16

190 - BUITELAAR JK
Open-label treatment with risperidone of 26 psychiatrically-hospitalized children and adolescents with mixed diagnoses and aggressive behavior.
J Child Adolesc Psychopharmacol 2000 Spring;10(1):19-26

191 - SCHREIER HA.
Risperidone for young children with mood disorders and aggressive behavior.
J Child Adolesc Psychopharmacol. 1998;8(1):49-59.

192 - LIPSKI PS, DEATH JW.
Risperidone in the treatment of agitated and aggressive patients with dementia.
Austr J Ageing 1995;13(4):151-4.

193 - JEANBLANC W, ET AL.
Risperidone for treating dementia-associated aggression.
Am J Psychiatry. 1995 Aug;152(8):1239.

194 - BELZIE LR.
Risperidone for AIDS-associated dementia: a case series.
AIDS Pat Care STDs 1996;10(4):246-9.

195 - HORRIGAN JP, BARNHILL LJ
Risperidone and explosive aggressive autism.
J Autism Dev Disord 1997 Jun;27(3):313-23

196 - HERRMANN N, RIVARD MF, FLYNN M, ET AL.
Risperidone for the treatment of behavioral disturbances in dementia. A case series.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1998;10 May:220-3.

197 - BHANA N, FOSTER RH, OLNEY R, PLOSKER GL
Olanzapine: an updated review of its use in the management of schizophrenia.
Drugs. 2001;61(1):111-61.

198 - CLARK WS, STREET JS, FELDMAN PD, BREIER A
The effects of olanzapine in reducing the emergence of psychosis among nursing home patients with Alzheimer's disease.
J Clin Psychiatry 2001 Jan;62(1):34-40.

199 - STREET JS, CLARK WS, GANNON KS, CUMMINGS JL ET AL.
Olanzapine treatment of psychotic and behavioral symptoms in patients with Alzheimer disease in nursing care facilities: a double-blind, randomized, placebo-controlled trial. The HGEU Study Group.
Arch Gen Psychiatr 2000 Oct;57(10):968-76.

200 - LLORCA PM, ET AL.
Carbamazépine et agressivité
Rev Fran Psy Psycho Med.1999;Mars 26:69-71.

201 - TARIOT PN, ET AL.
Efficacy and tolerability of carbamazepine for agitation and aggression in dementia.
Am J Psychiatry. 1998 Jan;155(1):54-61.

202 - DOSE M, APELT S, EMRICH HM.
Carbamazepine as adjunct of antipsychotic psychiatry.
Psychiatry Res 1987;22:303-10.

203 - HAKOLA HP, LAULUMAA VA.
Carbamazepine in treatment of violent schizophrenics.
Lancet. 1982 Jun 12;1(8285):1358..

204 - MATTES JA.
Psychopharmacology of temper outbursts. A review.
J Nerv Ment Dis. 1986 Aug;174(8):464-70.

205 - KAFANTARIS V, ET AL.
Carbamazepine in hospitalized aggressive conduct disorder children: an open pilot study.
Psychopharmacol Bull. 1992;28(2):193-9.

206 - HALLER R, HINTERHUBER H.
Treatment of pathological gambling with carbamazepine.
Pharmacopsychiatry 1994;27:129.

207 - YOUNG JL, HILLBRAND M.
Carbamazepine lowers aggression: a review.
Bull Am Acad Psychiatry Law 1994;22:53-61.

208 - KLEIN E, BENTAL E, LERER B, BELMAKER RH.
Carbamazepine and haloperidol v placebo and haloperidol in excited psychoses. A controlled study.
Arch Gen Psychiatry. 1984 Feb;41(2):165-70.

209 - LEONG GB, ET AL.
Carbamazepine use in assaultive patients.
Psychosomatics. 1988 Summer;29(3):367.

210 - OKUMA T, YAMASHITA I, TAKAHASHI
A double-blind study of adjunctive carbamazepine versus placebo on excited states of schizophrenic and schizoaffective disorders.
Acta Psychiatr Scand. 1989 Sep;80(3):250-9.

211 - YASSA R, ET AL.
Carbamazepine in the treatment of aggressive behavior in schizophrenic patients: a case report.
Can J Psychiatry. 1983 Nov;28(7):566-8.

212 - LUCHINS DJ.
Carbamazepine for the violent psychiatric patient.
Lancet. 1983 Apr 2;1(8327):766.

213 - MCALLISTER TW
Carbamazepine in mixed frontal lobe and psychiatric disorders.
J Clin Psychiatry. 1985 Sep;46(9):393-4.

214 - WETTERLING T.
Open clinical trial of carbamazepine in chronic schizophrenic inpatients.
Pharmacopsychiatry. 1987 May;20(3):127-30.

215 - REYNOLDS EH.
The pharmacological management of epilepsy associated with psychological disorders.
Br J Psychiatry 1982;141:549-57.

216 - FOSTER HG, ET AL.
Efficacy of carbamazepine in assaultive patients with frontal lobe dysfunction.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1989;13(6):865-74.

217 - MATTES JA.
Carbamazepine for uncontrolled rage outbursts.
Lancet. 1984 Nov 17;2(8412):1164-5.

218 - CITROME L.
Use of lithium, carbamazepine, and valproic acid in a state-operated psychiatric hospital.
J Pharm Technol. 1995 Mar-Apr;11(2):55-9.

219 - GLEASON RP, SCHNEIDER LS.
Carbamazepine treatment of agitation in Alzheimer's outpatients refractory to neuroleptics.
J Clin Psychiatry. 1990 Mar;51(3):115-8.

220 - GARBUTT JC, LOOSEN PT.
Is carbamazepine helpful in paroxysmal behaviour disorders?
Am J Psychiatry 1983;140:1363-4.

221 - DE VOGELAER J.
Carbamazepine in the treatment of psychotic and behavioral disorders. A pilot study.
Acta Psychiatr Belg. 1981 Nov-Dec;81(6):532-41.

222 - GARDNER DL, COWDRY RW.
Positive effects of carbamazepine on behavioral dyscontrol in borderline personality disorder.
Am J Psychiatry. 1986 Apr;143(4):519-22.

223 - DE LA FUENTE JM, LOSTRA F.
A trial of carbamazepine in borderline personnality disorder.
European Neuropsychopharmacology 1994;4:479-86.

