
Relation impulsivité / compulsivité et Atomoxétine

Approche translationnelle des désordres compulsifs

Solène ANSQUER

Sous la direction du Pr Jean-Luc HOUETO

Equipe INSERM «Psychobiologie des désordres compulsifs» dirigée par le Dr David BELIN

CIC INSERM 1402 - Equipe 3

Introduction

- **L'impulsivité** détermine la sévérité de nombreuses affections neuropsychiatriques caractérisées par des comportements compulsifs



Addiction drogues



Spectre des désordres compulsifs



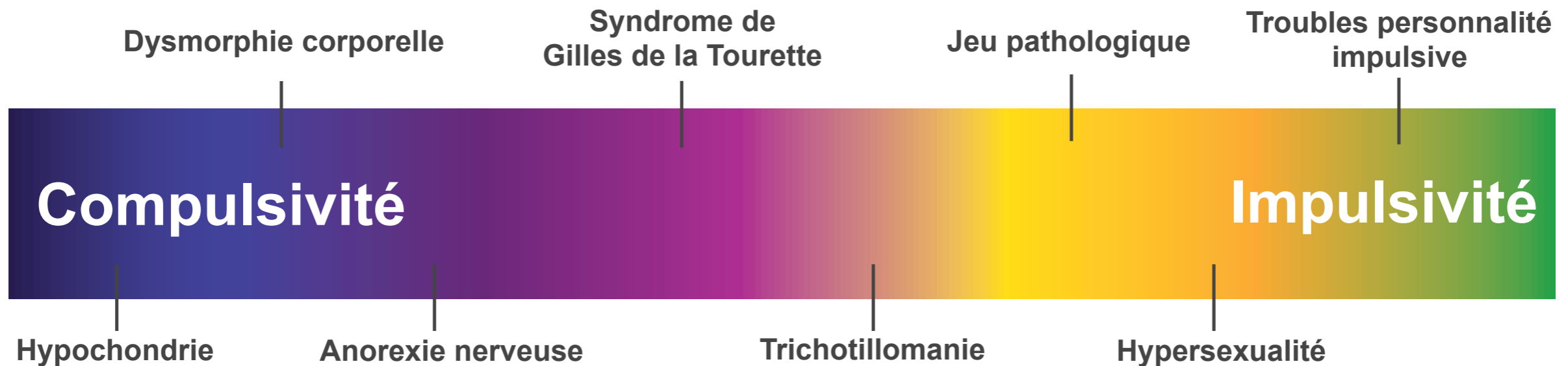
Troubles du contrôle des impulsions

d'après FG. Moeller et al. 2001; TW. Robbins et al. 2011

Aspect transnosographique de l'impulsivité / compulsivité

Introduction

- Quelles sont les relations entre impulsivité et troubles compulsifs ?

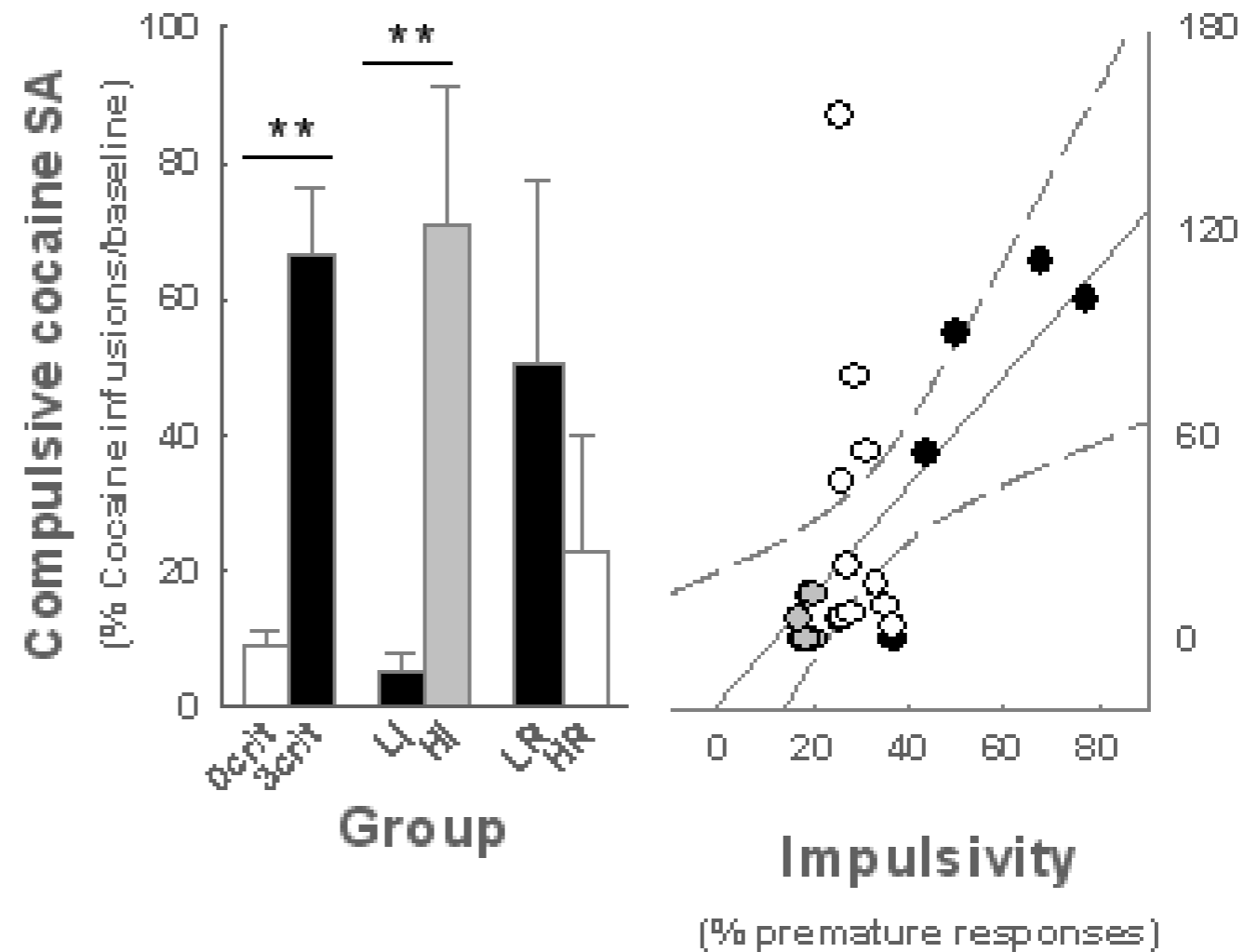
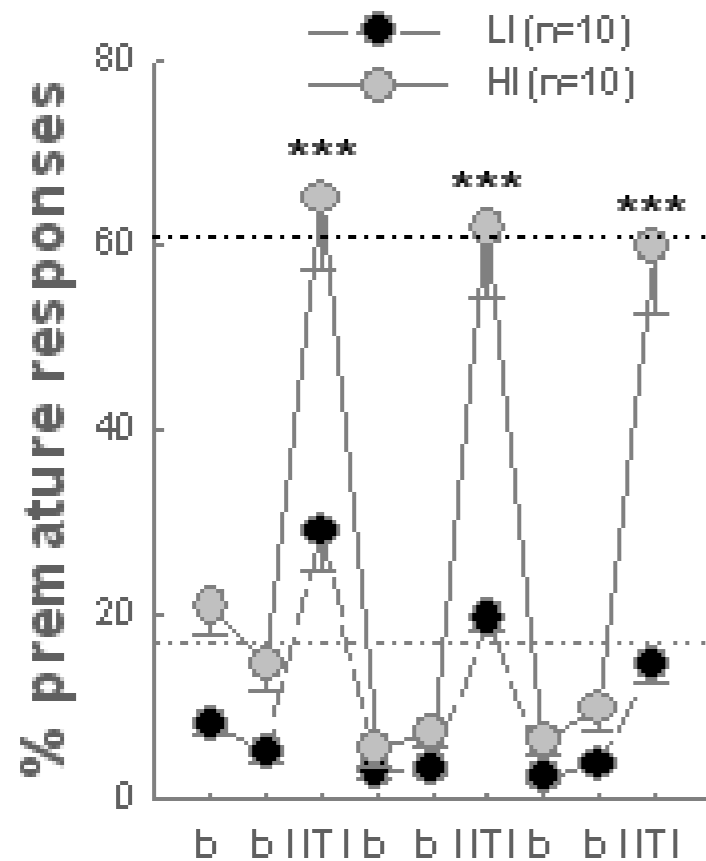


