

En embryologie, jouer avec le temps, c'est aussi jouer avec l'espace

Néanmoins, depuis ces travaux, les études sur l'aléatoire en biologie ont fleuri à toutes les échelles du vivant. Au niveau moléculaire, on s'est ainsi aperçu que des mécanismes similaires à ceux intervenant dans le cas de l'opéron lactose corrélaient l'expression de gènes parfois très éloignés dans le génome. C'est ce qu'ont notamment montré Alain Hénaut, de l'université Pierre-et-Marie-Curie, et ses collègues, d'abord chez les bactéries *E. coli* et *Bacillus subtilis*, puis chez la bactérie *Sinorhizobium meliloti* en 2008. Ces biologistes expliquent de telles corrélations par les contraintes structurales liées aux processus de compaction et décompaction du chromosome bactérien, lesquelles produisent de grandes boucles d'ADN indispensables pour que la machinerie de la transcription agisse.

À l'échelle cellulaire, d'autres chercheurs tentent d'expliquer le fait que la part d'aléatoire dans l'expression des gènes diffère d'une lignée à l'autre. C'est ainsi qu'en 2018, Michael Morgan et John Marioni, de l'université de Cambridge, en Angleterre, ont montré que la composition de la séquence en amont d'un gène (son « promoteur ») influe sur la part d'aléatoire dans son expression : plus les îlots CpG – des suites de deux briques de l'ADN, la cytosine et la guanine – y sont petits, plus l'expression du gène est aléatoire.

À l'échelle de la population de cellules, une piste pour traquer l'aléatoire consiste à repérer ce qui, au cours du développement d'un organisme, peut résulter d'un comportement aléatoire moléculaire. De tels faits ont été repérés autant chez les plantes que chez des animaux. Ainsi, en 2017, une équipe internationale autour de James Locke, de l'université de Cambridge, et Adrienne Roeder, de l'université Cornell, aux États-Unis, s'est intéressée à un étrange problème du développement floral d'*Arabidopsis thaliana*, la plante modèle en biologie moléculaire. L'épiderme des sépales présente deux types de cellules. Certaines restent petites, avec un seul noyau, tandis que d'autres deviennent plurinucléées et géantes. Par une

étude très minutieuse, l'équipe a montré que tout dépend de la fluctuation de l'expression d'un gène régulateur de transcription (voir la figure page ci-contre).

On trouve chez la drosophile un phénomène analogue, étudié en 2014 par Robert Johnston et Claude Desplan, à l'université de New York. Pendant le développement de la rétine de l'œil de cet insecte, la fluctuation de l'expression du gène régulateur de transcription *spineless* dans une population de cellules qui se différencient en photorécepteurs détermine à quelles longueurs d'onde ces neurones sensoriels seront sensibles : selon que *spineless* est exprimé ou non, les cellules produisent un type de protéine pigmentaire photosensible ou un autre.

L'EMBRYON, UNE HISTOIRE DE HASARD ET DE TEMPS

Enfin, d'autres chercheurs se demandent comment une organisation peut apparaître, alors que les processus moléculaires sous-jacents sont fondamentalement aléatoires. C'est ainsi qu'en janvier dernier, Chris Wiggins, de l'université Columbia, à New York, et Hernan Garcia, de l'université de Californie à Berkeley, se sont intéressés à la façon dont émerge la segmentation de l'embryon au cours du développement de la drosophile à partir de ce qui se produit dans chaque cellule. Par imagerie et modélisation, leur équipe a montré qu'une bande de cellules est dessinée par le jeu croisé de deux processus moléculaires : l'un module la fréquence des vagues aléatoires de transcription d'un gène régulateur (*even-skipped*), l'autre régule la fenêtre temporelle durant laquelle cette transcription a lieu. Comme pour l'opéron lactose, l'un joue avec l'aléatoire, l'autre sur le moment de la dynamique – et donc sur l'espace puisqu'en embryologie, jouer avec le temps, c'est aussi jouer avec l'espace.

Ainsi un comportement aléatoire des molécules se trouve au cœur des dynamiques cellulaires majeures à toutes les échelles. Mais qu'en est-il à celle des organismes vivants ? On peut penser qu'il en est de même. Toutefois, l'aléatoire est bien plus difficile à déceler à cette échelle. Si parfois on perçoit son rôle dans un processus, dans la majorité des cas, il disparaît derrière les régulations plus ou moins complexes, souvent d'une grande finesse, qu'il a instaurées aux différentes échelles, rendant les phénomènes déterministes.

Il est vraisemblable que les premières entités cellulaires, lors de l'apparition de la vie, étaient sous l'empire du hasard. Mais cette anarchie a été canalisée, régulée, de telle manière que des développements coordonnés répétables ont émergé. Selon l'adage, des chats ne donnent pas des chiens. On touche ici du doigt la clé de voûte de la biologie : la régulation. ■

BIBLIOGRAPHIE

N. C. Lammers et al., **Multimodal transcriptional control of pattern formation in embryonic development**, *PNAS*, vol. 117, pp. 836-847, 2020.

H. Ge et al., **Relatively slow stochastic gene-state switching in the presence of positive feedback significantly broadens the region of bimodality through stabilizing the uninduced phenotypic state**, *Plos Comput. Biol.*, vol. 14(3), article e1006051, 2018.

A. Riva et al., **Analyzing stochastic transcription to elucidate the nucleoid's organization**, *BMC Genomics*, vol. 9, article 125, 2008.