224 - CUEVA JE, ET AL.
Carbamazepine in aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study.
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1996 Apr;35(4):480-90.

225 - HILLBRAND
Discontinuing anticonvulsivant treatment of aggression.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1995 ;7,116-117b

226 - TUNKS ER, ET AL.
Carbamazepine in the dyscontrol syndrome associated with limbic system dysfunction.
J Nerv Ment Dis. 1977 Jan;164(1):56-63.

227 - REID AH, NAYLOR GJ, KAY DSG.
A double-blind, placebo-controlled, crossover trial of carbamazepine in overactive, severely mentally handicaped patients.
Psychol Med 1981;11:109-113.

228 - GIRARD N.
Carbamazépine et agressivité.
Thèse Bordeaux;1995.

229 - THIBAUT F, ET AL.
Carbamazépine et agressivité.
Encephale. 1993 ;19:651-6

230 - YASSA R.
Carbamazepine in the treatment of aggressive behavior in schizophrenic patients.
Can J Psychiatry. 1984 Apr;29(3):282.

231 - HOAKEN PC.
Carbamazepine in the treatment of aggressive behavior in schizophrenic patients: a case report.
Can J Psychiatry. 1984 Apr;29(3):282.

232 - LUCHINS DJ
Carbamazepine in violent non-epileptic schizophrenics.
Psychopharmacol Bull. 1984 Summer;20(3):569-71.

233 - ANTON RF, WAID LR, FOSSEY M, AUBUCHON P
Case report of carbamazepine treatment of organic brain syndrome with psychotic features.
J Clin Psychopharmacol. 1986 Aug;6(4):232-4.

234 - ESSA M.
Carbamazepine in dementia.
J Clin Psychopharmacol. 1986 Aug;6(4):234-6.

235 - BUCK OD, ET AL.
Combined carbamazepine and lithium therapy for violent behavior.
Am J Psychiatry. 1986 Nov;143(11):1487.

236 - PATTERSON JF.
Carbamazepine for assaultive patients with organic brain disease.
Psychosomatics. 1987 Nov;28(11):579-81.

237 - LEIBOVICI A, TARIOT PN.
Carbamazepine treatment of agitation associated with dementia.
J Geriatr Psychiatry Neurol 1988;1:110-2.

238 - YATHAM LN, ET AL.
Carbamazepine in the treatment of aggression: a case report and a review of the literature.
Acta Psychiatr Scand. 1988 Aug;78(2):188-90.

239 - PATTERSON JF.
A preliminary study of carbamazepine in the treatment of assaultive patients with dementia.
J Geriatr Psychiatry Neurol. 1988 Jan;1(1):21-3.

240 - MATTES JA.
Comparative effectiveness of carbamazepine and propranolol for rage outbursts.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1990 Spring;2(2):159-64.

241 - MATTES JA.
Carbamazepine vs. propranolol for rage outbursts.
Psychopharmacol Bull. 1988;24(1):179-82.

242 - MATTES JA, ROSENBERG J, MAYS D.
Carbamazepine versus propranolol in patients with uncontrolled rage outbursts: a random assignment study.
Psychopharmacol Bull. 1984 Winter;20(1):98-100.

243 - MARIN D, ET AL.
Carbamazépine for aggressive agitation in demented patients during nursing care.
Am J Psychiatry 1989;June146(6):805.

244 - CARPENTER WT, KURZ R, KIRKPATRICK B
Carbamazepine maintenance treatment in outpatient schizophrenics.
Arch Gen Psychiatry. 1991 Jan;48(1):69-72.

245 - NEPPE VM, BOWMAN BR, SAWCHUK KS.
Carbamazepine for atypical psychosis with episodic hostility.
J Nerv Ment Dis. 1991 Jul;179(7):439-41.

246 - SUGARMAN P.
Carbamazepine and episodic dyscontrol.
Br J Psychiatry. 1992 Nov;161:721.

247 - POURCHER E, FILTEAU MJ, BOUCHARD RH, BARUCH P.
Efficacy of the combination of buspirone and carbamazepine in early posttraumatic delirium.
Am J Psychiatry. 1994 Jan;151(1):150-1.

248 - ICOVINO J, HADDAD H.
arbamazepine and sodium divalproex in the treatment of bipolar and schizoaffective disorders in the mentally retarded: A prospective study.
Neurology 1994 Apr;44(suppl 2):A401.

249 - LEMKE MR, ET AL.
[Therapeutic use of carbamazepine for treatment of agitation and affective disorders in geriatric psychiatry patients].
Psychiatr Prax. 1994 Jul;21(4):147-50.

250 - TARIOT PN, ET AL.
Withdrawal from controlled carbamazepine therapy followed by further carbamazepine treatment in patients with dementia.
J Clin Psychiatry. 1999 Oct;60(10):684-9.

251 - AZOUVI P, ET AL.
Carbamazepine in agitation and aggressive behaviour following severe closed-head injury: results of an open trial.
Brain Inj. 1999 Oct;13(10):797-804.

252 - FAHS H, ET AL.
Thymorégulateurs dans l'agitation et les troubles du comportement chez le sujet dément.
Encéphale 1999;25:169-74.

253 - WILCOX J.
Divalproex sodium in the treatment of aggressive behavior.
Ann Clin Psychiatry. 1994 Mar;6(1):17-20.

254 - HORNE M, ET AL.
Divalproex sodium in the treatment of aggressive behavior and dysphoria in patients with organic brain syndromes.
J Clin Psychiatry. 1995 Sep;56(9):430-1.

255 - DAVIS LL, ET AL
Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate.
J Clin Psychopharmacol. 2000 Feb;20(1 Suppl 1):1S-17S.

256 - LOTT AD, MCELROY SL, KEYS MA
Valproate in the treatment of behavioral agitation in elderly patients with dementia.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1995 Summer;7(3):314-9

257 - SWANN AC.
Treatment of aggression in patients with bipolar disorder.
J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 15:25-8.

258 - MAZURE CM, ET AL.
Valproate treatment of older psychotic patients with organic mental syndromes and behavioral dyscontrol.
J Am Geriatr Soc. 1992 Sep;40(9):914-6.

259 - HAAS S, ET AL.
Divalproex: a possible treatment alternative for demented, elderly aggressive patients.
Ann Clin Psychiatry. 1997 Sep;9(3):145-7.

