

**UNIVERSITE DE NANTES**

---

**FACULTE DE MEDECINE**

---

Année : 2019

N° 2019-153

**THESE**

pour le

**DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

DES de Psychiatrie

par

Adèle DELAIR

Née le 24 juin 1991 à Troyes (10)

---

Présentée et soutenue publiquement le 2 octobre 2019

---

**PRISE EN CHARGE DU TROUBLE DE LA PERSONNALITE BORDERLINE :  
PLACE DES TRAITEMENTS MEDICAMENTEUX ET DES TECHNIQUES DE  
NEUROSTIMULATION**

---

Président : Madame le Professeur Anne SAUVAGET

Directeur de thèse : Madame le Docteur Clémence CABELGUEN

# REMERCIEMENTS

---

Aux membres du jury :

**A Madame le Docteur Clémence CABELGUEN,**

Tu me fais l'honneur de diriger ce travail. Ton accompagnement, ta bienveillance, tes conseils, et tes connaissances ont été très précieux. J'ai été heureuse de commencer et terminer mes études de spécialité avec toi.

**A Madame le Professeur Anne SAUVAGET,**

Vous me faites l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour vos encouragements, votre enthousiasme, et votre disponibilité. Vous avez participé à l'élaboration de ce sujet de thèse, je vous en suis très reconnaissante.

**A Madame le Professeur Marie GRALL-BRONNEC,**

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Vous avez su nous guider et nous conseiller tout au long de l'internat. Je vous remercie pour votre bienveillance et votre disponibilité.

**A Monsieur le Professeur Olivier BONNOT,**

Vous me faites l'honneur de participer à ce jury de thèse. Veuillez trouver ici le témoignage de mon profond respect et de ma sincère reconnaissance.

Merci aux médecins et aux équipes soignantes qui ont beaucoup compté :  
Aux médecins de la psy 2, et la passion que vous m'avez transmise dès l'externat,  
A l'équipe de Haute Roche et à votre amitié,  
Aux médecins du G08, de la psy 1, de Salomé, et les autres  
A Noémie, qui a participé à ma découverte de la psychiatrie

Merci aussi :

A ceux qui m'ont soutenu lors de l'élaboration de ce travail, en particulier à l'équipe du  
CAPPA,  
Aux patientes qui ont accepté de participer et qui m'ont donné beaucoup de leur temps,

A ma famille, ma mère, ma sœur, mon frère, mes nièces,

Aux amis et cointernes qui m'ont accompagnée ces dernières années,

Aux anciens moustiques de l'ANOPHELE et tous nos souvenirs.

# TABLE DES MATIERES

---

TABLE DES MATIERES	4
INTRODUCTION	8
PARTIE 1 : REVUE DE LA LITTERATURE : THEORISATION DU TROUBLE BORDERLINE ET RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES	9
I. CONNAISSANCES ACTUELLES SUR LE TROUBLE DE LA PERSONNALITE BORDERLINE	10
1. Construction nosographique du trouble borderline	10
a) Naissance et évolution du concept de trouble borderline	10
b) Tableau psychodynamique du trouble borderline	12
c) Frontière nosographique entre le trouble borderline et l'état limite	14
d) Développement d'une description syndromique	15
2. Caractéristiques générales du trouble borderline	17
a) Epidémiologie	17
b) Facteurs de risques environnementaux	18
3. Neurobiologie du trouble borderline	19
a) Prérequis concernant les processus émotionnels	19
b) Connaissance neurofonctionnelle du trouble borderline	21
c) Modification de l'activité cérébrale liée à l'âge et trouble borderline	23
d) Modifications de l'activité hormonale et végétative dans le trouble borderline	24
e) Modifications de l'expression génétique dans le trouble borderline	26
4. Comorbidités et diagnostics différentiels du trouble borderline	30
a) Comorbidités	30
b) Fluctuation de l'humeur ou labilité émotionnelle, existe-t-il une confusion diagnostique entre le trouble borderline et les troubles bipolaires ?	33
5. Conclusion intermédiaire	38
II. ETUDE DES RECOMMANDATIONS THERAPEUTIQUES ACTUELLES	39
1. Etat des lieux des recommandations actuelles	39
a) Recommandations françaises	39
b) Recommandations internationales	40
2. Synthèse des recommandations nationales et internationales	42
a) Plan de gestion global	42
b) Prise en charge psychothérapeutique	43
c) Prise en charge de la crise	49
d) Données générales sur les traitements psychotropes	50
e) Prise en charge médicamenteuse dans le traitement d'une cible spécifique	53
f) Traitement des comorbidités	57

<b>III. DISCUSSION DE LA PREMIERE PARTIE</b>	<b>60</b>
<b>1. Psychotropes : mécanismes d'action et intérêts</b>	<b>60</b>
a) Place des thymorégulateurs	60
b) Place des antipsychotiques	62
c) Place des antidépresseurs	64
d) Place des anxiolytiques et hypnotiques	65
<b>2. Tolérance des traitements psychotropes</b>	<b>67</b>
a) Toxicité médicamenteuse et effets indésirables graves	67
b) Effets indésirables fréquents, retentissement fonctionnel et qualité de vie du patient	73
c) Troubles cognitifs induits par les psychotropes	74
<b>3. Mise en relation avec les recommandations thérapeutiques actuelles</b>	<b>76</b>
a) Validité des études dans la population borderline	76
b) Quel(s) symptôme(s) faut-il traiter dans le trouble borderline ?	77
c) La psychothérapie : traitement de choix du trouble borderline	78
d) Mise en perspective des traitements médicamenteux	79
<b>4. Perspectives de recherche</b>	<b>80</b>
 <b>PARTIE 2 : MISE EN RELATION AVEC TROIS CAS CLINIQUES ; QUELLE PLACE POUR LES TECHNIQUES DE NEUROSTIMULATION ?</b>	 <b>82</b>
<b>I. DONNEES ACTUELLES CONCERNANT LES TECHNIQUES DE NEUROSTIMULATION</b>	<b>83</b>
<b>1. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)</b>	<b>83</b>
a) Principes de la rTMS	83
b) Indications et niveaux de preuve	84
c) Effets secondaires et contre-indications	87
<b>2. Stimulation transcrânienne à courant continu direct (tDCS)</b>	<b>87</b>
a) Principes de la tDCS	87
b) Indications	88
c) Contre-indications relatives et effets secondaires	89
<b>3. Electroconvulsivothérapie</b>	<b>90</b>
a) Principes de l'ECT	90
b) Indications thérapeutiques	91
c) Effets indésirables et contre-indications	92
<b>II. CAS CLINIQUE N°1 : MME S.</b>	<b>93</b>
<b>1. Historique</b>	<b>93</b>
a) Eléments biographiques	93
b) Antécédents familiaux	94
c) Historique psychiatrique	94
d) Vers un diagnostic de trouble de personnalité borderline	97
e) Comorbidités	99
<b>2. Situation clinique initiale</b>	<b>100</b>
a) Evaluation clinique initiale et plaintes exprimées	100
b) Echelles d'évaluation diagnostique	101
c) Prise en charge thérapeutique actuelle	106
<b>3. Mise en place d'un protocole de stimulation non invasive</b>	<b>107</b>

a)	Choix du protocole de stimulation	107
b)	Surveillance et évaluation clinique	107
<b>4.</b>	<b>Résultats</b>	<b>108</b>
a)	Déroulement des séances et événements indésirables	108
b)	Evolution des troubles de l'humeur	110
c)	Evolution de l'impulsivité	112
d)	Evolution des troubles du comportement alimentaire	114
e)	Evolution de la qualité de vie	115
<b>5.</b>	<b>Discussion : Mise en relation avec l'évolution clinique</b>	<b>119</b>
<b>III.</b>	<b>CAS CLINIQUE N°2 : MME B.</b>	<b>121</b>
<b>1.</b>	<b>Historique</b>	<b>121</b>
a)	Eléments biographiques	121
b)	Antécédents familiaux	122
c)	Historique psychiatrique	122
d)	Eléments en faveur d'un trouble borderline	124
<b>2.</b>	<b>Situation clinique initiale</b>	<b>126</b>
a)	Evaluation clinique initiale et plaintes exprimées	126
b)	Echelles d'évaluation diagnostique	127
c)	Prise en charge thérapeutique actuelle	130
<b>3.</b>	<b>Mise en place d'un protocole de stimulation non invasive</b>	<b>130</b>
a)	Choix du protocole de neurostimulation	130
b)	Surveillance clinique	131
<b>4.</b>	<b>Résultats</b>	<b>132</b>
a)	Déroulement des séances et évènements indésirables	132
b)	Evolution de la symptomatologie thymique	133
c)	Evolution du comportement impulsif :	135
d)	Evolution du comportement alimentaire	137
e)	Evolution de la qualité de vie	139
<b>5.</b>	<b>Discussion : Mise en relation avec l'évolution clinique</b>	<b>142</b>
<b>IV.</b>	<b>CAS CLINIQUE N°3 : MME D.</b>	<b>144</b>
<b>1.</b>	<b>Historique</b>	<b>144</b>
a)	Eléments biographiques	144
b)	Historique psychiatrique	145
c)	Eléments en faveur d'un trouble borderline	147
<b>2.</b>	<b>Prise en charge par rTMS</b>	<b>150</b>
a)	Episode dépressif et adaptations thérapeutiques initiales	150
b)	Mise en place d'un protocole de neurostimulation par rTMS	151
c)	Résultats	152
<b>3.</b>	<b>Vers la mise en place d'un second traitement par neurostimulation : l'ECT</b>	<b>154</b>
a)	Indications de l'ECT	154
b)	Résultats	155
c)	Discussion	156

V. DISCUSSION DE LA DEUXIEME PARTIE	159
<b>1) Le trouble borderline, particularités diagnostiques</b>	<b>159</b>
a) Démarche diagnostique et annonce du trouble borderline	159
b) Confusion diagnostique entre trouble de l'humeur et trouble borderline : une entrave à la prise en charge thérapeutique	160
<b>2) Le trouble borderline et la difficulté à être « patient »</b>	<b>162</b>
a) Evaluation clinique de l'état émotionnel du patient borderline	162
b) Investissement des soins et ruptures répétées chez le patient borderline	163
<b>3) Intérêt des techniques de neurostimulation</b>	<b>166</b>
a) La tDCS	166
b) La rTMS	168
c) L'ECT	169
CONCLUSION	170
BIBLIOGRAPHIE	171
ANNEXE 1	181
ANNEXE 2	182

# INTRODUCTION

---

Le trouble borderline est aujourd'hui inscrit dans les classifications psychiatriques internationales parmi les troubles de la personnalité. Il n'est donc pas considéré comme une maladie mentale et les traitements psychotropes au long cours ne sont pas recommandés par la majorité des recommandations des autorités de la santé. Pourtant, les individus atteints de trouble borderline peuvent être sévèrement impactés par leurs symptômes et ont en conséquence régulièrement recours à des services de soins parfois démunis.

Je me suis régulièrement interrogée sur la prise en charge de ce type de patient, observant pour beaucoup d'entre eux une instabilité émotionnelle et des passages à l'acte auto-agressifs répétés et parfois violents à l'origine de multiples prescriptions de psychotropes de différentes classes médicamenteuses : antidépresseurs, anxiolytiques, antipsychotiques, antiépileptiques, soit toutes les classes utilisées en psychiatrie. Le discours de la plupart des psychiatres est pourtant en concordance avec les recommandations : les traitements de fonds n'ont pas de rationnel dans la prise en charge du trouble borderline. Il semblerait donc que même si les recommandations sont admises et acceptées par les prescripteurs, la symptomatologie de ce trouble est telle que pour beaucoup d'entre eux, une absence de thérapeutique de fond est jugée difficilement envisageable.

L'objectif de ce travail est de s'interroger sur la pertinence des traitements médicamenteux et par neurostimulation dans ce trouble. Tout d'abord nous reviendrons sur les définitions et la psychopathologie du trouble borderline, en développant plus particulièrement les éventuelles altérations neurobiologiques et neurofonctionnelles. Nous détaillerons et discuterons ensuite les recommandations thérapeutiques internationales élaborées selon de grandes revues de la littérature. Les techniques de neurostimulation seront abordées comme une perspective thérapeutique prometteuse. Ce travail sera illustré par trois situations cliniques de patients borderline, ayant bénéficié de techniques de neurostimulation.

PARTIE 1 :

REVUE DE LA LITTÉRATURE : THEORISATION DU  
TROUBLE BORDERLINE ET RECOMMANDATIONS  
THERAPEUTIQUES

---

# I. Connaissances actuelles sur le trouble de la personnalité borderline

Dans cette première partie, nous développerons le concept de trouble borderline à travers sa définition historique, nosographique et psychanalytique. Dans un second temps, nous décrirons les données épidémiologiques, les comorbidités fréquemment associées et nous aborderons les connaissances actuelles sur le plan neurobiologique du trouble.

Ainsi, cette compréhension globale du trouble permettra d'amorcer une réflexion sur la prise en charge optimale et l'intérêt ou non d'un traitement pharmacologique.

## 1. Construction nosographique du trouble borderline

### a) Naissance et évolution du concept de trouble borderline

Charles Hamilton Hugues est le premier psychiatre américain à définir le concept de « borderline », faisant suite à la description des quatre cas cliniques « *dont certains ont évolué vers ce que le sens commun qualifierait de folie, et d'autres vers la guérison* », en 1884 (1). Il différencie le délire de ces patients des « *démences dues au doute* » par une « *conviction indéniable* » de leur délire. « *Il n'est pas d'idée, parmi les idées les plus réalistes que conçoivent leurs esprits, dont ces patients soient plus fermement convaincus que celle concernant la réalité de leurs égarements conceptuels quasi délirants* » (1). A la même période, le psychiatre allemand Emil Kraepelin, qui a réalisé des classifications des troubles mentaux, utilisait la notion de « *personnalité excitable* », partageant des caractéristiques communes avec la définition actuelle de la personnalité borderline, afin de décrire certains patient « *dont les symptômes avaient des conséquences sur l'adaptation sociale et pour lesquels un avis psychiatrique pouvait être recherché après un problème juridique* » (2). Enfin, le psychiatre américain Ervin Ross l'utilisait pour qualifier des individus ayant des symptômes psychotiques

sans avoir une structure psychotique (3). Pour ces trois médecins, le trouble borderline est donc une forme d'état frontière entre la pathologie et l'absence de pathologie.

Ce terme n'a ensuite été repris qu'en 1925 par Wilhelm Reich pour décrire un caractère impulsif (4), puis en 1938 par Adolf Stern, qui a défini le groupe borderline comme une catégorie de patients appartenant « *en grande partie, aux névroses ou caractères narcissiques* », c'est-à-dire des individus dont le tableau clinique repose essentiellement sur le narcissisme (5).

Ainsi, il a décrit les symptômes suivants (5) :

- « 1. *le narcissisme ;*
2. *l'hémorragie psychique ;*
3. *l'hypersensibilité excessive ;*
4. *la rigidité psychique et physique (« la personnalité rigide ») ;*
5. *les réactions thérapeutiques négatives ;*
6. *ce qui ressemble à des sentiments d'infériorité constitutionnels, profondément ancrés dans la personnalité du patient ;*
7. *le masochisme ;*
8. *ce que l'on peut décrire comme un état de profonde insécurité organique ou d'angoisse ;*
9. *le recours aux mécanismes de projection ;*
10. *les difficultés de mise à l'épreuve de la réalité, en particulier dans les relations personnelles ».*

Stern suggérait également un lien possible entre trouble borderline et notion de traumatisme infantile (négligence ou brutalité des parents) ou une « *défaillance de l'affection maternelle spontanée* » responsables d'un sentiment d'insécurité excessif chez l'enfant. Les patients développaient alors une dépendance ainsi que des conduites d'idéalisation et de rejets vis-à-vis de leur analyste et de leurs proches (5).

L'état limite en tant que structure de personnalité a été développé par Otto Kernberg en 1967. Il décrit « *l'organisation limite de la personnalité* » comme une organisation de la personnalité pathologique, stable et spécifique, en dehors d'un état fluctuant entre la névrose et la psychose, mais dans laquelle peut survenir des états psychotiques transitoires à l'occasion de chocs psychologiques. Kernberg classe ce trouble parmi les organisations de personnalité de type névrotique, mais s'en distinguant du fait d'une expression pulsionnelle archaïque des mécanismes de défense organisés autour du clivage, de l'idéalisation primitive, de l'identification projective, de la dévalorisation et du déni (3,6).

En 1975, Jean Bergeret, médecin psychanalyste français, s'oppose à la conception de Kernberg en caractérisant l'état limite par une absence de structuration psychique, en faisant un trouble n'appartenant ni à la lignée des névroses, ni à la lignée des psychoses (7).

## b) Tableau psychodynamique du trouble borderline

Robert Fliess a tenté de moderniser les conceptions de la psychogénèse au milieu du XXème siècle en mettant en évidence une « *ligne de clivage* », ou « *divided line* », dans la construction psychique (8). « *Toute conflictualisation importante survenue en amont de cette ligne ne pouvait donner naissance qu'à des pathologies non névrotiques alors que toute conflictualisation importante survenue en aval de cette ligne ne pouvait donner lieu qu'à des pathologies non psychotiques* » (9). Une des premières hypothèses a donc été de situer les états limites au niveau de cette « *divided line* » (9).

Pour Bergeret, le trouble limite, ou borderline, constitue une « *lignée psychopathologique originale* » dont le moi se situe entre « *morcellement psychotique* » et « *conflits névrotiques* », empruntant tantôt l'un ou l'autre des deux fonctionnements, tantôt un fonctionnement pervers ou caractériel (3,7). Il a donc privilégié dans la cure analytique la construction narcissique, les patients « *ayant dépassé les risques de clivages psychotiques mais n'ayant pas pu accéder à une problématique relationnelle, voire conflictuelle, organisée sous la primauté objectale œdipienne* » (9).

Pour cet auteur, les sujets borderline se distinguent également du fonctionnement névrotique par un « *problème d'identité* » se caractérisant par « *un déficit de l'intégration au niveau de leur self, des personnes significatives de leur vie* » (par exemple, en analyse, le patient borderline ne va pas parvenir à différencier l'analyste réel de l'analyste imaginaire au cours du transfert), tout en se distinguant du fonctionnement psychotique par leur « *maintien chez eux de l'épreuve de réalité* » (10). Le patient ne construit donc pas le symptôme dans la névrose ou dans la psychose mais va agir le conflit par un mécanisme de clivage, de déni et d'identification projective (10).

Selon Kernberg, le trouble borderline est une « *organisation de la personnalité pathologique, stable et spécifique* », qui se caractérise par trois traits psychopathologiques : « *une faiblesse*

*du moi* » responsable d'une incapacité à établir des relations d'objet internalisées, « *un déficit du contrôle des impulsions* » ou encore un manque de tolérance à l'anxiété ; « *des mécanismes de défense primitifs* », organisés autour du clivage et de l'identification projective ; et sa capacité conservée à vivre l'épreuve de réalité, sauf dans des circonstances spéciales comme un traumatisme (6).

Néanmoins, Bergeret va s'opposer à Kernberg dans sa définition d'organisation borderline stable, développant le concept d'« *organisation limite transitoire* » (11), contrairement à la psychose et la névrose. Cette organisation est basée sur la survenue d'un « *traumatisme désorganisateur précoce* », causant une « *blessure narcissique* ». Cet événement sera suivi d'une phase de « *pseudo-latence* » dans laquelle le sujet présente une relation de dépendance à l'autre et un refoulement des questionnements sexuels sans conflit œdipien ; enfin, la survenue d'un « *traumatisme désorganisateur tardif* » réactivera les angoisses d'abandon et une décompensation sur un mode dépressif avec aménagements possibles en psychose, névrose ou perversion (12,13).

Bergeret place donc au cœur de la psychopathologie de l'état limite une atteinte « *de nature narcissique secondaire* », qui a donc dépassé le stade des angoisses de morcellement (9). « *Il s'agit de la relation d'un sujet qui se vit comme « petit » en face de « grands » et non d'une relation vraiment objectale et vraiment adulte en face de personnages vécus comme différents dans leur nature, égaux à soi-même en valeur absolue et devenant complémentaires du sujet dans leur fonction* » (9). Autrement dit, le Moi n'a pas pu accéder au niveau des conflits névrotiques entre le Ça et le Surmoi, c'est-à-dire à une relation d'objet génitale, il est donc centré sur une dépendance anaclitique de l'autre, avec comme danger permanent la dépression narcissique en cas de perte de cette relation d'objet (12).

Un autre niveau de compréhension de la construction limite serait la « *non-intégration des expériences limites* » : par exemple, l'enfant expérimentera pour la première fois les limites entre intérieur et extérieur du côté libidinal par l'expérience de succion auprès de sa mère (10). Pour Bergeret, « *cette expérience pourra être ratée dans différentes circonstances* :

- 1- *lorsque l'enfant sera gavé (pas d'expérience de succion),*
- 2- *lorsqu'il n'aura pas été frustré de façon modulée, comme le suggère Winnicott, (14)*
- 3- *lorsque l'expérience de frustration aura été trop importante. » (10)*

Le noyau dépressif de l'état limite décrit par Bergeret pourrait être constitué à l'adolescence par « *une angoisse dépressive ou, autrement dit, la première angoisse de perte de l'objet* ».

Pendant cette période, les relations intra-familiales joueraient un rôle fondamental dans le processus de séparation-individuation. Des parents qui ne seraient pas « *suffisamment bons* » (14) pourraient participer à l'altération de ce phénomène. En effet, il en résulterait une impossibilité pour l'adolescent de réaliser le travail de « *deuil obligatoire* » (10) du fait de la « *perte de l'image de l'objet idéalisé* » (10) (de la relation symbiotique), qui normalement devrait marquer une « *position dépressive pendant l'adolescence* » (10), que l'état limite est incapable d'élaborer. Ce défaut de structuration va également compromettre les relations d'objet futures et augmenter la vulnérabilité des états dépressifs (10).

### c) Frontière nosographique entre le trouble borderline et l'état limite

Dans les années 1970, les termes d'état limite et trouble borderline étaient utilisés dans une « *relative indistinction* » (9) ; le premier privilégié par les auteurs américains et anglosaxons et le second par les auteurs français. Les auteurs français ont par la suite distingué l'état limite dans sa construction psychopathologique, basée sur une atteinte du narcissisme secondaire, mais aussi par la possibilité d'une organisation limite transitoire, et donc non stable dans le temps. Ce concept va donc à l'encontre d'une construction comme trouble de personnalité, dont les symptômes sont par définition stables et durables dans le temps selon les classifications internationales, et non limité à un stade développemental donné (15,16).

L'introduction du trouble borderline dans les troubles de la personnalité a donc mis en avant une forme nosographique du trouble plus proche de la définition de Kernberg, comme organisation stable dans le temps basé sur des critères symptomatiques. Nous privilégierons donc ici cette appellation.

#### d) Développement d'une description syndromique

C'est en 1975 que le trouble borderline est devenu un trouble validé empiriquement et sur le plan international grâce à John Gunderson, professeur de psychiatrie à Harvard, qui a publié dans l'*American Journal of Psychiatry* une série d'études afin d'établir le diagnostic de trouble borderline au cours de l'entretien initial (17).

Six caractéristiques ont été identifiées :

- « *la présence d'émotions intenses* », en général « *dépressives ou hostiles* »,
- « *des antécédents de comportements impulsifs* »,
- « *une adaptabilité sociale* », c'est-à-dire une capacité d'adaptation au travail ou à l'école en apparence mais « *une identité perturbée masquée par un mimétisme et une forme d'identification rapide et superficielle avec les autres* »,
- « *des expériences psychotiques brèves* »,
- « *une performance aux tests psychologiques* » caractérisée par « *des réponses bizarres, illogiques ou primitives lors de tests non structurés tel que le Rorschach, mais pas lors de tests plus structurés tels que le WAIS* »,
- « *des relations interpersonnelles oscillantes entre une superficialité transitoire et une relation de dépendance intense* » (17).

Ainsi, Robert Spitzer et John Gunderson ont contribué à la première intégration du trouble borderline dans les classifications internationales.

Le trouble de personnalité borderline a donc intégré le DSM-III en 1980, dans la catégorie des troubles de la personnalité. Dans le même temps apparaît le diagnostic de personnalité schizotypique, afin de différencier le trouble borderline des troubles avec une dimension psychotique (13). Ainsi, le diagnostic était validé en présence de cinq des huit critères suivants (16):

« 1- *Impulsivité ou imprévisibilité dans au moins deux domaines qui sont potentiellement auto-dommageable, par exemple, dépenses, sexe, jeu, abus de substance, vol à l'étalage, hyperphagie, actes auto-agressifs.*

2 - *Un ensemble de relations interpersonnelles instables et intenses, par exemple,*

*changements d'attitude marqués, idéalisation, dévalorisation, manipulation [...].*

*3 - Colère intense inappropriée ou manque de contrôle de la colère [...].*

*4 - Perturbation de l'identité se traduisant par une incertitude entourant plusieurs questions relatives à l'identité, telles que l'image de soi, l'identité de genre, les objectifs à long terme ou les choix de carrière, les modèles d'amitié, les valeurs et loyautés [...].*

*5 - Instabilité affective: passage marqué de l'humeur normale à la dépression, irritabilité, ou anxiété, généralement de quelques heures et rarement de plus de quelques jours, avec un retour à l'humeur normale.*

*6 - Intolérance à être seul, par exemple, efforts frénétiques pour éviter d'être seul, déprimé quand il est seul.*

*7 - Actes physiquement dommageables, par exemple gestes suicidaires, automutilation, accidents récurrents ou bagarres.*

*8 - Sentiments chroniques de vide ou d'ennui . »*

L'entrée du trouble de la personnalité borderline dans le DSM-III marque donc le déclin de la définition psychanalytique de ce trouble au profit d'une définition clinique et biologique grâce au développement des connaissances en termes d'héritabilité, de marqueurs biologiques, de réponse aux traitements et d'évolution des troubles (13). Au cours de la décennie suivante les recherches se sont multipliées afin d'en étudier la validité. Des auteurs comme Hagop S. Akiskal ont critiqué l'introduction de la personnalité borderline dans les classifications internationales, mettant en avant une « *catégorie hétérogène* » et défendant l'appartenance de ces symptômes à des troubles de l'humeur voire à des « *anomalies cérébrales* », comme par exemple un dysfonctionnement cérébral lié à un traumatisme, une épilepsie, un retard mental ou un trouble déficitaire de l'attention (18). La « *coloration thymique* » des critères représentait pour Hagop S. Akiskal un élément en faveur d'un groupe de patient hétérogène dont une forte proportion présentait en réalité des troubles de l'humeur (10). Les différents désaccords entre les experts et l'identification de l'instabilité temporelle des troubles (puisque le trouble borderline est rarement diagnostiqué chez les patients âgés, questionnant une possible expression symptomatique d'une autre condition liée à l'adolescence et au début de l'âge adulte (18)) ont conduit à la proposition de nouveaux critères dans le DSM-III-R en 1987 et dans le DSM-IV en 1994. Néanmoins, ces adaptations restent critiquées par certains médecins, les jugeant insuffisantes. Ainsi, le DSM-IV comporte peu de modifications hormis l'ajout d'un item concernant les idéations persécutives et les symptômes dissociatifs transitoires (13). Cette classification reste critiquée, tant pour la place ambiguë des troubles de la personnalité dans la nosologie psychiatrique, dans la limite entre personnalité normale et pathologique et la relation

complexe avec l'axe I de la classification, que pour l'hétérogénéité clinique du trouble borderline induite par la validation cinq critères sur neuf afin de valider le diagnostic (19).

Le DSM-5, publié en 2013 aux Etats-Unis et en 2015 en France (15), a repris à l'identique les catégories de sa version antérieure concernant les troubles de la personnalité (annexe 1). La personnalité borderline appartient au « groupe B » avec les personnalités antisociale, histrionique et narcissique. Elle se définit par un « *mode général d'instabilité des relations interpersonnelles, de l'image de soi et des affects avec une impulsivité marquée, qui apparaît au début de l'âge adulte et est présent dans des contextes divers* ».

## 2. Caractéristiques générales du trouble borderline

### a) Epidémiologie

Dans la population générale, une vue d'ensemble de treize études épidémiologiques de différents pays mettent en évidence une prévalence moyenne du trouble de la personnalité de type borderline de 1,6 % (20). Parmi la population générale des adolescents, une étude américaine a mis en évidence une prévalence de 10 % du trouble (21). Les données sont contradictoires concernant le sex ratio. Alors que le DSM-5 cite un ratio de trois femmes pour un homme, des études épidémiologiques récentes font état d'une prévalence similaire dans les deux sexes (20,22). La proportion d'individus borderline augmente nettement dans les populations psychiatriques. Ainsi, une étude américaine retrouve une prévalence de 15 à 28 % dans les cliniques et hôpitaux psychiatriques (20), et de 10 % pour les patients ambulatoires (23).

Le trouble est cinq fois plus prévalent chez les parents au premier degré, en comparaison à la population générale (24). Le risque d'antécédent familial est également accru concernant les troubles liés à l'usage de substance, les troubles de l'humeur et les troubles de la personnalité de type antisocial (24).

Dans les études sociodémographiques, les personnes présentant un trouble borderline sont de façon statistiquement significative plus souvent célibataires, avec un niveau d'instruction et de revenu plus bas que dans la population générale (20,22). Selon une étude de dix ans de suivi de Mary C. Zanarini portant sur des patients borderline suivis dans un hôpital du Massachusetts, seulement 25% de cette population a un bon fonctionnement psychosocial (c'est-à-dire au moins une relation affective stable, et un engagement professionnel, familial ou scolaire durable) mais 80% d'entre eux perdront ce fonctionnement au fil du temps (25).

Selon les recommandations suisses, le diagnostic est possible dès l'adolescence, plus particulièrement le milieu de celle-ci (dès l'âge de 14 ans) (26). Néanmoins, il est nécessaire d'avoir obtenu auparavant une stabilité temporelle des symptômes, c'est-à-dire des altérations stables dans tous les types de situation, et cela pendant au moins un an (26). Dans le système de classification du DSM-5, la limite d'âge a même totalement été retirée (15,26). En effet, les symptômes aigus pendant cette période peuvent être fortement accentués (comportement agressifs et suicidaires, impulsivité...) (26). Les recommandations anglaises, américaines et australiennes mettent en avant un diagnostic possible au cours de l'adolescence, mais avec une grande prudence car la personnalité est toujours en développement lors de cette période (24,27,28).

## b) Facteurs de risques environnementaux

Le risque de développer un trouble de la personnalité borderline augmente avec l'interaction de mutations génétiques et de facteurs environnementaux.

Parmi les facteurs environnementaux, les traumatismes, et en particulier les traumatismes infantiles (maltraitance physique, sexuelle et négligence) constituent le facteur de risque principal de développer un trouble borderline. Les études épidémiologiques retrouvent un antécédent d'abus sexuels chez près de 70 % des individus atteints de trouble de la personnalité borderline (29). En revanche, il ne constitue pas un antécédent spécifique ou nécessaire du trouble (20). Les troubles de l'attachement jouent également un rôle important. L'attachement de type désorganisé est particulièrement inducteur de trouble borderline à l'âge adulte (20). On retrouve en effet une augmentation significative du risque de développer ce trouble de la personnalité en

cas de comportements parentaux incohérents ou hostiles, ou de carence affective au niveau familiale (20). Une étude épidémiologique retrouve un odd ratio à 8 concernant le taux de trouble borderline chez les jeunes adultes ayant subis des violences ou négligences infantiles par rapport à ceux qui n'ont pas été victimes de maltraitements (30). La séparation maternelle chez l'enfant de moins de 5 ans est également un facteur de risque (20).

Certaines pathologies psychiatriques dans l'enfance prédisposent également aux troubles de la personnalité à l'âge adulte, comprenant le trouble borderline. Les épisodes dépressifs, les troubles anxieux, les abus de substance, le trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et le trouble des conduites de type oppositionnel augmentent significativement le risque de diagnostic de trouble borderline à l'âge adulte (20). Le diagnostic précoce du trouble borderline (à l'enfance ou à l'adolescence), les comportements automutilatoires ou suicidaires précoces prédisposent au maintien du trouble à l'âge adulte et à des manifestations plus aiguës nécessitant des recours multiples aux soins médicaux (20).

### 3. Neurobiologie du trouble borderline

#### a) Prérequis concernant les processus émotionnels

Au niveau cérébral, le processus émotionnel, permettant d'obtenir une réponse émotionnelle adaptée à un stimulus, se divise en plusieurs phases, selon le modèle d'Ochsner et Gross (31). D'abord, la phase de perception du stimulus : l'information est transmise au thalamus par les organes sensoriels. Le stimulus est ensuite évalué par les aires limbiques (responsables de la genèse des émotions et de la mémoire), afin d'organiser la phase de réponse émotionnelle. Enfin, la phase de régulation émotionnelle, réalisée par le cortex préfrontal, permet la réévaluation du stimulus puis la modulation et l'adaptation de la réponse comportementale.