L. Cai et al., **Stochastic protein expression in individual cells at the single molecule level**, *Nature*, vol. 440(16), pp. 358-362, 2006.

A. Novick et M. Weiner, **Enzyme induction as an all-or-none phenomenon**, *PNAS*, vol. 43, pp. 553-566, 1957.

L'ESSENTIEL

> Les humains et les autres animaux recourent parfois à la violence pour, notamment, obtenir de la nourriture ou se protéger.

> Une action violente présente un risque. La décision de l'entreprendre implique des circuits cérébraux particuliers.

> Des voies distinctes traitent les menaces immédiates et celles qui nécessitent une réflexion avant de réagir.

> Des anomalies cérébrales apparaissent plus souvent chez les délinquants violents que chez ceux n'ayant pas d'antécédents de violence.

L'AUTEUR



R. DOUGLAS FIELDS
professeur adjoint à l'université du Maryland, aux États-Unis,
et chef de section à l'Institut américain de la santé de l'enfant
et du développement humain, à Bethesda

Dans les rouages cérébraux de l'agressivité

Au-delà de la morale, toute action violente présente un risque pour l'individu. Quels mécanismes neuronaux peuvent alors la déclencher ? Les chercheurs ont des pistes.

En 2017, depuis une position embusquée au 32^e étage de l'hôtel Mandalay Bay à Las Vegas, aux États-Unis, un homme isolé a tiré avec de puissantes armes un millier de balles sur une foule de gens allant assister à un concert, tuant 58 personnes et en blessant 869 autres. Après le suicide du meurtrier sur la scène du crime, le cerveau de cet homme a été envoyé à l'université Stanford pour rechercher une éventuelle explication biologique à ce drame.

Qu'espéraient trouver les scientifiques lors d'une telle inspection ? Aucun test génétique de prédisposition à un comportement de tueur n'est en vue, mais ce type de recherche pourrait aider à mieux comprendre comment le cerveau contrôle la violence. Par ailleurs, en utilisant les mêmes méthodes expérimentales qui ont permis d'identifier des circuits cérébraux responsables d'autres activités humaines complexes, comme la marche, la parole ou la lecture, les neuroscientifiques sont maintenant en mesure de repérer les voies qui sous-tendent les comportements agressifs.

Ces nouvelles découvertes aident à mettre au jour les mécanismes sous-jacents à l'œuvre dans les actes d'extrême violence, comme le massacre de Las Vegas, mais aussi à expliquer l'agressivité au volant, plus courante, et même la réaction instantanée d'une mère à toute menace dirigée vers son enfant.

Dans la nature, la violence physique, parfois mortelle, est au cœur de la lutte pour la survie, et tous les animaux ont acquis une circuiterie neuronale dévolue au comportement agressif.

Lors d'expériences pionnières sur des chats entamées à la fin des années 1920, le physiologiste suisse Walter Hess a découvert au plus profond de l'hypothalamus une région qui, excitée, déclenche une agression violente. Il s'avère que c'est la même région où d'autres pulsions et comportements instinctifs puissants, comme manger, boire ou s'accoupler, sont activés. Lorsque Hess a stimulé cet ensemble de neurones à l'aide d'une électrode insérée dans le cerveau d'un chat docile, le félin s'est instantanément mis dans une grande colère, et a attaqué et tué un autre animal présent dans sa cage. ➤



> Le cerveau humain présente la même structure neurale, appelée «aire d'agressivité hypothalamique». Cette découverte a donné naissance à l'idée largement répandue du «cerveau reptilien», selon laquelle les pulsions primitives chez les humains proviennent d'un noyau neural ancien qui, dans les circonstances appropriées, entraîne un comportement bestial.

DES TECHNIQUES RELATIVEMENT NOUVELLES

Depuis la découverte de Hess, la grande question à laquelle les scientifiques se sont confrontés porte sur les circuits qui alimentent l'aire d'agressivité hypothalamique et qui déclenchent ou répriment une attaque. Des techniques relativement nouvelles – l'optogénétique (une méthode faisant appel à de la lumière pour activer ou désactiver des neurones) et des caméras à fibres optiques enfilées dans le cerveau d'animaux de laboratoire pour observer les neurones qui s'activent lors d'une attaque violente – permettent de répondre à certaines de ces questions. En fait, il est aujourd'hui possible d'identifier les circuits impliqués dans les fureurs et les agressions.

Pour d'évidentes raisons éthiques, une grande partie des travaux sur la circuiterie neuronale des comportements violents ont porté sur les animaux. Il convient d'être prudent dans l'application de la terminologie utilisée dans les études animales aux comportements et aux émotions des humains, mais il existe des parallèles évidents entre la violence chez les humains et chez les autres vertébrés. D'une part, s'engager dans une agression physique est un comportement étroitement régulé qui ne se manifeste qu'en réaction à des types particuliers de menaces perçues.

D'autre part, les humains et les autres animaux adoptent instinctivement des actions violentes, voire mortelles, pour se procurer de la nourriture, protéger leurs petits ou se défendre. Mais pour chacun de ces types d'agression, des connexions neurales distinctes entrent en jeu.