260 - KUNIK ME, ET AL.
The efficacy and tolerability of divalproex sodium in elderly demented patients with behavioral disturbances.
Int J Geriatr Psychiatry. 1998 Jan;13(1):29-34.

261 - MELLOW AM, SOLANO-LOPEZ C, DAVIS SUE.
Sodium valproate in the treatment of behavioral disturbance in dementia.
J Geriatr Psychiatry Neurol 1993 6:205-9.

262 - KASTNER T, FRIEDMAN DL, PLUMMER AT, ET AL.
Valproic acid for the treatment of children with mental retardation and mood symptomatology.
Pediatrics 1990;86:467-72.

263 - GIAKAS WJ.
Valproate in the treatment of temper outbursts.
J Clin Psychiatry 1990;51(12):525.

264 - SZYMANSKI HV, OLYMPIA J.
Divalproex in post-traumatic stress disorder.
Am J Psychiatry 1991;148:1086-7.

265 - MATTES JA.
Valproic acid for nonaffective aggression in the mentally retarded.
J Nerv Ment Dis. 1992 Sep;180(9):601-2.

266 - KASTNER T, FINSEMITH R, WALSH K.
Long-term administration of valproic acid in the treatment of affective symptoms in people with mental retardation.
J Clin Psychopharmacol 1993;13:448-51.

267 - SIVAL RC, HOFFMANNS PMJ, VAN GENT PP, ET AL.
The effects of sodium valproate on disturbed behavior in dementia.
J Am Geriatr Soc 1994;42:906-9.

268 - GERACIOTI TD JR
Valproic acid treatment of episodic explosiveness related to brain injury.
J Clin Psychiatry. 1994 Sep;55(9):416-7.

269 - STEIN DJ, ET AL.
An open trial of valproate in borderline personality disorder.
J Clin Psychiatry. 1995 Nov;56(11):506-10.

270 - WROBLEWSKI BA, ET AL.
Effectiveness of valproic acid on destructive and aggressive behaviours in patients with acquired brain injury.
Brain Inj. 1997 Jan;11(1):37-47.

271 - DONOVAN SJ, ET AL.
Divalproex treatment of disruptive adolescents: a report of ten cases.
J Clin Psychiatry. 1997 Jan;58(1):12-15.

272 - KAVOUSSI RJ, ET AL.
Divalproex sodium for impulsive aggressive behavior in patients with personality disorder.
J Clin Psychiatry. 1998 Dec;59(12):676-80.

273 - RUEDRICH S, ET AL.
Effect of divalproex sodium on aggression and self-injurious behaviour in adults with intellectual disability: a retrospective review.
J Intellect Disabil Res. 1999 Apr;43 (Pt 2):105-11.

274 - MULLER-OERLINGHAUSEN B.
Lithium long-term treatment--does it act via serotonin?
Pharmacopsychiatry. 1985 Mar;18(2):214-7.

275 - SHEARD MH, ET AL.
The effect of lithium on luteinizing hormone and testosterone in man.
Dis Nerv Syst. 1977 Oct;38(10):765-9.

276 - COLOGER-CLIFFORD A, SMOLUK SA, SIMON NG.
Effects of serotoninergic 1A and 1B agonists in androgenic versus estrogenic systems for aggresion.
Ann N Y Acad Sci. 1996 Sep 20;794:339-42.

277 - STEINERT T.
Recent trends in pharmacotherapy of aggressive behavior in psychiatric patients.
Fortschr Neurol Psychiatr. 1992 Oct;60(10):393-400.

278 - CRAFT M, ET AL.
Lithium in the treatment of aggression in mentally handicapped patients. A double-blind trial.
Br J Psychiatry. 1987 May;150:685-9.

279 - SHEARD MH, MARINI JL, BRIDGES CI, WAGNER E.
The effect of lithium on impulsive aggressive behavior in man.
Am J Psychiatry. 1976 Dec;133(12):1409-13.

280 - WORRALL EP, MOODY JP, NAYLOR GJ
Lithium in non-manic-depressives: antiaggressive effect and red blood cell lithium values.
Br J Psychiatry 1975 May;126:464-8

281 - GLENN MB, ET AL.
Lithium carbonate for aggressive behavior or affective instability in ten brain-injured patients.
Am J Phys Med Rehabil. 1989 Oct;68(5):221-6.

282 - DEPAULO JR JR.
Lithium.
Psychiatr Clin North Am. 1984 Sep;7(3):587-99.

283 - SCHOU M.
Lithium treatment: a refresher course.
Br J Psychiatry. 1986 Nov;149:541-7.

284 - TYRER SP, ET AL.
Factors associated with a good response to lithium in aggressive mentally handicapped subjects.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1984;8(4-6):751-5.

285 - SPREAT S, ET AL.
Lithium carbonate for aggression in mentally retarded persons.
Compr Psychiatry. 1989 Nov-Dec;30(6):505-11.

286 - SHEARD MH.
Lithium in the treatment of aggression.
J Nerv Ment Dis. 1975 Feb;160(2-1):108-18.

287 - SHADER RI, ET AL.
The antiaggressive effects of lithium in man.
Psychopharmacologia. 1974;40(1):17-24.

288 - TUPIN JP.
Usefulness of lithium for aggressiveness.
Am J Psychiatry. 1978 Sep;135(9):1118.

289 - ANNEL AL.
Lithium in the treatment of children and adolescents.
Acta Psychiatr Scand. 1969;suppl. 207:19-30.

290 - FORSMAN H, WALINDER J.
Lithium treatment on atypical indication.
Acta Psychiatr Scand. 1969;suppl. 207: 34-40.

291 - MARINI JL, SHEARD MH.
Antiaggressive effect of lithium ion in man.
Acta Psychiatr Scand. 1977 Apr;55(4):269-86.

292 - WICKHAM EA, ET AL.
Lithium for the control of aggressive and self-mutilating behaviour.
Int Clin Psychopharmacol. 1987 Jul;2(3):181-90.

293 - SOVNER R, ET AL.
The management of chronic behavior disorders in mentally retarded adults with2C
J Nerv Ment Dis. 1981 Mar;169(3):191-5.

294 - SHEARD MH.
The effect of lithium and other ions on aggressive behavior.
Mod Probl Pharmacopsychiatry. 1978;13:53-68.