Pour détailler plus finement ce processus, nous pouvons citer le circuit de la peur (schéma 1) (32). Le stimulus déclencheur de la peur (visuel, auditif, cénesthésique...) va être analysé par deux circuits simultanément : le circuit court, passant directement du thalamus à l'amygdale (aire limbique impliquée dans la genèse de l'agressivité et de la peur), et le circuit long

permettant une évaluation du cortex entre le thalamus et l'amygdale. Le circuit court permet donc les réactions de type survie (fuite ou défense) par la genèse d'expression corporelle de la peur (révélée par une sudation, tachycardie...), dans un délai très court au détriment des informations qui seront analysées de façon peu précise. La voie longue va quant à elle permettre une analyse fine du stimulus par le cortex, afin de maintenir ou freiner l'action de l'amygdale avec un prolongement du temps de réaction.

Au cours des premières années de vie, les traumatismes pourraient avoir des conséquences définitives à long terme sur l'amygdale et le circuit de la peur, sans laisser de traces mnésiques car la maturation hippocampique est plus tardive (maturité à l'âge de 2-3 ans). On observerait en conséquence de ces expériences traumatiques une diminution des volumes amygdalien et hippocampique et une hyperactivité des régions impliquées dans le circuit de la peur (32,33). Ce phénomène pourrait être mis en lien avec les altérations des capacités d'apprentissage et de mémorisation parfois observées chez les individus borderline (33).

Le cortex préfrontal participe à la modulation des émotions négatives générées par les structures limbiques. Différentes zones sont impliquées dans la prise de décision sur la réponse comportementale adaptée (34) :

- Le cortex préfrontal dorsolatéral, impliqué en particulier dans la planification, la mémoire de travail, l'abstraction, permet d'évaluer les différentes alternatives dans la prise de décision (schéma 2).
- Le cortex orbitofrontal permet de réprimer certaines émotions immédiates afin de viser un avantage plus conséquent à long terme. Une lésion de cette zone produit un comportement impulsif, une irritabilité et des variations de l'humeur (schéma 2).
- Le cortex ventromédian joue un rôle dans l'inhibition des réactions émotionnelles, notamment concernant le traitement du risque et de la peur, en donnant du sens aux perceptions sensorielles. Il est hautement connecté au système limbique. Il est également impliqué dans le processus décisionnel (schéma 2).
- Le cortex cingulaire antérieur, qui joue un rôle dans la modulation de l'attention et des fonctions exécutives, permettant de développer la motivation. Il est également impliqué dans l'évaluation de la pertinence des informations émotionnelles. Cette région est également directement connectée au noyau accumbens (qui joue un rôle important dans le système de récompense), et pourrait donc participer au lien entre motivation et plaisir (schéma 2).

## b) Connaissance neurofonctionnelle du trouble borderline

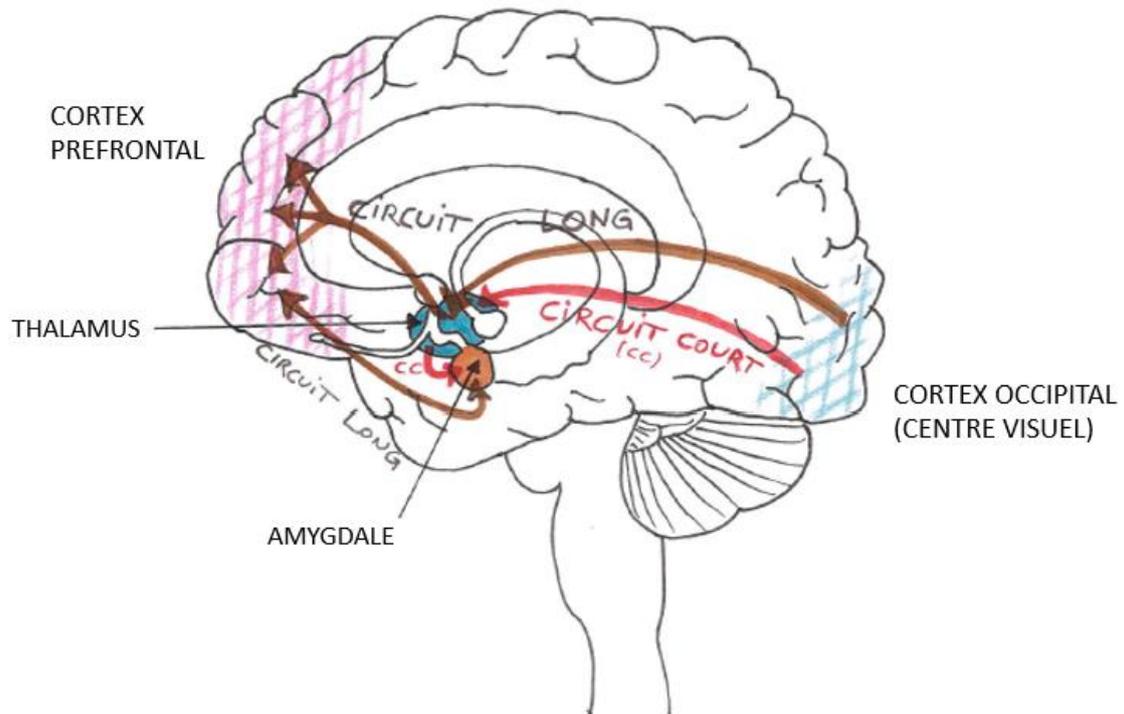
Chez les individus atteints de trouble borderline, on retrouve sur le plan clinique une hypersensibilité émotionnelle, qui se traduit au niveau neurologique par une diminution du seuil de détection ou de réponse à un stimulus émotionnel ou une augmentation de la probabilité d'avoir une réponse émotionnelle à un stimulus (35). Cette hyperréactivité peut provoquer des expériences émotionnelles plus fréquentes, intenses ou prolongées (35).

De nombreuses études utilisant l'imagerie à résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) ont montré une augmentation de l'activité neuronale dans les régions cérébrales responsables de la genèse émotionnelle et une diminution de cette activité dans les régions régulatrices lors des tentatives de régulation des émotions chez les personnes borderline (35) :

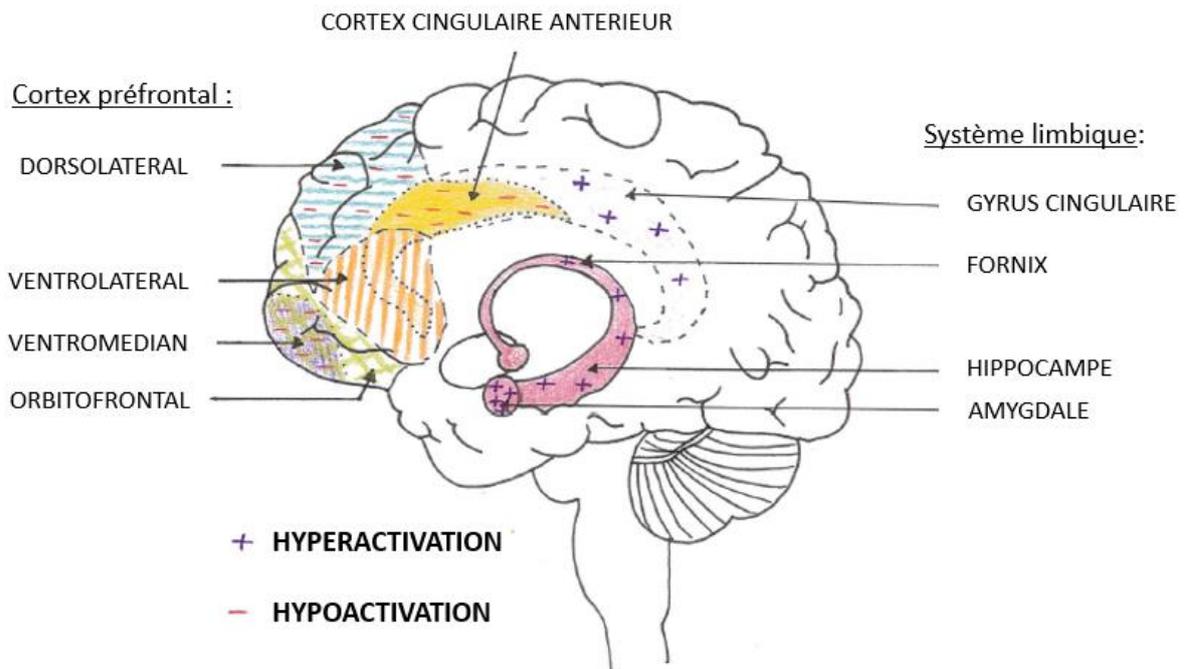
- Une activité neuronale prolongée ou augmentée des aires limbiques et en particulier de l'amygdale. Cette hyperactivation peut ainsi avoir lieu devant des stimuli neutres, comme des visages amimiques, pouvant provoquer une interprétation négative inadaptée comme une perception de situation menaçante (35–37) (schéma 2).
- Une diminution de l'activité neuronale dans le cortex préfrontal ventromédial, le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex cingulaire antérieur dans les situations de stress social, qui jouent un rôle fondamental dans le contrôle inhibiteur des aires limbiques et dans la prise de décision (35) (schéma 2).

Plusieurs hypothèses sont donc possibles : les antécédents traumatiques fréquents chez les personnes atteintes de trouble borderline peuvent avoir eu des conséquences à long terme sur l'amygdale, avec un hyperfonctionnement du circuit court de la peur au détriment de la région corticale qui effectuerait un rétrocontrôle négatif moindre du fait d'un phénomène d'habituation (33,35). L'hypersensibilité émotionnelle pourrait également être la conséquence d'un défaut d'activation préfrontale primaire, secondairement responsable d'un défaut d'inhibition sur les aires limbiques provoquant une hyperactivation.

- Schéma 1 : « Circuit de la peur », exemple d'un stimulus déclencheur visuel :



- Schéma 2 : Modification des activations des régions préfrontales et limbiques dans le trouble borderline :



### c) Modification de l'activité cérébrale liée à l'âge et trouble borderline

Certains des critères diagnostiques du trouble borderline se caractérisent par une instabilité dans le temps. Plusieurs études, en particulier une étude longitudinale américaine (38) et une étude longitudinale cas-témoins allemande (39), ont observé une abrasion des symptômes positifs avec l'augmentation de l'âge, comme l'impulsivité, l'instabilité émotionnelle, les comportements suicidaires (38), et l'instabilité affective (39). D'autres symptômes comme le dysfonctionnement psychosocial et la peur de l'abandon ont un caractère plus durable (38). Cette régression de l'instabilité affective était spécifique du trouble borderline, les affects des témoins étant stables dans le temps (39).

Pour tenter d'expliquer l'abrasion des symptômes positif au cours de ces dernières années, des liens ont été retrouvés par l'équipe de John T. Cacioppo entre une meilleure capacité à réguler les émotions et la diminution de l'activité amygdalienne face à des stimuli négatifs chez les sujets âgés (40). Cette évolution pourrait s'expliquer par un déclin fonctionnel naturel de l'amygdale lié à l'âge ou par un meilleur contrôle émotionnel préfrontal. Or, des études ont mis en évidence une augmentation de l'activation du cortex préfrontal dorsolatéral et du cortex cingulaire antérieur avec l'âge, associée à une diminution de l'activité amygdalienne pour des stimuli négatifs (41,42). L'activation privilégiée du cortex préfrontal au détriment du système limbique chez les populations plus âgées pourrait s'expliquer par une tendance à la régulation des émotions à la hausse dans les contextes de stimuli positifs afin de majorer les expériences d'affects agréables. On peut donc envisager que l'avancée en âge permettrait un meilleur contrôle émotionnel par le biais du cortex préfrontal et cingulaire antérieur, agissant comme inhibiteurs de l'activation amygdalienne (43).

#### d) Modifications de l'activité hormonale et végétative dans le trouble borderline

L'implication du système sérotoninergique dans les troubles de l'humeur a été beaucoup étudiée et démontrée par l'efficacité des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) dans la dépression. Ainsi, nous savons qu'il existe un déficit en sérotonine basal chez les individus souffrant d'épisodes dépressifs majeurs (44). A l'heure actuelle, il n'existe en revanche pas d'anomalie biologique spécifique des troubles de la personnalité de type borderline (20). Cependant, différents substrats métaboliques permettant d'expliquer certains symptômes caractéristiques du trouble ont été étudiés (44).

- Hypothèse de la perturbation de l'activité des neurotransmetteurs

Une diminution de l'activité sérotoninergique dans les comportements suicidaires et auto-agressifs a été démontrée par la diminution du principal métabolite de la sérotonine, l'acide 5-hydroxy-indole acétique (5-HIAA), dans le liquide céphalo-rachidien, reflétant une diminution du taux intracérébral (44-47), et dans le sang de patients suicidaires (46). Ces résultats sont retrouvés indépendamment d'un épisode dépressif, et en particulier pour les tentatives de suicides violentes, planifiées ou dont les conséquences médicales sont graves (44). Des études chez l'homme et chez l'animal ont aussi mis en évidence une corrélation entre diminution de l'activité sérotoninergique centrale et comportements violents impulsifs, irritabilité, hostilité et conduites antisociales (44,47,48). Chez le primate, il a été observé une diminution de l'activité sérotoninergique s'accompagnant de conduite impulsive agressive, dans les situations de maltraitance infantile (44).

Concernant les autres neurotransmetteurs, les données sont beaucoup plus hypothétiques et non consensuelles. Ainsi, le système noradrénergique pourrait jouer un rôle dans l'instabilité affective, l'irritabilité et l'hyperréactivité face aux stressseurs environnementaux (49).

- Hypothèse de l'augmentation de l'activité hormonale liée au stress

Les événements stressants, entraînant une modification durable du fonctionnement de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS), semblent jouer un rôle central dans le développement des symptômes borderline, en provoquant un excès de libération de

glucocorticoïdes comme le cortisol en situation basale et une augmentation du taux de cortisol plus rapide en réponse au stress (20). Ces modifications sont associées à une hyper-anxiété et un effet neurotoxique chez l'homme et chez l'animal, qui pourraient être responsables d'anomalies neurodéveloppementales comme une diminution de la taille de l'hippocampe et de la concentration neuronale dans cette structure cérébrale (50).

Nous savons que les phénomènes de maltraitance précoces sont fréquents dans le trouble borderline, on peut donc supposer que les patients sont en conséquence exposés dès l'enfance à une augmentation du taux de ces hormones de stress (20). En effet, chez les patients borderline, des taux de cortisol salivaire basaux (reflet du taux de cortisol sanguin et biomarqueur de l'activité de l'axe HHS), mesurés à l'aide de prélèvements diurnes répétés, sont augmentés par rapport à des sujets sains (33). Des études ont également mis en évidence une diminution de la taille de l'hippocampe ainsi qu'une diminution du développement neuronal dans cette région, qui serait possiblement en lien avec cet excès de glucocorticoïdes (20,50). Enfin, les sujets borderline pourraient avoir une diminution de la sensibilité des récepteurs aux glucocorticoïdes exposés aux hormones de stress. Une étude a en effet observé une amélioration de la récupération de la mémoire chez les sujets borderline après administration de cortisol, indiquant une sensibilité altérée de ces individus à cette hormone puisque celle-ci est normalement responsable d'une altération de la récupération mnésique (51).

- Hypothèse de la perturbation de la balance neurovégétative

Des publications formulent l'hypothèse que les sujets atteints de trouble borderline présenteraient un déséquilibre neurovégétatif avec une activité sympathique accrue, au détriment du système parasympathique. Face à une source de stress, ce phénomène privilégierait une réponse comportementale active (le combat ou la fuite), alors que la réponse vagale (ou parasympathique) favorisant un comportement adaptatif plus subtil serait inhibée (33). Cette perturbation pourrait donc apporter une explication aux réponses impulsives des individus borderline. Une méta-analyse réunissant les résultats de cinq études cas-contrôles avec un total de 128 sujets borderline et 143 sujets contrôles sains a d'ailleurs montré une association significative entre diminution du tonus vagal au repos, et augmentation de l'impulsivité et de la labilité émotionnelle (52).

- Ocytocine et troubles de l'attachement

L'ocytocine est une hormone produite par l'hypothalamus et excrétée par l'hypophyse postérieure, intervenant dans l'accouchement et dans l'allaitement en agissant sur les muscles lisses de l'utérus et les glandes mammaires. Elle pourrait également jouer un rôle clé dans l'interaction précoce mère-enfant et donc dans l'attachement, mais aussi dans le développement précoce du stress et le développement des réponses comportementales face à des phénomènes de stress aigus (33). Ces phénomènes pourraient être la conséquence d'une atténuation de l'effet du cortisol par l'ocytocine, en réponse à un stress chronique, en particulier social (20).

Des études ont montré, chez des patients adultes atteints de trouble borderline, une diminution de la concentration sérique d'ocytocine avec un taux inversement corrélé à l'existence d'antécédent de traumatismes infantiles ou de trouble de l'attachement de type désorganisé (53,54). Cette altération pourrait être la conséquence d'une modification des interactions gène-environnement via des troubles de l'attachement précoce (20).

#### e) Modifications de l'expression génétique dans le trouble borderline

Comme développé précédemment, le trouble borderline se développe via une interaction entre modifications génétiques et facteurs environnementaux. En revanche, il n'existe pas de mutations génétiques spécifiques du trouble.

- Mise en évidence de modifications épigénétiques fréquentes dans les troubles de personnalité borderline :

Les maltraitances durant l'enfance, qu'il s'agisse de négligences ou de violences, augmentent la fréquence de maladies psychiatriques à l'âge adulte, telles que le trouble bipolaire, le trouble dépressif, le trouble anxieux, le trouble lié à l'usage de substances, les troubles psychotiques et le syndrome de stress post-traumatique, selon un grand nombre d'études (50). Des travaux ont donc recherché l'existence d'éventuels facteurs biologiques expliquant l'impact de la maltraitance infantile sur l'organisme, et ont mis en évidence une modification de l'expression des gènes selon les événements de vie et les épisodes de stress environnementaux : il s'agit de la

régulation épigénétique des gènes, par méthylation des molécules d'ADN (acide désoxyribonucléique), remodelage de la chromatine, ou modification des histones (50).

Au cours de ces dernières années, des méthylations ont été retrouvées au niveau de nombreux gènes impliqués dans différentes fonctions biologiques, chez les sujets atteints de trouble borderline ayant subi des maltraitances infantiles. On retrouve par exemple des méthylations au niveau des gènes codant pour les processus inflammatoires (récepteur à l'interleukine 17A), les régulations de l'expression génétique (miR124-3), l'excitabilité, la migration et la différenciation neuronale et le développement du système nerveux (BDNF, KCNQ2 et EFNB1), la structure et la régulation du fonctionnement cellulaire (55,56).

L'une des régulations épigénétiques les plus explorées en psychiatrie est la méthylation des gènes codant pour les récepteurs à la sérotonine, compte-tenu de l'implication connue de ce neurotransmetteur dans de nombreuses pathologies comme les troubles bipolaires, les états dépressifs majeurs, les conduites suicidaires ou encore le trouble borderline. Les études confirment l'implication de modifications épigénétiques de gènes codant pour les récepteurs à la sérotonine 5-HT2A (57) et 5-HT3A (55).

- Réactivité au stress et modifications de l'expression génétique :

L'implication éventuelle de la régulation des protéines intervenant dans le circuit du stress a également été recherchée, du fait de la clinique du trouble borderline et des antécédents traumatiques fréquents. La réponse aux stressors environnementaux est en grande partie médiée par l'axe HHS. L'hypothalamus libère de la CRH (corticotropin-releasing hormone ou corticolibérine), qui provoque la sécrétion d'ACTH agissant sur les cellules de la glande cortico-surrénale. Le cortisol ainsi sécrété freine le système par rétrocontrôle négatif. Les événements de stress précoces pourraient modifier durablement l'axe HHS par régulation épigénétique. En effet, Nader Perroud a mis en évidence une modification de l'expression du gène NR3C1, région promotrice des récepteurs aux glucocorticoïdes, par méthylation d'un exon du gène (58). Cette modification pourrait être à l'origine d'une altération du rétrocontrôle négatif des glucocorticoïdes sur la sécrétion d'ACTH, provoquant une augmentation de la réponse au stress (20,58).

Une autre étude a mis en évidence la transmission in utéro d'une modification épigénétique du gène codant pour le récepteur aux minéralocorticoïdes (NR3C2), chez des femmes enceintes exposées au génocide rwandais. Les enfants, une fois adolescents, souffraient plus fréquem-

ment de troubles psychiatriques, en particulier d'état de stress posttraumatique (50). Les événements traumatiques pourraient donc être responsable d'une modification durable de la réactivité au stress chez les individus exposés mais également dans la descendance.

Il a été confirmé que la régulation épigénétique peut influencer l'expression génique foeto-placentaire, et en conséquence la physiologie et la croissance du nourrisson en modifiant les trajectoires neurodéveloppementales (57). Les générations suivantes pourraient donc hériter des modifications épigénétiques par transmission in utero, entraînant une altération durable de l'expression protéique. Les variations peuvent également avoir lieu au sein de l'épigénome placentaire : la voie sérotoninergique occupe un rôle important sur la mitogenèse et l'implantation placentaire ; or, des modifications épigénétiques in utero ont été retrouvées au niveau de ces récepteurs, comme le récepteur à la sérotonine 5-HT<sub>2A</sub>, qui pourraient à terme, être responsables de modifications neurocomportementales (57).

Les modifications épigénétiques peuvent donc en partie expliquer l'héritabilité importante du trouble borderline, mais ne constituent pas le seul facteur de transmission. Les études épidémiologiques ont également montré une transmission génétique directe du trouble (20,49).

- Place des variabilités génétiques dans le trouble borderline

En 2000, une étude de jumeaux norvégienne a montré une augmentation du taux de concordance (c'est-à-dire la fréquence de maladie chez le second jumeau lorsque le premier a un trouble psychiatrique) chez les jumeaux monozygotes par rapport aux dizygotes, confirmant une transmission génétique directe du trouble borderline (59). Ce type d'étude présente un réel intérêt dans la compréhension de la transmission familiale de ce trouble de la personnalité puisqu'elle permet d'écarter la part liée aux facteurs environnementaux et sélectionner uniquement la part génétique. D'autres études de jumeaux, comprenant une population de plusieurs milliers de sujets, ont par la suite confirmé un taux d'héritabilité élevé confirmant une transmission génétique du trouble (60).

Les études d'associations pangénomiques retrouvent chez les populations borderline des mutations génétiques non spécifiques, concernant par exemple le fonctionnement neuronal (20), ou

l'activité sérotoninergique (49). Les études génétiques mettent également en évidence une héritabilité de symptômes clés comme l'impulsivité, la dysrégulation émotionnelle, ou l'instabilité affective (49).

Des mutations génétiques pourraient aussi être impliquées dans les comportements suicidaires ou auto-agressifs du fait d'une diminution de la capacité à répondre aux stressors environnementaux, par le biais d'un dysfonctionnement sérotoninergique (61). Par exemple, une étude sur le polymorphisme génétique retrouve une association significative entre le trouble borderline et une augmentation de la fréquence de l'allèle HTR2C (sous-type des récepteurs à la sérotonine) (62).

Néanmoins, même s'il existe un certain nombre d'études portant sur des gènes candidats impliqués dans le trouble borderline, les résultats positifs sont le plus souvent isolés et ne sont pas confirmés (60). Il n'existe actuellement pas d'association statistiquement significative entre un polymorphisme génétique donné et ce trouble de la personnalité, même si les études de jumeaux confirment une interaction gène-environnement dans son processus de développement (60). L'une des explications pourrait être la grande hétérogénéité diagnostic du trouble. En effet, le trouble borderline se caractérise, selon le DSM-5 par la présence de cinq critères sur neuf, soit cent cinquante et une combinaisons de critères possibles (49).

## 4. Comorbidités et diagnostics différentiels du trouble borderline

### a) Comorbidités

Parmi les patients souffrant d'un autre trouble psychiatrique, la fréquence du trouble borderline est nettement augmentée. Entre 80 et 90% des patients borderline présenteront au cours de leur vie une comorbidité psychiatrique autre qu'un trouble de la personnalité (anciennement axe I), et 74% répondront aux critères d'un autre trouble de la personnalité (23).

Parmi les pathologies psychiatriques, le troubles borderline est fréquemment associé aux troubles de l'humeur, aux troubles anxieux, à l'état de stress posttraumatique (ESPT) et aux troubles liés à l'usage de substance (23).

- Troubles de l'humeur

Les troubles de l'humeur sont particulièrement fréquents chez les individus borderline et peuvent être responsables de conséquences graves. On retrouve une prévalence de 30% du trouble borderline parmi des patients atteints de troubles de l'humeur issus d'un échantillon de la population générale (22). Dans la population borderline, 75% auront un comportement suicidaire et 10% décèderont par suicide (23).

La dépression est fréquente dans les troubles borderline (24), 41 à 83% des patients atteints de ce dernier rapportent un état dépressif majeur dans leur histoire personnelle (63). La symptomatologie dépressive peut correspondre à un épisode dépressif majeur caractérisé ou à un trouble dysthymique, ou encore à une manifestation du trouble borderline lui-même (24). La distinction entre ce dernier et un épisode caractérisé peut parfois être difficile et pourtant important pour la décision de prise en charge thérapeutique (cf. II.2.d.). La manifestation dépressive du trouble borderline se caractérise par une angoisse abandonnique, un sentiment de vide, une culpabilité, et une auto-agressivité accrue à la différence de l'état dépressif majeur isolé moins sujet à ces préoccupations (24).

La présence d'épisodes affectifs isolés doit faire évoquer un trouble bipolaire associé, présent chez 10 à 20% de la population borderline (63), en particulier en cas d'épisode hypomane, avec élation de l'humeur, expansivité, activité accrue ou irritabilité de 4 jours minimum (15). Les

changements d'humeur du trouble borderline se différencient des troubles bipolaires par leur caractère plutôt chaotique, de courte durée, et très réactionnels (26).

- Troubles anxieux

Les patients borderline sont plus sujets aux troubles anxieux que la population générale, avec une prévalence de 23 à 47 % pour la phobie sociale, de 16 à 25 % pour les troubles obsessionnels compulsifs et de 31 à 48 % pour les troubles paniques (63).

- ESPT

Un ESPT comorbide est responsable d'une symptomatologie borderline plus sévère en raison d'états dissociatifs ou de symptômes psychotiques plus fréquents et d'une suicidalité plus élevée (26). Néanmoins, il est important de souligner que la majorité des patients souffrant de trouble borderline ont vécu des traumatismes dans le sens d'abus ou négligences répétés, sans remplir les critères d'ESPT (26). On peut tout de même compter une prévalence d'environ de 46 à 56 % d'ESPT chez les patients présentant un trouble borderline (63).

- Troubles addictifs

Parmi les sujets présentant un trouble de la personnalité, les patients borderline sont plus à risque de développer un trouble lié à l'usage de substances (taux de prévalence de 64 à 66 %) (26,64), responsable d'une évolution péjorative des troubles. Les comportements sexuels à risques sont plus fréquents en association à cette comorbidité (26).

Les addictions comportementales sont également une comorbidité fréquente (jeux pathologiques, troubles du comportement alimentaire). Dans le cas de troubles du comportement alimentaire, la boulimie nerveuse est la comorbidité la plus fréquente observée chez les patients borderline, devant l'anorexie et le binge eating disorder (26). En retrouve généralement, en cas de boulimie nerveuse comorbide, une symptomatologie borderline plus sévère, avec une forte impulsivité, des comportements automutilatoires et suicidaires (26).

Les troubles liés à l'usage de substance sont plus fréquemment observés chez les hommes alors que les femmes sont plus à risque de développer des troubles du comportement alimentaire (23).

- Troubles de la personnalité

Les troubles de la personnalité comorbide au trouble borderline les plus fréquents sont le trouble de la personnalité anxieux-évitant (taux de prévalence de 43-47 % parmi la population borderline), le trouble de la personnalité dépendant (taux de prévalence de 16-51 %) et enfin le trouble de la personnalité paranoïaque (taux de prévalence de 14-30 %) (63). Les troubles de la personnalité de type narcissique et psychopathique pourraient également être des comorbidités fréquentes (26).

- TDAH

La prévalence du TDAH comme comorbidité du trouble borderline est d'environ 20% (65). Néanmoins, le diagnostic peut être difficile du fait du chevauchement de certains symptômes des deux troubles, comme l'impulsivité, la tendance à la prise de risques, et l'instabilité émotionnelle (65). Même les relations interpersonnelles perturbées peuvent être observées dans les deux troubles (65). Néanmoins certains éléments peuvent les distinguer comme le début précoce des symptômes et les troubles de l'attention au cours de situation avec un manque de stimulation pour le TDAH, et, pour le trouble borderline, les gestes auto-agressifs, les symptômes dissociatifs, le développement des symptômes pendant l'adolescence (65), et la survenue de comportement impulsif spécifiquement dans un contexte de stress (33).

Le TDAH pourrait être un facteur de risque de développer un trouble borderline à l'âge adulte (avec ou non la persistance du TDAH comme comorbidité) (66). On peut supposer que le développement du trouble de personnalité dans ce contexte serait induit par une réponse parentale inadaptée au comportement hyperactif de l'enfant responsable secondairement de troubles de l'attachement (66).

En cas de diagnostic de TDAH associé à un trouble borderline, la symptomatologie est alors accompagnée d'une plus grande impulsivité et d'un plus grand déficit de mentalisation, c'est-à-dire une plus grande difficulté à se représenter mentalement les conflits psychiques (26,65). Une consultation spécialisée est recommandée afin de confirmer le diagnostic de TDAH en association au trouble borderline (26), et ajuster la prise en charge thérapeutique.

Les comorbidités psychiatriques étant inextricablement liées au trouble borderline, le diagnostic peut parfois être plus difficile. Les symptômes des comorbidités peuvent avoir des

caractéristiques particulières du fait du chevauchement clinique avec le trouble de la personnalité (28).

b) Fluctuation de l'humeur ou labilité émotionnelle, existe-t-il une confusion diagnostique entre le trouble borderline et les troubles bipolaires ?

- Construction nosographique des deux troubles :

Les années 1980 ont été marquées par la publication du DSM-III, réalisant, par une approche catégorielle, la classification des troubles psychiatriques avec, d'une part, l'axe I où figurait les troubles mentaux ou syndromes cliniques, dont les troubles manico-dépressifs (qui deviendront les troubles bipolaires dans le DSM-IV), et d'autre part l'axe II où figurait les troubles de la personnalité dont fait partie le trouble borderline.

Néanmoins cette approche a été, dès la publication, la cible de nombreuses critiques, en particulier l'axe II, dont les critères sémiologiques n'ont pas permis l'uniformité diagnostique attendue selon les évaluateurs (67). De plus l'approche catégorielle était responsable, par son côté binaire (diagnostic positif ou non) de la mise en évidence de « cas frontières » que les psychiatres ne parvenaient pas à classer dans l'une ou l'autre des catégories (19).

Les similitudes symptomatiques entre le trouble borderline et les troubles bipolaires dans la classification catégorielle du DSM reflète cette problématique diagnostique dont la conséquence est une difficulté fréquente à faire un choix entre l'un des deux troubles.

Hagop S. Akiskal, psychiatre arméno-américain, a beaucoup critiqué l'approche du DSM-III et a réalisé de nombreuses recherches sur le tempérament et le trouble bipolaire. Il a élaboré une approche sous-catégorielle des caractéristiques thymiques dans le trouble borderline. Selon les symptômes prédominants, il classait les patients atteints de trouble borderline ou bipolaire selon des troubles « dysthymiques », « cyclothymiques », ou encore « bipolaires atypiques » (68). Cet auteur a observé en étudiant des patients borderline qu'un large pourcentage d'entre eux présentait des symptômes thymiques. Cette population était pour lui représentative de troubles « manico-dépressifs » dans la classification du DSM-III. Deux éléments confirmaient son

impression : « la présence d'importants symptômes dépressifs de type endogène », et « la présence dans l'histoire familiale, d'une forte tendance aux maladies maniaco-dépressives » chez le patient diagnostiqué borderline (10).

Dans les années 1990, les études se sont multipliées. Deux auteurs, Larry J. Siever et Kenneth L. Davis, ont proposé des modèles psychobiologiques, l'un sur la dérégulation affective et l'autre sur la perte du contrôle comportemental, intégrant donc le trouble borderline soit dans le spectre des troubles liés à l'impulsivité, soit dans celui lié à la dérégulation affective (13). De nouveau, on retrouve dans ces modèles un chevauchement entre trouble borderline et trouble bipolaire faisant de ce dernier l'un des principaux diagnostics différentiels du trouble de la personnalité.

La publication du DSM-5 en 2013 a permis d'ouvrir la classification psychiatrique à une approche mixte, principalement catégorielle, mais laissant une place à un abord plus dimensionnel en développant des critères de sévérité des troubles et en mettant fin à la classification par axe séparant les troubles de la personnalité des autres diagnostics psychiatriques. Néanmoins, les critères diagnostiques actuels laissent persister une certaine confusion entre troubles bipolaires et borderline.

De plus, la comorbidité fréquente entre les deux troubles et la part héréditaire commune (notamment concernant la dysrégulation émotionnelle et les abus de substances) participent encore aujourd'hui au débat concernant la distinction entre le trouble borderline et le trouble de l'humeur (69). Certains auteurs, comme Hagop S. Akiskal, maintiennent que le trouble borderline pourrait être une forme atypique des troubles bipolaires incluse dans le « spectre bipolaire » (13). Néanmoins, ces éléments sont critiqués du fait de la différence en terme d'efficacité thérapeutique des traitement thymorégulateurs, d'évolution des deux troubles et de la co-occurrence entre trouble borderline et troubles de l'humeur qui ne serait en réalité pas plus élevé que pour les autres troubles de la personnalité (13).