En outre, de nombreuses espèces animales sont très sociales, et l'agressivité a un rôle central dans l'établissement et le maintien de l'ordre social – on peut penser aux béliers qui luttent en se cognant par la tête pour déterminer lequel d'entre eux s'accouplera avec les femelles. Pour les humains, la peine capitale, l'emprisonnement et le prélèvement forcé de ressources (amendes et révocation de privilèges) sont autant de formes codifiées d'agression visant à maintenir l'ordre social. La défense du territoire, la protection des membres d'un groupe et la compétition sont encore d'autres parallèles qui permettent aux scientifiques d'extrapoler les études portant

sur des animaux de laboratoire et de trouver chez les humains les circuits neuronaux liés aux divers types d'agression.

Sur le plan psychologique, une gamme apparemment infinie de provocations et de motifs peut chez un humain déclencher une agression, mais, du point de vue des neurosciences, seuls quelques circuits cérébraux particuliers sont responsables de ce comportement. Les identifier et comprendre leur fonctionnement est encore une tâche inachevée, mais essentielle: la capacité à agresser violemment, gravée dans notre cerveau par des millions d'années de lutte pour la survie, dysfonctionne trop souvent en réponse à la maladie, aux drogues ou aux désordres psychiatriques, avec des conséquences tragiques.

La décision de recourir à la violence physique est très risquée et, avant qu'une personne ne passe à l'acte, un ensemble de circuits neuronaux complexes s'étendant sur une grande partie du cerveau devient actif.

Pour comprendre la neuroanatomie de l'agression, on peut s'imaginer la structure du cerveau humain comme analogue à celle d'un champignon. La fine peau qui recouvre le chapeau du champignon équivaut au cortex cérébral. Épais d'à peine trois millimètres, le cortex assure les fonctions cognitives supérieures. Il est également impliqué dans l'intégration sensorimotrice (le couplage de perceptions et d'actions) et même dans la



Il est possible d'identifier les circuits neuronaux impliqués dans l'agressivité



conscience elle-même, et il joue un rôle clé dans la décision d'un animal d'agir agressivement ou non.

L'amygdale, structure en forme d'amande située en profondeur sous le cortex cérébral, qui évalue rapidement les entrées sensorielles pour détecter d'éventuelles menaces, serait située au sommet du pied du champignon, là où partent les lamelles qui soutiennent le chapeau. L'amygdale a des liens d'entrée et de sortie très ramifiés qui s'étendent du cortex cérébral à l'hypothalamus. Elle agit comme un



À la fin des années 1920, le Suisse Walter Hess a découvert lors d'expériences sur des chats qu'en excitant avec une électrode une région de l'hypothalamus de leur cerveau, on déclenchait un comportement très agressif.

point de relais central pour les informations sensorielles arrivant au cerveau, ainsi que pour les signaux provenant du cortex cérébral, qui véhiculent les résultats des prises de décision et autres traitements de haut niveau de l'information.

L'hypothalamus, lui aussi situé au sommet du pied, est la région centrale du cerveau qui contrôle inconsciemment les fonctions corporelles automatiques, telles que le rythme cardiaque, la température corporelle, la respiration, les cycles de sommeil, l'attention et la libération d'hormones par l'hypophyse. C'est là que la pulsion émotionnelle prend naissance pour déclencher une attaque. Le tronc cérébral humain, analogue au pied du champignon, est l'endroit où les informations sont transmises du cerveau vers la moelle épinière ou inversement.

Pour représenter cette analogie avec précision, il est important de se rappeler que le cerveau humain a une structure dédoublée, avec des hémisphères gauche et droit séparés. Par exemple, on trouve une amygdale à la fois du côté gauche et du côté droit du cerveau.

De multiples régions qui contrôlent les comportements agressifs permettent au cerveau de réagir rapidement ou plus posément, selon les circonstances, à une menace. La réaction plus posée est cependant la plus complexe des deux, et le cortex préfrontal lui est essentiel.

Dans une étude publiée en 2013, Simone Motta, Newton Canteras et leurs collègues, à l'université de São Paulo, au Brésil, ont identifié les détails biologiques de la réaction violente d'une mère lorsque ses petits sont menacés.

Ces chercheurs ont examiné au microscope l'hypothalamus d'une mère ratte juste après qu'un intrus mâle est entré dans la cage où elle se trouvait avec ses petits nouveau-nés, intrusion qui a déclenché une attaque de la part de la ratte. En colorant le tissu cérébral *post-mortem*, Simone Motta et ses collègues ont identifié une protéine nommée « Fos » dans une sous-région de l'aire d'agressivité hypothalamique. Au microscope, cette région semblait marquée à l'encre noire. L'apparition soudaine de Fos, trahie par la coloration noire, était le résultat d'une synthèse rapide de la protéine, sous l'effet des influx nerveux émis par les neurones de l'aire en question.

D'autres équipes de chercheurs ont confirmé ce lien avec le comportement agressif en insérant une caméra à fibre optique dans l'aire d'agressivité hypothalamique chez des souris génétiquement modifiées pour que les neurones émettent des flashes lorsqu'ils s'activent.

Lorsqu'on retirait de l'aire d'agressivité hypothalamique la région en cause, appelée « noyau prémamillaire ventral », avant l'entrée d'un intrus, Simone Motta et ses collègues ont constaté qu'une mère ratte était beaucoup moins susceptible de réagir par une attaque. Mais cela ne modifiait pas les réactions de l'animal à un prédateur tel qu'un chat ou à d'autres menaces.