295 - SHEARD M.
Effect of lithium on human aggression.
Nature. 1971 Mar 12;230(5289):113-4.

296 - TUPIN JP, ET AL.
The long-term use of lithium in aggressive prisoners.
Compr Psychiatry. 1973 Jul-Aug;14(4):311-7.

297 - MORRISON SD, ET AL.
Effect of lithium on combative behavior in humans.
Dis Nerv Syst. 1973 Mar;34(3):186-9.

298 - MICEV V, LYNCH DM.
Letter: Effect of lithium on disturbed severely mentally retarded patients.
Br J Psychiatry 1974;125(0):110.

299 - VAN PUTTEN T, SANDERS DG.
Lithium in treatment failures.
J Nerv Ment Dis 1975;161:255-64.

300 - KELLY JT, KOCH M, BUEGEL D.
Lithium carbonate in juvenile manic depressive illness.
Dis Nerv Syst 1976;37:90-92.

301 - SHEARD MH, ET AL.
Treatment of human aggressive behavior: four case studies of the effect of lithium.
Compr Psychiatry. 1978 Jan-Feb;19(1):37-45.

302 - GOETZL U, ET AL.
Lithium carbonate in the management of hyperactive aggressive behavior of the mentally retarded.
Compr Psychiatry. 1977 Nov-Dec;18(6):599-606.

303 - VETRO A, ET AL.
Treatment of childhood aggressivity with lithium.
Agressologie. 1981 Nov;22(E):27-30.

304 - VETRO A, ET AL.
Therapeutic experience with lithium in childhood aggressivity.
Neuropsychobiology. 1985;14(3):121-7.

305 - DALE PG.
Lithium therapy in aggressive mentally subnormal patients.
Br J Psychiatry. 1980 Nov;137:469-74.

306 - SIASSI I.
Lithium treatment of impulsive behavior in children.
J Clin Psychiatry. 1982 Dec;43(12):482-4.

307 - AMIN P, ET AL.
Control of aggressive and self-mutilative behavior in a mentally retarded patient with lithium.
Can J Psychiatry. 1987 Mar;32(2):162-3.

308 - LUCHINS DJ, ET AL.
Lithium and propranolol in aggression and self-injurious behavior in the mentally retarded.
Psychopharmacol Bull. 1989;25(3):372-5.

309 - DELIYANNIDES DA, ET AL.
Lithium treatment of aggressive behavior in depressed, drug-dependent patients
The american journal of addictions.1996 Winter;5(1):87-90

310 - CAMPBELL M, ET AL.
Lithium in hospitalized aggressive children with conduct disorder: a double-blind and placebo-controlled study.
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1995 Apr;34(4):445-53.

311 - BELLUS SB, ET AL.
The use of lithium in the treatment of aggressive behaviours with two brain-injured individuals in a state psychiatric hospital.
Brain Inj. 1996 Nov;10(11):849-60.

312 - MALONE RP, DELANEY MA, LUEBBERT JF, ET AL.
A Double-Blind Placebo-Controlled Study of Lithium in Hospitalized Aggressive Children and Adolescents With Conduct Disorder.
Arch Gen Psychiatry. 2000;57:649-654

313 - LEAF RC, ET AL.
Chlordiazepoxide and diazepam induced mouse killing by rats.
Psychopharmacologia. 1975 Oct 14;44(1):23-8.

314 - MICZEK KA, ET AL.
Temporal and sequential patterns of agonistic behavior: effects of alcohol, anxiolytics and psychomotor stimulants.
Psychopharmacology (Berl). 1989;97(2):149-51.

315 - GLUCKMAN MI, ET AL.
Pharmacology of lorazepam.
J Clin Psychiatry. 1978 Oct;39(10 Pt 2):3-10.

316 - MICZEK KA, TORNATZKY W.
Ethopharmacology of aggression: impact on autonomic and mesocorticolimbic activity
Ann N Y Acad Sci. 1996 Sep 20;794:60-77.

317 - CHEREK DR, STEINBERG JL, KELLY TH, ET AL.
Effects of acute administration of diazepam and d-amphetamine on aggressive and escape responding of normal male subjects.
Psychopharmacology (Berl). 1990;100(2):173-81.

318 - LION JR, ET AL.
"Paradoxical rage reactions" during psychotropic medication.
Dis Nerv Syst. 1975 Oct;36(10):557-8.

319 - EDITORIAL
Tranquillizers causing aggression.
Br Med J. 1975 Jan 18;1(5950):113-4.

320 - GORDON EB.
Letter: Tranquillizers causing aggression.
Br Med J. 1975 Apr 5;2(5961):36-7.

321 - SHEARD MH.
Clinical pharmacology of aggressive behavior.
Clin Neuropharmacol. 1988 Dec;11(6):483-92.

322 - WEISMAN AM, ET AL.
Effects of clorazepate, diazepam, and oxazepam on a laboratory measurement of aggression in men.
Int Clin Psychopharmacol. 1998 Jul;13(4):183-8.

323 - AZCARATE CL.
Minor tranquilizers in the treatment of aggression.
J Nerv Ment Dis. 1975 Feb;160(2-1):100-7.

324 - GARATTINI S.
Biochemical and pharmacological properties of oxazepam.
Acta Psychiatr Scand Suppl. 1978;(274):9-18.

325 - KARCH FE.
Rage reaction associated with clorazepate dipotassium.
Ann Int Med 1979;91:61-2.

326 - GARDNER DL, COWDRY RW.
Alprazolam-induced dyscontrol in borderline personnality disorder.
Am J psychiatry 1985;142:98-100.

327 - GARDOS G, DIMASCIO A, SALZMAN C, SHADER RI.
Differential actions of chlordiazepoxide and oxazepam on hostility.
Arch Gen Psychiatry 1968;18:757-60.

328 - WILKINSON CJ.
Effects of diazepam (Valium) and trait anxiety on human physical aggression and emotional state.
J Behav Med. 1985 Mar;8(1):101-14.

329 - REGESTEIN QR, REICH P.
Agitation observed during treatment with newer hypnotic drugs.
J Clin Psychiatry 1985;46:280-3.

330 - GRIFFITH JL.
Treatment of episodic behavioral disorders with rapidly absorbed benzodiazepines.
J Nerv Ment Dis. 1985 May;173(5):312-5.

