Prévention de l'hétéro-agressivité des sujets schizophrènes : efficacité des antipsychotiques de première et de seconde génération

Maureen Favez

▶ **To cite this version:**

Maureen Favez. Prévention de l'hétéro-agressivité des sujets schizophrènes : efficacité des antipsychotiques de première et de seconde génération. Médecine humaine et pathologie. 2015. dumas-01251785

HAL Id: dumas-01251785

https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01251785

Submitted on 6 Jan 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Cette thèse d'exercice est le fruit d'un travail approuvé par le jury de soutenance et réalisé dans le but d'obtenir le diplôme d'Etat de docteur en médecine. Ce document est 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 toute poursuite pénale.

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 122.4

Code de la Propriété Intellectuelle. Articles L 335.2-L 335.10

UNIVERSITÉ PARIS DESCARTES

Faculté de Médecine PARIS DESCARTES

Année 2015 N° 102

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT

DE

DOCTEUR EN MÉDECINE

Spécialité : Psychiatrie

Prévention de l'hétéro-agressivité des sujets schizophrènes : efficacité des antipsychotiques de première et de seconde génération

Présentée et soutenue publiquement

le 21 septembre 2015

Par

Maureen FAVEZ

Née le 18 décembre 1986 à Paris (75)

Dirigée par M. Le Professeur Antoine Pelissolo, PU-PH

Jury :

M. Le Professeur Franck Schürhoff, PU-PH …….. Président

M. Le Professeur Luc Mallet, PU-PH

M. Le Docteur Guillaume Fond, PH

Except where otherwise noted, this work is licensed under
http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/3.0/

Remerciements

Je souhaite remercier en premier lieu :

- Le Pr Franck SCHÜRHOFF pour m'avoir fait l'honneur de présider ce jury et pour m'avoir transmis quelques-unes de ses multiples connaissances sur la schizophrénie.
- Le Pr Antoine PELISSOLO pour m'avoir donné la chance de pouvoir réaliser ce travail sous sa direction.
- Le Pr Luc MALLET pour m'avoir fait l'honneur de juger mon travail.
- Le Dr Guillaume FOND pour m'avoir fait l'honneur de juger mon travail et pour son aide dans la réalisation de celui-ci.

Mais aussi aux différents médecins et équipes des services m'ayant accueillie et accompagnée tout au long de ma formation :

- Les Docteurs Agnès ZANEA et Messaouda CHOUICK pour m'avoir soutenu dans mes premiers pas.
- Les Docteurs Anne RAUZY, Anne-Sylvie CAILLAT, Bénédicte LAVANCHY et Benoît HOUBIN pour m'avoir aidé à confirmer mon souhait de travailler en secteur.
- Le Professeur Frédéric LIMOSIN et le Docteur Myriam AESCHIMANN pour m'avoir fait partager leurs connaissances sur la psychiatrie du sujet âgé.
- Les Docteurs Hélène HUYNH et Elsa SWARTZ pour m'avoir initié en douceur à la pédopsychiatrie.
- Les Docteurs Ioana ATGER et Claire AMIET pour m'avoir donné la chance de participer aux thérapies institutionnelles des adolescents.
- Le Professeur Franck SCHÜRHOFF pour m'avoir permis d'approfondir mes connaissances sur la schizophrénie et la culture toulonnaise.
- Les Docteurs Elisabeth GIUDICELLI et Sarah IRIBARNEGARAY pour leur soutien dans la dernière ligne droite.
- Le Professeur Bernard GRANGER et le Docteur Estelle GUIGNE, pour m'avoir permis de pratiquer les TCC.

A tous ceux à qui je dois tant :

A mes parents et à ma famille : mon père, ma mère pour son amour inconditionnel et sans qui tout cela n'aurait pas été possible, mon frère pour son soutien et son esprit téméraire que je n'ai pas. A mon grand-père pour son amour et à ma grand-mère qui serait fière de moi.

A mes amis les plus proches, les plus anciens comme les plus récents, avec qui j'ai traversé tant de choses : Agathe, Alexandre M, Alexandre E, Anna, Gaëlle, Mehdi, Nicolas, Raphaël, Sarah.

A mes autres co-internes pour tous ces fous rires : Antoine, Antonia, Bruno, Chloé, Raphaëlle, Virginie, Yann.

A tous ceux que j'oublie ici mais à qui je pense si souvent.

A Mathieu, pour son amour, son soutien, sa patience, sa présence au quotidien, ses relectures attentives et ses promesses d'avenir.

Tables des matières

REMERCIEMENTS **2**

INTRODUCTION **10**

PREMIERE PARTIE : AGRESSIVITE ET SCHIZOPHRENIE **12**

1 SCHIZOPHRENIE **12**

1.1 Historique 12

1.2 Epidémiologie 13

1.2.1 Incidence 13

1.2.2 Prévalence 13

1.2.3 Sex Ratio 13

1.3 Sémiologie 13

1.3.1 Sémiologie générale de la schizophrénie 13

1.3.2 Formes de début 15

1.3.3 Formes symptomatiques 15

1.3.3.1 Schizophrénie paranoïde 15

1.3.3.2 Schizophrénie hébéphrénique 15

1.3.3.3 Schizophrénie héboïdophrénique 15

1.3.3.4 Schizophrénie catatonique 16

1.3.3.5 Schizophrénie simple 16

1.3.3.6 Schizophrénie résiduelle 16

1.3.3.7 Schizophrénie indifférenciée 16

1.3.3.8 Trouble schizo-affectif 16

1.3.4 Evolution 16

1.3.5 Etiologies 17

1.4 Classifications actuelles 18

1.4.1 CIM 10 18

1.4.2 DSV V 20

1.5 Traitement 21

2 LE CONCEPT D'AGRESSIVITE **23**

2.1 Quelques définitions 23

2.1.1 Agressivité 23

2.1.1.1 Hétéro-agressivité 23

2.1.1.2 Auto-agressivité 23

2.1.2 Violence 24

2.1.3 Hostilité 24
2.1.4 Impulsivité 24
2.1.5 Agitation 24
2.2 Méthodes de mesure 25
2.2.1 Hétéro-évaluation 25
2.2.2 Auto-évaluation 25
2.3 Épidemiologie 26
2.3.1 Prévalence en population générale 26
2.3.2 Incidence en population générale 26
2.4 Étiopathogénie de l'agressivité 26
2.4.1 Antécédents 27
2.4.1.1 Antécédents d'évènements de vie 27
2.4.1.2 Antécédents médicaux 27
2.4.2 Neuro-imagerie et agressivité 27
2.4.3 Neurobiologie et agressivité 28
2.4.3.1 Sérotonine et agressivité 28
2.4.3.1.1 Dosages dans le sang et le LCR 28
2.4.3.1.2 Stimulation via la d-fenfluramine 28
2.4.3.1.3 Études autour du tryptophane 29
2.4.3.1.4 Autres 29
2.4.3.2 Dopamine et agressivité 29
2.4.3.3 Noradrénaline et agressivité 29
2.4.3.4 GABA et agressivité 30
2.4.4 Génétique et agressivité 30
2.4.4.1 MAO-A 30
2.4.4.2 COMT 30
2.4.4.3 Autres gènes étudiés 31
2.4.5 Testostérone et agressivité 31
2.4.6 Prolactine et agressivité 31
2.4.7 Inflammation et agressivité 32
2.4.8 Cortisol et agressivité 32
2.5 Prévention 33
2.5.1 Définitions 33
2.5.2 Thérapeutiques médicamenteuses 34
2.5.2.1 Antidépresseurs 34

2.5.2.1.1 ISRS 34
2.5.2.1.1.1 Fluoxetine 34
2.5.2.1.1.2 Paroxetine 35
2.5.2.1.1.3 Autres 35
2.5.2.2 Benzodiazépines 36
2.5.2.3 Bétabloquants 36
2.5.2.4 Thymorégulateurs 37
2.5.2.4.1 Lithium 37
2.5.2.4.2 Anticonvulsivants 37
2.5.2.4.2.1 Valproate 37
2.5.2.4.2.2 Phénytoine 38
2.5.2.4.2.3 Carbamazepine 38
2.5.2.4.2.4 Autres 38
2.5.2.5 Antipsychotiques 38
2.5.2.5.1 Première génération 39
2.5.2.5.2 Seconde génération 39
2.5.3 Autres thérapeutiques 39
3 AGRESSIVITE ET SCHIZOPHRENIE 41
3.1 Échelles de mesure 41
3.2 Historique 41
3.3 Epidémiologie 42
3.3.1 Incidence 42
3.3.2 Prévalence 42
3.4 Facteurs de risque de passage à l'acte agressif 43
3.4.1 Facteurs de risque sociodémographiques 43
3.4.1.1 Age 43
3.4.1.2 Sexe 43
3.4.1.3 Niveau socio-économique 44
3.4.1.4 Statut matrimonial 44
3.4.2 Facteurs de risques sémiologiques 44
3.4.2.1 Antécédents 45
3.4.2.2 Age de début et durée de la maladie 45
3.4.2.3 Symptômes positifs 45
3.4.2.4 Symptômes négatifs 46
3.4.2.5 Désorganisation 46

3.4.2.6 Troubles cognitifs 46
3.4.3 Facteurs de risque liés aux traitements 47
3.4.3.1 Type de traitement 47
3.4.3.2 Observance 47
3.4.3.3 Insight 48
3.4.3.4 Effets secondaires 48
3.4.4 Facteurs de risque liés aux comorbidités 48
3.4.4.1 Troubles de la personnalité 48
3.4.4.1.1 Epidémiologie 48
3.4.4.1.2 Données de la littérature 49
3.4.4.2 Addictions 49
3.4.4.2.1 Alcool 49
3.4.4.2.1.1 Épidémiologie 49
3.4.4.2.1.2 Données de la littérature 49
3.4.4.2.2 Autres substances 50
3.4.4.2.2.1 Épidémiologie 50
3.4.4.2.2.2 Données de la littérature 50
3.4.4.3 Autres comorbidités 50
3.4.5 Antécédent de passage à l'acte agressif 51
3.5 Étiopathogénie 51
3.5.1 Neuro-imagerie 51
3.5.2 Neurobiologie 52
3.5.2.1 Sérotonine 52
3.5.2.2 Dopamine, noradrénaline et GABA 52
3.5.3 Génétique 52
3.5.3.1 MAO-A 53
3.5.3.2 COMT 53
3.5.3.3 Autres gènes étudiés 54
3.5.4 Autres 54
3.5.4.1 Testostérone 54
3.5.4.2 Prolactine 54
3.5.4.3 Inflammation 55
3.5.4.4 Cortisol 55
4 PREVENTION DE L'AGRESSIVITE CHEZ LES SUJETS SCHIZOPHRENES 56
4.1 Prévention primaire et secondaire 56

4.1.1 Observance thérapeutique 57
4.1.2 Comorbidités 57
4.2 Prévention tertiaire médicamenteuse 57
4.2.1 Antidépresseurs 57
4.2.2 Benzodiazépines 58
4.2.3 Bétabloquants 58
4.2.4 Thymorégulateurs 59
4.2.4.1 Lithium 59
4.2.4.2 Anticonvulsivants 59
4.2.4.2.1 Valproate 59
4.2.4.2.2 Lamotrigine 60
4.2.4.2.3 Carbamazepine 60
4.2.4.3 Autres 60
4.2.5 Antipsychotiques 60
4.2.5.1 Première génération 60
4.2.5.1.1 Halopéridol 61
4.2.5.1.2 Chlorpromazine 61
4.2.5.1.3 Autres 62
4.2.5.2 Seconde génération 62
4.2.5.2.1 Rispéridone 62
4.2.5.2.2 Olanzapine 63
4.2.5.2.3 Aripiprazole 64
4.2.5.2.4 Quétiapine 64
4.2.5.2.5 Ziprasidone 64
4.2.5.2.6 Amisulpride 64
4.2.5.2.7 Clozapine 64
4.2.5.2.8 Zotepine 65
4.2.5.3 Formes galéniques 65
4.3 Prévention tertiaire non médicamenteuse 66
4.3.1 Thérapie cognitivo-comportementale 66
4.3.2 Électro-convulsivo-thérapie 66
4.3.3 Réhabilitation sociale et remédiation cognitive 67
5 DIFFERENCE D'EFFICACITE DES ANTIPSYCHOTIQUES DE PREMIERE ET DE SECONDE GENERATION SUR LA DIMENSION AGRESSIVE DES PATIENTS SCHIZOPHRENES – AU TOTAL 68
5.1 Etudes de cohortes prospectives 68

5.2 Etudes en cross-over 70
5.3 Etudes contrôlées randomisées 71
5.4 Méta-Analyses 75
5.5 Conclusion 75
DEUXIEME PARTIE : UNE ETUDE TRANSVERSALE A PARTIR DES DONNEES DES CENTRES EXPERTS DE LA FONDATION FONDAMENTAL : DIFFERENCE DU NIVEAU D'AGRESSIVITE AUTOEVALUE CHEZ LES SUJETS SCHIZOPHRENES TRAITES PAR ANTIPSYCHOTIQUES DE PREMIERE OU DE SECONDE GENERATION 77
1 INTRODUCTION 77
2 OBJECTIFS 78
2.1 Objectif principal 78
2.2 Objectifs secondaires 78
3 MATERIEL ET METHODES 80
3.1 Base de donnée 80
3.2 Critère de jugement principal 81
3.3 Types d'analyses statistiques 82
4 RESULTATS 83
4.1 Statistiques descriptives 83
4.1.1 Données sociodémographiques 83
4.1.2 Données cliniques 83
4.1.3 Données thérapeutiques 85
4.1.4 Agressivité 86
4.2 Statistiques analytiques 87
4.2.1 Analyses univariées 87
4.2.1.1 Objectif principal 87
4.2.1.2 Objectifs secondaires 88
4.2.1.2.1 Données sociodémographiques 88
4.2.1.2.2 Données cliniques 90
4.2.1.2.3 Données thérapeutiques 94
4.2.2 Analyses multivariées 96
4.2.2.1 Objectif principal 96
4.2.2.2 Objectifs secondaires 96
4.2.2.2.1 Données sociodémographiques 96
4.2.2.2.2 Données cliniques 96
4.2.2.2.3 Données thérapeutiques 97

5 DISCUSSION 98
5.1 Principaux résultats 98
5.2 Limites 101
5.3 Perspectives 103
6 CONCLUSION 105
TROISIEME PARTIE : DISCUSSION 106
1 INTRODUCTION 106
2 QUELS LIENS DE CAUSALITE ? 107
2.1 Agressivité et insight 107
2.2 Agressivité et observance 108
2.3 Agressivité et soutien social 109
2.4 Agressivité et empathie 110
2.5 Agressivité et émotions 110
3 MECANISMES D'EFFICACITE ANTI-AGRESSIVE DES ANTIPSYCHOTIQUES DE SECONDE GENERATION 114
3.1 Efficacité sédative 114
3.2 Efficacité sur les symptômes généraux 115
3.3 Autres mécanismes d'efficacité 116
3.4 Efficacité spécifique 117
3.5 Profil pharmacologique 118
4 CONDUITE A TENIR 120
4.1 Quels antipsychotiques ? 120
4.2 Quelles doses ? 121
4.3 Quelles durées ? 121
4.4 Quelles associations ? 122
5 CONCLUSION 124
CONCLUSION 125
BIBLIOGRAPHIE 128
ANNEXE 1 158
ANNEXE 2 164

Introduction

La schizophrénie est une maladie mentale relativement fréquente, avec une prévalence de l'ordre de 3 pour 1000 sujets, mais surtout importante en termes de retentissement pour le sujet (1). La stigmatisation de ces patients est majeure, entrainant une diminution significative de leur qualité de vie. Celle-ci est en partie due à la médiatisation des rares cas de passage à l'acte hétéro-agressif. Bien que ces passages à l'acte soient principalement expliqués par une mauvaise observance au traitement et par les comorbidités addictives, ces patients présenteraient 5 fois plus de passage à l'acte hétéro-agressif qu'un sujet non atteint de schizophrénie. De plus, les politiques de santé actuelles tendent à confier aux psychiatres la gestion et la prévention de ces passages à l'acte hétéro-agressifs. Même si la gestion de l'agressivité aigüe est plutôt reconnue comme une mission du psychiatre, la prévention de celle-ci est peu protocolisée, en partie par manque de connaissance scientifique sur le sujet.

En population générale, les facteurs de risques connus de l'agressivité sont l'âge jeune, le sexe masculin, les troubles de la personnalité antisociale et borderline, les pathologies addictives, et enfin les pathologies psychiatriques sévères que sont la schizophrénie et les troubles de l'humeur (2). De plus, bien que les études s'accordent actuellement pour dire que l'agressivité des patients schizophrènes est souvent médiée par les addictions, les symptômes positifs ou encore une mauvaise observance, et qu'elle n'est que peu augmentée chez les patients stabilisés par rapport à la population générale, elle reste une cause fréquente d'hospitalisation et de prise en charge difficile.

La prévention de l'agressivité débuterait alors par une prise en charge des symptômes psychotiques, des troubles co-morbides, ainsi qu'un travail sur l'observance et l'insight de ces patients. Cependant, la dimension agressive persiste chez certains d'entre eux.

Il n'existe pas de consensus sur les traitements agissant sur cette dimension agressive.

Les benzodiazépines sont réputées pouvoir entraîner une désinhibition (3), leur prescription au long cours pourrait potentiellement aggraver l'agitation, ou bien au contraire la prévenir par une sédation et une anxiolyse. Le valproate a également été suggéré comme

ayant une activité de prévention des troubles du comportement dans différentes populations (4). Enfin, les antidépresseurs, dont l'effet agressolytique est supposé, pourraient par ailleurs induire de l'agressivité (5).

Les antipsychotiques de première génération à fortes doses restent les plus utilisés en pratique clinique, entrainant de nombreux effets secondaires et aggravant potentiellement les symptômes négatifs et cognitifs qui sont des facteurs clés dans le pronostic fonctionnel des patients. Les recommandations françaises préconisent par ailleurs l'administration de traitements retard chez les patients présentant un potentiel de dangerosité, la plupart de ces traitements étant des antipsychotiques de première génération à l'exception de la rispéridone consta, de la palipéridone et de l'olanzapine.

Parallèlement à notre pratique clinique, quelques études se sont penchées sur la différence d'efficacité des antipsychotiques de première génération par rapport aux antipsychotiques de seconde génération, dans la prise en charge de l'agressivité des patients schizophrènes. Toutefois ces études portent sur de faibles échantillons et présentent de nombreux biais, comme l'inclusion de patients non stabilisés et hospitalisés, avec des troubles co-morbides multiples.

Dans un premier temps, après un bref rappel portant sur la schizophrénie puis sur l'agressivité, nous allons tenter de dresser une revue exhaustive de la littérature actuelle, portant sur l'agressivité des patients schizophrènes, et la prévention de celle-ci, ciblant les termes schizophrenia, aggressive, violence, hostility et antipsychotic sur PubMed.

Dans un second temps, nous présenterons une étude réalisée à partir des données des centres experts schizophrénie de la fondation FondaMental, portant sur la différence des scores auto-rapportés d'agressivité de ces patients, selon le type de traitement antipsychotique reçu.

Première partie : agressivité et schizophrénie

1 Schizophrénie

1.1 Historique

La première description de la schizophrénie peut être attribuée à E.Kraepelin, qui décrivait en 1899 dans son « traité des maladies mentales », la Dementia Praecox, maladie affectant les sujets jeunes et caractérisée par une folie dont l'évolution se fait progressivement vers un état d'affaiblissement psychique et des troubles profonds de l'affectivité. Il regroupe sous ce terme les différentes descriptions faites jusqu'alors : B.A.Morel en 1860 parle de démence vésanique à propos des pathologies démentielles sans substrat organique, E.Hecker en 1871 décrit l'hébéphrénie : état démentiel des jeunes gens. Enfin, K.Kalhbaum, en 1874, fait la première description de la catatonie en s'intéressant au profil psychomoteur de ces patients. E.Kraepelin lui distinguait alors trois formes cliniques : l'hébéphrénie, forme simple de la schizophrénie, l'hébéphréno-catatonie et la forme paranoïde caractérisée par l'importance des idées délirantes (6).

Le terme de schizophrénie revient à E.Bleuler, qui en 1911 créa ce terme afin de mieux définir le processus de dislocation désintégrant la capacité d'association de ces sujets et qui les plonge dans une vie autistique.

H.Ey en 1960, dans son manuel de psychiatrie, intègrera la schizophrénie dans la catégorie des psychoses chroniques et en décrira différentes phases. La phase de début, appelée incipiens, pouvant être caractérisée par une invasion progressive du délire, ou par des crises délirantes bruyantes associées à des hallucinations aigües, des états d'excitation, des états confuso-oniriques ou encore des phases dépressives. Puis survient la période d'état et le syndrome fondamental défini par la triade : dissociation, délire paranoïde et autisme. On retrouve aussi à cette période les premières données épidémiologique : une prévalence de 0,36% à 0,85% dans la population générale, touchant préférentiellement les sujets de 15 à 35 ans, sans distinction de sexe (6).

Les données étiologiques d'alors sont déjà multiples : facteurs génétiques, neurobiologiques, psychosociaux et prédisposition biotypologique.

1.2 Epidémiologie

1.2.1 Incidence

Pour rappel, on définit l'incidence par le nombre de nouveaux cas survenus lors d'une période donnée. L'incidence annuelle de la schizophrénie est évaluée à 0,2-0,6 pour 1000 (7,8). Cependant, une revue de la littérature de 2006 note que cette incidence semble varier entre 7,7 et 43 pour 100 000 personnes selon les études (9).

1.2.2 Prévalence

Pour rappel, la prévalence se définit par le nombre de cas à l'instant T. La prévalence moyenne de la schizophrénie en population générale est évaluée entre 0,5 % et 0,7%, avec des disparités selon les régions (8,10). En effet, elle semble varier de 0,3 pour 1000 dans certaines zones, comme la population Amish de Pennsylvanie, à 1,7% pour certaines régions de la Suède ou de la Norvège. En France actuellement, on estime le nombre de malades à environ 600 000, soit une prévalence de 0,9% et une incidence annuelle de 3,6 pour 10000 en zone urbaine et de 1,7 pour 10000 en zone rurale (11). La prévalence de la schizophrénie en prison est plus élevée, de l'ordre de 3-3,5% (7).

1.2.3 Sex Ratio

Bien qu'un sex ratio de 1 soit communément admis, les études les plus récentes tendent vers une surreprésentation masculine du type 1,4 homme pour 1 femme. Cependant, cela pourrait être expliqué par une symptomatologie moins bruyante chez les femmes rendant le diagnostic plus difficile (9,12).

1.3 Sémiologie

1.3.1 Sémiologie générale de la schizophrénie

La schizophrénie est caractérisée par quatre grandes catégories de symptômes : (13)

- Les symptômes positifs, qui touchent 70% des patients schizophrènes, correspondent à ce qui est retrouvé « en plus » par rapport à la population générale. Ces symptômes incluent un délire paranoïde, souvent à mécanisme hallucinatoire psychosensoriel, mais aussi de mécanisme intuitif, interprétatif ou imaginatif, à thématiques multiples et souvent non systématisé. Les thématiques persécutives sont les plus fréquentes. Il peut aussi exister un syndrome de référence ou un automatisme mental. Le degré de conviction est variable et ces symptômes peuvent être tus, mais un mutisme, des attitudes d'écoute et autres attitudes hallucinatoires seront retrouvées. Ces symptômes sont supposés être liés à une hyperdopaminergie méso-limbique.
- Les symptômes négatifs, appelés ainsi car il s'agirait de ce que les patients ont « en moins » par rapport à la population générale, comprennent une certaine incapacité à agir, à éprouver ou à manifester des émotions. On note une aboulie, un apragmatisme, une incurie, un retrait social ainsi qu'un émoussement affectif. Ils seraient expliqués par une hypodopaminergie méso-corticale.
- La désorganisation est une incapacité à construire un comportement et un discours adéquat. Elle inclut la désorganisation psychique avec les troubles des associations, les réponses tangentielles avec illogisme et rationalisme, mais aussi la désorganisation émotionnelle et comportementale avec un maniérisme et des stéréotypies. L'hostilité et l'agressivité peuvent être des manifestations de cette désorganisation.
- Et enfin les troubles cognitifs, que sont les déficits des fonctions exécutives, les troubles de la concentration et de l'attention, les troubles de la mémoire, de la vitesse de traitement et du raisonnement ainsi que les difficultés d'abstraction (14).

D'autres symptômes peuvent être présents, comme une catatonie.

Les comorbidités sont multiples, que ce soit un épisode dépressif majeur (25% des sujets schizophrènes), ou une addiction (47% des sujets schizophrènes). L'insight est lui variable, avec 60% des patients partiellement anosognosiques, même si cette dimension peut varier grandement avec le temps.

On peut parler de schizophrénie, si et seulement si plusieurs de ces symptômes sont présents depuis plus de 6 mois. En effet, avant 1 mois il convient de parler de trouble psychotique bref, et de 1 à 6 mois de trouble schizophréniforme. Bien entendu, un diagnostic différentiel psychiatrique ou organique doit être éliminé (15).

1.3.2 Formes de début

La schizophrénie est un trouble psychiatrique chronique, débutant entre 18 à 35 ans, plus précoce chez l'homme d'environ 5 ans. Le premier symptôme apparait généralement entre 23 et 26 ans.

Les modes d'entrée dans la schizophrénie sont multiples. Il peut s'agir d'un premier épisode délirant bruyant, pouvant survenir dans un contexte de consommation de toxiques. Cependant, bon nombre de patients débutent la maladie par les symptômes négatifs, qui surviennent généralement 1 an avant le premier épisode délirant, avec un repli à domicile, un apragmatisme et des troubles cognitifs. Ces formes d'entrée sont prises en charge plus tardivement, alourdissant le pronostic. Par ailleurs, d'autres modes d'entrée existent, comme des conduites pseudo-psychopathiques à l'adolescence (13).

1.3.3 Formes symptomatiques

La schizophrénie est parfois divisée en sous-types, selon la symptomatologie prédominante, même si les classifications les plus récentes semblent les avoir supprimées (16). La validité de ces sous-types est en effet fragile, notamment du fait de leur instabilité temporelle.

1.3.3.1 Schizophrénie paranoïde

La schizophrénie paranoïde est caractérisée par l'importance des symptômes positifs. Il s'agit de la forme la plus fréquente.

1.3.3.2 Schizophrénie hébéphrénique

Aussi appelée schizophrénie désorganisée, la schizophrénie hébéphrénique se caractérise par la présence d'une désorganisation psychique, émotionnelle ou comportementale au premier plan.

1.3.3.3 Schizophrénie héboïdophrénique

La schizophrénie héboïdophrénique, ou aussi appelée schizophrénie pseudo-psychopathique, est caractérisée par la présence de passage à l'acte délictueux, violents et agressifs.

1.3.3.4 Schizophrénie catatonique

La présence d'une catatonie (négativisme, hyperactivité motrice ou à l'inverse immobilité motrice, posture catatonique avec catalepsie, écholalie, échopraxie) chez un sujet schizophrène évoque une schizophrénie catatonique.

1.3.3.5 Schizophrénie simple

Lorsque la maladie débute par des symptômes négatifs de type repli au domicile et perte des compétences sociales, en l'absence de symptômes positifs, on parle de schizophrénie simple.

1.3.3.6 Schizophrénie résiduelle

On parle de schizophrénie résiduelle lorsque les symptômes positifs sont absents mais que persistent des éléments de désorganisation et des symptômes négatifs à bas bruit.

1.3.3.7 Schizophrénie indifférenciée

La schizophrénie indifférenciée se caractérise par la présence de symptômes positifs, négatifs et de désorganisation, sans qu'un type de symptôme puisse être considéré comme prévalent.

1.3.3.8 Trouble schizo-affectif

Le trouble schizo-affectif est une affection épisodique dont les accès associent une symptomatologie schizophrénique à un syndrome thymique dépressif, maniaque ou mixte. Entre les épisodes aigus, le sujet présente des symptômes négatifs et la dégradation du fonctionnement social est modérée. Il présente un pronostic intermédiaire entre le trouble bipolaire et la schizophrénie paranoïde (13,15). En effet, les symptômes négatifs, la mauvaise récupération intercritique et les troubles cognitifs persistants permettent d'éliminer un trouble bipolaire.

1.3.4 Evolution

L'évolution peut être variée. Elle peut se faire vers une aggravation progressive du trouble, avec des symptômes devenant résistants aux thérapeutiques et un affaiblissement cognitif continu. Elle peut aussi évoluer vers une stabilisation symptomatique, entrecoupée ou

non d'épisodes délirants. Ainsi, à 10 ans d'évolution, on retrouve 20 à 30% des patients en rémission complète et 24-33% des patients présentant des troubles résiduels mineurs. Environ 40% des patients évolueront donc vers une aggravation symptomatique. Les facteurs de bon pronostic sont le sexe féminin, une personnalité et un fonctionnement prémorbide adaptés, un environnement favorable, un début aigu et tardif, un épisode délirant bref et polymorphe, un traitement précoce, une bonne observance et un bon insight. La mortalité par suicide est de 10%, puis surviennent les décès liés aux effets secondaires des traitements et au mode de vie de ces patients : maladies cardio-vasculaires, cancers, infections… (13)

1.3.5 Etiologies

Les hypothèses étiologiques de la schizophrénie sont multiples : (13)

- L'hypothèse neurocognitive suppose que les symptômes positifs seraient liés à une altération de la mémoire de la source et de l'attribution des actions. La dimension de désorganisation, elle, serait due aux troubles des fonctions exécutives.
- L'hypothèse neurodéveloppementale : cette hypothèse est sous tendue par la présence d'anomalies cérébrales retrouvées chez les sujets schizophrènes : réduction de volume des structures médianes temporales (hippocampe, amygdale) et du gyrus temporal supérieur, dilatation ventriculaire ; anomalies cytoarchitecturales avec réduction du nombre et de la taille des neurones de ces régions (7). La première hypothèse est que la schizophrénie serait une maladie débutant dans l'enfance, hypothèse renforcée par les études retrouvant des troubles neurologiques mineurs chez les enfants développant ensuite une schizophrénie. La seconde hypothèse est que la schizophrénie serait due à un défaut de maturation cérébrale à l'adolescence, où surviendrait une élimination en excès des connexions synaptiques, ou des processus anormaux de myélinisation.
- L'hypothèse génétique : La concordance est de 52% entre jumeaux homozygotes, 15% entre jumeaux dizygotes. De plus, 45% des enfants de deux parents atteints de schizophrénie, et 10% de la fratrie d'un sujet schizophrène développent la maladie (7). Ainsi, les principales études, sous tendues par une agrégation familiale forte, portent sur les gènes de la dysbindine 1, la neuréguline 1, la COMT, le récepteur 5HT2A et le récepteur D3.
- L'hypothèse environnementale : Les facteurs de risques de schizophrénies seraient les naissances hivernales (qui pourraient être dues à des infections telles que la

grippe ou à une hypovitaminose D), un âge du père élevé, l'urbanicité, les complications obstétricales. Ces facteurs de risques laissent à penser que l'environnement aurait un rôle dans le développement de la schizophrénie.

- L'hypothèse neuro-inflammatoire : De multiples études retrouvent une augmentation des cytokines (IL-1, IL-2, IL-4, IL-6, IL-12) et des marqueurs de l'inflammation (INF-Ɣ, TNF-α) chez les sujets schizophrènes, ou encore un lien entre infection lors de la grossesse et schizophrénie dans la descendance. Médiée par la microglie, l'inflammation serait neurotoxique, entrainant une production d'anticorps dirigés vers certaines régions cérébrales, certaines connexions synaptiques, comme les récepteurs NMDA, pouvant jouer un rôle dans le développement de la schizophrénie (17–20).

L'hypothèse la plus probable reste l'hypothèse multifactorielle expliquant une interaction entre les gènes, l'environnement, le neurodéveloppement et la neurocognition.

La voie finale de toutes ces hypothèses serait soit :

- une dysrégulation de la dopamine cérébrale, conduisant à une hyperdopaminergie méso-limbique, à l'origine des symptômes positifs et une hypodopaminergie méso-corticale, à l'origine des symptômes négatifs.
- Une dysrégulation du système glutamatergique entrainant une hypoglutamatergie et possiblement causée par un hypofonctionnement des récepteurs NMDA. Le glutamate ne jouerait pas son rôle d'inhibiteur de la dopamine du système méso-limbique, ni celui de filtre sensoriel au niveau du thalamus, entrainant les symptômes positifs, ni son rôle d'excitateur de la dopamine de la voie mésocorticale, entrainant les symptômes négatifs et cognitifs. Cette hypothèse repose en partie sur les symptômes schizophréniques induits par les antagonistes NMDA (21–23). Cependant, l'hypothèse d'une hyperactivation glutamatergique entrainant une neuro-dégénérescence est elle aussi étudiée (24,25).

1.4 Classifications actuelles

1.4.1 CIM 10

La classification de l'Organisation Mondiale de la Santé a été publiée en 1992. Les critères de la schizophrénie y sont décrits sous le code F20 :

Au moins un des syndromes, symptômes ou signes indiqués en 1 ou deux des symptômes indiqué en 2 doivent avoir été présents la plupart du temps (ou pendant la plupart des jours) pendant un épisode psychotique d'au moins une durée d'un mois :

1) Au moins l'une des manifestations suivantes

- Echo de la pensée, pensées imposées, vol de la pensée ou divulgation de la pensée.

- Idées délirantes de contrôle, d'influence ou de passivité, se rapportant clairement à des mouvements du corps ou des membres, ou bien à des pensées, actions ou sensations spécifiques ou perceptions délirantes.

- Hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix commentent en permanence le comportement du patient, ou parlent de lui, ou autres types d'hallucinations auditives dans lesquelles une ou plusieurs voix émanent d'un endroit quelconque du corps du patient.

- Autres types d'idées délirantes persistantes lorsqu'elles sont culturellement inadéquates ou tout à fait invraisemblables (par exemple pouvoir contrôler le temps qu'il fait ou communiquer avec les extraterrestres).

2) ou au moins deux des symptômes suivants :

- Hallucinations persistantes de n'importe quel type, quand elles surviennent quotidiennement pendant au moins un mois, quand elles sont accompagnées d'idées délirantes (y compris des idées délirantes fugaces ou à peine ébauchées), sans contenu affectif évident, ou quand elles sont accompagnées d'idées surinvesties persistantes.

- Néologismes, interruption ou altération par interpolation du cours de la pensée, provoquant un discours incohérent et hors de propos.

- Comportement catatonique, tel qu'une excitation, ou une posture catatonique, une flexibilité cireuse, un négativisme, un mutisme, une stupeur.

- Symptômes négatifs, par exemple une apathie importante, une pauvreté du discours, un émoussement ou des réponses affectives inadéquates (il doit être clairement établi que ces troubles ne sont pas dus à une dépression ou à un traitement neuroleptique).

Cette classification est divisée en sous catégories : schizophrénie paranoïde (F20.0), hébéphrénique (F20.1), catatonique (F20.2), indifférenciée (F20.3), dépression post-schizophrénique (F20.4), schizophrénie résiduelle (F20.5), simple (F20.6), autres formes de

schizophrénie (F20.8) , schizophrénie sans précision (F20.9). Dans chacune de ces sous-catégories est ensuite précisé le type d'évolution : continue, épisodique avec déficit progressif ou stable, épisodique rémittente, rémission partielle ou complète (26).

1.4.2 DSV V

Les critères de la Classification américaine, le DSM V, paru en Mai 2013 sont :

A. Deux ou plus des symptômes suivants sont présents pendant une partie significative du temps sur une période d'un mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement). Au moins l'un des symptômes doit être 1, 2 ou 3 :

1 - Idées délirantes

2 - Hallucinations

3 - Discours désorganisé (c.-à-d., coq-à-l'âne fréquents ou incohérence)

4 - Comportement grossièrement désorganisé ou catatonique

5-Symptômes négatifs (c.-à-d., réduction de l'expression émotionnelle, aboulie*)*

B. Pendant une partie significative du temps depuis la survenue le début du trouble, un ou plusieurs domaines majeurs du fonctionnement tels que le travail, les relations interpersonnelles, ou les soins personnels sont nettement inférieurs au niveau atteint avant la survenue de la perturbation (ou, en cas de survenue dans l'enfance ou dans l'adolescence, incapacité à éteindre le niveau de réalisation interpersonnelle, scolaire, ou dans d'autres activités auxquelles on aurait pu s'attendre).

C. Des signes permanents de la perturbation persistent pendant au moins 6 mois. Cette période de 6 mois doit comprendre au moins 1 mois de symptômes (ou moins quand ils répondent favorablement au traitement) qui répondent au critère A (c.-à-d. symptômes de la phase active), et peut comprendre des périodes de symptômes prodromiques ou résiduels. Pendant ces périodes prodromiques et résiduelles, les signes de la perturbation peuvent se manifester uniquement par des symptômes négatifs ou par deux ou plus des symptômes figurants dans le critère A présents sous une forme atténuée (p.ex., croyances bizarres, perceptions inhabituelles).

D. Un trouble schizo-affectif et un trouble dépressif ou bipolaire avec caractéristiques psychotiques ont été éliminés soit 1) parce qu'aucun épisode dépressif majeur ou maniaque n'a été présent simultanément aux symptômes de la phase active, soit 2) parce que si des

épisodes thymiques ont été présents pendant les symptômes de la phase active, ils ne l'ont été que pour une faible proportion de la durée des périodes actives et résiduelles.

E. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (c.-à-d. une drogue donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale.

F. En cas d'antécédents d'un trouble du spectre autistique ou d'un trouble de la communication débutant dans l'enfance, le diagnostic additionnel de schizophrénie n'est fait que si les idées délirantes ou les hallucinations sont prononcées et sont présentes avec les autres symptômes requis pour le diagnostic pendant au moins 1 mois (ou moins quand elles répondent favorablement au traitement).

Contrairement au DSM-IV-TR, le DSM V ne considère plus la présence de sous-catégories, mais prend en compte l'évolution du trouble : premier épisode ou épisodes multiples, épisode aigu, rémission partielle, complète, ou forme continue. De plus, le DSM V a supprimé le caractère « bizarre » des idées délirantes (27).

Les critères du trouble schizo-affectif sont :

A. Période ininterrompue de maladie caractérisée par la présence simultanée, à un moment donné, soit d'un épisode dépressif majeur, soit d'un épisode maniaque, et de symptômes répondant au critère A de la schizophrénie.

B. Des idées délirantes ou des hallucinations ont été présentes pendant au moins 2 semaines, en l'absence de symptômes thymiques avérés (dépressif ou maniaque) sur l'ensemble de la durée de la maladie.

C. Les symptômes qui répondent aux critères d'un trouble majeur de l'humeur sont présents pendant une partie conséquente de la durée totale des périodes actives et résiduelles de la maladie.

D. La perturbation n'est pas due aux effets physiologiques directs d'une substance (p. ex. une substance donnant lieu à abus, un médicament) ou d'une affection médicale générale.

1.5 Traitement

Le pronostic de la schizophrénie a changé de manière radicale en 1952, avec la découverte du premier neuroleptique, la chlorpromazine (phénothiazines) par Delay et Deniker, caractérisée par une efficacité sur les troubles psychotiques aigus et chroniques,

l'agitation et l'excitation, déclenchant un état d'indifférence psychomotrice, des symptômes extrapyramidaux et ayant une action sous corticale prédominante. Elle sera suivie de l'halopéridol (butyrophénones), antagoniste D2 pur, en 1957, et d'autres antipsychotiques de première génération classés selon leur structure pharmacologique : thioxanthènes (zuclopenthixol), benzamides (tiapride) et diazépines (loxapine).

Un nouveau grand pas dans l'amélioration du pronostic est fait en 1989 avec l'apparition du premier antipsychotique atypique (de seconde génération), la clozapine, suivi de la rispéridone en 1994, de l'olanzapine en 1996, de la quétiapine (1997 aux USA), de la ziprasidone (2001 aux USA) et enfin de l'aripiprazole (2004), bien mieux tolérés que les antipsychotiques de première génération, surtout du point de vue neurologique de par leur effet antagoniste 5HT2a ou leur antagonisme partiel D2 (28).

Le traitement médicamenteux, prescrit à dose minimale efficace, se doit d'être le plus précoce possible afin de ne pas grever le pronostic. L'efficacité d'un traitement antipsychotique ne peut être jugée qu'à 8 semaines à dose efficace. En cas d'échec de deux antipsychotiques, la clozapine sera recommandée.

Cependant, le traitement médicamenteux n'est qu'une partie de la prise en charge des patients schizophrènes.

Le suivi médical doit être régulier, le plus souvent dans les centres médico-psychologiques, par une équipe pluridisciplinaire : médecin, infirmer, psychologue, ergothérapeute, psychomotricien, assistant social…

La prise en charge des troubles cognitifs, qui sont corrélés au fonctionnement social, repose sur la remédiation cognitive et la réhabilitation sociale. L'observance du traitement pourra être renforcée par l'éducation thérapeutique, des antipsychotique en forme retard et des entretiens avec les proches.

L'électro-convulso-thérapie pourra être indiquée, dans les formes résistantes, particulièrement les formes productives ou avec des troubles importants du comportement.

La prise en charge sociale est un autre pan important de la thérapeutique : allocation adulte handicapé, dossier MDPH, orientation en foyer d'accueil médicalisé, maison d'accueil médicalisée, établissement et service d'aide par le travail…

2 Le concept d'agressivité

Dans cette deuxième partie nous nous intéresserons à l'agressivité des adultes en population non clinique. Le terme de population générale, ou population non-clinique, sera utilisé ici plus spécifiquement pour décrire une population de sujets ne présentant pas de troubles de l'axe I du DSM-IV-TR (excluant donc les troubles psychotiques, les troubles de l'humeur, les troubles anxieux, les démences, les troubles envahissant du développement et les troubles liés à une substance).

2.1 Quelques définitions

Plusieurs termes sont employés dans les études mesurant l'agressivité, rendant plus complexe leur interprétation. Il est donc important de définir ces différents termes, et de sélectionner ceux qui correspondent à notre thématique.

2.1.1 Agressivité

L'agressivité désigne une violence physique ou verbale manifeste, avec une intention hostile.

2.1.1.1 Hétéro-agressivité

L'hétéro-agressivité est un comportement externalisé dans le but de faire mal ou de détruire autrui. Elle peut être verbale, physique ou encore dirigée vers des objets (29). On différencie en général l'agressivité affective, reliée à un certain degré d'impulsivité en réponse à une frustration, et l'agressivité préméditée (30). Notre travail portera sur ces deux types d'agressivité.

2.1.1.2 Auto-agressivité

L'auto-agressivité, dirigée vers soi, comprend les scarifications, les tentatives de suicide et les équivalents suicidaires. Ce type d'agressivité ne sera pas abordé dans notre travail.