- Comparaison des symptomatologies :

Certains symptômes peuvent induire une certaine confusion diagnostique entre trouble borderline et troubles bipolaires, en particulier concernant le trouble bipolaire de type II.

L'instabilité affective est au cœur du débat sur l'appartenance ou non du trouble borderline à un spectre bipolaire. Pourtant, le DSM-5 permet de confirmer une distinction entre les deux diagnostics. En effet, il est précisé pour le trouble borderline que l'instabilité affective correspond à une fluctuation rapide de l'humeur, « habituellement quelques heures et rarement plus de quelques jours », contrairement au trouble bipolaire, nécessitant « quatre jours consécutifs » pour l'épisode hypomane » et « une durée de deux semaines » pour l'épisode dépressif caractérisé (15). De plus, même s'il existe une certaine labilité émotionnelle partagée par les deux troubles, celle-ci présente des profils différents : on retrouve une colère, une anxiété et des symptômes dépressifs marqués dans le trouble borderline, qui correspondent à une forte réactivité aux événements stressants, alors que les troubles bipolaires sont plus sujets à des symptômes de type dépressifs et des élations de l'humeur, avec une réactivité moins marquée (13,70). La dysphorie est donc un élément clinique primordial dans les deux troubles, mais une sémiologie fine peut permettre une distinction entre trouble borderline, avec des changements d'humeurs rapides et chaotiques liés à une hyperréactivité environnementale et une sensibilité plus intense aux émotions négatives, et troubles bipolaires avec une instabilité affective de nature endogène et l'existence d'élévation de l'humeur (manie ou hypomanie) centrale dans le diagnostic (13). Les schémas cognitifs permettent également de distinguer les deux troubles avec une perception souvent négative de l'image de soi et des relations interpersonnelles, un fonctionnement relationnel sur un mode anaclitique et un vécu de vide interne dans le trouble borderline alors que les perceptions des sujets bipolaires sont plutôt similaires à la population générale lors des périodes d'euthymie (70).

L'impulsivité est également présente dans les deux troubles. Néanmoins, il s'agit d'un critère stable dans le temps dans le trouble borderline alors qu'il caractérise les troubles bipolaires uniquement dans la phase maniaque ou dans une moindre mesure dans la phase hypomane. Néanmoins, d'autres études comparatives considèrent l'impulsivité comme un facteur qui peut être également stable dans les troubles bipolaires, en particulier en cas d'abus de substance associée, mais de façon moins fréquente que dans le trouble borderline (71,72). On retrouve en revanche des caractéristiques différentes de ce symptôme selon le trouble : les troubles bipolaires présentent majoritairement une « impulsivité attentionnelle » (capacité de focalisation sur une tâche moindre) plus marquée alors que le trouble borderline est plus sujet à une « impulsivité non planifiée » (planification des actions en prenant en compte leurs conséquences éventuelles). L'impulsivité motrice est commune aux deux troubles mais pourrait être plus marquée dans le trouble borderline (13).

Des états psychotiques peuvent eux aussi se rencontrer dans les deux pathologies. Néanmoins, les manifestations sont peu comparables. Les syndromes délirants et hallucinatoires sont congruents à l'humeur dans les troubles bipolaires. Le contenu des idées délirantes dépend de la nature du trouble thymique avec des idées de ruines et de culpabilité dans la mélancolie et une mégalomanie dans les épisodes maniaques par exemple. Dans le trouble borderline, des hallucinations peuvent survenir au long cours chez une minorité de patients, le plus souvent de nature négative, c'est-à-dire générant un sentiment de détresse, avec une participation anxieuse (73). On retrouve également des épisodes dissociatifs (dépersonnalisation, déréalisation, amnésie par exemple) en proportion variable selon les patients borderline alors que cette symptomatologie est plus exceptionnelle chez les patients bipolaires (13).

S'il existe un risque suicidaire augmenté dans les deux troubles, les tentatives de suicide sont plus fréquentes chez les sujets borderline (70). On retrouve un taux de 25 à 50% d'individus qui réaliseront au moins une tentative de suicide dans leur vie dans la population bipolaire (74), contre 40 à 85% dans le trouble borderline (75). En revanche, la mortalité par suicide semble supérieure chez les sujets bipolaires, avec un taux estimé entre 8 et 19% (74), contre 10% dans le trouble borderline (75). Par ailleurs, les tentatives de suicides sont majoritairement réalisées de façon impulsive chez le sujet borderline, fréquemment en dehors de tout contexte dépressif, contrairement aux patients bipolaires (75).

Les passages à l'acte auto-agressifs sans intentions suicidaires sont nettement plus fréquents dans le trouble borderline : 50 à 80% réaliseront au moins un épisode, et 41% des patients auront recours à des automutilations de façon répétée (plus de 50 automutilations) (75). En revanche, dans le trouble bipolaire de type I, on observe un taux de conduites automutilatoires de 0,9% (13) proche de la population générale (se situant entre 0,75 à 4% (75)).

Enfin, la temporalité des symptômes est également un critère discriminant majeur. Concernant le trouble bipolaire, les symptômes persistent avec l'avancées en âge, avec un développement progressif de troubles cognitifs (en particulier au niveau du traitement de l'information) (76). En revanche, le trouble borderline présente généralement une évolution plus favorable avec une diminution de l'instabilité émotionnelle et de l'impulsivité (38).

- Données neurobiologiques et concordances en anatomie fonctionnelle

Des études familiales ont montré une possible association génétique entre trouble bipolaire et borderline (13). Les études d'associations pangénomiques retrouvent également des similitudes entre mutations génétiques susceptibles de favoriser le trouble borderline et les troubles bipolaires, mais de façon non spécifique puisque ces chevauchements sont aussi présents avec la schizophrénie et les épisodes dépressifs majeurs (20).

Par ailleurs, les études de neuroimagerie montrent des hypoactivations cérébrales assez comparables : on retrouve une hypoperfusion et un hypométabolisme dans le cortex préfrontal et le cortex cingulaire antérieur de sujets bipolaires en période dépressive (77). En revanche, au cours d'un épisode maniaque, des chercheurs ont retrouvé une activité du cortex cingulaire et de composants du système limbique comme l'amygdale augmentés, tout comme d'autres composants du réseau limbique (77,78). Cette hyperactivité amygdalienne a également été retrouvée en réponse à des stimuli émotionnels, associée à une hypoactivité des régions préfrontales jouant un rôle dans la régulation émotionnelle (78). Il pourrait donc exister des modifications du fonctionnement neurologique assez comparables dans les deux troubles avec une hyperactivité amygdalienne et une hypoactivité dans le cortex préfrontal ventromédial et cingulaire antérieur également présents dans le trouble borderline, comme développé précédemment, qui peut dans les deux cas expliquer les troubles de la régulation émotionnelle.

En conclusion, en prenant en compte une approche catégorielle du trouble borderline comme développé dans le DSM-5, il existe des superpositions cliniques entre le trouble borderline et les troubles bipolaires faisant de ce dernier un diagnostic différentiel primordial, même si une recherche sémiologique rigoureuse et un abord psychopathologique peut permettre de les différencier. On retrouve également sur le plan neurofonctionnel des traits communs lors des études utilisant des IRMf.

La place des traitements thymorégulateurs dans la régulation émotionnelle chez les individus borderline peut donc être logiquement questionnée.

## 5. Conclusion intermédiaire

Bien que la construction psychopathologique du trouble borderline présente une part environnementale indéniable, en lien par exemple avec les schémas d'attachements précoces et des phénomènes de maltraitance infantile, les études actuelles s'intéressent de plus en plus à la part neurobiologique qui pourrait être responsable de l'instabilité émotionnelle et de l'impulsivité.

Les IRMf ont permis de mettre en évidence une augmentation de l'activité limbique, responsable de la genèse émotionnelle, en particulier au niveau de l'amygdale lors des situations de stress social. Cette hyperactivation est accompagnée par une diminution de l'activité corticale au niveau préfrontal dorsolatéral, ventromédial et du cortex cingulaire antérieur, alors que ces régions jouent un rôle dans la régulation émotionnelle. Cependant, ces altérations ont tendance à s'améliorer avec l'avancée en âge. Au niveau neurovégétatif, une diminution du tonus vagal au profit du système sympathique pourrait également être impliquée dans la sensibilité accrue au stress et l'impulsivité des sujets borderline. D'autres études sont prometteuses concernant une possible implication d'hormones intervenant dans la régulation du stress comme l'ocytocine et le cortisol.

Sur le plan génétique, même si les études de jumeaux ont mis en évidence une transmission familiale du trouble borderline, il n'existe pas de gènes spécifiques mis en évidence.

La part neurobiologique du trouble, l'instabilité émotionnelle marquée, et le caractère régressif de la symptomatologie avec l'âge questionne son appartenance aux troubles de la personnalité. Depuis plusieurs décennies, des auteurs soulignent les similitudes marquées du trouble borderline avec les troubles bipolaires, responsables d'un chevauchement diagnostic. Néanmoins une sémiologie fine permet de les discerner.

L'ensemble de ces éléments nous amènent à penser qu'une intervention pharmacologique pourrait présenter un intérêt dans les cas les plus invalidants, afin de rééquilibrer la balance d'activation neurologique en lien avec les situations de stress. La neurostimulation, en intervenant sur des régions cérébrales ciblées pourraient également jouer un rôle dans la prise en charge thérapeutique.

## II. Etude des recommandations thérapeutiques actuelles

Le trouble borderline est classifié comme trouble de la personnalité, il n'existe donc pas de traitement curatif. La prise en charge doit prendre en compte les symptômes et plaintes exprimées par le patient, avec comme objectif primordial l'amélioration du fonctionnement et de la qualité de vie.

Nous réaliserons dans un premier temps un état des lieux des recommandations existantes, en France et sur le plan international, puis détaillerons celles-ci, en évoquant la prise en charge thérapeutique globale, les psychothérapies et les traitements médicamenteux ayant montré une efficacité lors d'études cliniques.

### 1. Etat des lieux des recommandations actuelles

#### a) Recommandations françaises

En France, un rapport de la haute autorité de santé (HAS) a été publié en mai 2006 concernant la prise en charge de la psychopathie. Il s'agit du seul document de recommandations de la HAS abordant la prise en charge du trouble de la personnalité borderline (79). En effet, la HAS décrit cette pathologie sous plusieurs formes cliniques : « *le DSM-IV distingue deux formes : la personnalité antisociale (F 63.2) et la personnalité borderline (F 60.31). La CIM-10 en reconnaît trois : la personnalité dyssociale (F 60.2) et la personnalité émotionnellement labile (F 60.3) avec deux sous-types, le type impulsif (F 60.30) et le type borderline (F60.31)* », et définit ce champ comme une « *organisations de la personnalité à expression psychopathique* » (79). Le rapport fait tout de même une distinction entre état borderline et personnalités antisociales ou dyssociales du fait d'une « *approche plus structurelle des troubles de l'identité se construisant autour d'une part d'une angoisse d'abandon et de vide, d'autre part d'une agressivité et de passages à l'acte envers les autres et soi-même* » dans le premier trouble. Le trouble de la personnalité antisociale est dans la suite du document bien plus caractéristique de l'organisation de la personnalité à expression psychopathique (79).

Néanmoins, la prise en charge de plusieurs traits caractéristiques de la personnalité borderline comme l'impulsivité, l'instabilité psychoaffective et la difficulté d'insertion sont précisés et permettent un éclairage sur la pathologie. D'une façon globale, l'accent est mis sur la nécessité d'un cadre structurant et d'une coordination entre les différents intervenants, particulièrement sociaux, afin de résister aux mises en échec et ruptures fréquentes, par la mise en place d'une organisation en réseau (79). La prise en charge thérapeutique individuelle est moins détaillée. L'objectif sera « *de mettre à disposition du sujet des repères structurants mais non persécuteurs qui l'aident à trouver des balises, à vivre les émotions de manière moins mortifère, à mettre en mots les éprouvés* » (79). Les traitements psychotropes sont évoqués à visée symptomatique et pour le traitement des comorbidités : ils peuvent avoir un intérêt en cas de symptomatologie dépressive, anxieuse, délirante et addictive. Dans ces indications, l'ensemble des psychotropes sont cités comme étant potentiellement indiqués (antidépresseurs, anxiolytiques, antipsychotiques, thymorégulateurs et sédatifs), avec une vigilance particulière concernant les benzodiazépines. Les psychothérapies individuelles sont indiquées avec une prudence particulière vis-à-vis des relations duelles. La cure de type psychanalytique classique est considérée non adaptée au trouble alors que la thérapie cognitivo-comportementale et les thérapies psychodynamiques pourraient être utiles (79).

## b) Recommandations internationales

Sur le plan international, il existe peu de pays ayant réalisé des recommandations exclusivement destinées au traitement du trouble borderline.

D'abord, l'« *American Psychiatric Association* », ou APA, a publié le « *Practice Guideline for the Treatment of Patients with Borderline Personality Disorder* » en 2001 (24). La psychothérapie est placée en priorité, de type psychanalytique, psychodynamique ou thérapie comportementale dialectique, associée à une pharmacothérapie qui est souvent utile pour cibler un symptôme spécifique (impulsivité, instabilité émotionnelle, comportement autodestructeur...) selon les recommandations américaines. Un plan de gestion du traitement doit être construit avec la collaboration du patient, comprenant une évaluation initiale définissant le cadre thérapeutique (indication des hospitalisations, choix des traitements), puis une évaluation approfondie afin d'éliminer les diagnostics différentiels, d'établir une stratégie thérapeutique spécifique selon

les caractéristiques cliniques du trouble de la personnalité, et de mettre en place de la psychoéducation. Ces guidelines n'ont pas été réactualisés depuis 2001, et ne prennent donc pas en compte les études des deux dernières décennies. Les conclusions sont donc à nuancer avec les recommandations plus actuelles.

Le « *National Health and Medical Research Council* » (soit le « Conseil National de la Santé et de la Recherche Médicale ») du gouvernement australien a publié en 2012 le « *Clinical practice guideline for the management of borderline personality disorder* » (Guide de pratique clinique pour la prise en charge du trouble de la personnalité borderline) (27). Il s'agit d'un document de recommandations détaillées, au sujet de la formation et du rôle des professionnels de santé, du traitement pharmacologique et des psychothérapies adaptés au trouble borderline. L'implication des familles et soignants par l'information et l'éducation de ceux-ci au sujet de la pathologie, en particulier sur la réaction adéquate en cas de période de crise est également mise en avant. Les soins ambulatoires sont largement détaillés avec l'organisation d'un plan de gestion orchestrant l'organisation des soins (27).

La « *Société Suisse de Psychiatrie et Psychothérapie* », ou SSPP a rédigé les « *Recommandations de traitement de la SSPP pour le trouble de la personnalité borderline* », en 2018 (26). Ces guidelines ont particulièrement mis en valeur la nécessaire prise en charge globale du patient par l'intégration de celui-ci dans un réseau de réhabilitation psychosociale, et largement détaillé les principes des psychothérapies structurées les plus utilisées pour ce trouble (26).

Enfin, en août 2018, le « *National Institute for Health and Care Excellence* », (« Institut National pour l'Excellence dans la Santé et les Soins), ou NICE, dépendant du ministère de la santé du Royaume-Uni, a publié le « *Borderline personality disorder: treatment and management* » (Trouble de la personnalité borderline: traitement et gestion) (28). Il s'agit d'une revue exhaustive sur les connaissances actuelles du trouble borderline. L'accès à des services spécialisés, la relation thérapeutique, le rôle des proches et les psychothérapies structurées sont détaillées. Une revue complète de l'ensemble de la pharmacothérapie a également été réalisée (28).

## 2. Synthèse des recommandations nationales et internationales

### a) Plan de gestion global

Les recommandations internationales recommandent, dès le début de la prise en charge d'un patient souffrant de trouble borderline, la mise en place d'un plan de gestion thérapeutique global construit avec le patient et le psychiatre référent :

- Organisation d'un plan de gestion global

La prise en charge globale du trouble borderline doit inclure de façon systématique un plan de gestion, organisé avec l'avis et l'implication du patient, comprenant le traitement à long terme et la prise en charge des périodes de crise, et revu au minimum tous les six mois (27,28). Au sein de ce plan, la place de chaque professionnel de santé est clairement établie, avec un psychiatre référent qui doit autant que possible être le médecin référent du cadre et des traitements psychotropes, et un médecin généraliste qui tient une place de coordonnateur et peut participer à la diffusion du plan de gestion (27,28).

En période de crise, les motifs de consultation en service d'urgence doivent également être spécifiés avec le patient et ses proches (27,28). En cas de risque suicidaire ou de violence envers autrui, de troubles anxieux aigus exacerbés ou encore de symptomatologie psychotique ou dissociative difficilement contrôlables dans un contexte de soins ambulatoires, une courte intervention de crise en milieu hospitalier peut être rapidement nécessaire (26). L'hospitalisation peut être très courte. La durée d'hospitalisation recommandée peut varier de quelques jours à deux semaines et doit se dérouler de façon préférentielle dans un secteur de crise de type « unité ouverte », avec l'accord du patient (26). Lorsque la crise s'est apaisée, il peut être intéressant de réévaluer le plan de gestion global, y compris la pharmacothérapie (28).

- Place de la psychoéducation

La psychoéducation peut participer à l'autonomisation et à la responsabilisation du patient, en lui permettant de s'approprier une représentation claire du trouble et du plan de gestion construit

avec ses thérapeutes (24,27). La psychoéducation doit avoir lieu relativement tôt dans le processus de soin, afin de favoriser une intégration sociale et professionnelle du patient (26).

## b) Prise en charge psychothérapeutique

Nous détaillerons dans un premier temps les données générales en matière de recommandations psychothérapeutiques, puis nous détaillerons les psychothérapies les plus recommandées. Enfin, l'efficacité de ces psychothérapies selon des symptômes cibles du trouble borderline sera détaillée sous forme de tableau (tableau 1).

- Données générales :

La psychothérapie ambulatoire constitue le traitement de premier recours du trouble borderline (26–28). Selon les guidelines suisses, australiennes et anglaises, les personnes souffrant de ce trouble de la personnalité devraient bénéficier d'une psychothérapie structurée, standardisée et validée pour la pathologie, réalisée par un professionnel de santé qualifié et bénéficiant de supervision (26–28). La durée minimale d'une psychothérapie optimale est de 13 semaines mais peut se prolonger jusqu'à plusieurs années, idéalement une à deux fois par semaine (26–28). Les interventions thérapeutiques brèves (moins de trois mois) ne sont pas recommandées dans le traitement du trouble borderline (28). Selon le NICE, le diagnostic doit être discuté de façon transparente précocement avec le patient. Le niveau de preuve pour les psychothérapies dans cette indication est faible compte-tenu du peu d'études disponibles, en particulier contrôlées et randomisées. Le nombre de patient par étude est généralement faible et les résultats variables (28). Il est à noter également que les troubles de la personnalité répondent moins bien aux psychothérapies que les autres troubles psychiques (26).

La HAS, dans son rapport sur les organisations de la personnalité à expression psychopathe, met l'accent sur les thérapies cognitivo-comportementales, centrées sur le symptôme, afin de réaménager le mode d'interaction du patient avec le monde. Les thérapies médiatisées, c'est-à-dire psychocorporelles ou l'art-thérapie sont également indiquées pour réaliser un travail de renarcissisation. En revanche, les cures analytiques ne sont pas préconisées (79).

Les guidelines australiennes, anglaises et suisses, par leur revue de littérature respective, mettent en évidence une efficacité de nombreuses psychothérapies structurées, néanmoins avec un faible niveau de preuve pour la majorité, parmi lesquelles on peut citer la thérapie cognitivo-comportementale, la thérapie comportementale dialectique, l'entraînement à la régulation émotionnelle, la psychothérapie interpersonnelle, la thérapie basée sur la mentalisation, la psychothérapie centrée sur les schémas, et la psychothérapie axée sur le transfert (tableau 1) (26–28).

- Thérapie comportementale dialectique

La thérapie comportementale dialectique est un programme de traitement multimodal conçu initialement pour les comportements auto-agressifs chez les femmes souffrant de trouble borderline, créé par Marsha Linehan dans les années 1980 (80). Elle s'organise en psychothérapie individuelle, consultations téléphoniques et groupe de psychoéducation, avec comme objectif un meilleur contrôle des impulsions et du comportement et un travail autour des perceptions émotionnelles, en intégrant des bases de méditation pleine conscience (80). Il s'agit de l'une des thérapies les plus étudiées pour le trouble borderline (26–28), avec neuf études contrôlées randomisées répertoriées par le NICE. Par rapport à l'ensemble des psychothérapies étudiées, elle possède donc le niveau de preuve le plus important (28). Il existe également une forme adaptée pour les sujets adolescents (« DBT-A » ou « adaptation de la thérapie dialectique comportementale pour le traitement des adolescents »), en particulier pour les comportements automutilatoires (26).

- Thérapie basée sur la mentalisation

La thérapie basée sur la mentalisation s'est développée autour du concept de perturbation développementale en lien avec des troubles de l'attachement. Ces troubles induiraient des difficultés à pouvoir se représenter son état mental et celui des autres (la mentalisation). Il s'agit d'une intervention thérapeutique qui a montré des effets bénéfiques pour le trouble borderline en intégrant les résultats de la recherche en approche psychodynamique, en psychologie développementale, et en sciences cognitives et neurobiologie (26,81). Les guidelines suisses ont validé cette thérapie sur la base de trois études randomisées contrôlées qui ont mis en évidence une réduction des actes auto-agressifs et des réhospitalisations (82–84). Les soins

s'organisent autour de séances individuelles et de groupe, sur une durée maximale de 18 mois (26).

- Thérapie cognitivo-comportementale (TCC) et thérapie cognitive centrée sur les schémas

La TCC est une psychothérapie structurée dont l'objectif est la mise en lien des pensées, émotions et comportements. Dans le trouble borderline, la TCC prend en compte les expériences antérieures responsables du développement de convictions fondamentales (les « schémas »), afin de résoudre des problèmes de comportement. Le rythme est généralement hebdomadaire sur une période de 9 à 36 mois (28). Le NICE a répertorié une étude contrôlée randomisée chez des sujets borderline, qui a mis en évidence une réduction du nombre de passage à l'acte suicidaire (avec un niveau de preuve modéré) et une amélioration du fonctionnement social (néanmoins avec un niveau de preuve bien plus faible puisqu'il s'agit d'un critère secondaire de l'étude (85)).

La thérapie cognitive centrée sur les schémas est issue de la TCC. Les schémas cognitifs dysfonctionnels précoces et les processus qui les maintiennent sont explorés afin de les adapter à la situation actuelle (86). Il est à noter que les études réalisées pour évaluer l'efficacité de cette thérapie sur le trouble borderline sont de faibles effectifs et donc de validité discutable (28).

- Thérapie focalisée sur le transfert

La thérapie focalisée sur le transfert est basée sur l'hypothèse que le trouble borderline tient son origine d'une altération d'objet interne (26). Le but est de travailler sur les patterns de comportement dysfonctionnel, les réactions affectives extrêmes, ainsi que les distorsions de perceptions cognitives et les distorsions de pensée. Le point de départ de la thérapie est constitué par la relation transférentielle se développant au sein de la dyade thérapeutique. Les représentations internes sont rendues conscientes lors du travail thérapeutique et sont intégrées afin d'obtenir une meilleure identité différenciée, c'est-à-dire une meilleure cohérence de l'image de soi et de l'image des autres (26).

La SSPP et le NICE ont mis en évidence deux essais contrôlés randomisés (26,28). La première, une étude à bras multiples avec un faible pouvoir statistique, a montré une réduction de la

suicidalité et de l'impulsivité (87) ; la seconde a confirmé une diminution de la suicidalité et montré une amélioration de la symptomatologie borderline et du fonctionnement psychosocial (88).

- Art-thérapies

Les art-thérapies est un type de psychothérapie développé aux Etats-Unis et en Europe au XIXème siècle. Cette méthode utilise l'art visuel, de musique, le théâtre ou la danse, et encourage la création et l'expression des émotions, généralement en séance de groupes. Les guidelines publiées par la NICE incluent l'utilisation de l'art-thérapie dans les soins du trouble borderline. En revanche, les publications actuelles n'ont pas quantifié l'impact de celle-ci sur les individus souffrant de ce trouble (28).

- Psychothérapie analytique

La psychothérapie analytique ne figure pas parmi les thérapies les plus recommandées pour le trouble borderline. Seule l'APA la cite comme une thérapie de choix (24). Elle constitue, pour Adolf Stern, un risque particulier de « réactions thérapeutiques négatives », du fait de la faiblesse, dans cette population, de l'estime de soi et des mécanismes de défense qui peuvent être violents. Pour cet auteur, la thérapie analytique s'apparente avec eux à « une intervention chirurgicale » : « L'intervention chirurgicale est une mesure thérapeutique, en elle-même, traumatique mais nécessaire. Il faut donc veiller à ce que la technique adaptée à tel patient particulier à un moment précis, non pas à la maladie » (5).

- Prise en charge du traumatisme

Le trouble borderline intervenant fréquemment sur un terrain de maltraitance ou de négligence, le traitement d'un éventuel traumatisme doit être envisagé. Le patient est accompagné avec empathie, et sa souffrance est validée. Une fois l'alliance thérapeutique obtenue, la psychothérapie consiste en une exposition à l'affect lié à l'expérience traumatique afin de travailler la restructuration cognitive de celle-ci, par l'EMDR (Eye movement desensitization and reprocessing) par exemple (24). L'objectif de la prise en charge de ces patients est de leur permettre de ne plus se blâmer pour les violences dont ils ont été victime tout en se responsabilisant sur les gestes auto-agressifs dans le présent (24). Les groupes de soutien

peuvent être un atout en complément des soins individuels pour les patients ayant vécu des expériences traumatiques (24).

➤ Tableau 1 : Tableau récapitulatif des recommandations concernant les psychothérapies adaptées aux symptômes du trouble borderline (26–28):

	Impulsivité	Anxiété	Tristesse – dépression	Colère	TS – Auto- mutilation	Psychopa- thologie générale	Fonctions cognitives	Fonct. relationnel et social	Fonct. Général	Taux d'hospita- lisation	Comorbidités	Qualité de vie
<b>TCD</b>		Aus +	Aus +	Aus + NICE +	Aus + NICE + SSPP +			Aus – NICE +	Aus +	Aus – SSPP +	Aus + (addictions) SSPP + (SSPT)	Aus +
<b>TCC</b>					Aus + NICE +							
<b>TBM</b>	Aus +	Aus + NICE +	Aus – NICE + SSPP +		Aus + SSPP +	Aus +	Aus +	Aus -		Aus + NICE + SSPP +	SSPP + (addictions)	
<b>PCS</b>						Aus + SSPP -		Aus +	Aus +			
<b>PAT</b>	SSPP +	Aus +	Aus +		SSPP +						SSPP + (addictions)	

TCD : thérapie comportementale dialectique ; TCC : thérapie cognitivo-comportementale ; TBM : thérapie basée sur la mentalisation ; PCS : psychothérapie centrée sur les schémas ; PAT : psychothérapie axée sur le transfert. TS : tentative de suicide ; fonct. : fonctionnement. ; + : efficacité ; - : inefficacité.

### c) Prise en charge de la crise

- Risque suicidaire et décision d'hospitalisation

Le risque suicidaire dans le trouble borderline doit être adapté en différenciant deux types d'idées suicidaires : suicidalité aiguë ou chronique. L'hospitalisation n'est pas indiquée en cas d'idées suicidaires chroniques sans autre facteur d'urgence, et le traitement repose sur les soins ambulatoires, en particulier la psychothérapie afin de réaliser un travail de régulation émotionnelle (27). En revanche, en cas d'apparition ou de modification aiguë de la symptomatologie suicidaire, une adaptation du traitement ou une hospitalisation de courte durée doit être envisagée du fait d'une augmentation du risque létal (27). L'objectif est un équilibre entre prévention des risques de complication grave et maintien de l'autonomie du patient. Hospitaliser les patients trop précocement ou de façon trop systématique empêche l'individu de développer ses propres ressources afin de s'adapter à des situations perturbant son quotidien (28).

- Choix du traitement de la crise

En période de crise, une introduction ou modification du traitement peut être envisagée, en particulier en cas de prise en charge psychothérapique insuffisante. L'objectif (symptôme ciblé), la durée prévisible de prescription et les modalités de surveillance doivent être clairement explicités au patient (27,28). Les partenaires prescripteurs impliqués dans la prise en charge doivent également être informés (cause, dosage, durée planifiée, intervalles de réévaluation) (27). L'organisation de la décroissance progressive du traitement est prévue initialement et débutée dès la fin de la crise (27). Si le traitement ne permet pas une amélioration du symptôme ciblé après une période d'essai suffisante, il est rapidement interrompu (28).

Concernant le choix de la spécialité pharmacologique, il n'existe pas de recommandation ou d'étude contrôlée randomisée comparant les différents traitements en phase aiguë (27). En cas de nécessité thérapeutique, la monothérapie est à privilégier, en utilisant la dose minimale efficace, et les interactions médicamenteuses éventuelles ainsi que les associations à risque (drogue, alcool...) sont à prendre en compte (28). Le choix du traitement prend en compte les effets indésirables, un potentiel minimal d'effet addictif et de mésusage et une sécurité relative en cas de surdosage. Une délivrance de comprimés plus fréquente (hebdomadaire voire quotidienne) peut être envisagée en cas de risque d'intoxication médicamenteuse volontaire.

Enfin, en cas de traitement sédatif, une durée de prescription dépassant une semaine est à éviter (28).

#### d) Données générales sur les traitements psychotropes

Les recommandations internationales concernant les prescriptions de traitements psychotropes présentent de nombreuses caractéristiques communes. Les guidelines sont néanmoins plus ou moins nuancées au sujet de la contre-indication à un traitement de fond à moyen ou long terme, et ont insistés sur différents aspects :

- **Recommandations australiennes (27):**

Selon ces recommandations, le traitement pharmacologique ne doit pas être utilisé en première intention et doit être associé à une psychothérapie. La monothérapie est à privilégier.

Aucun traitement n'est recommandé par le « *Therapeutic Goods Administration* » (département de la santé du gouvernement australien) pour le traitement du trouble borderline. En effet, il est actuellement impossible de formuler des recommandations fondées sur des preuves à propos de pharmacothérapie ciblant des symptômes spécifiques compte-tenu du peu d'études existantes.

En cas de prescription médicamenteuse malgré ces recommandations, la symptomatologie borderline rend nécessaire une particulière prudence avec les traitements à risque d'overdose létale (en particulier les traitements antiépileptiques, les traitements tricycliques et le lithium), les traitements inducteurs de dépendance (les benzodiazépines), ainsi que les traitements contre-indiqués en cas d'association avec certaines substances comme l'alcool (les benzodiazépines, les traitements antiépileptiques et antipsychotiques) . Le patient doit être informé de l'effet thérapeutique limité et des effets indésirables possibles des traitements médicamenteux.

- Recommandations anglo-saxonnes (28) :

Selon ce texte, la pharmacothérapie ne devrait pas être utilisée pour le traitement du trouble borderline ou pour les symptômes ou comportements associés à ce trouble, comme les symptômes psychotiques transitoires, l'instabilité émotionnelle marquée, ou les comportements auto-mutilatoires répétés, en particulier à moyen et long terme. En effet, il n'existe pas suffisamment d'études sur l'utilisation de traitement pharmacologique à long terme dans cette indication. Le traitement médicamenteux peut en revanche être envisagé pour la prise en charge des comorbidités psychiatriques. En conséquence, la prescription médicamenteuse de tous les patients borderline doit être régulièrement réévaluée afin de réduire voire arrêter les traitements inutiles.

Enfin, selon le NICE, en guise de perspective de recherche, des études contrôlées randomisées supplémentaires pourraient avoir un intérêt sur l'utilisation des thymorégulateurs à long terme pour diminuer la labilité émotionnelle.

- Recommandations américaines (24) :

Selon ce document, la pharmacothérapie peut avoir un intérêt aussi bien pour les périodes de décompensation aiguë que pour les symptômes de vulnérabilité du trouble borderline, compte-tenu d'une dysrégulation des neurotransmetteurs retrouvée dans ce trouble.

Les recommandations pharmacologiques de l'APA sont peu précises concernant le traitement de symptômes cibles, évoquant préférentiellement les classes thérapeutiques. Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) sont privilégiés pour les symptômes de dysrégulation affective (labilité émotionnelle, colère, fluctuation de l'humeur...). L'APA place également les ISRS comme traitement de choix de l'impulsivité et des conduites suicidaires. En cas de trouble du comportement sévère, un traitement antipsychotique à faible dose ou un stabilisateur de l'humeur peuvent être ajoutés. La « Food and Drug Administration » (agence américaine des denrées alimentaires et des médicaments), ayant autorité sur la commercialisation des médicaments sur le territoire américain, n'a approuvé aucun traitement spécifique de ce trouble.