331 - WARD ME, ET AL.
Lorazepam for the treatment of psychotic agitation.
Am J Psychiatry. 1986 Sep;143(9):1195-6.

332 - BOND A, ET AL.
Differential effects of oxazepam and lorazepam on aggressive responding.
Psychopharmacology (Berl). 1988;95(3):369-73.

333 - FRITZ J, ET AL.
Lorazepam treatment of resistive aggression in dementia.
Am J Psychiatry. 1990 Sep;147(9):1250.

334 - ALLISON DB, ET AL.
Brief report: comparative effects of antecedent exercise and lorazepam on the aggressive behavior of an autistic man.
J Autism Dev Disord. 1991 Mar;21(1):89-94.

335 - CHEREK DR, SPIGA R, ROACHE JD, COWAN KA.
Effects of triazolam on human aggressive, escape and point-maintained responding.
Pharmacol Biochem Behav 1991;40:835-9.

336 - BERMAN ME, TAYLOR S.
The effect of triazolam in aggression in men.
Exp Clin Psychopharmacology 1995;3:411-6.

337 - BIENIEK SA, ET AL.
A double-blind study of lorazepam versus the combination of haloperidol and lorazepam in managing agitation.
Pharmacotherapy. 1998 Jan-Feb;18(1):57-62.

338 - PFEFFER CR, JIANG H, DOMESHEK LJ.
Buspirone treatment of psychiatrically hospitalized prepubertal children with symptoms of anxiety and moderately severe aggression.
J Child Adolesc Psychopharmacol. 1997;7(3):145-55.

339 - CHARNEY DS, KRYSTAL JH, DELGADO PL ET HENINGER GR.
Serotonin-specific drugs for anxiety and depressive disorders.
Annu Rev Med 1990;41:437-446.

340 - COCCARO EF, ET AL.
Buspirone challenge: preliminary evidence for a role for central 5-HT1a receptor function in impulsive aggressive behavior in humans.
Psychopharmacol Bull. 1990;26(3):393-405.

341 - RATEY J, SOVNER R, PARKS A, ROGENTINE K.
Buspirone treatment of aggression and anxiety in mentally retarded patients: a multiple-baseline, placebo lead-in study.
J Clin Psychiatry. 1991 Apr;52(4):159-62.

342 - VERHOEVEN WM, TUINIER S
The effect of buspirone on challenging behaviour in mentally retarded patients: an open prospective multiple-case study.
J Intellect Disabil Res. 1996 Dec;40 (Pt 6):502-8.

343 - GEDYE A.
Buspirone alone or with serotonergic diet reduced aggression in a developmentally disabled adult.
Biol Psychiatry. 1991 Jul 1;30(1):88-91.

344 - COLELLA RF, RATEY JJ, GLASER AI.
Paramenstrual aggression in mentally retarded adult ameliorated by buspirone.
Int J Psychiatry Med. 1992;22(4):351-6.

345 - RATEY JJ, LEVERONI CL, MILLER AC, KOMRY V ET AL.
Low-dose buspirone to treat agitation and maladaptive behavior in brain-injured patients: two case reports.
J Clin Psychopharmacol. 1992 Oct;12(5):362-4.

346 - STANISLAV SW, FABRE T, CRISMON ML, CHILDS A.
Buspirone's efficacy in organic-induced aggression.
J Clin Psychopharmacol. 1994 Apr;14(2):126-30.

347 - HOLZER JC, ET AL.
Efficacy of buspirone in the treatment of dementia with aggression.
Am J Psychiatry. 1995 May;152(5):812.

348 - REALMUTO GM, AUGUST GJ, GARFINKEL BD.
Clinical effect of buspirone in autistic children.
J Clin Psychopharmacol. 1989 Apr;9(2):122-5.

349 - QUIASON N, WARD D, KITCHEN T.
Buspirone for aggression.
J Am Acad Child Adolesc Psychiatry. 1991 Nov;30(6):1026.

350 - FINDLING RL.
Treatment of aggression in juvenile-onset Huntington's disease with buspirone.
Psychosomatics. 1993 Sep-Oct;34(5):460-1

351 - TROISI A.
Fluoxetine and aggression.
Neuropsychopharmacology. 1997 May;16(5):373-4.

352 - MARKOWITZ PI.
Fluoxetine treatment of self-injurious behavior in mentally retarded patients.
J Clin Psychopharmacol 1990 Aug;10(4):299-300.

353 - COCCARO EF, ET AL.
Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects.
Arch Gen Psychiatry. 1997 Dec;54(12):1081-8.

354 - COCCARO EF, ET AL.
Serotonin function and antiaggressive response to fluoxetine: a pilot study.
Biol Psychiatry. 1997 Oct 1;42(7):546-52.

355 - SALZMAN C, WOLFON AN, SCHATZBERG A ET AL.
Effect of fluoxetine on anger in symptomatic volunteers with borderline personality disorder.
J Clin Psychopharmacol 1995;15:23-29.

356 - MARKOWITZ PI
Effect of fluoxetine on self-injurious behavior in the developmentally disabled: a preliminary study.
J Clin Psychopharmacol 1992 Feb;12(1):27-31.

357 - GERRA G, ET AL.
Hostility in heroin abusers subtypes: fluoxetine and naltrexone treatment.
Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 1995 Dec;19(8):1225-37.

358 - SELZER JA.
Fluoxetine, suicidal ideation, and aggressive behavior.
Am J Psychiatry. 1992 May;149(5):708-9.

359 - WEINMAN E, RUSKIN PE.
Anger attacks in poststroke depression: response to fluoxetine.
Am J Psychiatry 1994 Dec;151(12):1839.

360 - FAVA M, ROSENBAUM JF, PAVA JA ET AL.
Anger attacks in unipolar depression. Part I: clinical correlates and response to fluoxetine treatment.
Am J Psychiatry 1993;150:1158-63.

361 - VARTIAINEN H, TIIHONEN J, PUTKONEN A
Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of aggression in schizophrenia.
Acta Psychiatr Scand 1995 May;91(5):348-51

362 - DAVANZO PA, ET AL.
Paroxetine treatment of aggression and self-injury in persons with mental retardation.
Am J Ment Retard. 1998 Mar;102(5):427-37.