RÉACTIONS RÉFLÉCHIES OU RÉACTIONS RÉFLEXES

Pour que l'intrusion du mâle active le noyau prémamillaire ventral, l'hypothalamus doit recevoir, traiter et relayer des informations sensorielles sur l'agresseur. Tous les principaux sens entrent dans le cerveau par des voies neurales distinctes : par exemple, les données visuelles arrivent par le nerf optique, l'odorat par le nerf olfactif. Les informations sensorielles entrantes atteignent le cortex cérébral, où elles sont analysées pour extraire les caractéristiques détaillées d'un stimulus, et un signal correspondant à chaque sens est envoyé à une autre région corticale plus spécialisée. Le cortex visuel à l'arrière de la tête, par exemple, va extraire la forme, la couleur et le mouvement d'un objet par rapport au reste du champ visuel, puis transmettre cette information à d'autres régions corticales qui amènent la perception à notre conscience – ce qui permet, par exemple, de reconnaître un visage familier.

Cependant, cette forme complexe de traitement de l'information, qui engage séquentiellement plusieurs régions corticales différentes, comme si l'on construisait une automobile sur une chaîne de montage, prend du temps. Face à une menace soudaine, par exemple un poing serré projeté vers le menton, ➤

> le temps nécessaire pour traiter l'information visuelle et la percevoir consciemment serait bien trop long pour esquiver le coup.

Aussi, au fil de l'évolution est apparue une voie rapide sous-corticale qui recrute l'amygdale afin de transmettre rapidement les informations sensorielles entrantes aux circuits cérébraux de détection des menaces. Le flux provenant des sens atteint l'amygdale avant qu'il n'arrive au cortex cérébral et à notre conscience, et c'est ainsi que nous pouvons esquiver un ballon de basket perdu qui se retrouve soudainement dans notre champ visuel, pour nous demander ensuite : « Qu'est-ce que c'était ? » Comme un détecteur de mouvement dans un système de sécurité, l'amygdale a détecté un objet qui ne devrait pas être là, et déclenche rapidement une réaction pour faire face à la menace.

Les humains s'appuient fortement sur la vision, mais l'odorat est plus important pour de nombreux animaux. Dans les expériences de Simone Motta, c'est très probablement l'odeur qui alertait chez la mère ratte le méca-

montré que ces animaux deviennent dociles lorsqu'on bloque ces récepteurs. Cette observation explique en partie comment divers aspects d'une situation donnée, qu'il s'agisse de stress ou d'autres facteurs, peuvent abaisser le seuil de déclenchement de l'agressivité.

DES EXPÉRIENCES SUR LES HUMAINS

L'objectif de toutes ces études est de déterminer si l'activation ou la neutralisation d'une région particulière du cerveau produit un comportement particulier. Les études sur les animaux, cependant, ne sont pas en mesure de révéler grand-chose sur les sensations ou émotions impliquées dans les comportements observés. Par exemple, stimuler le cerveau d'un rat avec une électrode pourrait induire une douleur entraînant ensuite une réaction violente, et rien n'indiquerait si la réaction résulte directement de l'activation d'un centre cérébral lié à l'agressivité.

Cependant, certaines expériences ont été réalisées sur des sujets humains et ne laissent aucun doute sur le fait que l'amygdale déclenche de violentes émotions. Dans une expérience réalisée dans les années 1960, le neurophysiologiste espagnol José Delgado a stimulé à l'aide d'une électrode l'amygdale droite d'une femme pendant qu'elle jouait paisiblement de la guitare; cette personne a cessé de gratter et de chanter, a jeté l'instrument dans un accès de rage et s'est mise à cogner le mur près duquel elle se trouvait.

Les émotions qui déclenchent un comportement aussi violent l'emportent sur des pulsions contraires comme la peur ou l'humiliation : un attaquant s'expose au risque d'une riposte pouvant le blesser gravement, voire fatalement, tandis que s'il renonce à son agression, il se sentira humilié d'avoir fui face à la menace. De fait, tant chez les rats que chez les humains, les sièges neuronaux de la fureur aveugle, qui déclenchent des comportements violents, font partie d'un vaste réseau neuronal qui s'étend bien au-delà de l'amygdale. Ainsi, sous le cortex, dans le septum – une partie du système limbique –, des chercheurs ont découvert une zone qui s'active lorsqu'une ratte a combattu un intrus afin de protéger ses petits.

Le septum est associé à des réactions émotionnelles intenses, comme une rage explosive, et est également actif durant les rapports sexuels et d'autres activités gratifiantes. Dans les années 1950, les Américains James Olds et Peter Milner ont montré que des rats chez qui on avait implanté des électrodes dans le septum appuyaient jusqu'à épuisement, jusqu'à 5000 fois par heure, sur une barre déclenchant la stimulation électrique des neurones de cette aire cérébrale.

Les sièges neuronaux de la fureur aveugle s'étendent bien au-delà de l'amygdale

nisme de détection de l'intrus mâle, et il est possible que cette information ait été relayée rapidement à l'aire d'agressivité hypothalamique. En examinant l'amygdale au microscope, les scientifiques y ont remarqué deux petites régions clairement colorées indiquant une synthèse de la protéine Fos en réaction à l'intrus. Ces deux endroits de l'amygdale – à l'intérieur du noyau médial – reçoivent des signaux de l'aire olfactive. Or le noyau pré-millaire de l'hypothalamus, où est centrée la réaction agressive maternelle, contient des neurones connus pour ne répondre qu'aux odeurs émanant du sexe opposé.

Une autre partie de l'amygdale, le noyau postérieur, présente également de nombreux signes de coloration due à la protéine Fos. Or ses neurones sont dotés de récepteurs d'une hormone, l'aldostérone, dont le stress entraîne la production. Des études sur des rats mâles agressifs ont

LA NEUROANATOMIE DE L'AGRESSIVITÉ

Amygdale Située en profondeur dans le lobe temporal, cette structure réagit à des événements ayant une forte charge émotionnelle et est impliquée dans la détection des menaces, la peur, l'agressivité et l'anxiété.

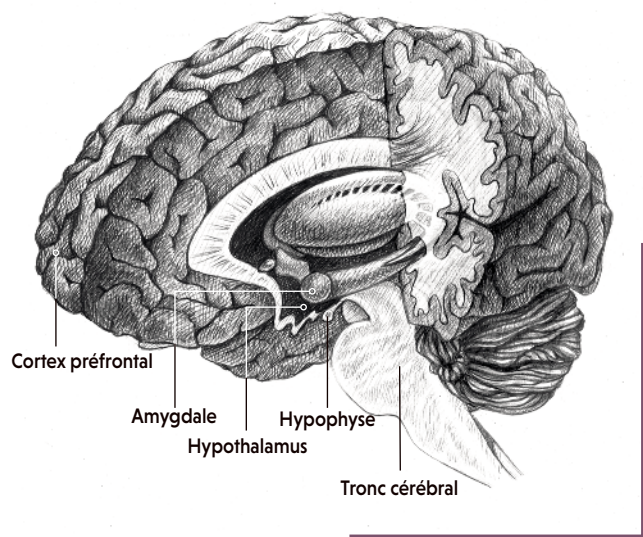
Tronc cérébral Des fibres nerveuses de tout le cerveau et de la moelle épinière passent par cette région. Lors d'un combat, le tronc cérébral contrôle les mouvements réflexes de la tête.

Hypothalamus Ce point de relais de l'information échangée entre le cerveau et la moelle épinière régule la libération d'hormones par l'hypophyse, ce qui maintient les fonctions vitales du corps telles que la régulation de la température, l'alimentation, le comportement sexuel et l'agressivité.

Système limbique Cette région en plein milieu du cerveau relie l'amygdale, l'hypothalamus, l'hippocampe et le cortex cérébral, en fusionnant les émotions, l'apprentissage, la mémoire et la détection des menaces.

Hypophyse Cette structure située au sommet du tronc cérébral et présente en un seul exemplaire libère dans le sang des hormones qui contrôlent la réaction combat-fuite ou l'activité reproductrice.

Cortex préfrontal Région du cortex cérébral située à l'avant du cerveau (sous le front), le cortex préfrontal intègre des informations pour prendre des décisions complexes, concentrer l'attention et réguler les pulsions.



Un équivalent de ces expériences a été réalisé avec la participation de sujets humains. Lorsque Delgado stimulait les régions septales de ses patients, ceux-ci étaient soudainement envahis par de fortes émotions sexuelles qui aboutissaient parfois à un orgasme. À tel point qu'une des patientes a même proposé au thérapeute de l'épouser...

Dans des études publiées en 1972 et aujourd'hui considérées comme contraires à l'éthique, le psychiatre Robert Heath, de l'université Tulane, aux États-Unis, a tenté de « guérir » un jeune homme de son homosexualité. Des électrodes implantées dans le septum de ce dernier permettaient aux médecins ou au patient lui-même de fournir une stimulation

neurale qui procurait un plaisir sexuel pendant le visionnage de films pornographiques hétérosexuels ou lors de relations sexuelles avec une prostituée. Heath a rapporté que le sujet s'était stimulé jusqu'à l'euphorie (son orientation sexuelle est toutefois restée inchangée).

Dans la zone du septum qui s'active lors de l'agression d'une mère ratte (le « noyau du lit de la strie terminale »), les neurones présentent des récepteurs de la noradrénaline, un neurotransmetteur impliqué dans les réponses au stress. Cette zone est reliée à l'hypothalamus, où elle contrôle des réponses autonomes et la libération d'hormones telles que l'ocytocine ou la dopamine (un autre neurotransmetteur), lesquelles régulent le stress, l'humeur et l'anxiété; elle reçoit de plus des signaux émis par le cortex cérébral.

LE CORTEX PRÉFRONTAL PEUT RÉPRIMER UNE PULSION

Car si les circuits de l'agressivité s'activent, ils se refrèment aussi. Le cortex préfrontal peut inhiber ou stimuler le système limbique, réprimant une pulsion ou déclenchant une action violente fondée sur une réflexion qui s'est construite dans les aires de traitement cognitif de haut niveau. Ce contrôle descendant du cortex préfrontal contraste avec son homologue ascendant, la réaction rapide de type réflexe à un stimulus extérieur soudain, comme lorsqu'on esquivé automatiquement, sans y penser, un ballon perdu. Chez les animaux et les personnes ayant des connexions plus faibles allant du cortex préfrontal au système limbique, le contrôle des pulsions est plus difficile.