- Recommandations suisses (26) :

Selon ces recommandations, le trouble de la personnalité borderline doit être traité en priorité par rapport aux comorbidités associées, sauf en cas d'exacerbation des symptômes comorbides (anorexie avec dénutrition sévère, un trouble lié à l'usage de substance avec mise en danger, trouble de l'humeur décompensé...). Les autorités suisses n'ont recommandé aucun traitement spécifique, la pharmacothérapie doit donc autant que possible être limitée aux situations de crise. L'instauration d'un psychotrope doit être prudente et la polypharmacie à proscrire.

- Synthèse concernant le choix d'un traitement de fond afin d'améliorer la symptomatologie générale du trouble :

Les différentes guidelines ont pris en compte les essais randomisés et contrôlés existants, et en moindre mesure les études avec de plus faibles niveaux de preuves afin de formuler des recommandations en termes de traitements de fonds qui pourraient permettre une amélioration de la symptomatologie globale du trouble borderline et du fonctionnement général de ceux qui en souffrent.

La majorité des études cas-contrôle ne retrouvent pas d'amélioration significative des symptômes caractéristiques du trouble borderline. Selon les guidelines australiennes, sur un total de neuf études contrôlées randomisées répertoriées, seules trois études montrent une efficacité sur les symptômes généraux, concernant l'olanzapine et un ISRS, la fluvoxamine (27) (tableau 2 et 3).

Néanmoins les conclusions concernant l'olanzapine sont critiquables puisqu'elles s'appuient sur une étude non publiée et sur une étude qui n'a pas mis en évidence d'amélioration significative des symptômes (mesurée à l'aide du « *Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder* ») comparé au placebo mais seulement une amélioration plus rapide. De plus la prise de poids des patients a été conséquente (avec une posologie variant de 2,5 à 20 mg par jour) (89). Les guidelines anglo-saxonnes n'ont d'ailleurs pas confirmé ces données, concluant à une absence de preuve de l'efficacité de l'olanzapine sur la symptomatologie borderline (28).

L'étude en double-aveugle portant sur la fluvoxamine montre en revanche des résultats intéressants mesurés à l'aide du « *the Borderline Personality Disorder Severity Index* » en particulier concernant les sous-scores évaluant les changements d'humeur rapide (90).

Le topiramate et l'aripiprazole pourraient également avoir une efficacité sur la psychopathologie générale (27) (tableau 2 et 3):

Le premier traitement, à une posologie de 200 mg par jour, a été particulièrement bien toléré avec une amélioration significative des relations interpersonnelles, de la qualité de vie, et de la psychopathologie générale (91).

Le second, à une posologie de 15 mg, a permis une diminution globale des symptômes généraux, mais des effets secondaires à type d'automutilation ont été rapportés dans le groupe traité (92).

Néanmoins les durées des deux études étaient faibles, respectivement huit et dix semaines, et ne permettent donc pas de conclure sur le maintien de ces molécules comme traitement de fond.

#### e) Prise en charge médicamenteuse dans le traitement d'une cible spécifique

Les guidelines anglo-saxonnes, australiennes et suisses ont réalisé, à l'aide d'une revue exhaustive de la littérature en matière d'essais cliniques et en privilégiant les études contrôlées et randomisées, des recommandations de traitement selon des symptômes cibles, autant que possible pour une courte durée. En revanche il est à noter que le nombre d'études par spécialité thérapeutique est faible (1 à 4 études) et les effectifs des échantillons sont variables en nombre. Les guidelines américaines et françaises se sont montrées moins précises, évoquant des recommandations par classes médicamenteuses.

Les résultats statistiques chiffrés des études cliniques sont collectés en annexe 2.

#### ▪ Suicide, tentative de suicide et automutilation

Les comportements suicidaires chez les patients borderline doivent être traités en priorité par rapport aux autres symptômes (24).

Les guidelines anglo-saxonnes et australiennes ont conclu, par l'étude des méta-analyses existantes, que la pharmacothérapie n'a pas montré d'efficacité pour la diminution du risque suicidaire (27,28).

Néanmoins, selon les guidelines anglo-saxonnes, les sels de lithium pourraient être efficace sur les comportements suicidaires et automutilatoires, mais doivent être prescrits avec prudence compte-tenu du risque de toxicité en cas de surdosage (28). Cependant, il n'existe pas d'étude clinique utilisant le lithium référencée par le NICE. La SSPP cite brièvement une étude portant sur le lithium, cas contrôle, ciblant la population borderline, datant de 1990 et de faible effectif, donc avec un faible niveau de preuve, qui montre un possible effet bénéfique de ce traitement sur les symptômes suicidaires (26,93) (tableau 3).

- Colère et agressivité

L'olanzapine, l'aripiprazole et la quétiapine peuvent être introduits pour le traitement de l'agressivité et de la colère, mais le niveau de preuve d'efficacité est modéré (26–28). Des faibles doses sont recommandées, à savoir des doses de 2,5 à 5 mg d'olanzapine, 50 à 100mg de quétiapine, 5mg d'aripiprazole en journalier (26). L'halopéridol pourrait permettre une diminution de l'hostilité (28) (tableau 2).

Les traitements antiépileptiques peuvent également être indiqués dans cette symptomatologie. On peut en particulier citer la lamotrigine pour diminuer le sentiment de colère avec un niveau de preuve modéré (26–28), le topiramate en cas de colère ou hostilité excessive, avec un niveau de preuve modéré (26–28), ou le valproate de sodium en cas d'irritabilité, avec un niveau de preuve faible (27) (tableau 3).

- Impulsivité

Même si, sur le plan théorique, les antidépresseurs de type ISRS constituaient un espoir de traitement efficace contre l'impulsivité du trouble borderline par son action sérotoninergique, la majorité des études cliniques portant sur cette classe médicamenteuse n'ont pas montré d'efficacité par rapport au placebo (26–28).

Trois études contre placebo n'ont également pas mis en évidence d'efficacité des antipsychotiques dans cette indication (28).

La SSPP recommande quant à elle l'utilisation de régulateurs de l'humeur pour le traitement de l'impulsivité, en particulier la lamotrigine et le topiramate, en se basant sur un article de Theo Ingenhoven concernant les recommandations thérapeutiques du trouble borderline, mais il ne s'agit pas d'un essai clinique mais d'une méta-analyse (26,94) (tableau 3).

- Symptômes dépressifs

Les études n'ont pas montré de façon suffisamment fiable une efficacité des antidépresseurs sur les symptômes du trouble borderline, y compris sur la dépressivité caractérisant les troubles. Les antidépresseurs ne sont donc pas indiqués pour cette symptomatologie, en dehors d'épisode dépressif caractérisé d'intensité modérée à sévère selon les directives actuelles, développées par la HAS en 2017 (26,95).

Selon les guidelines anglo-saxonnes, suisses et australiennes, le valproate (deux études) (27,28), le topiramate - 200 mg - (une étude) (28,91) et l'aripiprazole - 15 mg - (une étude) (26–28,92) ont montré une efficacité significative sur la dépressivité du trouble borderline, avec néanmoins un niveau de preuve faible (tableau 2 et 3). Les deux études portant sur le valproate de sodium sont de validité discutable puisque la première étude avait un effectif de 12 patients borderline et un taux d'attrition de 50 % (96), et la seconde avait inclus un effectif de 30 patientes ayant le double diagnostic de trouble bipolaire et trouble borderline (97).

Selon le NICE, les antidépresseurs tricycliques pourraient permettre une amélioration de la dépressivité également, une étude sur l'amitriptylline - en moyenne 150 mg - ayant obtenu un niveau de preuve modéré mais datant de 1989 (28) (tableau 3).

En revanche, l'halopéridol est à utiliser avec prudence compte-tenu d'un léger risque d'augmentation des symptômes dépressifs (27,28).

- Symptômes psychotiques et distorsions cognitives

L'APA recommande la prescription de faibles doses d'antipsychotiques en cas de méfiance excessive, d'idées paranoïaques, de symptôme de déréalisation ou dépersonnalisation, ou encore d'hallucinations (24).

L'aripiprazole, la quétiapine et l'olanzapine peuvent être introduits en cas de symptômes cognitivo-perceptifs (proches de symptômes psychotiques) avec un niveau de preuve assez bas

(26). De faibles doses sont également recommandées par la SSPP (2,5 à 5 mg d'olanzapine, 50 à 100 mg de quétiapine, 5 mg d'aripiprazole sont souvent suffisants) (26) (tableau 2).

#### ▪ Anxiété

L'anxiété caractérisant le trouble borderline doit être discernée d'un trouble anxieux, qui correspondrait alors à une comorbidité. Les antidépresseurs n'ont pas fait preuve d'efficacité pour le traitement de l'anxiété correspondant à un symptôme du trouble, alors que la comorbidité anxieuse peut être traitée selon les directives actuelles, avec un ISRS ou un IRSNa en première intention (26).

Selon les guidelines australiennes et anglo-saxonnes, l'aripiprazole (15 mg) et le topiramate (200 mg) ont montré une diminution significative de l'anxiété avec un niveau de preuve modéré (27,28) dans le trouble borderline (tableau 2 et 3).

La HAS a rédigé des mises en garde sur l'utilisation de benzodiazépines pour les patients antisociaux ou borderline, du fait d'un risque plus élevé de dépendance et d'accoutumance (79). Les recommandations suisses vont plus loin et contre-indiquent cette classe médicamenteuse dans le trouble borderline, du fait de la dépendance induite mais également du risque de majoration du trouble du contrôle des impulsions (26). Enfin, les recommandations américaines montrent un intérêt à leur utilisation en cas d'anxiété aiguë, avec une prudence pour les mêmes raisons (24). Dans cette indication, les benzodiazépines à demi-vies longues sont à privilégier, diminuant le risque de dépendance (24).

#### ▪ Insomnie

D'abord, les abords non pharmacologiques doivent être privilégiés, en étudiant les habitudes de sommeil des patients (28). Les règles hygiéno-diététiques doivent être détaillées, concernant par exemple les horaires de sommeil, l'évitement de psychostimulants comme la caféine ou les activités retardant l'endormissement au cours de la soirée (28).

En deuxième intention, un traitement hypnotique est instauré si les troubles du sommeil sont sévères et perturbent la vie quotidienne, sur une courte période de temps. Il n'existe pas de recommandation sur le type d'hypnotique à privilégier mais un traitement sédatif antihistaminique a l'avantage d'un risque addictif moindre (28).

- Relations interpersonnelles et fonctionnement social

Le topiramate (200 mg) (91) et l'aripiprazole (15 mg) (92) pourraient permettre une amélioration du fonctionnement social et des relations interpersonnelles avec un niveau de preuve modéré (26,27) (tableau 2 et 3).

#### f) Traitement des comorbidités

Le traitement de graves comorbidités doit être prioritaire sur la prise en charge du trouble borderline. Ainsi, il sera nécessaire de traiter les troubles bipolaires de type I, les états de stress post-traumatiques complexes, les abus de substances graves, ou l'anorexie afin d'obtenir un stade de rémission, pour que le traitement du trouble borderline soit efficace. Un comportement antisocial ou une impulsivité sévère rendront le traitement du trouble borderline plus difficile (20).

Il existe peu de recommandations sur le traitement pharmacologique des comorbidités psychiatriques dans le trouble borderline. Les études sur le sujet sont rares. Le divalproate a montré une efficacité dans le traitement du trouble bipolaire de type II associé à un trouble borderline (28). Actuellement, il est recommandé de traiter les comorbidités en suivant les guidelines du trouble en question. La mise en place d'un plan de gestion permet une coordination des soins intégrant des spécialistes de comorbidités spécifiques (recours à un addictologue par exemple).

En cas de TDAH associé, confirmé par une consultation spécialisée, le méthylphénidate permet une amélioration de la symptomatologie comorbide et borderline (26).

## **Synthèse :**

➤ Tableau 2 : Résumé des recommandations concernant l'utilisation de traitements antipsychotiques (26–28):

	Halopéridol	Olanzapine	Aripiprazole	Quétiapine
TS – CAM		NICE +		
Colère		NICE + SSPP +	NICE + Austr. + SSPP +	SSPP +
Irritabilité		NICE + Austr. +	SSPP +	SSPP +
Hostilité	NICE +	NICE + Austr. + SSPP +	NICE + Austr. + SSPP +	
Impulsivité	NICE +			
Symptômes dépressifs	Aggravation (NICE, Austr.)		Austr. + SSPP +	
Symptômes psychotiques		SSPP +	SSPP +	SSPP +
Anxiété			NICE + Austr. + SSPP +	
Symptômes spécifiques		Austr. + SSPP +	SSPP +	SSPP +
Psychopathologie		Austr. + NICE -	Austr. +	
Fonctionnement social			Austr. + SSPP +	SSPP +
Fonctionnement global	NICE +	Austr. +		

+ : efficacité ; - : inefficacité ; TS : tentative de suicide ; CAM : comportement auto-mutilatoire ; Austr. : guidelines australiennes

➤ Tableau 3 : Résumé des recommandations concernant l'utilisation de traitements thymorégulateurs et antidépresseurs (26–28):

	Lithium	Topiramate	Lamotrigine	Valproate	Tricycliques	Fluoxétine
TS – CAM	NICE + (CAM)					
Colère		NICE + SSPP +	NICE + Austr. + SSPP +	Austr. – SSPP +		
Irritabilité				Austr. +		
Hostilité		NICE + Austr. + SSPP +		Austr. -		
Impulsivité	SSPP +	SSPP +	SSPP+			
Symptômes dépressifs		NICE +		Austr. + NICE +	NICE +	
Symptômes psychotiques						
Anxiété		NICE + Austr. +				
Symptômes spécifiques				SSPP +		
Psychopathologie		Austr. +				
Fonctionnement social		Austr. + SSPP +		Austr. + SSPP +		
Fonctionnement global						Austr.+

+ : efficacité ; - : inefficacité ; TS : tentative de suicide ; CAM : comportement auto-mutilatoire ; Austr. : guidelines australiennes

### III. Discussion de la première partie

Pour mettre en relief ces recommandations, nous allons étudier plus en détail les traitements évoqués afin d'évaluer leur intérêt pharmacologique et leur balance bénéfico-risque.

Nous détaillerons dans un premier temps les mécanismes pharmacologiques de chacune des classes pharmacologiques puis la tolérance de ces traitements. Enfin nous discuterons l'ensemble de ces données en les mettant en lien avec les recommandations actuelles.

#### 1. Psychotropes : mécanismes d'action et intérêts

##### a) Place des thymorégulateurs

Les thymorégulateurs pourraient-ils être une molécule de choix dans la régulation émotionnelle du trouble borderline ? Sur le plan clinique, l'instabilité thymique et émotionnelle incite fréquemment des psychiatres à prescrire cette classe thérapeutique, dont l'efficacité est incertaine dans ce trouble.

L'utilisation de thymorégulateurs de type antiépileptique dans le trouble borderline provient de l'hypothèse selon laquelle les troubles épisodiques du contrôle comportemental sont issus des anomalies de la conduction neuronale dans le système nerveux central, de la même façon qu'une crise d'épilepsie (28). Les études en neuroanatomie fonctionnelle ont confirmé des modifications de l'activité neuronale, en particulier au niveau préfrontal et limbique (35).

- Le lithium

Le lithium est le traitement thymorégulateur de première intention dans les troubles bipolaires, même s'il est de moins en moins utilisé au profit des antipsychotiques et des anticonvulsivants (31).

Le sel de lithium est un ion dont le mécanisme d'action reste incertain. Il agirait sur la neurotransmission, par modification du signal intracellulaire, possiblement par inhibition enzymatique dans le système phosphatidyl inositol. Le métabolisme des neurotransmetteurs comme la sérotonine et les catécholamines serait en conséquence modifié (98,99). Il pourrait également diminuer l'activité de la protéine kinase C, permettant une modification de l'expression génomique associée à la neurotransmission (98). Ces mécanismes pourraient induire l'effet régulateur de l'humeur par une action sur l'excitabilité neuronale, une régulation du système dopaminergique, une action pro-sérotoninergique, une inhibition de la recapture de la noradrénaline, une modulation de la synthèse d'acétylcholine et de l'expression des récepteurs des monoamines (31). Les travaux les plus récents suggèrent enfin un effet de modulation de la plasticité cérébrale qui pourrait avoir un rôle primordial dans l'effet thymorégulateur (31).

On utilise ce traitement dans les manies, hypomanies, mais aussi à visée préventive dans le risque de récurrence de ces épisodes et des syndromes dépressifs, et permettrait une diminution des comportements suicidaires (100–102). En revanche, il serait moins efficace sur les épisodes mixtes et les cycles rapides (98,99).

- Les antiépileptiques

Même si l'efficacité des anticonvulsivants, en particulier l'acide valproïque et la carbamazépine, a été démontrée dans les troubles bipolaires, les mécanismes d'action dans cette indication sont là encore peu connus (99). Ils ont été initialement utilisés comme traitements des troubles bipolaires avec l'hypothèse préalable que le phénomène d'embrasement (ou « kindling »), mécanisme sous-tendant les crises convulsives dans l'épilepsie, serait également présent dans les troubles bipolaires, en particulier dans la manie (31).

Les effets de ces traitements sur les récepteurs neuronaux pourraient expliquer leur rôle sur la régulation émotionnelle : d'une part ils permettraient le blocage des canaux sodiques voltage-dépendant afin de stabiliser la conduction neuronale ; d'autre part, ils moduleraient les effets inhibiteurs du GABA (neurotransmetteur inhibiteur) en augmentant sa synthèse et sa libération et en inhibant sa recapture, et les effets excitateurs du glutamate (neurotransmetteur excitateur) en diminuant sa libération (28,99,103). Enfin, les antiépileptiques auraient un effet sur la neuroplasticité, permettant de moduler les facteurs neurotrophiques, avec un effet protecteur sur les effets d'atrophie observés dans les troubles bipolaires (31).

## b) Place des antipsychotiques

Les antipsychotiques, que ce soit de première ou deuxième génération, sont généralement utilisés dans le cadre du trouble borderline pour traiter une agitation psychomotrice, un comportement violent ou dangereusement impulsif, les distorsions cognitives (idéations paranoïdes par exemple), les troubles de l'humeur ou encore la gestion à court terme d'une anxiété grave (28).

Les antipsychotiques atypiques sont également couramment utilisés comme régulateurs de l'humeur, par l'intermédiaire du blocage au long cours de la transmission dopaminergique, limitant le risque d'accès maniaque (31). Ils pourraient également augmenter la transmission dopaminergique dans le cortex préfrontal par le biais d'une action sur les récepteurs sérotoninergiques 5-HT<sub>1A</sub>, renforçant le contrôle par cette région sur les zones sous-corticales, comme les régions limbiques, impliquées dans les processus émotionnels et la réactivité face aux événements stressants (tableau 4) (31,104). Enfin, les antipsychotiques pourraient, comme le lithium et les anti-convulsivants, améliorer la plasticité synaptique par le biais d'une augmentation de l'activité du BDNF (brain derived neurotrophic factor) (31).

Les mécanismes d'action des antipsychotiques atypiques et les effets recherchés correspondant sont détaillés dans le tableau ci-dessous (tableau 4).

➤ Tableau 4 : Modes d'actions et effets recherchés des principaux antipsychotiques utilisés

(98) :

Traitement	Modes d'actions	Effet hypothétique
<b>Olanzapine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2</li> <li>- Antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Diminution des symptômes psychotiques positifs et stabilisation des symptômes affectifs et anxieux</li> <li>→ Diminution des effets extrapyramidaux et amélioration des symptômes cognitifs et affectifs (action sur la voie mésocorticale)</li> </ul>
<b>Aripiprazole</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Agoniste partiel des récepteurs dopaminergiques D2</li> <li>- Agoniste partiel des récepteurs 5-HT1A</li> <li>- Antagoniste des récepteurs 5-HT2A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Effets antipsychotiques en réduisant l'activité dopaminergique si elle est trop élevée</li> <li>→ Améliore les symptômes cognitifs, le repli autistique et l'humeur en augmentant l'activité dopaminergique lorsqu'elle est trop faible</li> <li>→ Effet antidépresseur</li> <li>→ Diminution des effets extrapyramidaux et amélioration des symptômes cognitifs et affectifs (action sur la voie mésocorticale)</li> </ul>
<b>Risperidone</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2</li> <li>- Antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Diminution des symptômes psychotiques positifs et stabilisation des symptômes affectifs et anxieux</li> <li>→ Diminution des effets extrapyramidaux et amélioration des symptômes cognitifs et affectifs (action sur la voie mésocorticale)</li> </ul>
<b>Quétiapine</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Antagoniste des récepteurs dopaminergiques D2</li> <li>- Antagoniste des récepteurs sérotoninergiques 5-HT2A</li> <li>- Propriétés agoniste partiel sérotoninergique 5-HT1A, inhibiteur de la recapture de la noradrénaline et antagoniste des récepteurs 5-HT2C et 5-HT7</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>→ Diminution des symptômes psychotiques positifs et stabilisation des symptômes affectifs et anxieux</li> <li>→ Diminution des effets extrapyramidaux et amélioration des symptômes cognitifs et affectifs (action sur la voie mésocorticale)</li> <li>→ Effet antidépresseur</li> </ul>

### c) Place des antidépresseurs

La majorité des antidépresseurs ont comme mode d'action une inhibition de la recapture des monoamines, entraînant une augmentation de la neurotransmission des voies sérotoninergiques et/ou noradrénergiques. En plus de leurs effets sur la dépression, cette classe médicamenteuse pourrait avoir une action bénéfique sur l'impulsivité et l'agressivité. En effet, des études ont montré une corrélation entre hyposérotoninergie intracérébrale et augmentation de l'impulsivité et de l'agressivité (28,44,105). Les antidépresseurs pourraient donc être une molécule de choix en agissant sur ces facteurs de vulnérabilité dans le trouble borderline.

Quatre grandes familles d'antidépresseurs peuvent être utilisées :

- Les inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS), comme la fluoxétine, la sertraline, la paroxétine et le citalopram.
- Les inhibiteurs de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSNa), comme la venlafaxine et la duloxétine.
- Les antidépresseurs atypiques, la miansérine et la mirtazapine, qui bloquent les récepteurs  $\alpha$ 2-adrénergiques, augmentant ainsi la transmission noradrénergique et en moindre mesure sérotoninergique, mais également les récepteurs histaminergiques H1, et les récepteurs 5-HT2A, 5-HT2C et 5-HT3. Ces traitements sont particulièrement intéressants pour leurs effets anxiolytique et sédatif, et peuvent être associés à des ISRS ou IRSNa afin d'obtenir un effet synergique.
- Les antidépresseurs tricycliques, comme l'amitriptyline et la clomipramine, qui agissent en bloquant la pompe de recapture de la sérotonine et de la noradrénaline, avec également des propriétés anticholinergiques, antihistaminiques et adrénergique alphabloquantes.

Sur le plan théorique, les antidépresseurs pourraient avoir un mécanisme d'action particulièrement adapté à la symptomatologie borderline, ainsi qu'aux phénomènes observés sur le plan neurobiologique : en plus de répondre à un possible déficit sérotoninergique développé précédemment, ils pourraient avoir une action au niveau de régions cérébrales clés. En effet, des études de neuroimagerie ont mis en évidence une atténuation de l'activation amygdalienne en réponse à des expressions faciales négatives sous ISRS chez des sujets sains (106,107). Deux autres études ont mis en évidence une diminution de l'activation amygdalienne et une augmentation de l'activation corticale préfrontale lors de la confrontation à des expressions faciales

négatives, chez des sujets déprimés traités par antidépresseurs (108,109). On peut donc envisager que ce traitement pourrait réduire l'hyperactivité amygdalienne présente dans le trouble borderline, et en conséquence diminuer la dysrégulation émotionnelle et les interprétations négatives dans les relations aux autres.

Enfin, les traitements antidépresseurs pourraient, par mécanisme de déméthylation, permettre des modifications épigénétiques sur des régions génétiques ciblées, avec en conséquence une amélioration des symptômes borderline (50). Cela induirait en effet la modification de l'expression de protéines cibles impliquées dans le système sérotoninergique, qui pourrait jouer un rôle dans l'impulsivité et la dépressivité, possiblement de façon prolongée.

Néanmoins, les études cliniques n'ont pas confirmé les effets bénéfiques des antidépresseurs sur la population borderline.

#### d) Place des anxiolytiques et hypnotiques

Les traitements anxiolytiques sont largement prescrits aux patients atteints de trouble borderline, compte-tenu des symptômes anxieux majeurs qu'ils subissent de façon récurrente. Pourtant, les guidelines ont peu cité les différents traitements de cette classe thérapeutique, en dehors des recommandations de précaution concernant le risque addictif et de majoration de l'impulsivité des benzodiazépines.

Il existe plusieurs classes de traitements anxiolytiques et/ou hypnotiques (98,99):

- Les antihistaminiques ont une action hypnotique et anxiolytique en bloquant les récepteurs H1. Ils ont également un effet antiallergique et antiémétique. L'hydroxyzine est indiquée dans l'anxiété aiguë alors que l'alimémazine est prescrite à visée sédatif. Ils présentent l'intérêt de ne pas induire de dépendance. Cependant il peut exister un phénomène d'habituation concernant l'effet sédatif.

- Les benzodiazépines agissent en se fixant aux récepteurs des benzodiazépines au niveau des récepteurs GABA-A afin d'augmenter l'action inhibitrice neuronale des neurotransmetteurs GABA, permettant un effet anxiolytique, sédatif, anticonvulsivant, myorelaxant mais aussi amnésiant. Compte-tenu du risque d'accoutumance et de dépendance, ce traitement est indiqué

dans l'anxiété de courte durée (inférieure à 3 mois), particulièrement lors d'une exposition à un évènement stressant, avec l'avantage d'avoir une action rapide.

- Le zopiclone et le zolpidem appartiennent à la classe des hypnotiques non benzodiazépiniques. Ils se fixent aux récepteurs des benzodiazépines par un site de fixation proche de celui des benzodiazépines, avec une action rapide et de courte durée. La durée de prescription recommandée est inférieure à 4 semaines compte-tenu du risque de dépendance et d'accoutumance.

- La cyamémazine et la loxapine, des traitements antipsychotiques de première génération, sont également fréquemment prescrits chez les patients anxieux compte-tenu de leur effet anxiolytique et sédatif, sans effet de dépendance. Ils agissent en bloquant les récepteurs dopaminergiques D2, les récepteurs sérotoninergiques 2A, les récepteurs histaminiques H1 et les récepteurs muscariniques.

- Les anxiolytiques sérotoninergiques, comme la buspirone, constituent une spécialité un peu à part par leur délai d'action anxiolytique qui est comparable à celui des traitements antidépresseurs. Ils agissent comme agonistes partiels des récepteurs 5-HT1A. La buspirone est peu prescrite en France et n'est pas citée dans les guidelines sur le trouble borderline. Elle présente pourtant l'avantage de ne pas être contre-indiquée avec l'alcool, et de ne pas être responsable de syndrome de dépendance. Elle est donc indiquée dans les contextes d'anxiété chronique, comme en cas de trouble anxieux généralisé (99).

Les benzodiazépines, évoquées comme traitement anxiolytique dans tous les guidelines étudiées précédemment, ne constituent donc pas la seule classe à envisager lors des accès anxieux aigus du trouble borderline. Les antihistaminiques H1 constituent une alternative intéressante compte-tenu de leur action ciblée sans effet de dépendance. Enfin, en cas de comorbidité anxieuse chronique (très fréquente dans le trouble borderline), la buspirone pourrait présenter un intérêt, mais cette molécule n'a pas encore été étudiée dans la population borderline.

## 2. Tolérance des traitements psychotropes

Il est difficile d'évaluer dans les études l'acceptabilité et la tolérabilité des traitements pharmacologiques dans le trouble borderline. Le taux d'attrition est élevé dans beaucoup d'études, mais généralement sans différence significative entre les groupes traités et les groupes placebo (28). Les taux d'attrition sont donc certainement en lien avec d'autres facteurs, comprenant possiblement la symptomatologie du trouble borderline.

### a) Toxicité médicamenteuse et effets indésirables graves

La sûreté du médicament doit être un critère primordial dans la décision thérapeutique compte-tenu de l'impulsivité notable du trouble borderline, en particulier lorsqu'il existe un risque ou des antécédents suicidaires (24). La prescription de traitements potentiellement dangereux en cas d'intoxication médicamenteuse volontaire doit donc être réfléchie en prenant compte de la dangerosité du patient et de la létalité du médicament envisagé.

- Traitements thymorégulateurs :

Nous allons passer en revue les traitements thymorégulateurs cités dans les recommandations internationales :

#### ◆ Le lithium

Parmi les traitements thymorégulateurs, le lithium nécessite une vigilance particulière, du fait d'un index thérapeutique faible, par surveillance des taux plasmatiques. Un surdosage peut être responsable d'effets indésirables dangereux comme une atteinte rénale (néphrite interstitielle), une atteinte cardiaque (arythmie, bradycardie, hypotension), et plus rarement de convulsions, de coma voire de décès (98).

En plus des risques de surdosage, le lithium peut être responsable, même en zone cible thérapeutique, de diabète insipide néphrogénique, d'une réduction progressive de la fonction

rénale, et d'hypothyroïdie. Il est également contre-indiqué chez les sujets atteints de pathologie cardiaque sévère, de troubles du rythme cardiaque ou de maladie rénale sévère (98).

L'éducation thérapeutique du patient est donc nécessaire afin que celui-ci soit capable d'identifier les signes de surdosages (tremblements, ataxie, diarrhées, vomissements, sédation), de savoir identifier les signes de déshydratation, et de suivre une alimentation adaptée avec la contre-indication à un régime hyposodé. Enfin, certaines associations thérapeutiques sont à éviter, en particulier les anti-inflammatoires non stéroïdiens, les diurétiques et les inhibiteurs de l'enzyme de conversion car sont susceptibles d'augmenter la lithiémie (98).

La surveillance biologique du lithium est détaillée dans le tableau 5.

- ◆ Le valproate de sodium

Le valproate, bien que présentant un index thérapeutique plus large, peut néanmoins générer des risques graves pour la santé en cas de surdosage, notamment hépatiques et pancréatiques susceptibles d'entraîner un coma voire un arrêt cardiaque, même s'ils sont rares.

Même en dehors d'un contexte de surdosage, il est nécessaire d'être particulièrement vigilant concernant les effets hépatotoxiques et le risque de pancréatites, qui peuvent dans les deux cas mettre en jeu le pronostic vital. La surveillance biologique, et notamment hépatique est donc indispensable, et détaillée dans le tableau 5 (98).

- ◆ La lamotrigine

La lamotrigine est également un traitement potentiellement dangereux puisqu'il peut être responsable, en dehors de tout contexte de surdosage, de l'apparition d'un syndrome de Stevens-Johnson et de Lyell (ou nécrolyse épidermique toxique), c'est-à-dire un phénomène immuno-allergique grave responsable d'une destruction brutale de la couche superficielle de l'épiderme et des muqueuses. Il est donc nécessaire de réaliser une titration progressive de la lamotrigine avec surveillance clinique cutanée lors de l'introduction du traitement (98).

Par ailleurs, l'arrêt brutal du traitement peut être responsable de la survenue de crises convulsives (98).

Enfin, le surdosage peut être responsable d'une évolution fatale (convulsions, coma, ralentissement de la conduction intraventriculaire) (98).

La surveillance biologique n'est pas recommandée.

- ◆ Le topiramate

Le topiramate peut engendrer une acidose métabolique et être à l'origine d'une lithiase rénale (98).

En cas de surdosage, il peut causer des crises convulsives, ou encore une acidose métabolique. Il n'existe en revanche pas de décès rapportés dans un contexte de monothérapie (98).

La surveillance biologique est décrite dans le tableau 5.

Enfin, les traitements thymorégulateurs sont dans leur majorité à risque d'effets tératogènes, en particulier le valproate, strictement contre-indiqué en cas d'absence de contraception chez une femme en âge de procréer. Seule la lamotrigine présente un risque de malformation fœtale moindre (98).

➤ Tableau 5 : Surveillance des effets indésirables graves et des risques de surdosage des traitements thymorégulateurs (98,110) :

Traitement	Surveillance clinique	Surveillance biologique
Lithium	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Examen cardiaque (+électrocardiogramme avant l'initiation du traitement)</li> <li>-Examen thyroïdien</li> <li>-Surveillance pondérale</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Examen préthérapeutique :               <ul style="list-style-type: none"> <li>→ Créatinine et clairance de la créatinine, ionogramme, protéinurie des 24h</li> <li>→ TSH, T4</li> <li>→ Glycémie à jeun</li> <li>→ <math>\beta</math>-HCG (si femme en âge de procréer)</li> </ul> </li> <li>-Créatinine, ionogramme, glycémie à jeun, protéinurie et TSH 1 à 2 fois/an</li> <li>-lithiémie hebdomadaires le 1<sup>er</sup> mois, puis mensuelles le 1<sup>er</sup> trimestre, puis tous les 2 mois.</li> </ul>
Valproate	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Surveillance pondérale, maintien des règles hygiéno-diététiques</li> <li>-Troubles digestifs, douleurs abdominales</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Examen préthérapeutique :               <ul style="list-style-type: none"> <li>→ bilan hépatique</li> <li>→ bilan de coagulation</li> <li>→ numération formule sanguine (NFS)</li> <li>→ <math>\beta</math>-HCG (si femme en âge de procréer mais normalement contre-indiqué)</li> </ul> </li> <li>-Bilan hépatique à un mois de l'instauration puis tous les 6 mois</li> <li>- NFS à 15 jours de l'instauration</li> <li>- <math>\beta</math>-HCG (si femme en âge de procréer)</li> </ul>
Lamotrigine	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Cutanée : Apparition d'un rash cutané (surtout lors de l'introduction)</li> </ul>	Non exigée
Topiramate	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Douleurs en fosse lombaire / lithiase urinaire</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Dosage de référence puis régulier des bicarbonates sériques (risque d'acidose métabolique)</li> </ul>

- Traitements antipsychotiques :

L'utilisation de traitements antipsychotiques comporte également des risques d'effets indésirables sévères. La complication rare mais potentiellement létale, commune à tous les traitements ayant une action bloquante sur les récepteurs dopaminergiques est le syndrome malin des neuroleptiques. Néanmoins, ce risque est nettement diminué avec l'utilisation des antipsychotiques de seconde génération. De plus, ces traitements nécessitent une prudence concernant le risque de complications cardio-vasculaires de deux types : les troubles de conduction du fait de l'allongement de l'intervalle QT, et des coronaropathies et pathologies ischémiques du fait des troubles métaboliques dans le cadre d'utilisation à long terme (en particulier pour l'olanzapine, la quétiapine et les antipsychotiques de première génération) (98).