2.1.2 Violence

La violence est un type de grande agressivité, en général dirigée contre les humains, mais pouvant aussi être verbale ou dirigée vers les objets (29). Elle est le comportement associé à l'agressivité et sera donc interchangeable avec le terme d'agression dans notre travail.

2.1.3 Hostilité

L'hostilité est définie comme un état général négatif envers autrui, un sentiment d'inimitié, une expression verbale et non verbale de colère et de ressentiment. Elle est donc le sentiment directement relié au degré d'agressivité (31).

2.1.4 Impulsivité

L'agressivité peut être liée à une forte impulsivité (définie comme un comportement non réfléchi), surtout lors des passages à l'acte non prémédités. Bien que l'impulsivité, mesurée par la Barratt Impulsiveness Scale (BIS) (32) soit corrélée à l'agressivité mesurée à l'Overt Aggression Scale (OAS) (33), celle-ci est sous tendue par des mécanismes différents, et les études portant sur celle-ci ne seront pas incluses dans notre travail (34).

2.1.5 Agitation

L'agitation est une activité motrice ou verbale excessive. Celle-ci peut être responsable de passage à l'acte agressif, mais ne résulte pas d'un désir de nuire et a des étiologies différentes. Elle ne sera donc pas incluse dans notre travail (29).

Ainsi, notre travail inclura les études comportant les termes d'agression, d'agressivité, d'hostilité et de violence, et exclura l'agitation, l'impulsivité et les comportements auto-agressifs.

2.2 Méthodes de mesure

2.2.1 Hétéro-évaluation

Les comportements agressifs peuvent être mesurés en terme d'intensité via l'hétéro-observation grâce à l'Overt Aggression Scale (OAS) (33) et la Modified Overt Aggression Scale (MOAS) (35), qui comprennent quatre sous-échelles que sont : la violence contre les objets, la violence verbale et physique envers autrui et la violence envers soi-même, chacune quottée de 1 à 4, et ayant une pondération croissante de l'agression verbale à l'agression physique (36).

Certaines études anciennes ont utilisé la Taylor Aggression Paradigm afin de mesurer le degré d'agressivité *via* le nombre de chocs électriques délivrés par le sujet à un second sujet, en réponse à une frustration (37).

Une des échelles permettant de classer les différents types de violence en fonction de leur gravité est la MacArthur Community Violence Instrument (38).

Si l'on souhaite mesurer l'agressivité d'une manière plus longitudinale, sur la vie entière, l'échelle la plus utilisée est la Life History Aggression (LHA) comportant 3 sous-échelles que sont les comportements agressifs passés, les conséquences des comportements agressifs et les auto-agressions (39).

2.2.2 Auto-évaluation

L'échelle Buss Perry Aggression Questionnaire (BPAQ) (40) est un auto-questionnaire de 29 items mesurant l'agressivité et qui comprend quatre sous-échelles correspondant à l'agressivité physique, l'agressivité verbale, l'hostilité et la colère.

La Buss Durkee Hostility Inventory (BDHI) est un auto-questionnaire de 72 items mesurant l'hostilité et comprenant 7 sous-échelles : l'attaque, l'agressivité indirecte, l'irritabilité, le négativisme, le ressentiment, la suspicion et l'agressivité verbale (41).

L'hostilité peut aussi être mesurée via les 17 items de la Cook-Medley Hostility Scale qui est une échelle dérivée du Minnesota Multiphasic Personality Inventory (42).

2.3 Épidemiologie

Il n'existe pas de statistique sur l'agressivité dans la population générale. Le principal marqueur de celle-ci reste les différents crimes et délits commis en France et dans le monde.

2.3.1 Prévalence en population générale

Dans une étude épidémiologique de 1990 portant sur un échantillon de la population américaine, Swanson *et al*. retrouvent une prévalence des comportements violents dans la population générale de 2,1% (43). La prévalence vie entière de passage à l'acte violent serait de 7,3% dans la population mondiale (30) selon Siever *et al*. et de 5,3% de la population générale suédoise, dans une étude de Fazel en 2009 (44). De plus, 85% des sujets arrêtés pour violence sont des hommes, dont une majorité ont moins de 35 ans (45).

2.3.2 Incidence en population générale

L'observatoire national de la délinquance et des réponses pénales (ONDRP) et l'institut national de la statistique et des études économiques (INSEE) publient l'incidence annuelle des différents crimes et délits en France. En 2012, on note 2 156 800 actes d'atteinte aux biens et 299 600 personnes mises en cause (soit 0,45% de la population générale). Parmi ceux-ci, 54,7 % sont des hommes majeurs, 24,5 % des hommes mineurs, 13,5 % des femmes majeures et 7,4 % des femmes mineures. On retrouve 484 600 actes d'atteintes à l'intégrité physique, commis par 247 000 personnes (soit 0,37% de la population générale). De plus, on note 308 600 escroqueries pour 89 800 personnes mises en cause (0,13%). En 2012 toujours, 623 meurtres ont été commis en France.

Ainsi, 1 152 000 sujets ont été mis en cause pour des crimes ou des délits en 2012, soit 1,7% /an de la population générale (46).

2.4 Étiopathogénie de l'agressivité

L'étude des comportements humains et de leurs étiologies n'est pas chose aisée. Nous allons tenter ici d'en faire une synthèse à partir de la littérature actuelle.

2.4.1 Antécédents

2.4.1.1 Antécédents d'évènements de vie

Les études observationnelles en population générale et carcérale retrouvent que les antécédents d'abus dans l'enfance et un niveau socio-économique bas seraient des facteurs de risque de passage à l'acte violent (47).

2.4.1.2 Antécédents médicaux

Les études observationnelles en population générale retrouvent que certains traits de personnalité et certaines personnalités pathologiques que sont la personnalité antisociale et borderline sont un facteur de risque d'agressivité. Un défaut d'empathie pourrait expliquer cette augmentation de l'agressivité dans ces troubles de la personnalité (48).

Les addictions, sont un facteur de risque de passage à l'acte violent et concerneraient 37% de ces passages à l'acte.

Les études en milieu carcéral retrouvent aussi une surreprésentation des antécédents de tentatives de suicides chez les condamnés ayant commis les crimes les plus violents.

Enfin, les traumatismes crâniens, principalement ceux atteignant le lobe frontal, ainsi que les retards mentaux sont des facteurs de risque de passage à l'acte violent (30,45). De plus, les sujets violents semblent présenter plus de déficits neuropsychologiques que les sujets non violents (49).

2.4.2 Neuro-imagerie et agressivité

Des anomalies du cortex préfrontal et plus précisément des régions ventro-médiane, orbito-frontale et cingulaire antérieure (50), entraineraient une hyperactivité de l'amygdale et de l'hippocampe (30) qui pourrait expliquer une augmentation de l'agressivité (51).

Ainsi, une étude portant sur une population de 279 vétérans de la guerre du Vietnam, retrouve un lien entre agressivité mesurée à la LHA et des lésions du cortex cingulaire antérieur ($p<0,0003$) et du cortex orbito-frontal ($p<0,0007$) (52). Cependant, la violence n'était pas corrélée à la taille de la lésion.

Certaines études d'imageries fonctionnelles retrouvent une hypoactivité du cortex préfrontal associée à une hyperactivité des ganglions de la base et du système limbique, particulièrement de l'amygdale et de l'hippocampe, chez les sujets les plus agressifs (45,53).

En effet, des lésions du cortex préfrontal empêchent l'inhibition de l'hypothalamus et de l'amygdale, et ceci pourrait expliquer l'augmentation de l'agressivité (54).

2.4.3 Neurobiologie et agressivité

2.4.3.1 Sérotonine et agressivité

Les études montrent qu'un défaut de sérotonine dans le cortex préfrontal, empêchant son activité inhibitrice sur l'amygdale expliquerait l'augmentation de l'agressivité reliée aux anomalies morphologiques du cortex préfrontal (55). Il existe trois grandes méthodes d'études portant sur la mesure de la sérotonine: mesure de la concentration de sérotonine ou de ses métabolites dans le sang ou le LCR, mesure de la réponse sérotoninergique à la d-fenfluramine via l'élévation de la prolactine et mesure de la sérotonine via un apport pauvre en tryptophane, son précurseur.

2.4.3.1.1 Dosages dans le sang et le LCR

La majorité des études mesurant la concentration de sérotonine dans le sang n'ont pas de résultat significatif.

Cependant, un défaut de sérotonine où de son précurseur (5HIAA) dans le LCR semble être corrélé à une augmentation de l'agressivité dans différentes études (56,57). Mais d'autres études ne retrouvent cette corrélation qu'avec les sous-échelles, comme l'agressivité envers autrui (58), voire ne retrouvent aucune corrélation entre 5HIAA dans le LCR et score au BDHI (59,60).

2.4.3.1.2 Stimulation via la d-fenfluramine

La d-fenfluramine est un antagoniste des récepteurs sérotoninergiques pré-synaptiques et agoniste des récepteurs postsynaptiques (5HT2C). Elle augmente donc la transmission sérotoninergique, ce qui entraine une augmentation de prolactine, facilement mesurable. Dans une étude portant sur 119 sujets sains qui reçoivent de la d-fenfluramine, le taux de prolactine est inversement corrélé au score à la LHA ($p<0,002$). Ainsi, les sujets les plus agressifs ont une réponse de prolactine plus faible, qui signe un défaut de transmission sérotoninergique (61,62). Ces résultats sont en accord avec d'autres études portant sur des sujets sains (59,63–66).

2.4.3.1.3 Études autour du tryptophane

Une étude portant sur 32 sujets recevant un régime pauvre puis riche en tryptophane, en cross over et mesurant l'agressivité via le BDHI ne retrouve pas de différence significative selon le type de régime (67). Ces résultats semblent en accord avec d'autres études (68).

Cependant, d'autres études mesurant le taux de tryptophane retrouvent qu'il serait inversement corrélé aux scores d'hostilité à la BPAQ, principalement chez les femmes (69,70). Le lien entre manque de tryptophane et agressivité serait d'autant plus significatif que les sujets sont les plus agressifs (71,72).

2.4.3.1.4 Autres

Enfin, des études portent sur des sujets sains recevant un agoniste 5HT1A (ipsapirone, buspirone), chez qui sont mesurés la concentration de prolactine et le BDHI après traitement. Ces études retrouvent que les sujets ayant des scores aux BDHI les plus élevés sont aussi ceux qui présentent le taux de prolactine le plus faible après traitement par agoniste 5HT1A, ce qui signerait une moindre sensibilité des récepteurs sérotoninergiques (73–75).

Il semble donc bien exister un lien entre baisse de la transmission sérotoninergique et augmentation de l'agressivité.

2.4.3.2 Dopamine et agressivité

Les études retrouvent des résultats contrastés. En effet, la majorité s'accorde pour dire que l'agressivité pourrait être en lien avec une augmentation de la dopamine (76). Cependant, les études sur la COMT retrouvent plutôt une dégradation importante de la dopamine chez les sujets les plus agressifs (77).

2.4.3.3 Noradrénaline et agressivité

Les études portant sur la mesure de l'agressivité après injection d'épinéphrine ou de norépinéphrine retrouvent un niveau d'agressivité plus important en cas d'augmentation de la noradrénaline (45).

2.4.3.4 GABA et agressivité

Les études semblent partagées sur l'existence d'un lien entre modification du GABA et agressivité. En effet, certaines retrouvent qu'une augmentation de l'activité GABA ou une diminution du glutamate entraineraient une diminution du niveau d'agressivité ; (54) alors que d'autres montrent qu'à l'inverse, une diminution du GABA entrainerait une hyper-activation de l'amygdale et de l'hippocampe, augmentant cette agressivité (30).

2.4.4 Génétique et agressivité

Les études de jumeaux retrouvent une héritabilité dans l'agressivité variant de 17% à 72% (78–80).

Une étude mesurant cette héritabilité au score BDHI chez 182 jumeaux homozygotes et 118 dizygotes retrouve une héritabilité de 40% pour les agressions indirectes, 37% pour l'irritabilité et 28% pour la violence verbale (81).

Les principaux gènes étudiés dans l'étiopathogénie de l'agressivité sont les gènes de la MAO-A et de la COMT.

2.4.4.1 MAO-A

Des études portent sur le lien entre mutations de la MAO-A, taux de sérotonine et agressivité. Une étude de Manuck *et al*. retrouve une association entre polymorphisme de la MAO-A, faible transmission sérotoninergique suite à l'injection de d-fenfluramine et score élevé à la BIS (impulsivité : $p<0,015$), chez 110 hommes issus de la population générale. Elle ne retrouve pas de corrélation avec le score total à la BDHI et à la LHA ($p = 0,094$) (82). Dans une seconde étude mesurant la LHA et le polymorphisme de la MOA-A chez 118 hommes sains, Manuck retrouve une association significative entre allèle 2/3 de la MAO-A, moindre réponse à la d-fenfluramine ($p < 0,009$) et LHA élevée ($p < 0,05$) (61).

2.4.4.2 COMT

Une étude portant sur 144 femmes retrouve que les sujets homozygotes Val/Val pour le polymorphisme Val158Met sont plus agressifs à la BDHI que les homozygotes Met/Met ($p=0,01$). Pour rappel, l'allèle Val permet une forte activité de la COMT entrainant une plus grande destruction de la dopamine, et donc des concentrations dopaminergiques plus faibles (77).

2.4.4.3 Autres gènes étudiés

D'autres études portent sur les gènes des récepteurs sérotoninergiques (région 5HTTLPR du gène SLC6A4) ainsi que sur le gène codant pour la tryptophane hydroxylase, dont les mutations augmenteraient l'agressivité (76,83,84).

2.4.5 Testostérone et agressivité

Une étude portant sur 66 sujets en unité pour malades difficiles avec un diagnostic de trouble de la personnalité et 27 sujets sains, chez qui on mesure la réponse sérotoninergique à la d-fenfluramine, la concentration de testostérone et le BDHI, retrouve que les sujets psychopathes avaient un score à la BDHI plus élevé ($p<0,001$), une réponse à la d-fenfluramine plus faible et une concentration de testostérone plus élevée. ($p<0,001$) (64). Une autre étude portant sur 36 étudiants et 19 délinquants du même âge, a retrouvé que les concentrations de testostérone étaient plus élevées dans le groupe délinquant ($p<0,05$) (85), en accord là aussi avec la littérature (86).

Cependant, d'autres études comparant des prisonniers violents et non violents ne retrouvent pas de différence de concentration de testostérone (87,88).

La testostérone pourrait moduler la réponse sérotoninergique (89). En effet, dans une étude portant sur 48 sujets sains, Kuepper *et al.* notent que les sujets ayant les scores les plus élevé à la BDHI sont ceux présentant une forte concentration de testostérone associée à une faible réponse sérotoninergique, mais aussi paradoxalement ceux présentant une faible concentration de testostérone associée à une forte réponse sérotoninergique (90).

2.4.6 Prolactine et agressivité

En dehors des études mesurant la prolactine en tant que marqueur de la transmission sérotoninergique, après injection de d-fenfluramine, ou de la transmission dopaminergique, peu d'études se sont penchées sur le lien entre prolactine et agressivité. En effet, la sérotonine entraine une stimulation de la prolactine, alors que la dopamine l'inhibe.

Une étude portant sur 20 sujets souffrant d'aménorrhée dont 10 avec hyperprolactinémie retrouve que les scores d'hostilité sont plus élevés dans le groupe avec hyperprolactinémie versus aménorrhée sans hyperprolactinémie ($p<0,001$). Cependant les sujets avec hyperprolactinémie présentaient aussi plus de symptômes dépressifs et anxieux (91). De plus, d'autres études utilisant le même design mais avec de plus grands échantillons

(242 femmes avec hyperprolactinémie et 207 sans hyperprolactinémie) ne retrouvent pas de différence au BPAQ entre ces groupes (92,93).

On ne peut donc pas statuer sur un lien direct entre prolactine et agressivité.

2.4.7 Inflammation et agressivité

Les principaux marqueurs d'inflammation utilisés dans les études sont les concentrations de CRP, d'IL-6, d'IL-8 et de TNFα.

Une étude portant sur la concentration de CRP dans le sérum et dans le LCR chez 17 sujets sains retrouve, en analyse multivariée, une corrélation entre concentration élevée de CRP dans le LCR et scores élevés à la BDHI et à la LHA (94).

La plupart des études retrouvent une association significative entre BDHI et Cook-Medley Hostility Scale élevées et CRP élevée (>10mg/l) dans la population générale, en analyse univariée et mutlivariée (94–99).

Les études portant sur la concentration d'IL-6, d'IL-8 sont, elles, plus mitigées, ne retrouvant pas, pour la plupart, d'association avec le BDHI, la BPAQ ou la Cook-Medley Hostility Scale, en analyse mutlivariée (94,97,98,100–102).

Enfin, plusieurs études retrouvent une association statistique entre agressivité et concentration élevée de TNFα (103,104).

Ainsi, il semble exister un lien entre agressivité et haut niveau d'inflammation.

2.4.8 Cortisol et agressivité

Là encore, une augmentation de la sérotonine semble, par différents mécanismes, entrainer une augmentation de la concentration de cortisol, et la plupart des études l'utilisent comme marqueur de la transmission sérotoninergique.

Dans une étude de 1996, Cleare *et al.* retrouvent que les sujets ayant un BDHI élevé avaient une moindre réponse cortisolique à la d-fenfluramine. Une augmentation de sérotonine entrainerait une activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, augmentant le cortisol qui, lui, active la tryptophane hydoxylase, augmentant la production de sérotonine (63).

D'autres études retrouvent un taux de cortisol plus faible chez les sujets ayant les scores d'agressivité les plus élevés (47,86), mais cette corrélation n'est pas retrouvée dans d'autres études. (64)

Gerra *et al.* retrouvent même une concentration de cortisol basal plus élevé chez 30 sujets hommes ayant un BDHI>60 versus 30 sujets avec BDHI<60 (p=0,004), (105), en accord là aussi avec d'autres études (88,106).

Ainsi, aucune conclusion ne peut être faite sur une éventuelle association entre concentration de cortisol et agressivité.

En résumé, l'hypothèse la plus documentée actuellement est celle d'un défaut de sérotonine au niveau du cortex pré-frontal, en lien avec des mutations génétiques et des évènements de vie traumatiques, ou encore une inflammation.

2.5 Prévention

2.5.1 Définitions

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé, il existe plusieurs niveaux de prévention :

- La prévention primaire : a pour but de diminuer l'incidence de l'évènement, en agissant sur les causes et les facteurs de risques. Par exemple dans l'agressivité en population générale, en augmentant la protection de l'enfance afin de diminuer les abus, en soutenant les sujets vivant dans les milieux socio-culturels les plus faibles etc.
- La prévention secondaire : a pour but de diminuer la prévalence du trouble, en le dépistant à un stade précoce. Par exemple ici, faire passer des échelles d'agressivité à des sujets présentant des facteurs de risques d'agressivité, afin de pouvoir les prendre en charge.
- La prévention tertiaire : a aussi pour but de diminuer la prévalence de l'évènement. Elle concerne les sujets présentant une agressivité en tentant de minimiser les risques de récidives via des traitements médicamenteux ou non-médicamenteux.

Dans notre travail, nous nous intéresserons donc aux moyens de prévention tertiaire dans les populations non-cliniques hétérogènes (sujets ne présentant pas de trouble de l'axe I,

ni tous les critères d'un trouble de l'axe II, le plus souvent chez des sujets incarcérés ou consultant pour un haut niveau d'agressivité sans diagnostique psychiatrique associé). Il s'agit d'études sur des petits échantillons, le plus souvent sur des durées courtes variant de 4 semaines à 4 mois, et qui ne permettent donc pas d'établir des recommandations avec une forte puissance.

2.5.2 Thérapeutiques médicamenteuses

2.5.2.1 Antidépresseurs

Les principales études portant sur la réduction de l'agressivité dans la population générale, par des antidépresseurs, reposent sur des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Il n'a pas été retrouvé d'études sur l'efficacité des antidépresseurs tricycliques ou des inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa) dans la prise en charge de l'hétéro-agressivité.

2.5.2.1.1 ISRS

Les ISRS, en augmentant le taux de sérotonine intra-synaptique, augmenteraient l'action inhibitrice du cortex préfrontal sur le système limbique, ce qui diminuerait l'agressivité.

Cependant, une méta-analyse de 2013 regroupant 51 études randomisées contrôlées sur des populations hétérogènes, ne retrouve pas d'efficacité des ISRS dans l'agressivité en population non clinique (OR : 0,80, IC [0,38-1,68]) (107).

De plus, d'autres études motivées par certains faits divers, surtout aux USA, montrent même que les ISRS pourraient augmenter, voire entrainer de l'agressivité chez certains sujets présentant un retard mental (108).

Cependant, une cohorte de naissance néerlandaise retrouve bien une corrélation inverse entre traitement antidépresseur et homicide (coefficient de régression : 0,808 pour les antidépresseurs et 0,721 pour les ISRS $p<0,001$) (109).

2.5.2.1.1.1 Fluoxetine

La fluoxetine est un antagoniste 5HT2A et 5HT2C, ce qui a pour effet d'augmenter la sérotonine intra-synaptique.

Une étude portant sur 15 sujets sans troubles psychiatriques majeurs, randomisés en deux groupes (placebo vs fluoxetine 20 mg/j) et suivis pendant 12 semaines retrouve que les sujets recevant de la fluoxetine ont une meilleure réponse sérotoninergique à la d-fenfluramine que les témoins, mais sans différence de score à l'OAS (59). Cependant, une autre étude retrouve une diminution de l'OAS chez des femmes présentant une personnalité marquée par une impulsivité, traitées par fluoxetine 20mg/j durant 12 semaines, significativement supérieure à celle des femmes recevant le placebo (110).

0,47% des sujets traités par fluoxetine pour agressivité présenteraient des réactions d'activation : akathisie, nervosité, agitation ; ce qui faciliterait l'apparition d'un passage à l'acte violent (111). En effet, les évènements hostiles pourraient être significativement augmentés chez les sujets traités par fluoxetine, selon un registre national (OR : 2,10, IC [1,27-3,48]) (112). Mais une méta-analyse de 1993 portant sur 3992 sujets retrouve en moyenne 4 fois moins d'actes violents chez les sujets sous fluoxetine, par rapport à la population générale non traitée, selon un registre de population (113).

2.5.2.1.1.2 Paroxetine

Une étude portant sur 80 sujets sains randomisés en deux groupes (placebo vs paroxetine 40 mg/j) et en double aveugle, chez lesquels est mesurée l'agressivité via la méthode de Taylor, montre que l'agressivité est diminuée dans le groupe paroxetine (114).

Cependant, 0,41% des adultes recevant de la paroxetine pour agressivité présenteraient une réaction d'activation (111) et une étude de 2006 selon un registre de prescription médicamenteuse notent plus d'évènements hostiles sous paroxetine que sous placebo (OR : 2,10 IC [1,27 ;3,48]) (112).

2.5.2.1.1.3 Autres

Une étude portant sur 159 sujets sains avec des scores d'hostilité élevés, randomisés (placebo vs citalopram 40 mg/j) et suivis pendant 2 mois retrouve que le groupe sous citalopram aurait des scores BDHI et BPAQ plus faibles (p=0,01 et 0,02 respectivement) que le groupe témoin, surtout chez les femmes (p=0,005) (115).

Chez 20 sujets recrutés via la cours de justice de Sydney et recevant de la sertraline 100 mg/j pendant 3 mois, une étude retrouve une diminution de 51% des passages à l'acte violents et de 40% des violences verbales (116).

Ainsi, les antidépresseurs ISRS semblent partiellement efficaces dans la diminution de l'agressivité des sujets ne présentant pas de troubles psychiatriques majeurs, et un niveau d'agressivité relativement bas.

2.5.2.2 Benzodiazépines

Les benzodiazépines sont connues comme traitement de l'agitation, mais qu'en est-il de l'agressivité ?

Des réactions paradoxales sous benzodiazépines ont été décrites depuis 1960 et pourraient induire de l'agressivité. Leur prévalence serait de 0,25% à 15% selon les études, et serait plus importante chez les sujets présentant des traits de personnalité psychopathique et un niveau d'hostilité élevé (3). Ainsi, une étude portant sur 60 sujets présentant un haut niveau d'agressivité, randomisés en deux groupes (diazepam 10 mg/ j versus placebo) et mesurant le niveau d'agressivité de base par la BDHI puis selon la méthode de Taylor après traitement, retrouve que les sujets ayant un BDHI élevé ont plus de réponses agressives sous diazepam que sous placebo (117). Une augmentation de l'agressivité 1h30 à 4h après administration d'oxazepam et de diazepam est aussi retrouvée dans d'autres études sur des populations de volontaires sains (118,119).

Cependant, une revue de la littérature de 2014 ne retrouve pas d'association entre diazepam, alprazolam et agressivité (120).

Les benzodiazépines ne semblent donc pas indiquées dans la prévention des passages à l'acte agressifs.

2.5.2.3 Bétabloquants

Les bétabloquants sont des antagonistes noradrénergiques et pourraient donc diminuer l'agressivité, mais ceci reste encore très débattu (54). De plus, ils sont principalement utilisés dans les cas d'agressivité en lien avec des traumatismes cérébraux (121).

Une revue de la littérature de 1996 recommande les bétabloquants, en première intention, de manière équivalente au lithium dans la prise en charge de l'agressivité des sujets sans pathologies psychiatriques (122).

2.5.2.4 Thymorégulateurs

Les thymorégulateurs semblent être les psychotropes les plus efficaces dans la prise en charge des sujets présentant une personnalité caractérisée par un haut degré d'agressivité sans diagnostic de l'axe I ou II associé (123). De plus, ils sont aussi les plus efficaces dans de multiples troubles ayant une composante agressive (démence, trouble de la personnalité) (124–126).

2.5.2.4.1 Lithium

Une méta-analyse de 2011 retrouve une efficacité du lithium (OR : -0,81 ; IC [-1,35 ; -0,52]) sur l'agressivité de 489 sujets (127).

Ceci est concordant avec d'autres études en milieu carcéral, démontrant que 70 à 75% des sujets traités par lithium présentent une diminution de fréquence et d'intensité des passages à l'acte hétéro-agressifs (121,128,129). De plus, la prévention de l'agressivité serait plus importante pour des taux sériques supérieurs à 0,6mEq/l (130).

De plus, une revue de la littérature de 1996 retrouve que le lithium doit être utilisé en première intention dans la prise en charge de l'agressivité des sujets sans comorbidités psychiatriques (122).

2.5.2.4.2 Anticonvulsivants

Les anticonvulsivants diminuent l'irritabilité limbique et sont agonistes GABA, ce qui pourrait avoir un effet anti-agressif (30).

2.5.2.4.2.1 Valproate

Une étude réalisée en 2005 porte sur 43 hommes ayant une BDAQ>8 sans comorbidités psychiatriques, randomisés en 4 groupes pendant 8 semaines (phénytoine 300 mg/j, carbamazepine 450 g/j, valproate 750 mg/j ou placebo). Elle montre que la MOAS diminue dans les trois groupes traités par anticonvulsivants, de façon significative par rapport au placebo (p=0,002) (131).

Cependant, une méta-analyse portant sur 489 sujets ne retrouve pas d'efficacité du valproate dans la prévention de l'agressivité (OR : -1,32 ; IC [-4,01 ; 1,39]) (127).

2.5.2.4.2.2 Phénytoine

En plus de l'étude de Stanford en 2005, montrant une diminution de la MOAS dans le groupe traité par phénytoine, une seconde étude portant sur 148 hommes présentant une personnalité marquée par des traits d'impulsivité et d'agressivité, traités par phénytoine 300 mg/j ou par placebo durant 16 semaines retrouve une diminution significative de l'OAS dans le groupe traité par phénytoine (p=0,006) (132).

2.5.2.4.2.3 Carbamazepine

L'étude de Stanford en 2005 retrouvant une diminution du score à la MOAS dans tous les groupes traités par anticonvulsivant versus placebo, retrouve également une infériorité de la carbamazépine par rapport aux groupes valproate et phénytoine (p=0,024) (131).

Cependant, une méta-analyse portant sur 489 sujets retrouve bien une efficacité de la carbamazépine (OR -1,20 ; IC [-1,83 ; -0,56]) (127).

Une revue de la littérature de 2012 recommande l'utilisation de l'oxcarbazepine ou de la carbamazepine dans la prise en charge de l'agressivité des prisonniers sans diagnostic psychiatrique associé, devant le peu d'effets secondaires et une efficacité égale à celle des ISRS et du lithium (133).

2.5.2.4.2.4 Autres

Une étude portant sur 40 sujets présentant des traits de personnalité marquée par une agressivité, randomisés en deux groupes (levetiracetam 3 g/j versus placebo), en double aveugle sur 10 semaines ne retrouve pas de différence à la MOAS (134).

Une seconde étude portant sur 48 sujets présentant également des traits de personnalité marquée par une agressivité, randomisés en deux groupes (oxcarbazepine 1200-2400 mg/j versus placebo) en double aveugle sur 10 semaines, retrouve une diminution significative de la MOAS dans le groupe traité par oxcarbazepine (135).

2.5.2.5 Antipsychotiques

Les antipsychotiques, via leur activité antagoniste D2, pourraient être efficaces dans la réduction de l'agressivité, en augmentant l'inhibition préfrontale sur le système limbique (30).

2.5.2.5.1 Première génération

Une méta-analyse de 2012 portant sur 51 études contrôlées randomisées retrouve une efficacité des antipsychotiques de première génération dans la prévention de l'agressivité. (OR : 0,63 ; IC [0,16 ; 0,27]) (136).

En effet, les antipsychotiques de première génération semblent efficaces dans la prévention de l'agressivité, en dehors de tout effet sédatif, dans différents troubles psychiatriques (121).

2.5.2.5.2 Seconde génération

La majorité des antipsychotiques atypiques, via leurs effets antagoniste 5HT2A et agoniste 5HT1A, augmentent la sérotonine intracérébrale, et surtout préfrontale, ce qui entrainerait une augmentation de l'effet inhibiteur du cortex préfrontal sur le système limbique (137).

Peu d'études ont été faites en population non clinique. Une étude réalisée en 2013 sur 36 hommes sains recevant un placebo ou de la quétiapine à 300 mg/j, retrouve que les IRM fonctionnelles des sujets sous quétiapine montraient une meilleure connectivité entre cortex cingulaire antérieur, cortex préfrontal dorso-latéral et amygdale, sans qu'il n'y ait de différence en terme de comportements violents (138).

La clozapine reste l'antipsychotique qui semble le plus efficace dans la prévention de l'agressivité dans divers troubles psychiatriques (121). Cependant, peu d'études ont été réalisées chez des sujets ne présentant pas de trouble de l'axe 1, probablement du fait des effets secondaires rendant ce type d'étude peu éthique. Les études portant sur des populations psychiatriques hétérogènes (troubles envahissant du développement, troubles démentiels) retrouvent que la clozapine serait efficace dans la prise en charge de l'agressivité dès 15 jours et jusqu'à 3 mois après son introduction (139,140).

2.5.3 Autres thérapeutiques

Une méta-analyse portant sur 51 études contrôlées randomisées retrouvent une efficacité des thérapies cognitivo-comportementales dans la prévention de l'agressivité des sujets ne présentant pas de troubles psychiatriques majeurs (OR : 0,61, IC [0,42-0,88]) (136).

En conclusion, les ISRS semblent être le traitement de choix dans la prévention de l'agressivité en population non clinique chez les sujets les moins hostiles, tout en préférant les thymorégulateurs pour les sujets les plus hostiles.

3 Agressivité et schizophrénie

Dans cette troisième partie, nous allons nous intéresser à la spécificité de l'agressivité dans la schizophrénie, par rapport à la population générale.

3.1 Échelles de mesure

Les échelles d'hétéro-évaluation (OAS, MOAS, LHA) et d'auto-évaluation (BDHI, BPAQ) utilisées dans la population générale sont utilisées dans les études portant sur les sujets schizophrènes. Cependant, seule l'OAS a été validée dans cette population (141).

L'hostilité peut aussi être mesurée plus spécifiquement via l'item hostilité de la sous-échelle « symptômes positifs » de la positive and negative syndrom scale (PANSS) (142) ou de la brief psychiatric rating scale (BPRS). Ces mesures semblent avoir une bonne puissance prédictive de l'agressivité des patients (143).

3.2 Historique

L'étude des rapports entre agressivité et maladie mentale est ancienne. Dans les écrits de Platon déjà, on retrouve un amalgame entre violence et maladie mentale, les sujets violents étant considérés comme malades. La conscience populaire fait elle aussi souvent l'amalgame, puisque 24% de la population serait en accord avec le fait que les sujets atteints de maladie mentale sont plus dangereux que la population générale et 48% des Français considèrent que les sujets schizophrènes sont dangereux pour autrui (144,145).

Il existe différentes études portant sur le niveau d'agressivité des patients schizophrènes. Une cohorte de 1968 aux États-Unis retrouvait déjà une surreprésentation de l'agressivité chez les sujets schizophrènes (10,7% versus 2,2% en population générale). Il est intéressant de noter qu'une autre cohorte de 1978 ne retrouve pas cette différence (3,5% versus 2,6%) et que ceci pourrait être expliqué par l'essor des thérapeutiques médicamenteuses (146).

Historiquement, les antipsychotiques de première génération, à forte dose et sous forme retard, ont été préférentiellement utilisés dans la prise en charge des sujets schizophrènes violents (147,148).

3.3 Epidémiologie

3.3.1 Incidence

L'incidence des passages à l'acte agressifs des patients schizophrènes diffère selon les études.

Une première étude portant sur 271 schizophrènes suivis durant 2 ans retrouve que 25% d'entre eux avaient commis un acte violent durant cette période, soit une incidence de 12,5 % par an (149).

Cette incidence varie selon le moment de la maladie, avec une forte augmentation les semaines précédant les hospitalisations : 50% des passages à l'acte violents survenant avant une hospitalisation (150).

Cependant, il est important de rappeler que pour chaque schizophrène commettant un meurtre, 100 meurent par suicide. De plus, les sujets schizophrènes ont 14 fois plus de risques d'être victimes de violence que le reste de la population générale (151).

3.3.2 Prévalence

De la même manière, la prévalence de la violence dans la population des patients schizophrènes diffère selon les études.

Différentes revues de la littérature retrouvent un risque relatif (RR) variant de 2 à 9, avec un RR moyen autour de 5 (29,44,152–156). Ce RR varie selon le sexe : entre 4,6 et 15 pour les hommes et entre 6 et 29 pour les femmes, (44,145,157,158) et selon les différentes comorbidités, principalement les abus de substances : jusqu'à 30 pour les sujets addicts (44,156,159–161).

La prévalence de l'agressivité varie entre 10 à 25% chez les patients schizophrènes et est d'autant plus variable que les études ont des méthodes très hétérogènes (162–165). En effet, une étude de 2005 étudiant l'évolution de cette prévalence au fil de plusieurs cohortes incluant 404 patients retrouve une prévalence des sujets présentant une MOAS > 3 de 34,8% en 1949, 44,6% en 1969, 32,9% en 1989 et de 44,4% en 2000, ce qui est très supérieur à la prévalence habituellement admise (166). Cependant, cette augmentation au fil des ans est en accord avec d'autres études (167). Deux autres études mesurant la MOAS chez 895 et 105 schizophrènes notent une prévalence variant entre 30-44% pour la violence verbale, 21-29% contre les objets, 13-19% contre autrui et 7-9% envers eux-mêmes (168,169). Si on se penche

plutôt sur les études rétrospectives via la LHA, on note une prévalence de comportements violents autours de 19% et des passages à l'acte grave autour de 4% (44,170,171). Cette prévalence passerait à 28% pour les sujets schizophrènes addicts (44). Une étude rétrospective du casier judiciaire de 1662 patients avait, elle, retrouvée une prévalence de délit de 10,17% et de crime de 0,5% (172).

Une étude de cohorte de 2014 retrouve, sur 5 ans, une prévalence des passages à l'acte violent de 10,7% chez les hommes et de 2,7% chez les femmes atteints de schizophrénie (173).

De plus, les homicides commis par les patients schizophrènes concerneraient 5 à 10% des homicides totaux (111,174,175). 38,5% de ceux-ci se dérouleraient lors du premier épisode psychotique, avec une prévalence de 1/629 lors de celui-ci, ce qui serait 15 fois (IC [11-21,7]) plus élevé que le risque annuel après traitement (1/9090/an) (8).

Il est important de rappeler que les schizophrènes sont surreprésentés en prison, d'environ 4 fois avec une prévalence de 9% (144,176).

Enfin, la violence des sujets schizophrènes est principalement dirigée vers leurs proches (OR 4,56 IC [2,43-8,53]) (177).

3.4 Facteurs de risque de passage à l'acte agressif

3.4.1 Facteurs de risque sociodémographiques

3.4.1.1 Age

Un âge jeune (entre 15 et 25 ans) est un facteur de risque de violence dans la population atteinte de schizophrénie (OR : 1,049 IC [1,018-1,080]) (163,178–184). Cependant, d'autres études retrouvent un OR plus élevé (OR 1,08 IC [1,03-1,12]) chez les sujets plus âgés, probablement en lien avec une évolution plus sévère de la maladie (185).

3.4.1.2 Sexe

Les passages à l'acte violents sont surreprésentés chez les hommes dans la population générale. Ils le sont aussi dans la population atteinte de schizophrénie : OR 1,170 IC [1,040-1,316], voire même HR : 3,3 IC [2-7,4] dans certaines études (177,178,182–184).

De fait, l'agressivité chez les femmes schizophrènes est fortement augmentée par rapport à la population générale. L'OR varie entre 2,2 et 5,85 IC [4,29-8,01] pour les schizophrènes de sexe masculin et entre 8,5 et 18,38 IC [11,24-31,55] chez les femmes atteintes de schizophrénie (158,186,187).

Cependant, les hommes présenteraient majoritairement des scores plus élevés aux sous-échelles de violence physique et verbale de la BPAQ, mais pas aux sous-échelles colère et hostilité (188).

3.4.1.3 Niveau socio-économique

Un bas niveau socio-économique est un facteur de risque de passage à l'acte violent chez les sujets schizophrènes, avec un OR à 3,5 pour les hommes et 4,4 pour les femmes (157,180,182). Le fait d'être sans-abri semble augmenter le risque de passage à l'acte violent de 2,3 (189). Un bas niveau d'éducation est aussi un facteur de risque d'agressivité (185).

Le fait d'être sans emploi (OR 3,6 IC [1,6-8]) et d'avoir un faible niveau d'études sont aussi des facteurs de risque de passage à l'acte violent (187,190,191).

De plus, l'urbanicité est aussi retrouvée comme étant un facteur de risque d'agressivité (185,192).

3.4.1.4 Statut matrimonial

Vivre seul semble être un facteur de risque de passage à l'acte violent (OR 2,2 IC [1,1-4,6]) (183,185,187,190,192). Être divorcé semble aussi être un facteur de risque : OR : 2,81 (193).

Cependant, ceci est contesté par d'autres études qui montrent que les sujets vivant en famille présentent plus de passage à l'acte violent, principalement envers les membres de cette famille (172,180–182,194).

3.4.2 Facteurs de risques sémiologiques

Une symptomatologie plus sévère avec des scores bas aux échelles de fonctionnement (CGI) semble corrélée au niveau d'agressivité (195).

3.4.2.1 Antécédents

Des troubles des conduites dans l'enfance et les traumatismes infantiles (OR : 3,69) semblent être des facteurs de risque de passage à l'acte agressif à l'âge adulte (180,193,196,197). En effet, une étude portant sur des 72 sujets schizophrènes ayant un OAS > 2 retrouve une association statistique à un mauvais fonctionnement pré-morbide caractérisé par des difficultés à la relation à l'autre et de faible performance scolaire dans l'enfance (198).

Une étude a retrouvée une association entre un poids de naissance élevé, un périmètre crânien élevé à la naissance, et les passages à l'acte violents chez les sujets schizophrènes (199).

Des antécédents familiaux de violence chez le père (HR 2,3 IC[1,7-3,2]), chez la mère (HR 2,8 IC [1,4-5,3]), d'addiction chez la mère (HR 1,8 IC [1,3-2,5]) et chez le frère (HR 1,4 IC [1,1-1,8]) sont des facteurs de risques de passage à l'acte violent chez le sujet schizophrène (184).

3.4.2.2 Age de début et durée de la maladie

Un début précoce de la maladie est un facteur de risque d'agressivité (OR : 1,072 IC [1,018-1,080]) (149,178,184,200,201). De plus, une longue durée d'évolution (> 6 mois : OR : 5 IC [1,4-17,5]) (187) et un nombre important d'hospitalisations sont aussi des facteurs de risque de passage à l'acte violent (36,163,172,198,202).

Les sujets violents présentent aussi plus d'hospitalisations sous contrainte (p=0,04) (163,165,196).

3.4.2.3 Symptômes positifs

Les formes paranoïdes et héboïdophréniques seraient celles présentant le plus de passage à l'acte agressif (196).

Selon une étude de cohorte réalisée en 2014, étudiant les différences symptomatologiques entre sujets schizophrènes agressifs et non agressifs, les symptômes retrouvés comme étant des facteurs de risque d'agressivité étaient la présence d'hallucinations auditives (OR : 1,83 IC [1,36-2,45]), d'idées délirantes de persécution (OR : 2,51 IC [1,85-3,41]), d'idées de références (OR : 1,84 IC [1,37-2,47]) et d'un syndrome d'influence (OR : 2,31 IC [1,71-3,11]) (194). Ceci est en accord avec d'autres études, (143,147,151,164,180,182,203,204) mais certaines retrouvent que les injonctions

hallucinatoires et les syndromes d'influence ne seraient pas corrélés à l'agressivité (205–208), voire seraient des facteurs de protections (OR 0,5 IC [0,3-0,9]) (187). En effet, seulement 20% des passages à l'acte agressifs seraient sous-tendus par la symptomatologie délirante (209).

En majorité, les études retrouvent une augmentation jusqu'à 5 à 11 fois des passages à l'acte agressifs chez les sujets les plus symptomatiques, principalement en lien avec l'automatisme mental, le syndrome d'influence et les injonctions hallucinatoires (162,174,193,210,211).

Ainsi, la sous-échelle symptômes positifs de la PANSS semble expliquer 40% de la variance à la MOAS (36). Un score élevé à la PANSS et à la BPRS, et principalement à l'item hostilité, semble associé à une augmentation de l'agressivité (212,213).

3.4.2.4 Symptômes négatifs

Les symptômes négatifs de type apragmatisme, avolition, apathie, seraient protecteurs d'un passage à l'acte violent,(160,180) mais ceci reste discuté (214). Certaines études retrouvent même une augmentation de l'agressivité chez les sujets les plus déficitaires (163,164,169,215).