363 - CORNELIUS JR, SOLOFF PH, PEREL JM ET ULRICH RF.
Fluoxetine trial in borderline personality disorder.
Psychopharmacol Bull 1990;26:151-4.

364 - TROISI A, ET AL.
Effects of fluoxetine on aggressive behavior of adult inpatients with mental retardation and epilepsy.
Pharmacopsychiatry. 1995 May;28(3):73-6.

365 - CONSTANTINO JN, ET AL.
Effects of serotonin reuptake inhibitors on aggressive behavior in psychiatrically hospitalized adolescents: results of an open trial.
J Child Adolesc Psychopharmacol. 1997 Spring;7(1):31-44.

366 - KAVOUSSI RJ, ET AL.
An open trial of sertraline in personality disordered patients with impulsive aggression
J Clin Psychiatry. 1994 April;55(4):137-41.

367 - POYUROVSKY M, ET AL.
Fluvoxamine treatment of compulsivity, impulsivity, and aggression.
Am J Psychiatry. 1995 Nov;152(11):1688-9.

368 - RANEN NG, LIPSEY JR, TREISMAN G, ROSS CA
Sertraline in the treatment of severe aggressiveness in Huntington's disease.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci 1996 Summer;8(3):338-40

369 - MCDOUGLE CJ, BRODKIN ES, NAYLOR ST ET AL.
Sertraline in adults with pervasive developmental disorders: a prospective open-label investigation.
J Clin Psychopharmacol 1998 Feb;18(1):62-6

370 - KANT R, SMITH-SEEMILLER L, ZEILER D.
Treatment of aggression and irritability after head injury.
Brain Inj 1998 Aug;12(8):661-6

371 - SILVER H, ET AL.
Treatment of aggression in schizophrenia.
Am J Psychiatry. 1998 Sep;155(9):1298.

372 - BRODY AL, SAXENA S, FAIRBANKS L, ALBORZIAN S ET AL
Personnality cahges in adult subjects with major depressive disorder or obsessive-compulsive disorder treated with paroxetine.
J Ckin Psychiatry 2000;61(5):349-55.

373 - HASPEL T.
Beta-blockers and the treatment of aggression.
Harv Rev Psychiatry. 1995 Jan-Feb;2(5):274-81.

374 - THIBAUT F, ET AL.
Anti-aggressive effect of beta-blockers.
Encephale. 1993 May-Jun;19(3):263-7.

375 - GAO B, ET AL.
Effects of acute and subchronic administration of propranolol on the social behaviour of mice; an ethopharmacological study.
Neuropharmacology. 1992 Aug;31(8):749-56.

376 - LEFEVER FF.
Propranolol in ataxia and in aggression: central actions.
Arch Neurol. 1986 Jan;43(1):9.

377 - VOLAVKA J.
Can aggressive behavior in humans be modified by beta blockers?
Postgrad Med. 1988 Feb 29;Spec No:163-8.

378 - GREENDYKE RM, ET AL.
Propranolol treatment of assaultive patients with organic brain disease. A double-blind crossover, placebo-controlled study.
J Nerv Ment Dis. 1986 May;174(5):290-4.

379 - PUGH CR.
Propranolol in schizophrenia: a double blind, placebo controlled trial of propranolol as an adjunct to neuroleptic medication.
Br J Psychiatry 1983;143:151-5.

380 - SILVER JM, ET AL.
Propranolol treatment of chronically hospitalized aggressive patients.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 1999 Summer;11(3):328-35.

381 - PETRIE WM.
Propranolol in organic agitation.
Lancet 1981;1:324.

382 - SHANKLE WR, ET AL.
Low-dose propranolol reduces aggression and agitation resembling that associated with orbitofrontal dysfunction in elderly demented patients.
Alzheimer Dis Assoc Disord. 1995 Winter;9(4):233-7.

383 - ALPERT M.
A double blind placebo controlled study of adjunctive nadolol in the management of violent psychiatric patients.
Psychopharmacol Bull 1990;26:367-71.

384 - RITROVATO CA, ET AL.
Nadolol in the treatment of aggressive behavior associated with schizophrenia.
Clin Pharm 1989 Feb;8(2):132-5.

385 - RATEY JJ, ET AL.
Nadolol to treat aggression and psychiatric symptomatology in chronic psychiatric inpatients: a double-blind, placebo-controlled study.
J Clin Psychiatry. 1992 Feb;53(2):41-6.

386 - GREENDYKE RM, ET AL.
Therapeutic effects of pindolol on behavioral disturbances associated with organic brain disease: a double-blind study.
J Clin Psychiatry. 1986 Aug;47(8):423-6.

387 - MATTES JA.
Metoprolol for intermittent explosive disorder.
Am J Psychiatry. 1985 Sep;142(9):1108-9.

388 - KASTNER T, ET AL.
Metoprolol for aggressive behavior in persons with mental retardation.
Am Fam Physician. 1990 Dec;42(6):1585-8.

389 - ELLIOTT FA.
Propranolol for the control of bellegerent behavior following acute brain damage.
Ann Neurol 1977;5:489-491.

390 - SCHREIER HA.
Use of propranolol in the treatment of postencephalitis psychosis.
Am J Psychiatry 1983;136:218-20.

391 - YUDOFSKY S, ET AL.
Propranolol in the treatment of rage and violent behavior in patients with chronic brain syndromes.
Am J Psychiatry. 1981 Feb;138(2):218-20.

392 - MANSHEIM P.
Treatment with propranolol of the behavioral sequelae of brain damage.
J Clin Psychiatry 1981;42:132.

393 - WILLIAMS DT.
The effect of propranolol on uncontrolled rage outbursts in children and adolescents with organic brain dysfunction.
J Am Acad Child Psychiatry 1982;21:129-35

394 - RATEY JJ.
Use of propranolol for provoked and unprovoked episode of rage.
Am J Psychiatry 1983;140:1356-1357.

395 - GREENDYKE RM.
Propranolol in the treatment of assaultive patients with organic brain disease.
J Clin Psychopharmacol 1984;4(5):282-5.

396 - YUDOFSKY SC.
Propranolol in the treatment of rage and violent behavior associated with Korsakoff's psychosis.
Am J Psychiatry 1984;141:114-115.