Adapté de Hollander E. (1998) Treatment of obsessive compulsive spectrum disorders with SSRI. British Journal of Psychiatry

L'impulsivité et la compulsivité : simples comorbidités ?

Introduction

Exemple de l'addiction à la cocaïne

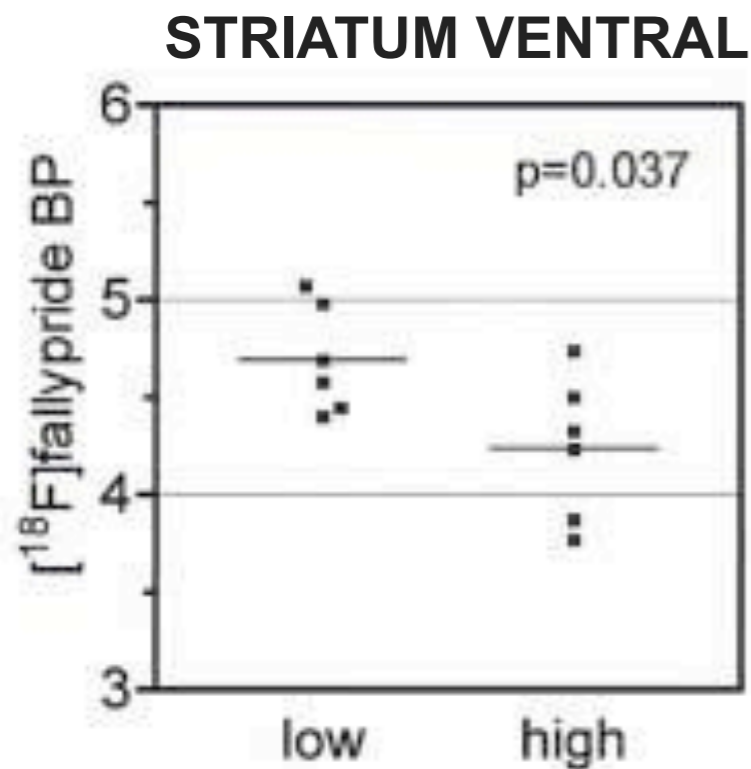


d'après D. Belin et al. Science 2008

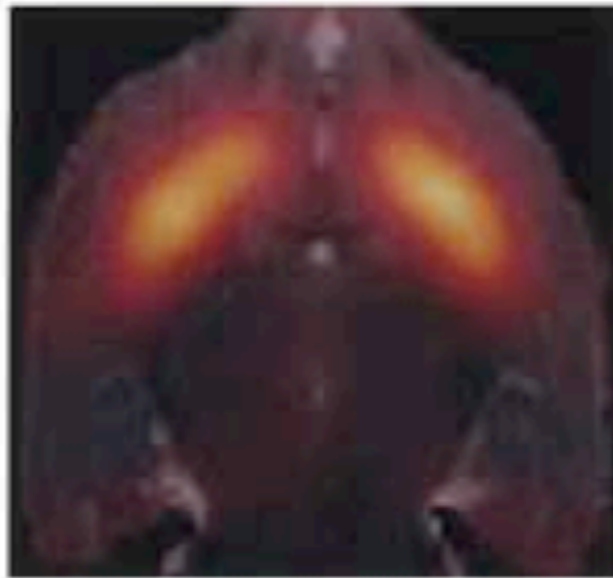
Le trait impulsif prédit la recherche et la prise compulsive de cocaïne chez le rat

Introduction

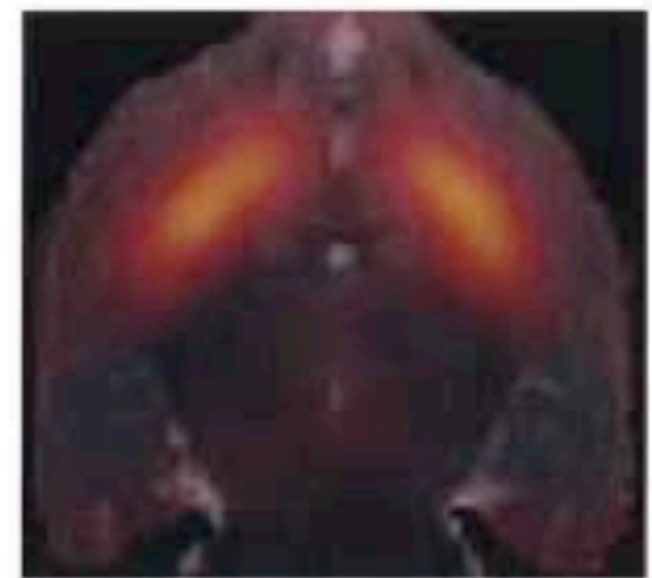
- PET scan : Le trait impulsif est associé à une moindre disponibilité des récepteurs D2/3 au sein du striatum ventral (*nucleus Accumbens*)



C Rats non impulsifs



D Rats impulsifs



d'après J. Dalley and al. Science 2007

L'impulsivité : endophénotype de vulnérabilité à l'Addiction

Introduction

Quelle est la nature des relations impulsivité / compulsivité en dehors du champ de l'addiction ?

Quelle(s) modulation(s) de la relation impulsivité / compulsivité ?

Objectifs de cette étude translationnelle

- Identifier les relations impulsivité / compulsivité telle que définie dans le spectre des désordres compulsifs



- Identifier le rôle modulateur du système noradrénergique sur la relation impulsivité / compulsivité (Atomoxétine)

Expérience 1

Mise en évidence des relations réciproques impulsivité / compulsivité

• Sujets

22 rats mâles Sprague Dawley


2 par cage

Cycle inversé (lumière ON à 19:00)

Restriction nourriture ($\approx 85\%$ poids nourriture libre)

• Schéma expérimental

HABITUATION Restriction alimentaire ($\approx 85\%$ poids corporel)	IMPULSIVITE Test attentionnel à 5 choix (5-CSRTT) (1)		COMPULSIVITE Test de polydipsie induite (SIP) (2,3)	IMPULSIVITE Test attentionnel à 5 choix (5-CSRTT)
	Entraînement	Test		Test
8 jours	100 jours	11 jours	30 jours	11 jours



(1) d'après Robbins TW. Psychopharmacology (Berl.) 2002;

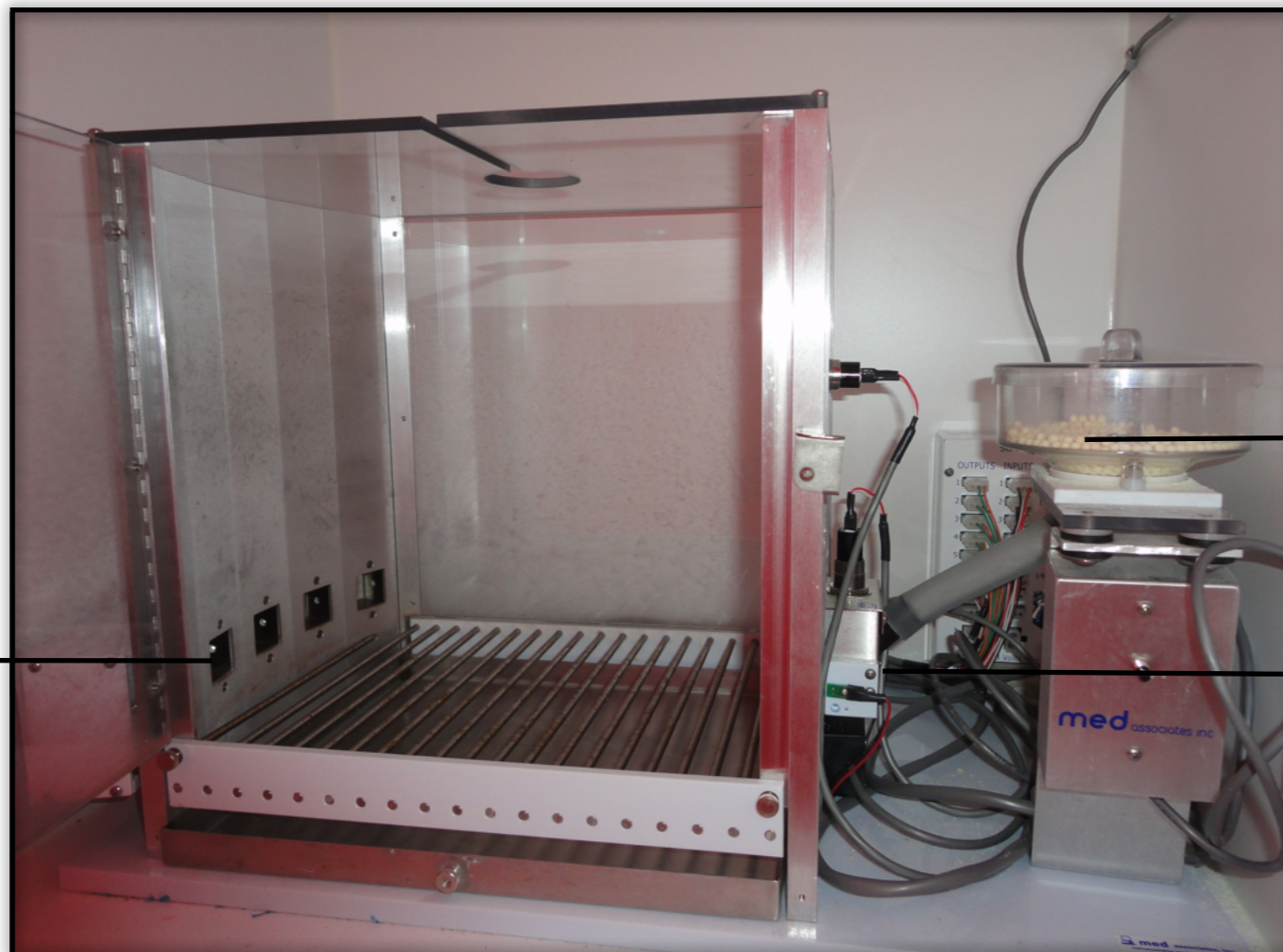
(2) d'après Pellón R. et al. Behav Brain Res 2011; (3) d'après Moreno M. and Flores P. Psychopharmacology (Berl.) 2012

Expérience 1

Mise en évidence des relations réciproques impulsivité / compulsivité

HABITUATION Restriction alimentaire (=85% poids corporel)	IMPULSIVITE Test attentionnel à 5 choix (5-CSRTT)		COMPULSIVITE Test de polydipsie induite (SIP)	IMPULSIVITE Test attentionnel à 5 choix (5-CSRTT)
	Entrainement	Test		Test
8 jours	100 jours	11 jours	30 jours	11 jours

d'après Robbins TW. Psychopharmacology (Berl.) 2002



5 trous avec diode lumineuse

Dispenseur de pellet

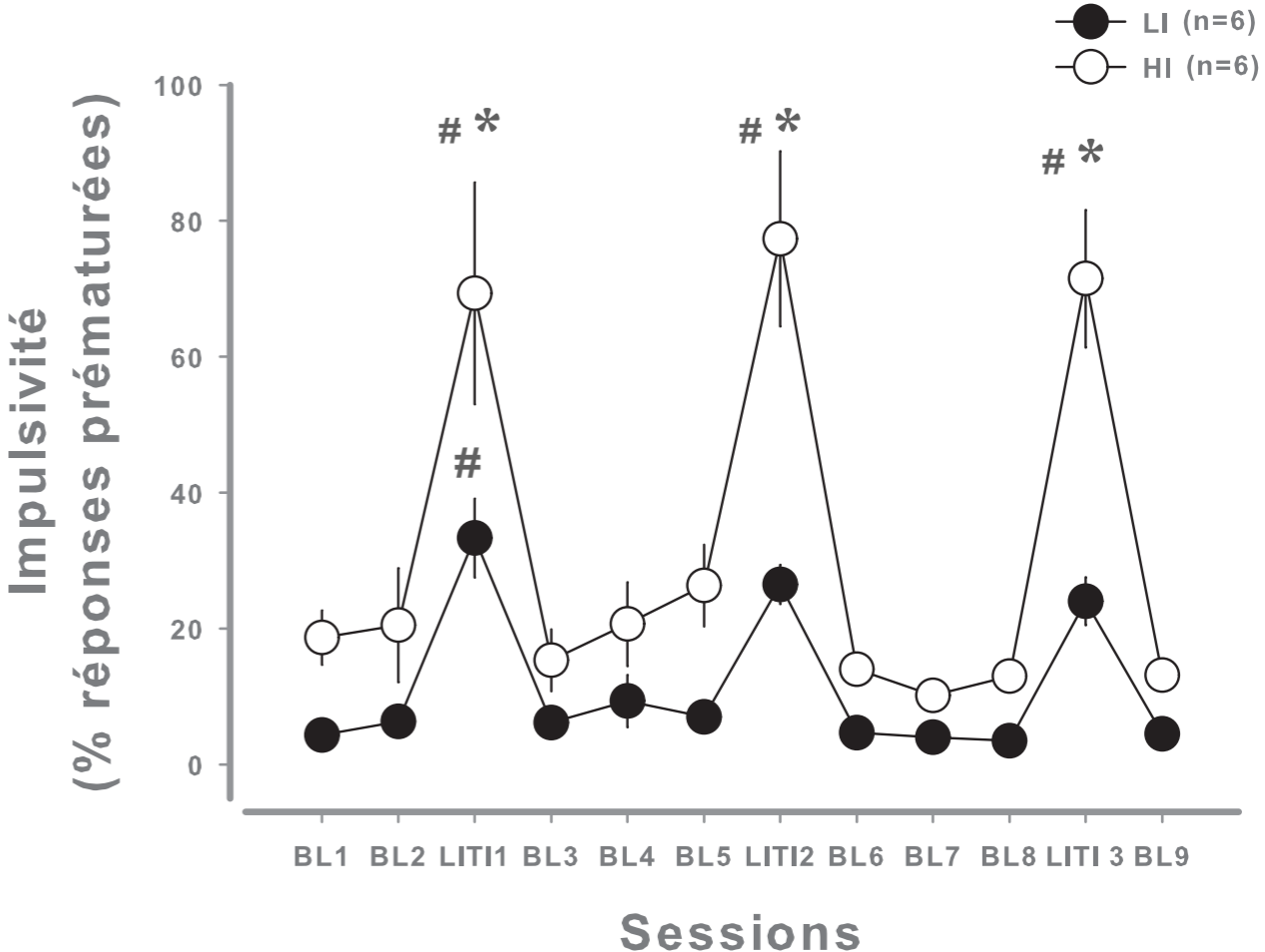
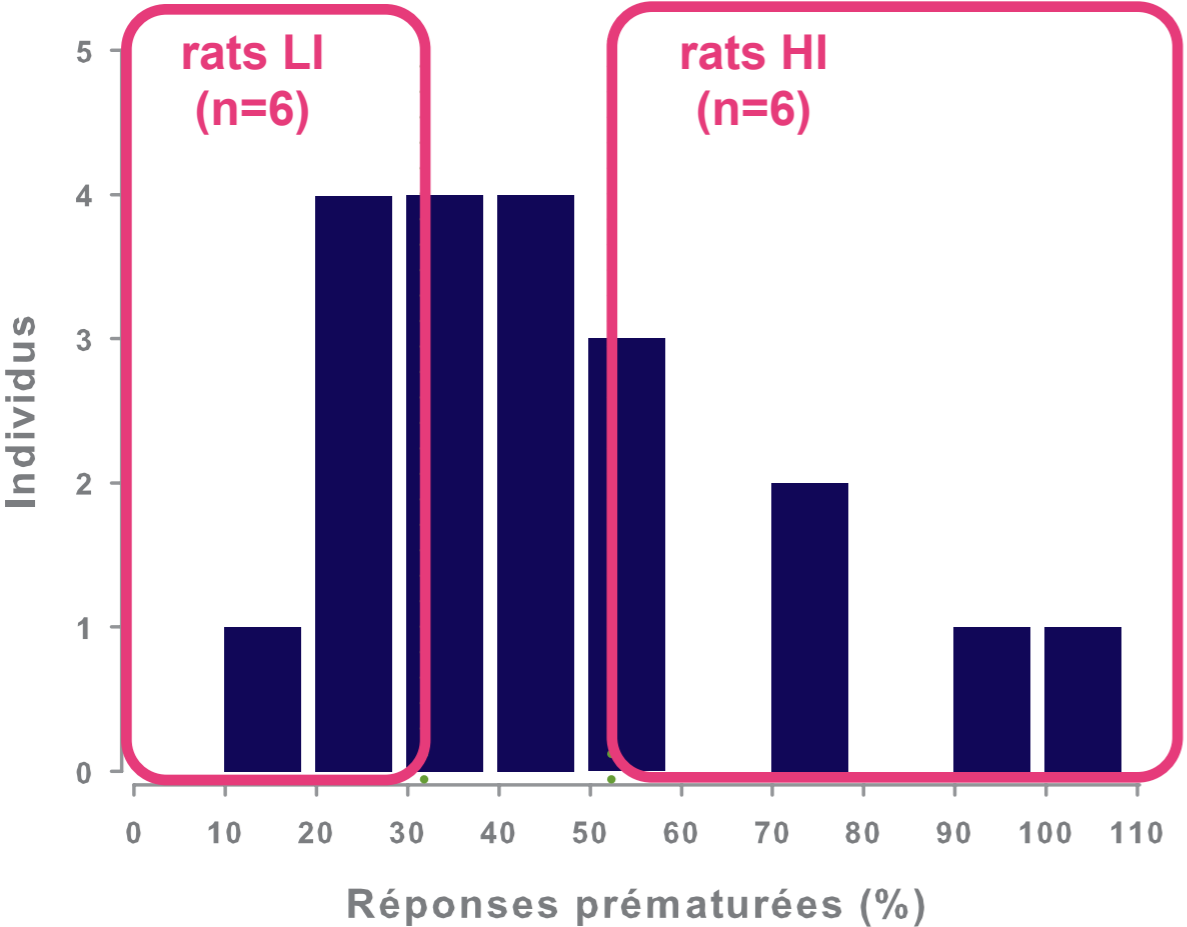
Mangeoire

Cage de 5-CSRTT

Expérience 1

Mise en évidence des relations réciproques impulsivité / compulsivité

HABITUATION Restriction alimentaire (=85% poids corporel)	IMPULSIVITE Test attentionnel à 5 choix (5-CSRTT)		COMPULSIVITE Test de polydipsie induite (SIP)	IMPULSIVITE Test attentionnel à 5 choix (5-CSRTT)
	Entraînement	Test		Test
8 jours	100 jours	11 jours	30 jours	11 jours



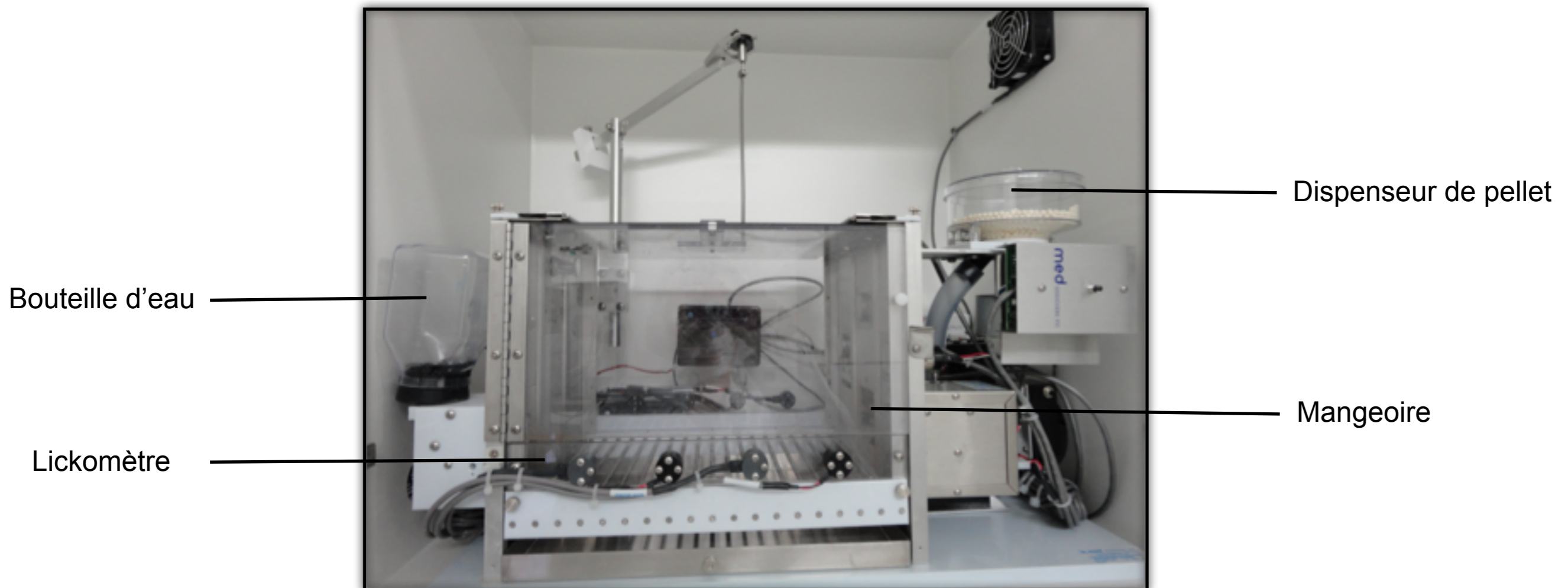
Différences inter-individuelles en impulsivité