La surveillance clinique et biologique de ce type de traitement est nécessaire afin de prévenir les complications les plus fréquentes. Ainsi, il est recommandé de mesurer le poids, le périmètre ombilical et la pression artérielle avant l'instauration du traitement puis de façon régulière. Sur le plan biologique, une glycémie à jeun et une exploration des anomalies lipidiques doivent également être réalisées en préthérapeutique (T0) puis de façon régulière tout le long de la prescription (tableau 6). L'entretien au cours duquel le traitement est instauré doit également rechercher les facteurs de risques cardiovasculaires du patient, ses antécédents médicaux, et une éducation thérapeutique sur les règles hygiéno-diététiques à maintenir (111).

- Tableau 6 : Surveillance clinique et biologique des traitements antipsychotiques (111) :

<b>Surveillance clinique</b>	
Poids et IMC	-T0 -puis de façon mensuelle le premier trimestre -puis de façon trimestrielle au long cours
Périmètre ombilical	-T0
Pression artérielle	-T0 -puis à la fin du 1 <sup>er</sup> trimestre -puis de façon annuelle au long cours
<b>Surveillance biologique</b>	
Glycémie à jeun	-T0 -puis à la fin du 1 <sup>er</sup> trimestre -puis de façon annuelle au long cours
Exploration des anomalies lipidiques	-T0 -puis à la fin du 1 <sup>er</sup> trimestre -puis au minimum tous les 5 ans

- Les traitements antidépresseurs :

Les antidépresseurs ont un profil de dangerosité moindre par rapport aux traitements précédents.

Néanmoins les traitements tricycliques présentent une toxicité plus importante que les ISRS en cas de surdosage (28), du fait de leurs effets anticholinergiques (risque de glaucome à angle fermé, rétention aiguë d'urine, confusion, en particulier chez le sujet âgé), cardiaques (allongement du QT, troubles du rythme cardiaque), et de crise comitiale (rare) (98). Il existe, dans une moindre mesure des risques de complication grave en cas de surdosage aux ISRS ou IRSNa, à type de trouble du rythme cardiaque ou de détresse respiratoire (98).

Les antidépresseurs atypiques peuvent nécessiter une surveillance de la fonction hépatique chez les patients susceptibles de présenter une hépatopathie.

Sur le plan psychiatrique, l'instauration d'un traitement antidépresseur peut présenter un risque d'activation d'idées ou de comportement suicidaire, en particulier chez les plus jeunes (moins de 24 ans) par mécanisme de levée d'inhibition (28,98). La prudence doit donc être particulière chez les sujets borderline, du fait de leur impulsivité associée.

- Les anxiolytiques :

La dangerosité des anxiolytiques est en grande partie liée au risque de surdosage, notamment en cas d'intoxication volontaire. Les benzodiazépines et apparentés peuvent être responsables d'un coma et d'une détresse respiratoire (avec risque de décès) en cas d'ingestion massive. Leur effet désinhibiteur peut également présenter un risque, en particulier en cas d'impulsivité associée, de passage à l'acte auto-agressif. En cas de pathologie hépatique, les benzodiazépines de métabolisme hépatique sont également à utiliser avec une grande prudence du fait du risque cytolytique, l'oxazépam doit être privilégiée dans cette situation compte-tenu de sa demi-vie courte et de ses métabolites inactifs. Enfin, en cas de sevrage brutal, il existe un risque de crise convulsive, et de syndrome confusionnel chez le sujet âgé (98).

Le surdosage en traitements antihistaminiques peut également être responsable d'une détresse respiratoire, d'un coma, voire d'un décès. Il existe aussi un risque de trouble du rythme cardiaque, de façon dose-dépendante, chez les patients présentant un allongement de l'intervalle QT (98,112).

## b) Effets indésirables fréquents, retentissement fonctionnel et qualité de vie du patient

Plusieurs essais cliniques ont mis en évidence des effets indésirables notables rapportés par les patients, et responsables de sorties prématurées d'études (par rapport aux groupes placebo), concernant les traitements thymorégulateurs et en particulier le divalproate de sodium (28).

En effet, en plus des leurs effets indésirable graves potentiels, les traitements psychotropes peuvent être à l'origine de nombreux effets indésirables bénins mais responsable d'un retentissement fonctionnel non négligeable pour le patient.

- ♦ Le lithium :

Les effets indésirables imputables au lithium surviennent de façon dose-dépendante. Ainsi, à dose thérapeutique, ce traitement peut être responsable d'effets indésirables bénins à type de retentissement fonctionnel digestif (nausées, diarrhées), neurologique (ataxie, dysarthrie, tremblements), urinaire (polyuropolydipsie), et esthétique (alopécie, prise de poids ou encore sédation) (98).

- ♦ Les traitements antiépileptiques :

La tolérance des traitements antiépileptiques est variable selon la molécule choisie.

Le valproate de sodium présente un retentissement fonctionnel notable avec une sédation importante, une prise de poids et des signes neurologiques et gastro-intestinaux fréquents. On observe plus rarement une alopécie (98).

Le topiramate est également souvent responsable d'une sédation. En revanche, les signes gastro-intestinaux sont plus rares. A l'inverse d'un grand nombre de traitements psychotropes, il est possible d'observer une perte de poids (98).

Enfin, la lamotrigine présente un profil très intéressant puisque la tolérance est très bonne, hormis la possibilité de rash cutanés bénins assez fréquents (dans 10 % des cas) (98).

- ♦ Les traitements antipsychotiques :

Les antipsychotiques utilisés dans les troubles borderline possèdent eux aussi des profils de tolérance variables, avec d'une façon générale un retentissement fonctionnel très invalidant pour les antipsychotiques de première génération, comme l'halopéridol (syndrome extrapyramidal et troubles métaboliques majeurs), et moins intenses pour ceux de deuxième génération, comme l'aripiprazole, la quétiapine, et l'olanzapine (28).

Pour cette deuxième catégorie, il est néanmoins fréquent de retrouver une sédation et une prise de poids, en particulier pour la quétiapine et l'olanzapine (31,98). Les études réalisées sur les populations borderline ont en effet confirmé une prise de poids significative lors de la prescription d'olanzapine (27,28). L'aripiprazole présente un retentissement fonctionnel moindre puisqu'il est moins sédatif et la prise de poids est moins fréquente. Cependant, il peut être responsable d'akathisie, parfois vécue de manière particulièrement invalidante pour les patients (98).

- ♦ Les traitements antidépresseurs :

L'APA a valorisé la prescription des antidépresseurs en première ligne, qu'il s'agisse d'ISRS ou IRSNa, dans la dysrégulation affective du trouble borderline. L'intérêt porté à cette classe thérapeutique est le peu d'effets indésirables induits, avec en conséquence peu d'impact sur la qualité de vie des patients (24). On retrouve néanmoins des troubles fréquents de la libido et de l'érection. De façon moins fréquente, on peut observer des effets neurologiques à type de tremblements, céphalées ou vertiges et des effets gastro-intestinaux comme une diminution de l'appétit, des nausées, diarrhées ou encore une constipation (98). Enfin, du fait de leur profil anti-histaminique, les antidépresseurs atypiques peuvent être responsables d'une prise de poids (98).

### c) Troubles cognitifs induits par les psychotropes

Les patients traités par des psychotropes rapportent fréquemment une sédation et un ralentissement psychique invalidants. Ces traitements pourraient également avoir des conséquences sur les performances et les apprentissages des patients. Il existe quelques données sur les troubles cognitifs induits par les psychotropes :

- Le lithium :

Il a été rapporté par de nombreux sujets traités par lithium un sentiment subjectif de ralentissement cognitif général (113). Néanmoins, les tests neuropsychologiques utilisés pour évaluer l'impact cognitif de ce traitement rapportent des résultats variables, sans altération cognitive spécifique (31). Une méta-analyse (113) a mis en évidence une légère altération de la mémoire verbale immédiate, de l'apprentissage immédiat et de la créativité ainsi qu'une altération des performances psychomotrices chez les patients atteints de troubles bipolaires traités par lithium. Néanmoins, ces résultats sont critiqués par certains auteurs estimant que les altérations cognitives seraient la conséquence de la pathologie et non du traitement (31).

- Les antiépileptiques :

La majorité des études concernant l'impact cognitif des antiépileptiques ont été réalisées sur des sujets atteints d'épilepsie, et les résultats sont difficilement extrapolables étant donnée l'altération des fonctions cognitives dans cette pathologie. Néanmoins il existe également quelques études sur les populations bipolaires et sur des volontaires sains.

Le divalproate de sodium pourrait induire un déficit attentionnel subtil, et une légère diminution du niveau global de performance et de la vitesse de traitement dans la prise de décision, qui ne seraient pas dose-dépendant (31,114). Concernant la lamotrigine, les performances cognitives ne sont en revanche pas altérées selon des études cliniques menées chez des volontaires sains (115). Selon une étude réalisée sur des enfants atteints de trouble bipolaire, la lamotrigine pourrait même améliorer certaines fonctions cognitives comme la mémoire verbale ou les fonctions exécutives (116). Enfin, les études récentes ont montré des effets cognitifs indésirables supérieurs aux autres anti-épileptiques concernant le topiramate, en particulier concernant l'attention, la mémoire et fluence verbale et l'habileté psychomotrice (31,117).

- Les antipsychotiques :

Peu d'études se sont intéressées à la tolérance des traitements antipsychotiques sur le plan cognitif, en dehors de la question de la symptomatologie aiguë dans la schizophrénie et les troubles bipolaires dans lesquelles ces traitements auraient plutôt un effet neuroprotecteur (31).

Il existerait une aggravation modérée des déficits cognitifs, en particulier concernant les fonctions exécutives, la mémoire verbale et l'attention lors de l'utilisation d'antipsychotiques

de seconde génération (118). En revanche les antipsychotiques de première génération induisent des troubles cognitifs plus importants, proches des symptômes déficitaires dus à la schizophrénie (99).

- Les benzodiazépines :

Les benzodiazépines sont responsables de troubles mnésiques potentiellement invalidants. Ces troubles concernent principalement la mémoire à court terme, la mémoire de rappel, les performances verbales et un ralentissement dans l'apprentissage de nouvelles informations (119). L'existence d'un possible déclin cognitif à type de démence lié à l'utilisation de benzodiazépines à long terme est encore débattu (119).

### 3. Mise en relation avec les recommandations thérapeutiques actuelles

#### a) Validité des études dans la population borderline

Réaliser une étude clinique sur la pathologie borderline comporte de nombreuses difficultés qui peuvent expliquer la certaine confusion qui règne en termes de prise en charge des troubles. En effet, la symptomatologie caractéristique du trouble borderline, marquée par une impulsivité, des angoisses envahissantes, un fonctionnement en clivage, des préoccupations abandonniques responsables de ruptures répétées ou encore un hyperinvestissement relationnel peut expliquer les difficultés conceptionnelles et organisationnelles des études cliniques sur ces populations. Dans les études actuelles, les échantillons sont souvent de petites tailles, avec un taux d'attrition élevé et la variabilité de la symptomatologie borderline souvent accompagnée de comorbidités psychiatriques peut rendre difficile la validité des études sur des populations borderline plus larges (28). De plus, les échecs thérapeutiques dans le trouble borderline, statistiquement plus fréquents, pourraient être expliqués par une observance moindre (28) ; il est donc difficile de conclure sur l'intérêt ou non de traitements pharmacologiques. Enfin, les études sont dans la

majorité du temps de courte durée (quelques semaines), l'efficacité d'un traitement à long terme a donc été très peu évaluée.

## b) Quel(s) symptôme(s) faut-il traiter dans le trouble borderline ?

L'impulsivité connaît actuellement un intérêt particulier de la part des chercheurs spécialistes du trouble borderline, dont certains la place au cœur de la symptomatologie. En plus de constituer un critère propre, ce symptôme pourrait jouer un rôle significatif dans plusieurs autres critères diagnostiques comme les colères intenses ou inappropriées, la répétition de comportements suicidaires ou encore les relations interpersonnelles instables. Elle est donc au centre des recherches actuelles en termes d'origine neurobiologique mais aussi comme cible thérapeutique.

Néanmoins, le trouble borderline tel qu'il est défini dans le DSM-5 constitue en réalité un diagnostic hétérogène selon les critères choisis. En effet, des patients peuvent exprimer un trouble borderline dans une dimension relationnelle au premier plan (efforts pour éviter les abandons, relations interpersonnelles instables), d'autres avec une dimension dépressive, ou encore impulsive prépondérante. Il est donc probable que rechercher un traitement pharmacologique unique adapté à tous les patients atteints serait un non-sens.

Les autorités suisses, australiennes et anglaises ont d'ailleurs élaboré leurs recommandations selon une grande liste de symptômes, proposant de faire un choix thérapeutique qui serait donc au cas par cas, selon la problématique principale du patient. La prise en charge optimale du patient pourrait donc consister en une mise à distance de l'approche catégorielle classique du DSM-5 pour s'orienter vers une approche dimensionnelle dans laquelle chacun des symptômes caractérisant le trouble seraient évalués selon leur sévérité et leur impact fonctionnel.

### c) La psychothérapie : traitement de choix du trouble borderline

Les recommandations sont unanimes dans le domaine de la prise en charge du trouble borderline : la psychothérapie constitue le traitement de choix, comme, par définition, pour tout troubles de personnalité.

Néanmoins, plusieurs limites peuvent être interrogées. D'abord, la gravité de l'expression symptomatique des troubles, l'altération de la qualité de vie dans la majorité des cas, parfois responsable d'un réel handicap, questionne encore aujourd'hui l'appartenance du trouble borderline à la catégorie des troubles de la personnalité. Le DSM-5 tend actuellement à un changement de vision global de cette catégorie. Auparavant condamnés à l'axe II, pour lesquels les traitements, même psychothérapeutiques, étaient jugés peu efficace, les troubles de la personnalité font aujourd'hui partie du DSM au même titre que les autres pathologies mentales, avec à terme, l'objectif de tendre vers une approche plus dimensionnelle dans les soins proposés.

Ensuite, l'accès aux psychothérapies en France est limité, par la disponibilité des psychologues en secteur public et par les contraintes financières en secteur privé. De plus, les psychothérapies recommandées sont spécifiques : elles doivent être structurées et selon un abord validé comme la thérapie comportementale dialectique, peu accessible en France. En revanche, les psychothérapies non structurées n'ont pas fait preuve d'efficacité pour la prise en charge du trouble borderline. L'intérêt d'un traitement médicamenteux, en l'absence de psychothérapie structurée accessible reste aujourd'hui peu clair.

Enfin, l'investissement psychothérapeutique peut être difficile pour ce type de patients, dont les relations interpersonnelles sont souvent instables, et les mouvements affectifs et l'impulsivité responsables de ruptures relationnelles. On peut donc s'interroger sur l'intérêt d'un traitement médicamenteux, afin de stabiliser dans un premier temps la symptomatologie afin d'investir une psychothérapie et d'en favoriser la continuité.

#### d) Mise en perspective des traitements médicamenteux

Malgré les recommandations actuelles, des études de suivi ont mis en évidence des prescriptions de psychotropes chez 29 à 67% de patients souffrant de trouble borderline (28). Une étude de cohorte américaine avec un suivi de six ans, avec une population de 264 patients borderline a mis en évidence une utilisation de deux psychotropes ou plus simultanément chez 50% des patients, trois psychotropes ou plus chez 36% des patients, quatre psychotropes ou plus chez 19% des patients et même cinq psychotropes ou plus chez 11% des patients (120). Même si un traitement médicamenteux peut être envisagé pour cibler un symptôme particulièrement invalidant, une polythérapie est à éviter voire à proscrire. La balance bénéfice-risque doit être prise en compte de façon systématique lors d'une prescription thérapeutique. Or, les prescriptions cumulées de psychotropes peuvent être responsables d'effets secondaires graves, sur le plan métabolique par exemple, ainsi que des effets indésirables au quotidien dont l'impact sur la qualité de vie est difficilement objectivable (sédation, troubles cognitifs par exemple). Le risque de létalité en cas d'intoxication médicamenteuse volontaire peut être également majoré. De plus, les effets bénéfiques de telles prescriptions n'ont pas été démontrés, tant sur le plan clinique que sur le plan neurobiologique, et plus le nombre de principes actifs augmente, plus les interactions pharmacologiques deviennent ininterprétables.

Les recommandations anglaises, suisses et australiennes ont étudiés une grande partie des traitements psychotropes existants. Néanmoins, la clozapine n'a pas été envisagé comme moyen thérapeutique. Seul l'APA évoque la clozapine, malgré le manque d'études, en cas d'impulsivité réfractaire aux autres traitements (y compris les antipsychotiques atypiques) (24). On peut formuler l'hypothèse que l'absence d'utilisation de cette molécule est en lien avec le cadre de prescription restreint à la schizophrénie résistante, ainsi que la nécessaire surveillance du risque d'agranulocytose, étroite et prolongée. Les patients atteints de trouble borderline, montrant souvent une discontinuité concernant le suivi psychiatrique pourraient être en difficulté avec cette obligation de régularité. Néanmoins, cela pourrait également être un facteur d'engagement thérapeutique. Il existe quelques publications, en majorité des case reports, sur l'utilisation de la clozapine dans cette indication. Une étude, non contrôlée, sur une population de vingt femmes atteintes de trouble borderline et traitées par clozapine, concluait à un intérêt de ce traitement en cas d'impulsivité majeure réfractaire aux traitements antipsychotiques atypiques. Cependant, les effets indésirables ont été jugés comme très invalidants par les patientes (hypersalivation, prise de poids, sédation) (121).

Les traitements pharmacologiques doivent en permanence être réévalués, en prenant en considération la balance bénéfico-risque et en privilégiant une durée limitée. L'impulsivité tend à diminuer avec l'âge dans le trouble borderline, probablement du fait d'adaptation neurofonctionnelle (43). Le traitement médicamenteux pourrait donc avoir un intérêt en particulier pendant la période d'acmé de la symptomatologie borderline (environ de 15 à 30 ans), puis être réévalué après une stabilisation affective.

#### 4. Perspectives de recherche

Différents traitements font actuellement l'objet de recherches, afin de cibler certains symptômes du trouble borderline :

- Acides gras oméga 3

Les acides gras oméga 3 sont primordiaux pour la conservation de la structure neuronale et donc pour le fonctionnement du système nerveux central. Une diminution des acides gras oméga 3 a été retrouvée dans les hématies d'individus souffrant de troubles psychiatriques (28). A l'heure actuelle, certaines études ont testé l'utilisation thérapeutique des oméga 3 chez des sujets souffrant de trouble borderline et ont retrouvé un certain effet bénéfique sur l'agressivité, les automutilations et les comportements suicidaires, et les symptômes dépressifs (122,123). Ces résultats doivent néanmoins être confirmés par des études plus puissantes en terme de résultats statistiques (28).

- Naloxone

La naloxone est une molécule antagoniste des récepteurs aux opioïdes. Elle est couramment utilisée pour le traitement des overdoses aux opioïdes, uniquement par voie sous-cutanée, musculaire ou intraveineuse. En bloquant les effets des endorphines et des enképhalines naturelles, la naloxone pourrait diminuer les comportements auto-agressifs et les symptômes dissociatifs (24,28). Il existe une étude contre placebo, avec une très faible puissance statistique

puisque l'échantillon total était constitué de seulement neuf individus diagnostiqués borderline. L'objectif de l'étude était de démontrer une diminution des symptômes dissociatifs aigus sous naloxone, mais les résultats n'étaient pas significatifs (124).

- Ocytocine

L'ocytocine pourrait également être une molécule d'avenir pour le traitement du trouble borderline. Comme développé précédemment, cette hormone pourrait tenir une place dans la régulation du stress dans ce trouble de la personnalité et dans les troubles de l'attachement. Des équipes de chercheurs ont étudié l'influence de l'ocytocine sur les distorsions cognitives dans les interactions sociales chez les patients borderline. L'administration d'ocytocine par voie intranasale pourrait diminuer l'intensité des réactions négatives dans un contexte de stress ou de menaces sociales. En effet, une étude a obtenu des résultats positifs en observant l'activation de l'amygdale en IRMf, et une autre en double aveugle contre placebo a observé une diminution du taux de cortisol plasmatique, face à ce type de stress (33).

PARTIE 2 :

MISE EN RELATION AVEC TROIS CAS CLINIQUES ;  
QUELLE PLACE POUR LES TECHNIQUES DE  
NEUROSTIMULATION ?

---

# I. Données actuelles concernant les techniques de neurostimulation

Dans cette partie, et en guise de prérequis pour l'étude des trois cas cliniques à venir, nous décrirons trois techniques de neurostimulation : la rTMS, la tDCS et l'ECT.

## 1. La stimulation magnétique transcrânienne répétitive (rTMS)

La stimulation magnétique transcrânienne (ou TMS) est un outil utilisé depuis les années 1980 à des fins thérapeutiques et diagnostiques (125).

Nous verrons dans un premier temps les principes de la TMS et de la rTMS, puis leurs indications en neurologie et plus particulièrement en psychiatrie. Enfin, nous détaillerons les effets indésirables et les contre-indications.

### a) Principes de la rTMS

La TMS consiste en l'application de variations rapides de flux magnétique grâce à une bobine posée sur le crâne, afin d'induire un flux magnétique dans les structures corticales sous-jacentes. Elle permet ainsi la formation d'un courant électrique modifiant l'activité neuronale dans une zone cérébrale ciblée. L'objectif est l'obtention d'une dépolarisation neuronale se propageant de proche en proche le long des neurones (formation d'un potentiel d'action) en passant par les synapses. Les stimulations à basse fréquence (inférieures à 1 Hz) sont inhibitrices et les stimulations à haute fréquence (supérieures à 5 Hz) sont excitatrices pour l'activité neuronale (125).

La forme répétitive (rTMS) consiste à émettre plusieurs séries d'impulsions pendant un temps donné afin de modifier de façon durable l'activité de la région stimulée, par modulation de la neuroplasticité.

## b) Indications et niveaux de preuve

- Utilisation comme outil diagnostique

La TMS est utilisée en neurologie comme outil diagnostique grâce à l'enregistrement de potentiels évoqués moteurs produits par l'activité électrique musculaire générée par la dépolarisation neuronale. Ainsi, les résultats permettent de mettre en évidence des lésions corticales potentielles, dans le cas d'accident vasculaire cérébral, ou de sclérose en plaque (125).

- Utilisation thérapeutique et niveaux de preuves

Sur le plan thérapeutique, la TMS est utilisée sous sa forme répétitive.

La rTMS a un niveau de preuve suffisant en neurologie pour le traitement des douleurs neuropathiques centrales ou périphériques (recommandation grade A – efficacité établie). Elle pourrait également avoir un effet analgésiant dans le syndrome polyalgique idiopathique diffus (grade C – faible niveau de preuve) et améliorer l'épilepsie (grade C).

En psychiatrie, l'utilisation la plus généralisée concerne le traitement des épisodes dépressifs majeurs pharmacorésistants, d'intensité légère ou modérée (grade A) et des hallucinations auditives (grade C) (125).

- Utilisation dans les états dépressifs majeurs

L'utilisation de la rTMS chez les patients présentant un syndrome dépressif repose sur des données scientifiques obtenues par le biais d'études de neuroimagerie. En effet, chez les patients dépressifs, l'imagerie cérébrale fonctionnelle a montré une diminution du flux sanguin cérébral et un hypométabolisme (diminution des consommations de glucose et d'oxygène) dans les régions préfrontales gauches, associé à un hypermétabolisme dans les régions préfrontales droites. Cette asymétrie interhémisphérique a été confirmée par plusieurs études électroencéphalographiques. Ces observations ont permis une meilleure compréhension des bénéfices attendus de la neurostimulation afin de réguler le système d'activation cérébrale (125).

Concernant les épisodes dépressifs, la rTMS montre une meilleure efficacité en période aiguë (épisode dépressif inférieur à 1 an), et chez des individus relativement jeunes (moins de 65 ans). Le taux d'échec est moindre en cas de niveau de résistance au traitement antérieur limité ou en

cas de réponse thérapeutique partielle (125). Le taux de réponse en cas de dépression est significatif lorsque la cure comprend un nombre minimum de 10 sessions, avec plus de 1000 à 1200 impulsions par session (125).

Deux protocoles sont validés par les méta-analyses avec un niveau de preuve respectivement de grade A et grade B dans l'indication d'état dépressif caractérisé. Le premier consiste en l'application d'une stimulation haute fréquence (10 Hz, excitatrice) au niveau du cortex pré-frontal dorsolatéral (CPFDL) gauche, le second la stimulation basse fréquence (1 Hz, inhibitrice) du CPFDL droit, structure choisie car facilement accessible, et connectée au système limbique impliqué dans la régulation de l'humeur (striatum, thalamus et cortex cingulaire antérieur). D'autres protocoles ont été évalués comme la réalisation de rTMS bilatérale correspondant à la combinaison des deux protocoles sus-cités. Néanmoins les résultats de cette dernière sont plus contradictoires selon une méta-analyse de 2013 (126).

La rTMS est actuellement indiquée chez les individus souffrant de troubles unipolaires légers à modérés. Néanmoins, la technique a aussi montré une efficacité sur les épisodes sévères. En revanche, en cas de dépression sévère avec symptômes psychotiques, l'électroconvulsivothérapie (ECT) doit être la technique de neurostimulation à utiliser en première ligne (125).

- Utilisation dans les autres troubles psychiatriques

Dans la schizophrénie, les études de neuroimagerie ont montré une hyperactivation des zones cérébrales impliquées dans la perception de la parole (cortex auditif primaire et zones de langage associative dans l'hémisphère gauche) lorsque le patient souffre d'hallucinations auditives. La rTMS, par le biais d'une stimulation basse fréquence au niveau de la jonction temporo-pariétale gauche a montré une efficacité dans la diminution de l'excitabilité neuronale, permettant une diminution des symptômes hallucinatoires (125,127,128).

La neurostimulation constitue un traitement complémentaire des hallucinations auditives persistantes dans la schizophrénie, en association à une pharmacothérapie, et a été validé uniquement pour les patients droitiers pour le moment. Enfin, la rTMS pourrait également améliorer les symptômes négatifs dans la schizophrénie (125).

Des études supplémentaires sont nécessaires pour évaluer l'efficacité de la rTMS sur les troubles bipolaires, les troubles obsessionnels-compulsifs et les troubles anxieux (125).

La rTMS pourrait également permettre une amélioration des symptômes dans les pathologies addictives, le CPFDL jouant un rôle majeur dans les mécanismes de contrôle inhibiteur et dans le circuit de la récompense, altérés dans ces troubles. On retrouve une recommandation de grade C pour le traitement de l'addiction au tabac. Concernant les autres addictions, le niveau de preuve des études n'est pas suffisant pour conclure à des recommandations (125).

Il existe de rares études concernant l'utilisation de la rTMS dans le trouble borderline.

Une première étude pilote, cas-contrôle de faible effectif (8 sujets borderline, 9 sujets sains) (129), publiée en 2016, a évalué l'implication potentielle des connexions cérébello-thalamo-corticales dans les réactions impulsives des individus borderline. L'objectif était de comparer l'impulsivité des sujets borderline par rapport aux sujets contrôles avant et après une séance de stimulation au niveau du cervelet latéral gauche (durée : 10 min ; fréquence : 1 Hz). Cette étude a mis en évidence une impulsivité supérieure initiale des sujets borderline, qui a diminué pour se rapprocher des performances des sujets sains après la séance de neurostimulation.

Une seconde étude pilote, randomisée et contrôlée publiée en 2014 (130), a comparé les effets de 10 sessions de rTMS haute fréquence au niveau du CPFDL droit (5 patients) contre placebo (4 patients). Les résultats mettent en évidence une amélioration non significative de l'instabilité affective.

Enfin, une étude récente dont les résultats préliminaires ont été publiés en 2018 (131), a divisé de façon randomisée 29 patients diagnostiqués borderline en 2 groupes : le premier recevait 15 sessions de stimulations au niveau du CPFDL gauche (5 Hz), et le second au niveau du CPFDL droit (1 Hz). L'étude a mis en évidence une amélioration globale de la symptomatologie borderline (impulsivité, labilité émotionnelle, colère et préoccupations abandonniques) quelque soit le protocole utilisé.

### c) Effets secondaires et contre-indications

Le risque d'effets secondaires de la rTMS est faible. Le risque le plus grave mais très rare rapporté est la survenue de crise d'épilepsie, mais elle pourrait être consécutive à un mauvais calibrage de l'appareil (125). De façon nettement plus fréquente, on retrouve des céphalées ou une asthénie après les séances (132,133).

La rTMS est à utiliser avec précaution chez les patients bipolaires, compte-tenu du risque d'induction de manie ou d'hypomanie (132,133). Un traitement thymorégulateur associé peut avoir un effet protecteur pendant la période de neurostimulation.

Le port d'implants métalliques susceptibles d'interférer avec le champ magnétique, comme les pacemakers et les clips vasculaires, et les antécédents neurologiques récents graves, comme un épisode d'hypertension intracrânienne ou de la neurochirurgie, constituent des contre-indications absolues à la rTMS. La grossesse, par principe de précaution, est également un facteur de contre-indication (134).

## 2. Stimulation transcrânienne à courant continu direct (tDCS)

Nous allons développer les principes de la tDCS, et les troubles de la tolérance éventuelles. Enfin, nous détaillerons les connaissances actuelles en matière de tDCS en psychiatrie d'une façon générale, puis concernant le trouble borderline.

### a) Principes de la tDCS

La tDCS est une technique de neurostimulation en courant électrique continu ou en courant alternatif bipolaire par le biais d'électrodes de stimulation posées au contact de la peau, induisant un champ électrique ciblé au niveau cortical. L'intensité électrique est trop faible pour induire un potentiel d'action dans un neurone au repos. L'objectif est de modifier l'excitabilité corticale en jouant sur les cadences de déclenchement spontanées des potentiels d'actions, et de

favoriser les processus de plasticité neuronale, afin d'induire à terme des modifications moléculaires et structurelles. Une anode, facilitatrice, est placée sur le site de stimulation corticale souhaité et une cathode, inhibitrice, est placée sur le cuir chevelu, à l'opposé de l'électrode cible (135).

En pratique clinique, le courant moyen utilisé varie de 1 à 2 mA, permettant un champ électrique de 0,4 à 0,8 V/m au niveau cortical, sur une durée moyenne de 10 à 30 min (soit un champ électrique environ 1000 fois inférieur à celui induit par l'ECT) (135).

## b) Indications

- Etat de la recherche en psychiatrie

Les utilisations de la tDCS à visée thérapeutique concernent actuellement en majorité les épisodes dépressifs majeurs, les douleurs chroniques et les accidents vasculaires cérébraux. La neurostimulation permettrait également une amélioration des fonctions cognitives tel que l'attention, la mémoire, l'apprentissage et les performances visuomotrices (135).

Les recommandations actuelles sur l'utilisation thérapeutique de la tDCS dans la dépression indiquent une intensité de stimulation de 2mA, sur une durée de 20 minutes avec un nombre total de 10 à 15 séances pour une utilisation sûre (136). La localisation des électrodes ayant montré une efficacité est au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral, avec l'anode active à gauche. Le placement de l'électrode cathodique au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral droit, en suproorbitaire est encore débattu (136).

Des études concernant l'utilisation de la tDCS dans les troubles psychiatriques chroniques à des fins de remédiation cognitive ont également montré une amélioration des fonctions cognitives et motrices après des séances de stimulation selon la zone cérébrale visée (135):

- Cortex préfrontal dorsolatéral : meilleure attention et planification et diminution de l'impulsivité et des prises de risques.
- Cortex frontal inférieur : amélioration de l'attention et diminution des comportements de tromperie.
- Cortex pariétal postérieur : amélioration de l'attention.
- Cortex moteur M1 : amélioration du temps de réaction et de l'apprentissage moteur.
- Jonction temporopariétale : amélioration de la mémoire de travail.