3.4.2.5 Désorganisation

Selon une cohorte de 2014 (194), un discours désorganisé est un facteur de risque de passage à l'acte violent (OR 3,25 IC [2,38-4,44]). Cependant, d'autres études ne retrouvent pas de lien entre désorganisation et agressivité (180).

3.4.2.6 Troubles cognitifs

Les rapports entre agressivité et troubles cognitifs restent discutés (216). Les troubles cognitifs (faible QI, trouble de la fluence verbale, des fonctions exécutives, de l'intelligence non verbale, les troubles du jugement, de la flexibilité mentale et de la théorie de l'esprit) semblent aggraver le risque de passage à l'acte violent (169,181,217–228). Cependant, une autre étude portant sur 20 schizophrènes violents versus 20 non violents, retrouve que les sujets les plus agressifs ont un QI de performance à la WAIS plus élevé (229). Une deuxième étude ne retrouve pas de lien entre agressivité, fonctionnement intellectuel et trouble mnésique (221). Les sujets ayant le moins de troubles cognitifs seraient en fait plus violents envers eux-mêmes (230).

3.4.3 Facteurs de risque liés aux traitements

3.4.3.1 Type de traitement

Une durée de psychose non traitée importante est un facteur de risque d'agressivité (OR 1,10 IC [1,05-1,16] (185). Cependant, ceci est discuté dans d'autres études ne retrouvant pas d'association entre une durée de psychose non traitée importante et les passages à l'acte violents, ces passages à l'acte entrainant une prise en charge rapide du trouble (165). En effet, les passages à l'acte violents sont 4 fois plus importants avant le premier contact avec les soins (187) et 38,5% (IC [31,1 – 46,5]) des homicides commis par des sujets schizophrènes se feraient lors du premier épisode (8).

Une faible concentration d'antipsychotique dans le sang est corrélée à une forte agressivité, ce qui pourrait être le signe d'une mauvaise observance (231). Cependant une autre étude retrouve que les sujets les plus agressifs sont ceux qui reçoivent de fortes doses d'antipsychotiques de première génération, sans pouvoir en déduire un lien de causalité (232).

Les antipsychotiques typiques pourraient être pourvoyeurs d'agressivité, en lien avec une augmentation des effets secondaires et une diminution de l'observance, mais il est aussi possible que les psychiatres aient plus tendance à traiter les sujets agressifs avec des antipsychotiques de première génération (162,197).

Les études ne retrouvent pas de différence franche entre les formes de traitement per os ou retard, mais elles tendent vers une augmentation de l'agressivité chez les sujets sous forme retard, probablement là aussi en lien avec l'habitude des psychiatres de traiter les sujets les plus agressifs par une forme retard (189).

3.4.3.2 Observance

Une mauvaise observance concernerait environ 50% des patients (209,233) et aggraverait la symptomatologie psychiatrique. Elle est un facteur de risque de passage à l'acte violent dans la population des sujets schizophrènes (OR 3,8 IC [1,5-9,8]) (15,29,172,234–236). Cependant, une agressivité importante augmenterait la mauvaise observance (209) et il est donc difficile de statuer sur une causalité.

Une méta-analyse récente de 2015 confirme l'association entre mauvaise adhérence et comportements violents chez 1154 sujets schizophrènes (233).

Cependant, un traitement retard augmente l'observance, sans que cela diminue franchement l'agressivité selon les études (OR 2,2) (189).

3.4.3.3 Insight

Un mauvais insight serait un facteur de risque d'agressivité (OR : 2,97 IC [1,12-6,99], OR : 5 IC [1,5-16,7]) (29,147,150,235,237,238). En effet, un mauvais niveau d'insight diminue l'observance, ce qui aggrave l'agressivité (239).

Un déni important augmente donc le risque de violence, (238) et on retrouve des niveaux d'agressivité plus élevés chez les patients hospitalisés sous contrainte (OR : 3,8) (150,189).

Cependant, une étude prospective de 2002 ne retrouve pas de lien entre le degré d'insight et les passages à l'acte violent chez 74 sujets schizophrènes (240). Ce résultat est renforcé par une étude de 2008 portant sur 209 sujets schizophrènes et retrouvant qu'une fois ajusté sur la symptomatologie et le trouble de la personnalité antisociale, l'insight n'était plus associé à l'agressivité (241).

3.4.3.4 Effets secondaires

Les effets secondaires extrapyramidaux semblent augmenter le risque d'agressivité. L'akathisie et les dyskinésies tardives seraient ceux qui augmentent le plus les passages à l'acte violents (242,243). Ces effets secondaires sont des facteurs de risque d'une mauvaise observance, (191) et sont plus importants sous antipsychotiques de première génération, surtout à forte dose (148,217,244). Il est important de rappeler que les abus de substance augmentent eux aussi la survenue de ces effets secondaires (172).

3.4.4 Facteurs de risque liés aux comorbidités

3.4.4.1 Troubles de la personnalité

3.4.4.1.1 Epidémiologie

La littérature retrouve que 17% des sujets schizophrènes présenteraient un trouble de la personnalité antisociale associé (145,201,209). La personnalité antisociale serait 5 à 11 fois plus présente chez les sujets schizophrènes par rapport à la population générale (182).

3.4.4.1.2 Données de la littérature

Les troubles de la personnalité augmentent le risque de passage à l'acte violent chez les sujets schizophrènes (177,242). Les principaux troubles de la personnalité concernés sont ceux du Cluster B et principalement la personnalité borderline et la personnalité antisociale (OR 1,94 IC [1,08-3,49]) (143,194,212,215,245,246). Ceci pourrait être expliqué par un défaut d'empathie et une impulsivité plus importante (215,228,247).

De plus, un antécédent de trouble des conduites avant 15 ans augmente le risque de passage à l'acte violent chez les sujets schizophrènes (OR 3,98 IC [1,87-8,44]) (247,248) .

3.4.4.2 Addictions

Il faut rappeler que les addictions diminuent l'observance thérapeutique, aggravent les effets secondaires des traitements et les symptômes de la maladie, et que tous ces facteurs contribuent à une augmentation du risque d'agressivité. Le lien entre addiction et agressivité chez les sujets schizophrènes pourrait donc être multiple, incluant aussi une désinhibition, une augmentation des conflits interpersonnels liés à la prise de substances et une recrudescence des symptômes positifs (183).

3.4.4.2.1 Alcool

3.4.4.2.1.1 Épidémiologie

La prévalence de la dépendance à l'alcool dans la population atteinte de schizophrénie varie entre 12 et 50 % (15,154,236,249).

3.4.4.2.1.2 Données de la littérature

Les sujets schizophrènes présentant une alcoolo-dépendance ont un risque relatif d'agressivité de 5 à 11 fois supérieur à la population générale (152,177,198,210). Le risque relatif par rapport aux schizophrènes non addicts est de 2,35 pour les hommes et de 4,52 pour les femmes (187,250). Une étude retrouve même un OR de 37,01 IC [5,20-263,34] entre schizophrènes addicts et non addicts (185).

3.4.4.2.2 Autres substances

3.4.4.2.2.1 Épidémiologie

Les co-morbidités addictives semblent plus importantes chez les sujets schizophrènes par rapport à la population générale, d'environ 3 fois (169,251). Les abus de substance concerneraient 37% des schizophrènes (209) avec 12,5-35,8% de dépendants au cannabis, 11,3%-31% aux stimulants, 5,7-15,2% aux hallucinogènes, 3,5-11,3% aux sédatifs et 2-9% aux opioïdes (154).

3.4.4.2.2.2 Données de la littérature

Le risque de passage à l'acte agressif est fortement augmenté chez les schizophrènes présentant une addiction aux substances, avec une augmentation du risque évalué entre 2 (OR 2,1 IC [1,7-2,7]) et 20 fois (OR 18,7 IC [7,16-55,14]) par rapport aux sujets schizophrènes non addicts (44,156,160,161,179,189,212,235,250,252). En effet, l'OR passe de 3,8-7,2 pour un schizophrène non addict par rapport à la population générale, à 6,5-14,9 pour un schizophrène addict (29,161,193,253).

Il est important de noter que les sujets non psychotique, consommateurs de substances sont plus violents que la population générale, avec un OR variant de 12 à 52 selon les études (145,251).

Pour l'addiction au tabac, une étude de 2013 retrouve un OAS plus élevé chez les sujets présentant un score de Fagerstrom élevé (34).

3.4.4.3 Autres comorbidités

Une anxiété élevée serait un facteur de risque d'agressivité chez les sujets schizophrènes (229).

Un épisode dépressif majeur semble être un facteur protecteur de crime violent avec un OR de 0,11 IC [0,04-0,30] (194,219,235). Cependant, ceci reste discuté (254)

Les traumatismes crâniens associés à la schizophrénie, ainsi que les déficiences mentales (QI<70) semblent augmenter fortement les passages à l'acte agressifs (38,222).

3.4.5 Antécédent de passage à l'acte agressif

Un antécédent de passage à l'acte violent chez un sujet schizophrène augmente le risque de récidive d'environ 3 fois (HR 3,3 IC [2,8-3,8]) (151,163,184,190,224,255).

En effet, une première étude en 2003 retrouve un Odd Ratio (OR) de 2,33 IC [1,17-4,61] pour les antécédents de violence (149). Une étude observationnelle de 2009 portant sur 12 807 sujets schizophrènes note que le risque d'être responsable d'un crime violent est augmenté chez les sujets ayants des antécédents de crimes violents : le Hazard Ratio est de 3,54 pour les hommes et de 7,43 pour les femmes (250). Une étude de 2014 retrouve elle un OR de 3,82 IC [1,43-10,88] (150).

Enfin, une méta-analyse de 2013 montre qu'un antécédent de violence est associé à un risque relatif de récidive de 3,1 (189).

Ainsi, l'étude d' Arango *et al.* note que 84,13% de la violence des sujets schizophrènes est expliquée par un mauvais insight, un score élevé à l'échelle de psychopathologie générale à la PANSS et un antécédent de passage à l'acte violent (164).

3.5 Étiopathogénie

3.5.1 Neuro-imagerie

Pour rappel, en population générale, l'agressivité serait sous tendue par une hypoactivité préfrontale et une hyperactivité des structures limbiques (amygdale, hippocampe). On retrouve dans les études d'imagerie chez les sujets schizophrènes violents, les mêmes anomalies neurologiques : anomalie du cortex préfrontal (cortex cingulaire antérieur, cortex orbito-frontal) et du système limbique (diminution du volume) mais aussi augmentation du volume des ventricules cérébraux (181,216,256–262). En effet, le score à la LHA corrélerait positivement avec une anomalie de la connexion entre le cortex préfrontal et l'amygdale des patients (263).

D'autres études retrouvent aussi des anomalies de la latéralisation cérébrale plus importantes chez les sujets schizophrènes violents (264,265).

3.5.2 Neurobiologie

3.5.2.1 Sérotonine

En population générale, l'agressivité semble sous tendue par un défaut de la transmission sérotoninergique.

Une étude de 1995 mesurant le taux de 5-HIAA dans le LCR chez 10 schizophrènes violents versus 10 non violents appariés sur l'âge, le sexe, la durée d'hospitalisation et la concentration de neuroleptique reçue, ne retrouve pas de différence de concentration entre les deux groupes (266). Une seconde étude mesurant la concentration sanguine de sérotonine, ne retrouve pas non plus de différence entre schizophrènes violents et non violents (267).

Il n'a pas été retrouvé d'étude employant la stimulation par la d-fenfluramine ou autour du tryptophane chez les sujets schizophrènes. Cependant il n'y a pas de raison de penser que l'agressivité de ces sujets ne soit pas tout autant médiée par un défaut de transmission sérotoninergique.

3.5.2.2 Dopamine, noradrénaline et GABA

En population générale, les études tendent vers une hyperdopaminergie cérébrale mais ceci reste contrasté. Aucune corrélation n'avait été retrouvée avec la noradrénaline et le GABA.

Aucune étude portant sur la comparaison entre taux de dopamine et hostilité chez les sujets schizophrènes n'a été retrouvée. Cependant, celles portant sur la COMT tendent à démontrer que l'agressivité serait sous tendue par une hyperdopaminergie préfrontale.

Nous n'avons pas retrouvé d'étude portant sur le taux de noradrénaline ou de GABA en lien avec le niveau d'agressivité des sujets schizophrènes.

3.5.3 Génétique

Le polymorphisme Val 156 Met de la COMT est le plus étudié dans la schizophrénie. Le gène de la COMT est situé sur la région 22q11 et l'homozygotie Val entraine une hyperactivité de la COMT et donc une hypodopaminergie.

3.5.3.1 MAO-A

Des mutations de la MAOA semblent en lien avec l'agressivité en population générale.

Une étude de 2003 recherchant des polymorphismes de la MAO-A dans un groupe de 70 schizophrènes violents et non violents, ne retrouve pas de corrélation entre polymorphisme de la MAO-A et agressivité. (210)

De la même manière, une seconde étude de 2004 mesurant l'OAS chez 346 schizophrènes, ne retrouve pas de corrélation significative avec les polymorphismes de la MAO-A (p=0,69) ou de la MAO-B (p=0,35), ce qui concorde avec les résultats d'autres études (268,269).

Certaines études tendent vers une augmentation de l'agressivité chez les sujets présentant l'allèle court (activité lente entrainant une augmentation des catécholamines) de la MAO-A (270).

3.5.3.2 COMT

L'homozygotie Val/Val du polymorphisme Val 158 Met semble augmenter l'agressivité en population générale.

L'étude de 2003 portant sur 70 schizophrènes, ne retrouve pas de différence de polymorphisme de la COMT selon leur niveau de violence (210). Une seconde étude de 2004 ne retrouve pas non plus de corrélation entre polymorphisme de la COMT et score à l'OAS chez 346 sujets schizophrènes (p=0,72) (268).

Cependant, une étude de 2011 montre que les sujets homozygotes Met ont des scores à l'OAS plus élevés que ceux présentant l'allèle Val, chez 80 schizophrènes appariés sur les addictions et le score à la BPRS (p=0,014) (271). Ce résultat est renforcé par une méta-analyse portant sur 14 études retrouvant : OR (Met/Met+Met/Val vs Val/Val)=1,65 ; OR (Met/Met vs Met/Val + Val/Val) = 1,74 ; OR (Met/Met vs Val/Val) = 1,35 (272). D'autres études retrouvent des résultats similaires avec des niveaux d'agressivité plus élevés pour les sujets homozygotes Met/Met (OR : 2,95 IC [1,01-9,32]) (273–278).

Pour rappel, l'homozygotie Met/Met entraine une COMT hypoactive, ce qui augmente la concentration de dopamine au niveau du cortex frontal.

3.5.3.3 Autres gènes étudiés

Les études en population générale portaient sur le gène du tryptophane hydroxylase et celui du 5HTTLPR.

Une étude de 2014 retrouve une corrélation entre l'allèle L/L de la 5-HTTPR et augmentation du score à l'OAS (276).

Une autre étude porte sur le polymorphisme Val66Met du BDNF chez 118 patients schizophrènes et note que les hétérozygotes étaient plus agressifs à l'OAS que les homozygotes Val (258). Cependant, ce résultat n'est pas retrouvé par d'autres études (279).

Il n'a pas été démontré de lien entre polymorphisme du tryptophane hydroxylase et violence chez les sujets schizophrènes en analyse multivariée (280).

3.5.4 Autres

3.5.4.1 Testostérone

Les études en population générale n'ont pas retrouvé de lien entre variation de la testostérone et agressivité.

Une étude portant sur 120 sujets schizophrènes séparés en un groupe agressif et un groupe non agressif, retrouve que dans le groupe des sujets schizophrènes non agressifs, la testostérone était inversement corrélée au score de la PANSS et positivement corrélée à l'excitation (p=0,027), l'hostilité (p=0,02) et les comportements impulsifs (p=0,008). Aucune corrélation n'était retrouvée dans le groupe agressif (281).

3.5.4.2 Prolactine

Les études en population générale ne retrouvent pas de lien franc entre variation de la prolactinémie et hostilité.

Une étude portant sur 56 sujets schizophrènes non traités retrouve une concentration de prolactine matinale plus élevée chez les femmes ayant des scores élevés à l'item hostilité de la BPRS (282). Cependant, nous n'avons pas retrouvé d'autres études confirmant cette association.

3.5.4.3 Inflammation

Les études en population générale retrouvent des niveaux d'inflammation plus élevés chez les sujets les plus agressifs.

Aucune étude portant sur la population atteinte de schizophrénie n'a été retrouvée.

3.5.4.4 Cortisol

Les études en population générale n'ont pas retrouvé de lien direct entre modification de la concentration de cortisol et agressivité.

Une étude mesurant le DHEA (Dehydroepiandrosterone), le DHEA-S (sulfate) et le cortisol chez 37 schizophrènes traités appariés à 27 sujets contrôles, montre que le DHEA et le DHEA-S sont plus élevés chez les patients ($p<0,005$). Le DHEA-S était inversement corrélé à la sévérité de la maladie ($p<0,05$) et au score à la LHA ($p=0,029$). De plus, le cortisol était corrélé à la PANSS et inversement corrélé à la LHA ($p=0,05$) (283).

Une autre étude portant sur un autre stéroïde (3a,5a-tetrahydroprogesterone) chez 8 schizophrènes, retrouve elle une corrélation positive avec la MOAS et l'item hostilité de la PANSS (284).

Ainsi, il semble qu'une augmentation des stéroïdes ait des effets sur le niveau d'agressivité des sujets schizophrènes, sans qu'un sens d'association puisse être privilégié.

4 Prévention de l'agressivité chez les sujets schizophrènes

La prise en charge de l'agressivité des sujets schizophrènes est un important problème de santé publique. Dans un premier temps en termes économiques, puisqu'elle augmente le nombre et la durée des hospitalisations. De plus, elle augmente la discontinuité des soins, en partie par le fait que ces sujets reçoivent préférentiellement des fortes doses d'antipsychotiques, augmentant les effets secondaires et diminuant leur observance thérapeutique.

Deuxièmement, la forte médiatisation des rares cas de passage à l'acte violent de ces malades augmente leur stigmatisation sociale et diminue leur intégration (31,137,255).

4.1 Prévention primaire et secondaire

Pour rappel, la prévention primaire a pour but de diminuer l'incidence de l'évènement en prenant en charge les facteurs de risque de celui-ci.

Ici, les actes de prévention primaire pourraient être de prendre en charge de manière plus resserrée les sujets schizophrènes avec un bas niveau socio-économique, des antécédents de traumatismes crâniens, etc., mais aussi en améliorant l'observance des sujets schizophrènes, et en prenant en charge leurs comorbidités.

La prévention secondaire a pour but de dépister précocement les sujets schizophrènes violents afin de pouvoir les prendre en charge, par exemple en dépistant les troubles de la personnalité associés. La prise en charge rejoint ici la prévention primaire avec une amélioration de l'observance et une prise en charge des addictions des sujets schizophrènes ayant un potentiel agressif.

La société actuelle demande aux psychiatres de prédire le degré d'agressivité de leurs patients, et leurs risques de récidive. Cependant, peu d'échelles ont été créées pour cela, et les études actuelles considèrent que le taux de prédiction des psychiatres se situe entre 41 et 72% (181). Une échelle incluant seulement les items sexe masculin, antécédent de passage à l'acte violent, début précoce de la maladie, abus d'alcool et abus de drogue aurait déjà une valeur prédictive négative de 0,99 IC [0,98-0,99] (184).

4.1.1 Observance thérapeutique

Comme nous l'avons vu dans les facteurs de risque d'agressivité chez les sujets schizophrènes, la mauvaise observance y figure avec un OR autours de 4.

L'amélioration de l'observance a donc montré une efficacité dans la diminution du risque des passages à l'acte agressifs (234). Pour cela, nous pourrions privilégier les antipsychotiques de seconde génération, qui présentent moins d'effets secondaires (255,285). Plus précisément, les effets secondaires neurologiques sont plus rares avec les antipsychotiques de seconde génération et ce sont aussi des facteurs de risque d'agressivité (286).

Les éléments de psychoéducation, les formes retard et les programmes de soins montrent aussi une amélioration de l'observance (192).

Pour finir, une bonne observance augmente les effets thérapeutiques des traitements, diminuant ainsi les symptômes positifs de la maladie, qui sont des facteurs d'agressivité chez les sujets schizophrènes (182).

4.1.2 Comorbidités

Les troubles de la personnalité et surtout les addictions, qui sont des facteurs de risques majeurs doivent être pris en charge, par des thérapeutiques médicamenteuses et des psychothérapies adaptées (175,182).

4.2 Prévention tertiaire médicamenteuse

4.2.1 Antidépresseurs

Les antidépresseurs augmentent la transmission sérotoninergique, ce qui diminuerait l'agressivité. Les inhibiteurs sélectifs de la sérotonine, en premier lieu la fluoxetine, se sont montrés efficaces dans la diminution de l'agressivité dans un sous-groupe peu agressif en population générale. Cette efficacité semble aussi être retrouvée chez les sujets schizophrènes (287), cependant moins d'études ont été réalisées.

Par exemple, une étude portant sur 19 sujets schizophrènes violents recevant durant 24 semaines un placebo ou du citalopram (20-60mg) en adjuvant de leur traitement antipsychotique, a noté une diminution de l'OAS dans le groupe traité par citalopram (288).

Une étude portant sur le taux d'homicide note que les sujets schizophrènes sous antidépresseurs ont un OR à 0,3 IC [0,1-0,8] comparativement au reste de la population schizophrénique (235).

Plusieurs études portent sur la comparaison du score à l'OAS et la concentration des récepteurs sérotoninergiques sur les plaquettes des sujets schizophrènes, avec des résultats contradictoires (267,289).

Comme dans la population générale, nous n'avons pas retrouvé d'études portant sur l'efficacité des IRSNa et des tricycliques dans la prévention de l'agressivité des sujets schizophrènes.

4.2.2 Benzodiazépines

En population générale, les benzodiazépines ne sont pas recommandées en prévention de l'agressivité, surtout en lien avec le risque de réactions paradoxales. Ces résultats semblent concordant à ceux retrouvés chez les sujets schizophrènes. (290)

Une étude mesurant le taux de récepteurs aux benzodiazépines périphériques (PBR) chez 11 schizophrènes agressifs, 15 auteurs d'homicide sans pathologie psychiatrique associée, 14 schizophrènes non agressifs et 15 sujets sains, retrouve un lien entre diminution des PBR et hostilité (p=0,018) (254). Une seconde étude portant sur 77 schizophrènes hospitalisés, retrouve que les sujets recevant de fortes doses de benzodiazépines présentent un plus haut niveau d'agressivité après l'arrêt de celles-ci (291).

Une méta-analyse réalisée en 2013 ne retrouve pas moins de passage à l'acte agressif chez les sujets schizophrènes recevant une benzodiazépine en adjuvant, mais montre que ces sujets sont seulement plus sédatés que ceux recevant uniquement un antipsychotique (292) .

4.2.3 Bétabloquants

Les études en population générale ne retrouvaient pas d'efficacité des béta-bloquants dans le traitement de l'agressivité de la population générale, ces traitements étant réservés aux cérébro-lésés.

Une étude portant sur 30 schizophrènes ayant présentés plus de 4 événements agressifs durant les deux derniers mois, traités par placebo ou par pindolol 5 mg retrouve une OAS diminuée dans le groupe pindolol (293).

De la même manière, une étude contrôlée sur 3 semaines comparant l'administration de nadolol (80 à 120 mg/j) en adjuvant au traitement antipsychotique versus placebo, retrouve que le groupe recevant du nadolol avait un item hostilité à la BPRS plus faible, et moins de symptômes extrapyramidaux, que le groupe recevant le placebo (294). Cette étude est confortée par une seconde réalisée en 1993 sur 41 sujets schizophrènes ayant eu un épisode agressif et recevant après randomisation, du nadolol ou un placebo durant 17 semaines, en double aveugle. Les sujets recevant du nadolol présentaient des score plus faibles à l'OAS (p=0,026) ainsi qu'à l'item hostilité de la BPRS (p=0,007) (295).

En effet, chez les sujets schizophrènes, les bétabloquants, en adjuvant au traitement antipsychotique, pourraient être efficaces dans la prévention des passages à l'acte agressifs (5,29,287).

4.2.4 Thymorégulateurs

En population générale, on retrouve une efficacité du lithium et des anticonvulsivants dans la prévention de l'agressivité. Ceci semble concordant avec les résultats des études en population psychiatrique (HR 0,76 IC [0,62-0,93]) (296).

4.2.4.1 Lithium

L'effet anti-agressif du Lithium est reconnu, même dans la population des sujets atteints de schizophrénie (29,209,297).

4.2.4.2 Anticonvulsivants

L'intérêt de l'adjonction d'un anticonvulsivant dans la prévention de l'agressivité des sujets schizophrènes semble démontré (147).

4.2.4.2.1 Valproate

Le valproate semble efficace dans la prévention des passages à l'acte agressifs des sujets schizophrènes, surtout en adjuvant au traitement antipsychotique (209). Les études montrent une diminution de l'item hostilité à la PANSS et des comportements violents chez les sujets schizophrènes recevant du valproate (298–300).

En effet, une méta-analyse de 2008 note que les patients schizophrènes recevant un traitement adjuvant par valproate sont moins agressifs (WMD -3,8, IC [-5,1 ; -2 ,5]), plus

sédatés, et présentent moins de dyskinésies (WMD -3,3 IC [-4,9 ; -1,7]) que les sujets schizophrènes recevant seulement un antipsychotique (301).

4.2.4.2.2 Lamotrigine

Peu d'études portant sur la prévention de l'agressivité de la population schizophrénique par adjonction de lamotrigine ont été retrouvées (209).

4.2.4.2.3 Carbamazepine

La carbamazepine semble moins efficace que le valproate dans la prévention des passages à l'acte violents chez les sujets schizophrènes (209). Cependant les études retrouvent tout de même une diminution des comportements agressifs chez les sujets schizophrènes recevant de la carbamazepine, principalement entre 600 et 1200 mg/j (297,298,302).

4.2.4.3 Autres

Une étude rétrospective portant sur 45 sujets schizophrènes violents retrouve que ceux recevant du topiramate en adjuvant de leur traitement antipsychotique avaient des scores à l'OAS similaires par rapport à ceux recevant du valproate en adjuvant, scores qui étaient plus bas que ceux des sujets schizophrènes ne recevant qu'un traitement antipsychotique (303) .

4.2.5 Antipsychotiques

Il existe d'assez nombreuses études portant sur l'efficacité anti-agressive des antipsychotiques, ayant comme critère de jugement l'item hostilité de la PANSS ou de la BPRS et la MOAS. Cependant, les méthodologies sont très hétérogènes, ce qui rend les méta-analyses et les interprétations difficiles (232).

4.2.5.1 Première génération

Les antipsychotiques de première génération, et en premier lieu l'halopéridol et sa forme retard, ont longtemps été utilisés préférentiellement chez les sujets agressifs. Cependant, ils entrainent plus d'effets secondaires, ce qui peut être un facteur de mauvaise observance et ce sont tous les deux des facteurs de risques de passage à l'acte violent (304).

4.2.5.1.1 Halopéridol

Une étude de 1988 portant sur des sujets schizophrènes randomisés en trois groupes : placebo, antidopaminergique fort (halopéridol) et antidopaminergique faible (chlorpromazine et clozapine) retrouve une diminution des passages à l'acte violent dans le groupe halopéridol par rapport au placebo, mais une diminution plus faible comparativement aux antidopaminergiques faibles. Cependant, ce groupe contenait aussi des sujets recevant de la clozapine (148).

L'étude de Volavka *et al*. en 2004 portant sur 157 sujets schizophrènes résistants randomisés en 4 groupes (rispéridone, clozapine, olanzapine, halopéridol) sur 14 semaines, retrouve une diminution de l'OAS dans le groupe halopéridol, mais moins importante que ceux recevant de la rispéridone, de l'olanzapine et de la clozapine (305).

Cependant, l'étude de Czobor *et al*. incluant 139 schizophrènes randomisés en trois groupes (rispéridone 2-6-10-16 mg/j et halopéridol 20 mg/j et placebo) ne retrouve pas de différence de score à l'item hostilité de la PANSS entre l'halopéridol et le placebo (31).

L'halopéridol semble donc moins efficace que les antipsychotiques de seconde génération dans la prévention de l'agressivité des sujets schizophrènes.

4.2.5.1.2 Chlorpromazine

L'étude de 1988 comparant les comportements violents chez des schizophrènes recevant soit un antidopaminergique fort soit un antidopaminergique faible retrouve une efficacité anti-agressive plus importante des antidopaminergiques faibles dont la chlorpromazine cependant ces sujets pouvaient aussi recevoir de la clozapine. Malgré tout, la chlorpromazine semble entrainer moins d'effets secondaires neurologiques que l'halopéridol (148).

De plus, une étude de 1998 portant sur 103 schizophrènes résistants à l'halopéridol randomisés en deux groupes : chlorpomazine 1500 mg/j ou olanzapine 25 mg/j ne retrouve pas de différence à l'item hostilité de la BPRS entre les deux groupes (306).

Il existe peu d'études, mais la chlorpromazine semble donc aussi efficace que les antipsychotiques de seconde génération.

4.2.5.1.3 Autres

L'étude CATIE retrouve que la perphenazine serait moins efficace que les antipsychotiques de seconde génération et en premier lieu l'olanzapine dans la réduction du score à l'item hostilité de la PANSS des sujets schizophrènes (171). Cependant, en prenant comme critère de jugement la MacArthur Community Violence, elle semble diminuer les passages à l'acte agressifs de manière plus importante que la quétiapine (191).

4.2.5.2 Seconde génération

Les antipsychotiques de seconde génération, le plus souvent via leur antagoniste 5HT2A pourraient avoir un effet anti-agressif (153).

4.2.5.2.1 Rispéridone

Les études prenant comme co-variable le score total à la PANSS, montrent une efficacité spécifique de la rispéridone sur l'item hostilité (10,209).

Une méta-analyse de 2001 portant sur 12 études incluant 1759 schizophrènes recevant soit de la rispéridone soit de l'halopéridol, retrouve un score d'hostilité à la PANSS plus faible pour les sujets recevant de la rispéridone, principalement autour de 6 mg/j (307).

Enfin, l'étude de Czobor *et al.* randomisant 139 schizophrènes en trois groupes (rispéridone 2-6-10-16 mg/j, halopéridol 20 mg/j et placebo) retrouve un item hostilité de la PANSS plus faible pour les sujets recevant de la rispéridone principalement entre 6 et 16 mg/j ($p<0,035$) (31). Ces résultats sont concordants avec une seconde étude retrouvant une hostilité plus faible dans le groupe rispéridone par rapport à l'halopéridol chez 513 schizophrènes (308).

Cette supériorité sur l'item hostilité de la PANSS de la rispéridone sur l'halopéridol est encore retrouvée dans d'autres études, principalement autour de 6 mg/j, dont une étude observationnelle de 2005 retrouvant un OR de 2,09 IC [1,24-3,52] pour l'halopéridol par rapport à la rispéridone (170,178,290,309–311).

Une étude de Volavka *et al.* de 2004 portant sur 157 sujets schizophrènes résistants randomisés en 4 groupes (rispéridone, clozapine, olanzapine, halopéridol) durant 14 semaines, retrouve une OAS plus faible dans le groupe rispéridone par rapport au groupe halopéridol, sans différence avec l'olanzapine et la clozapine (305).

Quelques études retrouvent une supériorité de la rispéridone sur l'olanzapine (310).

Cette efficacité reste discutée par d'autres études retrouvant des résultats contradictoires, cependant, les doses sont souvent hétérogènes et les études portent sur de faible échantillon (171,255,312–315).

La rispéridone semble aussi diminuer le nombre d'heure de contention (p=0,055) et d'isolement (p=0,002) (316).

4.2.5.2.2 Olanzapine

Les études semblent tendre vers une efficacité importante de l'olanzapine sur la dimension agressive des sujets schizophrènes mesurée par l'item hostilité de la PANSS, parfois avec une efficacité égale à celle de la clozapine (209,312). De plus, cette efficacité serait plus importante chez les femmes (10).

L'efficacité de l'olanzapine dans la réduction de l'agressivité et des passages à l'acte violents des sujets schizophrènes est retrouvée dans plusieurs études contrôlées par placebo (255), ou versus halopéridol (OR 1,92 IC [1,21-3,01]) (137,170,178).

Une étude de 2011 portant sur 498 sujets schizophrènes retrouve un item hostilité plus faible dans le groupe olanzapine que dans les groupes halopéridol, quétiapine, amisulpride, les 3 premiers mois (317). L'étude de Volavka *et al.* en 2004 retrouve une efficacité similaire de l'olanzapine et de la rispéridone sur l'hostilité, supérieure à l'halopéridol (305).

L'étude CATIE retrouve elle une supériorité de l'olanzapine entre 10 et 40 mg/j versus perphenazine, quétiapine, ziprasidone et rispéridone (171).

Enfin, une étude menée par Krakowski *et al*. en 2012 chez 99 sujets schizophrènes randomisés en 3 groupes : clozapine, olanzapine et halopéridol, retrouve une diminution importante de la MOAS dans le groupe recevant de l'olanzapine, principalement chez les patients ne présentant pas de troubles des fonctions exécutives (223).

Cette efficacité de l'olanzapine pourrait être médiée par une amélioration des fonctions cognitives supérieure aux autres antipsychotiques de seconde génération, mais aussi par une amélioration de l'observance (318,319).

Cependant, quelques études ne retrouvent pas de différence d'efficacité sur l'hostilité entre l'olanzapine, l'halopéridol ou la chlorpromazine (306,312,320).

4.2.5.2.3 Aripiprazole

Peu d'études portant sur l'efficacité anti-agressive de l'aripiprazole ont été retrouvées. Les études semblent montrer une efficacité supérieure au placebo, mais similaire à l'halopéridol (29,321).

4.2.5.2.4 Quétiapine

Peu d'étude ont étudié l'activité anti-agressive de la quétiapine. On retrouve une supériorité de la quétiapine versus placebo sur l'item hostilité de la PANSS sans différence avec les autres antipsychotiques atypiques (29,178,304).

Une étude mesurant la MOAS chez 15 sujets schizophrènes violents ne retrouve pas de différence entre quétiapine et olanzapine (153).

L'étude CATIE retrouve elle une infériorité de la quétiapine par rapport à l'olanzapine (171).

4.2.5.2.5 Ziprasidone

La ziprasidone semble avoir une efficacité anti-agressive identique aux autres antipsychotiques de seconde génération, supérieure à l'halopéridol dès la première semaine de traitement (p=0,0358) (29,322).

Cependant, l'étude CATIE retrouve une infériorité de la ziprasidone par rapport à l'olanzapine (171).

4.2.5.2.6 Amisulpride

La seule étude retrouvée note une infériorité de l'amisulpride par rapport à l'olanzapine (317).

4.2.5.2.7 Clozapine

La clozapine est l'antipsychotique ayant montré le plus d'efficacité anti-agressive chez les sujets schizophrènes violents, autours de 500 mg/ j (10,29,45,170,323,324). Les études retrouvent une supériorité de la clozapine par rapport aux autres antipsychotiques atypiques, comme l'olanzapine et la rispéridone (28,137,147,178,209,217,312,325). Ceci pourrait être expliqué par son antagonisme 5HT2A et D4 plus important associé à un antagoniste D2 plus faible que les autres antipsychotiques de seconde génération, mais aussi par une meilleure

observance (14,56,76,143,315,319). Ceci pourrait aussi être expliqué par une augmentation de la transmission sérotoninergique. Ainsi, une étude portant sur la mesure du 5-HIAA chez 46 patients recevant soit de la clozapine, soit de la chlorpromazine, retrouve une augmentation de ce métabolite chez les sujets sous clozapine (326).

De plus, les études retrouvent une diminution du nombre d'heure d'isolement (p=0,0003) et de contention (p=0,032) après introduction de la clozapine (285).

Une étude menée par Krakowski *et al*. en 2012 chez 99 sujets schizophrènes randomisés en trois groupes (clozapine, olanzapine et halopéridol) retrouve une diminution de la MOAS plus importante dans le groupe sous clozapine, surtout chez les sujets présentant des troubles de fonctions exécutives (223). Cependant, la clozapine est aussi un des antipsychotiques ayant montré une forte efficacité dans la prise en charge de toutes les dimensions de la schizophrénie, et le seul efficace chez les patients jugés résistants (327).

Ainsi, la clozapine semble recommandée chez les sujets les plus agressifs (328) et ceux présentant des troubles importants des fonctions exécutives.

Une revue de la littérature de 2012 conforte les connaissances désignant la clozapine comme étant l'antipsychotique ayant le plus d'efficacité anti-agressive (329).

Paradoxalement, quelques études ne retrouvent pas de supériorité de la clozapine, dont une étude de 2005 qui retrouve même une infériorité de la clozapine comparativement à la rispéridone et l'olanzapine (178).

4.2.5.2.8 Zotepine

Deux études randomisées de 2001 et 2003 retrouve une supériorité de la zotépine sur la rispéridone et l'olanzapine dans la diminution de l'item hostilité de la PANSS des sujets schizophrènes (320,330).

4.2.5.3 Formes galéniques

Les formes retards semblent efficaces dans la prévention de l'agressivité des sujets schizophrènes, (HR 0,60 IC [0,39-0,92]) (296), probablement en lien avec une amélioration de l'observance (319).

Le zuclopenthixol IM a montré une efficacité supérieure au placebo (p<0,001), et supérieure au zuclopenthixol PO (p=0,034) dans la diminution de l'item hostilité de la PANSS (234,331).

De plus, une étude retrouve une diminution de l'item hostilité après un switch de rispéridone per os vers de la rispéridone consta quelque soit la dose ($p<0,05$) (332).

Malgré tout, une étude retrouve une efficacité supérieure de la clozapine à l'halopéridol decanoate (325).

4.3 Prévention tertiaire non médicamenteuse

Les études portant sur la prise en charge de l'agressivité des sujets schizophrènes par des techniques non médicamenteuses sont encore trop rares.

Cependant, des équipes soignantes formées à la prise en charge de ces patients et en nombre suffisant, permettraient déjà de limiter la violence au sein des structures hospitalières (333).

4.3.1 Thérapie cognitivo-comportementale

Des techniques de thérapie cognitivo-comportementale comme l'économie de jeton, les entretiens motivationnels à l'observance et au sevrage des addictions, diminuent indirectement l'agressivité des sujets schizophrènes (29,217,334). Les techniques de thérapies cognitives peuvent être utilisées afin de diminuer les biais cognitifs de ces patients, et principalement leur biais d'attribution qui est un des facteurs du ressenti hostile.

En effet, une étude contrôlée randomisée réalisée en 2009, comparant deux groupes de sujets schizophrènes recevant soit un traitement par thérapie cognitivo-comportementale, soit des activités occupationnelles et comparant le taux de passage à l'acte violent à 6 mois et 1 an retrouve que les sujets recevant une thérapie cognitivo-comportementale étaient moins violents (335).

Ces techniques peuvent aussi être utilisées afin de former les équipes soignantes à la prise en charge des schizophrènes violents en institution (336).

4.3.2 Électro-convulsivo-thérapie

Les études retrouvent une efficacité des ECT dans la prise en charge aiguë de l'agressivité. Cependant il ne s'agit pas d'un traitement de la prévention au long cours (337).

4.3.3 Réhabilitation sociale et remédiation cognitive

Une étude de 1997 comparant deux groupes de 10 patients traités par antipsychotiques de première et de seconde génération et participant à un programme de réhabilitation sociale retrouve une efficacité d'une prise en charge globale (315). Des techniques de psychoéducation, d'affirmation de soi et de renforcement des compétences sociales, diminuent les conséquences de la maladie et donc l'agressivité (29,334). De plus, ces techniques diminuent la stigmatisation de ces patients (193).

Les techniques de remédiation cognitive permettent de diminuer les déficits neurocognitifs de ces patients, ce qui pourrait être une des clés de la prise en charge des sujets agressifs (338).

5 Différence d'efficacité des antipsychotiques de première et de seconde génération sur la dimension agressive des patients schizophrènes – Au total

A partir de cette revue de la littérature, nous avons voulu faire ressortir les données permettant de définir si les antipsychotiques de première ou de seconde génération se différencient par leur activité sur la dimension agressive des sujets schizophrènes.

Nous avons retrouvé 21 études comparant l'efficacité sur l'agressivité, d'un antipsychotique de première génération à un antipsychotique de seconde génération. (Cf Annexe 1 - Tableau 1)

5.1 Etudes de cohortes prospectives

Il existe 5 études de cohortes prospectives :

- Beck *et al.* en 1997 ont réalisé une étude portant sur 20 hommes schizophrènes hospitalisés en unité pour malade difficile et participants à un groupe de réhabilitation sociale. La moitié de ces sujets recevait de la rispéridone à plus de 6 mg/j et l'autre moitié un antipsychotique de première génération à plus de 2000 mg/j d'équivalent chlorpromazine. Ces deux groupes étaient appariés sur le niveau de fonctionnement à l'entrée dans l'étude. Le principal critère de jugement était la Time Sample Behavioral Checklist, échelle de mesure des comportements. A 6 mois de traitement, il n'existait pas de différence sur le nombre de passage à l'acte agressif entre les deux groupes ($p<0,18$). Cependant, la puissance est faible du fait du petit échantillon (315). De plus, les doses de rispéridone reçues étaient plus faibles que celles des antipsychotiques de première génération.
- Buckley *et al.* en 1997 réalisent une étude ouverte mesurant le nombre d'heure d'isolement et de contention dans une cohorte de 27 sujets schizophrènes hospitalisés et résistants à deux lignes d'antipsychotiques, recevant soit de la rispéridone autour de 6,8 mg/j, soit un antipsychotique typique autour de 1295 mg/j d'équivalent chlorpromazine. Là aussi, après appariement sur l'âge, le sexe et le nombre d'heure de contention et d'isolement à l'entrée dans l'étude aucune

différence significative n'a pu être démontrée à 6 mois de l'introduction de la rispéridone. (rispéridone : 50,2 +/- 74,1 heures avant traitement, 25,5 +/- 66,7 heures après traitement, première génération : 79,4 +/- 78,7 heures avant traitement et 33,2 +/- 42,1 heures après traitement). Là encore il s'agit d'un petit échantillon, et les doses reçues de rispéridone et d'antipsychotique de première génération n'étaient pas équivalentes, diminuant la puissance de l'étude (290).

- Spivak *et al.* en 2003 mènent une étude de cohorte ouverte prospective sur 44 sujets schizophrènes recevant de la clozapine ou de l'halopéridol decanoate. A 6 mois, ils retrouvent un score moyen à l'item hostilité de la PANSS plus faible dans le groupe traité par clozapine. Cependant, il n'existait pas d'appariement sur des probables facteurs de confusion, ainsi que sur le score total à la PANSS dans cette étude (325).
- Swanson *et al.* en 2004 ont réalisé une étude de cohorte portant sur 229 schizophrènes recevant soit de la clozapine, de la rispéridone, de l'olanzapine ou de l'halopéridol, appariés sur le niveau de fonctionnement, les addictions et la compliance. Le principal critère de jugement était la MacArthur Community Violence Interview et les registres légaux. A 2 ans, ils retrouvent une diminution des passages à l'acte violent plus importante dans le groupe recevant un antipsychotiques de seconde génération (OR 0,39 IC [0,16-0,96]) que ceux recevant un antipsychotique de première génération. (OR 1,35 IC [0,79-2,31]) (170).
- Bitter *et al.* en 2005 réalisent une étude de cohorte sur un échantillon conséquent de 3135 schizophrènes appartenant à 27 pays différents, sans comorbidité addictive, appariés sur le niveau d'hostilité avant l'introduction du traitement, recevant de la clozapine, de la quétiapine, de l'olanzapine, de la rispéridone ou de l'halopéridol. Le critère de jugement principal était la déclaration du niveau d'hostilité par le psychiatre référent. A 6 mois de suivi, cette étude retrouve une plus grande diminution du nombre de sujet hostile dans le groupe olanzapine (-69%) par rapport aux groupes clozapine (-50%) ($p<0,044$) et halopéridol (-41%) ($p<0,006$), ainsi que moins de sujets hostiles dans le groupe rispéridone (-71%) par rapport aux groupes halopéridol ($p<0,005$) et clozapine ($p<0,033$). On peut s'étonner de la moindre efficacité de la clozapine retrouvée dans cette étude mais ce groupe comportait plus d'hommes et un début du trouble plus jeune, ce qui peut être des biais de confusion. En prenant en compte l'âge, l'âge de début de la

maladie et le sexe, seule la supériorité de l'olanzapine sur l'halopéridol était retrouvée. Cependant, le critère de jugement était déclaratif, ce qui peut entrainer un biais d'évaluation (178).

Ces études présentent de nombreux biais et leur méthodologie ne permet pas toujours d'émettre des hypothèses de causalité. En effet, devant de faibles échantillons, en absence de randomisation, ou d'appariement sur de nombreux facteurs de confusion (addiction, âge, sexe, etc), ces études perdent de la puissance statistique. Dans la majorité de ces études, il existe un biais de sélection et on ne peut assurer que les sujets sous antipsychotiques de première génération n'avaient pas un degré d'agressivité de base plus élevé que les sujets sous antipsychotiques de seconde génération par exemple.

5.2 Etudes en cross-over

Nous avons retrouvé deux études de cross-over :

- Herrera *et al.* en 1988 réalisent une des premières études portant sur la prévention de l'agressivité selon le type d'antipsychotiques. Après une période où 16 hommes schizophrènes ne présentant pas de co-morbidités addictives se montrent résistants à 3 traitement antipsychotiques bien conduit, ils reçoivent un placebo pendant 6 semaines, puis de l'halopéridol (antidopaminergique fort) entre 10 et 60 mg/j durant 6 semaines puis un switch est effectué vers un antidopaminergique faible durant 6 semaines également : chlorpromazine 1800 mg/j ou clozapine 900 mg/j. Le principal critère de jugement était les comportements violents mesurés par la Lion's Scale of inpatient Violence. Ces comportements sont diminués après switch vers un antipsychotique faible (5,25 vs 1,56) ($p<0,034$). Ils sont aussi diminués lors de la période placebo par rapport à la période halopéridol (5,25 vs 1,94). Ainsi, l'halopéridol augmenterait les comportements violents. Cependant, le groupe de sujets recevant un antidopaminergique faible contient des sujets sous chlorpromazine mais aussi sous clozapine, ce qui rend difficile une interprétation en terme d'antipsychotique de première ou de seconde génération (148).
- Wang *et al.* en 2006 effectuent un switch chez 36 sujets schizophrènes ambulatoires stabilisés sous antipsychotiques de première génération, randomisés vers de la rispéridone 6 mg/j ou de l'olanzapine 15 mg/j. La mesure de l'item

hostilité de la PANSS à 12 semaines du switch, retrouve une diminution de celle-ci sous rispéridone (passe de 5,9 à 4,4) ($p<0,01$) mais pas sous olanzapine (passe de 5,3 à 5,1) (310).

Ces études, de méthodologie correcte, tendent vers une supériorité des antipsychotiques de seconde génération, malgré les faibles échantillons.

5.3 Etudes contrôlées randomisées

Nous avons retrouvés 12 études contrôlées randomisées comparant antipsychotiques de première et de seconde génération :

- Hoyberg *et al.* en 1993 réalisent la première étude contrôlée randomisée en deux groupes : rispéridone 5 à 15 mg/j et perphenazine 16 à 48 mg/j chez 107 schizophrènes. L'item hostilité de la BPRS mesurée à 8 semaines retrouve une diminution de celui-ci plus important dans le groupe rispéridone par rapport au groupe perphenazine (339).
- Czobor *et al.* en 1995 ont mené une étude contrôlée par placebo, en simple aveugle avec une randomisation en trois groupes : placebo, halopéridol 20 mg/j et rispéridone 2-6-10 et 12 mg/j chez 139 schizophrènes non addicts. Les sujets présentaient un item hostilité à la PANSS > 3 à l'entrée dans l'étude. A 9 semaines de suivi, le score à l'item hostilité de la PANSS était plus diminué dans les groupes rispéridone de 6 à 16 mg/j (diminution de 1,55 point) par rapport au groupe halopéridol (diminution de 1 point) ($p<0,0035$). Cependant, le groupe halopéridol avait une dose unique de 20 mg/j, ce qui empêche toute généralisation sur son efficacité (31).
- Marder *et al*. en 1997 réalisent une étude de design très similaire, (étude multicentrique, randomisé, contrôlée en double aveugle avec trois groupes : placebo, rispéridone 2,6,10,16 mg/j et halopéridol 20 mg/j sur 8 semaines) chez 513 schizophrènes sans comorbidité addictive et retrouvent des résultats concordants : un score d'hostilité plus faible pour les sujets sous rispéridone 6-16 mg/j par rapport au groupe halopéridol ($p<0,001$) (-0,52), avec un score total à la PANSS similaire (308).

- Citrome *et al.* en 2001 mènent une étude en double aveugle sur 157 sujets schizophrènes avec un score à la PANSS > 60, randomisés en 4 groupes : olanzapine 10-40 mg/j, rispéridone 4-16 mg/j, halopéridol 10-30 mg/j et clozapine 200-800 mg/j sur 14 semaines. L'item hostilité à la PANSS, une fois ajusté sur le score total de la PANSS, est plus fortement diminué dans le groupe clozapine (2,68 vs 2,24) que dans les groupes halopéridol (2,42 vs 2,95) (p=0,021) et rispéridone (2,40 vs 2,49) (p=0,012). Cette étude ne retrouve pas de différence d'efficacité entre le groupe clozapine et olanzapine (2,35 vs 2,24), ni entre les groupes rispéridone, olanzapine et halopéridol. La clozapine semble donc avoir un effet spécifique anti-agressif. Cette étude n'était pas en intention de traiter et seuls 91 sujets ont fini l'étude, ce qui peut engendrer un biais de suivi. De plus, les hommes représentaient 85% de l'échantillon (312).
- Conley *et al*. en 1998 réalisent une étude randomisée en double aveugle chez 84 schizophrènes considérés comme résistants aux neuroleptiques (6 semaines d'antipsychotiques > 1000 mg/j de chlorpromazine puis 6 semaines halopéridol 10-40 mg/j). La randomisation se fait en deux groupes : olanzapine 25 mg/j et chlorpromazine 1200 mg/j associé à de la benztropine 4 mg/j. A 8 semaines de suivi, l'item hostilité de la BPRS n'est pas significativement différent entre les deux groupes (9,1 pour l'olanzapine et 9,8 pour la chlorpromazine) (p=0,45). La faiblesse de cette étude reste la randomisation dans des groupes à doses fixes (306).
- Volavka *et al.* en 2004 mènent une étude contrôlée en double aveugle chez 157 sujets schizophrènes chimio-résistants randomisés en 4 groupes : clozapine, olanzapine, rispéridone et halopéridol. Le principal critère de jugement était l'OAS qui était significativement plus faible à 14 semaines dans les groupes rispéridone (24,4% OAS>1) (p<0,046) et olanzapine (23,1% OAS>1) (p<0,036) comparativement au groupe halopéridol (45,9% OAS>1), puis plus faible dans le groupe clozapine (17,5% des sujets avec OAS>1) (p<0,007) après avoir atteint une dose supérieure à 500 mg/j (305).
- Volavka *et al.* en 2005 réalisent une étude post-hoc sur un important échantillon de 1476 sujets schizophrènes randomisés en trois groupes : placebo, aripiprazole et halopéridol. Ils retrouvent un item hostilité à la PANSS significativement plus faible dans les groupes traités par rapport au placebo, mais sans différence entre les groupes aripiprazole et halopéridol (321).

- Citrome *et al.* en 2006 mènent une étude randomisée en double aveugle chez 572 sujets schizophrènes recevant soit de la ziprasidone (IM ou PO) soit de l'halopéridol durant 6 semaines. L'item hostilité de la BPRS se montre significativement plus faible dans le groupe ziprasidone dès 7 jours de traitement (p=0,0358), une fois ajusté sur le score total à la BPRS, par rapport au groupe recevant de l'halopéridol (322).
- Krakowski *et al.* en 2006 réalisent une étude contrôle randomisée chez 110 sujets schizophrènes considérés comme agressifs (ayant un antécédent de passage à l'acte agressif), en trois groupes : clozapine 200-800 mg/j, olanzapine 15-35 mg/j et halopéridol 10-30 mg/j, durant 12 semaines en intention de traiter. La MOAS durant cette période montrait un nombre et une sévérité des épisodes agressifs moins importants dans le groupe clozapine que dans les groupes olanzapine et halopéridol (p<0,001) ; et moins d'épisodes agressifs dans le groupe olanzapine que dans le groupe halopéridol (p<0,001). Pour les sous-échelles violence physique et verbale, la clozapine se montrait supérieure à l'olanzapine (OR 1,33 IC [1,2-1,5] pour la violence physique et OR 1,32 IC [1,1-1,5] pour la violence verbale) et l'halopéridol (OR 2,04 IC [1,8-2,3] pour la violence physique et OR 1,35 IC [1,2-1,5] pour la violence verbale) sans différence entre ces deux molécules pour la violence verbale (OR 1,54 IC [1,4-1,7] pour la violence physique et OR 1,03 IC [0,9-1,2] pour la violence verbale). Pour la sous-échelle violence envers les objets, la clozapine et l'olanzapine avaient des résultats similaires (OR 1,10 IC[0,8-1,5]), toutes deux supérieures à l'halopéridol (OR 1,85 IC [1,4-2,4] pour la clozapine et OR 1,67 IC [1,3-2,2] pour l'olanzapine) (137).
- Swanson *et al.* en 2008 mènent une étude en double aveugle à partir des données de l'étude CATIE portant sur un échantillon important de 1445 schizophrènes randomisés en 5 groupes : olanzapine, rispéridone, quétiapine, ziprasidone, et perphenazine durant 6 mois. Le principal critère de jugement était la MacArthur Community Violence Interview. Le nombre de passage à l'acte, une fois ajustée sur la symptomatologie psychotique, la dépendance aux substances, l'insight et l'observance, était significativement diminué dans le groupe perphenazine par rapport au groupe quétiapine (OR 1,65 IC [1,07-2,57]) sans différence avec les autres groupes, en analyse per protocole (rispéridone : OR 1,29 IC [0,96-1,72] ; olanzapine OR 1,20 IC [0,49-2,95] ; ziprasidone OR 0,96 IC [0,73-1,27]). Il n'existait aucune différence en intention de traiter. (191) Cette étude ne retrouve

donc pas de supériorité des antipsychotiques de seconde génération dans la prévention de l'agressivité des sujets schizophrènes, mais le critère de jugement n'était pas l'item hostilité de la PANSS contrairement aux autres études, et les antipsychotiques administrés n'avaient pas de doses cibles.

- Volavka *et al.* en 2011 réalisent une étude sur un échantillon de 302 sujets schizophrènes après un premier épisode psychotique ayant un item d'hostilité à la PANSS > 1, randomisés en 5 groupes : olanzapine 5-20 mg/j, Halopéridol 1-4 mg/j, quétiapine 200-750 mg/j, amisulpride 200-800 mg/j et ziprasidone 40-160 mg/j. L'item hostilité de la PANSS était diminué de manière plus importante dans le groupe olanzapine que dans les groupes halopéridol (p=0,0005), quétiapine (p=0,0009) et amisulpride (p=0,0011) à 3 mois, une fois ajustée sur le score total à la PANSS. Il n'existait pas de différence significative entre les groupes à 6 mois de suivi après ajustement sur le score total à la PANSS. Ainsi, l'olanzapine aurait un effet anti-agressif plus rapide que les autres antipsychotiques. Cependant, les doses d'antipsychotiques choisies peuvent être discutées (317).
- Volavka *et al*. en 2013 réalisent une étude à partie des données de l'étude CATIE, portant sur 614 sujets schizophrènes ayant un score d'hostilité > 2, randomisés en 5 groupes : olanzapine 7,5-30 mg/j, perphenazine 8-32 mg/j, rispéridone 1,5-6 mg/j, quétiapine 200-800 mg/j et ziprasidone 40-160 mg/j. Une fois ajustée sur le score total à la PANSS, l'item hostilité était diminué de manière plus importante dans le groupe olanzapine par rapport aux groupes perphenazine et quétiapine à 1,3,6 et 9 mois de suivi. Il était aussi plus diminué dans le groupe olanzapine par rapport à la ziprasidone à 1,3 et 6 mois et par rapport au groupe rispéridone à 3 et 6 mois. Il n'existait pas de différence entre les groupes après 6 mois de traitements. Cette étude retrouve une supériorité de l'olanzapine dans les premiers mois de traitement, en accord avec les résultats de l'étude précédente, mais on peut regretter l'absence du gold standard qu'est la clozapine (171).

Ces études, qui ont une méthodologie plus solide, tendent à démontrer une supériorité des antipsychotiques de seconde génération sur ceux de première génération dans la prévention de l'hostilité des sujets schizophrènes.

5.4 Méta-Analyses

Enfin, il existe 2 méta-analyses tentant de répondre à notre question :

- Aleman *et al.* en 2001 réalisent une méta-analyse portant sur 7 études comparant la rispéridone à plus de 2 mg/j, à de l'halopéridol ou à un placebo et mesurant soit l'item hostilité de la PANSS et de la BPRS, soit la durée de l'isolement et des contentions chez 2098 sujets schizophrènes. Elle retrouve une supériorité de la rispéridone par rapport à l'halopéridol (OR 0,17 IC [0,01-0,34]) (p=0,02). De plus, cette supériorité est retrouvée avec une plus forte puissance pour des doses de rispéridone > 2 mg/j (OR 0,29 IC [0,07-0,51]) (p<0,005) et dans les études randomisées en double aveugle (OR 0,37 IC [0,21-0,52]) (p<0,0001) (309).
- Glick *et al.* en 2001 réalisent une méta-analyse portant sur 12 études en double aveugle, comparant l'item hostilité de la PANSS chez 1759 sujets schizophrènes recevant soit de la rispéridone 1 à 16 mg/j, soit un antipsychotique de première génération (principalement l'halopéridol 2 à 20 mg/j (473 sur 703 sujets), mais aussi levomepromazine, thioridazine, zuclopenthixol, remoxipride et perphenazine). Les sujets recevant de la rispéridone, principalement entre 4 et 6 mg/j, ont une diminution de l'item hostilité à la PANSS plus importante (-0,5 (-0,6 ; -0,5)) que ceux traités par antipsychotiques de première génération (-0,4 (-0,5 ; -0,3)) dont l'halopéridol (-0,4 (-0,5 ; -0,3)) (p<0,001) (307).

Ces méta-analyses retrouvent aussi une supériorité des antipsychotiques de seconde génération sur ceux de première génération dans la diminution de l'hostilité des sujets schizophrènes. Cependant, ces méta-analyses sont anciennes et portent sur des études avec des méthodologies très hétérogènes.

5.5 Conclusion

Ainsi, les études tendent à démontrer une supériorité des antipsychotiques de seconde génération et principalement de la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone, sur les antipsychotiques de première génération dans le traitement et la prévention de l'agressivité des sujets schizophrènes.

La supériorité des antipsychotiques de seconde génération pourrait être expliquée par leur réceptologie, dont l'antagoniste 5HT2A pour la plupart, créant :

- Une augmentation de la connexion du cortex pré-frontal avec les structures limbiques,
- Une régulation de la transmission dopaminergique
- Moins d'hyperprolactinémie que les antagonistes D2 pur
- Une amélioration de l'observance
- Une amélioration des fonctions cognitives
- Une diminution des effets secondaires extra-pyramidaux

En résumé, l'olanzapine et la rispéridone semblent recommandés chez les sujets schizophrènes présentant un certain degré d'agressivité, et la clozapine serait le traitement de référence des sujets les plus agressifs. Des fortes doses d'antipsychotiques de première génération resteraient recommandées chez les sujets schizophrènes violents ayant une intolérance à la clozapine et ne présentant pas d'effets secondaires neurologiques importants (340).

Deuxième partie : Une étude transversale à partir des données des centres experts de la fondation FondaMental : différence du niveau d'agressivité autoévalué chez les sujets schizophrènes traités par antipsychotiques de première ou de seconde génération

---

1 Introduction

Notre revue de la littérature retrouve une supériorité des antipsychotiques de seconde génération dans la diminution du degré d'agressivité des sujets schizophrènes, par rapport à la prescription d'antipsychotiques de première génération.

Cependant, ces études utilisent des méthodologies très hétérogènes, dans la mesure de l'agressivité, dans la sévérité clinique des patients inclus, mais aussi dans la durée et les doses des traitements reçus.

Ainsi, à partir d'une étude transversale, nous tenterons de vérifier si la prescription d'antipsychotiques de première génération est associée à des niveaux d'agressivité mesurée à l'Agression Questionnaire de Buss Perry (BPAQ) (40) plus élevés que la prescription d'antipsychotiques de seconde génération.

2 Objectifs

2.1 Objectif principal

L'objectif principal de notre étude est de déterminer si la prescription d'antipsychotiques de seconde génération (SGA) est associée à des niveaux d'agressivité auto-reportée, via l'Agression Questionnaire de Buss Perry (BPAQ), plus faibles que la prescription d'antipsychotiques de première génération (FGA).

2.2 Objectifs secondaires

Au vu des données de notre revue de la littérature, les objectifs secondaires de notre étude sont :

- De déterminer si les facteurs suivants sont bien associés à un score d'agressivité plus élevé:
    - La présence d'une akathisie, mesurée par le score de Barnes (341)
    - La co-prescription de benzodiazépines
    - La prescription d'un antipsychotique à forte activité anti-dopaminergique (halopéridol, amisulpride, rispéridone, palipéridone)
    - Une longue durée de psychose non traitée
- De déterminer si les facteurs suivants sont associés à un score d'agressivité plus faible:
    - La prescription de clozapine
    - La prescription d'une bithérapie antipsychotique
    - La prescription de chaque antipsychotique (halopéridol, amisulpride, rispéridone, palipéridone, clozapine, olanzapine, quétiapine ou aripiprazole)
    - La prescription d'un thymorégulateur : lithium et valproate
    - La prescription d'un traitement antidépresseur
    - La prescription d'un traitement retard
    - La prescription d'un correcteur dopaminergique
- De plus, nous vérifierons s'il existe, comme le rapporte notre revue de la

littérature, une association entre le score total à la BPAQ et:

- Le sexe
- L'âge
- Le mode de vie (célibataire ou marié)
- Le statut socio-économique (actif/non actif et niveau d'étude)
- La présence d'une comorbidité addictive vie entière ainsi que sur le mois écoulé (cannabis et alcool) via la SCID-I (342)
- Un antécédent d'épisode dépressif majeur diagnostiqué par la SCID-I
- L'insight mesuré par l'échelle de Birchwood Insight Scale (BIS) (343)
- La symptomatologie clinique, mesurée par :
  - La PANSS et ses sous-échelles symptômes négatifs, positifs et de psychopathologie générale (142)
  - La durée d'évolution du trouble
- L'observance thérapeutique mesurée par la Brief Adherence Rating Scale (BARS) (344)

Ces objectifs secondaires ont été choisis au vu des données de notre revue de la littérature qui retrouvaient que les symptômes extrapyramidaux, un âge jeune, le sexe masculin, les symptômes psychotiques, un bas niveau socio-économique, une comorbidité addictive, une longue durée de psychose non traitée étaient associés à des scores d'agressivité plus élevés alors que la co-prescription d'un thymorégulateur, d'un antidépresseur, un insight et une observance de qualité étaient eux associés à des scores d'agressivité plus faibles.

3 Matériel et Méthodes

3.1 Base de données

Notre base de données provient de l'ensemble des centres experts schizophrénie de la fondation FondaMental.

La fondation FondaMental a été créée en 2007 par le Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche et ses missions sont :

- D'améliorer le dépistage, le diagnostic et la prise en charge des patients souffrant de maladies psychiatriques
- Encourager et soutenir la recherche en psychiatrie
- Former les professionnels de santé et les chercheurs

Il existe 34 centres experts en France et à Monaco qui font partis de la fondation FondaMental, organisés en 4 réseaux spécialisés : 9 pour le trouble bipolaire, 10 pour la schizophrénie, 4 pour le syndrome d'Asperger et 11 pour la dépression résistante. Ils proposent aux patients :

- Des consultations spécialisées pour un diagnostic ou un avis thérapeutique
- L'accès à un bilan exhaustif et systématisé réalisé en hôpital de jour pour des patients adressés par un médecin généraliste ou psychiatre
- Des soins peu diffusés en pratique courante (remédiation cognitive etc…)
- La participation à des projets de recherche clinique visant à mieux comprendre la pathologie et à planifier de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Les centres experts schizophrénie s'adressent à des patients souffrants de schizophrénie diagnostiquée ou suspectée, à distance d'un épisode aigu. Le but est d'établir ou de confirmer le diagnostic, d'évaluer les caractéristiques du trouble, les réponses aux traitements antérieurs, les comorbidités somatiques et psychiatriques ainsi que les aspects neuropsychologiques. Enfin, ils proposent des thérapeutiques adaptées et spécialisées en fonction des données les plus récentes de la science. Le bilan s'organise sur 4 demi-journées d'évaluation à l'issu desquelles une restitution est faite au patient. Une réévaluation est proposée tous les 6 mois.

Les données de ces bilans nous ont permis de réaliser une étude transversale à partir de

cette cohorte.

3.2 Critère de jugement principal

Le critère de jugement principal était le niveau d'agressivité mesuré selon le type d'antipsychotique prescrit en traitement d'entretien (halopéridol, amisulpride, rispéridone, olanzapine, aripiprazole, quétiapine, palipéridone et clozapine). Devant le risque de manque de puissance statistique, les traitements seront regroupés selon :

- Leur classe (antipsychotiques de première génération versus seconde génération)
- Leur mécanisme d'action : nous avons essayé de différencier les antidopaminergiques forts (halopéridol, amisulpride, rispéridone, palipéridone) versus antidopaminergiques faibles (clozapine, olanzapine, quétiapine, aripiprazole). Nous avons décidé de parler d'antidopaminergique fort lorsque l'antipsychotique a pour principal mécanisme d'action l'antagonisme D2, avec une affinité importante pour celui-ci (plus de 80%), par ailleurs peu compensé par d'autres mécanismes d'action (par exemple, l'agonisme 5HT2A pour la rispéridone et la palipéridone, et un antagonisme partiel D2 pour l'amisulpride). Ces mécanismes d'action en font des antipsychotiques de seconde génération mais considérés comme ayant un profil d'antipsychotique de première génération à forte dose. A l'inverse, on définit les antidopaminergiques faibles comme des antagonistes D2 avec une affinité plus faible (moins de 80%), associant de multiples autres mécanismes d'actions (antagonisme 5HT2A, antagonisme 5HT2C, agonisme partiel D2, agonisme partiel 5HT1A, inhibiteur de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline : jusqu'à 14 autres cibles pour la clozapine), qui contrebalancent l'effet de l'antagonisme D2 quelque soit la dose administrée (345).
- La forme d'administration (per os versus forme retard injectable)

Le niveau d'agressivité était mesuré par l'Agression Questionnaire de Buss et Perry (BPAQ), ainsi que les 4 sous-scores que sont l'hostilité, l'agressivité physique, l'agressivité verbale et la colère.

Il s'agit d'un auto-questionnaire présentant une bonne cohérence interne. En effet, l' α de Cronbach pour le score de total est de 0,89, pour le sous score agressivité verbale : α =

0,72, agressivité physique : α = 0,85, hostilité : α = 0,77 et colère : α = 0,83. La traduction française a elle aussi une bonne validité avec un coefficient de corrélation de test-retest de 0,80 (40). Elle est largement utilisée depuis plusieurs années dans la communauté scientifique de nombreux pays. Il s'agit d'un questionnaire dérivé du BDHI à 52 items. Il se compose de 4 sous-échelles contenant au total 29 items pour lesquels les patients répondent sur une échelle de 5 points de type Likert allant de 1 : me ressemble vraiment, à 5 : ne me ressemble pas du tout (40) (cf Annexe 2).

3.3 Types d'analyses statistiques

Les caractéristiques de la population de notre étude ont été décrites avec des moyennes et des écarts types (SD) pour les variables qualitatives, et par des proportions pour les variables catégorielles. La normalité de variables continues a été testée par le test de Shapiro-Wilk. Des modèles de régression logistique multinomiale ont été utilisés pour étudier la relation entre le score BPAQ et les variables sociodémographiques, les caractéristiques cliniques ainsi que les traitements en cours. Les variables sociodémographiques, les variables cliniques et les traitements associés avec un score élevé à la BPAQ (à $p < 0,2$) ont été inclus dans les modèles de régression logistique pour estimer les Odds Ratio corrigés. Le seuil de signification statistique a été fixé à $p < 0,05$ pour un test bilatéral. Les données ont été analysées en utilisant le logiciel SPSS 15.0.

4 Résultats

4.1 Statistiques descriptives

Notre cohorte comportait 331 sujets atteints de trouble du spectre schizophrénique (255 (77%) souffrant de schizophrénie et 76 (23%) présentant un trouble schizo-affectif).

4.1.1 Données sociodémographiques

Notre échantillon se composait de 81 femmes (24,5%) et de 250 hommes (75,5%).

L'âge moyen de notre échantillon était de 32,5 ans (écart-type = SD : 9,75). 278 sujets (88,8%) vivaient seuls.

Le niveau d'étude moyen était de 12,2 années (SD : 2,78). Ainsi, 126 sujets (38%) avaient un niveau d'étude supérieur à 12 ans (niveau baccalauréat). De plus, 49 personnes (15,5%) avaient un emploi.

Ainsi, notre population est majoritairement masculine, jeune, célibataire et sans emploi.

Sexe : Nombre d'hommes (%)	250 (75,5%)
Age : Moyenne (SD)	32,48 (9,75)
Mode de vie : Seul (%)	278 (88,8%)
Niveau d'étude > 12 ans (%)	126 (38%)
Nombre de sujets actifs (%)	49 (15,5%)
Tableau 2 : Statistiques descriptives - Données sociodémographiques (n=331)	

4.1.2 Données cliniques

La symptomatologie clinique était mesurée via la PANSS. Le score moyen à la PANSS était de 69,75 (SD : 18,74), de 14,46 (SD : 5,42) à la sous-échelle symptômes positifs, de 20,83 (SD : 7,33) à la sous-échelle symptômes négatifs et de 34,44 (SD : 10,05) à la sous-échelle psychopathologie générale.

Le premier épisode psychotique avait eu lieu autour de 21,75 ans (SD : 6,5), avec en moyenne un premier traitement instauré à 22,9 ans (SD : 6,75) et une première hospitalisation à 24 ans (SD : 7,7). Ainsi, la durée de psychose non traitée était en moyenne de 1,3 ans (SD : 3,34).

Le nombre moyen d'épisodes psychotiques était de 3,23 (SD : 2,47) et le nombre d'hospitalisation de 3,46 (SD : 3,13). La durée moyenne d'hospitalisation au moment de la première consultation était de 5,23 mois (SD : 5,73). Ainsi, la durée de la maladie moyenne lors de l'inclusion était de 10,68 ans (SD : 8,15). Lors de la première consultation, 70 patients (21,1%) étaient considérés en rémission et 217 (67,8%) étaient évalués comme ayant une forme modérée ou sévère de schizophrénie.

Au niveau des co-morbidités, évaluées à l'aide d'un entretien semi-structuré (SCID-I), 145 (48,2%) patients avaient déjà eu un épisode dépressif majeur, 66 (20,5%) une addiction à l'alcool et 109 (33,5%) une addiction au cannabis. Cependant, lors du mois précédent la première consultation, seulement 23 sujets (7,2%) présentaient une addiction au cannabis et 15 (4,7%) une addiction à l'alcool. Par ailleurs, 177 (53,8%) sujets étaient fumeurs.

L'insight, mesuré par le score à l'échelle de Birchwood retrouvait une moyenne à 8,14/12 (SD : 2,05). L'observance était, elle, mesurée via la BARS avec une moyenne à 90,35/100 (SD : 17,92). Pour rappel, un score de 100 à la BARS désigne une observance parfaite et un score de 12 à l'échelle de Birchwood un insight de très bonne qualité.

Enfin, l'akathisie mesurée par l'échelle de Barnes retrouvait une moyenne de 0,51/9 (SD : 0,92).

PANSS totale : Moyenne (SD)	69,75 (18,74)
PANSS positifs : Moyenne (SD)	14,46 (5,42)
PANSS négatifs : Moyenne (SD)	20,83 (7,33)
PANSS générale : Moyenne (SD)	34,44 (10,05)
Age du premier épisode : Moyenne (SD)	21,75 ans (6,5)
Durée de psychose non traitée : Moyenne (SD)	1,32 ans (3,34)
Durée de la maladie : Moyenne (SD)	10,68 ans (8,15)
Tabagique : Nombre (%)	177 (53,8%)
Addiction à l'alcool dernier mois : Nombre (%)	15 (4,7%)
Addiction au cannabis dernier mois : Nombre (%)	23 (7,2%)
Antécédent d'épisode dépressif majeur : Nombre (%)	145 (48,2%)
Insight (Birchwood) : Moyenne (SD)	8,14 (2,05)
Akathisie (Barnes) : Moyenne (SD)	0,51 (0,92).
Observance (BARS) : Moyenne (SD)	90,35 (17,92).
Tableau 3 : Statistiques descriptives – Données cliniques (n=331)	

4.1.3 Données thérapeutiques

43 (13%) patients étaient traités par un antipsychotique de première génération (FGA), seul ou en association avec un autre antipsychotique : halopéridol : 32 (9,6%) dont 20 (6%) en monothérapie ; zuclopenthixol : 7 (2,1%) dont 3 (0,9%) en monothérapie ; flupentixol : 2 (0,6%) en monothérapie ; pimozide : 2 (0,6%), dont 1 (0,3%) en monothérapie. Ainsi, 26 patients recevaient un FGA en monothérapie et 17 une association d'un FGA à un SGA ou une tri-thérapie associant deux FGA à un SGA.

288 (87%) recevaient un antipsychotique de seconde génération (SGA) en monothérapie ou associé à un autre antipsychotique : amisulpride : 24 (7,2%) dont 16 en monothérapie (4,8%) ; rispéridone : 96 (29%) dont 82 (24,8%) en monothérapie ; palipéridone : 12 (3,6%) dont 7 (2,1%) en monothérapie ; clozapine : 54 (16,3%) dont 38 (11,5%) en monothérapie ; olanzapine : 62 (18,7%) dont 47 (14,2%) en monothérapie ; quétiapine : 24 (7,2%) dont 18 (5,4%) en monothérapie et aripiprazole : 66 (19,9%) dont 45

(13,6%) en monothérapie. Ainsi 253 patients recevaient un SGA en monothérapie et 35 recevaient un SGA associé à un autre antipsychotique, dont 18 une association de deux SGA et 17 une association d'un SGA à un FGA en bi voir tri-thérapie.

Ainsi, 165 (49,8%) patients étaient donc traités par un antidopaminergique fort (halopéridol, amilsulpride, rispéridone, palipéridone, pimozide, zuclopenthixol et flupentixol).

42 (12,7%) sujets étaient traités par forme retard.

De plus, 17 (5,4%) patients recevaient une association d'antipsychotiques de première et de seconde génération, et 72 (21,8%) recevaient un antipsychotique sédatif (loxapine, cyamémazine, lévomépromazine).

Par ailleurs, 93 (28,1%) patients avaient une benzodiazépine dans leur traitement, 90 (27,2%) un antidépresseur dont 53 (16%) un inhibiteur sélectif de la sérotonine et 55 (16,6%) un thymorégulateur : 10 (3%) du lithium et 45 (13,6%) du valproate.

Enfin, 60 (18,1%) avaient un correcteur dopaminergique.

FGA : Nombre (%)	43 (13%)
SGA : Nombre (%)	288 (87%)
Antidopaminergique fort : Nombre (%)	165 (49,8%)
Forme retard : Nombre (%)	42 (12,7%)
Neuroleptique sédatif : Nombre (%)	72 (21,8%)
Benzodiazépine : Nombre (%)	93 (28,1%)
Antidépresseur : Nombre (%)	90 (27,2%)
ISRS : Nombre (%)	53 (16%)
Thymorégulateur : Nombre (%)	55 (16,6%)
Correcteur dopaminergique : Nombre (%)	60 (18,1%)
Tableau 4 : Statistiques descriptives – Données thérapeutiques	

4.1.4 Agressivité

Le score moyen à la BPAQ totale était de 66,82 (SD : 18,38) ; 19,33 (SD : 7,33) à la sous-échelle agressivité physique ; 9,4 (SD : 3,35) à la sous-échelle agressivité verbale ; 16,48 (SD : 5,65) à la sous-échelle colère et 21,62 (SD : 6,93) à la sous-échelle hostilité.

Par ailleurs, la moyenne à l'item hostilité de la sous-échelle positive de la PANSS était de 1,32 (SD : 0,73).

Le nombre de passage à l'acte en terme de violence physique, verbale, sexuelle et de bris d'objet présentait trop de valeurs manquantes pour pouvoir être interprétable (en moyenne 226 données manquantes soit 68% de notre échantillon).

BPAQ totale : Moyenne (SD)	66,82 (18,34)
BPAQ – Agressivité physique : Moyenne (SD)	19,33 (7,33)
BPAQ – Agressivité verbale : Moyenne (SD)	9,39 (3,35)
BPAQ – Colère : Moyenne (SD)	16,48 (5,65)
BPAQ – Hostilité : Moyenne (SD)	21,62 (6,93)
Tableau 5 : Statistiques descriptives – Agressivité	

4.2 Statistiques analytiques

4.2.1 Analyses univariées

4.2.1.1 Objectif principal

Notre objectif principal était d'évaluer s'il existait une association significative entre la prescription d'antipsychotique de seconde génération (SGA) et l'agressivité mesurée par le score total à la BPAQ ainsi qu'aux sous-échelles.

Les analyses statistiques univariées par ANOVA retrouvent que les patients traités par un SGA présentaient un score à la BPAQ plus faible ($F(1,327) : 6,28$, $p = 0,013$) que le reste de notre échantillon (traité par FGA ou pas une association FGA-SGA).

De plus, ces sujets avaient des scores aux sous-échelles violence physique ($p = 0,04$), violence verbale ($p = 0,02$) et hostilité ($p = 0,01$) significativement plus faibles que les autres patients de notre cohorte, ce qui n'était pas le cas pour la sous-échelle colère ($p = 0,17$).

		SGA	Sans SGA
BPAQ totale	Moyenne	65,85	73,33
	P	**0,013**	
Agressivité physique	Moyenne	19,01	21,44
	P	**0,043**	
Agressivité verbale	Moyenne	9,23	10,47
	P	**0,024**	
Colère	Moyenne	16,18	18,47
	P	**0,013**	
Hostilité	Moyenne	21,42	22,95
	P	0,176	

Tableau 5 : Analyses univariées : Objectif principal

4.2.1.2 Objectifs secondaires

4.2.1.2.1 Données sociodémographiques

Il n'existait pas de différence de score à la BPAQ totale selon le type de trouble (schizophrénie vs trouble schizo-affectif) ($F(1,329) = 0,82$, $p = 0,37$). Cependant, les sujets schizophrènes semblaient être plus violents physiquement ($p = 0,008$).

Le sexe n'était pas associé à une augmentation du score total à la BPAQ ($F (1, 329) = 1,2$, $p = 0,27$), sauf pour la sous-échelle violence physique ($p = 0,01$) qui était augmentée chez les sujets masculins.

L'âge était négativement corrélé au score à la BPAQ totale ($r = - 0,19$, $p < 0,001$) ainsi qu'aux sous-échelles violence physique ($p < 0,0001$) et colère ($p < 0,0001$).

Vivre seul n'était pas associé au score total à la BPAQ (F (1, 311) = 2,77, p = 0,10) mais seulement à la sous-échelle violence physique (p = 0,01).

Le niveau d'éducation était négativement corrélé à la BPAQ totale (r = - 0,244, p <0,0001) ainsi qu'aux sous-échelles violence physique, verbale (p < 0,0001) et colère (p = 0,019).

Enfin, le fait d'être sans emploi était lui aussi associé à une augmentation du score à la BPAQ totale (F (1, 315) = 6,54, p = 0,01) ainsi qu'à la sous-échelle violence physique (p < 0,0001).

		Âge	Sexe Masculin	Sexe Féminin	Niveau d'éducation
BPAQ totale	Moyenne ou r	-0,189	67,45	64,88	-0,244
	P	< **0,001**	0,274		< **0,0001**
Agressivité physique	Moyenne ou r	-0,194	19,92	17,52	-0,325
	P	< **0,0001**	**0,010**		< **0,0001**
Agressivité verbale	Moyenne ou r	-0,079	9,46	9,19	-0,131
	P	0,148	0,522		**0,019**
Colère	Moyenne ou r	-0,205	16,40	16,72	-0,210
	P	< **0,0001**	0,667		< **0,0001**
Hostilité	Moyenne ou r	-0,073	21,67	21,46	-0,062
	P	0,186	0,808		0,274
	Tableau 6 : Analyses univariées : Données sociodémographiques				

4.2.1.2.2 Données cliniques

Le niveau d'insight (r = - 0,008, p = 0,9) et l'observance mesurée par la BARS (r = - 0,037, p = 0,5), n'étaient pas associés au score à la BPAQ totale (r = - 0,008, p = 0,9) ni à ses sous-échelles (p > 0,05).

La présence d'akathisie était associée à une augmentation du score à la BPAQ totale ainsi qu'aux sous-échelles violence physique (p < 0,007) et colère (p = 0,02).

Au niveau de la symptomatologie mesurée par la PANSS, les symptômes positifs étaient associés à une augmentation du score à la BPAQ totale (r = 0,15, p = 0,005) ainsi qu'aux sous-échelles violence physique (p = 0,004) et colère (p = 0,005). Les symptômes négatifs étaient eux uniquement associés à une augmentation du score à l'échelle violence physique (r = 0,12, p = 0,03). L'échelle de psychopathologie générale et le score total à la PANSS étaient associés à une augmentation du score à la BPAQ totale (p < 0,0001) mais aussi aux quatre sous-échelles (p < 0,05).

L'âge du premier épisode psychotique (r = -0,21, p = < 0,0001), du premier traitement (r = -0,24, p < 0,0001) et de la première hospitalisation (r = - 0,22 p < 0,0001) étaient négativement corrélés au score à la BPAQ totale et à ses quatre sous-échelles (p < 0,05).

Cependant, le nombre d'épisode psychotique (r = - 0,05, p = 0,39), la durée de psychose non traitée (r = 0,016, p = 0,773), le nombre d'hospitalisations (r = 0,06, p = 0,316), la durée totale d'hospitalisation (r = 0,09, p = 0,12) et la durée totale d'évolution du trouble (r = -0,64, p = 0,25) n'étaient pas associés à une modification du score à la BPAQ totale.

Le fait d'être jugé en rémission n'était pas associé à une modification du score à la BPAQ totale (F(1,317) = 1,7, p = 0,15) mais le fait d'être atteint d'une forme modérée ou sévère était lui associé à une augmentation du score à la BPAQ totale (F(1,318) = 4,1 , p = 0,044).

Au niveau des comorbidités, les sujets tabagiques avaient des scores à la BPAQ totale (F (1, 327) = 10, p = 0,002) ainsi qu'aux sous-échelles violence physique, verbale et colère plus élevés que les non-fumeurs (p < 0,01).

Les antécédents de consommation de cannabis vie entière étaient associés à une augmentation du score à la BPAQ totale (F (1, 322) = 8,1, p = 0,005) ainsi qu'aux sous-échelles violence physique et colère (p < 0,004). Cependant, le fait d'avoir un trouble addictif

le mois précédent l'inclusion n'était pas associé à une augmentation de la BPAQ totale mais seulement aux sous-échelles violence physique et colère ($p < 0,05$).

Les antécédents de consommation d'alcool vie entière étaient associés à une augmentation du score à la BPAQ totale ($F (1,320) = 5,18$, $p = 0,02$) ainsi qu'aux sous-échelles colère et hostilité ($p = 0,03$). La consommation d'alcool le mois précédent l'inclusion était associée à une augmentation du score à la BPAQ totale ($F(1,320) = 4,07$, $p = 0,04$) et à l'échelle hostilité ($p = 0,04$).

Ainsi, les antécédents d'addiction, tout toxique confondu, étaient associés à une augmentation du score à la BPAQ totale ($F (1, 319) = 6,22$, $p = 0,01$) et aux échelles violence physique et colère ($p < 0,05$).

Les antécédents d'épisode dépressif majeur étaient associés à une augmentation du score à la BPAQ totale ($F (1, 299) = 6,11$, $p = 0,01$) mais uniquement à la sous-échelle hostilité ($p < 0,0001$).

		Alcool *	Sans Alcool	Cannabis *	Sans cannabis	EDM	Sans EDM
BPAQ totale	Moyenne	76,07	66,33	73,57	66,30	68,98	63,86
	P	**0,04**		0,065		**0,014**	
Agressivité physique	Moyenne	21,53	19,25	22,26	19,08	19,58	18,60
	P	0,238		**0,043**		0,236	
Agressivité verbale	Moyenne	10,60	9,35	9,70	9,35	9,34	9,24
	P	0,160		0,631		0,788	
Colère	Moyenne	18,73	16,34	19,52	16,19	16,90	15,88
	P	0,107		**0,006**		0,115	
Hostilité	Moyenne	25,20	21,40	22,09	21,69	23,16	20,14
	P	**0,037**		0,789		< **0,0001**	

Tableau 7.1 : Analyses univariées : Données cliniques

*= abus ou dépendance durant le mois précédent l'inclusion

	BPAQ totale		Agressivité physique		Agressivité verbale		Colère		Hostilité	
	R	P	R	P	r	p	r	p	r	p
Insight	-0,008	0,90	-0,09	0,14	0,037	0,57	0,008	0,90	0,05	0,40
Observance	-0,037	0,50	-0,068	0,22	0,003	0,95	-0,017	0,75	-0,01	0,70
Akathisie	0,139	**0,01**	0,151	< **0,007**	0,040	0,47	0,126	**0,02**	0,087	0,12
Durée d'évolution	-0,64	0,25	-0,097	0,07	-0,005	0,93	-0,089	0,10	0,027	0,63
DUP	-0,016	0,77	-0,051	0,36	-0,011	0,84	0,008	0,89	0,010	0,85
PANSS totale	0,229	< **0,001**	0,222	< **0,001**	0,135	**0,015**	0,204	< **0,001**	0,144	**0,009**
PANSS positifs	0,155	**0,005**	0,158	**0,004**	0,07	0,20	0,085	0,12	0,156	**0,005**
PANSS négatifs	0,074	0,185	0,118	**0,034**	0,074	0,185	0,044	0,428	0,000	0,99
PANSS générale	0,290	< **0,001**	0,161	< **0,001**	0,242	**0,004**	0,262	< **0,001**	0,224	< **0,001**

Tableau 7.2 : Analyses univariées : Données cliniques

4.2.1.2.3 Données thérapeutiques

Aucun des antipsychotiques de première ou de seconde génération (dont la clozapine ($F(1,329) = 1,77$, $p= 0,18$), et l'halopéridol ($F(1,329) = 3,63$, $p = 0,06$)) n'étaient associés significativement au score à la BPAQ totale, ni aux quatre sous-échelles. Le fait de recevoir un antidopaminergique fort n'était pas non plus associé à une modification du score à la BPAQ totale ($F(1,329) = 0,18$, $p = 0,67$).

Le fait de recevoir une forme retard ($F(1,329) = 0,31$, $p = 0,57$), un traitement thymorégulateur ($F(1,329) = 0,66$, $p = 0,42$) ou un traitement par correcteur dopaminergique ($F(1,329) = 0,92$, $p = 0,39$) n'étaient pas associés à une modification du score à la BPAQ totale.

Les sujets recevant une association SGA/FGA avaient des scores à la BPAQ totale plus élevés que le reste de notre population. ($F(1,329) = 4,51$, $p = 0,03$).

Une prescription d'un neuroleptique sédatif ($F(1,329) = 3,8$, $p = 0,05$) n'était pas associée au score total à la BPAQ, mais à une augmentation du score à la sous-échelle colère ($p = 0,002$).

Une prescription d'un traitement antidépresseur adjuvant était associée à une augmentation du score à la BPAQ totale ($F(1,329) = 4,02$, $p = 0,05$) et à l'item hostilité, alors que la prescription d'un ISRS n'était pas corrélé au score à la BPAQ totale ($F(1,319) = 3,5$, $p = 0,06$).

La prescription de benzodiazépines était associée à une augmentation du score à la BPAQ totale ($F(1,329) = 11,72$, $p = 0,001$) ainsi qu'aux quatre sous-échelles ($p < 0,05$).

		IMR	PO	BZD	Sans BZD	ADP	Sans ADP	Thymo	Sans Thymo
BPAQ totale	Moyenne	68,31	66,61	72,27	64,69	70,12	65,59	64,98	67,19
	p	0,575		**0,001**		**0,046**		0,417	
Agressivité physique	Moyenne	20,57	19,15	21,08	18,65	20	19,08	19,04	19,39
	p	0,241		**0,007**		0,310		0,746	
Agressivité verbale	Moyenne	9,62	9,36	10,11	9,11	9,79	9,24	8,71	9,53
	p	0,640		**0,015**		0,189		0,097	
Colère	Moyenne	17,12	16,39	17,74	15,99	16,17	17,32	16,22	16,53
	P	0,434		**0,011**		0,098		0,707	
Hostilité	Moyenne	21	21,71	23,34	20,95	23,01	21,10	21,02	21,74
	p	0,536		**0,004**		**0,025**		0,482	

Tableau 8 : Analyses univariées : Données thérapeutiques

IMR : traitement par forme retard

PO : per os

BZD : benzodiazépines

ADP : antidépresseur

Thymo : thymorégulateur : lithium ou anticonvulsivant

4.2.2 Analyses multivariées

Pour vérifier que les SGA étaient bien associés à un score à la BPAQ plus faible, en prenant en compte les facteurs de confusion, nous avons utilisé un modèle multivarié incluant les variables : âge, sexe, niveau d'éducation, consommation d'alcool et de cannabis dans le mois précédent l'inclusion, niveau d'akathisie mesurée par le score de Barnes, scores aux échelles symptômes positifs et psychopathologie générale de la PANSS, prescription d'un antidépresseur et d'une benzodiazépine. Nous avons choisi ces co-variables car ce sont les principaux facteurs de confusion actuels retrouvés en analyse univariée ainsi que dans la littérature scientifique.

4.2.2.1 Objectif principal

Dans notre modèle multivarié, la prescription de SGA reste associée à un score plus faible à la BPAQ totale (β = - 0,155, p = 0,007) ainsi qu'aux sous-échelles violence physique (p = 0,03), violence verbale (p = 0,03), colère (p = 0,03) mais pas à l'hostilité (p = 0,07).

4.2.2.2 Objectifs secondaires

4.2.2.2.1 Données sociodémographiques

Dans le modèle ajusté sur les variables précédemment citées, l'âge restait négativement corrélé au score à la BPAQ totale (β = - 0,189 p = 0,001) ainsi qu'aux sous-échelles violence physique (p = 0,005) et colère (p < 0,0001). Le sexe masculin restait associé à une augmentation de l'agressivité physique (β = - 0,126, p = 0,02).

Le niveau d'éducation restait inversement corrélé au score à la BPAQ totale (β = - 0,114, p = 0,05) et plus spécifiquement à la violence physique (p = 0,001).

4.2.2.2.2 Données cliniques

Au niveau de la symptomatologie psychotique, les symptômes positifs (β = 0,022, p = 0,74) n'étaient plus corrélés au score à la BPAQ totale ni à aucune de ses sous dimensions.

Le score de psychopathologie générale à la PANSS restait associé à un score plus élevé à la BPAQ totale (β = 0,156, p = 0,02) ainsi qu'aux sous-échelles colère (p = 0,03) et hostilité (p = 0,02).

La consommation d'alcool (β = 0,091, p = 0,1) ou de cannabis (β = 0,036, p = 0,53) le mois précédant l'inclusion n'étaient pas corrélés au score à la BPAQ totale ainsi qu'à ses quatre sous-échelles.

La présence d'akathisie n'était plus corrélée au score à la BPAQ totale (β = 0,063, p = 0,26).

4.2.2.2.3 Données thérapeutiques

La prescription adjuvante d'antidépresseur n'était plus corrélée au score à la BPAQ totale (β = 0,099, p = 0,08) ni à aucune de ses dimensions.

La prescription de benzodiazépines était, elle, toujours associée à des scores plus élevés à la BPAQ totale (β = 0,105, p = 0,06) mais à aucune de ses sous-échelles plus spécifiquement.

	BPAQ totale		Agressivité physique		Agressivité verbale		Colère		Hostilité	
	β	P	B	P	β	p	B	p	β	p
SGA	-0,155	**0,007**	-0,125	**0,03**	-0,137	**0,03**	-0,122	**0,03**	-0,109	0,07
Age	-0,189	**0,001**	-0,165	**0,005**	-0,085	0,16	-0,224	< **0,001**	-0,096	0,12
Sexe	-0,057	0,3	-0,126	**0,02**	-0,043	0,46	0,023	0,67	-0,013	0,83
Niveau d'éducation	-0,114	**0,04**	-0,20	**0,001**	-0,074	0,23	-0,101	0,08	0,031	0,61
OH	0,091	0,09	0,23	0,67	0,07	0,19	0,08	0,14	0,11	0,06
THC	0,036	0,53	0,05	0,38	-0,016	0,79	0,085	0,13	-0,021	0,72
PANSS générale	0,156	**0,02**	0,078	0,25	0,077	0,29	0,147	**0,03**	0,169	**0,02**
PANSS positifs	0,022	0,74	0,056	0,4	-0,021	0,76	0,04	0,54	-0,025	0,72
Akathisie	0,063	0,26	0,082	0,14	-0,007	0,91	0,047	0,40	0,043	0,46
ADP	0,099	0,08	0,52	0,36	0,074	0,22	0,085	0,136	0,099	0,10
BZD	0,105	0,06	0,08	0,165	0,095	0,11	0,095	0,09	0,068	0,25

Tableau 8 : Analyses multivariées

5 Discussion

5.1 Principaux résultats

Nous retrouvons donc que les sujets schizophrènes traités par SGA ont des niveaux d'agressivité plus faibles que le reste de la population atteinte de schizophrénie, traité par un FGA seul ou par une bithérapie SGA/FGA. Cependant, ces résultats sont à discuter.

Notre population est composée principalement d'hommes (75,5%). Bien que le sex-ratio communément admis de la schizophrénie soit de 1, des études récentes tendent à démontrer une surreprésentation masculine de l'ordre de 1,4/1, ce qui pourrait expliquer en partie notre sex-ratio hommes/femmes de 3 (9,12).

L'âge moyen est de 32,5 ans avec une durée moyenne d'évolution de 10,7 ans, ce qui correspond à une population relativement jeune, avec un âge de début et une évolution habituelle du trouble (16). De plus, le niveau socio-économique moyen est relativement faible, avec 88% des sujets vivant seuls, un niveau d'étude moyen de 12 ans (niveau BAC) et seulement 15% de sujets actifs, ce qui correspond aux données épidémiologiques retrouvées chez les sujets schizophrènes (346).

Comme attendu par notre recrutement via les centres experts recevant des sujets stables depuis au moins 4 mois, notre population a quelques particularités :

- Leur symptomatologie est relativement peu bruyante avec une PANSS moyenne à 69,75 et des symptômes négatifs plus importants que les symptômes positifs. Il s'agit de plus de sujets pris en charge précocement avec une durée moyenne de psychose non traitée relativement faible : 1,32 an, mais qui correspond aux données d'une méta-analyse retrouvant une durée moyenne de psychose non traitée de 64 semaines dans la population schizophrénique (347).
- Si 48% de notre population a présenté un épisode dépressif majeur, 20,5% une addiction à l'alcool et 33,5% au cannabis, ce qui correspond aux données de la littérature, (14,15,154,209,236,249) les sujets consommateurs actuels sont très peu nombreux (4,7% pour l'alcool et 7,2% pour le cannabis). Ainsi, on peut supposer que les sujets addicts ne consultent pas dans ce type de centre à cette période d'évolution de leur trouble.

- De la même manière, il s'agit de patients présentant une bonne conscience du trouble (Birchwood : 8,14) et une bonne observance (BARS : 90,35).
- Seulement 21,8% reçoivent un antipsychotique sédatif en adjuvant, et 28,1% une benzodiazépine.
- Le niveau d'agressivité moyen est faible avec des scores à la BPAQ relativement bas (66,82/145). En effet, on peut supposer que les sujets les plus agressifs ne sont pas orientés vers un centre expert, voire refusent de participer à ce type de bilan.

Le niveau d'akathisie est plus faible que dans la population des patients atteints de schizophrénie en générale (348). De plus, seuls 18,8% recevaient un traitement correcteur dopaminergique.

Au niveau thérapeutique, une grande majorité des patients reçoivent un antipsychotique de seconde génération (87%), 12,7% un traitement par injection retard, ce qui semble correspondre aux habitudes thérapeutiques actuelles (349). 16,6% recoivent un thymorégulateur, 3% du lithium et 13,6% du valproate, ce qui est un faible pourcentage selon une étude de 1998 retrouvant que 35% des sujets schizophrènes recevraient un thymorégulateur (350).

Comme attendu, les sujets masculins, jeunes, ayant un faible niveau d'éducation et sans emploi sont les plus agressifs, principalement en terme de violence physique (157,163,177–184). Là encore en accord avec la littérature, les sujets les plus symptomatiques à la PANSS, et plus particulièrement aux échelles symptômes positifs et de psychopathologie générale sont les plus agressifs (36,143,147,151,164,180,182,194,203,204). En effet, l'item hostilité de l'échelle symptômes positifs ainsi que les items tension, manque de coopération et mauvais contrôle pulsionnel de l'échelle de psychopathologie générale peuvent expliquer cette association. En analyse univariée, nous retrouvons une agressivité élevée chez les patients ayant des symptômes négatifs les plus prononcés, ce qui semble en accord avec certaines données de la littérature (163,164,169,215). De la même manière, les sujets ayant un début du trouble précoce sont les plus agressifs (187).

Contrairement aux données de la littérature, nous ne retrouvons pas d'augmentation de l'agressivité chez les sujets ayant un plus faible insight et une mauvaise observance au traitement médicamenteux (15,29,147,150,172,234,236–238). Ceci pourrait être expliqué par le bon insight et l'observance élevée de nos patients. De la même manière, nous ne retrouvons

pas d'augmentation de l'agressivité chez les sujets ayant eu une longue durée de psychose non traitée, ni une longue évolution du trouble, mais, là encore, nos patients avaient de faibles durées de psychose non traitée et d'évolution de la maladie (165,185,187).

L'akathisie est corrélée à une augmentation du score de l'agressivité, en accord avec la littérature, mais sans que ce résultat se maintienne en analyse multivariée (242,243).

Les sujets addicts présentent une augmentation des scores d'agressivité et principalement de l'agressivité physique, en accord avec les données de la littérature (29,152,161,177,193,198,210,253). Cependant, ce résultat ne se maintient pas une fois ajusté sur les données sociodémographiques et cliniques, possiblement en lien avec le faible nombre de sujets consommateurs au moment de l'analyse.

Inversement aux données de la littérature, nous retrouvons une augmentation de l'agressivité chez les sujets ayant présenté un épisode dépressif majeur (194,219,235,254).

D'un point de vue thérapeutique, nous ne retrouvons pas de lien entre les traitements par clozapine ou olanzapine et le score d'agressivité, contrairement aux données de la littérature (10,29,45,137,170,171,178,223,305,317,323,324). Ceci pourrait être dû à nos petits échantillons de patients recevant de l'olanzapine (n=62) et de la clozapine (n=54), ou encore à la dose reçue ou bien même à la durée de traitement, qui sont des données que nous n'avons pas. En effet, il se peut que si les groupes de patients recevant de la clozapine et l'olanzapine ne montrent pas des scores d'agressivité plus bas, contrairement aux données de la littérature, ce soit à cause de doses insuffisantes ou encore de durée de traitement trop courtes. D'une manière plus générale, le fait de ne pas avoir de critère de durée ne nous permet pas de statuer sur la durée de maintien de l'association entre traitement par SGA et diminution du score à la BPAQ, ni sur la dose optimale.

Un traitement sous forme retard n'est pas associé à une diminution des scores d'agressivité, inversement aux données de la littérature, ce qui pourrait être expliqué par notre faible échantillon de sujets recevant un traitement retard (12,7%) (319).

Nous retrouvons que les sujets recevant une benzodiazépine en adjuvant présentent des scores d'agressivité plus élevés, ce qui semble là aussi en accord avec la littérature (254,291). Nous pouvons penser que les sujets les plus agressifs reçoivent plus fréquemment une benzodiazépine, ou encore que les sujets présentant un niveau d'akathisie plus important, et donc ayant des scores d'agressivité plus élevés, reçoivent eux aussi préférentiellement une benzodiazépine. Nous pouvons tout de même en déduire que les benzodiazépines ne sont pas

recommandées dans le traitement de l'agressivité au long cours chez les patients schizophrènes, ce qui en accord avec les données de la littérature.

L'absence d'effets des antidépresseurs ou des anticonvulsivants contraste avec les données de la littérature qui retrouvent un effet de ces thérapeutiques dans la prévention des passages à l'acte agressif (29,147,209,235,287,288,297–300).

Enfin, nous retrouvons que les sujets traités par SGA ont des scores d'agressivité plus faibles que ceux recevant un FGA. Ceci est en accord avec les données de la littérature (Cf Tableau 1 – Annexe 1). Cependant, la méthodologie de cette étude ne permet pas de statuer sur une causalité : en effet, nous ne pouvons exclure la possibilité que les sujets les moins agressifs reçoivent préférentiellement un SGA, et non que les SGA jouent un rôle dans la diminution de l'agressivité. De la même manière, il est licite de penser que les sujets les plus agressifs étant les plus difficiles à traiter, ceux-ci reçoivent préférentiellement des associations de psychotropes.

5.2 Limites

Notre étude présente plusieurs biais possibles.

Comme nous l'avons vu, notre population est spécifique des centres experts, ce qui en fait un biais de sélection important et limite la validité externe de cette étude.

L'échantillon se limite à 331 patients, même si cela reste une population conséquente, elle est inférieure à la majorité des études réalisées jusqu'à présent. En effet, notre revue de la littérature retrouve que les études portant sur antipsychotiques et agressivité chez les sujets schizophrènes incluent une moyenne de 480 sujets. Cependant, sur les 19 études recensées, seules 6 incluent plus de 331 patients (Cf Tableau 1 – Annexe 1).

En termes de validité interne, il existe un probable biais d'information. En effet, l'agressivité est mesurée à l'aide d'un auto-questionnaire, ce qui en fait une méthode subjective de mesure. De plus, cette échelle de mesure est continue, sans cut-off et ne permet pas de différencier des sujets agressifs et des sujets non-agressifs. Cependant, cette échelle étant utilisée chez tous les sujets, il s'agit d'une erreur non différentielle.

Enfin, malgré l'inclusion de nombreux facteurs de confusion dans notre analyse multivariée, nous ne pouvons exclure la présence d'autres biais de confusion, comme la présence de traits de la personnalité antisociale.

De plus, il existe une nette différence d'effectif entre les groupes, avec seulement 43 patients recevant un FGA contre 288 dans le groupe SGA. Cela entraine un manque de puissance et limite la généralisation de ces résultats dans le groupe FGA. Cependant, ce déséquilibre est représentatif des prescriptions actuelles.

Encore une fois, le design transversal de notre étude limite la puissance de celle-ci. En effet, aucune causalité d'effet ne peut être interprétée. Il semble que les SGA soient associés à des scores d'agressivité plus faibles, ce qui pourrait amener à conclure qu'ils sont efficaces dans la prévention des passages à l'acte agressif. Il est aussi possible que les sujets présentant des scores d'agressivité élevés reçoivent préférentiellement un FGA. Ceci est limité par le fait que notre population est composée de patients stabilisés, à distance de l'instauration thérapeutique. De plus, la prescription de SGA n'était pas associée à une plus courte durée d'hospitalisation, ni à une moindre prescription de benzodiazépines, et il n'existait pas de différence en terme de rémission entre les deux groupes. Cependant, les SGA étaient négativement corrélés au nombre d'hospitalisations ($p = 0,007$), à la durée de la maladie ($p = 0,01$), au score total à la PANSS ($p = 0,003$), à une forme modérée à sévère de la maladie ($p = 0,02$), ainsi qu'à une co-prescription d'un antipsychotique sédatif ($p = 0,008$), ce qui irait dans le sens d'une prescription préférentielle de FGA aux sujets les plus symptomatiques, et donc potentiellement les plus violents. Là encore, le faible effectif du groupe FGA limite une quelconque interprétation, mais nous ne pouvons donc pas exclure totalement l'idée que les patients traités par FGA sont plus agressifs lors de l'instauration du traitement.

Ainsi, une causalité ne pourra être affirmée qu'à partir d'études prospectives, contrôlées, randomisées.

Notre étude ne permet pas non plus de statuer sur des doses ou des durées de traitement optimales.

Cependant, cette étude a pour principal intérêt de porter sur un échantillon homogène de patients, en termes de diagnostics standardisés et de diagnostics associés effectués à l'aide d'entretiens semi-structurés. De plus, nous avons collecté un grand nombre de variables potentiellement facteurs de confusion, prises en compte dans l'analyse multivariée.

5.3 Perspectives

Nos résultats doivent être confirmés par des études prospectives, permettant de juger d'une causalité de l'effet ainsi que des doses et des durées de traitement efficaces. Ces études devront par ailleurs inclure un plus grand nombre de sujets présentant un diagnostic de schizophrénie réalisé à partir d'entretiens standardisés, utilisés également pour les possibles comorbidités. Les facteurs de confusion relevés par la littérature devront là aussi être pris en compte.

Deux revues de la littérature se sont intéressées aux qualités méthodologiques des études portant sur l'efficacité des antipsychotiques dans la réduction de l'agressivité des patients schizophrènes.

Volavka *et al*. en 1999 (232) rapportent que la majorité de ces études présentent de nombreuses limites méthodologiques : sujets peu agressifs, différentes définitions de l'agressivité et hétérogénéité des méthodes de mesures de celle-ci.

Ces études présentent des biais de sélections importants, les sujets les plus agressifs ne donnant pas leur consentement pour participer à ce type d'étude. La majorité n'utilise pas de bras placebo, devant un problème légal et éthique. Les durées de suivi sont largement hétérogènes, et dépassent rarement plusieurs semaines, ce qui ne permet pas de juger du maintien de l'efficacité des SGA dans la diminution de l'agressivité des patients schizophrènes.

La majorité de ces études ne nous permet pas de statuer sur la spécificité de l'effet anti agressif des SGA, ne le différenciant pas de leur action sédative et antipsychotique. Enfin, de nombreux facteurs de confusion ne sont pas pris en compte : les addictions, la symptomatologie positive, les traits de personnalité antisociale, la présence de co-prescriptions (ayant un effet anti-agressif propre ou bien modifiant la pharmacocinétique des antipsychotiques).

De la même manière, Steinert et Hamann en 2012 (351) réalisent une revue de la littérature relevant les biais de validité externe des études portant sur l'agressivité des sujets schizophrènes. Les principaux biais retrouvés étaient l'absence de diagnostic homogène de schizophrénie dans les critères d'inclusion, un biais de sélection au vu du probable refus de consentement des sujets les plus agressifs et des tailles d'échantillon faible (en moyenne 93,2

patients). Ainsi, ils réalisent des recommandations pour les études à venir : il devra s'agir d'une étude prospective contenant :

- Une définition claire de l'agressivité par une échelle d'hétéro-évaluation avec un cut-off
- Un nombre de sujet inclus conséquent
- Le nombre et les caractéristiques des patients inclus et exclus, ainsi qu'une comparaison de ces deux groupes
- Le nombre et les caractéristiques des perdus de vue et leur comparaison aux sujets finissant l'étude
- Une analyse en intention de traiter

En effet, des études complémentaires sont nécessaires afin d'évaluer plus finement l'efficacité des différents antipsychotiques sur l'agressivité des sujets schizophrènes. Comme le recommandent Steinert *et al.* (351), il s'agirait d'études contrôlées, randomisées, incluant un nombre conséquent de patients avec peu de perdus de vue et avec une analyse en intention de traiter.

Afin d'évaluer plus finement le niveau d'agressivité de ces patients, un hétéro-questionnaire permettrait de limiter les biais d'informations. En effet, les auto-questionnaires entrainent un biais d'information, qui pourrait cependant être limité par l'utilisation d'échelles de « mensonges ». Des auto-questionnaires associés à une hétéro-évaluation pourraient permettre une évaluation plus globale de cette agressivité. De plus, il serait intéressant d'utiliser des échelles comportant une notion de seuil (cut-off) définissants des sujets agressifs et des sujets considérés comme non-agressifs.

6 Conclusion

Notre étude retrouve bien une association entre prescription de SGA et score plus bas d'agressivité, à la BPAQ totale ainsi qu'aux sous-échelles en analyse uni et multivariée.

Même si, en analyse univariée, de nombreux facteurs sont associés à une augmentation du score d'agressivité (sexe masculin, âge jeune et début précoce de la maladie, bas niveau socio-économique, akathisie, symptomatologie importante, antécédent d'épisode dépressif majeur, comorbidité addictive, prescription d'antidépresseurs ou de benzodiazépines) ; seul un âge jeune, le sexe masculin, un bas niveau socio-économique, un score élevé à l'échelle de psychopathologie générale à la PANSS ainsi que la prescription de benzodiazépines sont associés à une augmentation du score d'agressivité en analyse multivariée.

L'observance, l'insight, la durée de psychose non traitée, la prescription de thymorégulateur, de correcteur dopaminergique, d'anti-dopaminergique fort ou encore de chaque SGA n'étaient pas associés à une modification du niveau d'agressivité auto-mesurée.

Des études prospectives restent nécessaires afin de vérifier que la prescription de SGA diminue le score d'agressivité, de juger de la spécificité de cet effet, ainsi que d'évaluer les doses et les durées de traitement nécessaires à visée anti-agressive.

Troisième partie : Discussion

1 Introduction

Notre revue de la littérature ainsi que notre étude transversale tendent à démontrer une supériorité des antipsychotiques de seconde génération dans la prévention de l'agressivité chez les sujets atteints de schizophrénie.

Cependant, certaines questions restent en suspens :

Premièrement, si l'agressivité des sujets schizophrènes semble supérieure à son incidence en population générale, majoritairement médiée par les addictions et les symptômes positifs non traités chez ces patients, d'autres facteurs semblent associés à une augmentation de l'agressivité. En effet, les études retrouvent une association entre augmentation de l'agressivité et faible insight, faible observance, faible soutien social, faible empathie ou encore forte alexithymie. Ainsi, nous discuterons du lien de causalité qui pourrait exister entre ces différents facteurs et l'agressivité.

Deuxièmement, si les antipsychotiques de seconde génération diminuent le degré d'agressivité des patients schizophrènes, il nous a paru intéressant de discuter du mécanisme d'action de ceux-ci. S'agit-il d'une augmentation de la sédation ? Ou encore d'une plus grande efficacité sur les symptômes généraux de la schizophrénie ? Ou d'une diminution d'autres facteurs de confusion augmentant l'agressivité des sujets schizophrènes ? Ou peut-on parler d'une efficacité anti-agressive spécifique ? Et s'il s'agit d'une efficacité anti-agressive spécifique, comment peut-on l'expliquer ?

Enfin, nous tenterons d'établir des recommandations utilisables chez les patients schizophrènes les plus violents, en termes de molécule, de dose, de durée et enfin de possible association médicamenteuse.

2 Quels liens de causalité ?

2.1 Agressivité et insight

Notre revue de la littérature a retrouvé que les sujets schizophrènes les plus agressifs ont un niveau d'insight plus faible que ceux n'étant pas agressifs (189). Cependant, peu d'études permettent de statuer sur un sens d'association.

Krakowski *et al.,* en 2012, retrouvent que les sujets présentant un faible insight envers leur hostilité et leurs symptômes psychotiques à thématique persécutive sont aussi ceux ayant un déni important en cas de violence. Ce déni pourrait être un facteur de risque de récidive de passage à l'acte hétéro-agressif (238). Ceci est confirmé par une étude de 2004 retrouvant que ce ne sont pas les sujets agressifs qui présentent le plus faible insight, mais seulement ceux qui récidivent (165).

Ainsi, il est possible que les sujets ayant un faible insight soient les plus agressifs, ceci pouvant être médié par des bases neurobiologiques ou par des biais cognitifs. En effet, une étude de 2004 retrouve que les sujets ayant le plus faible insight en fin d'hospitalisation sont ceux qui présentent le plus de passages à l'acte violents au décours de celle-ci (172). Une seconde étude montre même qu'un faible insight est associé à la violence au décours de l'hospitalisation et non à celle survenant avant celle-ci (150), ce qui est confirmé par une troisième étude prospective (164).

L'association entre manque d'insight et agressivité pourrait être expliquée par une adhésion importante aux croyances délirantes mais aussi par une diminution de la perception de la nécessité du traitement (164,237). En effet, les sujets ayant le moins bon insight sont aussi ceux ayant une plus faible observance, ce qui pourrait être un biais de confusion expliquant le lien entre faible insight et agressivité (352). Cependant, une étude de 2007 retrouve que l'insight et l'observance sont associés de manière indépendante à l'agressivité (353).

Nous pourrions aussi émettre l'hypothèse selon laquelle ce seraient plutôt les sujets les plus agressifs qui développent un plus faible insight. En effet, les sujets agressifs sont stigmatisés, présentent un isolement social plus important, sont plus symptomatiques, plus addicts et présentent plus de traits de la personnalité antisociale, et tout cela pourrait diminuer

leur niveau d'insight (143). Certaines anomalies des circuits neuronaux impliqués dans l'agressivité semblent être également retrouvés chez les sujets schizophrènes présentant un faible insight (anomalies du gyrus hippocampique et du cortex cingulaire antérieur) (354).

Le plus probable reste cependant que le faible insight soit un facteur de risque d'agressivité, qui pourrait aussi être aggravé par une augmentation de celle-ci. Ainsi, les thérapies cognitivo-comportementales centrées sur l'insight ont montré une efficacité dans la prévention de l'agressivité des sujets schizophrènes (150,164).

2.2 Agressivité et observance

Notre revue de la littérature retrouve une association entre mauvaise observance aux traitements médicamenteux et aux psychothérapies, et augmentation de l'agressivité des sujets schizophrènes (163,189,196,234).

Les études tendent vers un lien de causalité unilatéral, une mauvaise observance prédisant les passages à l'acte agressif. En effet, une étude randomisée retrouve une survenue plus importante de passages à l'acte agressif chez les sujets ayant une faible observance à l'entrée dans l'étude (191). Cependant, ceci n'était pas retrouvé pour ceux ayant un antécédent de trouble des conduites dans l'enfance. Ce résultat laisse à penser que l'observance est un facteur de risque d'agressivité chez certains sujets schizophrènes, mais ne le serait pas chez ceux présentant des traits de personnalité psychopathique (191). La valeur prédictive de la mauvaise observance est confirmée par d'autres études (164,183,236,355). Cependant, une méta-analyse de 2015 portant sur 1154 patients retrouve bien une association significative entre adhésion aux soins et abus de substance ($p=0,0003$), hauts niveaux d'hostilité ($p=0,0002$) et défaut d'insight ($p<0,0001$) après appariement sur ces différentes dimensions, mais aussi qu'une forte hostilité à l'inclusion prédisait une mauvaise observance à 6 et 12 mois de suivi (233).

Comme nous l'avons vu précédemment, cette association pourrait en partie être expliquée par un faible insight entrainant une mauvaise observance, (353) mais aussi par une augmentation des symptômes psychotiques (356). Cependant, nous ne pouvons pas exclure totalement l'hypothèse que comme l'insight, l'observance serait secondairement moins bonne chez les sujets agressifs, ce qui semble confirmée par la méta-analyse de 2015. En effet, comme pour l'insight, les sujets les plus agressifs présentent plus de troubles des fonctions

exécutives, un plus grand isolement social, une plus grande stigmatisation avec un soutien familial de moins bonne qualité, plus d'addictions, plus de symptômes psychotiques, et tout ceci pourrait entrainer une diminution de l'observance (143).

Là encore, les thérapies cognitivo-comportementales, travaillant sur l'insight et l'éducation thérapeutique, permettant une amélioration de l'observance, ont montré une efficacité dans la prévention de l'agressivité chez les sujets schizophrènes (357).

2.3 Agressivité et soutien social

Les données autour du lien entre soutien social et agressivité des sujets schizophrènes sont controversées. En effet, Swanson *et al.* notent que les sujets vivant en famille sont plus violents (191). Cette association est retrouvée dans d'autres études dont une qui retrouve que la dépendance financière au sein du foyer est un des principaux facteurs de risque expliquant cette association (358).

Cependant, une autre étude retrouve que l'isolement social est un facteur de risque d'agressivité (196). Seulement, ce lien peut être bidirectionnel car l'agressivité de ces sujets est très probablement un facteur d'isolement. En effet, les sujets agressifs présentent un défaut de théorie de l'esprit plus important et une cognition sociale défaillante, pouvant entrainer un isolement social (359). De plus, l'isolement est aussi un facteur de risque de mauvaise observance et d'addiction qui sont eux aussi partiellement en cause dans l'agressivité (356).

D'un point de vue cérébral, il semble que les sujets isolés présentent des dysfonctionnements des circuits de régulation émotionnelle, incluant le cortex cingulaire antérieur, l'amygdale et l'hippocampe, jouant un rôle dans l'agressivité des sujets schizophrènes (359–362). En effet, il semblerait qu'en cas d'anomalie de la cognition sociale, entrainant un isolement, il existe un défaut d'activité du cortex orbito-frontal, empêchant l'inhibition de l'amygdale, identique à ce qui avait été retrouvé chez les sujets schizophrènes agressifs (363).

Ainsi, il semble que l'agressivité et l'isolement social des sujets schizophrènes partagent des mécanismes neurobiologiques communs. Cependant, la causalité semble bien bidirectionnelle, l'agressivité entrainant un isolement social qui lui-même pourrait augmenter le degré d'agressivité des sujets schizophrènes.

De fait, les prises en charge thérapeutiques doivent permettre de protéger les liens sociaux existants, voire même en permettre la création de nouveaux.

2.4 Agressivité et empathie

Un défaut d'empathie semble être en cause dans l'augmentation de l'agressivité des sujets schizophrènes (228). L'empathie nécessite de pouvoir reconnaitre puis exprimer des émotions et d'être capable de théorie de l'esprit. Un défaut d'un de ces trois critères est un facteur de risque de mauvaise interprétation des comportements d'autrui, pouvant entrainer une réponse agressive inappropriée (364,365).

Une causalité directe est possible mais il est à noter qu'une faible empathie est aussi un facteur de risque d'isolement social, d'addiction, et est un des traits de la personnalité antisociale, qui sont des facteurs de risque d'agressivité.

Une causalité inverse est aussi possible puisque l'agressivité et la stigmatisation sociale qui en résulte, pourraient augmenter ce défaut d'empathie.

2.5 Agressivité et émotions

La littérature retrouve qu'il existe des anomalies dans la reconnaissance et l'expression des émotions chez les sujets schizophrènes.

De nombreuses études se sont penchées sur la reconnaissance des émotions dans la schizophrénie. En effet, il semble que la dopamine des circuits méso-cortico-limbiques soit aussi en cause dans l'encodage et l'expression des émotions (366). Cependant, Reske *et al*. ne retrouvent pas de différence dans la discrimination des émotions chez les sujets schizophrènes, mais plus de difficultés dans la reconnaissance des émotions joyeuses chez ces patients, en lien avec une hypo-activation du cortex cingulaire antérieur et du cortex orbito-frontal, mais aussi avec des anomalies des structures limbiques (361,362,367). D'autres études ne retrouvent pas de différence dans la reconnaissance des émotions joyeuses, mais seulement dans la reconnaissance de la peur, en lien avec un défaut d'activation des gyrus frontaux (368). Au niveau cérébral, Phillips *et al.* caractérisent deux systèmes : le système ventral, en cause dans l'identification des émotions (amygdale, insula, striatum ventral, gyrus cingulaire antérieur ventral et cortex préfrontal d'une manière plus générale) et le système

dorsal, responsable de la régulation de ces émotions (hippocampe, gyrus cingulaire antérieur dorsal et cortex préfrontal) (369).

Ainsi, une étude de 2003 retrouve que le niveau de violence des sujets schizophrènes est associée à un défaut de reconnaissance émotionnelle ($p = 0,005$) (228). Ce résultat est conforté par d'autres études ne retrouvant pas forcément une moins bonne reconnaissance des émotions chez les schizophrènes violents, mais des difficultés importantes dans la discrimination des différentes émotions d'autrui et principalement des émotions non neutres (joyeuses ou tristes), ainsi qu'une hyperréactivité à ces émotions (370–372). De plus, de nombreuses études retrouvent un biais de reconnaissance émotionnelle : en effet, les sujets agressifs auraient plus tendance à évaluer comme « colère » les émotions neutres, surtout chez les hommes puisque les femmes auraient, elles, plus tendance à les évaluer comme tristes (373).

De plus, les circuits cérébraux mis en cause dans l'agressivité des sujets schizophrènes semblent corresponde aux même circuits que ceux jouant un rôle dans la reconnaissance et la gestion des émotions (stimulation aberrante du cortex préfrontal et de l'amygdale) (362,366,371,374–378).

Ainsi, une mauvaise reconnaissance de ses propres émotions pourrait être en cause dans les passages à l'acte agressifs, les sujets réagissant alors de manière violente à un sentiment de peur ou de tristesse, devant leurs difficultés à les verbaliser. Un défaut dans la reconnaissance des émotions d'autrui peut aussi être la cause de réactions agressives : les sujets ayant de mauvaises interprétations de celles-ci, entrainant des réactions agressives inadaptées en lien avec l'impression que l'on se moque de lui, ou que celui qui lui fait face est en colère contre lui par exemple (379).

Cependant, il est aussi possible que les sujets agressifs aient plus de difficultés dans la reconnaissance de leurs émotions, en lien avec des anomalies cérébrales par exemple, ou avec des troubles cognitifs plus importants.

Les sujets schizophrènes sont aussi considérés comme étant plus alexithymiques que les sujets sains (380). Ce défaut d'expression émotionnelle, en partie en lien avec les difficultés de reconnaissance émotionnelle, pourrait lui aussi entrainer des réactions agressives inadaptées à la situation. Cependant, l'alexithymie est aussi une des causes d'isolement social, des conduites addictives, d'un manque d'empathie et fait partie des traits

de la personnalité antisociale, qui sont là encore des facteurs de risques d'agressivité (364,381).

Au niveau thérapeutique, les études retrouvent moins de difficultés dans la reconnaissance émotionnelle chez les sujets traités par antipsychotiques de seconde génération par rapport à ceux recevant un antipsychotique de première génération, ce qui pourrait expliquer partiellement la supériorité des antipsychotiques de seconde génération dans la prise en charge de l'agressivité des sujets schizophrènes (382–384). Cependant, d'autres études viennent contredire ces résultats (385–388).

En résumé, les liens de causalité entre ces différents facteurs et l'agressivité des sujets schizophrènes semblent multiples, comme le résume un schéma réalisé par Volavka *et al* (143).

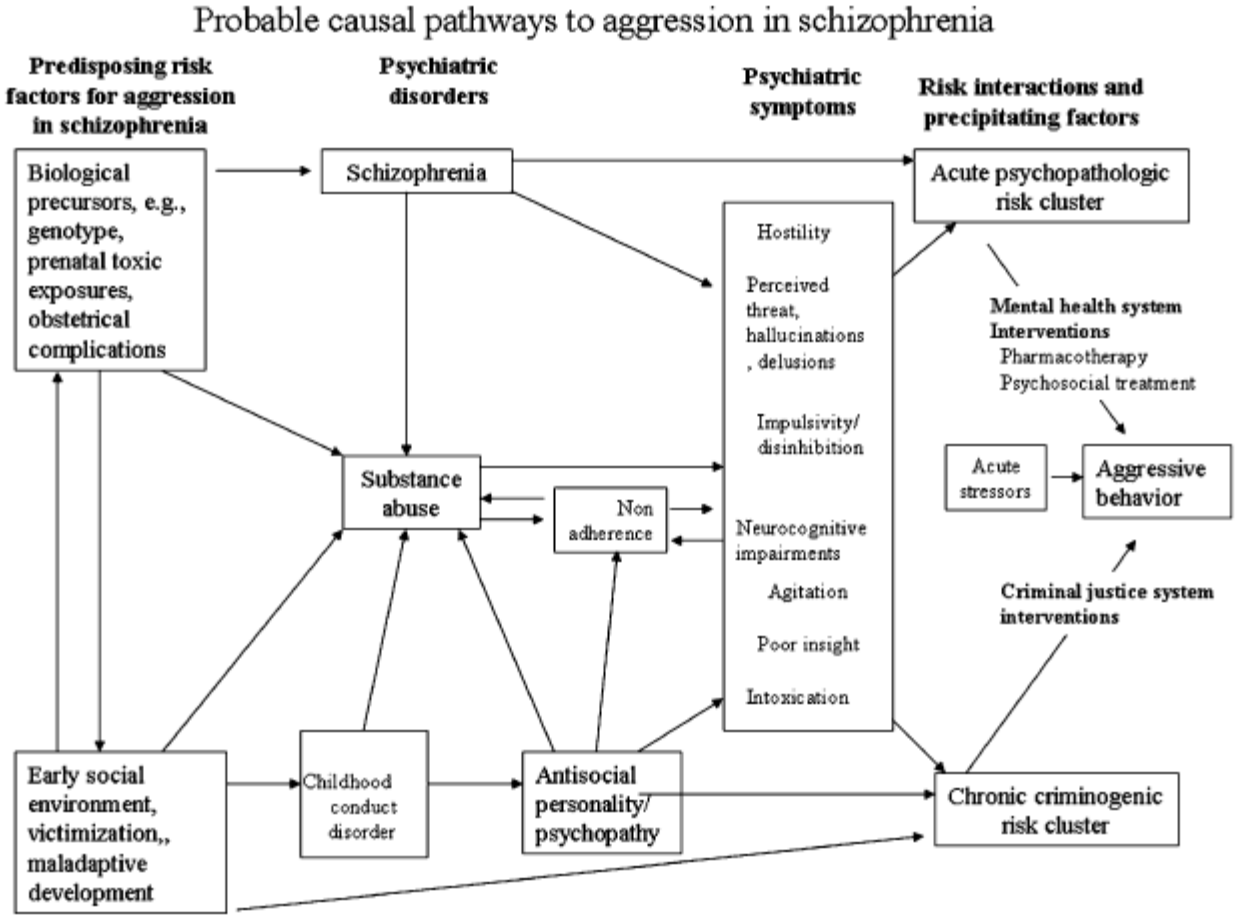

Fig. 1. Probable causal pathways to aggression in schizophrenia. Adapted, with permission, from Figure 12.3 In: Volavka J, Swanson JW, Citrome L. Managing violence and aggression in schizophrenia. In: Lieberman JA, Murray RM, eds. *Comprehensive Care of Schizophrenia: A Textbook of Clinical Management*. 2nd ed.. New York, NY: Oxford University Press; 2011

3 Mécanismes d'efficacité anti-agressive des antipsychotiques de seconde génération

Si les études retrouvent que les antipsychotiques de seconde génération sont associés à une diminution du niveau d'agressivité chez les sujets schizophrènes, seules les études prospectives, randomisées et contrôlées permettent de statuer sur un lien de causalité. En effet, les études prospectives et en cross over ne permettent pas d'éliminer un biais de sélection, avec des patients les moins agressifs recevant un antipsychotique de seconde génération. De multiples études contrôlées randomisées nous ont donc permis de penser qu'il s'agit bien d'une efficacité anti-agressive des antipsychotiques de seconde génération. Cependant, ces études ne nous permettent pas de statuer sur le mécanisme d'efficacité anti-agressif de ces antipsychotiques. En effet, les études comparatives d'efficacité des différents antipsychotiques (CATIE : clinical antipsychotic trial of intervention effectiveness, SOHO : schizophrenia outpatients health outcomes, CUtLASS : cost utility of the latest antipsychotic drugs in schizophrenia study) (389) retrouvent une supériorité des antipsychotiques de seconde génération par rapport aux antipsychotiques de première génération dans de nombreuses dimensions, et ces différentes dimensions peuvent avoir un effet sur l'agressivité.

3.1 Efficacité sédative

Un des premiers effets, un des plus rapides après administration des antipsychotiques, est leur effet sédatif. Cependant, les antipsychotiques de première génération sont réputés plus sédatifs que les antipsychotiques de seconde génération. En pratique, ils sont le plus souvent utilisés à visée sédative, dans les états d'agitation par exemple.

Malgré cette pratique actuelle, des études s'intéressent à une possible efficacité des antipsychotiques de seconde génération dans la sédation rapide de ces états d'agitation.

Une étude de 2003, comparant l'efficacité de la quétiapine à celle de l'halopéridol chez 257 sujets schizophrènes en état d'agitation dans le cadre d'une décompensation aigue, retrouve une efficacité supérieure de la quétiapine dans la prise en charge des états d'agitation des patients schizophrènes (390).

Une revue de la littérature menée en 2011 cherchant à comparer l'efficacité des antipsychotiques de première et de seconde génération dans la sédation des états d'agitation,

ne retrouve pas de différence d'efficacité, en terme de rapidité ou de puissance, entre ces deux types de molécule (391). Ces résultats sont concordant à ceux d'une deuxième revue de la littérature réalisée en 2013 comparant l'efficacité de trois antipsychotiques de seconde génération (olanzapine, ziprasidone, aripiprazole) à un antipsychotique de première génération (halopéridol) en intramusculaire dans l'agitation des sujets schizophrènes, ne retrouvant pas non plus de différence d'efficacité entre ces deux groupes. (392)

Bien que certaines études retrouvent une supériorité de l'olanzapine, en terme de sédation de l'agitation, par rapport à l'halopéridol (393–395), la majorité des études contrôlées randomisées comparant l'efficacité de divers antipsychotiques de seconde génération (olanzapine 10 mg/j, rispéridone 2-6 mg/j , quétiapine) à l'halopéridol 5-15 mg/j, en intramusculaire dans la prise en charge de l'agitation des sujets schizophrènes, ne retrouvent pas de différence d'efficacité de 2 heures à 5 jours après l'injection entre ces deux types de molécule. (396–400)

Ainsi, les antipsychotiques de seconde génération semblent avoir un effet sédatif identique aux antipsychotiques de première génération, et cet effet ne permet donc pas d'expliquer leur supériorité d'efficacité anti-agressive.

3.2 Efficacité sur les symptômes généraux

L'action anti-agressive des antipsychotiques de seconde génération pourrait être expliquée par une efficacité supérieure aux antipsychotiques de première génération dans la prise en charge des symptômes psychotiques des patients.

Notre revue de la littérature retrouve que les antipsychotiques les plus efficaces sur l'agressivité sont la clozapine et l'olanzapine. Cependant, l'étude CATIE retrouve que la clozapine et l'olanzapine sont aussi les antipsychotiques les plus efficaces sur les symptômes psychotiques mesurés par la PANSS, que ce soit pour le score total ou pour ses trois sous-échelles. L'étude SOHO retrouve elle aussi une supériorité de l'olanzapine (389)

Parmi les études comparant l'efficacité des antipsychotiques dans la prise en charge de l'agressivité des sujets schizophrènes, une étude en cross over de 2008 retrouve bien une diminution de l'agressivité mesurée via l'item hostilité à la PANSS après un passage d'un antipsychotique de première génération vers de la rispéridone ou de l'olanzapine, mais tous les items de la PANSS étaient diminués après traitement par rispéridone et olanzapine (310)

De la même manière, une étude contrôlée randomisée mesurant le score à l'item hostilité de la BPRS après 8 semaines de traitement par rispéridone ou perphénazine retrouve une diminution de cet item de manière plus importante dans le groupe rispéridone, mais là encore tous les items de la PANSS étaient plus faibles dans le groupe rispéridone (339).

Cependant, même si l'efficacité antipsychotique semble expliquer en partie l'action anti-agressive des antipsychotiques, elle ne permet pas de l'expliquer à elle seule. En effet, de nombreuses études contrôlées randomisées, comparant l'efficacité anti-agressive de la rispéridone versus l'halopéridol, retrouvent un score significativement plus faible dans le groupe rispéridone même après ajustement sur le score total à la PANSS (31,308). Des résultats similaires sont retrouvés pour la clozapine (312).

Ainsi, l'efficacité antipsychotique supérieure de certains antipsychotiques de seconde génération (olanzapine, clozapine, rispéridone) comparativement aux antipsychotiques de première génération, ne semble pas expliquer à elle seule leur supériorité d'efficacité anti-agressive.

3.3 Autres mécanismes d'efficacité

D'autres mécanismes pourraient expliquer cette supériorité anti-agressive de certains antipsychotiques de seconde génération.

En effet, l'olanzapine présente une efficacité sur différentes dimensions. Elle a montée une efficacité dans l'amélioration des fonctions cognitives supérieures et sur l'observance, qui sont des facteurs associés à une diminution de l'agressivité (318,319). La clozapine a elle aussi montré une efficacité sur l'optimisation de l'observance des patients schizophrènes (14,56,77,143,315,319).

Un autre mécanisme d'efficacité pourrait être la diminution des effets secondaires extrapyramidaux sous antipsychotiques de seconde génération. En effet, une étude contrôlée randomisée comparant l'olanzapine à la chlorpromazine associée à la benztropine ne retrouve pas de différence d'efficacité entre les deux groupes, potentiellement expliqué par l'adjonction de la benztropine à la chlorpromazine, diminuant ses effets secondaires extrapyramidaux (306).

De plus, les études CATIE et SOHO retrouvent bien une diminution des effets secondaires extrapyramidaux et une meilleure observance pour les antipsychotiques de

seconde génération et en premier lieu la clozapine et l'olanzapine, comparativement aux antipsychotiques de première génération (389).

Cependant, l'amélioration de l'observance ne semble pas pouvoir expliquer pleinement cette efficacité anti-agressive. L'étude de Swanson *et al.* en 2004 retrouve une diminution des comportements violents dans le groupe recevant un antipsychotique de seconde génération (clozapine, olanzapine ou risperidone) comparativement plus importante au groupe recevant un antipsychotique de première génération, même après appariement sur le niveau d'observance (170). De plus, une amélioration de la qualité de vie ne semble pas pouvoir expliquer la supériorité d'effet anti-agressif des antipsychotiques de seconde génération puisque l'étude CUtLASS ne retrouve pas une meilleure qualité de vie chez les patients recevant un antipsychotique de seconde génération par rapport à ceux recevant un antipsychotique de première génération (389).

Ainsi, si l'amélioration de la tolérance et de l'observance peuvent expliquer en partie l'efficacité anti-agressive des antipsychotiques de seconde génération, elles ne peuvent pas en être les seuls mécanismes.

3.4 Efficacité spécifique

L'efficacité sédative et antipsychotique, l'amélioration de la compliance et de la tolérance, expliquent en partie l'efficacité anti-agressive des antipsychotiques de seconde génération. Cependant, ceux-ci semblent aussi posséder une efficacité anti-agressive « spécifique ». Nous entendons par spécifique qu'elle ne peut pas être expliquée par d'autres facteurs de confusion, c'est-à-dire qu'il existe une efficacité directe de ces molécules sur l'agressivité des sujets schizophrènes.

Plusieurs études retrouvent une efficacité spécifique de la rispéridone sur la dimension agressive des sujets schizophrènes (5,10).

Même si l'étude CATIE (191), comparant le nombre de passages à l'acte agressif chez des sujets recevant de l'olanzapine, de la rispéridone, de la quétiapine, de la ziprasidone et de la perphénazine, ne retrouve pas de différence d'éfficacité une fois ajustée sur la symptomatologie psychotique, les addictions, l'insight et l'observance, d'autres études retrouvent, elles, un effet spécifique de certaines molécules et en premier lieu la clozapine.

Ainsi, une revue de la littérature réalisée en 2012 retrouve que la clozapine aurait une efficacité anti-agressive spécifique dans la schizophrénie, indépendamment de ses effets antipsychotiques et sédatifs. Il s'agit bien d'un effet plus lent et plus constant que l'effet sédatif, et qui, bien que diminué, se maintient une fois ajusté sur la symptomatologie psychotique, les addictions, l'observance et les effets secondaires extrapyramidaux. Ainsi, un autre mécanisme semble en cause, et celui-ci semble pouvoir s'étendre aux autres pathologies psychiatriques que sont le trouble de la personnalité borderline, l'état de stress post-traumatique et les troubles envahissant du développement. Il pourrait s'agir d'une diminution de l'impulsivité, une amélioration des déficits cognitifs, ou encore être du au profil pharmacologique de cette molécule (329). Ces résultats sont repris et confortés par une revue de la littérature plus récente (401).

3.5 Profil pharmacologique

Ainsi, l'efficacité anti-agressive des antipsychotiques de seconde génération pourrait être expliquée par leur profil pharmacologique.

Pour rappel, les antipsychotiques de seconde génération sont définis par différents profils pharmacologiques venant réguler l'antagonisme D2 : antagonisme partiel D2, antagonisme 5HT2A, agonisme partiel 5HT1A (345). De plus, notre revue de la littérature avait retrouvé que les agonistes 5HT2A et 5HT2C augmentaient le degré d'agressivité en diminuant la transmission sérotoninergique et dopaminergique.

Ainsi, les antipsychotiques de seconde génération seraient plus anti-agressifs du fait de leur antagonisme 5HT2A qui augmente la transmission sérotoninergique et donc la connexion entre le cortex préfrontal et les structures limbiques, régule la transmission dopaminergique, diminue les effets secondaires extrapyramidaux et améliore l'observance.

La rispéridone est l'antipsychotique de seconde génération présentant le profil pharmacologique le plus simple. Il présente des antagonismes D2 et 5HT2A, mais pourrait fonctionner comme un antipsychotique de première génération à forte dose. Par ailleurs, il se comporte comme un antagonisme adrénegique α1, α2 et 5HT7. Son efficacité anti-agressive semble donc principalement expliquée par son antagonisme 5HT2A (345).

L'olanzapine semble présenter une efficacité anti-agressive supérieure à la rispéridone. Elle présente aussi des antagonismes D2 et 5HT2A mais son profil pharmacologique est bien

plus complexe (antagonisme cholinergique, antagonisme D1, D3, D4, 5HT3, 5HT6). Elle est moins sédative que la clozapine, mais le reste de par ses antagonismes muscariniques M1, histaminiques H1 et adrénergique α1. L'antagonisme 5HT2C, entrainant un effet antidépresseur similaire à la fluoxetine, associé à l'antagonisme 5HT2A pourraient jouer un rôle dans son efficacité sur la dimension agressive (345).

La clozapine est l'antipsychotique ayant montré la plus forte activité anti-agressive. Il s'agit aussi de l'antipsychotique présentant le profil pharmacologique le plus complexe. En dehors des antagonismes D2 et 5HT2A, elle est particulièrement sédative de part ses antagonismes muscariniques M1, histaminique H1, adrénergique α1, cholinergique M3. Elle présente de nombreux antagonismes des récepteurs sérotoninergiques (5HT2A, 5HT2C, 5HT3, 5HT6, 5HT7), ainsi qu'un agonisme partiel 5HT1A. Associés à un ratio plus élevé d'affinité pour les récepteurs D1 et D4 et plus faible pour le récepteur D2 que les autres antipsychotiques, ceci expliquerait son efficacité spécifique anti-agressive (14,56,77,143,315,319,345).

4 Conduite à tenir

Ainsi, les antipsychotiques de seconde génération sont les molécules de première ligne dans la prise en charge de l'agressivité des patients schizophrènes. Nous allons donc, à partir de notre revue de la littérature, tenter d'établir quelques conduites à tenir en pratique.

4.1 Quels antipsychotiques ?

Trois antipsychotiques se sont démarqués dans la prise en charge de l'agressivité des sujets schizophrènes.

La rispéridone a démontré une efficacité supérieure aux antipsychotiques de première génération (31,170,178,290,307–311), mais inférieure ou égale à l'olanzapine et à la clozapine (255,305) dans la prise en charge de l'agressivité des sujets schizophrènes. Elle semble donc recommandée chez les patients schizophrènes ayant des niveaux d'agressivité légers à modérés, ou chez ceux pour qui l'olanzapine et la clozapine seraient contre-indiquées, en cas de risque cardio-métabolique majeur par exemple.

L'olanzapine a une efficacité anti-agressive supérieure aux antipsychotiques de première génération et à certains antipsychotiques de seconde génération (quétiapine, amisulpride) (305) dont la rispéridone (171), et une efficacité similaire à la clozapine, surtout pour les violences contre les objets (137,209,312). Elle semble à privilégier chez les femmes (283) et chez les patients n'ayant pas de troubles importants des fonctions exécutives (223). Il s'agit de l'antipsychotique de premier choix dans la prise en charge de l'agressivité des sujets schizophrènes, tout en mesurant le risque cardio-métabolique.

La clozapine est donc l'antipsychotique le plus efficace dans la prise en charge de l'agressivité des sujets schizophrènes. En effet, elle a démontré une supériorité par rapport à la rispéridone et à l'olanzapine, principalement sur les violences verbale et physique (28,137,147,178,209,217,312,325). Elle est la seule à avoir démontré une efficacité chez les sujets les plus violents (328) et ceux présentant des troubles majeurs des fonctions exécutives (223). Cependant, du fait du risque d'agranulocytose survenant dans 1 à 2% des cas, elle n'est recommandée que pour les sujets schizophrènes résistants à deux lignes d'antipsychotiques bien conduites, à dose efficace, durant minimum 8 semaines. Cependant, chez les sujets

présentant des risques de passage à l'acte hétéro-agressif majeurs, elle pourrait être utilisée sans attendre une résistance à deux lignes d'antipsychotiques.

En dernière intention, et en cas d'intolérance à la clozapine, les antipsychotiques de première génération à fortes doses pourront être utilisés (340).

4.2 Quelles doses ?

Différentes doses d'antipsychotiques ont été étudiées.

Pour la rispéridone, une étude contrôlée randomisée retrouve une efficacité anti-agressive maximale entre 6 et 16 mg/j (31). Ceci est concordant avec une méta-analyse de 2001 qui retrouve une efficacité maximale autour de 6 mg/j (307). Cependant, selon une seconde méta-analyse, l'efficacité anti-agressive débuterait dès 2 mg/j (309), et une troisième méta-analyse retrouve elle une efficacité maximale entre 4 et 6 mg/j (307). La majorité des études recommandent tout de même des doses autour de 6 mg/j (170,178,290,308–311).

Pour l'olanzapine, une étude retrouve une efficacité dès 5 mg/j et jusqu'à 20 mg/j (317). Une seconde étude retrouve une efficacité anti-agressive similaire entre 10 et 40 mg/j (171). Ainsi, afin d'éviter une augmentation des effets secondaires, une dose autour de 20 mg/j semble la plus recommandée dans la prise en charge de l'agressivité des sujets schizophrènes.

La clozapine montre une efficacité anti-agressive entre 200 et 800 mg/j (312), mais surtout pour des doses supérieures à 500 mg/j (10,29,45,170,305,323,324).

4.3 Quelles durées ?

Les études cliniques permettent peu de définir le délai et la durée d'action anti-agressive des antipsychotiques. En effet, les études contrôlées randomisées durent en moyenne 6 semaines, ce qui ne permet pas d'évaluer si l'efficacité anti-agressive se maintient dans le temps.

En termes de délai d'action, une étude retrouve une efficacité dès 7 jours de traitement par ziprasidone sur la diminution à l'item hostilité de la BPRS, une fois ajusté sur le score

total (322). Une seconde étude retrouve une efficacité des antipsychotiques à 8 semaines (31,308) et cet effet semble se maintenir à 6 mois et à 2 ans (170,178,325).

Cependant, même si une étude contrôlée randomisée retrouve bien une supériorité de l'olanzapine à 3 mois, par rapport à la quétiapine et à l'amisulpride, celle-ci ne se maintient pas à 6 mois, ce qui laisse à penser que l'olanzapine aurait un délai d'action plus rapide que les autres antipsychotiques de seconde génération, ou alors que son efficacité anti-agressive initialement supérieure ne se maintient pas dans le temps (317). De la même manière, une seconde étude retrouve bien une supériorité de l'olanzapine par rapport à la quétiapine, la rispéridone et la ziprasidone dès le premier mois de traitement, mais qui ne se maintient pas au-delà de 9 mois (171).

Ainsi, l'olanzapine serait l'antipsychotique de seconde génération ayant le délai d'action anti-agressive le plus court. L'efficacité anti-agressive des antipsychotiques de seconde génération semble se maintenir à 6 mois, et le traitement doit être poursuivi au-delà de ces 6 mois (402).

4.4 Quelles associations ?

En cas d'insuffisance d'efficacité des antipsychotiques seuls, des associations de psychotropes peuvent être utilisées.

Les benzodiazépines doivent être réservées à la prise en charge aigüe des états d'anxiété et parfois d'agitation, mais n'ont pas démontrée d'efficacité dans la prise en charge de l'agressivité au long cours des sujets schizophrènes, voire même pourraient être délétères (291).

Les bétabloquants (pindolol 5 mg/j ou nadolol 80 à 120 mg/j) ont prouvé leur efficacité dans la prise en charge de l'agressivité des sujets schizophrènes, mais leur utilisation est limitée par le risque d'effets secondaires importants, surtout chez les patients schizophrènes ayant un suivi somatique parfois défaillant (5,29,287,293).

Les antidépresseurs sont recommandés chez les sujets schizophrènes présentant une dépression caractérisée, mais sont aussi efficaces contre l'agressivité, en adjuvant au traitement antipsychotique. Les ISRS sont recommandés en première intention chez les sujets présentant une agressivité légère, par exemple le citalopram qui a montré une efficacité dans

la réduction de l'agressivité des sujets schizophrènes, à des doses entre 20 et 60 mg/j (235,288).

Les anticonvulsivants sont les adjuvants ayant démontré le plus d'efficacité dans la prise en charge de l'agressivité des sujets schizophrènes (209).

Le valproate est recommandé en première intention dans la prise en charge de l'agressivité, autour de 750 mg/j (298–300). En effet, il semble réduire de 3 fois les passages à l'acte agressifs, entrainant par ailleurs une augmentation de la sédation ainsi qu'une diminution des effets secondaires neurologiques des antipsychotiques (301).

En deuxième intention, la carbamazepine semble indiquée entre 600 et 1200 mg/j (297,298).

Enfin, le topiramate pourrait aussi être utilisé dans la prévention de l'agressivité des sujets schizophrènes (303).

5 Conclusion

Au terme de ce travail, nous avons pu répondre à certaines interrogations. L'agressivité des patients schizophrènes semble, en partie, expliquée par le manque d'empathie, d'insight, d'observance et la présence d'une alexithymie chez nombre de ces patients. Cependant, de nombreuses questions restent en suspens. L'agressivité des sujets schizophrènes reste mal connue et peu étudiée : quels liens entre les différents facteurs de risques ? Quelles conséquences ? Quels mécanismes ? Tous ces champs de recherche restent à explorer.

De plus, même si les antipsychotiques de seconde génération, en premier lieu l'olanzapine à 20 mg/j, puis la clozapine autour de 500 mg/j, semblent recommandés dans la prévention et le traitement de l'agressivité de ces sujets, et que les études tendent vers une efficacité spécifique, leur mécanisme d'action reste inconnu. Le valproate pourrait lui aussi être utilisé en association avec un traitement antipsychotique.

Ainsi, d'autres études seront nécessaires afin d'éclaircir nos connaissances au sujet de l'agressivité des patients schizophrènes et surtout afin d'optimiser leur prise en charge.

Conclusion

Malgré une stigmatisation importante des patients schizophrènes, liée à l'imaginaire populaire du malade mental violent en partie véhiculée par les médias, les études les plus récentes notent que leur agressivité serait principalement sous-tendue par les addictions associées à une mauvaise observance du traitement médicamenteux. Ainsi, l'agressivité des sujets schizophrènes, sans comorbidité et observants, ne seraient que peu augmentés par rapport aux sujets de la population générale.

Cependant, certains patients schizophrènes peuvent présenter des comportements agressifs, entrainant une complexité supplémentaire dans leur prise en charge.

Actuellement, notre pratique clinique se porte vers une utilisation des antipsychotiques de première génération dans la prise en charge de ces patients. Cependant, l'apparition de divers antipsychotiques de seconde génération pourrait être une alternative intéressante.

Ainsi, après de brefs rappels portant sur la schizophrénie, le concept d'agressivité et sa prise en charge en population non clinique, nous avons réalisé une revue de la littérature portant sur l'agressivité chez les patients schizophrènes et sa prise en charge. Celle-ci conclut à une efficacité supérieure des antipsychotiques de seconde génération par rapport aux antipsychotiques de première génération, et en premier lieu de la clozapine, l'olanzapine et la rispéridone.

Afin de confirmer ou d'infirmer les conclusions de notre revue de la littérature, nous avons ensuite réalisé une étude transversale mesurant le niveau d'agressivité à l'aide d'un auto-questionnaire chez 331 sujets atteints de schizophrénie ou de trouble schizo-affectif. Un niveau d'agressivité plus faible était associé à la prise d'un antipsychotique de seconde génération. De plus, un âge jeune, le sexe masculin, un bas niveau d'éducation et un score élevé à l'échelle de psychopathologie générale de la PANSS étaient associés à une augmentation du niveau d'agressivité.

Si notre étude, en accord avec notre revue de la littérature, retrouve une association entre diminution du niveau d'agressivité et prescription d'un antipsychotique de seconde génération, plusieurs questions restent en suspens. En effet, notre étude ne nous permet pas de statuer sur une quelconque causalité, cependant, la littérature semble démontrer que ce sont bien les antipsychotiques de seconde génération qui diminuent le niveau d'agressivité, et non les sujets les plus agressifs qui recevraient préférentiellement un antipsychotique de première génération.

Cependant, d'autres questions se posent : si certains antipsychotiques de seconde génération présentent un effet anti-agressif spécifique, non lié à leurs effets sédatifs ou anti-productifs, par quels mécanismes agissent-ils ? A quelle dose sont-ils les plus efficaces ? Cet effet se maintient-il dans la durée ? Y aurait-il des profils de patients pour qui telle molécule serait plus indiquée que telle autre ?

Autant de questions pour lesquelles de nouvelles études devront être réalisées, afin de tenter d'y apporter des réponses. Il s'agirait par exemple de réaliser une étude prospective, contrôlée randomisée, sur un échantillon conséquent de patients, hétérogène en termes d'observance, d'insight, de comorbidité et de niveau d'agressivité, sur une durée de plusieurs années.

Selon les dernières études, les antipsychotiques de seconde génération, et en premier lieu la clozapine et l'olanzapine, semblent être les traitements les plus efficaces sur les symptômes positifs, négatifs et cognitifs de la schizophrénie. De plus, leur tolérance est améliorée par rapport aux antipsychotiques de première génération, ce qui augmente la qualité de l'observance.

Ainsi, notre travail retrouve qu'il s'agit aussi des traitements les plus efficaces dans la prise en charge de l'agressivité des sujets schizophrènes.

Cependant, leur tolérance reste encore grevée par les troubles cardio-métaboliques, et une surveillance accrue pour la clozapine, en lien avec le risque d'agranulocytose.

D'autres molécules doivent donc être développées afin d'aider au plus près les patients atteints de schizophrénie, de leur permettre une amélioration clinique maximale avec des effets secondaires limités, afin qu'ils puissent mener une vie sociale, professionnelle et affective de qualité.

En conclusion, les antipsychotiques de seconde génération sont indiqués en première intention dans la prise en charge de l'agressivité des patients schizophrènes. L'olanzapine en premier lieu, suivi de la clozapine qui se doit encore d'être réservée aux sujets les plus sévères, ayant résistés à deux lignes d'antipsychotiques biens conduits.

Bibliographie

1. SAHA Sukanta, CHANT David, McGRATH John. Meta-analyses of the incidence and prevalence of schizophrenia: conceptual and methodological issues. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2008, 17,1, p.55–61.

2. VOLAVKA Jan, CZOBOR Pal, SHEITMAN Brian, *et al.* Clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol in the treatment of patients with chronic schizophrenia and schizoaffective disorder. *Am J Psychiatry.* 2002 Feb, 159,2, p.255–262.

3. SAÏAS Thomas, GALLARDA Thierry. [Paradoxical aggressive reactions to benzodiazepine use: a review]. *L'Encéphale.* 2008 Sep, 34,4, p.330–336.

4. STANFORD Matthew, ANDERSON Nathaniel, LAKE Sarah, *et al*. Pharmacologic treatment of impulsive aggression with antiepileptic drugs. *Curr Treat Options Neurol.* 2009 Sep, 11,5, p.383–390.

5. GOEDHARD Laurette, STOLKER Joost, HEERDINK Eibert, *et al.* Pharmacotherapy for the treatment of aggressive behavior in general adult psychiatry: A systematic review. *J Clin Psychiatry.* 2006 Jul, 67,7, p.1013–1024.

6. EY Henri, BERNARD Paul, BRISSET Charles, *et al*. *Manuel de psychiatrie.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2010, I-1166 p.

7. LEMPERIERE Thérèse. *Psychiatrie de l'adulte.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2006, I-555 p.

8. NIELSSEN Olav, LARGE Matthew. Rates of homicide during the first episode of psychosis and after treatment: a systematic review and meta-analysis. *Schizophr Bull.* 2010 Jul, 36,4, p.702–712.

9. McGRATH John. Variations in the incidence of schizophrenia: data versus dogma. *Schizophr Bull.* 2006 Jan, 32,1, p.195–197.

10. STROUS Rael, KUPCHIK Marina, ROITMAN Suzana, *et al.* Comparison between risperidone, olanzapine, and clozapine in the management of chronic schizophrenia: a naturalistic prospective 12-week observational study. *Hum Psychopharmacol.* 2006 Jun, 21,4, p.235–243.

11. SZÖKE Andrei, CHARPEAUD Thomas, GALLIOT Anne-Marie, *et al.* Rural-urban variation in incidence of psychosis in France: a prospective epidemiologic study in two contrasted catchment areas. *BMC Psychiatry.* 2014, 14, p.78.

12. ALEMAN André, KAHN René, SELTEN Jean-Paul. Sex differences in the risk of schizophrenia: evidence from meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry*. 2003 Jun, 60,6, p.565–571.

13. GUELFI Julien-Daniel, ROUILLON Frédéric. *Manuel de psychiatrie.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2012, I-859 p.

14. AMITAI Nurith, MARKOU Athina. Increased impulsivity and disrupted attention induced by repeated phencyclidine are not attenuated by chronic quetiapine treatment. *Pharmacol Biochem Behav.* 2009 Sep, 93,3, p.248–257.

15. DEMILY Caroline, FRANCK Nicolas. *Schizophrénie: diagnostic et prise en charge.* Issy-les-Moulineaux: Elsevier Masson; 2013, I-173 p.

16. OLIE Jean-Pierre, GALLARDA Thierry, DUAUX Edwidge. *Psychiatrie*. Paris: Médecine sciences publications-Lavoisier; 2012, I-478 p.

17. FEIGENSON Keith, KUSNECOV Alex, SILVERSTEIN Steven. Inflammation and the two-hit hypothesis of schizophrenia. *Neurosci Biobehav Rev.* 2014 Jan, 38, p.72–93.

18. KANBA Shigenobu, KATO Takahiro. [Microglial hypothesis of schizophrenia]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 2014 Feb, 34,1, p.11–13.

19. SUVISAARI Jaana, MANTERE Outi. Inflammation theories in psychotic disorders: a critical review. *Infect Disord Drug Targets.* 2013 Feb, 13,1, p.59–70.

20. NA Kyoung-Sae, JUNG Han-Yong, KIM Yong-Ku. The role of pro-inflammatory cytokines in the neuroinflammation and neurogenesis of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2014 Jan, 3,48, p.277–286.

21. BORDET Regis. [What criteria for an ideal antipsychotic treatment?]. *L'Encéphale.* 2015 Feb, 41,1, p.39–46.

22. FROHLICH Joel, VAN HORN John. Reviewing the ketamine model for schizophrenia. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* 2014 Apr, 28,4, p.287–302.

23. COYLE Joseph, BASU Alo, BENNEYWORTH Michael, *et al.* Glutamatergic synaptic dysregulation in schizophrenia: therapeutic implications. *Handb Exp Pharmacol*. 2012, 213, p.267–295.

24. NANITSOS Ellas, NGUYEN Khoa, ST'ASTNY Frantisek, *et al.* Glutamatergic hypothesis of schizophrenia: involvement of Na+/K+-dependent glutamate transport. *J Biomed Sci.* 2005 Dec, 12,6, p.975–984.

25. HASHIMOTO Kenji, IYO Masaomi. [Glutamate hypothesis of schizophrenia and targets for new antipsychotic drugs]. *Nihon Shinkei Seishin Yakurigaku Zasshi.* 2002 Feb, 22,1, p.3–13.

26. *Classification Internationale des Maladies - dixième révision - chapitre V (F): troubles mentaux et troubles du comportement : critères diagnostiques pour la recherche.* WORLD HEALTH ORGANIZATION. Genève; Paris: OMS ; Masson; 1994, III-p.205-281

27. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5.* AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. 5th ed. Washington, D.C, 2013. 947 p.

28. CITROME Leslie, VOLAVKA Jan. Atypical antipsychotics: revolutionary or incremental advance? *Expert Rev Neurother.* 2002 Jan, 2,1, p.69–88.

29. VOLAVKA Jan. Violence in schizophrenia and bipolar disorder. *Psychiatr Danub.* 2013 Mar, 25,1, p.24–33.

30. SIEVER Larry. Neurobiology of aggression and violence. *Am J Psychiatry*. 2008 Apr, 165,4, p.429–442.

31. CZOBOR Pal, VOLAVKA Jan, MEIBACH Richard. Effect of risperidone on hostility in schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 1995 Aug, 15,4, p.243–249.

32. PATTON Jim, STANFORD Matthew, BARRATT Ernest. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol.* 1995 Nov, 51,6, p.768–774.

33. YUDOFSKY Stuart, SILVER Jonathan, JACKSON Wynn, *et al.* The Overt Aggression Scale for the objective rating of verbal and physical aggression. *Am J Psychiatry.* 1986 Jan, 143,1, p.35–39.

34. LEJOYEUX Michael, NIVOLI Fabrizia, BASQUIN Anne, *et al.* An Investigation of Factors Increasing the Risk of Aggressive Behavior among Schizophrenic Inpatients. *Front Psychiatry.* 2013, 4, p.97.

35. KNOEDLER Daniel. The Modified Overt Aggression Scale. *Am J Psychiatry*. 1989 Aug, 146,8, p.1081–1082.

36. STEINERT Tilman, WÖLFLE Martina, GEBHARDT Ralf. Measurement of violence during in-patient treatment and association with psychopathology. *Acta Psychiatr Scand.* 2000 Aug, 102,2, p.107–112.

37. GIANCOLA Peter, PARROTT Dominic. Further evidence for the validity of the Taylor Aggression Paradigm. *Aggress Behav.* 2008 Apr, 34,2, p.214–229.

38. MONAHAN John, STEADMAN Henry, APPELBAUM Paul, *et al.* Developing a clinically useful actuarial tool for assessing violence risk. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2000 Apr, 176, p.312–319.

39. COCCARO Emil, BERMAN Mitchell, KAVOUSSI Richard. Assessment of life history of aggression: development and psychometric characteristics. *Psychiatry Res.* 1997 Dec 5, 73,3, p.147–157.

40. BUSS Arnold, PERRY Mark. The aggression questionnaire. *J Pers Soc Psychol.* 1992 Sep, 63,3, p.452–459.

41. BUSS Arnold, DURKEE Ann. An inventory for assessing different kinds of hostility. *J Consult Psychol*. 1957 Aug, 21,4, p.343–349.

42. STEINBERG Lynne, JORGENSEN Randall. Assessing the MMPI-based Cook-Medley Hostility Scale: the implications of dimensionality. *J Pers Soc Psychol*. 1996 Jun, 70,6, p.1281–1287.

43. SWANSON Jeffrey, HOLZER Charles, GANJU Vijay, *et al.* Violence and psychiatric disorder in the community: evidence from the Epidemiologic Catchment Area surveys. *Hosp Community Psychiatry.* 1990 Jul, 41,7, p.761–770.

44. FAZEL Seena, LANGSTRÖM Niklas, HJERN Anders, *et al.* Schizophrenia, substance abuse, and violent crime. *JAMA J Am Med Assoc.* 2009 May 20, 301,19, p.2016–2023.

45. VOLAVKA Jan. The neurobiology of violence: an update. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 1999, 11,3, p.307–314.

46. *La criminalité en France - Rapport de l'Observatoire National de la Délinquance et des Réponses Pénales*. LOLLIVIER Stefan, SOULLEZ Christophe. 2013, I-60p.

47. BREWER-SMYTH Kathleen, BURGESS Ann Wolbert, SHULTS Justine. Physical and sexual abuse, salivary cortisol, and neurologic correlates of violent criminal behavior in female prison inmates. *Biol Psychiatry.* 2004 Jan 1, 55,1, p.21–31.

48. MILLER Paul, EISENBERG Nancy. The relation of empathy to aggressive and externalizing/antisocial behavior. *Psychol Bull.* 1988 May, 103,3, p.324–344.

49. GIANCOLA Peter, ZEICHNER Amos. Neuropsychological performance on tests of frontal-lobe functioning and aggressive behavior in men. *J Abnorm Psychol.* 1994 Nov, 103,4, p.832–835.

50. ANTONUCCI Ami Seth, GANSLER David, TAN Simon, *et al.* Orbitofrontal correlates of aggression and impulsivity in psychiatric patients. *Psychiatry Res.* 2006 Oct 30, 147,2-3, p.213–220.

51. DAVIDSON Richard, PUTNAM Katherine, LARSON Christine. Dysfunction in the neural circuitry of emotion regulation--a possible prelude to violence. *Science.* 2000 Jul 28, 289,5479, p.591–594.

52. GRAFMAN Jordan, SCHWAB Karen, WARDEN Deborah, *et al.* Frontal lobe injuries, violence, and aggression: a report of the Vietnam Head Injury Study. *Neurology.* 1996 May, 46,5, p.1231–1238.

53. AMEN Daniel, STUBBLEFIELD Matthew, CARMICHEAL Blake, *et al*. Brain SPECT findings and aggressiveness. *Ann Clin Psychiatry.* 1996 Sep, 8,3, p.129–137.

54. NELSON Randy, TRAINOR Brian. Neural mechanisms of aggression. *Nat Rev Neurosci*. 2007 Jul, 8,7, p.536–546.

55. PAVLOV Konstantin, CHISTIAKOV Dimitry, CHEKHONIN Vladimir. Genetic determinants of aggression and impulsivity in humans. *J Appl Genet.* 2012 Feb, 53,1, p.61–82.

56. BUCKLEY Peter, KAUSCH Otto, GARDNER Gretchen. Clozapine treatment of schizophrenia: implications for forensic psychiatry. *J Clin Forensic Med*. 1995 Mar, 2,1, p.9–16.

57. BROWN Gerald, GOODWIN Frederick, BALLENGER James, *et al.* Aggression in humans correlates with cerebrospinal fluid amine metabolites. *Psychiatry Res.* 1979 Oct, 1,2, p.131–139.

58. ROY Alec, ADINOFF Bryon, LINNOILA Markku. Acting out hostility in normal volunteers: negative correlation with levels of 5HIAA in cerebrospinal fluid. *Psychiatry Res.* 1988 May, 24,2, p.187–194.

59. COCCARO Emil, KAVOUSSI Richard, HAUGER Richard. Serotonin function and antiaggressive response to fluoxetine: a pilot study. *Biol Psychiatry.* 1997 Oct 1, 42,7, p.546–552.

60. COCCARO Emil, KAVOUSSI Richard, COOPER Thomas, *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 Oct, 154,10, p.1430–1435.

61. MANUCK Stephen, FLORY Janine, MULDOON Matthew, *et al.* Central nervous system serotonergic responsivity and aggressive disposition in men. *Physiol Behav*. 2002 Dec, 77,4-5, p.705–709.

62. MANUCK Stephen, FLORY Janine, McCAFFERY Jeanne, *et al.* Aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity in a nonpatient sample. *Neuropsychopharmacol.* 1998 Oct, 19,4, p.287–299.

63. CLEARE Anthony, BOND Alyson. Does central serotonergic function correlate inversely with aggression? A study using D-fenfluramine in healthy subjects. *Psychiatry Res.* 1997 Mar 24, 69,2-3, p.89–95.

64. DOLAN Mairead, ANDERSON Ian, DEAKIN John. Relationship between 5-HT function and impulsivity and aggression in male offenders with personality disorders. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 2001 Apr, 178, p.352–359.

65. COCCARO Emil, BERMAN Mitchell, KAVOUSSI Richard, *et al.* Relationship of prolactin response to d-fenfluramine to behavioral and questionnaire assessments of aggression in personality-disordered men. *Biol Psychiatry.* 1996 Aug 1, 40,3, p.157–164.

66. NEW Antonia, TRESTMAN Robert, MITROPOULOU Vivian, *et al.* Low prolactin response to fenfluramine in impulsive aggression. *J Psychiatr Res.* 2004 Jun, 38,3, p.223–230.

67. SALOMON Ronald, MAZURE Carolyn, DELGADO Pedro, *et al.* Serotonin function in aggression: the effect of acute plasma tryptophan depletion in aggressive patients. *Biol Psychiatry.* 1994 Apr 15, 35,8, p.570–572.

68. VOLAVKA Jan, CROWNER Martha, BRIZER David, *et al.* Tryptophan treatment of aggressive psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry.* 1990 Oct 15, 28,8, p.728–732.

69. SUAREZ Edward, KRISHNAN K.Ranga. The relation of free plasma tryptophan to anger, hostility, and aggression in a nonpatient sample of adult men and women. *Ann Behav Med.* 2006 Jun, 31,3, p.254–260.

70. WINGROVE Janet, BOND Alyson, CLEARE Anthony, *et al.* Trait hostility and prolactin response to tryptophan enhancement/depletion. *Neuropsychobiology.* 1999 Nov, 40,4, p.202–206.

71. DOUGHERTY Donald, BJORK James, MARSH Dawn, *et al*. Influence of trait hostility on tryptophan depletion-induced laboratory aggression. *Psychiatry Res.* 1999 Nov 29, 88,3, p.227–232.

72. CLEARE Anthony, BOND Alyson. The effect of tryptophan depletion and enhancement on subjective and behavioural aggression in normal male subjects. *Psychopharmacology*. 1995 Mar, 118,1, p.72–81.

73. CLEARE Anthony, BOND Alyson. Ipsapirone challenge in aggressive men shows an inverse correlation between 5-HT1A receptor function and aggression. *Psychopharmacology*. 2000 Mar, 148,4, p.344–349.

74. CHEREK Don, MOELLER F.Gerard, KHAN-DAWOOD Firyad, *et al.* Prolactin response to buspirone was reduced in violent compared to nonviolent parolees. *Psychopharmacology.* 1999 Feb, 142,2, p.144–148.

75. ALMEIDA Marcela, LEE Royce, COCCARO Emil. Cortisol responses to ipsapirone challenge correlate with aggression, while basal cortisol levels correlate with impulsivity, in personality disorder and healthy volunteer subjects. *J Psychiatr Res.* 2010 Oct, 44,14, p.874–880.

76. EL-MALLAKH Rif, McKENZIE Courtney. The dopamine D4/D2 receptor antagonist affinity ratio as a predictor of anti-aggression medication efficacy. *Med Hypotheses.* 2013 May, 80,5, p.530–533.

77. KULIKOVA Margarita, MALUCHENKO Natalia, TIMOFEEVA Maria, *et al.* Effect of functional catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on physical aggression. *Bull Exp Biol Med.* 2008 Jan, 145,1, p.62–64.

78. RUSHTON J.Philippe, FULKER David, NEALE Michael, *et al.* Altruism and aggression: the heritability of individual differences. *J Pers Soc Psychol*. 1986 Jun, 50,6, p.1192–1198.

79. COCCARO Emil, BERGEMAN Cindy, McCLEARN Gerald. Heritability of irritable impulsiveness: a study of twins reared together and apart. *Psychiatry Res.* 1993 Sep, 48,3, p.229–242.

80. MILES Donna, CAREY Gregory. Genetic and environmental architecture of human aggression. *J Pers Soc Psychol*. 1997 Jan, 72,1, p.207–217.

81. COCCARO Emil, BERGEMAN Cindy, KAVOUSSI Richard, *et al.* Heritability of aggression and irritability: a twin study of the Buss-Durkee aggression scales in adult male subjects. *Biol Psychiatry.* 1997 Feb 1, 41,3, p.273–284.

82. MANUCK Stephen, FLORY Janine, FERRELL Robert, *et al.* A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A gene may be associated with variability in aggression, impulsivity, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Res.* 2000 Jul 24, 95,1, p.9–23.

83. MANUCK Stephen, FLORY Janine, FERRELL Robert, *et al.* Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol Psychiatry.* 1999 Mar 1, 45,5, p.603–614.

84. NEW Antonia, GELERNTER Joel, YOVELL Yoram, *et al.* Tryptophan hydroxylase genotype is associated with impulsive-aggression measures: a preliminary study. *Am J Med Genet.* 1998 Feb 7, 81,1, p.13–17.

85. BANKS Terry, DABBS James. Salivary testosterone and cortisol in a delinquent and violent urban subculture. *J Soc Psychol.* 1996 Feb, 136,1, p.49–56.

86. YU Yi-Zhen, SHI Jun-Xia. Relationship between levels of testosterone and cortisol in saliva and aggressive behaviors of adolescents. *Biomed Environ Sci.* 2009 Feb, 22,1, p.44–49.

87. ARCHER John. The influence of testosterone on human aggression. *Br J Psychol*. 1991 Feb, 82,1, p.1–28.

88. GERRA Gilberto, AVANZINI Paola, ZAIMOVIC Amir, *et al.* Neurotransmitter and endocrine modulation of aggressive behavior and its components in normal humans. *Behav Brain Res.* 1996 Nov, 81,1-2, p.19–24.

89. BIRGER Moshe, SWARTZ Marnina, COHEN David, *et al.* Aggression: the testosterone-serotonin link. *Isr Med Assoc J IMAJ*. 2003 Sep, 5,9, p.653–658.

90. KUEPPER Yvonne, ALEXANDER Nina, OSINSKY Roman, *et al.* Aggression--interactions of serotonin and testosterone in healthy men and women. *Behav Brain Res.* 2010 Jan 5, 206,1, p.93–100.

91. FAVA Maurizio, FAVA Giovanni, KELLNER Robert, *et al.* Depression and hostility in hyperprolactinemia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1982, 6,4-6, p.479–482.

92. BARRY John, MORAN Eileen, PAREKH Harendra, *et al.* Prolactin and aggression in women with fertility problems. *J Obstet Gynaecol.* 2014 Oct, 34,7, p.605–610.

93. BARRY John, MORAN Eileen, THOMAS Maribo, *et al.* Prolactin and hostility in hospitalised patients and healthy women: A systematic review and meta-analysis. *J Obstet Gynaecol.* 2014 Oct 30, p.1–9.

94. COCCARO Emil, LEE Royce, COUSSONS-READ Mary. Elevated plasma inflammatory markers in individuals with intermittent explosive disorder and correlation with aggression in humans. *JAMA Psychiatry*. 2014 Feb, 71,2, p.158–165.

95. COCCARO Emil. Association of C-reactive protein elevation with trait aggression and hostility in personality disordered subjects: a pilot study. *J Psychiatr Res.* 2006 Aug, 40,5, p.460–465.

96. SMITH Timothy, UCHINO Bert, BOSCH Jos, *et al.* Trait hostility is associated with systemic inflammation in married couples: An actor-partner analysis. *Biol Psychol*. 2014 Oct, 102, p.51–53.

97. GRAHAM Jennifer, ROBLES Theodore, KIECOLT-GLASER Janice, *et al.* Hostility and pain are related to inflammation in older adults. *Brain Behav Immun.* 2006 Jul, 20,4, p.389–400.

98. BRUMMETT Beverly, BOYLE Stephen, ORTEL Thomas, *et al.* Associations of depressive symptoms, trait hostility, and gender with C-reactive protein and interleukin-6 response after emotion recall. *Psychosom Med.* 2010 May, 72,4, p.333–339.

99. ELOVAINIO Marko, MERJONEN Päivi, PULKKI-RABACK Laura, *et al.* Hostility, metabolic syndrome, inflammation and cardiac control in young adults: The Young Finns Study. *Biol Psychol.* 2011 May, 87,2, p.234–240.

100. MWENDWA Denee, ALI Mana, SIMS Regina, *et al.* Dispositional depression and hostility are associated with inflammatory markers of cardiovascular disease in African Americans. *Brain Behav Immun.* 2013 Feb, 28, p.72–82.

101. SUAREZ Edward, LEWIS James, KRISHNAN Ranga, *et al.* Enhanced expression of cytokines and chemokines by blood monocytes to in vitro lipopolysaccharide stimulation are associated with hostility and severity of depressive symptoms in healthy women. *Psychoneuroendocrinology.* 2004 Oct, 29,9, p.1119–1128.

102. MARSLAND Anna, PRATHER Aric, PETERSEN Karen, *et al.* Antagonistic characteristics are positively associated with inflammatory markers independently of trait negative emotionality. *Brain Behav Immun.* 2008 Jul, 22,5, p.753–761.

103. SUAREZ Edward, LEWIS James, KUHN Cynthia. The relation of aggression, hostility, and anger to lipopolysaccharide-stimulated tumor necrosis factor (TNF)-alpha by blood monocytes from normal men. *Brain Behav Immun.* 2002 Dec, 16,6, p.675–684.

104. BOISCLAIR DEMARBLE Julie, MOSKOWITZ Debbie, TARDIF Jean-Claude, *et al.* The relation between hostility and concurrent levels of inflammation is sex, age, and measure dependent. *J Psychosom Res.* 2014 May, 76,5, p.384–393.

105. GERRA Gilberto, ZAIMOVIC Amir, AVANZINI Paola, *et al.* Neurotransmitter-neuroendocrine responses to experimentally induced aggression in humans: influence of personality variable. *Psychiatry Res.* 1997 Jan 15, 66,1, p.33–43.

106. IZAWA Shuhei, HIRATA Urara, KODAMA Masahisa, *et al.* [Effect of hostility on salivary cortisol levels in university students]. *Shinrigaku Kenkyu.* 2007 Aug, 78,3, p.277–283.

107. HOCKENHULL Juliet, WHITTINGTON Richard, LEITNER Maria, *et al.* A systematic review of prevention and intervention strategies for populations at high risk of engaging in violent behaviour: update 2002-8. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2012, 16,3, p.1–152.

108. TROISI Alfonso, VICARIO Eleonora, NUCCETELLI Francesco, *et al.* Effects of fluoxetine on aggressive behavior of adult inpatients with mental retardation and epilepsy. *Pharmacopsychiatry.* 1995 May, 28,3, p.73–76.

109. BOUVY Paul, LIEM Marieke. Antidepressants and lethal violence in the Netherlands 1994-2008. *Psychopharmacology.* 2012 Aug, 222,3, p.499–506.

110. NEW Antonia, BUCHSBAUM Monte, HAZLETT Erin, *et al.* Fluoxetine increases relative metabolic rate in prefrontal cortex in impulsive aggression. *Psychopharmacology.* 2004 Nov, 176,3-4, p.451–458.

111. DELAVENNE Héloïse, GARCIA Frederico Duarte, THIBAUT Florence. [Do antidepressant treatments influence self-harm and aggressive behaviors?]. *Presse Médicale Paris.* 2013 Jun, 42,6 Pt 1, p.968–976.

112. HEALY David, HERXHEIMER Andrew, MENKES David. Antidepressants and violence: problems at the interface of medicine and law. *PLoS Med.* 2006 Sep, 3,9, p.372.

113. HEILIGENSTEIN John, BEASLEY Charles, POTVIN Janet. Fluoxetine not associated with increased aggression in controlled clinical trials. Int *Clin Psychopharmacol.* 1993, 8,4, p.277–280.

114. BERMAN Mitchell, McCLOSKEY Michael, FANNING Jennifer, *et al.* Serotonin augmentation reduces response to attack in aggressive individuals. *Psychol Sci*. 2009 Jun, 20,6, p.714–720.

115. KAMARCK Thomas, HASKETT Roger, MULDOON Matthew, *et al*. Citalopram intervention for hostility: results of a randomized clinical trial. *J Consult Clin Psychol.* 2009 Feb, 77,1, p.174–188.

116. BUTLER Tony, SCHOFIELD Peter, GREENBERG David, *et al*. Reducing impulsivity in repeat violent offenders: an open label trial of a selective serotonin reuptake inhibitor. *Aust N Z J Psychiatry*. 2010 Dec, 44,12, p.1137–1143.

117. BEN-PORATH Denise, TAYLOR Stuart. The effects of diazepam (valium) and aggressive disposition on human aggression: an experimental investigation. *Addict Behav.* 2002 Apr, 27,2, p.167–177.

118. BOND Alyson, LADER Malcolm. Differential effects of oxazepam and lorazepam on aggressive responding. *Psychopharmacology.* 1988, 95,3, p.369–373.

119. WEISMAN Adam, BERMAN Mitchell, TAYLOR Stuart. Effects of clorazepate, diazepam, and oxazepam on a laboratory measurement of aggression in men. *Int Clin Psychopharmacol.* 1998 Jul, 13,4, p.183–188.

120. ALBRECHT Bonnie, STAIGER Petra, HALL Kate, *et al.* Benzodiazepine use and aggressive behaviour: A systematic review. *Aust N Z J Psychiatry.* 2014 Sep 2, 48, p.1096-1114.

121. LANE Scott, KJOME Kimberly, MOELLER F.Gerard. Neuropsychiatry of aggression. *Neurol Clin.* 2011 Feb, 29,1, p.49–64.

122. PABIS Derails, STANISLAV Steven. Pharmacotherapy of aggressive behavior. *Ann Pharmacother.* 1996 Mar, 30,3, p.278–287.

123. FELTHOUS Alan, LAKE Sarah, RUNDLE Brian, *et al.* Pharmacotherapy of impulsive aggression: a quality comparison of controlled studies. *Int J Law Psychiatry.* 2013 Aug, 36,3-4, p.258–263.

124. BARRATT Ernest. The use of anticonvulsants in aggression and violence. *Psychopharmacol Bull.* 1993, 29,1, p.75–81.

125. INGENHOVEN Theo, LAFAY Patricia, RINNE Thomas, *et al.* Effectiveness of pharmacotherapy for severe personality disorders: meta-analyses of randomized controlled trials. *J Clin Psychiatry.* 2010 Jan, 71,1, p.14–25.

126. HUBAND Nick, FERRITER Michael, NATHAN Rajan, *et al.* Antiepileptics for aggression and associated impulsivity. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010, 2, p.CD003499.

127. JONES Roland, ARLIDGE James, GILLHAM Rebecca, *et al.* Efficacy of mood stabilisers in the treatment of impulsive or repetitive aggression: systematic review and meta-analysis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2011 Feb, 198,2, p.93–98.

128. THIBAUT Florence, COLONNA Lucien. [Lithium and aggression in adults]. *L'Encéphale.* 1992 Apr, 18,2, p.193–198.

129. SHEARD Michael. Effect of lithium on human aggression. *Nature.* 1971 Mar 12, 230,5289, p.113–114.

130. SHEARD Michael. Lithium in the treatment of aggression. *J Nerv Ment Dis.* 1975 Feb, 160,2-1, p.108–118.

131. STANFORD Matthew, HELFRITZ Laura, CONKLIN Sarah, *et al.* A comparison of anticonvulsants in the treatment of impulsive aggression. *Exp Clin Psychopharmacol.* 2005 Feb, 13,1, p.72–77.

132. STANFORD Matthew, HOUSTON Rebecca, MATHIAS Charles, *et al.* A double-blind placebo-controlled crossover study of phenytoin in individuals with impulsive aggression. *Psychiatry Res.* 2001 Sep 20, 103,2-3, p.193–203.

133. MATTES Jeffrey. Medications for aggressiveness in prison: focus on oxcarbazepine. *J Am Acad Psychiatry Law.* 2012, 40,2, p.234–238.

134. MATTES Jeffrey. Levetiracetam in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2008 Feb, 69,2, p.310–315.

135. MATTES Jeffrey. Oxcarbazepine in patients with impulsive aggression: a double-blind, placebo-controlled trial. *J Clin Psychopharmacol.* 2005 Dec, 25,6, p.575–579.

136. WHITTINGTON Richard, HOCKENHULL Juliet, McGUIRE James, *et al.* A systematic review of risk assessment strategies for populations at high risk of engaging in violent behaviour: update 2002-8. *Health Technol Assess Winch Engl.* 2013 Oct, 17,50, p. 1–128.

137. KRAKOWSKI Menahem, CZOBOR Pal, CITROME Leslie *et al.* Atypical antipsychotic agents in the treatment of violent patients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 Jun, 63,6, p.622–629.

138. KLASEN Martin, ZVYAGINTSEV Mikhail, SCHWENZER Michael, *et al.* Quetiapine modulates functional connectivity in brain aggression networks. *NeuroImage.* 2013 Jul 15, 75, p.20–26.

139. BEHEREC Laurène, LAMBREY Simon, QUILICI Gwendoline, *et al.* Retrospective review of clozapine in the treatment of patients with autism spectrum disorder and severe disruptive behaviors. *J Clin Psychopharmacol.* 2011 Jun, 31,3, p.341–344.

140. KRAUS John, SHEITMAN Brian. Clozapine reduces violent behavior in heterogeneous diagnostic groups. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005, 17,1, p.36–44.

141. FRESAN Ana, APIQUIAN Rogelio, DE LA FUENTE-SANDOVAL Camilo, *et al.* [Sensitivity and specificity of the Overt Aggression Scale in schizophrenic patients]. *Actas Esp Psiquiatr.* 2004 Apr, 32,2, p.71–75.

142. KAY Stanley, FISZBEIN Abraham, OPLER Lewis. The positive and negative syndrome scale (PANSS) for schizophrenia. *Schizophr Bull*. 1987, 13,2, p.261–276.

143. VOLAVKA Jan, CITROME Leslie. Pathways to aggression in schizophrenia affect results of treatment. *Schizophr Bull.* 2011 Sep, 37,5, p.921–929.

144. MONAHAN John. Mental disorder and violent behavior. Perceptions and evidence. *Am Psychol.* 1992 Apr, 47,4, p.511–521.

145. RICHARD-DEVANTOY Stephane, OLIE Jean-Pierre, GOUREVITCH Raphael. [Risk of homicide and major mental disorders: a critical review]. *L'Encéphale.* 2009 Dec, 35,6, p.521–530.

146. CIRINCIONE Carmen, STEADMAN Henry, ROBBINS Pamela, *et al.* Schizophrenia as a contingent risk factor for criminal violence. *Int J Law Psychiatry.* 1992, 15,4, p.347–358.

147. BUCKLEY Peter, CITROME Leslie, NICHITA Carmen, *et al.* Psychopharmacology of aggression in schizophrenia. *Schizophr Bull*. 2011 Sep, 37,5, p.930–936.

148. HERRERA John, SRAMEK John, COSTA Jerome, *et al.* High potency neuroleptics and violence in schizophrenics. *J Nerv Ment Dis.* 1988 Sep, 176,9, p.558–561.

149. WALSH Elizabeth, GILVARRY Catherine, SAMELE Chiara, *et al.* Predicting violence in schizophrenia: a prospective study. *Schizophr Res.* 2004 Apr 1, 67,2-3, p.247–252.

150. FOLEY Sharon, KELLY Brendan, CLARKE Mary, *et al.* Incidence and clinical correlates of aggression and violence at presentation in patients with first episode psychosis. *Schizophr Res*. 2005 Jan 1, 72,2-3, p.161–168.

151. WEHRING Heidi, CARPENTER William. Violence and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2011 Sep, 37,5, p.877–878.

152. ERONEN Markku, ANGERMEYER Matthias, SCHULZE Beate. The psychiatric epidemiology of violent behaviour. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1998 Dec, 33 Suppl 1, p.13–23.

153. GOBBI Gabriella, COMAI Stefano, DEBONNEL Guy. Effects of quetiapine and olanzapine in patients with psychosis and violent behavior: a pilot randomized, open-label, comparative study. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2014, 10, p.757–765.

154. SOYKA Michael. Substance misuse, psychiatric disorder and violent and disturbed behaviour. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2000 Apr, 176, p.345–350.

155. MODESTIN Jiri, AMMANN Roland. Mental disorder and criminality: male schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1996, 22,1, p.69–82.

156. RASANEN Pirkko, TIIHONEN Jari, ISOHANNI Matti, *et al.* Schizophrenia, alcohol abuse, and violent behavior: a 26-year followup study of an unselected birth cohort. *Schizophr Bull.* 1998, 24,3, p.437–441.

157. BRENNAN Patricia, MEDNICK Sarnoff, HODGINS Sheilagh. Major mental disorders and criminal violence in a Danish birth cohort. *Arch Gen Psychiatry*. 2000 May, 57,5, p.494–500.

158. SCHANDA Hans, KNECHT Guntram, SCHREINZER Daniel, *et al*. Homicide and major mental disorders: a 25-year study. *Acta Psychiatr Scand.* 2004 Aug, 110,2, p.98–107.

159. ARSENEAULT Louise, MOFFITT Terrie, CASPI Avshalom, *et al.* Mental disorders and violence in a total birth cohort: results from the Dunedin Study. *Arch Gen Psychiatry.* 2000 Oct, 57,10, p.979–986.

160. ERKIRAN Murat, OZÜNALAN Havva, EVREN Cüneyt, *et al.* Substance abuse amplifies the risk for violence in schizophrenia spectrum disorder. *Addict Behav.* 2006 Oct, 31,10, p.1797–1805.

161. VAN DORN Richard, VOLAVKA Jan, JOHNSON Norman. Mental disorder and violence: is there a relationship beyond substance use? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2012 Mar, 47,3, p.487–503.

162. HODGINS Sheilagh, HISCOKE Ulrika, FREESE Roland. The antecedents of aggressive behavior among men with schizophrenia: a prospective investigation of patients in community treatment. *Behav Sci Law.* 2003, 21,4, p.523–546.

163. CALCEDO-BARBA Alfredo, CALCEDO-ORDONEZ Alfredo. Violence and paranoid schizophrenia. *Int J Law Psychiatry.* 1994, 17,3, p.253–263.

164. ARANGO Celso, CALCEDO-BARBA Alfredo, GONZALEZ-SALVADO Teresa, *et al.* Violence in inpatients with schizophrenia: a prospective study. *Schizophr Bull.* 1999, 25,3, p.493–503.

165. FOLEY Sharon, BROWNE Stephen, CLARKE Mary, *et al*. Is violence at presentation by patients with first-episode psychosis associated with duration of untreated psychosis? *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2007 Aug, 42,8, p.606–610.

166. VEVERA Jan, HUBBARD Alan, VESELY Arnost, *et al.* Violent behaviour in schizophrenia. Retrospective study of four independent samples from Prague, 1949 to 2000. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2005 Nov, 187, p.426–430.

167. WALLACE Cameron, MULLEN Paul, BURGESS Philip. Criminal offending in schizophrenia over a 25-year period marked by deinstitutionalization and increasing

prevalence of comorbid substance use disorders. *Am J Psychiatry.* 2004 Apr, 161,4, p.716–727.

168. BOBES Julio, FILLAT Oscar, ARANGO Celso. Violence among schizophrenia out-patients compliant with medication: prevalence and associated factors. *Acta Psychiatr Scand.* 2009 Mar, 119,3, p.218–225.

169. SONG Hyunjoo, MIN Sung Kil. Aggressive behavior model in schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2009 May 15, 167,1-2, p.58–65.

170. SWANSON Jeffrey, SWARTZ Marvin, ELBOGEN Eric. Effectiveness of atypical antipsychotic medications in reducing violent behavior among persons with schizophrenia in community-based treatment. *Schizophr Bull.* 2004, 30,1, p.3–20.

171. VOLAVKA Jan, CZOBOR Pal, CITROME Leslie, *et al.* Effectiveness of antipsychotic drugs against hostility in patients with schizophrenia in the Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness (CATIE) study. *CNS Spectr.* 2013 Nov 28, p.1–8.

172. SOYKA Michael, GRAZ Christian, BOTTLENDER Ronald, *et al.* Clinical correlates of later violence and criminal offences in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2007 Aug, 94,1-3, p.89–98.

173. FAZEL Seena, WOLF Achim, PALM Camilla, *et al.* Violent crime, suicide, and premature mortality in patients with schizophrenia and related disorders: a 38-year total population study in Sweden. *Lancet Psychiatry.* 2014 Jun, 1,1, p.44–54.

174. MEEHAN Janet, FLYNN Sandra, HUNT Isabelle, *et al.* Perpetrators of homicide with schizophrenia: a national clinical survey in England and Wales. *Psychiatr Serv Wash DC.* 2006 Nov, 57,11, p.1648–1651.

175. WALSH Elizabeth, BUCHANAN Alec, FAHY Thomas. Violence and schizophrenia: examining the evidence. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2002 Jun, 180, p.490–495.

176. TAYLOR Pamela, GUNN John. Violence and psychosis. I. Risk of violence among psychotic men. *Br Med J Clin Res Ed.* 1984 Jun 30, 288,6435, p.1945–1949.

177. COID Jeremy, YANG Min, ROBERTS Amanda, *et al.* Violence and psychiatric morbidity in the national household population of Britain: public health implications. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2006 Jul, 189, p.12–19.

178. BITTER Istvan, CZOBOR Pal, DOSSENBACH Martin, *et al.* Effectiveness of clozapine, olanzapine, quetiapine, risperidone, and haloperidol monotherapy in reducing hostile and aggressive behavior in outpatients treated for schizophrenia: a prospective naturalistic study (IC-SOHO). *Eur Psychiatry Jr.* 2005 Aug, 20,5-6, p.403–408.

179. EDLINGER Monika, RAUCH Anna-Sophia, KEMMLER Georg, *et al.* Risk of violence of inpatients with severe mental illness--do patients with schizophrenia pose harm to others? *Psychiatry Res.* 2014 Nov 30, 219,3, p.450–456.

180. SWANSON Jeffrey, SWARTZ Marvin, VAN DORN Richard, *et al.* A national study of violent behavior in persons with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2006 May, 63,5, p.490–499.

181. CHEUNG Peter, SCHWEITZER Isaac. Correlates of aggressive behaviour in schizophrenia: an overview. *Aust N Z J Psychiatry.* 1998 Jun, 32,3, p.400–409.

182. BO Sune, ABU-AKEL Ahmad, KONGERSLEV Mickey, *et al.* Risk factors for violence among patients with schizophrenia. *Clin Psychol Rev.* 2011 Jul, 31,5, p.711–726.

183. SWARTZ Marvin, SWANSON Jeffrey, HIDAY Virginia, *et al.* Taking the wrong drugs: the role of substance abuse and medication noncompliance in violence among severely mentally ill individuals. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1998 Dec, 33 Suppl 1, p.S75–80.

184. SINGH Jay, GRANN Martin, LICHTENSTEIN Paul, *et al.* A novel approach to determining violence risk in schizophrenia: developing a stepped strategy in 13,806 discharged patients. *PloS One.* 2012, 7,2, p.31727.

185. KUDUMIJA SLIJEPCEVIC Marija, JUKIC Vlado, NOVALIC Darko, *et al.* Alcohol abuse as the strongest risk factor for violent offending in patients with paranoid schizophrenia. *Croat Med J.* 2014 Apr, 55,2, p.156–162.

186. FLEISCHMAN Amos, WERBELOFF Nomi, YOFFE Rinat, *et al.* Schizophrenia and violent crime: a population-based study. *Psychol Med.* 2014 Oct, 44,14, p.3051–3057.

187. MILTON John, AMIN Shazad, SINGH Swaran, *et al.* Aggressive incidents in first-episode psychosis. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2001 May, 178, p.433–440.

188. GEREVICH Jozsef, BACSKAI Erika, CZOBOR Pal. The generalizability of the Buss-Perry Aggression Questionnaire. *Int J Methods Psychiatr Res.* 2007, 16,3, p.124–136.

189. WITT Katrina, VAN DORN Richard, FAZEL Seena. Risk factors for violence in psychosis: systematic review and meta-regression analysis of 110 studies. *PloS One.* 2013, 8,2, p.e55942.

190. MARTIN Juan Carlos, NOVAL Diego, MORINIGO Angel, *et al.* [Prediction of violent behavior in schizophrenic inpatients]. *Actas Esp Psiquiatr.* 2000 Jun, 28,3, p.151–155.

191. SWANSON Jeffrey, SWARTZ Marvin, VAN DORN Richard, *et al.* Comparison of antipsychotic medication effects on reducing violence in people with schizophrenia. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2008 Jul, 193,1, p.37–43.

192. SWANSON Jeffrey, SWARTZ Marvin, BORUM Randy, *et al.* Involuntary out-patient commitment and reduction of violent behaviour in persons with severe mental illness. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2000 Apr, 176, p.324–331.

193. ELBOGEN Eric, JOHNSON Sally. The intricate link between violence and mental disorder: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry.* 2009 Feb, 66,2, p.152–161.

194. IMAI Atsushi, HAYASHI Naoki, SHIINA Akihiro, *et al.* Factors associated with violence among Japanese patients with schizophrenia prior to psychiatric emergency hospitalization: A case-controlled study. *Schizophr Res.* 2014 Dec, 160,1-3, p.27–32.

195. RAFRAFI Rym, BAHRINI Lilia, ROBBANA Leila, *et al.* [Violence in schizophrenia: a study of 60 cases]. *Tunis Médicale.* 2013 Dec, 91,12, p.729–734.

196. ELLOUZE Faten, AYEDI Senda, MASMOUDI Saber, *et al.* [Schizophrenia and violence, incidence and risk factors: a Tunisian sample]. *L'Encéphale.* 2009 Sep, 35,4, p.347–352.

197. HODGINS Sheilagh, RIAZ Mohamed. Violence and phases of illness: differential risk and predictors. *Eur Psychiatry J.* 2011 Nov, 26,8, p.518–524.

198. FRESAN Ana, DE LA FUENTE-SANDOVAL Camilo, JUAREZ Francisco, *et al.* [Sociodemographic features related to violent behavior in schizophrenia]. *Actas Esp Psiquiatr*. 2005 Jun, 33,3, p.188–193.

199. CANNON Mary, HUTTUNEN Matti, TANSKANEN Antti, *et al.* Perinatal and childhood risk factors for later criminality and violence in schizophrenia. Longitudinal, population-based study. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2002 Jun, 180, p.496–501.

200. SANDYK Reuven. Aggressive behavior in schizophrenia: relationship to age of onset and cortical atrophy. *Int J Neurosci.* 1993 Jan, 68,1-2, p.1–10.

201. NOLAN Karen, VOLAVKA Jan, MOHR Pavel, *et al.* Psychopathy and violent behavior among patients with schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychiatr Serv Wash DC.* 1999 Jun, 50,6, p.787–792.

202. GREENFIELD Thomas, McNIEL Dale, BINDER Renée. Violent behavior and length of psychiatric hospitalization. *Hosp Community Psychiatry.* 1989 Aug, 40,8, p.809–814.

203. LINK Bruce, STUEVE Ann, PHELAN Jo. Psychotic symptoms and violent behaviors: probing the components of "threat/control-override" symptoms. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1998 Dec, 33 Suppl 1, p.55–60.

204. NOLAN Karen, VOLAVKA Jan, CZOBOR Pal, *et al.* Aggression and psychopathology in treatment-resistant inpatients with schizophrenia and schizoaffective disorder. *J Psychiatr Res*. 2005 Jan, 39,1, p.109–115.

205. HADDOCK Gillian, EISNER Emily, DAVIES Gabriel, *et al.* Psychotic symptoms, self-harm and violence in individuals with schizophrenia and substance misuse problems. *Schizophr Res.* 2013 Dec, 151,1-3, p.215–220.

206. APPELBAUM Paul, ROBBINS Pamela, MONAHAN John. Violence and delusions: data from the MacArthur Violence Risk Assessment Study. *Am J Psychiatry.* 2000 Apr, 157,4, p.566–572.

207. KASPER M.Elizabeth, ROGERS Richard, ADAMS Pam. Dangerousness and command hallucinations: an investigation of psychotic inpatients. *Bull Am Acad Psychiatry Law.* 1996, 24,2, p.219–224.

208. CHEUNG Peter, SCHWEITZER Isaac, CROWLEY Kathleen, *et al.* Violence in schizophrenia: role of hallucinations and delusions. *Schizophr Res.* 1997 Aug 29, 26,2-3, p.181–190.

209. VOLAVKA Jan, CITROME Leslie. Heterogeneity of violence in schizophrenia and implications for long-term treatment. *Int J Clin Pract.* 2008 Aug, 62,8, p.1237–1245.

210. KOEN Liezl, KINNEAR Craig, CORFIELD Valerie, *et al.* Violence in male patients with schizophrenia: risk markers in a South African population. *Aust N Z J Psychiatry.* 2004 Apr, 38,4, p.254–259.

211. McNIEL Dale, EISNER Jane, BINDER Renée. The relationship between command hallucinations and violence. *Psychiatr Serv Wash DC.* 2000 Oct, 51,10, p.1288–1292.

212. ABUSHUA'LEH Khalid, ABU-AKEL Ahmad. Association of psychopathic traits and symptomatology with violence in patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2006 Aug 30, 143,2-3, p.205–211.

213. BARTELS Stephen, DRAKE Robert, WALLACH Michael, *et al.* Characteristic hostility in schizophrenic outpatients. *Schizophr Bull.* 1991, 17,1, p.163–171.

214. AMR Mostafa, VOLPE Fernando Madalena. Relationship between anhedonia and impulsivity in schizophrenia, major depression and schizoaffective disorder. *Asian J Psychiatry.* 2013 Dec, 6,6, p.577–580.

215. CHEUNG Peter, SCHWEITZER Isaac, CROWLEY Kathleen, *et al.* Aggressive behaviour in schizophrenia: role of state versus trait factors. *Psychiatry Res.* 1997 Aug 29, 72,1, p.41–50.

216. WEISS Elisabeth. Neuroimaging and neurocognitive correlates of aggression and violence in schizophrenia. *Scientifica.* 2012, p.158646.

217. CITROME Leslie, VOLAVKA Jan. Pharmacological management of acute and persistent aggression in forensic psychiatry settings. *CNS Drugs.* 2011 Dec 1, 25,12, p.1009–1021.

218. SCHUG Robert, RAINE Adrian. Comparative meta-analyses of neuropsychological functioning in antisocial schizophrenic persons. *Clin Psychol Rev.* 2009 Apr, 29,3, p.230–242.

219. KUMARI Veena, AASEN Ingrid, TAYLOR Pamela, *et al.* Neural dysfunction and violence in schizophrenia: an fMRI investigation. *Schizophr Res.* 2006 May, 84,1, p.144–164.

220. LAPIERRE Dominique, BRAUN Claude, HODGINS Shellagh, *et al.* Neuropsychological correlates of violence in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1995, 21,2, p.253–262.

221. BARKATAKI Ian, KUMARI Veena, DAS Mrigendra, *et al.* A neuropsychological investigation into violence and mental illness. *Schizophr Res.* 2005 Apr 1, 74,1, p.1–13.

222. JOYAL Christian, GENDRON Catherine, CÔTE Gilles. Nature and frequency of aggressive behaviours among long-term inpatients with schizophrenia: a 6-month report using the modified overt aggression scale. *Can J Psychiatry Rev.* 2008 Jul, 53,7, p.478–481.

223. KRAKOWSKI Menahem, CZOBOR Pal. Executive function predicts response to antiaggression treatment in schizophrenia: a randomized controlled trial. *J Clin Psychiatry.* 2012 Jan, 73,1, p.74–80.

224. WALDHETER Evan, JONES Nicole, JOHNSON Elizabeth, *et al.* Utility of social cognition and insight in the prediction of inpatient violence among individuals with a severe mental illness. *J Nerv Ment Dis.* 2005 Sep, 193,9, p.609–618.

225. NOLAN Karen, D'ANGELO Debra, HOPTMAN Matthew. Self-report and laboratory measures of impulsivity in patients with schizophrenia or schizoaffective disorder and healthy controls. *Psychiatry Res.* 2011 May 15, 187,1-2, p.301–303.

226. BRAUN Claude, LAPIERRE Dominique, HODGINS Sheilagh, *et al.* Neurological soft signs in schizophrenia: are they related to negative or positive symptoms, neuropsychological performance, and violence? *Arch Clin Neuropsychol.* 1995 Nov, 10,6, p.489–509.

227. FOSTER Hilliard, HILLBRAND Marc, SILVERSTEIN Michael. Neuropsychological deficit and aggressive behavior: a prospective study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1993 Nov, 17,6, p.939–946.

228. ABU-AKEL Ahmad, ABUSHUA'LEH Khalid. "Theory of mind" in violent and nonviolent patients with paranoid schizophrenia. *Schizophr Res.* 2004 Jul 1, 69,1, p.45–53.

229. ROY Swati, HERRERA John, PARENT Marie, *et al.* Violent and nonviolent schizophrenic patients clinical and developmental characteristics. *Psychol Rep.* 1987 Dec, 61,3, p.855–861.

230. SERPER Mark, GOLDBERG Brett, HERMAN Kristine, *et al.* Predictors of aggression on the psychiatric inpatient service. *Compr Psychiatry.* 2005 Apr, 46,2, p.121–127.

231. YESAVAGE Jerome. Correlates of dangerous behavior by schizophrenics in hospital. *J Psychiatr Res.* 1984, 18,3, p.225–231.

232. VOLAVKA Jan, CITROME Leslie. Atypical antipsychotics in the treatment of the persistently aggressive psychotic patient: methodological concerns. *Schizophr Res*. 1999 Mar 1, 35,Suppl p.23–33.

233. CZOBOR Pal, VAN DORN Richard, CITROME Leslie, *et al.* Treatment adherence in schizophrenia: A patient-level meta-analysis of combined CATIE and EUFEST studies. *Eur Neuropsychopharmacol J.* 2015 Apr 30. Disponible sur : http://dx.doi.org/10.1016/j.euroneuro.2015.04.003

234. ARANGO Celso, BOMBIN Igor, GONZALEZ-SALVADOR Teresa, *et al.* Randomised clinical trial comparing oral versus depot formulations of zuclopenthixol in

patients with schizophrenia and previous violence. *Eur Psychiatry J.* 2006 Jan, 21,1, p.34–40.

235. FAZEL Seena, BUXRUD Petra, RUCHKIN Vladislav, *et al.* Homicide in discharged patients with schizophrenia and other psychoses: a national case-control study. *Schizophr Res*. 2010 Nov, 123,2-3, p.263–269.

236. SWARTZ Marvin, SWANSON Jeffrey, HIDAY Virginia, *et al.* Violence and severe mental illness: the effects of substance abuse and nonadherence to medication. *Am J Psychiatry.* 1998 Feb, 155,2, p.226–231.

237. EKINCI Okan, EKINCI Asli. Association between insight, cognitive insight, positive symptoms and violence in patients with schizophrenia. *Nord J Psychiatry*. 2013 Apr, 67,2, p.116–123.

238. KRAKOWSKI Menahem, CZOBOR Pal. The denial of aggression in violent patients with schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012 Nov, 141,2-3, p.228–233.

239. BUCKLEY Peter, HROUDA Debra, FRIEDMAN Lee, *et al.* Insight and its relationship to violent behavior in patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 2004 Sep, 161,9, p.1712–1714.

240. YEN Cheng-Fang, YEH Ming-Li, CHEN Cheng-Sheng, *et al.* Predictive value of insight for suicide, violence, hospitalization, and social adjustment for outpatients with schizophrenia: a prospective study. *Compr Psychiatry.* 2002 Dec, 43,6, p.443–447.

241. LINCOLN Tania Marie, HODGINS Sheilagh. Is lack of insight associated with physically aggressive behavior among people with schizophrenia living in the community? *J Nerv Ment Dis.* 2008 Jan, 196,1, p.62–66.

242. RAJA Michele, AZZONI Antonella, LUBICH Loredana. Aggressive and violent behavior in a population of psychiatric inpatients. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 1997 Oct, 32,7, p.428–434.

243. CHEUNG Peter, SCHWEITZER Isaac, CROWLEY Kathleen, *et al.* Aggressive behaviour and extrapyramidal side effects of neuroleptics in schizophrenia. *Int Clin Psychopharmacol.* 1996 Dec, 11,4, p.237–240.

244. STUBBS Jean, HUTCHINS David, MOUNTJOY Christopher. Relationship of akathisia to aggressive and self-injurious behaviour: A prevalence study in a UK tertiary referral centre. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2000, 4,4, p.319–325.

245. BO Sune, FORTH Adelle, KONGERSLEV Mickey, *et al.* Subtypes of aggression in patients with schizophrenia: the role of personality disorders. *Crim Behav Ment Health.* 2013 Apr, 23,2, p.124–137.

246. BO Sune, ABU-AKEL Ahmad, KONGERSLEV Mickey, *et al.* Mentalizing mediates the relationship between psychopathy and type of aggression in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis.* 2014 Jan, 202,1, p.55–63.

247. FRESAN Ana, APIQUIAN Rogelio, NICOLINI Humberto, *et al.* Temperament and character in violent schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2007 Aug, 94,1-3, p.74–80.

248. HODGINS Sheilagh, TIIHONEN Jari, ROSS Deborah. The consequences of Conduct Disorder for males who develop schizophrenia: associations with criminality, aggressive behavior, substance use, and psychiatric services. *Schizophr Res.* 2005 Oct 15, 78,2-3, p.323–335.

249. HOPTMAN Matthew, VOLAVKA Jan, CZOBOR Pal, *et al.* Aggression and quantitative MRI measures of caudate in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2006, 18,4, p.509–515.

250. HODGINS Sheilagh. Parental violent crime, previous violence and substance abuse predict future violence in people with schizophrenia. *Evid Based Ment Health.* 2009 Nov, 12,4, p.127.

251. STEADMAN Henry, MULVEY Edward, MONAHAN John, *et al.* Violence by people discharged from acute psychiatric inpatient facilities and by others in the same neighborhoods. *Arch Gen Psychiatry.* 1998 May, 55,5, p.393–401.

252. SHORT Tamsin, THOMAS Stuart, MULLEN Paul, *et al.* Comparing violence in schizophrenia patients with and without comorbid substance-use disorders to community controls. *Acta Psychiatr Scand.* 2013 Oct, 128,4, p.306–313.

253. ERONEN Markku, TIIHONEN Jari, HAKOLA Panu. Schizophrenia and homicidal behavior. *Schizophr Bull.* 1996, 22,1, p.83–89.

254. RITSNER Michael, MODAI Ilan, GIBEL Anatoly, *et al.* Decreased platelet peripheral-type benzodiazepine receptors in persistently violent schizophrenia patients. *J Psychiatr Res.* 2003 Dec, 37,6, p.549–556.

255. SWANSON Jeffrey, SWARTZ Marvin, ELBOGEN Eric, *et al.* Reducing violence risk in persons with schizophrenia: olanzapine versus risperidone. *J Clin Psychiatry.* 2004 Dec, 65,12, p.1666–1673.

256. BARKATAKI Ian, KUMARI Veena, DAS Mrigendra, *et al.* Volumetric structural brain abnormalities in men with schizophrenia or antisocial personality disorder. *Behav Brain Res.* 2006 May 15, 169,2, p.239–247.

257. KUMARI Veena, BARKATAKI Ian, GOSWAMI Sangeeta, *et al.* Dysfunctional, but not functional, impulsivity is associated with a history of seriously violent behaviour and reduced orbitofrontal and hippocampal volumes in schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2009 Jul 15, 173,1, p.39–44.

258. SPALLETTA Gianfranco, TROISI Alfonso, ALIMENTI Serenella, *et al.* Reduced prefrontal cognitive activation associated with aggression in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2001 May 30, 50,1-2, p.134–135.

259. YANG Yaling, RAINE Adrian, HAN Chen-Bo, *et al.* Reduced hippocampal and parahippocampal volumes in murderers with schizophrenia. *Psychiatry Res*. 2010 Apr 30, 182,1, p.9–13.

260. HOPTMAN Matthew, VOLAVKA Jan, JOHNSON Glyn, *et al.* Frontal white matter microstructure, aggression, and impulsivity in men with schizophrenia: a preliminary study. *Biol Psychiatry.* 2002 Jul 1, 52,1, p.9–14.

261. NARAYAN Veena, NARR Katherine, KUMARI Veena, *et al.* Regional cortical thinning in subjects with violent antisocial personality disorder or schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2007 Sep, 164,9, p.1418–1427.

262. HOPTMAN Matthew, VOLAVKA Jan, WEISS Elisabeth, *et al.* Quantitative MRI measures of orbitofrontal cortex in patients with chronic schizophrenia or schizoaffective disorder. *Psychiatry Res.* 2005 Nov 30, 140,2, p.133–145.

263. HOPTMAN Matthew, D'ANGELO Debra, CATALANO Dean, *et al.* Amygdalofrontal functional disconnectivity and aggression in schizophrenia. *Schizophr Bull.* 2010 Sep, 36,5, p.1020–1028.

264. CONVIT Antonio, CZOBOR Pal, VOLAVKA Jan. Lateralized abnormality in the EEG of persistently violent psychiatric inpatients. *Biol Psychiatry.* 1991 Aug 15, 30,4, p.363–370.

265. HILLBRAND Marc, SOKOL Stuart, WAITE Bradley, *et al.* Abnormal lateralization in finger tapping and overt aggressive behavior. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1993 May, 17,3, p.393–406.

266. KUNZ Michal, SIKORA Jan, KRAKOWSKI Menahem, *et al.* Serotonin in violent patients with schizophrenia. *Psychiatry Res.* 1995 Nov 29, 59,1-2, p.161–163.

267. MODAI Ilan, GIBEL Anatoly, RAUCHVERGER Boris, *et al.* Paroxetine binding in aggressive schizophrenic patients. *Psychiatry Res.* 2000 Apr 24, 94,1, p.77–81.

268. ZAMMIT Stanley, JONES Gaynor, JONES Susan, *et al.* Polymorphisms in the MAOA, MAOB, and COMT genes and aggressive behavior in schizophrenia. *Am J Med Genet.* 2004 Jul 1, 128B,1, p.19–20.

269. KIM Youl-Ri, KIM Jeong Hyun, KIM Se Joo, *et al.* Catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism in relation to aggressive schizophrenia in a Korean population. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2008 Nov, 18,11, p.820–825.

270. REIF Andreas, ROSLER Michael, FREITAG Christine, *et al.* Nature and nurture predispose to violent behavior: serotonergic genes and adverse childhood environment. *Neuropsychopharmacol*. 2007 Nov, 32,11, p.2375–2383.

271. TOSATO Sarah, BONETTO Chiara, DI FORTI Marta, *et al.* Effect of COMT genotype on aggressive behaviour in a community cohort of schizophrenic patients. *Neurosci Lett.* 2011 May 9, 495,1, p.17–21.

272. BHAKTA Savita, ZHANG Jian-Ping, MALHOTRA Anil. The COMT Met158 allele and violence in schizophrenia: a meta-analysis. *Schizophr Res.* 2012 Sep, 140,1-3, p.192–197.

273. JONES Gaynor, ZAMMIT Stanley, NORTON Nadine, *et al.* Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2001 Oct, 179, p.351–355.

274. STROUS Rael, NOLAN Karen, LAPIDUS Raya, *et al.* Aggressive behavior in schizophrenia is associated with the low enzyme activity COMT polymorphism: a replication study. *Am J Med Genet.* 2003 Jul 1, 120B,1, p.29–34.

275. SINGH Jay, VOLAVKA Jan, CZOBOR Pal, *et al.* A meta-analysis of the Val158Met COMT polymorphism and violent behavior in schizophrenia. *PloS One.* 2012, 7,8, p.43423.

276. HAN Doug Hyun, PARK Doo Byung, NA Chul, *et al.* Association of aggressive behavior in Korean male schizophrenic patients with polymorphisms in the serotonin transporter promoter and catecholamine-O-methyltransferase genes. *Psychiatry Res.* 2004 Nov 30, 129,1, p.29–37.

277. STROUS Rael, BARK Nigel, PARSIA Sam, *et al.* Analysis of a functional catechol-O-methyltransferase gene polymorphism in schizophrenia: evidence for association with aggressive and antisocial behavior. *Psychiatry Res.* 1997 Mar 24, 69,2-3, p.71–77.

278. VOLAVKA Jan, KENNEDY James, NI Xingqun, *et al.* COMT158 polymorphism and hostility. *Am J Med Genet.* 2004 May 15, 127B,1, p.28–29.

279. GUAN Xuan, DONG Zai-Quan, TIAN Yuan-Yuan, *et al.* Lack of association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and aggressive behavior in schizophrenia. *Psychiatry Res.* 2014 Jan 30, 215,1, p.244–245.

280. NOLAN Karen, VOLAVKA Jan, LACHMAN Herbert, *et al.* An association between a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene and aggression in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Psychiatr Genet.* 2000 Sep, 10,3, p.109–115.

281. SISEK-ŠPREM Mirna, KRIZAJ Aida, JUKIC Vlado, *et al.* Testosterone levels and clinical features of schizophrenia with emphasis on negative symptoms and aggression. *Nord J Psychiatry.* 2014 Aug 25, p.1–8.

282. OTANI Koichi, KONDO Tsuyoshi, ISHIDA Masayuki, *et al.* Plasma prolactin concentration and psychopathology of schizophrenia. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 1996 Nov, 20,8, p.1369–1374.

283. STROUS Rael, MAAYAN Rachel, LAPIDUS Raya, *et al.* Increased circulatory dehydroepiandrosterone and dehydroepiandrosterone-sulphate in first-episode schizophrenia: relationship to gender, aggression and symptomatology. *Schizophr Res.* 2004 Dec 1, 71,2-3, p.427–434.

284. SPALLETTA Gianfranco, ROMEO Elena, BONAVIRI Giuseppina, *et al.* Preliminary evidence for an association between aggressive and hostile behaviour and 3alpha,5alpha-tetrahydroprogesterone plasma levels in schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci.* 2005 Jan, 30,1, p.49–52.

285. CHENGAPPA Kadiamada, VASILE Joseph, LEVINE Joseph, *et al.* Clozapine: its impact on aggressive behavior among patients in a state psychiatric hospital. *Schizophr Res.* 2002 Jan 1, 53,1-2, p.1–6.

286. RUZIC Klementina, FRANCISKOVIC Tanja, SUKOVIC Zoran, *et al.* Aggresiveness in institutionalised schizophrenic patients and the selection of antipsychotics. *Coll Antropol.* 2011 Jan, 35 Suppl 1, p.265–269.

287. FAVA Maurizio. Psychopharmacologic treatment of pathologic aggression. *Psychiatr Clin North Am.* 1997 Jun, 20,2, p.427–451.

288. VARTIAINEN Heikki, TIIHONEN Jari, PUTKONEN Anu, *et al.* Citalopram, a selective serotonin reuptake inhibitor, in the treatment of aggression in schizophrenia. *Acta Psychiatr Scand.* 1995 May, 91,5, p.348–351.

289. MAGUIRE Kay, CHEUNG Peter, CROWLEY Kathleen, *et al.* Aggressive behaviour and platelet 3H-paroxetine binding in schizophrenia. *Schizophr Res.* 1997 Jan 17, 23,1, p.61–67.

290. BUCKLEY Peter, IBRAHIM Zafar, SINGER Beth, *et al.* Aggression and schizophrenia: efficacy of risperidone. *J Am Acad Psychiatry Law.* 1997, 25,2, p.173–181.

291. HATTA Kotaro, TAKAHASHI Takeo, NAKAMURA Hiroyuki, *et al.* The predictive value of benzodiazepine tolerance in persistently aggressive schizophrenia. *Neuropsychobiology.* 1999 May, 39,4, p.196–199.

292. GILLIES Donna, SAMPSON Stephanie, BECK Alison, *et al.* Benzodiazepines for psychosis-induced aggression or agitation. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013, 4, p.CD003079.

293. CASPI Nathan, MODAI Ilan, BARAK Peretz, *et al.* Pindolol augmentation in aggressive schizophrenic patients: a double-blind crossover randomized study. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001 Mar, 16,2, p.111–115.

294. ALPERT Murray, ALLAN Edward, CITROME Leslie, *et al.* A double-blind, placebo-controlled study of adjunctive nadolol in the management of violent psychiatric patients. *Psychopharmacol Bull.* 1990, 26,3, p.367–371.

295. RATEY John, SORGI Paul, O'DRISCOLL Gillian, *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, p.41–46.

296. FAZEL Seena, ZETTERQVIST Johan, LARSSON Henrik, *et al.* Antipsychotics, mood stabilisers, and risk of violent crime. *Lancet.* 2014 Sep 27, 384,9949, p.1206–1214.

297. BERLE Jan Øystein, SPIGSET Olav. [Are mood stabilizers beneficial in the treatment of schizophrenia?]. *Tidsskr Den Nor Lægeforen.* 2005 Jun 30, 125,13, p.1809–1812.

298. HOSAK Ladislav, LIBIGER Jan. Antiepileptic drugs in schizophrenia: a review. *J Assoc Eur Psychiatr.* 2002 Nov, 17,7, p.371–378.

299. AFAQ Irfan, RIAZ Jawad, SEDKY Karim, *et al.* Divalproex as a calmative adjunct for aggressive schizophrenic patients. *J Ky Med Assoc.* 2002 Jan, 100,1, p.17–22.

300. CITROME Leslie, CASEY Daniel, DANIEL David, *et al.* Adjunctive divalproex and hostility among patients with schizophrenia receiving olanzapine or risperidone. *Psychiatr Serv Wash DC.* 2004 Mar, 55,3, p.290–294.

301. SCHWARZ Christian, VOLZ Anja, LI Chunbo, *et al.* Valproate for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2008, 3, p.CD004028.

302. THIBAUT Florence, COLONNA Lucien. [Carbamazepine and aggressive behavior: a review]. *L'Encéphale.* 1993 Dec, 19,6, p.651–656.

303. GOBBI Gabriella, GAUDREAU Pierre-Olivier, LEBLANC Nancy. Efficacy of topiramate, valproate, and their combination on aggression/agitation behavior in patients with psychosis. *J Clin Psychopharmacol.* 2006 Oct, 26,5, p.467–473.

304. ARANGO Celso, BERNARDO Miguel. The effect of quetiapine on aggression and hostility in patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 2005 Jun, 20,4, p.237–241.

305. VOLAVKA Jan, CZOBOR Pal, NOLAN Karen, *et al.* Overt aggression and psychotic symptoms in patients with schizophrenia treated with clozapine, olanzapine, risperidone, or haloperidol. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 Apr, 24,2, p.225–228.

306. CONLEY Robert, TAMMINGA Carol, BARTKO John, *et al.* Olanzapine compared with chlorpromazine in treatment-resistant schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1998 Jul, 155,7, p.914–920.

307. GLICK Ira, LEMMENS Philippe, VESTER-BLOKLAND Estelle. Treatment of the symptoms of schizophrenia: a combined analysis of double-blind studies comparing risperidone with haloperidol and other antipsychotic agents. *Int Clin Psychopharmacol.* 2001 Sep, 16,5, p.265–274.

308. MARDER Stephen, DAVIS John, CHOUINARD Guy. The effects of risperidone on the five dimensions of schizophrenia derived by factor analysis: combined results of the North American trials. *J Clin Psychiatry.* 1997 Dec, 58,12, p.538–546.

309. ALEMAN André, KAHN René. Effects of the atypical antipsychotic risperidone on hostility and aggression in schizophrenia: a meta-analysis of controlled trials. *J Eur Coll Neuropsychopharmacol*. 2001 Aug, 11,4, p.289–293.

310. WANG Xiaohong, SAVAGE Robert, BORISOV Andrey, *et al.* Efficacy of risperidone versus olanzapine in patients with schizophrenia previously on chronic conventional antipsychotic therapy: a switch study. *J Psychiatr Res.* 2006 Oct, 40,7, p.669–676.

311. PEUSKENS Joseph. Risperidone in the treatment of patients with chronic schizophrenia: a multi-national, multi-centre, double-blind, parallel-group study versus haloperidol. Risperidone Study Group. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 1995 Jun, 166,6, p.712–726.

312. CITROME Leslie, VOLAVKA Jan, CZOBOR Pal, *et al.* Effects of clozapine, olanzapine, risperidone, and haloperidol on hostility among patients with schizophrenia. *Psychiatr Serv Wash DC.* 2001 Nov, 52,11, p.1510–1514.

313. MIN Sung Kil, RHEE Choong Soon, KIM Chul Eung, *et al.* Risperidone versus haloperidol in the treatment of chronic schizophrenic patients: a parallel group double-blind comparative trial. *Yonsei Med J.* 1993 Jun, 34,2, p.179–190.

314. BLIN Olivier, AZORIN Jean Michel, BOUHOURS Philippe. Antipsychotic and anxiolytic properties of risperidone, haloperidol, and methotrimeprazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 1996 Feb, 16,1, p.38–44.

315. BECK Niels, GREENFIELD Shannon, GOTHAM Heather, *et al.* Risperidone in the management of violent, treatment-resistant schizophrenics hospitalized in a maximum security forensic facility. *J Am Acad Psychiatry Law.* 1997, 25,4, p.461–468.

316. CHENGAPPA Kadiamada, LEVINE Joseph, ULRICH Richard, *et al.* Impact of risperidone on seclusion and restraint at a state psychiatric hospital. *Can J Psychiatry Rev.* 2000 Nov, 45,9, p.827–832.

317. VOLAVKA Jan, CZOBOR Pal, DERKS Eske, *et al.* Efficacy of antipsychotic drugs against hostility in the European First-Episode Schizophrenia Trial (EUFEST). *J Clin Psychiatry.* 2011 Jul, 72,7, p.955–961.

318. KRAKOWSKI Menahem, CZOBOR Pal, NOLAN Karen. Atypical antipsychotics, neurocognitive deficits, and aggression in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2008 Oct, 28,5, p.485–493.

319. TIIHONEN Jari, WAHLBECK Kristian, LONNQVIST Jouko, *et al.* Effectiveness of antipsychotic treatments in a nationwide cohort of patients in community care after first hospitalisation due to schizophrenia and schizoaffective disorder: observational follow-up study. *BMJ.* 2006 Jul 29, 333,7561, p.224.

320. BRIKEN Peer, NIKA Evangelia, MORITZ Steffen, *et al.* Effect of zotepine, olanzapine and risperidone on hostility in schizophrenic patients. *Schizophr Res.* 2002 Oct 1, 57,2-3, p.311–313.

321. VOLAVKA Jan, CZOBOR Pal, CITROME Leslie, *et al.* Efficacy of aripiprazole against hostility in schizophrenia and schizoaffective disorder: data from 5 double-blind studies. *J Clin Psychiatry.* 2005 Nov, 66,11, p.1362–1366.

322. CITROME Leslie, VOLAVKA Jan, CZOBOR Pal, *et al.* Efficacy of ziprasidone against hostility in schizophrenia: Post hoc analysis of randomized, open-label study data. *J Clin Psychiatry.* 2006 Apr, 67,4, p.638–642.

323. RABINOWITZ Jonathan, AVNON Moshe, ROSENBERG Victor. Effect of clozapine on physical and verbal aggression. *Schizophr Res.* 1996 Dec 15, 22,3, p.249–255.

324. HECTOR R. Ian. The use of clozapine in the treatment of aggressive schizophrenia. *Can J Psychiatry Rev.* 1998 Jun, 43,5, p.466–472.

325. SPIVAK Baruch, SHABASH Evgeny, SHEITMAN Brian, *et al*. The effects of clozapine versus haloperidol on measures of impulsive aggression and suicidality in chronic schizophrenia patients: an open, nonrandomized, 6-month study. *J Clin Psychiatry.* 2003 Jul, 64,7, p.755–760.

326. DURSUN Serdar, SZEMIS Andrea, ANDREWS Harry, *et al.* Effects of clozapine and typical antipsychotic drugs on plasma 5-HT turnover and impulsivity in patients with schizophrenia: a cross-sectional study. *J Psychiatry Neurosci.* 2000 Sep, 25,4, p.347–352.

327. ASENJO LOBOS Claudia, KOMOSSA Katja, RUMMEL-KLUGE Christine, *et al.* Clozapine versus other atypical antipsychotics for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev.* 2010, 11, p.CD006633.

328. BUCKLEY Peter, BARTELL James, DONENWIRTH Karl, *et al.* Violence and schizophrenia: clozapine as a specific antiaggressive agent. *Bull Am Acad Psychiatry Law.* 1995, 23,4, p.607–611.

329. FROGLEY Catherine, TAYLOR David, DICKENS Geoff, *et al*. A systematic review of the evidence of clozapine's anti-aggressive effects. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci.* 2012 Oct, 15,9, p.1351–1371.

330. FLEISCHHACKER Wolfgang. Second-generation antipsychotics: are their similarities greater than their differences? *Eur Psychiatry J.* 2003 Dec, 18 Suppl 2n p.38s–45s.

331. GRINSHPOON Alexander, MOSKOWITZ Michael, VALEVSKI Avi, *et al.* Zuclopenthixol, D(1)/D(2) antagonist, for treatment of chronic aggressive schizophrenia and psychotic oligophrenic patients. *Eur Psychiatry J.* 1998 Aug, 13,5, p.273–275.

332. LASSER Robert, BOSSIE Cynthia, GHARABAWI Georges, *et al.* Efficacy and safety of long-acting risperidone in stable patients with schizoaffective disorder. *J Affect Disord.* 2004 Dec, 83,2-3, p.263–275.

333. OWEN Cathy, TARANTELLO Concetta, JONES Michael, *et al.* Violence and aggression in psychiatric units. *Psychiatr Serv Wash DC.* 1998 Nov, 49,11, p.1452–1457.

334. CORRIGAN Patrick, YUDOFSKY Stuart, SILVER Jonathan. Pharmacological and behavioral treatments for aggressive psychiatric inpatients. *Hosp Community Psychiatry.* 1993 Feb, 44,2, p.125–133.

335. HADDOCK Gillian, BARROWCLOUGH Christine, SHAW Jennifer, *et al.* Cognitive-behavioural therapy v. social activity therapy for people with psychosis and a history of violence: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* 2009 Feb, 194,2, p.152–157.

336. MORRISON Eileen. An evaluation of four programs for the management of aggression in psychiatric settings. *Arch Psychiatr Nurs.* 2003 Aug, 17,4, p.146–155.

337. HIROSE Shigehiro, ASHBY Charles, MILLS Mark. Effectiveness of ECT combined with risperidone against aggression in schizophrenia. *J ECT.* 2001 Mar, 17,1, p.22–26.

338. COMBS Denis, ADAMS Scott, PENN David, *et al.* Social Cognition and Interaction Training (SCIT) for inpatients with schizophrenia spectrum disorders: preliminary findings. *Schizophr Res.* 2007 Mar, 91,1-3, p.112–116.

339. HOYBERG Ole Johan, FENSBO Conni, REMVIG Jorgen, *et al.* Risperidone versus perphenazine in the treatment of chronic schizophrenic patients with acute exacerbations. *Acta Psychiatr Scand.* 1993 Dec, 88,6, p.395–402.

340. MEYER Jonathan. A rational approach to employing high plasma levels of antipsychotics for violence associated with schizophrenia: case vignettes. *CNS Spectr.* 2014 Oct, 19,5, p.432–438.

341. BARNES Thomas. A rating scale for drug-induced akathisia. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. 1989 May, 154, p.672–676.

342. FIRST Michael, SPITZER Robert, GIBBON Miriam *et al. Structured clinical interview for DSM-IV axis I disorders SCID-I: clinician version (SCID-CV).* Washington, DC: American Psychiatric Press; 1997, 88p.

343. BIRCHWOOD Max, SMITH Jo, DRURY Val, *et al.* A self-report Insight Scale for psychosis: reliability, validity and sensitivity to change. *Acta Psychiatr Scand.* 1994 Jan, 89,1, p.62–67.

344. DOLDER Christian, LACRO Jonathan, WARREN Kathleen, *et al.* Brief evaluation of medication influences and beliefs: development and testing of a brief scale for medication adherence. *J Clin Psychopharmacol.* 2004 Aug, 24,4, p.404–409.

345. STAHL Stephen, MUNTNER Nancy, LEMOINE Patrick. *Psychopharmacologie essentielle bases neuroscientifiques et applications pratiques.* Paris: Médecine sciences publications; 2010, 1116p.

346. MARWAHA Steven, JOHNSON Sonia. Schizophrenia and employment - a review. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* 2004 May, 39,5, p.337–349.

347. CASCIO Maria Teresa, CELLA Matteo, PRETI Antonio, *et al.* Gender and duration of untreated psychosis: a systematic review and meta-analysis. *Early Interv Psychiatry.* 2012 May, 6,2, p.115–127.

348. SACHDEV Perminder. The epidemiology of drug-induced akathisia: Part II. Chronic, tardive, and withdrawal akathisias. *Schizophr Bull.* 1995, 21,3, p.451–461.

349. BROWN Jonathan, BARRETT Allison, CAFFERY Emily, *et al.* State and demographic variation in use of depot antipsychotics by Medicaid beneficiaries with schizophrenia. *Psychiatr Serv Wash DC.* 2014 Jan 1, 65,1, p.121–124.

350. CITROME Leslie, LEVINE Joseph, ALLINGHAM Baerbel. Changes in use of valproate and other mood stabilizers for patients with schizophrenia from 1994 to 1998. *Psychiatr Serv Wash DC.* 2000 May, 51,5, p.634–638.

351. STEINERT Tilman, HAMANN Karen. External validity of studies on aggressive behavior in patients with schizophrenia: systematic review. *Clin Pract Epidemiol Ment Health.* 2012, 8, p.74–80.

352. LERA CALATAYUD Guillem, HERRERO SEBASTIAN Neus, AGUILAR GARCIA-ITURROSPE Eduardo, *et al.* [Relationship between insight, violence and diagnoses in psychotic patients]. *Rev Psiquiatr Salud Ment.* 2012 Mar, 5,1, p.43–47.

353. ALIA-KLEIN Nelly, O'ROURKE Thomas, GOLDSTEIN Rira, *et al.* Insight into illness and adherence to psychotropic medications are separately associated with violence severity in a forensic sample. *Aggress Behav.* 2007 Feb, 33,1, p.86–96.

354. ANTONIUS Daniel, PRUDENT Vasthie, REBANI Yasmina, *et al.* White matter integrity and lack of insight in schizophrenia and schizoaffective disorder. *Schizophr Res.* 2011 May, 128,1-3, p.76–82.

355. ASCHER-SVANUM Haya, FARIES Douglas, ZHU Baojin, *et al.* Medication adherence and long-term functional outcomes in the treatment of schizophrenia in usual care. *J Clin Psychiatry.* 2006 Mar, 67,3, p.453–460.

356. COLDHAM Eliana, ADDINGTON Jean, ADDINGTON Donald. Medication adherence of individuals with a first episode of psychosis. *Acta Psychiatr Scand.* 2002 Oct, 106,4, p.286–290.

357. PERKINS Diana. Predictors of noncompliance in patients with schizophrenia. *J Clin Psychiatry.* 2002 Dec, 63,12, p.1121–1128.

358. ESTROFF Sue, ZIMMER Catherine, LACHICOTTE William, *et al.* The influence of social networks and social support on violence by persons with serious mental illness. *Hosp Community Psychiatry.* 1994 Jul, 45,7, p.669–679.

359. GRADIN Victoria, WAITER Gordon, KUMAR Poornima, *et al.* Abnormal neural responses to social exclusion in schizophrenia. *PloS One.* 2012, 7,8, p.e42608.

360. PINKHAM Amy, HOPFINGER Joseph, RUPAREL Kosha, *et al.* An investigation of the relationship between activation of a social cognitive neural network and social functioning. *Schizophr Bull.* 2008 Jul, 34,4, p.688–697.

361. KRABBENDAM Lydia, HOOKER Christine, ALEMAN André. Neural effects of the social environment. *Schizophr Bull*. 2014 Mar, 40,2, p.248–251.

362. MARWICK Katie, HALL Jeremy. Social cognition in schizophrenia: a review of face processing. *Br Med Bull.* 2008, 88,1, p.43–58.

363. BRUNET-GOUET Eric, DECETY Jean. Social brain dysfunctions in schizophrenia: a review of neuroimaging studies. *Psychiatry Res.* 2006 Dec 1, 148,2-3, p.75–92.

364. BRAGADO-JIMENEZ Maria, TAYLOR Pamela. Empathy, schizophrenia and violence: a systematic review. *Schizophr Res.* 2012 Oct, 141,1, p.83–90.

365. DERNTL Birgit, FINKELMEYER Andreas, VOSS Bianca, *et al.* Neural correlates of the core facets of empathy in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2012 Apr, 136,1-3, p.70–81.

366. LAVIOLETTE Steven. Dopamine modulation of emotional processing in cortical and subcortical neural circuits: evidence for a final common pathway in schizophrenia? *Schizophr Bull.* 2007 Jul, 33,4, p.971–981.

367. RESKE Martina, HABEL Ute, KELLERMANN Thilo, *et al.* Differential brain activation during facial emotion discrimination in first-episode schizophrenia. *J Psychiatr Res.* 2009 Mar, 43,6, p.592–599.

368. LI Hui-Jie, CHAN Raymond, GONG Qi-Yong, *et al.* Facial emotion processing in patients with schizophrenia and their non-psychotic siblings: a functional magnetic resonance imaging study. *Schizophr Res.* 2012 Feb, 134,2-3, p.143–150.

369. PHILLIPS Mary, DREVETS Wayne, RAUCH Scott, *et al.* Neurobiology of emotion perception II: Implications for major psychiatric disorders. *Biol Psychiatry.* 2003 Sep 1, 54,5, p.515–528.

370. FROMMANN Nicole, STROTH Sanna, BRINKMEYER Jurgen, *et al.* Facial affect recognition performance and event-related potentials in violent and non-violent schizophrenia patients. *Neuropsychobiology.* 2013, 68,3, p.139–145.

371. SILVER Henry, GOODMAN Craig, KNOLL Gabriella, *et al.* Schizophrenia patients with a history of severe violence differ from nonviolent schizophrenia patients in perception of emotions but not cognitive function. *J Clin Psychiatry.* 2005 Mar, 66,3, p.300–308.

372. GOGHARI Vina, MACDONALD Angus, SPONHEIM Scott. Temporal lobe structures and facial emotion recognition in schizophrenia patients and nonpsychotic relatives. *Schizophr Bull.* 2011 Nov, 37,6, p.1281–1294.

373. WEISS Elisabeth, KOHLER Christian, BRENSINGER Colleen, *et al.* Gender differences in facial emotion recognition in persons with chronic schizophrenia. *Eur Psychiatry J.* 2007 Mar, 22,2, p.116–122.

374. DOI Hirokazu, SHINOHARA Kazuyuki. [Face recognition in patients with schizophrenia]. *Brain Nerve Shinkei Kenkyū No Shinpo.* 2012 Jul, 64,7, p.815–820.

375. LAKIS Nadia, JIMENEZ José, MANCINI-MARIE Adham, *et al.* Neural correlates of emotional recognition memory in schizophrenia: effects of valence and arousal. *Psychiatry Res.* 2011 Dec 30, 194,3, p.245–256.

376. PARK Il Ho, PARK Hae-Jeong, CHUN Ji-Won, *et al.* Dysfunctional modulation of emotional interference in the medial prefrontal cortex in patients with schizophrenia. *Neurosci Lett.* 2008 Aug 1, 440,2, p.119–124.

377. LEE Seon-Koo, CHUN Ji Won, LEE Jung Suk, *et al*. Abnormal neural processing during emotional salience attribution of affective asymmetry in patients with schizophrenia. *PloS One.* 2014, 9,3, p.e90792.

378. FAKRA Eric, SALGADO-PINEDA Pilar, DELAVEAU Pauline, *et al.* Neural bases of different cognitive strategies for facial affect processing in schizophrenia. *Schizophr Res.* 2008 Mar, 100,1-3, p.191–205.

379. DEMIRBUGA Sedat, SAHIN Esat, OZVER Ismail, *et al.* Facial emotion recognition in patients with violent schizophrenia. *Schizophr Res.* 2013 Mar, 144,1-3, p.142–145.

380. SWART Marte, LIEMBURG Edith Jantine, KORTEKAAS Rudie, *et al.* Normal brain activation in schizophrenia patients during associative emotional learning. *Psychiatry Res.* 2013 Dec 30, 214,3, p.269–276.

381. KUBOTA Manabu, MIYATA Jun, SASAMOTO Akihiko, *et al.* Alexithymia and reduced white matter integrity in schizophrenia: a diffusion tensor imaging study on impaired emotional self-awareness. *Schizophr Res.* 2012 Nov, 141,2-3, p.137–143.

382. FAKRA Eric, SALGADO-PINEDA Pilar, BESNIER Nathalie, *et al.* Risperidone versus haloperidol for facial affect recognition in schizophrenia: findings from a randomised study. *World J Biol Psychiatry.* 2009, 10,4 Pt 3, p.719–728.

383. KOHLER Christian, WALKER Jeffrey, MARTIN Elizabeth, *et al.* Facial emotion perception in schizophrenia: a meta-analytic review. *Schizophr Bull.* 2010 Sep, 36,5, p.1009–1019.

384. WILLIAMS Leanne, LOUGHLAND Carmel, GREEN Melissa, *et al.* Emotion perception in schizophrenia: an eye movement study comparing the effectiveness of risperidone vs. haloperidol. *Psychiatry Res.* 2003 Aug 30, 120,1, p.13–27.

385. KUCHARSKA-PIETURA Katarzyna, MORTIMER Ann, TYLEC Aneta, *et al.* Social cognition and visual perception in schizophrenia inpatients treated with first-and second-generation antipsychotic drugs. *Clin Schizophr Relat Psychoses.* 2012 Apr, 6,1, p.14–20.

386. PENN David, KEEFE Richard, DAVIS Sonia, *et al.* The effects of antipsychotic medications on emotion perception in patients with chronic schizophrenia in the CATIE trial. *Schizophr Res.* 2009 Nov, 115,1, p.17–23.

387. HERBENER Ellen, HILL S.Kristian, MARVIN Robert, *et al.* Effects of antipsychotic treatment on emotion perception deficits in first-episode schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2005 Sep, 162,9, p.1746–1748.

388. HEMPEL Roelie, DEKKER Judith Anna, VAN BEVEREN Nico, *et al.* The effect of antipsychotic medication on facial affect recognition in schizophrenia: a review. *Psychiatry Res.* 2010 Jun 30, 178,1, p.1–9.

389. ATTARD Azizah, TAYLOR David. Comparative effectiveness of atypical antipsychotics in schizophrenia: what have real-world trials taught us? *CNS Drugs.* 2012 Jun 1, 26,6, p.491–508.

390. CHENGAPPA Roy, GOLDSTEIN Jeffrey, GREENWOOD Mike, *et al*. A post hoc analysis of the impact on hostility and agitation of quetiapine and haloperidol among patients with schizophrenia. *Clin Ther.* 2003 Feb, 25,2, p.530–541.

391. BAK Maarten, VAN OS Jim, MARCELIS Machteld. [Rapid tranquillisation; review of the literature and recommendations]. *Tijdschr Voor Psychiatr.* 2011, 53,10, p.727–737.

392. BOSANAC Peter, HOLLANDER Yitzchak, CASTLE David. The comparative efficacy of intramuscular antipsychotics for the management of acute agitation. *Australas Psychiatry Bull.* 2013 Dec, 21,6, p.554–562.

393. SUZUKI Hidenobu, GEN KeishI, TAKAHASHI Yuki. A naturalistic comparison study of the efficacy and safety of intramuscular olanzapine, intramuscular haloperidol, and intramuscular levomepromazine in acute agitated patients with schizophrenia. *Hum Psychopharmacol.* 2014 Jan, 29,1, p.83–88.

394. CASTLE David, UDRISTOIU Tudor, KIM Chang Yoon, *et al.* Intramuscular olanzapine versus short-acting typical intramuscular antipsychotics: comparison of real-life effectiveness in the treatment of agitation. *World J Biol Psychiatry.* 2009, 10,1, p.43–53.

395. WRIGHT Padraig, BIRKETT Martin, DAVID Stacy, *et al.* Double-blind, placebo-controlled comparison of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 2001 Jul, 158,7, p.1149–1151.

396. HUANG Charles, HWANG Tzung-Jeng, CHEN Yi-Hsing, *et al.* Intramuscular olanzapine versus intramuscular haloperidol plus lorazepam for the treatment of acute schizophrenia with agitation: An open-label, randomized controlled trial. *J Formos Med Assoc Taiwan Yi Zhi.* 2015 Mar 16, 114,1, p.438-445

397. WALTHER Sebastian, MOGGI Franz, HORN Helge, *et al.* Rapid tranquilization of severely agitated patients with schizophrenia spectrum disorders: a naturalistic, rater-blinded, randomized, controlled study with oral haloperidol, risperidone, and olanzapine. *J Clin Psychopharmacol.* 2014 Feb, 34,1, p.124–128.

398. VILLARI Vincenzo, ROCCA Paola, FONZO Valeria, *et al.* Oral risperidone, olanzapine and quetiapine versus haloperidol in psychotic agitation. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 Feb 15, 32,2, p.405–413.

399. CHAN Hung-Yu, REE Shao-Chun, SU Lien-Wien, *et al.* A double-blind, randomized comparison study of efficacy and safety of intramuscular olanzapine and intramuscular haloperidol in patients with schizophrenia and acute agitated behavior. *J Clin Psychopharmacol.* 2014 Jun, 34,3, p.355–358.

400. BREIER Alan, MEEHAN Karena, BIRKETT Martin, *et al.* A double-blind, placebo-controlled dose-response comparison of intramuscular olanzapine and haloperidol in the treatment of acute agitation in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry.* 2002 May, 59,5, p.441–448.

401. CITROME Leslie, VOLAVKA Jan. The psychopharmacology of violence: making sensible decisions. *CNS Spectr.* 2014 Oct, 19,5, p.411–418.

402. BRIEDEN Thomas, UJEYL Mariam, NABER Dieter. Psychopharmacological treatment of aggression in schizophrenic patients. *Pharmacopsychiatry*. 2002 May, 35,3, p.83–89.

Annexe 1

Tableau résumant les études portant sur la différence d'activité anti-agressive des antipsychotiques de première et de seconde génération dans la schizophrénie.

Etude	Traitement	Nombre de patient	Durée	Critère de jugement	Résultats
Cohortes Prospective					
Beck et *al.* 1997 (314)	rispéridone 6 mg/j Typique 2000mg eq. chlorpromazine	20 schizophrènes violents	6 mois	Time Sample Behavior Checklist	Absence de différence significative (p<0,18)
Buckley *et al.* 1997 (289)	rispéridone Typique	27 schizophrènes	6 mois	Nombre d'heure d'isolement et de contention	Absence de différence significative
Spivak *et al.* 2003 (324)	clozapine halopéridol decanoate	44 schizophrènes	6 mois	Item hostilité PANSS	clozapine > halopéridol
Swanson *et al.* 2004 (170)	clozapine rispéridone olanzapine Typique	229 schizophrènes	2 ans	MacArthur Community Violence Interview et Registre	Atypique (OR 0,39 IC [0,16-0,96]) > Typique (OR 1,35 IC [0,79-2,31])
Bitter *et al.* 2005 (178)	clozapine quétiapine olanzapine rispéridone halopéridol	3135 schizophrènes non addicts	6 mois	Déclaration du nombre de sujets hostiles par le psychiatre	olanzapine > clozapine (p<0,044) olanzapine > halopéridol (p<0,006) rispéridone > halopéridol (p<0,005) rispéridone > clozapine (p<0,033)

Tableau 1 : Efficacité sur la dimension agressive : Antipsychotiques typiques versus atypiques

Etude	Traitement	Nombre de patient	Durée	Critère de jugement	Résultats
Cross-Over					
Herrera *et al.* 1988 (148)	placebo puis, halopéridol 10-60 mg/j puis, chlorpromazine 1800 mg/j ou clozapine 900 mg/j	16 schizophrènes chimio-résistants non addicts	3 fois 6 semaines	Lion's scale of Inpatient Violence	clozapine et chlorpromazine > halopéridol ($p<0,034$)
Wang *et al.* 2006 (309)	Typique puis, rispéridone 6mg/j olanzapine 15 mg/j	36 schizophrènes	12 semaines	Item hostilité PANSS	rispéridone > olanzapine, Typique ($p<0,01$)
Controlées Randomisées					
Hoyberg *et al.* 1993 (338)	rispéridone 5-15 mg/j perphenazine 16-48 mg/j	107 schizophrènes	8 semaines	Item hostilité BPRS	rispéridone > perphenazine
Czobor *et al.* 1995 (31)	placebo halopéridol 20 mg/j rispéridone 2-6-10-12 mg/j	139 schizophrènes non addicts avec hostilité > 3	9 semaines	Item hostilité PANSS	rispéridone > halopéridol ($p<0,0035$)
Marder *et al.* 1997 (307)	rispéridone 2-6-10-16 mg/j halopéridol 20 mg/j placebo	513 schizophrènes sans comorbidité addictive	8 semaines	Item hostilité de la PANSS	rispéridone 6-16 mg/j > halopéridol ($p<0,001$)

Tableau 1 : Suite

Etude	Traitement	Nombre de patient	Durée	Critère de jugement	Résultats
Conley *et al.* 1998 (305)	olanzapine 25 mg/j chlorpromazine 1200 mg/j	84 schizophrènes chimio-résistants	14 semaines	Item hostilité BPRS	Absence de différence significative
Citrome *et al.* 2001 (311)	olanzapine 10-40 mg/j rispéridone 4-16 mg/j halopéridol 10-30 mg/j clozapine 200-800 mg/j	157 schizophrènes	8 semaines	Item hostilité PANSS	clozapine > halopéridol (p=0,021) clozapine > rispéridone (p=0,012) clozapine = olanzapine ; rispéridone = olanzapine = halopéridol
Volavka *et al.* 2004 (305)	clozapine olanzapine rispéridone halopéridol	157 schizophrènes chimio-résistants	14 semaines	OAS	clozapine > halopéridol (p<0,007) rispéridone > halopéridol (p<0,046) olanzapine > halopéridol (p<0,036)
Volavka *et al.* 2005 (304)	aripiprazole placebo halopéridol	1476 schizophrènes	Inconnue	Item hostilité PANSS	Absence de différence significative
Citrome *et al.* 2006 (321)	ziprasidone halopéridol	572 schizophrènes	6 semaines	Item hostilité BPRS	ziprasidone > halopéridol à J-7 (p=0,0358)

Tableau 1 : Suite

Etude	Traitement	Nombre de patient	Durée	Critère de jugement	Résultats
Krakowski *et al.* 2006 (137)	clozapine 200-800 mg/j olanzapine 15-35 mg/j halopéridol 10-30 mg/j	110 schizophrènes agressifs	12 semaines	MOAS	clozapine > olanzapine, halopéridol (p<0,001) olanzapine > halopéridol (p<0,001)
Swanson *et al.* 2008 (191)	olanzapine rispéridone quétiapine ziprasidone perphenazine	1445 schizophrènes	6 mois	MacArthur Community Violence Interview	perphenazine > quétiapine (OR 1,65 IC [1,07-2,57])
Volavka *et al.* 2011 (316)	olanzapine 5-20 mg/j halopéridol 1-4 mg/j quétiapine 200-750 mg/j amisulpride 200-800 mg/j ziprasidone 40-160 mg/j	302 schizophrènes	6 mois	Item hostilité PANSS	olanzapine > halopéridol, quétiapine, amisulpride à 3 mois Absence de différence significative après 6 mois
Volavka *et al.* 2013 (171)	olanzapine 7,5-30 mg/j perphenazine 8-32 mg/j rispéridone 1,5-6 mg/j quétiapine 200-800 mg/j ziprasidone 40-160 mg/j	614 schizophrènes	6 mois	Item hostilité PANSS	olanzapine > perphenazine, quétiapine à M 1-3-6-9 (p=0,0002) olanzapine > ziprasidone à M 1-3-6 (p=0,0048) olanzapine >rispéridone à M 3-6 (p=0,0543)

Tableau 1 : Suite

Etude	Traitement	Nombre de patient	Durée	Critère de jugement	Résultats
Méta-Analyse					
Aleman *et al*. 2001 (308)	rispéridone halopéridol placebo	2089 schizophrènes	Variables	Item hostilité BPRS et PANSS Durée de contention et d'isolement	rispéridone > halopéridol (p=0,02)
Glick *et al.* 2001 (306)	rispéridone 1-16 mg/j halopéridol 2-20 mg/j	1759 schizophrènes	Moins de 8 semaines	Item hostilité PANSS	rispéridone > halopéridol (p<0,001)

Tableau 1 : Suite et fin.

Annexe 2

Agressivité physique : Items 2 – 5 – 8 – 11 – 13 – 16 – 22 – 25 – 29 Agressivité verbale : Items 4 – 6 – 14 – 21 – 27 Colère : Items 1 – 9 – 12 – 18 – 19 – 23 - 28 Hostilité : Items 3 – 7 – 10 – 15 – 17 – 20 – 24 – 26	1 = ne me caractérise pas du tout	2 = ne me caractérise pas vraiment	3 = ni l'un ni l'autre	4 = me caractérise un peu	5 = me caractérise complètement
1 – Certains de mes amis pensent que je suis une tête brulée					
2 – Si je dois recourir à la violence pour protéger mes droits, je le fais					
3 – Quand des gens me sont particulièrement aimables, je me demande ce qu'ils me veulent					
4 – Quand je suis en désaccord avec mes amis, je leur dis ouvertement					
5 – Je suis déjà devenu si fou que j'ai cassé des choses					
6 – Je ne peux pas m'empêcher de me disputer quand les gens ne sont pas de mon avis					
7 – Parfois je me demande pourquoi je me sens aussi amer au sujet des choses					
8 – Par moment, je ne peux pas contrôler une forte envie de frapper une autre personne					
9 – Je suis quelqu'un de tempérament calme					
10 – Je suis soupçonneux envers les étrangers trop amicaux					
11 – J'ai déjà menacé des gens que je connais					
12 – Je m'emporte vite, mais ça passe aussi vite					
13 – Devant une provocation suffisante, je peux frapper quelqu'un					
14 – Quand les gens m'ennuient, je peux leur dire ce que je pense d'eux					
15 – Je suis parfois dévoré de jalousie					
16 – Je pense qu'il n'y a aucune bonne raison pour frapper quelqu'un					
17 – Parfois, j'ai le sentiment de ne pas avoir été gâté par la vie					
18 – J'ai des difficultés à contrôler ma colère					
19 – Quand je suis déçu, je laisse apparaitre mon irritation					
20 – J'ai parfois le sentiment que les gens rient de moi derrière mon dos					
21 – Je me trouve souvent en désaccord avec les gens					
22 – Si quelqu'un me frappe, je riposte					
23 – Je me sens parfois comme un tonneau de poudre prêt à exploser					
24 – Les autres semblent toujours obtenir une deuxième chance					
25 – Des personnes m'ont tellement poussé à bout que l'on en est venu aux mains					
26 – Je sais que mes « amis » parlent de moi derrière mon dos					
27 – Mes amis disent que je suis quelque peu pinailleur					
28 – Parfois je sors de mes gonds sans aucune bonne raison					
29 – J'entre dans des bagarres un peu plus que la moyenne des gens					

Prévention de l'hétéro-agressivité des sujets schizophrènes : efficacité des antipsychotiques de première et de seconde génération.

Résumé :
La schizophrénie est une maladie mentale fréquente, sujette à une forte stigmatisation de la part des média, parfois en lien avec le risque agressif associé. Bien que ce risque ne soit que peu majoré par rapport à la population générale, certains patients peuvent présenter des passages à l'acte hétéro-agressifs et ceux-ci doivent être pris en charge. Aucun traitement n'a été développé spécifiquement vis-à-vis de cette dimension, mais quelques études portant sur nos thérapeutiques actuelles commencent à s'y intéresser. Malgré cela, notre pratique consiste généralement en l'administration d'un antipsychotique de première génération, dans l'idée qu'il serait plus efficace envers l'agressivité de nos patients, principalement en lien avec une augmentation de la sédation. Cependant, le développement des antipsychotiques de seconde génération, mieux tolérés sur le plan neurologique et permettant une meilleure observance, pourrait en faire un traitement de choix dans la prévention des passages à l'acte agressifs des patients schizophrènes. C'est dans ce but que nous avons réalisé une revue de la littérature, afin de faire le point sur les connaissances actuelles autour de l'efficacité des antipsychotiques de première et de seconde génération sur ce type de comportement. Fort de ces connaissances, nous avons ensuite mené une étude transversale, à partir de la Buss Perry Aggression Questionnaire, mesurant l'agressivité chez 331 patients schizophrènes reçus dans les Centres Experts, en fonction du type d'antipsychotique reçu. L'analyse de ces deux travaux nous a permis de suggérer des recommandations thérapeutiques utilisables auprès des patients schizophrènes les plus violents.

Mots clés : Schizophrénie, Agressivité, Violence, Hostilité, Traitement, Prévention, Antipsychotiques de première génération, Antipsychotiques de seconde génération.

Prevention of hetero-aggressive schizophrenic subjects: effectiveness of first and second-generation antipsychotics

Abstract:
Schizophrenia is a common mental illness, causing a strong stigma sometimes linked to aggressive risk conveyed by the media. Although this risk is only slightly increased compared to the general population, some patients may have hetero-aggressive behavior and they must be supported. No treatment has been developed to specifically address this aggressive behavior, but a few studies on our current therapies begin to show interest. Despite this, our practice usually consists in the administration of a first-generation antipsychotic, with the idea that they would be more effective against the aggressiveness of this patients, mainly related to an increase in sedative effect. However, second-generation antipsychotics, neurologically better tolerated and enabling better compliance, could make a treatment of choice in the prevention of aggressiveness from this schizophrenic patients. It is for this purpose that we conducted a literature review of current knowledge about effectiveness of first- and second-generation antipsychotics on this type of behavior. With this knowledge, we then conducted a cross-sectional study from the Buss Perry Aggression Questionnaire, measuring aggressiveness of 331 schizophrenic patients of Expert Center, depending on the received antipsychotic type. The analysis of these two studies allows us to attempt giving treatment recommendations for use with the most violent schizophrenic patients.

Keywords: Schizophrenia, Aggressiveness, Violence, Hostility, Treatment, Prevention, First-generation antipsychotics, Second-generation antipsychotics.

Université Paris Descartes
Faculté de Médecine Paris Descartes
15, rue de l'Ecole de Médecine
75270 Paris cedex 06