397 - MATTES JA
Propranolol for adults with temper outbursts and residual attention deficit disorder.
J Clin Psychopharmacol 1986;6:299-302.

398 - POLAKOFF SA, ET AL.
The treatment of impulsive and aggressive behavior with nadolol.
J Clin Psychopharmacol. 1986 Apr;6(2):125-6.

399 - RATEY JJ
Beta-blockers in the severely and profundly mentally retarded.
J Clin Psychopharmacol 1986;6:103-7.

400 - SORGI PJ, ET AL.
Beta-adrenergic blockers for the control of aggressive behaviors in patients with chronic schizophrenia.
Am J Psychiatry. 1986 Jun;143(6):775-6.

401 - KUPERMAN S, ET AL.
Use of propranolol to decrease aggressive outbursts in younger patients. Open study reveals potentially favorable outcome.
Psychosomatics. 1987 Jun;28(6):315-9.

402 - RATEY JJ.
Brief report: open trial effects of beta-blockers on speech and social behaviors in 8 autistics adults.
J Autism Dev Disord. 1987;17:439-46.

403 - WHITMAN JR, ET AL.[
Beta-adrenergic blockers for aggressive behavior in schizophrenia.
Am J Psychiatry. 1987 Apr;144(4):538-9.

404 - STEWART JT, ET AL.
Aggressive behavior in Huntington's disease: treatment with propranolol.
J Clin Psychiatry. 1987 Mar;48(3):106-8.

405 - JENKINS SC, ET AL.
Therapeutic use of propranolol for intermittent explosive disorder.
Mayo Clin Proc 1987;62:204-20.

406 - FAMULARO R.
Propranolol treatment for childhood posttraumatic stress disorder, acute type: a pilot study.
Am J Dis Child 1988;142:1244-7.

407 - GRIZENKO N, ET AL.
Propranolol treatment of episodic dyscontrol and aggressive behavior in children.
Can J Psychiatry. 1988 Nov;33(8):776-8.

408 - WEILER PG, ET AL.
Propranolol for the control of disruptive behavior in senile dementia.
J Geriatr Psychiatry Neurol. 1988 Oct-Dec;1(4):226-30.

409 - VON HAFFTEN AH, ET AL.
Paradoxical response to pindolol treatment for aggression in a patient with Huntington's disease.
J Clin Psychiatry. 1989 Jun;50(6):230-1.

410 - GREENDYKE RM, BERKNER JP, WEBSTER JC, GULYA A.
Treatment of behavioral problems with pindolol.
Psychosom 1989;30(2):161-5.

411 - RUEDRICH SL, ET AL.
Beta adrenergic blocking medications for aggressive or self-injurious mentally retarded persons.
Am J Ment Retard. 1990 Jul;95(1):110-9.

412 - RATEY JJ.
Combination of treatments for attention deficit hyperactivity disorder in adults.
J Nerv Ment Dis 1991;179:699-701.

413 - BLUMER D, ET AL.
Hormone and hormonal agents in the treatment of aggression.
J Nerv Ment Dis. 1975 Feb;160(2-1):127-37.

414 - O'CONNOR M, BAKER HWG.
Depo-medroxy progesterone acetate as an adjunctive treatment in three aggressive schizophrenic patients.
Acta Psychiatr Scand 1983;67:399-403.

415 - KYOMEN HH, NOBEL KW, WEI JY.
The use of estrogen to decrease aggresive physical behavior in elderly men with dementia.
J Am Geriatr Soc 1991;39:1110-2.

416 - THIBAUT F, KUHN JM, COLONNA L.
A possible anti aggressive effect of cyproterone acetate.
Br J Psychiatry 1991;159:298-9.

417 - THIBAUT F, COLONNA L
Cyproterone acetate in the treatment of aggression.
Am J Psychiatry. 1992;149:411b.

418 - BYRNE A, BRUNET B.
Cyproterone acetate therapy and aggression.
Br J Psychiatry 1992;160:282-3.

419 - ARNOLD SE.
Estrogen for refractory aggression after traumatic brain injury.
Am J Psychiatry. 1993 Oct;150(10):.

420 - AMADEO
Antiandrogen treatment of aggressivity in men suffering from dementia.
J Geriatr Psychiatry Neurol. 1988 Oct-Dec;1(4):226-30.

421 - TALLIAN KB, NAHATA MC, LO W, TSAO CY.
Gabapentin associated with aggressive behavior in pediatric patients with seizures.
Epilepsia. 1996 May;37(5):501-2.

422 - LEE DO, STEINGARD RJ, CESENA M ET AL.
Behavioral side effects of gabapentin in children.
Epilepsia. 1996 Jan;37(1):87-90.

423 - WOLF SM, SHINNAR S, KANG H, GIL KB, MOSHE SL.
Gabapentin toxicity in children manifesting as behavioral changes.
Epilepsia. 1995 Dec;36(12):1203-5.

424 - WELLER EB, ET AL.
Aggressive behavior in patients with attention-deficit/hyperactivity disorder, conduct disorder, and pervasive developmental disorders.
J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 15:5-11.

425 - STRINGER AY, JOSEF NC.
Methylphenidate in the treatment of aggression in two patients with antisocial personality disorder.
Am J Psychiatry 1983 140(10):1365-6.

426 - JACKSON CW, PITNER JK, MINTZER JE.
Zolpidem for the treatment of agitation in elderly demented patients.
J Clin Psychiatry. 1996 Aug;57(8):372-3.

427 - LARA DR, BELMONTE-DE-ABREU P, SOUZA DO.
Allopurinol for refractory aggression and self-inflicted behavior.
J Psychopharmacol 200 14(1):81-3.

428 - BARRATT ES.
A controlled trial of phenytoïn in implusive aggression.
J Clin Psychopharmacol. 1991 Dec;11(6):388-9.

429 - BERAN RG, GIBSON RJ.
Aggressive behaviour in intellectually challenged patients with epilepsy treated with lamotrigine.
Epilepsia. 1998 Mar;39(3):280-2.

430 - DALY K.
Lamotrigine and impulse behavior;
Can J Psy 1999;May 44(4):395-6.

431 - DEVARAJAN S, DURSUN SM.
Aggression in dementia with lamotrigine treatment.
Am J Psychiatry. 2000 Jul;157(7):1178.