Les centres de récompense du cerveau, dont font partie le striatum et le noyau accumbens, où la dopamine agit, constituent un autre élément des circuits de l'agressivité. En effet, de nombreuses drogues entraînant une consommation abusive et de la dépendance, la méthamphétamine et la cocaïne par exemple, augmentent le niveau de dopamine, modulateur de la récompense, et activent ces circuits. De même, lorsqu'un rat mâle réussit à vaincre un intrus pénétrant dans sa cage, l'animal actionne ensuite à plusieurs reprises un levier pour ouvrir le passage à l'intrus et le combattre de nouveau, signe qu'il y a trouvé une certaine récompense. En revanche, si l'on administre une molécule qui bloque l'action de la dopamine, le rat mâle cesse de lancer de nouvelles batailles, ce qui suggère que son agressivité était liée à la récompense ressentie.

L'aspect gratifiant de l'agression, qui englobe notamment les sentiments de supériorité et de domination, sous-tend plusieurs formes de ce comportement, comme l'intimidation ou la violence criminelle psychopathique et brutale. Dans nos sociétés modernes, où nos besoins ➤

> alimentaires sont fournis par les supermarchés, la gratification qu'il y aurait eue à se procurer soi-même la nourriture (par exemple en repérant et en tuant une proie) est absente, mais ce manque peut être compensé par le biais d'activités récréatives telles que la chasse et la pêche.

LE SEXE, FACTEUR PRÉDICTIF

Le plus important facteur prédictif d'un comportement agressif est le sexe. Aux États-Unis, selon les statistiques de 2018 du Bureau fédéral des prisons, 93% des détenus sont de sexe masculin. Il existe dans le règne animal une importante corrélation entre l'agressivité et le fait d'être un mâle; la relation entre violence et sexe a un fondement biologique solide. Les influences hormonales sur les circuits neuronaux qui contrôlent le comportement agressif y contribuent fortement, mais la pression sélective exercée sur les mâles, en particulier chez les mammifères sociaux, dont font partie la plupart des primates, a favorisé des attributs qui augmentent la probabilité d'un comportement agressif dans la quête d'un partenaire, d'un statut social élevé, de nourriture et afin de défendre son territoire et son groupe.

David Anderson, de l'institut de technologie de Californie, et ses collègues étudient depuis une dizaine d'années les circuits neuronaux sous-jacents à l'association déroutante entre sexe et violence. Leurs recherches ont permis de découvrir une partie du mécanisme qui explique que les mêmes circuits cérébraux puissent être impliqués dans des extrêmes opposés comme l'amour et la haine.

Sur le plan physiologique, plusieurs caractéristiques communes lient agression et accouplement. Les deux comportements suscitent des états d'intense excitation et, en cas de succès, de puissantes sensations gratifiantes. Dans la nature, agressivité et accouplement sont souvent liés et sont tous deux régis par des conditions environnementales et des états corporels internes similaires. Les animaux mâles, par exemple, sont plus agressifs pendant la saison des amours.

On sait depuis assez longtemps que l'accouplement est également contrôlé par l'aire d'agressivité hypothalamique et que la stimulation par des électrodes placées à cet endroit peut induire une copulation ou une agression. En utilisant la coloration de la protéine Fos pour identifier les neurones très actifs, les chercheurs ont découvert chez la souris que les cellules de l'hypothalamus s'activaient immédiatement après une rencontre agressive ou un accouplement.

Vers 2010, Dayu Lin, qui travaillait dans le laboratoire de David Anderson avant d'être nommée professeure à l'université de New York, a implanté des microélectrodes dans l'hypothalamus de souris et a découvert que des neurones

s'activaient lors d'un combat ou d'un accouplement; certains neurones s'activaient pendant un comportement et pas dans l'autre, mais certains s'activaient pendant les deux activités. En enfilaient une fibre optique véhiculant de la lumière laser qui activait des neurones génétiquement modifiés à cette fin, Dayu Lin et ses collègues ont incité la souris à attaquer ou à copuler. En faisant varier, grâce au laser, la fréquence d'activation neuronale, ils sont parvenus à basculer d'un comportement à l'autre.

QUEL RÔLE POUR LES ANOMALIES CÉRÉBRALES ?

Peut-on exploiter ces résultats obtenus en laboratoire pour expliquer un massacre? Il s'agit là d'un objectif très ambitieux. Mais un drame qui s'est produit il y a plus de cinquante ans a peut-être déclenché un processus d'investigation susceptible d'éviter, un jour, que de telles situations se reproduisent.

Le 1^{er} août 1966, Charles Whitman, un ancien marine américain souffrant de troubles mentaux, poignarda à mort sa mère et son épouse dans leurs domiciles respectifs avant de se rendre dans une tour de l'université du Texas à Austin, avec une mallette remplie de trois couteaux, sept cents cartouches et sept armes



Physiologiquement, plusieurs traits communs lient agression et accouplement

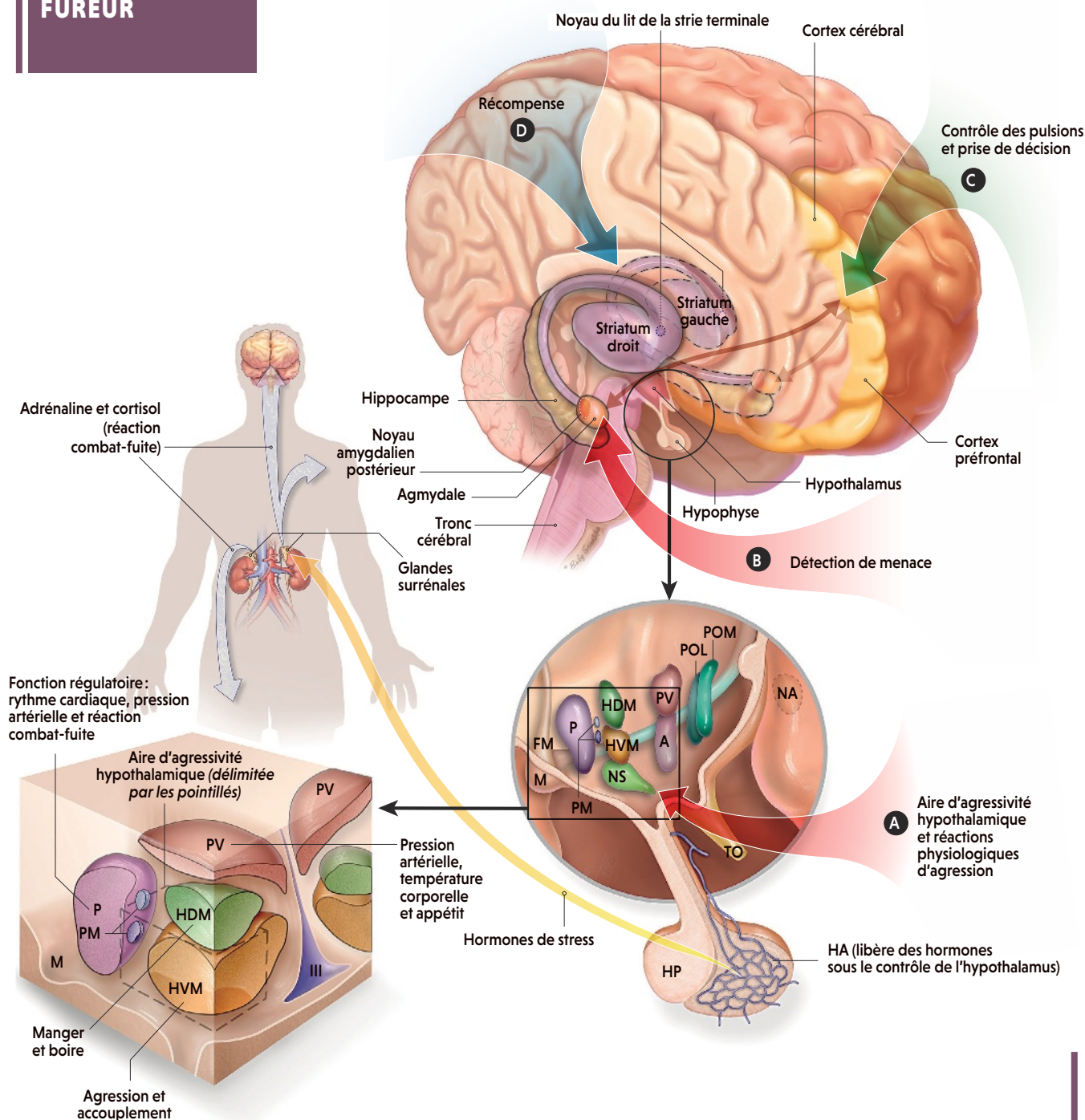
à feu. Il tua alors 14 personnes et en blessa plus de 30 autres, avant d'être lui-même tué par des policiers. Il laissa une note réclamant que son cerveau soit étudié après sa mort afin de déterminer s'il était mentalement malade.

L'examen médico-légal du cerveau du tueur a révélé une petite tumeur, un glioblastome multiforme, près de l'amygdale. Dans leur rapport, les experts ont concédé: «Il est concevable que la tumeur cérébrale, hautement maligne, ait pu contribuer à son incapacité à contrôler ses émotions et ses actions.» Mais ils n'ont pas été en mesure de déterminer de façon concluante que le cancer avait un lien quelconque avec les meurtres de Whitman ou ses troubles mentaux apparents. >

LES CHEMINS DE LA FUREUR

Dans le cerveau humain, plusieurs voies acheminent des signaux qui favorisent les comportements agressifs ou les répriment. L'« aire d'agressivité hypothalamique » est un centre clé. Elle consiste en de minuscules groupes de neurones où le cerveau reçoit des signaux qui régulent le rythme cardiaque et d'autres réactions

physiologiques précédant un acte violent **A**. À un autre endroit, l'amygdale reçoit des signaux provenant des sens et de l'aire assurant la prise de décision à la surface du cerveau, qui indiquent la présence d'une menace **B**. Le cortex exerce un contrôle sur les pulsions **C**. Les circuits liés à la colère et ceux de la récompense s'interconnectent **D**.



SOUS-STRUCTURES NEURALES

A	Noyau hypothalamique antérieur
F	Fornix
FM	Faisceau mamillaire
HA	Lobe antérieur de l'hypophyse
HDM	Noyau hypothalamique dorso-médial

HP	Lobe postérieur de l'hypophyse
HVM	Noyau hypothalamique ventromédial
M	Corps mamillaire
NA	Noyau accumbens
NS	Noyau supraoptique
P	Noyau hypothalamique postérieur

PM	Noyau préamillaire
POL	Noyau préoptique latéral
POM	Noyau préoptique médial
PV	Noyau paraventriculaire
TO	Tractus optique
III	Troisième ventricule

> Après tout, de nombreuses personnes souffrent de lésions ou de tumeurs cérébrales, mais ne deviennent pas pour autant des meurtriers. De plus, des statistiques américaines émanant de l'étude MacArthur sur l'évaluation des risques de violence, publiée en 2001, indiquent que les personnes souffrant de troubles mentaux ne sont pas plus susceptibles que les autres d'être violentes.

Jusqu'à présent, aucune anomalie n'a été signalée dans le cerveau du tueur de masse de Las Vegas, Stephen Paddock, et il est possible que l'on n'en découvrira jamais. Et même si une pathologie se révèle, il sera impossible de prouver une relation de cause à effet entre l'éventuelle anomalie cérébrale et le crime de cet homme. Il est d'ailleurs probable que l'on ne trouvera aucune anomalie dans le cerveau de ce meurtrier.

Les principaux facteurs de risque d'un comportement violent sont la jeunesse, le sexe masculin, la toxicomanie et un statut socioéconomique inférieur. Un tiers des actes violents commis par des personnes ne souffrant pas de troubles mentaux et sept crimes violents sur dix chez les malades mentaux sont associés à la toxicomanie, selon une étude réalisée en 2003 par Heather Stuart, de l'université Queen's, au Canada. Nos connaissances sur l'altération par l'alcool ou la cocaïne des circuits cérébraux impliqués dans l'agressivité ne laissent guère de doute sur le lien entre la toxicomanie et la violence.

VERS UNE COMPRÉHENSION NOUVELLE

Le comité d'experts ayant examiné le cerveau de Whitman a donné une raison plus large à son incapacité à établir un lien entre la tumeur cérébrale et le crime : tout simplement, on n'en savait pas assez sur le cerveau en 1966. « L'application des connaissances actuelles sur les fonctions organiques du cerveau ne nous permet pas d'expliquer les actions de Whitman le 1^{er} août », note le rapport. « Ce cas illustre de façon dramatique le besoin urgent de mieux comprendre les fonctions cérébrales liées au comportement, et en particulier au comportement violent et agressif. »

L'IRM (imagerie par résonance magnétique) n'existait pas en 1966, et tout le domaine des neurosciences n'en était qu'à ses débuts. Des recherches plus récentes utilisant des techniques modernes pour explorer les rouages neuronaux de l'agressivité apportent aujourd'hui des connaissances qui auraient pu aider Whitman à tourner la page de certains aspects de son vécu.

Le psychiatre Bernhard Bogerts, de l'université Otto von Guericke de Magdebourg, en Allemagne, et ses collègues ont utilisé l'IRM et la tomographie par émission de positons aux rayons X pour

Chez les délinquants violents, les anomalies cérébrales semblent plus fréquentes

examiner le cerveau de détenus violents et non violents. Les recherches, publiées en 2013, ont révélé une incidence notablement plus élevée d'anomalies cérébrales chez les délinquants violents que chez les non violents ou dans un groupe de contrôle. Par exemple, 42% des 162 détenus violents présentaient au moins une zone anormale, contre 26% des 125 détenus non violents et 8% des 52 individus du groupe de contrôle. Les anomalies touchaient le cortex préfrontal, l'amygdale ou d'autres régions impliquées dans le contrôle de l'amygdale et de l'hypothalamus.

Les informations recueillies sur les neurocircuits de l'agressivité peuvent offrir une piste vers de nouvelles réponses, mais elles peuvent aussi soulever de nouvelles questions. Tant les gènes que l'expérience vécue guident le développement des circuits neuronaux de façon différente chez chaque individu, ce qui explique la variabilité dans l'intensité et les types d'agressivité observés chez les humains ou les animaux de laboratoire. Le cortex préfrontal n'est pas complètement développé avant l'âge de 20 ans environ chez les humains, et c'est pourquoi la responsabilité pénale des jeunes ne devrait pas être la même que celle des adultes. D'ailleurs, la lenteur du développement neurologique humain fournit peut-être un début d'explication biologique aux fusillades tragiques qui secouent de temps à autre les écoles aux États-Unis (bien que d'autres facteurs, par exemple culturels, interviennent aussi).

Les preuves émergentes d'anomalies neurologiques chez les personnes incarcérées pour comportement violent soulèvent des questions éthiques quant à la culpabilité légale et la nécessité ou non d'inclure, dans l'évaluation psychiatrique des patients, des examens par électroencéphalographie (EEG) et des scanners cérébraux. C'est peut-être ce que recherchait Whitman lorsqu'il a rempli sa mallette et rédigé sa lettre demandant que son cerveau soit examiné après le bain de sang qu'il allait commettre. ■

BIBLIOGRAPHIE

F. V. Gouveia et al., **Amygdala and hypothalamus : Historical overview with focus on aggression**, *Neurosurgery*, vol. 85 (1), pp. 11-30, 2019.

R. D. Fields, **Why We Snap : Understanding the Rage Circuit in Your Brain**, Dutton, 2016.

K. Schiltz et al., **High prevalence of brain pathology in violent prisoners : A qualitative CT and MRI scan study**, *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience*, vol. 263, pp. 607-616, 2013.

S. C. Motta et al., **Ventral premammillary nucleus as a critical sensory relay to the maternal aggression network**, *PNAS*, vol. 110(35), pp. 14438-14443, 2013.

D. Lin et al., **Functional identification of an aggression locus in the mouse hypothalamus**, *Nature*, vol. 470, pp. 221-226, 2011.

DURÉE LIBRE

43 %
de réduction *

Partie réservée au service abonnement Ne rien inscrire