Expérience 1

Mise en évidence des relations réciproques impulsivité / compulsivité

HABITUATION	IMPULSIVITE		COMPULSIVITE	IMPULSIVITE
Restriction alimentaire (=85% poids corporel)	Test attentionnel à 5 choix (5-CSRTT)		Test de polydipsie induite (SIP)	Test attentionnel à 5 choix (5-CSRTT)
	Entrainement	Test		Test
8 jours	100 jours	11 jours	30 jours	11 jours

d'après Pellón R. et al. Behav Brain Res 2011



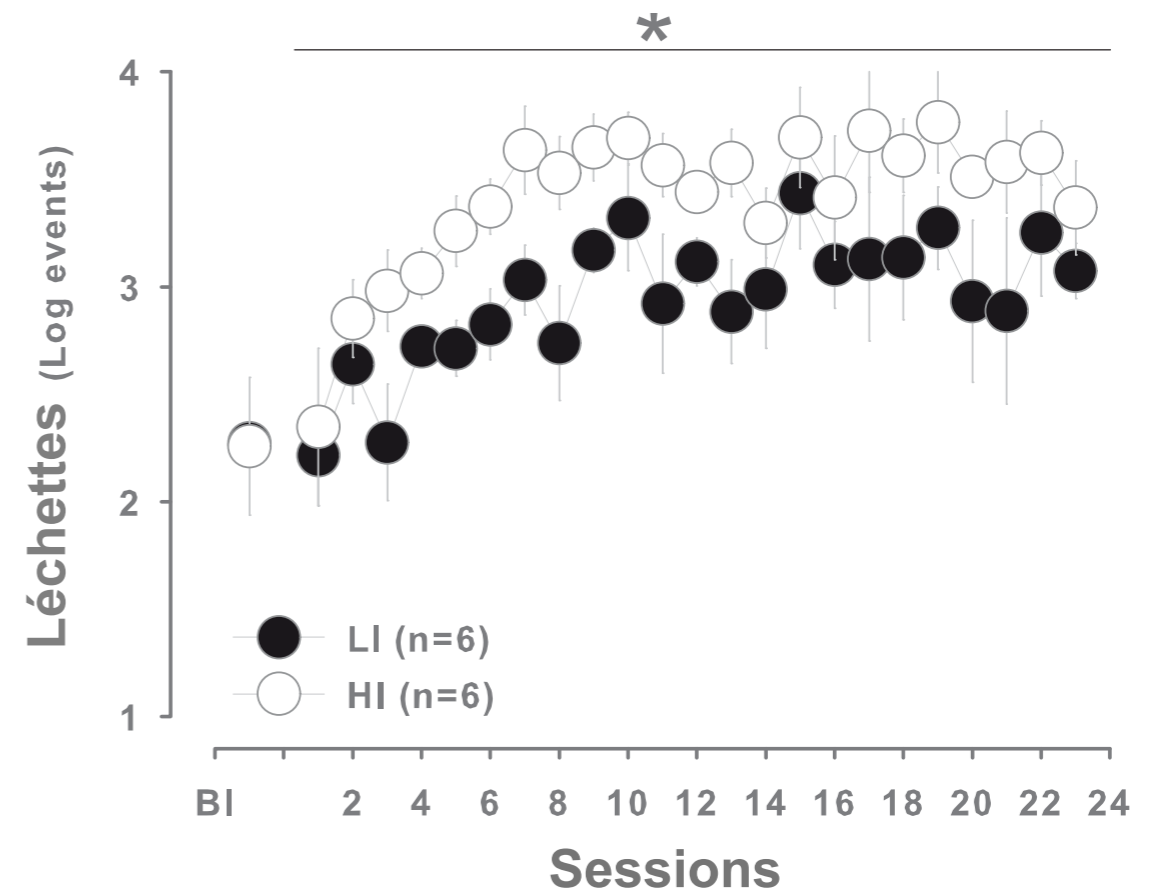
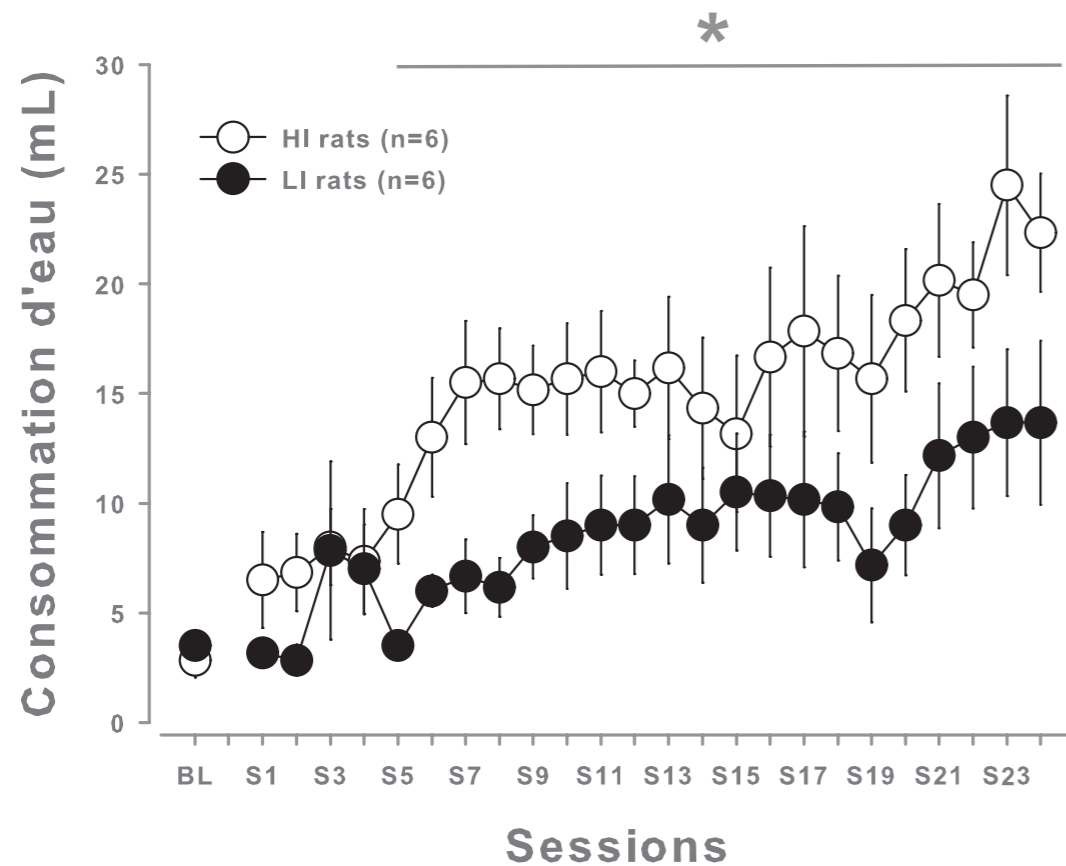
Cage de SIP

Expérience 1

Mise en évidence des relations réciproques impulsivité / compulsivité

HABITUATION Restriction alimentaire (=85% poids corporel)	IMPULSIVITE Test attentionnel à 5 choix (5-CSRTT)		COMPULSIVITE Test de polydipsie induite (SIP)	IMPULSIVITE Test attentionnel à 5 choix (5-CSRTT)
	Entraînement	Test		Test
8 jours	100 jours	11 jours	30 jours	11 jours

d'après Pellón R. et al. Behav Brain Res 2011



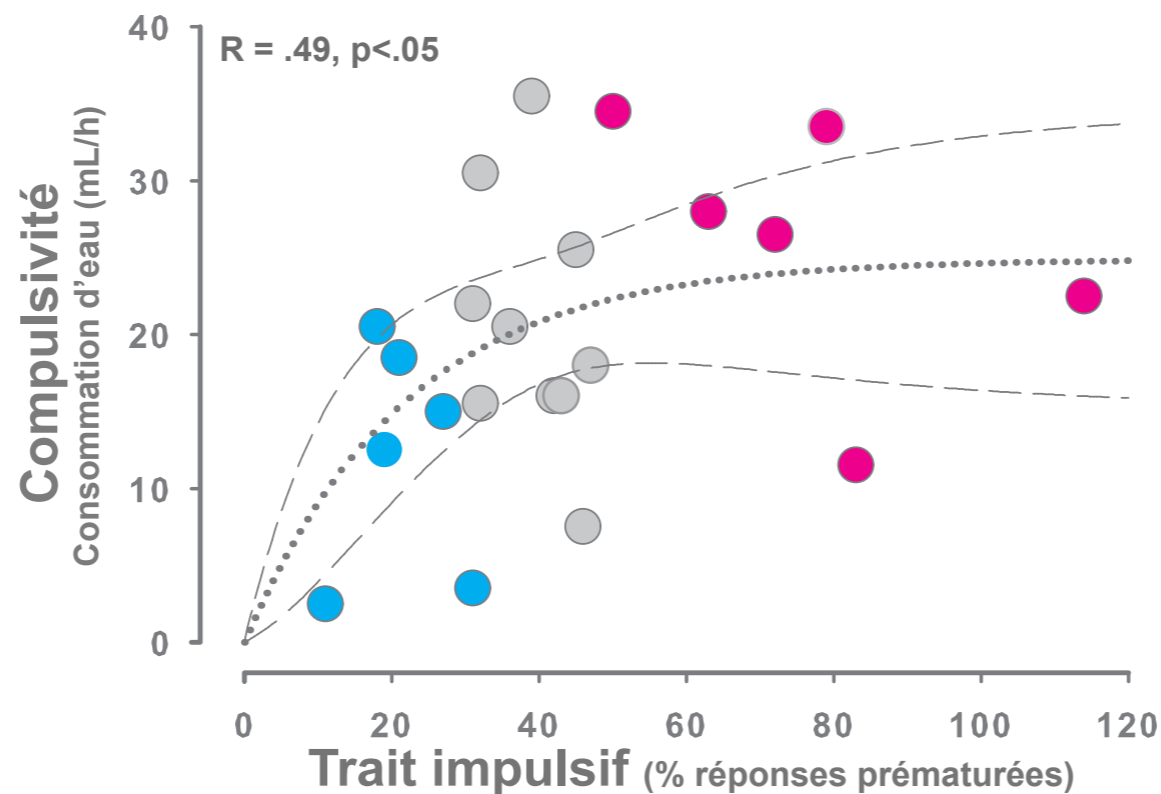
Plus grande vulnérabilité des sujets hautement impulsifs à développer un comportement compulsif dans la SIP

Expérience 1

Mise en évidence des relations réciproques impulsivité / compulsivité

HABITUATION Restriction alimentaire (=85% poids corporel)	IMPULSIVITE Test attentionnel à 5 choix (5-CSRTT)		COMPULSIVITE Test de polydipsie induite (SIP)	IMPULSIVITE Test attentionnel à 5 choix (5-CSRTT)
	Entrainement	Test		Test
8 jours	100 jours	11 jours	30 jours	11 jours

d'après Pellón R. et al. Behav Brain Res 2011



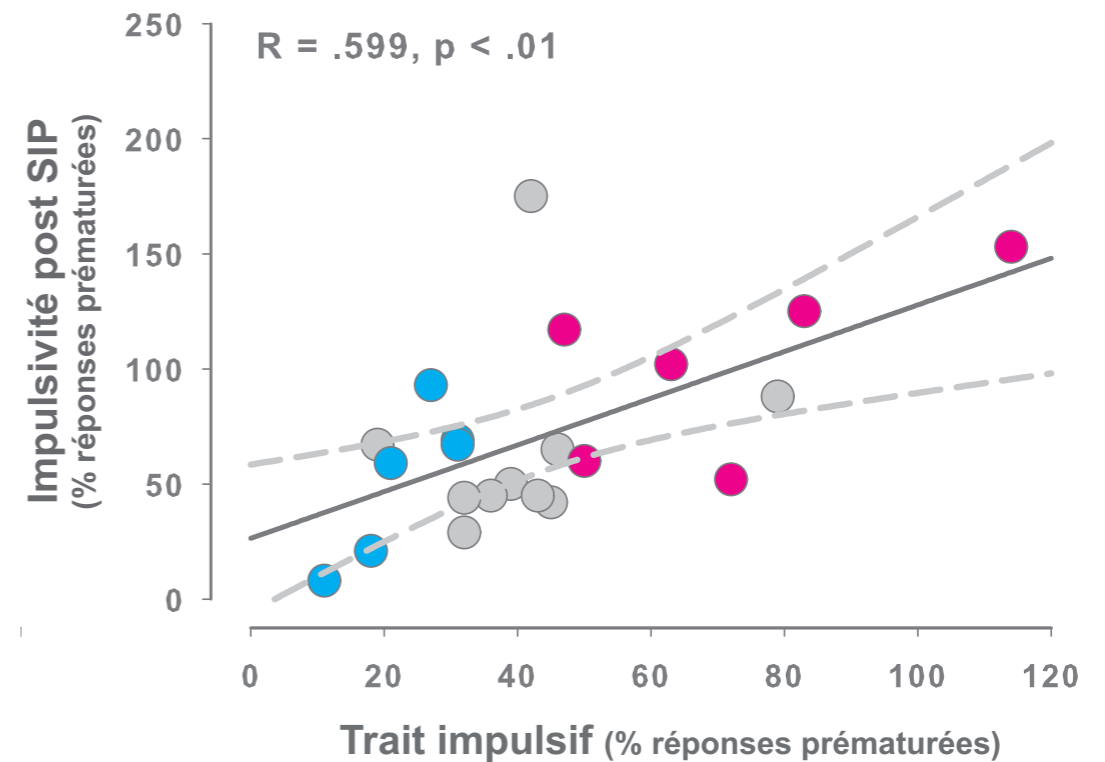
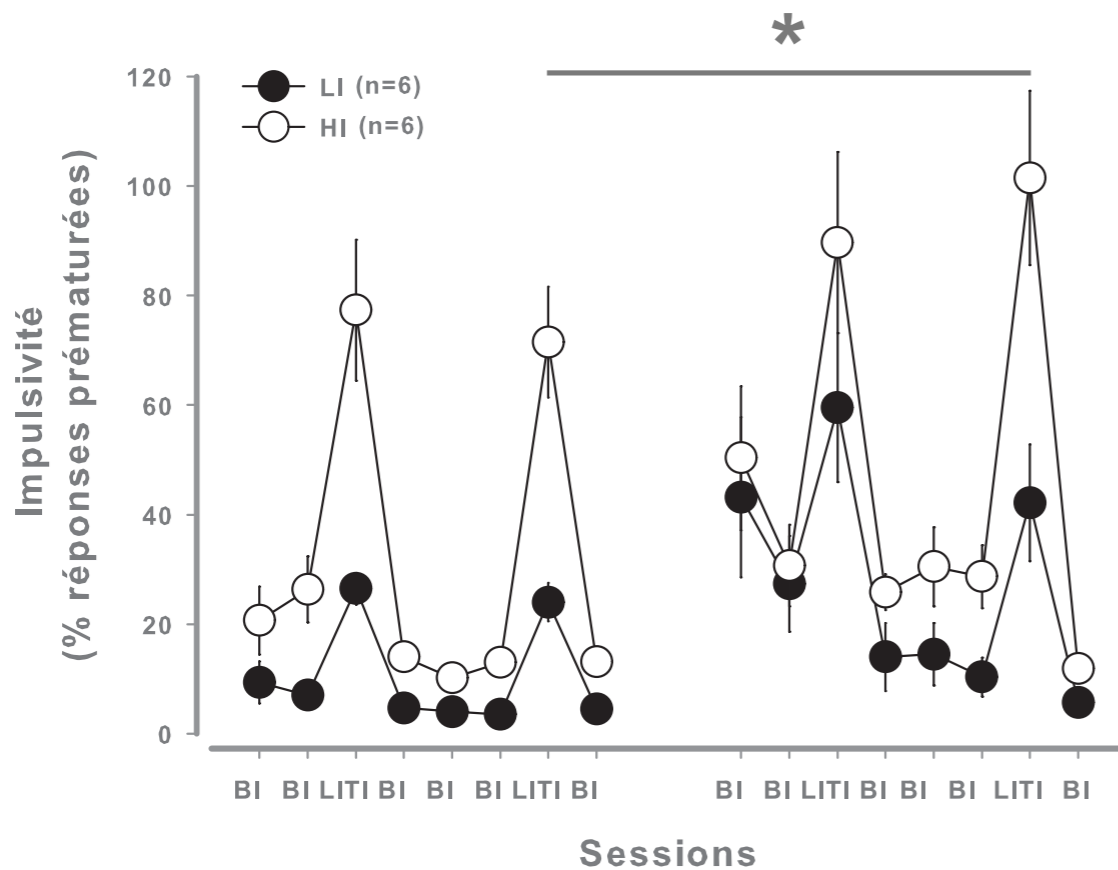
La sévérité du trait impulsif prédit la sévérité de la compulsivité dans la SIP

Expérience 1

Mise en évidence des relations réciproques impulsivité / compulsivité

HABITUATION Restriction alimentaire (=85% poids corporel)	IMPULSIVITE Test attentionnel à 5 choix (5-CSRTT)		COMPULSIVITE Test de polydipsie induite (SIP)	IMPULSIVITE Test attentionnel à 5 choix (5-CSRTT)
	Entraînement	Test		Test
8 jours	100 jours	11 jours	30 jours	11 jours

d'après Robbins TW. Psychopharmacology (Berl.) 2002



Majoration de l'état impulsif après développement de la compulsivité dans la SIP

Conclusion 1

**Le trait impulsif prédit
une plus grande vulnérabilité à la compulsivité**

Addiction à
cocaïne

ADDICTION

Troubles du
comportement
alimentaire

TOC

Syndrome de
Gilles de la
Tourette

Trichotillomanie
TCI

Syndrome
d'accumulation
compulsive

SPECTRE DES DESORDRES COMPULSIFS (DSM-V)

Expérience 2

Influence de Atomoxétine sur les relations impulsivité / compulsivité

• Sujets

48 rats mâles Sprague Dawley

2 par cage

Cycle inversé (lumière ON à 19:00)

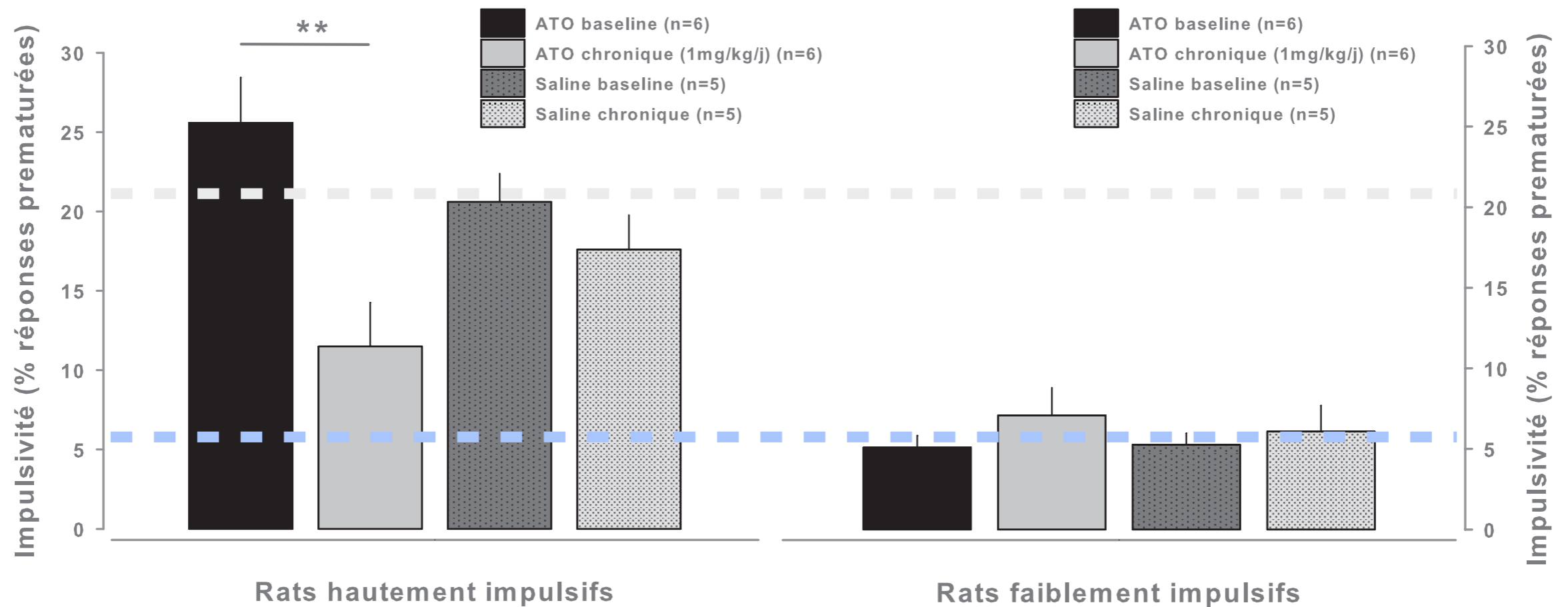
Restriction nourriture ($\approx 85\%$ poids nourriture libre)

• Schéma expérimental

HABITUATION Restriction alimentaire ($\approx 85\%$ poids corporel)	IMPULSIVITE Test attentionnel à 5 choix (5-CSRTT)		COMPULSIVITE Test de polydipsie induite (SIP)	
	Entraînement	Test	ATOMOXETINE 1 mg/kg/jour I.P. versus PBS 0,01 M	
8 jours	45 jours	11 jours	20 jours	30 jours

Expérience 2

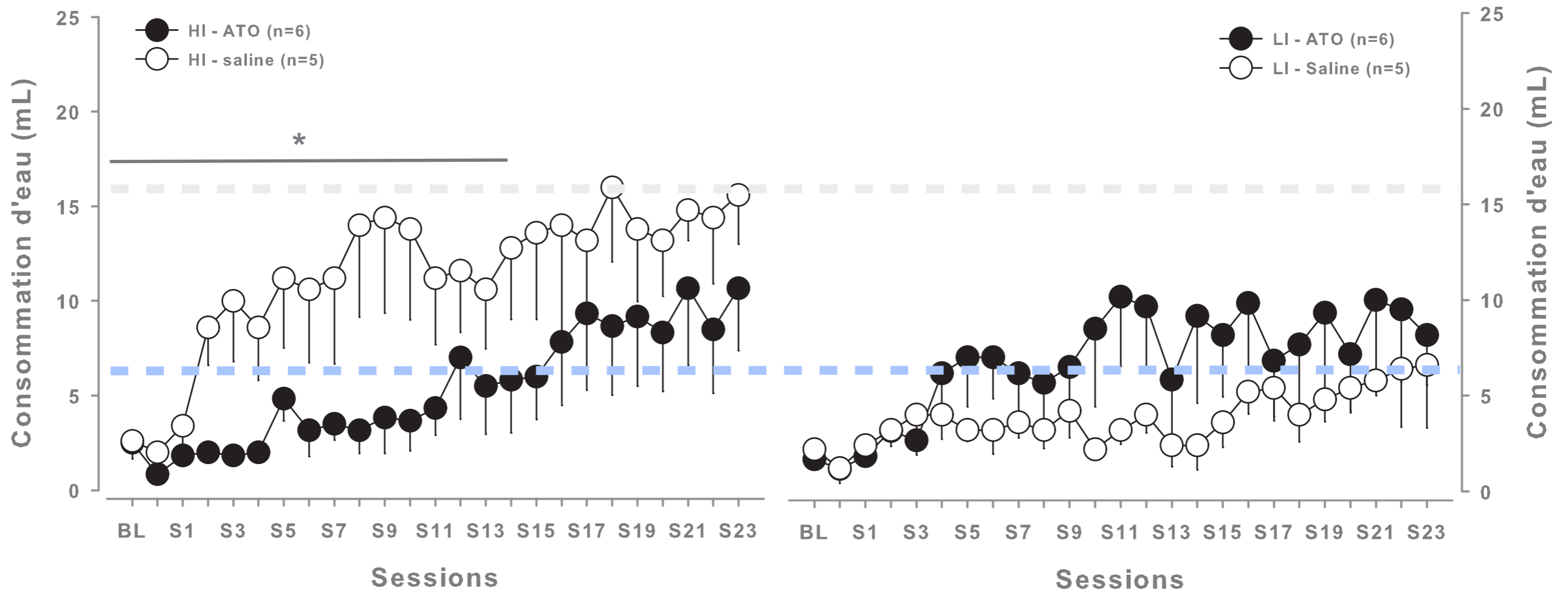
Influence de Atomoxétine sur les relations impulsivité / compulsivité



L'Atomoxétine (1 mg/kg/jour) réduit l'impulsivité des sujets HI de 50% alors qu'il est sans effet sur l'impulsivité des sujets LI

Expérience 2

Influence de Atomoxétine sur les relations impulsivité / compulsivité



L'Atomoxétine (1 mg/kg/jour) prévient le développement de la compulsivité chez les sujets HI

Conclusion 2

L'impulsivité, endophénotype de vulnérabilité à la compulsivité

La modulation noradrénergique par Atomoxétine prévient, chez les individus hautement impulsifs, la sévérité des comportements compulsifs

Quelles implications pour notre pratique clinique ?

Perspectives cliniques

Syndrome de Gilles de la Tourette

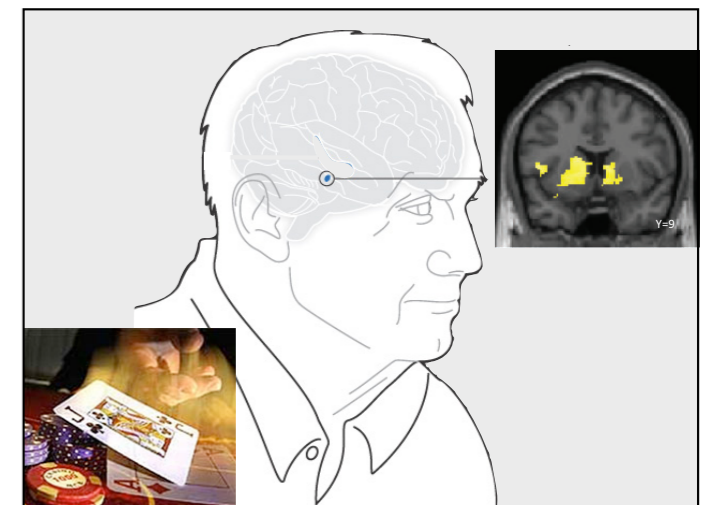
- Nature des relations impulsivité / compulsivité ?
- Traitement précoce par Atomoxétine chez les patients sélectionnés pour leur haut niveau d'impulsivité
- Traitement des troubles impulsifs/compulsifs par stimulation cérébrale profonde (*Appel d'offre AFSGT*)



Maladie de Parkinson

- Impulsivité = endophénotype de vulnérabilité aux troubles du contrôle des impulsions ?
- Modèle préclinique (Lésions spécifiques VTA / SN)
- Etude clinique (neuropsychologie, comportement, IRMf)

(Grand Appel d'offre Association France Parkinson 2013; ANR SAMENTA 2013 13-SAMA-001402)



Remerciements

☛ **Pr Jean-Luc HOUETO** (PU-PH, PhD, HDR)

☛ **Dr David BELIN** (PhD, HDR)

☛ **Equipe INSERM AVENIR : «psychobiologie des désordres compulsifs»**

Aude BELIN-RAUSCENT (PhD, post doc)

Emilie DUGAST (Research ingeneer)

Marie-Laure DANIEL (MD, Psychiatrist, PhD student)

Eric DUCRET (PhD, post doc)

Maxime FOUYSSAC (Undergraduate student)

Maureen FRANCHETEAU (technician)

Ritchy HODEBOURG (Undergraduate student)

Mickael PUAUD (Research ingeneer)

Marine SIMON (Undergraduate student)

Nathalie VANHILLE (PhD student)

☛ **Association Française du Syndrome de Gilles de la Tourette (AFSGT)**

☛ **Société Française de Neurologie (SFN)**

☛ **INSERM AVENIR**

☛ **Agence Régionale de la Santé (ARS)**

☛ **CHU de Poitiers et Université de Poitiers**