432 - RYBACK R & L
Gabapentin for behavioral dyscontrol
Am J Psychiatry 1995 Sep;152(9):1399.

433 - LOW RA JR, BRANDES M.
Gabapentin for the management of agitation.
J Clin Psychopharmacol. 1999 Oct;19(5):482-3.

434 - PINNINTI NR, MAHAJAN DS.
Gabapentin-associated aggression.
J Neuropsychiatry Clin Neurosci. 2001 Summer;13(3):424.

435 - MILLER LJ.
Gabapentin for treatment of behavioral and psychological symptoms of dementia.
Ann Pharmacother. 2001 Apr;35(4):427-31.

436 - VOLAVKA J, ET AL.
Tryptophan treatment of aggressive psychiatric inpatients
Biol psychiatry 1990;28:728-32.

437 - NIJMAN HLI, ET AL.
A tentative model of aggression on inpatient psychiatric wards.
Psychiatr Serv. 1999 Jun 50:832-4.

438 - STEINERT T, ET AL.
Aggression and autoaggression.
Psychiatr Prax. 1993 Jan;20(1):1-8.

439 - ALBERNHE T, ET AL.
Criminologie et psychiatrie.
Editions Ellipses 1997.

440 - ROBINSON MK, RICHENS A, OXLEY R.
Vigabatrin and behaviour disturbances.
Lancet. 1990 Aug 25;336(8713):504.

441 - CORRIGAN PW, ET AL.
Pharmacological and behavioral treatments for aggressive psychiatric inpatients.
Hosp Community Psychiatry. 1993 Feb;44(2):125-33.

442 - YUDOFSKY SC, ET AL.
Cocaine and aggressive behavior: neurobiological and clinical perspectives.
Bull Menninger Clin. 1993 Spring;57(2):218-26.

443 - LAVINE R.
Psychopharmacological treatment of aggression and violence in the substance using population.
J Psychoactive Drugs 1997;29(4):321-9.

444 - COHEN-MANSFIELD J, ET AL.
Agitation: Subtypes and Their Mechanisms.
Semin Clin Neuropsychiatry. 1996 Oct;1(4):325-339.

445 - YUDOFSKY SC, ET AL.
Pharmacologic management of aggression in the elderly.
J Clin Psychiatry. 1990 Oct;51 Suppl:22-8; discussion 29-32.

446 - MCDANIEL KD.
Pharmacologic treatment of psychiatric and neurodevelopmental disorders in children and adolescents (Part 1).
Clin Pediatr (Phila). 1986 Feb;25(2):65-71.

447 - CONNOR DF, ET AL.
A clinical approach to the pharmacotherapy of aggression in children and adolescents.
Ann N Y Acad Sci. 1996 Sep 20;794:290-307.

448 - MOUREN-SIMEONI MC.
Traitement chimiothérapique des conduites agressives chez l'enfant.
Ann psy.1993;8(1):34-9.

449 - SANCHEZ LE, ET AL.
Placebo response in aggressive children with conduct disorder.
Psychopharmacol Bull. 1994;30(2):209-13.

450 - MALONE RP, ET AL.
Aggression classification and treatment response.
Psychopharmacol Bull. 1998;34(1):41-5.

451 - VITIELLO B, BEHAR D, HUNT J, ET AL.
Subtyping aggression in children and adolescents.
J Neuropsychiatry 1990 Spring;2:189-92.

452 - ROBERT PH, ALLAIN H.
Clinical management of agitation in the elderly with tiapride.
Eur Psychiatry 2001 Jan;16 Suppl 1:42s-47s.

453 - BUCKLEY PF.
The role of typical and atypical antipsychotic medications in the management of agitation and aggression.
J Clin Psychiatry. 1999;60 Suppl 10:52-60.

454 - GUELFI JD ET AL.
L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie. Tomes I et II
Editions médicales Pierre Fabre 1997

SCD-UHP - NANCY 1
BIBLIOTHÈQUE
MÉDECINE

VU

NANCY, le **22 FÉVRIER 2002**
Le Président de Thèse

Professeur **J.P. KAHN**

NANCY, le **26 MARS 2002**
Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur **J. ROLAND**

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE

NANCY, le **4 AVRIL 2002**

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE NANCY 1

Professeur **C. BURLET**

L'agressivité en clinique : de l'étiopathologie à la chimiothérapie.

Résumé : Nous nous proposons d'aborder les comportements agressifs et violents sous l'angle psychopathologique avant d'envisager l'étude des molécules utilisées dans leur traitement.

Dans une première partie, nous tenterons d'effectuer une synthèse des principaux courants de pensée analysant le mécanisme de déclenchement de la violence. Nous aborderons ainsi les théories éthologiques, sociologiques, behaviouristes et psychanalytiques. Nous ferons ensuite le point sur les connaissances neurobiologiques et génétiques actuelles avant de présenter la synthèse de ces modèles.

Dans une deuxième partie, nous effectuerons une revue de la littérature des différentes chimiothérapies proposées, ainsi qu'un résumé de leur mécanisme d'action, de leurs limitations d'emploi et de leurs résultats dans le traitement des troubles du comportement agressifs.

Enfin, dans une dernière partie, nous proposerons des modèles de schémas thérapeutiques dans les grands syndromes psychiatriques en fonction des études citées précédemment.

Agressivity: from etiopathogeny to pharmacotherapy.

Summary: We suggest approaching aggressive and violent behavior under the etiopathologic point of view before envisaging the study of molecules used in their treatment.

In the first part, we shall try to make a synthesis of the main currents of thought who did analyze the trigger mechanism of violence. We shall approach ethological, sociological theories, behavioural and psychoanalytical. We shall then review neurobiologic knowledge and genetic current before presenting the synthesis of these models.

In the second part, we shall make a review of the literature of the various chemotherapies proposed, as well as a summary of their mechanism of action, their limitations of use and their efficacy in the treatment of aggressive behavioural disturbances.

Finally, in the last part, we shall propose therapeutic plans in principal psychiatric syndromes according to studies quoted in the previous part.

Mots clefs: Agressivité
Violence
Etiopathologie
Traitement pharmacologique

Key words : Agressivity
Violence
Etiopathogeny
Pharmacotherapy

THESE DE MEDECINE SPECIALISEE- Année 2002

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY
9 AVENUE DE LA FORET DE HAYE
54505 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX