

Comportements impulsifs, agressivité et oxyde nitrique

Stéphane Mouchabac

A. L'impulsivité et les comportements impulsifs : une définition complexe pour un phénomène transnosographique

Sous l'influence de la psychiatrie nord-américaine, la recherche sur l'impulsivité a subi un essor considérable depuis les années 70 : devant l'augmentation de la violence où l'impulsivité joue un rôle important, les chercheurs de diverses disciplines se sont intéressés à ce concept d'un point de vue socio-psychologique.

Mais le deuxième niveau d'exploration, d'ordre biologique, est plus récent. Il intéresse plus spécifiquement le champ de la psychiatrie clinique et de la neurobiologie des comportements, car dans cette optique la notion d'impulsivité, supposée être liée à des phénomènes de dysrégulation, occupe une place importante dans l'origine de certains troubles du comportement et pathologies psychiatriques.

L'impulsivité est donc un aspect du comportement qui influence considérablement nos actes quotidiens, mais s'il est assez simple de repérer les actes sous-tendus par l'impulsivité, il est beaucoup plus difficile d'en donner une définition précise, d'autant qu'il ne semble pas exister un seul type d'impulsivité.

Par exemple, dans le Larousse, l'impulsivité correspond au "*caractère d'une action spontanée, irréfléchie, induite sous l'influence des impulsions. Tendance irrésistible à l'accomplissement d'un acte sans réfléchir à ses conséquences ou à sa pertinence*".

Alors que d'un point de vue cognitiviste, c'est "*une plus ou moins grande capacité de contrôle des flux des processus d'information conduisant à des pensées mal ou non contrôlées perturbant le contrôle de l'action, pouvant entraîner des conséquences négatives pour l'individu et autrui*".

Les comportements agressifs et impulsifs sont donc des phénomènes transnosographiques complexes, avec des déterminants psychosociaux et biologiques multiples. En effet, entre l'impulsivité du psychopathe ou de l'état limite, celle du déprimé ou de l'hyperactif avec déficit attentionnel, ou enfin de la souris agressive, on ne peut accepter l'idée d'un modèle unique et de nombreux travaux cherchent à explorer des voies qui viendraient étayer différentes hypothèses qui, tout en apportant des pistes intéressantes de compréhension, montrent la difficulté d'appréhender ce concept.

Après avoir exposé différents aspects de l'impulsivité et des comportements agressifs, nous aborderons les résultats d'une publication novatrice sur les aspects génétiques physiologiques des comportements impulsifs

(1) dépendant du système de l'oxyde nitrique et des protéines assurant sa synthèse.

1. Aspects historiques de l'impulsivité

Repérés dès l'antiquité, les actes impulsifs ont été étudiés sous divers angles, qu'ils soient philosophiques ou théologiques.

On peut en première intention s'interroger sur la place de ces comportements en fonction du type de société et de l'époque à laquelle on se situe : les actes impulsifs vont pouvoir alors être perçus différemment selon leur intégration dans le fonctionnement d'une société.

Pour les philosophes grecs, l'impulsivité serait une des composantes du *thumos* qui est en quelque sorte "une âme primitive", centre des émotions ou des sentiments, mais qu'ils séparaient du *psychê* ; ce *thumos* peut guider des comportements violents (comme le fait de combattre et de tuer). En fait, il s'agirait "d'une voix intérieure indépendante" à laquelle Homère rajoute un principe de surdétermination d'origine divine dans la genèse des actes : les pulsions irrationnelles non systématisées et les actes qui en résultent sont exclus du soi et attribués à une source extérieure sur un mode projectif. "*Le plus grand bien de l'homme homérique n'est pas la jouissance d'une conscience tranquille, c'est la jouissance de son thymê, l'estime publique*" (Dodds). Le sentiment de honte prédomine sur celui de culpabilité (qui devrait exercer un effet modérateur des comportements déviants), et à partir du moment où l'acte est imposé par le regard d'une société entière, peu importe la façon dont il est accompli, l'essentiel étant d'échapper à une "honte héréditaire".

Ce modèle de "civilisation de honte" qui caractérisait l'époque archaïque et classique de l'antiquité persiste sous certaines formes dans les sociétés modernes (le Japon est un exemple de société mixte "honte-culpabilité") ou au niveau de microcosmes sociologiques : c'est typiquement le fonctionnement des groupes violents que l'on peut observer dans certaines situations, où ce qui expose au mépris et au ridicule de ses semblables est intolérable : la nécessité du passage à l'acte outrepassa sa valeur morale.

En 1684, T. Bonet propose une description systématisée de l'impulsivité : il sépare les pensées impulsives, le caractère impulsif, l'humeur instable avec dépression et impulsivité. On ne peut que constater la pertinence de ses observations par rapport aux données biologiques et aux théorisations modernes. Explorant les caractéristiques de l'impulsivité, il fait une différenciation entre les sujets qui peuvent résister aux impulsions et ceux qui ne le

peuvent pas. Cependant, de part sa position de philosophe moraliste, il impute ce type de comportements aux instincts naturels les plus bas.

Pinel, dans son traité médico-philosophique sur l'aliénation mentale (1801), suggère sur la base de ses observations cliniques, que les comportements impulsifs peuvent être indépendants de la volonté. A propos de la "manie sans délire", il écrit : *"Elle est continue, ou marquée par des accès périodiques. Nulle altération sensible dans les fonctions de l'entendement, la perception, le jugement, l'imagination, la mémoire, etc. : mais la perversion dans les fonctions affectives, impulsion aveugle à des actes de violence, ou même d'une fureur sanguinaire, sans qu'on puisse assigner aucune idée dominante, aucune illusion de l'imagination qui soit la cause déterminante de ce funeste penchant"*. Il rajoute que certains sujets impulsifs sont pénalisés dans la réalisation d'objectifs ou de travaux quotidiens, introduisant ainsi une notion de déficit cognitif.

On assiste, au début du vingtième siècle, à une systématisation des comportements liés à l'impulsivité : *Régis* en 1923 définit l'impulsivité à partir de la notion d'impulsion, c'est selon lui « *la disposition plus ou moins accentuée aux impulsions* », ces dernières se situant à un niveau conscient et volontaire et constituant dans cette perspective *"la tendance impérieuse et même irrésistible au retour vers le pur réflexe"*.

A partir de différents essais de taxinomie (nature de l'acte, passage à l'acte ou non, niveau de conscience etc.), deux schémas de l'impulsivité vont se maintenir :

- une forme à expression comportementale pure ; impulsion simple (*Rogues de Fursac, 1917*), impulsion motrice pure à réflexe direct (*Régis, 1923*) ou la propulsion kinétique (*Ey, 1950*).
- une forme associée à des éléments de nature émotionnelle avec un contenu idéique : impulsion affective de *Rogues de Fursac*, l'impulsion psychomotrice à réflexe retardé de *Régis*, le comportement impulsif de *Ey* (pour revue : 2).

2. Modèle psychobiologique

L'impulsivité aurait une part d'héritabilité. Ce postulat d'une participation génétique repose sur les constatations d'agrégation familiale des personnalités borderline (ce qui cependant ne constitue pas une preuve formelle pour les théoriciens de la génétique ; de plus, les études de jumeaux ne retrouvent pas de taux de concordance plus élevés pour la personnalité limite impulsive chez les monozygotes). Il a donc été proposé un trait "impulsivité", qui lui serait indépendant du diagnostic de l'axe 2 et aurait une corrélation biologique plus forte, prédisposant ainsi à ce type de personnalité pathologique.

Le rôle des neuromédiateurs dans l'impulsivité ne se résume pas à l'action facilitatrice seule de la dopamine comme le proposent certains auteurs: le système sérotoninergique a une action importante dans les comportements impulsifs en cas de défaut d'inhibition ; de même, d'autres pathologies somatiques ou lésions cérébrales touchant les neurones sérotoninergiques peuvent donner des troubles du comportement de type agressif (lésions frontales, épilepsie, élévation des taux d'hormones mâles).

Les auteurs proposent des approches phénotypiques de l'impulsivité clinique pouvant être très différentes entre elles. Les travaux de *Barratt* insistent sur l'aspect pluri-factoriel de l'impulsivité qui laisse supposer des mécanismes cognitifs non unitaires (3); ils se rapprochent de ceux de *Eysenck* (4) pour qui l'impulsivité est individualisable en quatre sous-facteurs qui sont l'impulsivité gênant la réflexion, la difficulté de réflexion avant l'action, la vivacité de réflexion, la prise de risque (ce dernier facteur restant proche de la recherche de sensation pure). *Barratt* retrouve sensiblement cet aspect mais il y ajoute une dimension motrice qui vient s'associer à l'impulsivité cognitive et à l'impulsivité non-planifiée (tableau 1).

Il faut malgré tout souligner que l'impulsivité peut être utilisée dans un contexte adaptatif avec succès, lors de la nécessité d'une prise de décision rapide pouvant engager la survie en particulier, certains individus vont donc pouvoir tirer partie de ce type de fonctionnement d'autant qu'ils s'attendent à un renforcement positif (impulsivité fonctionnelle de *Dickman*).

En effet, *Dickman* (5) distingue deux types d'impulsivité : une dysfonctionnelle (tendance à agir avec moins de réflexion lorsqu'un problème ou une situation le nécessiterait) et une fonctionnelle (tendance à agir avec peu de réflexion lorsque la situation est optimale). Ces deux types paraissent non liés. Selon lui différents mécanismes d'allocation de ressources seraient impliqués.

Bien qu'ils affirment agir avec moins de réflexion, les sujets impulsifs répondent plus lentement dans les tâches expérimentales plus compliquées que les non-impulsifs (ces derniers étant plus performants pour des tâches qui nécessitent de la fixation attentionnelle, alors que les sujets impulsifs sont plus performants aux tâches où l'attention doit être "switchée" rapidement). Cette flexibilité cognitive est la capacité de changer de plan d'action en fonction des modifications des contraintes environnementales et joue un rôle dans l'inhibition des réponses non pertinentes liées à des stimuli interférents ou distracteurs. La flexibilité mentale constituerait un aspect important du fonctionnement cognitif pouvant aller de la distractibilité ou de la fuite des idées d'une part, à la persévération et la rigidité d'autre part.

| | | | | | |
|----------------|---------------------------------|-----------------------|---|-----------------|---------------------|
| <i>Eysenck</i> | impulsivité gênant la réflexion | vivacité de réflexion | impulsivité ou difficulté de réflexion avant l'action | prise de risque | - |
| <i>Barrat</i> | | impulsivité cognitive | impulsivité non planifiée | - | impulsivité motrice |

Tableau 1. Correspondance théorique entre les deux analyses factorielles.

3. Impulsivité et comportement agressif : quel lien ?

La notion d'impulsivité ne doit pas cependant être confondue avec l'agressivité au sens général du terme (une classification des différents types d'agressivité s'impose et il convient de ne considérer que l'agressivité impulsive comme modèle possible d'étude) : la littérature anglo-saxonne est très riche sur ce sujet et couvre aussi bien l'étude psychométrique de l'impulsivité chez les sujets violents que leurs corollaires psychobiologiques.

Une des composantes de l'impulsivité fortement impliquée dans ce type de comportements agressifs concerne le déficit de planification qui agirait comme un facilitateur du passage à l'acte, puisque le sujet ne mesure pas la conséquence future de son action.

Ces travaux relancent de nouveau le débat médico-légal très présent au 19^{ème} siècle, qui concernait la responsabilité des sujets face à leurs actes et posait le problème des actes impulsifs en dehors d'un processus délirant. On pense aux actuels troubles du contrôle des impulsions, en particulier le trouble explosif intermittent (caractérisé par la survenue d'épisodes pendant lesquels les sujets ne peuvent pas résister à leurs impulsions agressives avec absence de désordre comportemental en dehors des accès) et à la kleptomanie.

La revue de la littérature sur la place de l'impulsivité en criminologie montre un bon niveau de consensus sur la présence d'un niveau plus élevé d'impulsivité chez les sujets délinquants et déviants que dans les populations de sujets contrôle. Les mesures proviennent de tests psychométriques qui semblent avoir une bonne sensibilité dans l'étude des facteurs impliqués dans les actes antisociaux, de tests expérimentaux ou biologiques.

4. L'inhibition cognitive et comportements impulsifs

L'inhibition cognitive est un concept qui a pris une place importante dans l'interprétation des performances individuelles : elle intervient pour des tâches qui nécessitent une planification et la suppression de réponses incorrectes. Son rôle est fondamental en tant que mécanisme de la production de comportements impulsifs.

Elle permet la diminution ou la suppression de représentations d'informations ou de processus de

traitement de ces informations : le retrait de la conscience d'activités ou d'attentions non pertinentes (résistance aux interférences venant d'éventuelles informations ou processus ayant capté l'attention).

Cet aspect de l'attention sélective a été mis en évidence par deux paradigmes expérimentaux :

i) le paradigme de l'inhibition latente qui se produit dans une situation de conditionnement classique (stimulus neutre versus stimulus entraînant une réponse). L'inhibition latente évite l'apprentissage associatif d'un stimulus, en inhibant la formation de la mémoire, ainsi il n'y aura pas de réponse systématique (et inutile) face à n'importe quel stimulus. Cela permet donc à notre cerveau de procéder à un tri des informations sensorielles jugées non pertinentes ou inutiles, pour ne faire attention qu'aux informations utiles.

ii) le paradigme d'amorçage négatif ("negative priming") où lorsqu'un stimulus est dans un premier temps inhibé et qu'il ne doit plus l'être dans un deuxième temps de présentation, alors l'inhibition va continuer de se manifester, ce qui se traduit par un allongement du temps de réaction. Le mécanisme essentiel de la sélection attentionnelle serait l'inhibition par un blocage actif de l'information non pertinente en mémoire de travail (6). *Harnishfeger* (7) applique une distinction théorique entre l'inhibition comportementale et cognitive, la première impliquant un contrôle des comportements (résister à la tentation, délais de gratification, inhibition motrice, contrôle des impulsions) alors que l'inhibition cognitive implique un contrôle des processus cognitifs qui peuvent être intentionnels et conscients ou non intentionnels et inconscients.

Cette distinction taxinomique est aussi soutenue par *Barkley* (8) qui propose un modèle où trois mécanismes liés entre eux constituent le contrôle des réponses comportementales :

i) inhibition de la réponse prépotente, définie comme une réponse pour laquelle un renforcement immédiat (positif ou négatif) est disponible ou a été préalablement associé à cette réponse

ii) un processus qui permet de stopper une réponse en cours, qui de ce fait permet de donner un délai dans la phase décisionnelle d'une réponse

iii) un processus qui donne une protection à cette période de délai en inhibant les réponses qui

découleraient de la compétition avec d'autres événements concomitants (interférence)

A un niveau plus élaboré, les fonctions exécutives permettent de

- générer des actions dirigées,
- créer une organisation "d'éventualités comportementales" pouvant fournir des réponses adaptées,
- accéder à l'utilisation de règles et de la planification,
- différer la gratification et
- se fixer des buts, de se projeter dans le futur (figure 1)

Aussi, un conflit entre les conséquences immédiates et ultérieures d'un acte rend difficile l'appréciation par le sujet des circonstances qui ont servi à initier l'inhibition, et son choix peut donc se faire dans le sens de la réponse prépotente.

Donc, l'inhibition et ses fonctions exécutives paraissent d'autant nécessaires qu'une tâche nécessite un délai de réponse, qu'il existe un conflit entre les conséquences possibles d'une action ou quand un problème survient et demande une nouvelle réponse. Ce modèle prend un sens clinique, dès lors que l'on conçoit l'impulsivité comme un déficit d'inhibition cognitive qui va interférer sur le fonctionnement normal des fonctions exécutives pour produire des symptômes du domaine de la dysrégulation.

L'inhibition comportementale est à prendre au sens d'une procédure cognitive simple et non dans un registre psychiatrique concernant l'attitude globale d'un sujet ayant une tendance au retrait ou à la timidité, ce n'est pas ici un trait de personnalité

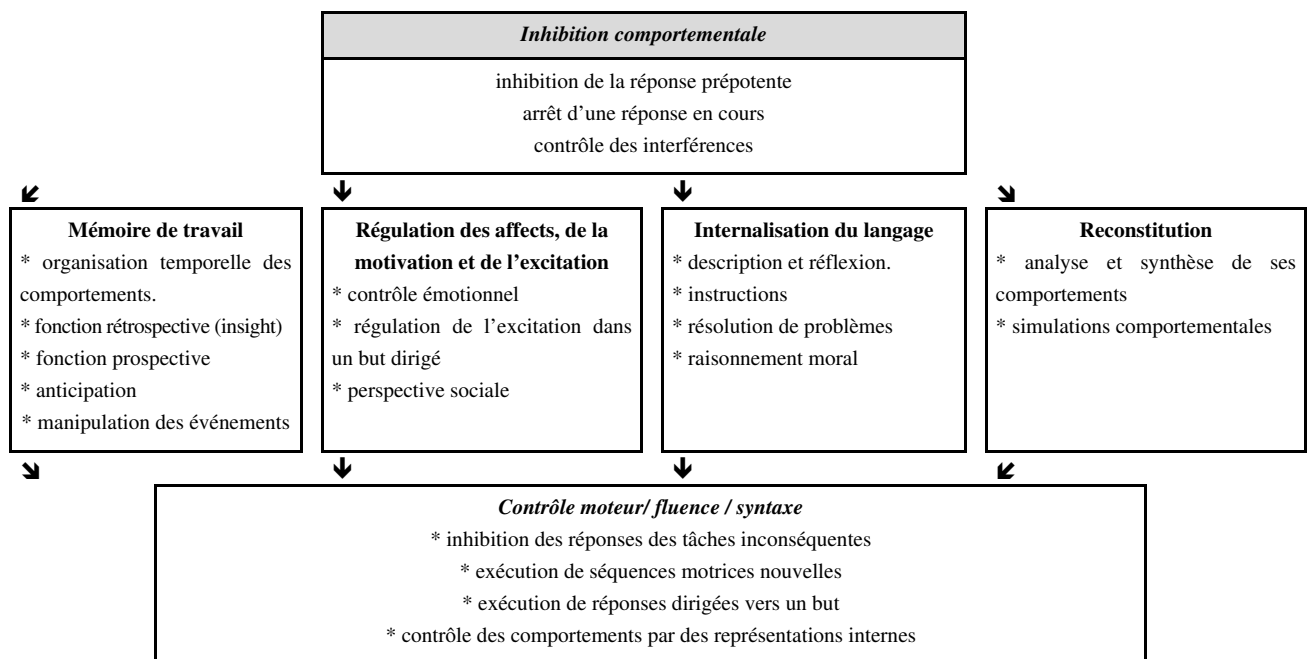


Figure 1. Schéma de configuration d'un modèle conceptuel reliant l'inhibition comportementale avec les performances des fonctions exécutives, d'après (8).