- Données actuelles sur la tDCS dans le trouble borderline

Il existe une étude très récente sur l'utilisation de la tDCS dans les troubles borderline (137). Il s'agit d'une étude cas-contrôle en double aveugle (50 patients borderline ; 50 sujets sains). Le protocole consistait en une stimulation anodale du CPFDL droit (1 mA), afin d'évaluer l'effet de la tDCS sur l'altération du contrôle cognitif des informations négatives. Cependant l'étude n'a pas montré d'effet bénéfique de la tDCS sur les sujets borderline.

Malgré ces premiers résultats, la tDCS reste un possible traitement d'avenir sur le trouble borderline compte-tenu de son effet potentiellement bénéfique sur l'impulsivité lorsqu'elle cible le CPFDL. Une étude dont les résultats n'ont pas encore été publiés, randomisée contrôlée versus placebo, tente de mettre en évidence cet effet sur un échantillon de 50 sujets borderline (138).

### c) Contre-indications relatives et effets secondaires

- Effets indésirables

La tDCS est une technique sûre, dont les effets secondaires graves sont rares. Des effets secondaires d'intensité légère sont fréquemment observés, à type de phosphènes, de légers picotements, ou d'érythème cutané lié à une vasodilatation, au contact de l'électrode de stimulation (135).

Les évènements indésirables de gravité modérée observés sont des brûlures cutanées au contact de l'électrode (principalement en cas de mauvaise utilisation de ces dernières) ou des dermatites de contact d'origine allergique, une fatigue ou des céphalées après la séance (135).

Une intensité de la stimulation inférieure à 4 mA, 60 min par jour permet une utilisation sécuritaire sur le plan de potentielle complication neurologique (135).

- Contre-indications relatives et populations spécifiques

La tDCS doit être utilisée avec précaution chez les patients souffrant de troubles bipolaires, des cas de manie ou d'hypomanie ayant été rapportés dans plusieurs publications. Par précaution, un traitement thymorégulateur peut être instauré de façon concomitante à la période de neuros-

stimulation, en privilégiant le lithium ou un traitement antipsychotique par rapport aux antiépileptiques susceptibles de supprimer ou diminuer les effets de la stimulation anodale. Les benzodiazépines sont autant que possible à éviter car pourraient diminuer l'efficacité dans les troubles dépressifs (135).

Il n'existe pas de risque spécifique d'effet indésirable chez l'enfant et l'adolescent. La tDCS n'est pas contre-indiquée chez la femme enceinte mais si le risque de conséquence pour le fœtus est jugé négligeable, cela n'a pas été confirmé par des études compte-tenu de la dimension éthique (135).

### 3. Electroconvulsivothérapie

L'ECT n'est pas mentionnée dans les guidelines australiennes et anglo-saxonnes concernant le traitement du trouble borderline. En revanche, les guidelines américaines citent cette technique de neurostimulation en cas de dépression concomitante, grave et résistante à la pharmacologie, mais la probabilité d'une efficacité de ce protocole de neurostimulation sur la symptomatologie borderline est très faible (24).

Nous décrirons les principes et effets indésirables de l'ECT, puis ses indications thérapeutiques.

#### a) Principes de l'ECT

L'ECT consiste à délivrer un courant électrique transcrânien, afin de déclencher une crise d'épilepsie de type tonico-clonique, sous anesthésie générale avec curarisation (injection de myorelaxant) afin de limiter les effets secondaires. Plusieurs séances sont nécessaires, espacées dans le temps (139).

La stimulation électrique doit induire une crise d'une durée supérieure à 25 secondes. Les séances sont généralement bihebdomadaires au début, puis espacées progressivement pour un nombre total de séances allant généralement jusqu'à 20, avec la possibilité ensuite de maintenir des séances d'entretien afin de prévenir le risque de rechute (139).

L'ECT constitue un soin invasif, bien que peu dangereux, réservés aux pathologies psychiatriques sévères, et le plus souvent en phase aiguë.

## b) Indications thérapeutiques

L'ECT est destinée aux troubles psychiatriques graves et chimiorésistants. Elle peut être utilisée dans les épisodes dépressifs sévères avec symptômes psychotiques, haut risque suicidaire, ou encore syndrome catatonique, ou lorsque le syndrome dépressif ne répond pas à la thérapeutique pharmacologique (139). En seconde intention, cette technique est efficace sur les accès maniaques aigus et dans les exacerbations symptomatiques schizophréniques chimiorésistantes (139).

Le trouble de la personnalité borderline ne relève donc pas de cette prise en charge en première intention à priori. Néanmoins, des chercheurs se sont penchés sur l'intérêt des ECT dans les dépressions sévères, avec ou sans troubles bipolaires, en cas de comorbidité borderline. Les publications ne sont unanimes sur la question. Une étude réalisée en 2004 ayant inclus 20 patients atteints de trouble borderline retrouve une moins bonne réponse aux ECT que pour les patients sans cette comorbidité (140). En janvier 2018, une étude cas-contrôle a confirmé ce résultat sur une cohorte de 75 patients souffrant de trouble borderline, de syndrome de stress post-traumatique, ou les deux, montrant une diminution de la réponse thérapeutique aux ECT en cas de trouble borderline (141). Cependant, une troisième étude récente, réalisée en mars 2019 sur 137 patients dont 29 sujets borderline contredit ces résultats, montrant une efficacité identique de cette technique sur les deux groupes (142).

### c) Effets indésirables et contre-indications

Il existe peu de contre-indications. La seule contre-indication absolue est l'hypertension intracrânienne du fait du risque d'engagement cérébral. Les complications sont rares et relèvent majoritairement des risques relatifs à l'anesthésie. Le taux de mortalité est de 2 pour 100 000 patients par séance (139).

Concernant les effets secondaires, on retrouve fréquemment dans les suites immédiates de la séance une bradycardie, une hypotension artérielle, des céphalées et une confusion. De façon plus prolongée, il existe des troubles mnésiques à type d'amnésie antérograde, le plus souvent transitoire au cours de la période de neurostimulation (139).

En conclusion, il n'existe pas d'indication à l'ECT pour le traitement du trouble borderline en l'absence de comorbidités bipolaires, ou de dépression sévère ou mélancolique. En présence de ces comorbidités, il se pourrait que cette technique de neurostimulation ne soit pas aussi efficace que sur les autres populations, même si ces données sont contradictoires.

Les techniques de neurostimulation, en particulier la tDCS et la rTMS pourraient donc avoir un effet bénéfique intéressant sur la symptomatologie borderline, si l'on s'en réfère aux connaissances actuelles du trouble en matière de neuroimagerie. Sur le plan clinique, l'efficacité de ces techniques restent très peu étudiées sur le trouble borderline, même si la tDCS connaît un intérêt scientifique récent.

## II. Cas clinique n°1 : Mme S.

### 1. Historique

#### a) Eléments biographiques

Mme S. est une jeune femme de 22 ans, qui vit à Saint Nazaire chez ses parents. Elle a une demi-sœur de 31 ans du côté paternel et un frère aîné de 26 ans. Son père est retraité et sa mère professeure de yoga. Il existe une suspicion d'abus sexuels de la part du frère lors de l'enfance de Mme S..

Mme S. a suivi une scolarité classique jusqu'au lycée où elle a redoublé sa seconde puis triplé sa première malgré l'intégration d'une unité soins-étude à l'âge de 17 ans. Elle a par la suite interrompu ses études sans parvenir à obtenir son Baccalauréat.

A l'âge de 18 ans, la jeune femme a pris la décision de quitter le domicile familial pour déménager en appartement seule dans une autre région. Après avoir tenté en vain de reprendre le lycée, elle a obtenu des contrats courts dans la restauration. Elle est finalement retournée vivre chez ses parents, à l'âge de 22 ans, devant les troubles psychiatriques handicapants. Elle est sans activité professionnelle depuis, et perçoit l'allocation adulte handicapé depuis trois ans.

La patiente est en couple depuis septembre 2018, et vit la plupart du temps chez son ami. Elle a un cercle amical restreint, mais côtoie fréquemment les amis de son conjoint.

Concernant ses centres d'intérêt, elle pratique de la harpe régulièrement.

## b) Antécédents familiaux

Le frère de Mme S. présente une consommation régulière de cannabis.

Côté maternel, on retrouve une dépression chez une cousine, et la grand-mère maternelle a souffert d'épilepsie et présenté des préoccupations corporelles importantes.

Côté paternel, les antécédents psychiatriques sont plus présents avec une grand-mère présentant de possibles troubles de l'humeur (périodes de dépressions et d'élation de l'humeur), qui est décédée brutalement par suicide à l'âge de 45 ans. Une cousine paternelle a également réalisé une tentative de suicide et une tante souffre d'anorexie mentale.

## c) Historique psychiatrique

Mme S. présente des troubles psychiatriques depuis l'adolescence. Le premier contact avec la psychiatrie a eu lieu à l'âge de 14 ans dans un contexte d'épisode dépressif caractérisé, compliqué de plusieurs tentatives de suicide par intoxication médicamenteuse volontaire (IMV) et d'automutilations par scarifications multiples (avant-bras, ventre et cuisse). Elle a en conséquence débuté une prise en charge psychiatrique libérale avec introduction de traitement antidépresseur (tableau 7).

A l'âge de 15 ans, Mme S. a été hospitalisée dans une unité de pédopsychiatrie compte-tenu de la persistance d'un syndrome dépressif et des conduites de mise en danger. Sa petite amie est décédée par suicide durant l'hospitalisation.

A l'âge de 18 ans, un relai de suivi psychiatrique a été organisé du fait de son déménagement. Mme S. a présenté un premier épisode maniaque, sans facteur déclenchant retrouvé (pas de prise de toxique, pas de traitement antidépresseur), sans hospitalisation du fait d'un refus de la patiente. Son psychiatre libéral a introduit de l'aripiprazole, permettant une nette efficacité sur l'accélération idéo-motrice. La patiente a par la suite présenté une succession rapide de périodes d'élation de l'humeur et d'épisodes dépressifs, avec une polarité dépressive dominante. Différents traitements thymorégulateurs ont été introduits mais arrêtés du fait d'une mauvaise tolérance (tableau 7). Mme S. a été hospitalisée six fois en clinique et centre hospitalier

universitaire, dans des contextes dépressifs sévères, parfois avec des idées mélancoliques, et un risque de mise en danger par passage à l'acte suicidaire, d'anorexie restrictive ou encore dans des contextes d'hypomanie avec également des conduites comportementales à risque. Le traitement thymorégulateur a été progressivement augmenté. Une bithérapie thymorégulatrice (lamotrigine, aripiprazole) a été instaurée en janvier 2017 devant les rechutes dépressives récurrentes, permettant une stabilisation de l'humeur de courte durée. Un troisième thymorégulateur, le lithium, a été introduit un an plus tard dans un contexte de rechute dépressive, et Mme S a intégré dans les mois suivant un hôpital de jour psychiatrique.

Mme S. est retournée vivre chez ses parents l'été suivant devant l'instabilité thymique persistante, à la demande de ces derniers. Un relai psychiatrique de secteur a été initié, et une hospitalisation d'une semaine a eu lieu dès septembre 2018 dans un contexte de velléités auto-agressives, enclavées dans des enjeux familiaux (retour de la patiente au domicile parental, surveillance parentale mal supportée par la patiente).

➤ Tableau 7 : Historique médicamenteux de Mme S. :

Age	Contexte	Traitement	Efficacité – Tolérance
14 ans	Syndrome dépressif majeur, IMV, scarifications	Fluoxétine	Absence d'amélioration thymique
15 ans	Hospitalisation en pédopsychiatrie	-Arrêt de la fluoxétine, introduction d'amitriptyline traitement symptomatique : alprazolam, alimémazine et cyamémazine	
18 ans	-Déménagement, relai psychiatrique  -Premier épisode maniaque, adaptation thérapeutique en ambulatoire par le psychiatre libéral	-Arrêt de tout traitement puis introduction de lamotrigine  -Introduction et augmentation progressive d'aripiprazole	Virage maniaque  Efficacité sur l'accélération idéo-motrice
Entre 18 et 20 ans	Succession rapide d'épisodes d'élations de l'humeur, de syndromes dépressifs et d'épisodes mixtes	-Quétiapine  -Valproate et valpromide	→Prise de 7 kgs en 1 mois : arrêt du traitement →Absence d'efficacité thymique : arrêt du traitement
20 ans Janvier 2017	Hospitalisation pour phase dépressive sévère suivie d'hypomanie	Lamotrigine (200mg) et aripiprazole (15 mg) Prise épisodique de loxapine et de benzodiazépines	Variations thymiques persistantes
21 ans - Décembre 2017	Hospitalisation pour syndrome dépressif avec idées mélancoliques	Ajout de lithium	Rechute dépressive rapide conduisant à une réhospitalisation 4 mois plus tard
22 ans – Août 2018	Consultation psychiatrique – évaluation de troubles de l'humeur complexe	Adaptation de la posologie du lithium et de l'aripiprazole, diminution des benzodiazépines	Bonne tolérance de l'adaptation. Légère amélioration de la symptomatologie dépressive
22 ans – Novembre 2018	Syndrome dépressif sévère persistant	Ajout de vortioxétine	Absence d'efficacité, syndrome dépressif stable
22 ans - Janvier 2019	Lassitude liée à la prise de traitement et des soins, fin des séances de rTMS	Arrêt brutal des traitements psychotropes	Rechute dépressive rapide mais moins intense

#### d) Vers un diagnostic de trouble de la personnalité borderline

Le diagnostic de trouble de la personnalité de type borderline a été évoqué pendant la période d'hospitalisations répétées. Il existait en effet des troubles affectifs complexes car la symptomatologie borderline et bipolaire étaient entremêlées. Il était question, en plus des troubles de l'humeur (états dépressifs majeurs caractérisés et épisodes d'hypomanie voire manie), d'une instabilité émotionnelle et affective permanente avec des conduites auto-agressives répétées et des velléités suicidaires très fréquentes, même en période intercritique. Les périodes de tristesse marquées n'étaient pas toujours caractérisées puisque le ralentissement psychomoteur était inconstant, et que la symptomatologie pouvait être rapidement variable dans le temps (tristesse sur une durée de moins de deux semaines). Mme S. a également pu présenter, en plus des périodes d'hypomanie caractérisées, des phases de « subexcitations » comportementales rapidement résolutive qui peuvent être interprétées comme une labilité émotionnelle réactionnelle. Au cours de ces périodes, la thymie peut être basse, haute ou mixte, avec une majoration de l'impulsivité, des conduites à risques (sexuelles par exemple), de la tension psychique et de l'autoagressivité (scarifications ou risque suicidaire). La résistance aux traitements thymorégulateurs est également un facteur en faveur d'une intrication de l'instabilité affective caractérisant le trouble borderline avec les troubles de l'humeur. Nous pouvons en conclure qu'en dehors des périodes de décompensation thymiques caractéristiques d'un trouble bipolaire, Mme S. présente une labilité émotionnelle et affective ayant un réel impact sur sa qualité de vie, qui peut être caractéristique d'un trouble borderline.

Sur le plan relationnel, Mme S. peut présenter une instabilité du lien mais ne verbalise en revanche pas de préoccupations abandonniques marquées. Les relations familiales peuvent mettre en évidence des mouvements de colère de la patiente contre ses parents et des mécanismes de clivage qui sont également observés dans la relation de la patiente avec ses médecins référents, avec des périodes successives d'idéalisation, puis de dévalorisation conduisant à des ruptures du lien thérapeutique et donc à une instabilité dans les soins réalisés avec des changements récurrents de psychiatre référant.

Enfin, il existe des antécédents de traumatismes sexuels pendant l'enfance et des agressions sexuelles à type de viols en début de l'âge adulte, ainsi que des troubles du comportement alimentaire à type d'anorexie-boulimie, fréquemment observés dans le trouble borderline.

En conclusion, nous pouvons faire le bilan des symptômes caractérisant les deux troubles (tableau 8) :

➤ Tableau 8 : Comparaison des arguments en faveur d'un trouble bipolaire et d'un trouble borderline :

Arguments en faveur d'un trouble bipolaire	Argument en faveur d'un trouble borderline
<p>-Répétition d'états dépressifs majeurs avec  → ralentissement psychomoteur  → anhédonie, aboulie, perte de l'élan vital  → troubles du sommeil et baisse de la libido</p> <p>- Plusieurs épisodes d'hypomanie et de manie avec élation de l'humeur, accélération idéomotrice, désinhibition comportementale et sexuelle, anorexie, insomnie</p> <p>-Suspicion d'antécédents familiaux de troubles de l'humeur</p>	<p><u>Critères du DSM-5 :</u></p> <p>-Répétition de comportements, de gestes ou de menaces suicidaires, ou d'automutilations ;</p> <p>-instabilité affective due à une réactivité marquée de l'humeur (y compris en période intercritique) ;</p> <p>-mode de relations interpersonnelles instables et intenses ;</p> <p>-Perturbation de l'identité ou de l'image de soi ;</p> <p>-Colères intenses et inappropriées ou difficulté à contrôler sa colère.</p> <p>-Une impulsivité dans au moins deux domaines potentiellement dommageables pour le sujet (sexualité, boulimie), même si ce type de comportement pourrait être induit par les périodes d'hypomanies.</p> <p>-Antécédents traumatiques</p> <p>-Antécédents de TCA à type d'anorexie-boulimie</p>

## e) Comorbidités

Comme vu précédemment, Mme S. a développé, comme principale comorbidité du trouble borderline, un trouble bipolaire de type 1 à cycle rapide. Les troubles de l'humeur sont particulièrement difficiles à équilibrer chez cette patiente, nécessitant un recours à une polythérapie thyroïdienne.

Mme S. souffre de troubles du comportement alimentaire (TCA) majoritairement à type d'anorexie restrictive depuis l'âge de 14 ans, avec quelques rares épisodes de boulimie. Elle présente des préoccupations liées à l'image corporelle qui restent envahissantes actuellement. Le poids est fluctuant, oscillant depuis plusieurs années entre 40 et 48 kg (IMC entre 16,2 et 19,5). La restriction alimentaire est généralement majorée lors des périodes d'hypomanie mais persiste en période intercritique, avec des préoccupations corporelles permanentes indépendamment de l'humeur.

Sur le plan des consommations de toxiques, on retrouve un tabagisme actif depuis l'âge de 15 ans et une consommation de cannabis ponctuelle, environ une fois par semaine, depuis l'âge de 16 ans. Mme S. rapporte également avoir consommé de la cocaïne à trois reprises. Elle ne boit plus d'alcool depuis 1 an, du fait de la prescription de psychotropes.

Il existe comme comorbidité somatique un syndrome des ovaires polykystiques.

## 2. Situation clinique initiale

### a) Evaluation clinique initiale et plaintes exprimées

J'ai rencontré Mme S. dans un contexte de demande d'avis thérapeutique dans le cadre d'une dépression résistante, au « centre d'évaluation et de traitement des troubles de l'humeur complexes » (CETTHC), à Nantes. Une électroconvulsivothérapie était envisagée par le médecin psychiatre référent de la patiente compte-tenu de la symptomatologie dépressive résistante malgré la trithérapie thymorégulatrice et l'introduction d'un traitement antidépresseur.

L'évaluation retrouvait une tristesse de l'humeur marquée. On observait un ralentissement psychomoteur avec une posture tassée, un faciès figé, triste, et un discours pauvre et peu audible par moment. Des idées suicidaires étaient présentes, mais sans scénario ou intentionnalité. En revanche, les envies d'auto-agressivité sous forme de scarifications étaient plus envahissantes, sans passage à l'acte au cours des dernières semaines. Mme S. se plaignait au premier plan d'une perte de l'élan vital avec anhédonie et aboulie et d'une fatigue constante et invalidante. Le sommeil était perturbé avec des difficultés d'endormissement et des réveils précoces. La concentration et la mémoire étaient également altérées, avec décrochages attentionnels après quelques minutes de visionnage d'une série télévisée par exemple. Sur le plan émotionnel, on retrouvait aussi une majoration de la tension psychique et de l'anxiété, avec la présence d'une angoisse au cours des gestes de la vie quotidienne. Concernant les fonctions instinctuelles, la libido était inhibée et la patiente s'alimentait peu, du fait de restriction volontaire mais également d'une diminution de l'appétit, avec en conséquence la perte de 5 kg ces dernières semaines.

Il existe donc au premier plan une symptomatologie thymique caractéristique d'un épisode dépressif majeur d'intensité sévère qui s'intègre dans le trouble bipolaire de la patiente. En effet, même si les épisodes dépressifs sont fréquents dans le trouble borderline, les symptômes présentés diffèrent par la durée prolongée, la dépression évoluant depuis plus d'un mois, le ralentissement psychomoteur marqué, et l'absence de majoration de la réactivité émotionnelle, Mme S. décrivant une impulsivité et une irritabilité plutôt stable. De plus, on ne retrouve pas de circonstances déclenchantes, à la différence des effondrements dépressifs du patient borderline qui survient fréquemment sur un mode anaclitique. Les relations affectives de la jeune femme

étaient plutôt stables, une relation amoureuse évoluant depuis plusieurs mois avec un investissement important. On peut observer néanmoins une tendance au désinvestissement du lien avec sa famille, une conduite de mise à distance avec ces derniers, et une volonté d'isolement relationnel global que la patiente mettait en lien avec une perte d'intérêt.

## b) Echelles d'évaluation diagnostique

La symptomatologie globale de Mme S. a été évaluée de façon rigoureuse avec un ensemble d'échelles psychométriques avant le début des soins par rTMS :

- Evaluation de la symptomatologie thymique :
- ◆ Outils utilisés :
- L'inventaire de dépression de Beck (BDI) est un auto-questionnaire validé de dépistage diagnostique de précision élevée, dont l'objectif est d'identifier un épisode dépressif caractérisé, avec quatre seuils de sévérité (95):
  - ⇒ Score inférieur à 14 : absence de dépression
  - ⇒ Entre 14 et 19 : dépression légère
  - ⇒ Entre 20 et 28 : dépression modérée
  - ⇒ Entre 29 et 63 : dépression sévère.

Le seuil de dépression situé à 14 est validé par l'HAS, et présente une fiabilité diagnostique du fait d'une sensibilité de 92,3 % et d'une spécificité de 86,2 % avec un seuil supérieur à 13 et d'une sensibilité de 88,4% et d'une spécificité de 91,2 % avec un seuil supérieur à 15 (95).

- La Hamilton Depression Rating Scale (HDRS) est un outil validé dans sa version française pour l'évaluation quantitative de la sévérité d'un épisode dépressif majeur, sous forme d'hétéro-questionnaire concernant les sept jours précédents, avec quatre seuils également (69,95):

- ⇒ Score inférieur à 8 : absence de dépression,
- ⇒ Entre 8 et 16 : dépression légère,

- ⇒ Entre 17 et 23 : dépression modérée,
- ⇒ Score supérieur à 24 : dépression sévère.

Il permet donc, une fois le diagnostic établi, de surveiller l'évolution de l'intensité des troubles.

- La Montgomery and Asberg Depression Rating Scale (MADRS) est également un hétéro-questionnaire mesurant la sévérité d'un état dépressif, au cours des sept jours précédents, particulièrement utilisée pour évaluer l'efficacité d'un traitement antidépresseur. Il existe quatre seuils de sévérité (95) :

- ⇒ Score inférieur à 7 : absence de dépression
- ⇒ Entre 7 et 19 : dépression légère
- ⇒ Entre 20 et 34 : dépression modérée
- ⇒ Entre 35 et 60 : dépression sévère

L'échelle a été validée dans sa version française par une étude de Guido Bondolfi (143), avec une sensibilité de 75 % et une spécificité de 94,1 % retrouvées.

- L'échelle de ralentissement (ERD) est un hétéro-questionnaire évaluant le comportement moteur verbal, idéique et cognitif de patients déprimés. Il présente un intérêt à la phase initiale de la maladie afin de confirmer la présence d'un ralentissement psychomoteur, mais aussi pendant le traitement pour observer finement l'évolution des symptômes (144).

#### ◆ Résultats :

L'humeur initiale de Mme S. a pu être évaluée selon différents aspects, de façon à la fois subjective avec un auto-questionnaire et plus objective avec des hétéro-questionnaires. Le choix a été fait de réaliser plusieurs échelles étudiant les mêmes symptômes afin de mettre en évidence une évolution clinique de l'humeur la plus précise possible, puisqu'il s'agit de la plainte principale de la patiente mais également la cible de la neurostimulation. La MADRS présente en effet une majorité d'items axés sur les symptômes psychiques et cognitifs, alors que la HDRS est constituée d'un nombre plus important d'items évaluant la sphère des symptômes physiques.

L'ensemble des échelles relatives à l'humeur montrent un syndrome dépressif sévère (sauf la MADRS qui montre une dépression à la limite de la sévérité). Ces résultats sont confirmés par l'ERD qui témoigne d'un ralentissement psychomoteur majeur. Les scores seront détaillés dans

le tableau 9 récapitulatif ci-dessous.

- Evaluation d'une caractéristique fondamentale du trouble borderline, l'impulsivité, à l'aide de l'échelle d'impulsivité de Barratt (BIS-11) :

La BIS-11 évalue le plus précisément possible l'impulsivité, en s'éloignant le plus possible des dimensions proches comme la recherche de sensation, la prise de risque et l'extraversion. Elle évalue trois dimensions : « l'impulsivité motrice », mesurant la dimension comportementale, « l'impulsivité cognitive », relative aux difficultés exprimées par les sujets devant des tâches intellectuelles, et la « difficulté de planification », correspondant à une dimension plus générale de l'impulsivité et au mode de fonctionnement global des sujets par rapport à la notion d'avenir (145).

Chez Mme S., on retrouve un score global d'impulsivité marqué (score total de 89), supérieur à la moyenne de la population selon une étude retrouvant un score se situant entre 43 et 66 chez 50% d'un échantillon issu de la population générale française (145). L'impulsivité motrice est la dimension la plus sévère devant les difficultés de planification. L'impulsivité cognitive semble la plus préservée (tableau 9).

- Evaluation de la comorbidité addictive, les troubles du comportements alimentaires, à l'aide de l'Eating Attitude Test, ou test d'attitude alimentaire de Garnier et Garfinkel (EAT-40) :

Le EAT-40 est un instrument d'évaluation de la symptomatologie globale des troubles du comportement alimentaire à type d'anorexie ou boulimie, validé principalement pour le recueil initial des symptômes (dépistage) mais présente également un intérêt pour l'étude de l'évolution de ceux-ci. Les auteurs ont fixé une note seuil de 30 au-dessus de laquelle les troubles du comportement alimentaires sont avérés (146).

Le seuil est atteint concernant l'évaluation initiale de Mme S., avec un score de 46 confirmant une anorexie mentale (tableau 9).

- Evaluation de la qualité de vie :

- L'échelle SF 36 Health Survey est un auto-questionnaire pluridimensionnel mesurant huit dimensions liées à la santé et à la qualité de vie au cours de la dernière semaine : la santé physique, les limitations dues à l'état physique, la santé perçue, la vitalité, le fonctionnement social, les limitations dues à l'état psychique, la santé psychique, l'évolution de la santé perçue et la douleur (corporelle) (147).

- Le WHOQOL-Bref (ou World Health Organization Quality Of Life – Bref) est une version abrégée de l'échelle WHOQOL-100, réalisée pour l'organisation mondiale de la santé et reprenant la définition de la qualité de vie de cette institution. Il s'agit également d'un auto-questionnaire, évaluant le ressenti du patient par rapport aux quatre dernières semaines. Quatre dimensions sont mises en évidence : la santé physique, la santé psychique, les relations sociales et l'environnement (148).

Pour l'interprétation de ces deux échelles, les résultats sont calculés sous forme de pourcentages, qui augmentent avec l'augmentation de la qualité de vie pour chaque item exploré.

Ces deux échelles montrent une qualité de vie ressentie par Mme S. comme non satisfaisante. La santé psychique et les limitations induites sont particulièrement impactées, comme attendu devant la symptomatologie de la patiente. Néanmoins, on peut remarquer que la santé physique et les limitations induites sont également ressenties comme invalidantes, de façon plus étonnante chez une jeune femme sans altération physique marquée. On peut formuler l'hypothèse que l'intensité du syndrome dépressif associée à une symptomatologie borderline caractérisée par une hyperréactivité affective et émotionnelle entre en jeu dans l'impact physique des symptômes actuels (tableau 9).

➤ Tableau 9 : Evaluation clinique globale initiale, réalisée le 3 décembre 2018 :

BDI	37 : Dépression sévère
HDRS	26 : Dépression sévère
MADRS	34 : Dépression moyenne à sévère (Dépression moyenne entre 20 et 34, et sévère > 34)
ERD	22
BIS 11	-Difficultés de planification : 31 -Impulsivité motrice : 34 Impulsivité cognitive : 24 Score total : 89
EAT-40	46 : confirme une anorexie mentale
SF36	-Santé physique : 70% -Limitations dues à l'état physique : 50% -Santé perçue : 25% -Vitalité : 40% -Fonctionnement social : 37,5% -Limitations dues à l'état psychique : 0% -Santé psychique : 28% -Evolution de la santé perçue : 50% - Douleur : 45%
WHOQOL-Bref	-Santé physique : 44% -Santé psychique : 13% -Relations sociales : 50% -Environnement : 50%

### c) Prise en charge thérapeutique actuelle

Lors des semaines précédant l'évaluation clinique initiale, Mme S. bénéficiait d'un suivi psychiatrique en centre médico-psychologique, avec une fréquence d'une consultation tous les mois voire tous les deux mois.

Elle avait comme traitement :

- Aripiprazole : 20 mg par jour (augmentation de la posologie en juillet 2019),
- Lamotrigine : 100 mg le matin et 300 mg le soir,
- Lithium en libération prolongée : 1200 mg par jour (augmentation de 800 à 1200 mg en août 2019 car dosage en deçà de la zone thérapeutique),
- Vortioxétine : 15 mg par jour, diminué à 10 mg par jour depuis début novembre 2019
- Alimémazine : 40 mg au coucher (en diminution progressive),
- Oxazépan : 25 mg le matin et le midi et 50 mg le soir (en diminution progressive),
- Acétate de cyprotérone : 50 mg par jour (traitement symptomatique d'un syndrome des ovaires polykystiques).

Elle n'avait ni suivi psychologique, ni suivi addictologique.

### 3. Mise en place d'un protocole de stimulation non invasive

#### a) Choix du protocole de stimulation

La décision thérapeutique s'est orientée vers la réalisation de rTMS dans un contexte de dépression sévère, résistante à une ligne de traitement antidépresseur, mais de forme non mélancolique, avec un score MADRS caractérisant une dépression modérée, n'entrant donc pas dans le cadre de la prescription d'ECT. Une prudence est néanmoins nécessaire concernant la mise en place de cette technique de neurostimulation dans les troubles bipolaires, compte-tenu du risque potentiel de virage maniaque. Dans le cas présent, le risque était minime du fait de la couverture par une trithérapie thymorégulatrice au cours des semaines précédant les sessions et poursuivie pendant toute la période de neurostimulation. L'objectif était une action antidépressive, mais également sur la sphère cognitive, les idées suicidaires et les automutilations.

Mme S. a bénéficié d'un total de 18 séances de rTMS du 10 décembre 2018 au 4 janvier 2019. Les stimulations étaient réalisées au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral gauche, comme recommandé dans le traitement de la dépression, à une fréquence de 10 Hz, avec 40 stimulations par train et un nombre total de trains de 40 également (intervalle inter-trains de 28 secondes). L'appareil utilisé était le « MAG VENTURE-MAG PRO-MAG OPTION R30+M » avec une bobine « Cool-B65 ».

#### b) Surveillance et évaluation clinique

Mme S a été évaluée sur la plan clinique, à l'aide d'échelles psychométriques, de façon hebdomadaire pendant la période de neurostimulation, puis à un mois, trois mois et cinq mois des séances (tableau 10). Pendant la période de neurostimulation, « l'échelle d'évaluation de la manie de Young », ou YMRS, était réalisée de façon hebdomadaire afin de surveiller le risque de virage maniaque dans ce contexte de trouble bipolaire, puis au cours des mois suivant afin de s'assurer de la tolérance de la rTMS à plus long terme.

- Tableau 10 : Evaluation clinique pendant la période de stimulation, et au cours des cinq mois suivants, à l'aide d'échelles psychométriques :

	Echelles psychométriques	T0	Période de neurostimulation				+ 1 mois	+ 3 mois	+ 5 mois
			sem. 1	sem. 2	sem. 3	sem. 4			
Thymie	<b>MADRS</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	<b>ERD</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	<b>HDRS</b>	✓					✓	✓	✓
	<b>YMRS</b>		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Impulsivité	<b>BIS-11</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
TCA	<b>EAT-40</b>	✓					✓	✓	✓
Qualité de vie	<b>SF-36</b>	✓					✓	✓	✓
	<b>WHOQOL-Bref</b>	✓					✓	✓	✓

sem. : semaine ; T0 : évaluation initiale ; ✓ : échelle réalisée

## 4. Résultats

### a) Déroulement des séances et événements indésirables

Les séances de neurostimulation par rTMS se sont déroulées sans complication, hormis des céphalées lors des 24 premières heures. Une infirmière formée à l'utilisation de l'appareillage était présente au cours de toutes les séances, procédait à une évaluation clinique régulière et recherchait de façon systématique les potentiels effets secondaires de la technique.

Plusieurs événements imprévus ont eu lieu, au cours du protocole et dans les suites. Lors de la première semaine de stimulation, le père de Mme S. a présenté un accident vasculaire cérébral nécessitant une hospitalisation en service de neurologie. Les soins ont permis un rétablissement de celui-ci mais la patiente a manifesté une anxiété importante, cependant adaptée aux circonstances.

Au cours du milieu du mois de janvier, à un peu plus d'une semaine de la fin de la session de rTMS, Mme S. a interrompu la totalité de ses traitements psychotropes de façon brutale. La décision a été impulsive, après avoir demandé une consultation avec son psychiatre référent car la patiente souhaitait réévaluer ses traitements du fait d'une sensation persistante de manque d'énergie. Face au délai de rendez-vous de plusieurs semaines, Mme S. a agit dans l'impatience et la déception. Il n'y avait pas, lors de l'évaluation clinique quelques jours plus tard, d'arguments pour un virage maniaque. Au cours des jours suivant la rupture thérapeutique, la jeune femme a présenté des troubles digestifs majeurs à type de diarrhées et vomissements et des troubles du sommeil importants. Elle a par la suite présenté une rechute dépressive d'aggravation progressive. Le traitement prescrit par le médecin traitant dans l'attente d'une réévaluation thérapeutique par le psychiatre était de la loxapine (25 mg par jour), de l'alprazolam (0,25 mg matin et soir) et du lormétazépam (2 mg) pendant quinze jours, puis, dès le mois de février, de l'aripiprazole (15 mg) a été ajouté. Devant la persistance de la symptomatologie dépressive, le lithium a été réintroduit au début du mois d'avril, et l'alprazolam remplacé par du diazépam afin de faciliter le sevrage à distance. Le lormétazépam a été arrêté.

L'échelle YMRS et la surveillance clinique n'ont pas mis en évidence de virage maniaque au cours des évaluations hebdomadaires pendant les séances de rTMS puis au cours des évaluations à 1 mois, 3 mois et 5 mois (scores YMRS entre 0 et 3). Néanmoins Mme S. a présenté un épisode hypomane puis mixte (tableau d'irritabilité majorée, de colère et de troubles du sommeil) nécessitant une hospitalisation (avec son consentement) du 10 au 14 mai pour mise à l'abri vis à vis de vellétés auto-agressives. La patiente a rapidement mis fin à l'hospitalisation en reprochant l'absence de psychothérapie active dans l'unité. L'épisode mixte s'est ensuite apaisé progressivement à l'aide de loxapine (25 mg matin, midi et soir, diminué rapidement) et de diazepam (10 mg matin, midi et soir) en association au traitement de fond (aripiprazole 30 mg et lithium 1200 mg).

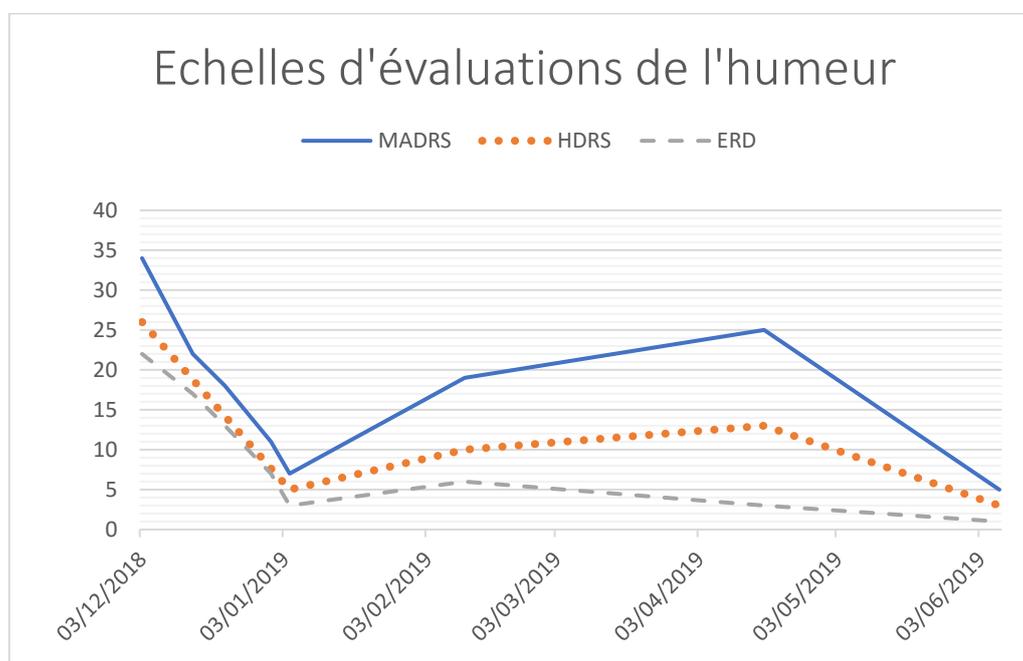
## b) Evolution des troubles de l'humeur

- ◆ Les scores des échelles psychométriques relatives aux troubles de l'humeur sont résumés dans le tableau 11 :

➤ Tableau 11 : Résultats des échelles d'évaluation des troubles de l'humeur :

sem. = semaine	3/12 (T0)	14/12 (rTMS sem. 1)	21/12 (rTMS sem.2)	31/12 (rTMS sem.3)	04/01 (rTMS sem.4)	11/02 (+1 mois)	17/04 (+3 mois)	07/06 (+5 mois)
MADRS	34	22	18	11	7	19	25	5
HDRS	26				5	10	13	3
ERD	22	17	13	7	3	6	3	1

➤ Graphique 1 : Echelles d'évaluation de l'humeur :



♦ Interprétation :

Les échelles d'évaluation mettent en évidence une efficacité rapidement progressive des séances de rTMS sur le syndrome dépressif dès la première semaine de stimulation, jusqu'à l'obtention d'un score HDRS inférieur au seuil de dépression (score inférieur à 8), et un score MADRS caractéristique d'une dépression légère, mais proche également du seuil d'absence de dépression (absence de dépression si score inférieur à 7). On retrouve une nette amélioration du ralentissement psychomoteur observable à l'aide de l'ERD, et une diminution de la tristesse, des idées suicidaires et des troubles des fonctions instinctuelles (sommeil, libido) en relevant les réponses aux deux premières échelles.

L'aboulie et le ralentissement psychomoteur ont été les premiers symptômes à s'améliorer, puis une diminution du pessimisme, de la perte de l'élan vital et une amélioration du sommeil ont été observés. Mme S. a par la suite présenté une amélioration partielle de l'anxiété, de la concentration et de la fatigue, mais ces symptômes persistaient de façon résiduelle à la fin des séances.

A partir du mois de janvier, Mme S. a présenté une rechute dépressive d'aggravation progressive. La patiente ayant arrêté ses traitements au cours de cette période, nous ne pouvons pas conclure par un échec de la rTMS. On notera néanmoins une intensité dépressive au sommet de la courbe (le 17 avril) inférieure à la sévérité de la dépression initiale. La seconde amélioration thymique est également peu interprétable du fait de l'adaptation médicamenteuse et d'un épisode hypomane au cours de cette période nécessitant une hospitalisation.

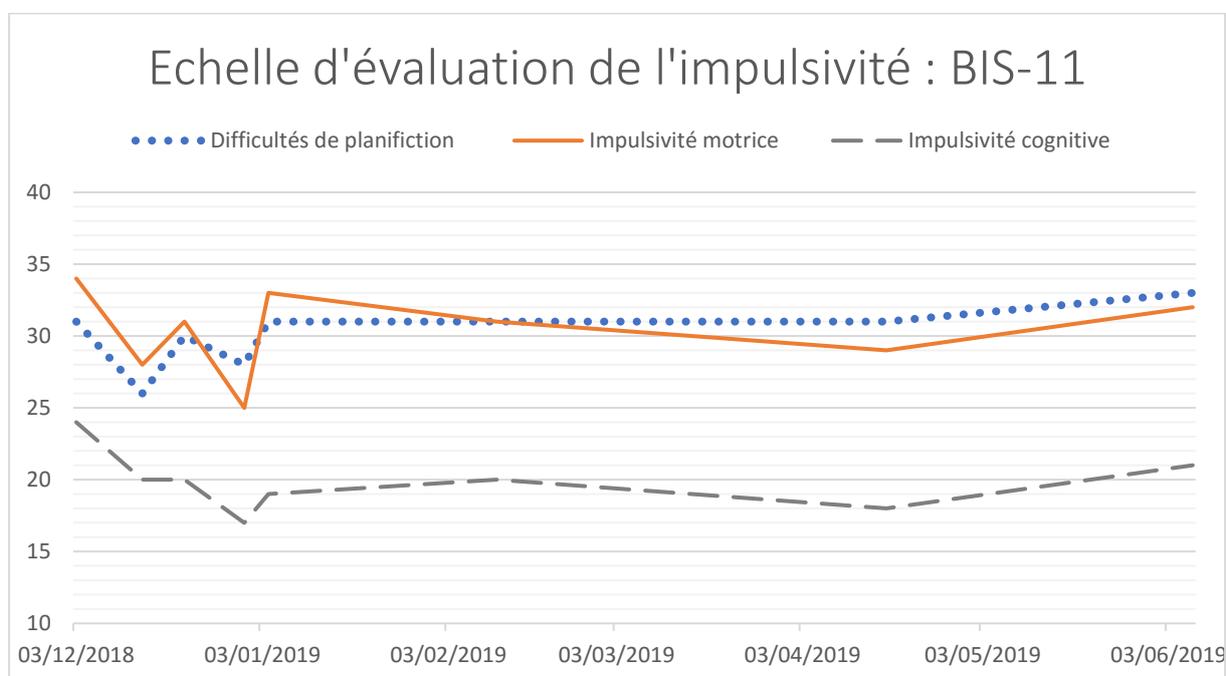
### c) Evolution de l'impulsivité

- ◆ Les scores de l'échelle psychométrique relative à l'impulsivité sont résumés dans le tableau 12 :

➤ Tableau 12 : Résultats de l'échelle d'évaluation de l'impulsivité :

sem. = semaine	3/12 (T0)	14/12 (rTMS sem. 1)	21/12 (rTMS sem.2)	31/12 (rTMS sem.3)	04/01 (rTMS sem.4)	11/02 (+1 mois)	17/04 (+3 mois)	07/06 (+5 mois)
Difficultés de planification	31	26	30	28	31	31	31	33
Impulsivité motrice	34	28	31	25	33	31	29	32
Impulsivité cognitive	24	20	20	17	19	20	18	21

➤ Graphique 2 : Echelle d'évaluation de l'impulsivité



♦ Interprétation :

On constate, en parallèle de l'amélioration thymique au cours des séances de stimulation, une tendance à la diminution des trois dimensions de l'impulsivité évaluées par la BIS-11. La difficulté de planification a été la moins impactée par la rTMS, comparativement à l'impulsivité cognitive dont l'intensité a décliné progressivement au cours du mois de neurostimulation. La valeur de cette dernière est restée inférieure à la valeur initiale au cours des cinq mois suivant même si une augmentation a eu lieu pendant les deux derniers mois.

Il est intéressant de mettre en lien ces résultats avec la comparaison de l'impulsivité dans les troubles bipolaires et borderline. En effet, nous avons développé précédemment les caractéristiques de ce symptôme selon ces deux diagnostics : l'impulsivité des troubles bipolaires est d'avantage « attentionnelle », qui pourrait se rapprocher dans l'échelle BIS-11 de l'impulsivité cognitive, alors que le trouble borderline est plus sujet à une impulsivité à type de difficultés de planification (cf. Partie 1. I. 4. b.) (13). Selon ces éléments, on peut faire l'hypothèse que la dimension impulsive caractéristique des troubles bipolaires répond mieux à la rTMS que l'impulsivité du trouble borderline.

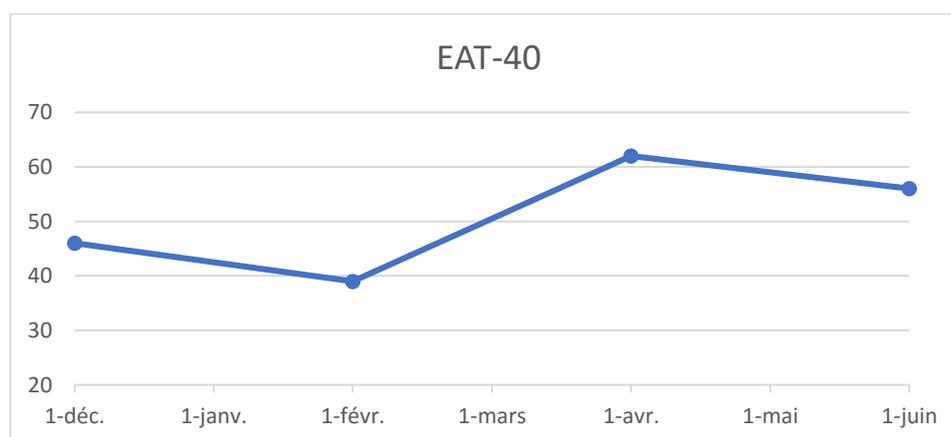
#### d) Evolution des troubles du comportement alimentaire

- ◆ Les scores de l'échelle psychométrique relative aux TCA sont résumés dans le tableau 13 :

➤ Tableau 13 : Résultats de l'échelle d'évaluation des TCA :

	3 décembre (T0)	11 février (+1 mois)	17 avril (+3 mois)	7 juin (+5 mois)
EAT-40	46	39	62	56

➤ Graphique 3 : Echelle d'évaluation des TCA



#### ◆ Interprétation :

Les troubles du comportements alimentaires n'ont globalement pas répondu favorablement aux soins par rTMS. On observe une augmentation importante de la symptomatologie via l'échelle EAT-40 au mois d'avril, qui peut être mise en lien avec un épisode hypomane au cours de cette période, fréquemment responsable d'une aggravation de la restriction alimentaire volontaire chez Mme S..

e) Evolution de la qualité de vie

- ◆ Les scores des échelles psychométriques relatives à la qualité de vie sont résumés dans le tableau 14 et 15 :

➤ Tableau 14 : Résultats de l'échelle d'évaluation de la qualité de vie SF-36 :

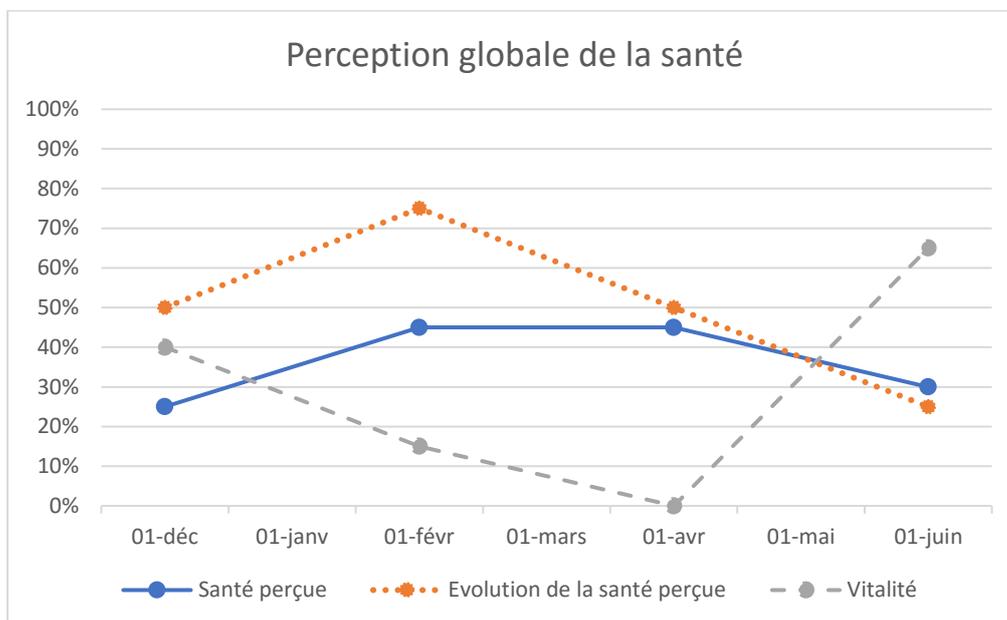
	3 décembre (T0)	11 février (+1 mois)	17 avril (+3 mois)	7 juin (+5 mois)
Santé perçue	25%	45%	45%	30%
Evolution de la santé perçue	50%	75%	50%	25%
Activité physique	70%	90%	60%	85%
Limitations dues à l'état physique	50%	25%	50%	50%
Douleur	45%	57,50%	45%	45%
Vitalité	40%	15%	0%	65%
Santé psychique	28%	28%	24%	56%
Limitations dues à l'état psychique	0%	0%	0%	100%
Fonctionnement social	37,50%	50%	50%	50%

➤ Tableau 15 : Résultats de l'échelle d'évaluation de la qualité de vie WHOQOL-Bref :

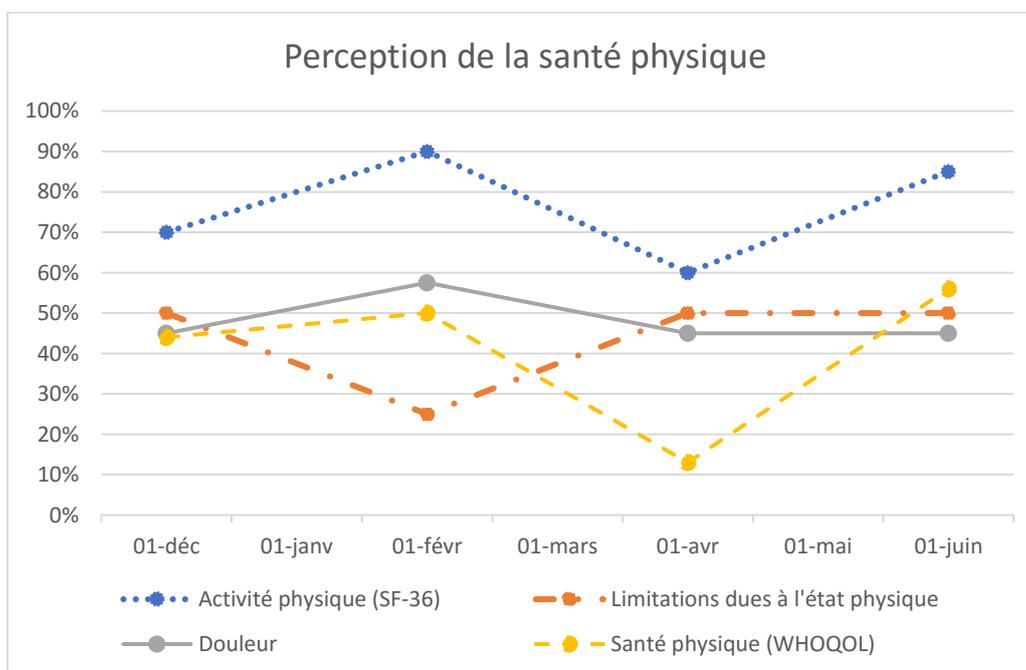
	3 décembre (T0)	11 février (+1 mois)	17 avril (+3 mois)	7 juin (+5 mois)
Santé physique	44%	50%	13%	56%
Santé psychique	13%	19%	25%	31%
Relations sociales	50%	44%	50%	75%
Environnement	50%	50%	50%	56%

◆ Synthèse :

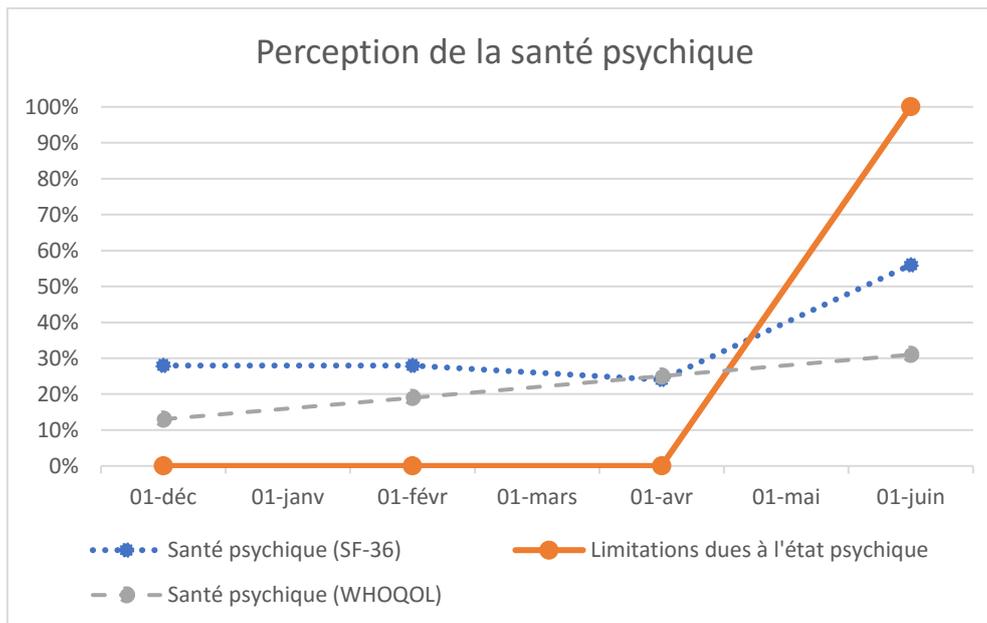
➤ Graphique 4 : Scores relatifs à la perception globale de la santé



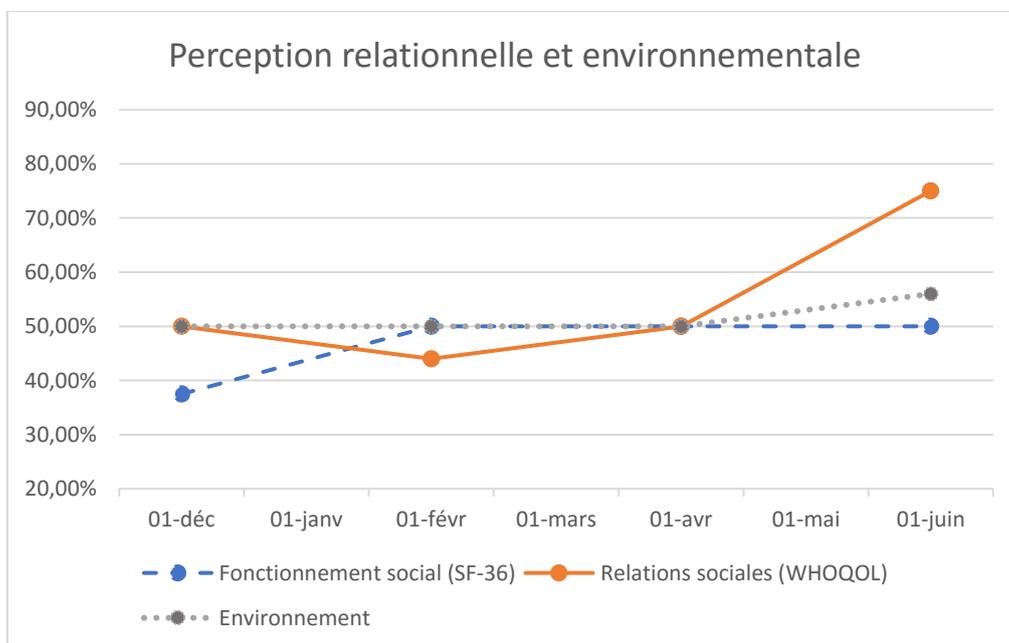
➤ Graphique 5 : Scores relatifs à la perception de la santé physique



➤ Graphique 6 : Scores relatifs à la perception de la santé psychique



➤ Graphique 7 : Scores relatifs à la perception de la vie relationnelle et environnementale



♦ Interprétation :

Les échelles de qualité de vie montrent une amélioration de la perception globale de la santé et un sentiment d'évolution favorable pendant le mois de neurostimulation et pendant le mois suivant, puis une diminution de ces deux critères. A noter que Mme S. ressentait sa santé globale comme mauvaise au cours du mois de juin du fait d'une infection urinaire évoluant depuis quelques jours.

La perception de la santé physique est très variable selon les périodes, sans pathologie physique majeure permettant d'interpréter ses mouvements subjectifs au cours des six mois d'évaluation. La perception douloureuse est constante et moyenne, que Mme S. mettait oralement en lien avec des douleurs abdominales causées par un syndrome des ovaires polykystiques ou par l'infection urinaire lors de l'évaluation du cinquième mois.

La santé psychique était perçue comme très mauvaise pendant le mois de neurostimulation, et à un mois de la fin des séances, donc sans impact franc de l'amélioration thymique au cours de la période de décembre et janvier. Entre le mois d'avril et le mois de juin, les échelles montrent une amélioration de la perception de la santé psychique, même si celle-ci reste assez moyenne. La limitation induite est en revanche évaluée dans les extrêmes avec un sentiment de limitation complète en période de mal-être, et à l'opposé, un sentiment d'absence totale de limitation lorsque la patiente se sent mieux.

On observe enfin une amélioration globale de la vie relationnelle et environnementale pendant la période d'évaluation.

## 5. Discussion : Mise en relation avec l'évolution clinique

Il est difficile de conclure sur les effets de la neurostimulation sur le trouble bipolaire et la symptomatologie borderline de Mme S. du fait des artefacts liés aux événements de vie traversés et aux modifications importantes des prises médicamenteuses de la patiente, probablement en grande partie responsable des modifications thymiques observées. D'autres facteurs limitant lors de ces évaluations par échelles psychométriques étaient le manque d'insight de la patiente et une alexithymie (en particulier en début de période de neurostimulation). Mme S. présentait en effet des difficultés à choisir le niveau d'intensité de ses symptômes en remplissant les auto-questionnaires (en particulier pour les items de l'échelle BIS-11) et des perceptions de ses limitations et ses difficultés qui pouvaient parfois sembler surestimées (par exemple la perception d'une mauvaise santé globale du fait d'une infection urinaire non compliquée, ou d'une limitation physique entravant la marche sur quelques centaines de mètres).

Les échelles témoignent néanmoins d'une efficacité du traitement par rTMS sur le syndrome dépressif majeur sévère de la patiente, avec, à la fin de la session, un score de dépression à la limite de la significativité. Sur le plan clinique, nous pouvions observer, dès la fin de la première semaine de neurostimulation, un contact moins triste, plus dynamique et plus expressif. La patiente verbalisait également une diminution de l'irritabilité, et plus de facilité à prendre des initiatives. En revanche, la tristesse et l'anxiété perçues étaient stable, ne permettant pas à Mme S. de ressentir d'amélioration thymique.

La patiente a commencé à ressentir les effets positifs de la neurostimulation au cours de la deuxième semaine de prise en charge du fait d'un gain en motivation, d'une diminution de l'aboulie et d'une amélioration des fonctions instinctuelles (appétit, sommeil et libido). Lors de l'évaluation clinique du dernier jour de rTMS, Mme S. ressentait son humeur comme « normale », permettant une reprise de ses loisirs et de sa vie sociale. En revanche, les envies de scarifications restaient présentes, mais moins intenses et sans passage à l'acte.

A l'aide de ces résultats, nous pouvons formuler l'hypothèse que la rTMS a montré une efficacité sur le syndrome dépressif s'intégrant dans les troubles de l'humeur de la patiente, mais que la symptomatologie borderline n'a en revanche pas été impactée par la neurostimulation. L'évaluation de l'impulsivité témoigne d'un effet sur l'impulsivité cognitive

mais les difficultés de planification caractérisant le plus le trouble de la personnalité n'ont pas été significativement améliorés. De plus, la symptomatologie borderline apparaissait au premier plan au cours des semaines suivant les séances de neurostimulation avec un arrêt brutal et impulsif des traitements médicamenteux, un désinvestissement du lien avec son psychiatre référent, et une évaluation par les échelles de qualité de vie montrant un fonctionnement global dans le « tout ou rien ». Enfin, nous pouvons conclure que la rTMS n'a pas permis de diminution de l'envahissement psychique par les préoccupations corporelles et alimentaires, que ce soit par le biais d'une échelle psychométrique ou par les constatations cliniques.

### III. Cas clinique n°2 : Mme B.

#### 1. Historique

##### a) Éléments biographiques

Mme B. a 24 ans. Elle est célibataire sans enfant.

Elle est fille unique, sa mère vit à Nantes et son père vit en Turquie et a d'autres enfants issus d'une seconde union. Elle n'entretient aucun lien avec sa fratrie mais les a rencontrés lorsqu'elle était enfant. Sa naissance a été marquée par deux arrêts cardiaques consécutifs du fait d'une communication interauriculaire, suivis d'une séparation maternelle prolongée. La malformation s'est corrigée sans nécessité d'une intervention chirurgicale.

Mme B. a obtenu son baccalauréat, malgré un absentéisme et des difficultés scolaires importantes du fait d'un refus scolaire anxieux. Elle a présenté dès son adolescence des difficultés relationnelles et un isolement social. Il existe également des notions de harcèlement scolaire au lycée.

Mme B. a ensuite entrepris des études de sociologie qu'elle a finalement arrêté pour débiter des études de psychologie, qu'elle a interrompu en septembre 2018 au début de sa deuxième année du fait d'un épisode dépressif. Elle est actuellement sans activité ou loisir mais a pratiqué l'équitation pendant plusieurs années. Elle a un cercle relationnel très restreint, entretient des relations amicales essentiellement virtuelles, par le biais de forums et de réseaux sociaux sur internet.

Vers l'âge de 20 ans, Mme B. a été victime d'agression sexuelle à deux reprises, sans recours à la justice.

Elle était autonome, vivait dans son propre logement à Nantes jusqu'à l'arrêt de ses études et la multiplicité de passages à l'actes auto-agressifs nécessitant un retour provisoire au domicile de sa mère.

## b) Antécédents familiaux

La famille maternelle présente de lourds antécédents psychiatriques. La mère de Mme B. a vécu plusieurs épisodes de dépression et a commis trois tentatives de suicide lorsque la patiente avait 7, 10 et 17 ans. La mère de Mme B. aurait subi de la maltraitance dans l'enfance. Elle est également atteinte d'une maladie de Basedow et d'une maladie cardiaque. La grand-mère maternelle présenterait un trouble psychotique avec des manifestations comportementales.

On ne retrouve pas d'antécédents particuliers concernant la famille paternelle hormis la notion de pathologie cardiaque chez le père.

## c) Historique psychiatrique

Les troubles psychiatriques de Mme B. ont commencé de façon très précoce, avec un premier épisode dépressif à l'âge de 4 ans, se manifestant par une période de repli sur soi. Cette symptomatologie s'est développée dans un contexte de dépression maternelle. Mme B. dit se rappeler vouloir à cette époque « retourner dans le ventre de sa mère ».

La patiente met en avant une enfance marquée par des angoisses et des cauchemars portant souvent sur la période d'hospitalisation à la naissance (piques, opération...).

A l'âge de 11 ans, Mme B. a réalisé sa première tentative de suicide par IMV en utilisant les médicaments de sa mère. Il s'agissait d'un passage à l'acte dont la décision a été impulsive, dans les suites d'une morsure fatale sur son cochon d'Inde par un chien, avec détermination et velléité suicidaire franche. Elle a par la suite été hospitalisée en pédiatrie puis un suivi pédopsychiatrique ambulatoire a été initié.

Quelques mois plus tard, Mme B. a réalisé une seconde tentative de suicide par IMV et développé un refus scolaire anxieux avec repli social et symptomatologie dépressive de façon prolongée. Elle a été prise en charge pendant six mois en unité soins-études.

Elle a développé des conduites de scarifications régulières à partir l'adolescence, au niveau du cou et des bras avec un couteau ou une lame de rasoir, encore actives actuellement, et réalisé de multiples tentatives de suicide par IMV et phlébotomie (bras et cou), le plus souvent sur un

mode impulsif mais avec une intentionnalité létale. Elle a bénéficié d'un traitement par sertraline (150 mg) et alprazolam pendant la période du lycée, permettant une efficacité partielle sur les symptômes thymiques et anxieux. Elle a par la suite été traitée par duloxétine (60 puis 90 mg).

Mme B. ne présente pas de comorbidité addictive franche, hormis des préoccupations corporelles et alimentaires depuis deux ans dont l'intensité ne permet pas de poser le diagnostic de trouble du comportement alimentaire. Elle présente néanmoins des épisodes réguliers de restriction alimentaire, sans conduites de purge. Elle ne consomme pas de toxiques, à part de l'alcool de façon très occasionnelle.

Au cours de l'été 2018, Mme B. a présenté une dégradation franche de l'humeur qu'elle a pu mettre en lien avec une rupture amoureuse et le stress de la rentrée universitaire, avec installation d'une symptomatologie dépressive, anhédonie, hyporexie et amaigrissement. Elle a réalisé une tentative de suicide par phlébotomie cervicale et IMV en août 2018. La patiente a été hospitalisée en soins à la demande d'un tiers (SDT), devant un refus initial des soins, en unité psychiatrique fermée pendant onze jours. Un traitement antidépresseur par fluoxétine a été introduit. Par la suite, Mme B. a présenté des variations rapides de l'humeur avec des phases de tristesse majeure et de troubles de concentration, et des phases d'amélioration thymique permettant de reprendre des projets futurs. Un traitement par quétiapine (200 mg) a été ajouté par son psychiatre référent, à visée antidépressive. Les tentatives de suicide se sont néanmoins répétées, avec une intoxication médicamenteuse nécessitant des soins en réanimation en début novembre. Plusieurs hospitalisations psychiatriques en SDT ont eu lieu jusqu'à une dernière de trois semaines au cours du mois de décembre nécessitant quelques jours en chambre de soins intensifs devant une tentative de fugue et de strangulation aux urgences. La prescription de quétiapine et de fluoxétine a dû être interrompue compte-tenu d'une cytolysé hépatique. Par ailleurs, ces deux traitements n'avaient pas permis une amélioration thymique franche ou un apaisement de la symptomatologie suicidaire même si la quétiapine a pu légèrement soulager le fond anxieux presque permanent.