B. L'oxyde nitrique (NO) et les comportements impulsifs

1. Physiologie de l'oxyde nitrique

L'oxyde nitrique (NO) est un radical libre endogène principalement libéré par les cellules endothéliales (action sur le tonus des vaisseaux), les macrophages (fonctionnement bactéricide et antitumoral), les hépatocytes et les neurones. Le NO est donc aussi un neurotransmetteur retrouvé en grande quantité dans les régions cérébrales impliquées dans la régulation des émotions.

Il est synthétisé à partir de la L-Arginine et de l'oxygène par plusieurs enzymes dites NO synthétases (NOS), qui sont des hémoprotéines analogues au cytochrome P450 .

L'oxyde nitrique synthétase (NOS 1, 2 et 3) est une protéine enzymatique composée d'une simple chaîne polypeptidique qui possède plusieurs domaines s'enroulant autour de deux molécules d'hème. Cette chaîne polypeptidique possède deux domaines catalytiques ; un domaine N-terminal oxygénase (qui lie l'arginine, l'hème et la tétrahydrobioptérine qui agit comme cofacteur et qui donne la forme homodimérique de NOS, ce qui lui permet d'être active) et un domaine C-terminal réductase (qui possède un site de liaison pour les flavines et le NADPH).

Le NADPH (forme réduite du β -nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) est oxydé au niveau du domaine réductase, les électrons obtenus vont alors passer par le FAD (flavine adénine dinucléotide), puis la FMN (flavine mononucléotide), puis vont arriver au niveau du domaine

oxygénase, cette opération n'est possible que s'il y a couplage avec la calmoduline (CaM). Certains stimuli tels qu'une augmentation du glutamate (en cas de stress), vont provoquer une augmentation de la concentration de calcium, la Calmoduline va alors se fixer sur l'isoforme de NOS qui va entraîner la production de NO.

Le substrat (L-arginine) va être hydroxylé en NOHA par l'hème grâce au transfert d'électron et d'O₂, qui secondairement après une autre hydroxylation va donner de la NO et de la citrulline. Il y a un rétrocontrôle par le NO qui se fixe au fer hémique (figure 2).

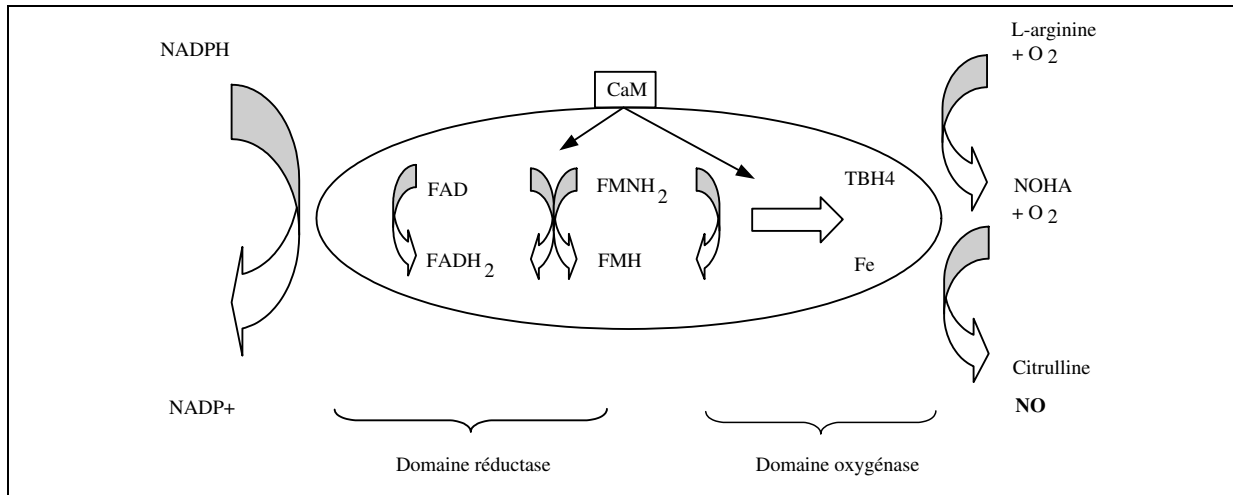


Figure 2. Fonctionnement des NOS d'après (9).

2. Les NO synthèses

Le gène humain de la NOS1 synthétase est situé sur le chromosome 12q24, il est constitué d'une région d'environ 125 kb qui contient 28 exons, ainsi qu'une autre région de 125 kb, appelée *région variable* qui comporte au moins 11 exons qui vont être secondairement épissés. Ainsi, l'expression de la forme neuronale est "constitutive", puisque son activité s'exprime en dehors de toute stimulation et elle est dépendante du calcium.

La transcription de ces exons dits alternatifs (nommés 1a à 1l) est sous l'influence de promoteurs, ce qui aboutit à des patterns d'expression "tissus spécifiques" (tableau 2).

Le promoteur de la région 1f s'exprime dans les ganglions de la base, l'hippocampe et le cortex. Des cellules possédant une densité importante de nNOS sont localisées dans le système limbique (en particulier dans le noyau septal latéral, l'hypothalamus postérieur, le cortex entorhinal et l'amygdale) impliqués dans les régions régulant les émotions et la peur.

La forme neuronale de NOS (nNos) est soluble dans le cytosol des cellules neuronales du système nerveux central, des neutrophiles et des astrocytes. Le NO synthétisé, à la différence de la majorité des autres neurotransmetteurs (dont l'action est le plus souvent post-synaptique) diffuse largement et peut atteindre plusieurs neurones environnants, y compris des neurones non inter connectés par des synapses, il agit alors comme un neurotransmetteur.

En effet, le NO soluble a la capacité d'activer la guanylate cyclase pour laquelle il a une affinité élevée, permettant au second messager (GMPc) de provoquer la réponse cellulaire. Il permettrait donc la synchronisation de certains processus biologiques au sein régions précises du cerveau (par un mécanisme de stimulation direct et en augmentant le débit sanguin régional).

Son impact va donc dépendre d'une part de la quantité synthétisée et d'autre part de la nature des cibles situées à proximité du lieu de cette synthèse.

Il joue aussi un rôle dans la plasticité synaptique du fait de propriétés neuromodulatrices, on suppose qu'il intervient dans les mécanismes de la mémoire (apprentissage et consolidation).

| Organe / tissu | Cellules |
|------------------------------|---------------------------|
| Cerveau | Neurones |
| Système nerveux périphérique | Neurones |
| Rétine | Cellules photoréceptrices |
| Muscle squelettique | |
| Poumon | Cellules épithéliales |
| Pancréas | Ilots de Langerhans |
| Rein | Macula densa |
| Endomètre | Epithélium columnaire |
| Estomac | Muqueuse gastrique |

Tableau 2. Différentes localisation de l'isoforme NOS 1(d'après(9)).

3. NO, comportements agressifs et modèles animaux

On comprend alors que mettre en évidence un rôle pour le NO est une tâche complexe puisque les inhibiteurs de la NOS ne peuvent être administrés dans la durée du fait de leurs effets sur la pression artérielle et d'autres fonctions pouvant biaiser l'évaluation comportementale. Cependant, l'utilisation d'un inhibiteur spécifique de la nNOS, le 7-nitroindazole, a permis de montrer une augmentation de l'agressivité, chez la souris (10).

Il a été retrouvé chez les souris mâles n'ayant pas le gène codant pour l'isoforme neuronale de la NOS (*nNOS* *-/-*) qu'elles sont plus agressives que celles du phénotype sauvage dans des paradigmes expérimentaux habituels (par exemple, introduction d'un étranger dans la cage d'un rongeur, où ils poursuivent leur comportement agressif malgré le signal de soumission des intrus), ainsi que des comportements sexuels inappropriés (11), le taux de testostérone n'expliquant pas à lui seul ces comportements, puisqu'il n'y avait pas de différence significative de ces taux entre les souris *nNOS* *-/-* et les phénotypes sauvages.

On suppose donc que chez certaines espèces de rongeurs, la régulation des comportements sexuels peut être influencée par d'autres mécanismes que ceux liés aux hormones, en particulier chez celles qui vivent dans des environnements où la compétition doit être maintenue en dehors des périodes habituelles de reproduction (c'est le cas du Hamster de Sibérie qui présente des patterns saisonniers de comportements de compétition atypiques). Les comportements agressifs seraient régulés par la photopériode indépendamment des fonctions gonadiques, le NO ayant un rôle important puisque l'on constate que le taux diminue chez les hamsters exposés à des jours plus courts de lumières par rapport à ceux exposés à des jours longs (12).

La délétion du gène de nNOS ne supprime pas seulement l'expression de la protéine nNOS mais affecte aussi d'autres processus :

- Chez les souris *nNOS* *-/-* le fonctionnement sérotoninergique est perturbé, puisque l'on constatait une réduction du ratio 5-HIAA et 5-HT dans certaines régions du cortex par rapport aux souris sauvages. Cette modification semble spécifique puisque les autres monoamines n'étaient pas touchées. Ce mécanisme reste cependant mal expliqué.
- Même si l'on dispose d'un nombre réduit d'études, on suppose que l'effet du NO sur les comportements agressifs nécessiterait l'action du système Hypothalamo-Pituitaire-Surrénalien : nNOS est, comme nous l'avons vu, présent dans le noyau supraoptique de l'hypothalamus et le noyau paraventriculaire qui régulent la réponse

neuroendocrine. Certains stimuli qui affectent la libération d'hormone pituitaire (stress, jeûne prolongé, gonadotrophine), vont provoquer une up-regulation de l'expression de la NOS.

Le taux de base de la corticostérone qui est plus élevé, s'accompagne pourtant d'une anxiété moins forte ou de conduites d'évitement du danger inférieures à celles des phénotypes sauvages, ce qui peut expliquer aussi les comportements moins inhibés (le test d'émergence Dark-Light box, montre un temps plus important passé en espace ouvert). Le NO pourrait moduler la libération de CRH selon que le stresser soit extrinsèque ou intrinsèque.

- De même, elles présentent une hypersensibilité à la douleur qui contribue à leur agressivité qui augmente lors d'une procédure expérimentale explorant la tolérance à la douleur.

C. Hypothèse chez l'homme : les travaux de Rief et coll.

Malgré ces résultats intéressants dans les modèles animaux, aucune étude n'avait été conduite chez l'homme.

Une équipe a publié les résultats d'une étude multicentrique dont l'objectif était l'étude de la variation de la fonctionnalité d'un promoteur de la NOS 1 en fonction d'un VNTR et de tester s'il était associé à des phénotypes cliniques en rapport avec l'impulsivité.

Les auteurs se sont intéressés particulièrement au *NOS 1 EX1f VNTR* (répétitions en tandem d'unités élémentaires), exclusivement retrouvé chez l'homme. Les allèles ont été dichotomisés en forme courte *S* (180 à 196 répétitions) et longue *L* (198 à 210 répétitions),

Puisque d'une part sa localisation de sa transcription cérébrale en faisait un polymorphisme candidat et d'autres part, qu'il avait été retrouvé un lien entre la sévérité de la schizophrénie et le fonctionnement préfrontal chez les patients porteurs de l'allèle *S*, celle-ci a été au centre des hypothèses de l'étude.

Aussi, ils supposent que le *NOS 1 EX1f VNTR* possède une importance au niveau moléculaire et qu'il est associé à des dimensions comportementales (traits) que l'on retrouve aussi dans certains troubles de la personnalité. Par analogie aux modèles animaux (souris *NOS 1* *-/-*), ils formulent l'hypothèse que *NOS 1 EX1f VNTR* joue un rôle dans les comportements impulsifs, en particulier chez les personnalités du cluster B du DSM (histrionique, border-line et psychopathiques), ainsi que chez les sujets atteints d'hyperactivité-déficit attentionnel.

3200 sujets, issus de 7 groupes ont été inclus dans cette étude multicentrique (description des caractéristiques tableau 3).

| Groupe | n | Caractéristiques |
|------------------------|------|---|
| Contrôle A | 640 | 284 donneurs de sang troubles psychiatriques non évalués 356 sans troubles psychiatriques (évaluation faite) |
| Contrôle B | 1341 | Volontaires sains sélectionnés de manière aléatoire dans la population générale. Exclusion si trouble psychiatrique ou si apparenté 1 ^{er} degré avec un trouble psychiatrique atteint. Evaluation par SCID-1 et 2, et FHAM (Family History Assessment Module) |
| Trouble personnalité | 403 | 18 à 60 ans, critères d'inclusion du DSM pour le cluster B |
| THADA adulte | 383 | 18 à 65ans, Diagnostic du DSM IV, après évaluation par SCID-1 |
| Tentative de suicide | 189 | Patients adressés pour une tentative de suicide dans le service de psychiatrie |
| Patients médico-légaux | 182 | 2 sous groupes - groupe "violent" : comportements violent et agressions habituels - groupe "non violent" : condamnation pour faits non violents |
| TADHA enfants | 151 | sujets de 8 à 18 ans avec un diagnostic selon les critères du DSM IV, évaluation avec un parent |

Tableau 3. Description des groupes de sujets.

1. Résultats au niveau génétique

Premier résultat intéressant : il existe une importance fonctionnelle du polymorphisme du promoteur de NOS 1 EX1f VNTR, puisque la forme longue (204 répétitions) du VNTR possède l'expression maximale du gène, alors que les formes intermédiaires (192 répétitions) et de courtes (182 répétitions) diminuent son expression.

On connaît l'effet de drogues qui peuvent augmenter ou diminuer la transmission sérotoninergique et l'effet obtenu sur les comportements liés à la récompense et la nouveauté : la diminution de la transmission sérotoninergique avait pour effet d'abaisser les comportements d'inhibition liés à la punition et réduisait aussi ceux sous la dépendance de la nouveauté (chercher de la nourriture, contacts sociaux).

Par extrapolation des modèles animaux, de nombreuses études ont été réalisées sur l'homme dans des situations pathologiques critiques (acte suicidaire, acte violent) : une réduction du taux cérébro-spinal de l'acide 5-hydroxyindolacétique (5-hiaa) a été constatée chez les patients ayant fait des actes auto-agressifs ou hétéro-agressifs et chez les sujets présentant un trouble de la personnalité.

La régulation de l'impulsivité passe donc aussi par le système sérotoninergique et surtout par le transporteur de la sérotonine, car l'homéostasie de la transmission sérotoninergique est liée à la régulation spatiotemporelle du fonctionnement du transporteur de la sérotonine. Il est régulé par de nombreuses protéines kinases et de seconds messagers phosphates dépendant, or ces derniers interagissent directement avec le NO. In vivo, l'expression de nNOS 1 entraîne une diminution de la recapture de la sérotonine : pour une activité NO élevée, le mécanisme obtenu serait similaire (mais pas équivalent) à celui des antidépresseurs inhibiteurs de recapture de la sérotonine (13).

Les auteurs ont aussi mesuré l'impact de ce VNTR sur le transcriptome dans l'air 46 de Brodmann de cerveaux humains post-mortem (ensemble des ARN messagers issus de l'expression d'une partie du génome d'un tissu cellulaire ou d'un type de cellule).

Plus de 19500 gènes ont été stratifiés selon la présence ou non d'allèles S du NOS 1 EX1f VNTR. Un gène était up ou down régulé s'il était modifié de 10 % dans son expression (par défaut ou en excès). Au total 21 gènes ont une expression altérée par la présence de l'allèle S.

Certains gènes étant à la fois impliqués dans des maladies neuropsychiatriques et connus pour leur lien avec le NO : CHI3L1 (chitinase 3 like 1), GRIN1 (récepteur glutamate), MAPK8 (mitogen-activated kinase 8), NEFL (neurofilament light polypeptid 68 kd), SNCA (α -synuclein), SOD2 (superoxyde dismutase).

Le MAPK8, par exemple est activé lors de stimuli stressant et régulés négativement par le NO. D'autres sont directement impliqués dans la synthèse de protéines du cytosquelette (β 4 et β 5 tubulin, MAPI1C3B et NEFL).

Le CHI3L1 a une fonction dans le système de signalisation cellulaire et serait impliqué dans la schizophrénie. L' α -synucleine est aussi associée à certains processus dégénératifs et l'alcoolodépendance.

Enfin le RGS4, GRIN-1 et NEFL sont liés à des niveaux différents au système glutamaergique.

2. nNOS-1 et troubles psychiatriques

Pour les populations cliniques (tableau 3) l'objectif était de déterminer la fréquence des variants VNTR : dans tous les groupes cliniques (sauf chez les enfants TDAHA) on trouve un excès d'allèle S (s/s et s/l) par rapport aux sujets contrôles.

Lorsque l'on examine à un niveau catégoriel, par exemple dans le groupe des troubles de la personnalité, cet excès n'est pas retrouvé dans le cluster C (personnalités anxieuses et évitantes), mais existe de manière plus importante dans le cluster B.

Pour les adultes hyperactifs, la présence de l'allèle s semble constituer un facteur de risque de TADHA persistant, car il n'est pas transmis en excès dans le groupe TADHA enfant. Dans la population médicolégale "groupe violent", l'allèle S est aussi en excès par rapport aux contrôles et au groupe "non violent".

Les auteurs concluent donc qu'il existe une association entre l'allèle S du NOS1 Ex1f VNTR et les troubles caractérisés par des comportements impulsifs, agressifs ou hyperactifs.

3. Données électrophysiologiques NOS1 Ex1f VNTR et fonctionnement du cortex médial préfrontal

3.1. Le paradigme de Go/No-Go

Dans un sous groupe de 167 sujets contrôles génotypés pour NOS1 EX1f VNTR, il a été réalisé un test mesurant les capacités attentionnelles et l'impulsivité, associé à des mesures électrophysiologiques (potentiels évoqués).

Dans le paradigme de Go/No-Go, le sujet doit répondre à un stimulus (ou une catégorie de stimuli : Go stimuli) et réfréner la réponse à d'autres stimuli (No-Go stimuli). Les stimuli Go et No-Go sont des stimuli conditionnels et la réponse s'effectue après un stimulus impératif. Cette tâche fait intervenir deux processus cognitifs qui sont l'attention soutenue et le contrôle attentionnel.

Le test du Go/NO-GO est un bon moyen d'exploration du contrôle attentionnel, puisqu'il demande au patient de répondre à des stimuli cibles (Go) et d'inhiber la réponse à des non-stimuli (No-Go). L'attention soutenue est la capacité à focaliser l'attention sur une série de stimuli pendant une période prolongée. Son évaluation habituelle se fait par des tâches de type Go/No-Go, où un sujet doit faire une tâche de détection ou de discrimination de signaux et de non-signaux pendant une période allant de quelques minutes à une heure (14). Le déclin attentionnel lié au temps (TOT ou Time On Task Effect) se mesure par la baisse de performance (taux d'erreurs augmenté) et l'augmentation du temps de réponse (15).

Des difficultés d'exécution de ces tâches ont été notées chez des patients porteurs de lésions frontales. Elles ont été interprétées par comme correspondant à des déficits du contrôle de l'action volontaire. De nombreux travaux ont retrouvé une altération des performances de discrimination aux tâches de Go/No-Go chez des humains et chez le primate (16,17) présentant le même type de lésion topographique. Le déficit de performances au test pouvant être réversible à la suite de la guérison de ce type de lésions (18). Des études complémentaires ont exploré ce versant au niveau de l'imagerie et de l'électrophysiologie confirmant l'implication du cortex

préfrontal et de l'aire cingulaire droite (19). Des anomalies sont retrouvées dans certaines pathologies comme le déficit attentionnel (20) où on retrouve un taux d'erreurs supérieur chez les patients ayant un syndrome d'hyperactivité et de déficit de l'attention (ADHD) par rapport aux témoins, suggérant un déficit de l'inhibition de la réponse dans cette pathologie.

Classiquement, on considère plusieurs types d'erreurs : les fausses alarmes (FA) ou erreurs de commission qui correspondent à l'exécution d'une réponse quand une cible (stimulus conditionnel) n'est pas présentée, les anticipations, qui sont des réponses fournies avant le stimulus impératif, et les omissions sont des absences de réponses. Typiquement, les fausses alarmes et les anticipations reflètent un défaut d'inhibition cognitive (21).

Les omissions sont considérées comme étant la conséquence d'un déficit d'attention soutenue. Ce type d'erreurs est plus rare, d'autant plus que la tâche est facile (22).

La notion d'inhibition dans le Go/No-Go a été utilisée avec ambiguïté, certains auteurs divisent l'inhibition en 3 classes (inhibition au stimulus, à la réponse et au contrôle de cette inhibition), le Go/No-Go semble de façon prépondérante explorer l'inhibition de la réponse. Pour les paramètres mesurés, le temps de réaction reste une variable intéressante, la revue de la littérature concernant les temps de réaction rapporte le plus souvent des temps moyens proches de 350 ms, pour des épreuves simples, n'impliquant pas dans leur construction de difficulté (1 stimulus-1 cible), ce temps de réaction (TR) augmente quand la tâche se complexifie ou que le sujet est fortement sollicité du point de vue attentionnel (23).

D'autres travaux explorent la difficulté d'inhibition et les mécanismes compensatoires ; on observe une augmentation des TR chez les sujets ayant fait des erreurs, phénomène interprété comme une adaptation pour éviter les erreurs futures : le "rabbitt effects", (24).

3.2. Une réponse d'inhibition atténuée pour l'allèle S

Pendant la tâche Go/No-Go, on a constaté que la réponse neurophysiologique correspondant à la phase d'inhibition, "le nogo-centroid", (qui est une mesure valide des perturbations au Go/No-Go dans certaines pathologies en particulier impulsives (25,26)) était localisée plus en postérieur chez les sujets avec l'allèle S. Ce qui correspondait à une diminution de l'activation du cortex cingulaire antérieur, soulignant les anomalies fonctionnelles chez ces sujets.

Or le cortex cingulaire antérieur serait surtout impliqué lorsqu'un effort est nécessaire pour exécuter une tâche telle que la résolution de problème (de nombreuses études montrent un rôle dans la détection d'erreurs, l'anticipation, la modulation de la réponse émotionnelle et la motivationnel puisqu'il permet la reconnaissance des corrélations effort-récompense, donc il présente un intérêt dans l'apprentissage).

Il occupe aussi une place centrale du fait de ses connexions pour traiter les informations "Top-Down et Bottom-Up" et assigner des contrôles appropriés aux autres aires cérébrales.

Une réponse émoussée de ce système entraîne ainsi une diminution des apprentissages pour les comportements à long terme et par conséquent favorise l'expression de comportements immédiats de type impulsif ou agressifs.

D. Conclusion

Cette étude est la première à montrer qu'un variant du promoteur de la NOS 1 Ex1f est d'une part fonctionnel (mais se traduit par une diminution de l'expression de cet exon), mais influence certains éléments de personnalité, en particuliers ceux en lien avec l'impulsivité et les comportements agressifs.

Puis, il influence le transcriptome du cerveau en particulier au niveau de gènes impliqués dans la synthèse du cytosquelette neuronale et au niveau du système glutamergique.

Le NO dans sa forme soluble est donc un neurotransmetteur puissant intervenant dans la régulation des comportements.

La taille importante des groupes étudiés et les caractéristiques cliniques des sujets inclus, ainsi que la qualité globale de leur évaluation contribue à la bonne validité de cette étude. Même si on peut reprocher une explication un peu floue des résultats électrophysiologiques (qui feront probablement l'objet d'une autre publication).

L'étude cependant ne précise pas réellement la nature de l'effet étudié : entre impulsivité, agressivité et comportements impulsifs, nous avons vu que le champ d'exploration (et d'explication) était large. Le niveau d'explication (implication d'un variant du promoteur d'un exon) ne peut encore une fois couvrir la complexité du phénotype étudié.

Une étude de réplication est donc nécessaire et on devra surtout proposer des procédures expérimentales qui permettront de mieux définir de quel type d'impulsivité il s'agit.

REFERENCES

1. Reif A., Jacob C.P., Rujescu D. et coll. Influence of functional variant of neuronal nitric oxide synthase on impulsive behaviors in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2009 ; 66 : 41-50.
2. Baylé F., Olié J.P. Concept d'impulsivité. *Ann Méd-Psycho* 1998 ; 156 : 588-595.
3. Barratt E.S., Slaughter L. Defining, measuring, and predicting impulsive aggression: a heuristic model. *Behav Sci Law* 1998 ; 16 : 285-302.

4. Eysenck H.J., Eysenck S.B.G. (1991). *Manual of the Eysenck Personality Scales (EPS Adult)*. London : Hodder and Stoughton.
5. Dickman S.J. Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *J Pers Soc Psychol* 1990 ; 58 : 95-102.
6. Tipper S.P., Cranston M. Selective attention and priming : inhibitory and facilitatory effects of ignored primes. *Q J Exp Psychol A* 1985 ; 37 : 591-611.
7. Harnishfeger K.K. The development of cognitive inhibition : theories, definitions and research evidence. In : Dempster F.N., Brainerd C.J. eds. *New Perspectives on Interference and Inhibition in Cognition*. Academic Press, San Diego, 1995 .
8. Barkley R.A. Behavioral inhibition, sustained attention, and executive functions : constructing a unifying theory of ADHD. *Psychol Bull* 1997 ; 121 : 65-94.
9. Sennequier N., Vadon-Le Goff S. Biosynthèse du monoxyde d'azote (NO) : mécanisme, régulation et contrôle .*médecine/sciences* 1998 ; 14 : 1185-1195.
10. Brian C, Workman J L., Jessen R, and. Nelson J. Impaired Nitric Oxide Synthase Signaling Dissociates Social Investigation and Aggression Behav *Neurosci* 2007 ; 121 : 362-369.
11. Nelson, R.J., Demas G.E., Huang P.L., et coll. Behavioural abnormalities in male mice lacking neuronal nitric oxide synthase. *Nature* 1995 ; 378 : 383-386
12. Nelson R.J., Trainor B.C., Chiavegatto S., Demas G.E. Pleiotropic contributions of nitric oxide to aggressive behavior. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* 2006 ; 30 : 346-355
13. Chanrion B., Mannoury la Cour C., Bertaso F. et coll. Physical interaction between the serotonin transporter and neuronal nitric oxide synthase underlies reciprocal modulation of their activity. *Proc Natl Acad Sci USA* 2007 ; 104 : 8119-8124
14. Parasuraman R. Sustained attention in detection and discrimination. In : Parasuraman R., Davies D.R. eds. *Varieties of attention*. New York : Academic Press 1984 ; 243-289
15. Rueckert L., Grafman J. Sustained attention deficits in patients with right frontal lesions. *Neuropsychologia* 1996 ; 34 : 953-963.
16. Watanabe M. Prefrontal unit activity during delayed conditional Go/No-Go discrimination in the monkey. I. Relation to the stimulus. *Brain Res* 1986 ; 382 : 1-14.
17. Watanabe M. Prefrontal unit activity during delayed conditional Go/No-Go discrimination in the monkey. II. Relation to Go and No-Go responses. *Brain Res* 1986 ; 382 : 15-27.
18. Leimkuhler M.E., Mesulam M.M. Reversible go-no go deficits in a case of frontal lobe tumor. *Ann Neurol* 1985 ; 18 : 617-619.

19. Bokura H., Yamaguchi S., Kobayashi S. Electrophysiological correlates for response inhibition in a Go/NoGo task. Clin Neurophysiol 2001 ; 112 : 2224-2232.
20. Fischer M., Barkley R.A., Smallish L., Fletcher K. Executive functioning in hyperactive children as young adults : attention, inhibition, response perseveration, and the impact of comorbidity. Dev Neuropsychol 2005 ; 27 : 107-133.
21. Miltner W.H., Lemke U., Weiss T., Holroyd C., Scheffers M.K., Coles M.G. Implementation of error-processing in the human anterior cingulate cortex : a source analysis of the magnetic equivalent of the error-related negativity. Biol Psychol 2003 , 64 : 157-166.
22. Falkenstein M., Hoormann J., Hohnsbein J. ERP components in Go/Nogo tasks and their relation to inhibition. Acta Psychol (Amst) 1999 ; 101 : 267-291.
23. Rosvold H.E., Mishkin M. Non-sensory effects of frontal lesions on discrimination learning and performance and learning and performance. In : Delfresnaye J.F. ed. Brain Mechanisms and learning. Blackwell, Oxford 1961 ; 555-576.
24. Rabbitt P.M. Errors and error correction in choice-response tasks. J Exp Psychol 1966 ; 71 : 264-272.
25. Fallgatter A.J., Herrmann M.J. Electrophysiological assessment of impulsive behavior in healthy subjects. Neuropsychologia 2001 ; 39 : 328-333.
26. Fallgatter A.J., Ehlis A.C., Rösler M., Strik W.K., Blocher D., Herrmann M.J. Diminished prefrontal brain function in adults with psychopathology in childhood related to attention deficit hyperactivity disorder. Psychiatry Res 2005 ; 28 : 138 : 157-169.

Mots clés : génétique, impulsivité, oxyde nitrique, agressivité, NOS