#### d) Eléments en faveur d'un trouble borderline

Le diagnostic de trouble borderline a été abordé avec la patiente en fin d'année 2018. La patiente s'est rapidement saisie du diagnostic, se reconnaissant dans la problématique de relation aux autres et d'impulsivité responsable de conduite dangereuse. Cet élément d'information a donc permis à Mme B. une meilleure compréhension de son fonctionnement psychique qui a été rassurante pour elle.

Les éléments en faveur d'un trouble de la personnalité de type borderline sont en effet nombreux :

On retrouve en premier lieu une dimension affective perturbée. En effet, Mme B met en avant un isolement relationnel, n'ayant pas d'amis proches mais entretient quelques relations amicales distantes, en majorité virtuelles. Elle se sent en difficulté dans le lien à l'autre, ne parvenant pas à trouver la bonne distance, et peut utiliser un discours involontairement blessant, en lien pour elle avec le fait qu'elle « n'a pas de filtres ». La patiente adopte parfois un comportement d'hyperinvestissement relationnel puis crée des situations de tension pour mettre l'autre à l'épreuve et tester la solidité relationnelle ou provoquer une rupture, afin de pallier à des angoisses abandonniques intenses. Les relations amoureuses de Mme B. conduisent fréquemment à des situations de maltraitance vis-à-vis de cette dernière. Les rencontres, favorisées par des sites spécialisés, peuvent amener à des comportements de mise en danger, avec en conséquence un regard sur la sexualité aujourd'hui perturbé et une vision d'elle-même objetisée. En revanche, la relation à sa mère est décrite comme fusionnelle.

Les effondrements dépressifs sont souvent liés à des relations d'objet anaclitiques. Mme B. est fréquemment soumise à des sentiments abandonniques intenses et envahissants. Les conduites suicidaires et auto-agressives se majorent dans ce contexte, la plupart du temps de façon impulsive afin d'obtenir un apaisement émotionnel grâce à la douleur ou la vue du sang. La patiente se plaint en effet d'une « hypersensibilité », c'est-à-dire d'une perception émotionnelle très intense.

Concernant sa représentation personnelle, Mme B. décrit des schémas cognitifs très majoritairement négatifs, se décrivant de façon très critique aussi bien physiquement que psychiquement, évoquant un « dégoût » vis-à-vis d'elle-même. Elle souffre également d'un sentiment chronique et intense de vide.

Enfin, son histoire personnelle met en évidence une construction familiale complexe, avec un

père très peu présent aussi bien sur le plan physique qu'affectif, questionnant Mme B. sur sa « légitimité », et des dépressions maternelles répétées laissant penser que Mme B. a présenté un mode d'attachement de type insécure dans son enfance. On note également une histoire maternelle marquée par des maltraitances, conduisant à une rupture de sa mère avec sa famille. Il existe donc des facteurs psychopathologiques notables, ainsi que des manifestations symptomatiques caractéristiques des critères du DSM-5 en faveur du trouble borderline (tableau 16).

➤ Tableau 16 : Arguments cliniques en faveur d'un trouble borderline :

	<b>Arguments en faveur d'un trouble borderline</b>
Critères cliniques du DSM-5	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Efforts effrénés pour éviter des abandons réels ou imaginés</li> <li>-Mode de relations interpersonnelles instables et intenses caractérisé par l'alternance entre des positions extrêmes d'idéalisation excessive et de dévalorisation</li> <li>-Perturbation de l'identité</li> <li>-Répétition de comportements, de gestes ou de menaces suicidaires, ou d'automutilations</li> <li>-Instabilité affective due à une réactivité marquée de l'humeur</li> <li>-Sentiment chronique de vide</li> </ul>
Éléments psychopathologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Troubles de l'attachement probables</li> <li>-Antécédents d'agressions sexuelles</li> <li>-Fonctionnement relationnel sur un mode anaclitique</li> </ul>
Diagnostic différentiel	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pas d'épisodes d'hypomanie ou de manie</li> </ul>

## 2. Situation clinique initiale

### a) Evaluation clinique initiale et plaintes exprimées

J'ai rencontré Mme B. dans un contexte similaire à la patiente précédente, suite à une demande d'évaluation de prise en charge par technique de neurostimulation dans le cadre d'une dépression résistante avec conduites suicidaires marquées, au « centre d'évaluation et de traitement des troubles de l'humeur complexes » (CETTHC), le 4 janvier 2019 à Nantes. Elle sortait le jour même d'une hospitalisation à la demande d'un tiers, débutée le 7 décembre 2018 dans un contexte de tentative de suicide par IMV.

L'évaluation clinique initiale montrait un contact particulier du fait d'un ralentissement psychomoteur marqué, un visage amimique, une voix monocorde contrastant avec le contenu du discours adapté et assez riche. Mme B. mettait en avant une tristesse de l'humeur ancienne, quasiment permanente depuis l'enfance mais avec une période d'aggravation évoluant depuis l'été précédent, avec des troubles de la concentration et une fatigabilité majorée. Les idées suicidaires sont également décrites comme anciennes mais généralement sans intentionnalité. Néanmoins l'instabilité émotionnelle et l'impulsivité de la patiente sont responsables de passages à l'acte généralement non prémédités faisant suite à des moments de frustration ou des ruptures relationnelles. Les loisirs de Mme B. étaient globalement diminués avec une aboulie, un sentiment d'ennui quasiment continu et un apragmatisme responsable d'une diminution de l'hygiène corporelle. Le sommeil et l'appétit étaient conservés. L'anxiété était subjectivement majorée et présente pour les gestes de la vie quotidienne. Sur le plan physique, la patiente souffrait de douleurs dorsales résiduelles de nature traumatique qu'elle mettait en lien avec une crise tonico-clonique secondaire à l'IMV au tramadol en août 2018.

## b) Echelles d'évaluation diagnostique

L'entretien initial a été succédé d'une évaluation clinique à l'aides d'échelles psychométriques centrées sur les troubles de Mme B. afin de percevoir finement l'évolution clinique au cours des mois suivants.

Nous ne reviendrons pas sur la définition des échelles psychométriques déjà décrites dans la partie 2 - II.2.b.

- Evaluation thymique par la BDI, la MADRS, l'HDRS et l'ERD :

L'évaluation thymique montre des scores contradictoires selon l'échelle utilisée. La BDI révèle une dépression sévère (score de 34), la MADRS une dépression modérée (20) et l'HDRS une dépression légère (10). Néanmoins, le score de la MADRS est à la limite de la dépression légère (entre 7 et 19) (tableau 17). Il est intéressant de constater que l'échelle ayant atteint un seuil sévère est le seul auto-questionnaire de cette catégorie. Cela montre l'intensité de la douleur morale ressentie. On peut aussi faire l'hypothèse que les symptômes appartenant au trouble borderline sont des facteurs de confusion dans ce questionnaire. L'ERD montre un ralentissement psychomoteur caractérisé.

- Evaluation de l'impulsivité par la BIS-11 et l'échelle UPPS :

L'échelle UPPS (ou UPPS Impulsive Behavior Scale) est un auto-questionnaire évaluant l'impulsivité (149,150). Les quatre lettres font référence aux quatre dimensions recherchées : l'Urgence : tendance à agir de façon dangereuse lors de l'exposition à des émotions négatives ; le manque de Préméditation : tendance à agir sans réfléchir ; le manque de Persévérance : incapacité à rester concentré sur une tâche ; et la recherche de Sensation : attirance pour des expériences nouvelles et palpitantes. On retrouve chez Mme B. des scores particulièrement élevés concernant la dimension d'urgence (39), en accord avec sa problématique, et la dimension de manque de persévérance (37). Le manque de préméditation et la recherche de sensation sont deux dimensions moins problématique (respectivement 29 et 24) (tableau 17).

L'échelle BIS-11 explore des dimensions différentes dans l'évaluation de l'impulsivité. Mme B. a obtenu un score global de 72. Comme pour la patiente précédente, il s'agit d'un score supérieur à la moyenne de la population qui se situe entre 43 et 66 (145). Les difficultés de

planification apparaissent au premier plan (score de 32), les impulsivités motrice et cognitive sont moins marquées (respectivement 19 et 21) (tableau 17).

- Evaluation des troubles du comportements alimentaires par la EAT-40 :

Mme B. n'a pas atteint le seuil de 30 permettant de mettre en évidence une anorexie mentale (score de 19) (tableau 17). L'évaluation montre une absence de préoccupation alimentaire ou calorique franche et une absence de participation anxieuse liée à la prise des repas. On ne retrouve pas non plus d'envahissement par des préoccupations corporelles ou des efforts pour perdre de poids. Les facteurs en faveur des troubles lors de la réalisation de l'échelle sont une restriction volontaire, et le regard des proches lui faisant remarquer une maigreur.

Il est à noter que la perte pondérale récente est concomitante de l'épisode dépressif majeur, même si la patiente met en avant des troubles alimentaires depuis deux ans. On peut néanmoins se questionner sur le diagnostic différentiel des TCA dans ce contexte qui serait une anorexie liée au syndrome dépressif.

- Evaluation de la qualité de vie par la SF-36 et la WHOQOL-Bref:

Les échelles montrent une perception très mauvaise de sa qualité de vie par la patiente. La santé physique est partiellement préservée même si elle est perçue comme médiocre. La santé psychique et la vie sociale est relationnelle sont les dimensions les plus altérées (tableau 17).

➤ Tableau 17 : Evaluation clinique globale initiale, réalisée le 4 janvier 2019 :

BDI	34 : Dépression sévère
HDRS	10 : Dépression légère
MADRS	20 : Dépression modérée (Dépression légère entre 7 et 19 et moyenne entre 20 et 34)
ERD	12
BIS 11	-Difficultés de planification : 32 -Impulsivité motrice : 19 -Impulsivité cognitive : 21 Score total : 72
UPPS	-Urgence : 39 -Manque de préméditation : 29 -Manque de persévérance : 37 -Recherche de sensations : 24
EAT-40	19 : inférieur au score minimal d'anorexie mentale
SF36	-Santé physique : 80% -Limitations dues à l'état physique : 50% -Santé perçue : 35% -Vitalité : 35% -Fonctionnement social : 37,5% -Limitations dues à l'état psychique : 100% -Santé psychique : 36% -Evolution de la santé perçue : 50% - Douleur : 70%
WHOQOL-Bref	-Santé physique : 44% -Santé psychique : 6% -Relations sociales : 0% -Environnement : 31%

### c) Prise en charge thérapeutique actuelle

Mme B. bénéficie d'un suivi psychiatrique ambulatoire hebdomadaire avec son psychiatre référent, qui prend charge la patiente depuis son enfance. Elle a également un psychiatre référent dans son unité de secteur psychiatrique où elle est hospitalisée régulièrement, pendant les périodes de crise suicidaire. Les durées d'hospitalisation varient d'une à trois semaines. Les traitements de fond par quétiapine et fluoxétine avaient été interrompus du fait d'une cytolyse hépatique iatrogène (IMV médicamenteuse), le seul traitement pris par Mme B. était de la cyaméazine.

Mme B. a consulté une psychiatre formée en EMDR (eye movement desensitization and reprocessing) début 2019, dans le cadre d'un possible stress post-traumatique suite aux agressions sexuelles subies. L'entretien d'évaluation a montré une absence d'indication devant le manque de symptomatologie post-traumatique ou de charge émotionnelle négative en lien avec les événements. Elle avait également envisagé la mise en place d'un suivi psychologique afin de réaliser une psychothérapie, mais Mme B. n'a finalement pas engagé cette démarche par appréhension et crainte que cela soit inefficace.

## 3. Mise en place d'un protocole de stimulation non invasive

### a) Choix du protocole de neurostimulation

Comme développé précédemment, l'évaluation clinique montrait un syndrome dépressif léger à modéré mais avec une réactivité émotionnelle majeure et une impulsivité responsable de graves mises en danger répétées. La symptomatologie s'est révélée résistante à l'introduction d'un ISRS seul puis couplé à un antipsychotique atypique, la quétiapine, à posologie antidépressive.

Le choix de neurostimulation s'est porté sur un protocole de tDCS, en ciblant le trouble dépressif et l'impulsivité. La zone ciblée a été le cortex préfrontal dorsolatéral, comme le préconisent les recommandations dans la littérature. En effet, la revue de littérature de Antal (135) a mis en

avant une possible amélioration de l'attention, de la planification et une diminution de l'impulsivité et des prises de risque en ciblant ce territoire. L'anode (stimulatrice) a été placée au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral droit (F4) et la cathode (inhibitrice) a été placée sur le même territoire mais à gauche (F3).

Les stimulations ont été réalisées à une intensité de 2 mA, pendant une durée de 30 minutes 2 fois par jour (séances espacées de 3 heures minimum), pendant 5 jours, du 7 au 11 janvier 2019 avec un appareil « SOTERIX MEDICAL 1x1 PLATFORM ».

## b) Surveillance clinique

Mme B a été évaluée sur la plan clinique, à l'aide d'échelles psychométriques, à la fin de la semaine de neurostimulation, puis à une semaine, un mois, trois mois et cinq mois des séances (tableau 18).

- Tableau 18 : Evaluation clinique pendant la période de stimulation, et au cours des cinq mois suivants, à l'aide d'échelles psychométriques :

	Echelles psychométriques	T0	tDCS	+ 1 Semaine	+ 1 mois	+ 3 mois	+ 5 mois
			5 <sup>ème</sup> Jour				
Thymie	<b>MADRS</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	<b>ERD</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	<b>HDRS</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Impulsivité	<b>BIS-11</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
	<b>UPPS</b>	✓	✓	✓	✓	✓	✓
TCA	<b>EAT-40</b>	✓			✓	✓	✓
Qualité de vie	<b>SF-36</b>	✓			✓	✓	✓
	<b>WHOQOL-Bref</b>	✓			✓	✓	✓

T0 : évaluation initiale ; ✓ : échelle réalisée

## 4. Résultats

### a) Déroulement des séances et évènements indésirables

La neurostimulation par tDCS a été globalement bien tolérée par Mme B, qui a néanmoins manifesté une asthénie intense au cours de la semaine de stimulation. Des céphalées d'intensité légère ont également été présentes au cours du premier jour. Les douleurs pendant les séances étaient minimales, à type de picotement et seulement pendant les premières minutes lors de la phase d'augmentation progressive de l'intensité de l'appareil. Mme B. n'a présenté ni rougeur, ni brûlures au niveau de la peau en contact des électrodes.

Le matin, le dispositif était installé par une infirmière ou une étudiante en médecine formées à l'utilisation de l'outil, et par moi-même l'après-midi. Nous avons connu un problème de dysfonctionnement de l'appareillage au cours des deux derniers jours auquel nous avons répondu par l'ajout de sessions supplémentaires au cours de la semaine suivante afin d'atteindre le nombre total prévu de 10 séances de neurostimulation.

En parallèle des séances, Mme B. a repris son traitement par quétiapine, interrompu du fait d'une cytolyse hépatique secondaire à une IMV, en début janvier, d'abord à une posologie de 50 mg, puis augmenté jusqu'à 200 mg en début février. Devant l'absence d'efficacité ressentie et l'observance irrégulière, le traitement a finalement été arrêté au milieu du mois de mars.

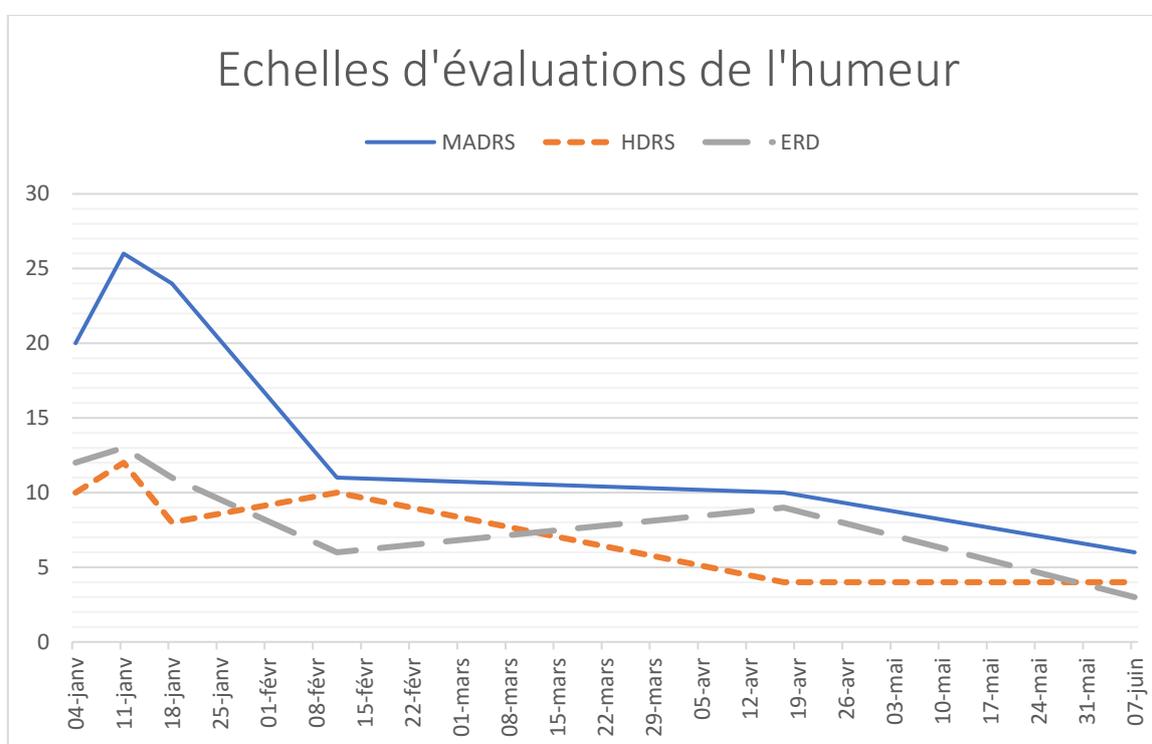
## b) Evolution de la symptomatologie thymique

- ◆ Les scores des échelles psychométriques relatives aux troubles de l'humeur sont résumés dans le tableau 19 :

➤ Tableau 19 : Résultats des échelles d'évaluation des troubles de l'humeur :

	04 janvier (T0)	11 janvier (fin tDCS)	18 janvier (+1 semaine)	11 février (+1 mois)	17 avril (+3 mois)	07 juin (+5 mois)
MADRS	20	26	24	11	10	6
HDRS	10	12	8	10	4	4
ERD	12	13	11	6	9	3

➤ Graphique 8 : Scores relatifs aux échelles d'évaluation de l'humeur



♦ Interprétation :

Mme B. a présenté une amélioration thymique significative progressive au cours des mois suivant les séances de neurostimulation. Le ralentissement psychomoteur a diminué de façon lentement progressive pour être quasiment absent lors de l'entretien à cinq mois (il persistait uniquement des troubles de concentration et de la mémoire subjectifs). La tristesse de l'humeur a particulièrement diminué lors de l'évaluation à un mois, avec des idées suicidaires moins présentes, permettant une nette diminution du score de l'échelle MADRS. Le score HDRS a en revanche légèrement augmenté en parallèle du fait d'une diminution de l'appétit et d'une perte de poids qui peuvent néanmoins être mis en lien avec des préoccupations alimentaires et pondérales au cours de cette période. A trois mois, l'échelle HDRS témoigne d'une absence de dépression, se maintenant à cinq mois (score inférieur à 8). L'échelle MADRS en revanche est en faveur d'une dépression légère à trois mois, puis d'une absence de dépression à cinq mois (score inférieur à 7). Enfin, à trois et cinq mois, les idées suicidaires et comportements auto-agressifs étaient absents de façon durable dans le temps.

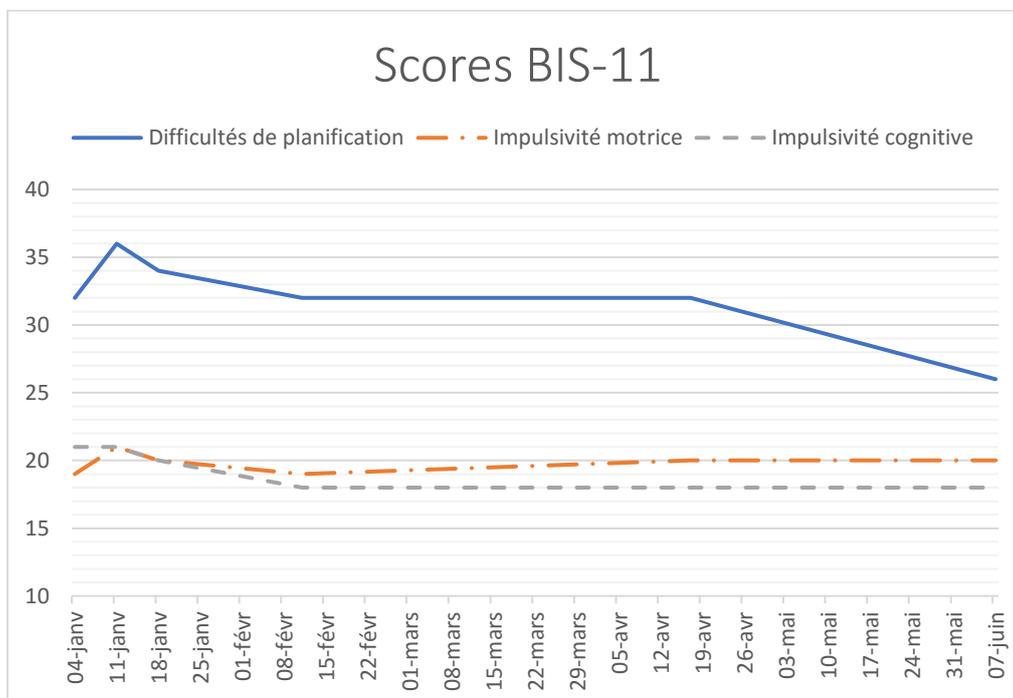
c) Evolution du comportement impulsif :

- ◆ Les scores des échelles psychométriques relatives au comportement impulsif sont résumés dans les tableaux 20 et 21 :

➤ Tableau 20 : Résultats de l'échelle d'évaluation du comportement impulsif BIS-11 :

	04/01 (T0)	11/01 (fin tDCS)	18/01 (+1 semaine)	11/02 (+1 mois)	17/04 (+3 mois)	07/06 (+5 mois)
Difficultés de planification	32	36	34	32	32	26
Impulsivité motrice	19	21	20	19	20	20
Impulsivité cognitive	21	21	20	18	18	18

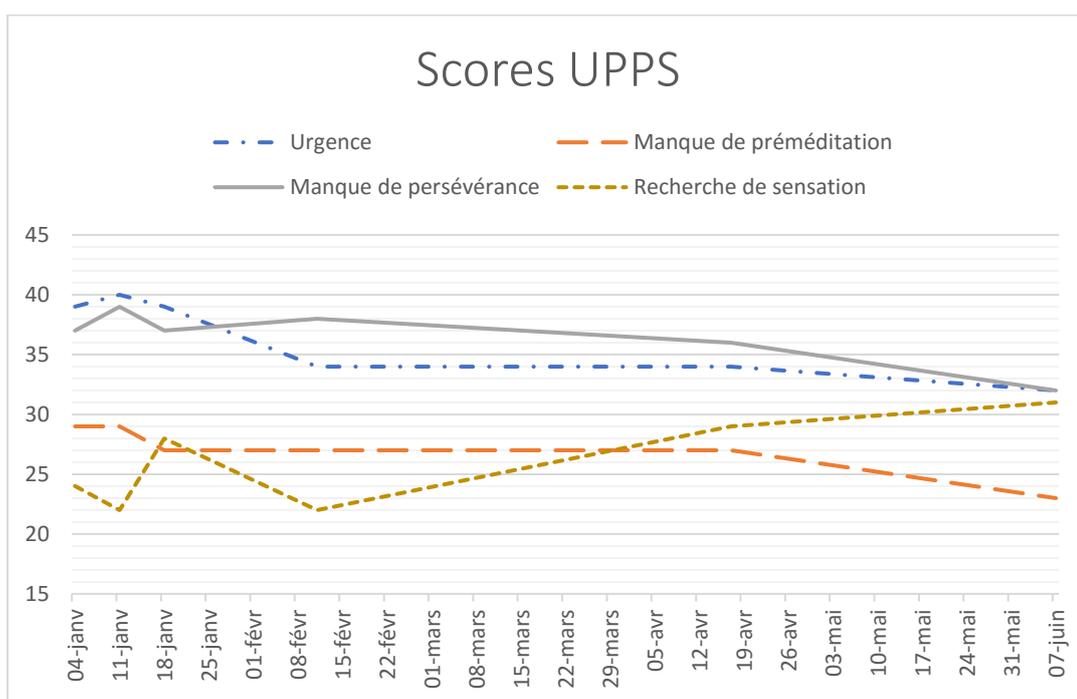
➤ Graphique 9 : Scores relatifs à l'échelle psychométrique BIS-11



➤ Tableau 21 : Résultats de l'échelle d'évaluation du comportement impulsif UPPS :

	04/01 (T0)	11/01 (fin tDCS)	18/01 (+1 semaine)	11/02 (+1 mois)	17/04 (+3 mois)	07/06 (+5 mois)
Urgence	39	40	39	34	34	32
Manque de préméditation	29	29	27	27	27	23
Manque de persévérance	37	39	37	38	36	32
Recherche de sensation	24	22	28	22	29	31

➤ Graphique 10 : Scores relatifs à l'échelle psychométrique UPPS



♦ Interprétation :

L'échelle UPPS montre une évolution particulièrement intéressante de la symptomatologie impulsive de Mme B.. On observe une diminution progressive notable de la tendance à agir de façon dangereuse dans l'urgence (lors d'exposition à des émotions négatives), de la tendance à agir sans réfléchir (manque de préméditation) et du manque de persévérance. L'évolution de ces trois courbes est globalement superposable. La recherche de sensations est en revanche majorée au cours des mois suivant la tDCS. Ce critère n'est néanmoins pas le plus sensible en termes de clinique de l'impulsivité, et cette évolution pourrait être expliquée par une amélioration thymique avec retour d'un élan vital permettant un regain d'intérêt pour les loisirs à type de sport à sensation proposés dans cette échelle.

L'échelle BIS-11 met en évidence une diminution des difficultés de planification et une légère diminution de l'impulsivité cognitive. L'impulsivité motrice est en revanche stable. La dimension la plus générale relative à l'impulsivité selon cette échelle (difficulté de planification) est donc la plus significativement diminuée, montrant une meilleure capacité de la patiente à élaborer sur son fonctionnement en prenant en compte les conséquences dans l'avenir.

d) Evolution du comportement alimentaire

- ♦ Les scores de l'échelle psychométrique relative au comportement alimentaire est résumé dans le tableau 22 :

➤ Tableau 22 : Scores relatifs à l'échelle psychométrique EAT-40 :

	04 janvier (T0)	11 février (+1 mois)	17 avril (+3 mois)	07 juin (+5 mois)
EAT-40	19	12	9	10

♦ Interprétation :

Les scores sont de façon constante inférieurs au seuil de significativité en faveur de trouble du comportement alimentaire. La diminution des chiffres au cours des mois suivant la tDCS est en lien avec une légère augmentation du plaisir lié à l'alimentation et des facteurs de confusion comme un réveil précoce matinal et une constipation qui peuvent dans ce contexte être mis en lien avec la symptomatologie dépressive initiale.

## e) Evolution de la qualité de vie

- ◆ Les scores des échelles psychométriques relatives à la qualité de vie sont résumés dans les tableaux 23 et 24 :

➤ Tableau 23 : Scores relatifs à l'échelle psychométrique SF-36 :

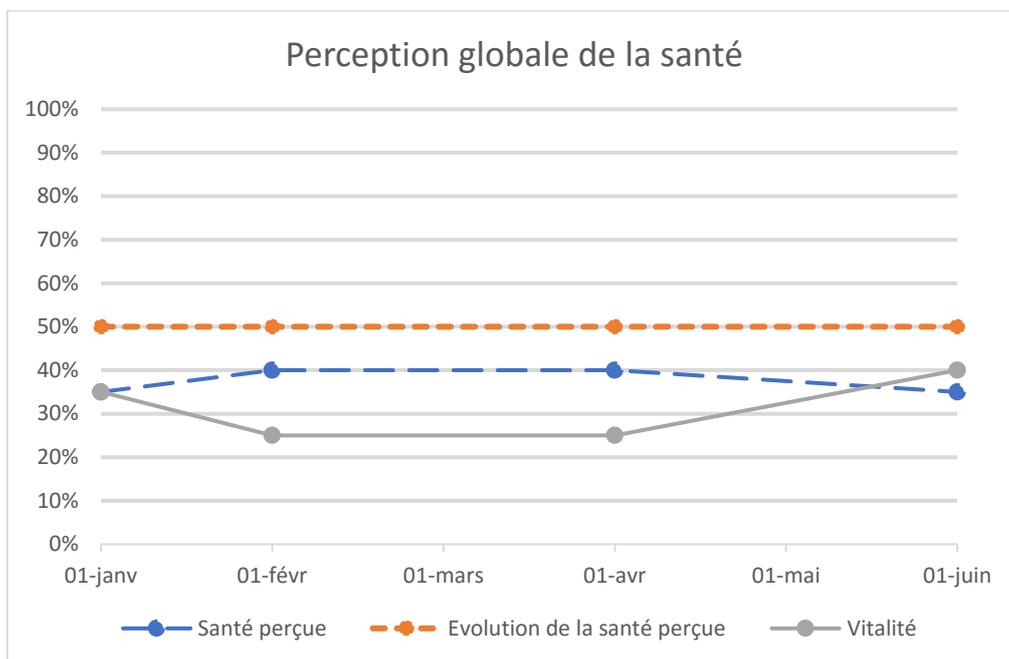
	04 janvier (T0)	11 février (+1 mois)	17 avril (+3 mois)	07 juin (+5 mois)
Santé perçue	35%	40%	40%	35%
Evolution de la santé perçue	50%	50%	50%	50%
Activité physique	80%	70%	80%	80%
Limitations dues à l'état physique	50%	50%	75%	75%
Douleur	70%	90%	80%	100%
Vitalité	35%	25%	25%	40%
Santé psychique	36%	36%	68%	64%
Limitations dues à l'état psychique	100%	33,30%	100%	66,70%
Fonctionnement social	37,50%	100%	75%	62,50%

➤ Tableau 24 : Scores relatifs à l'échelle psychométrique WHOQOL-Bref :

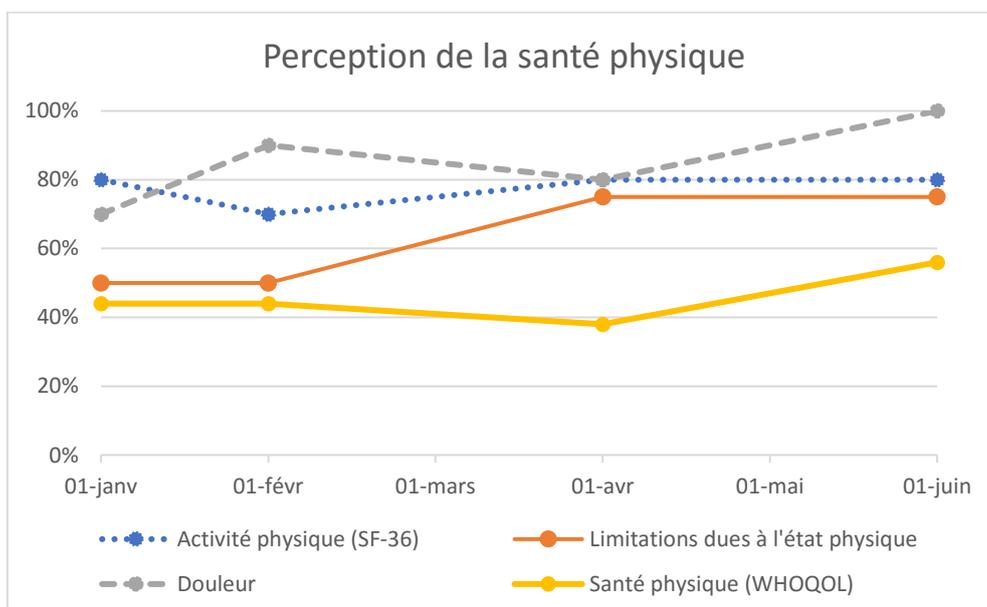
	04 janvier (T0)	11 février (+1 mois)	17 avril (+3 mois)	07 juin (+5 mois)
Santé physique	44%	44%	38%	56%
Santé psychique	6%	31%	31%	44%
Relations sociales	0%	25%	19%	31%
Environnement	31%	50%	31%	44%

◆ Synthèse :

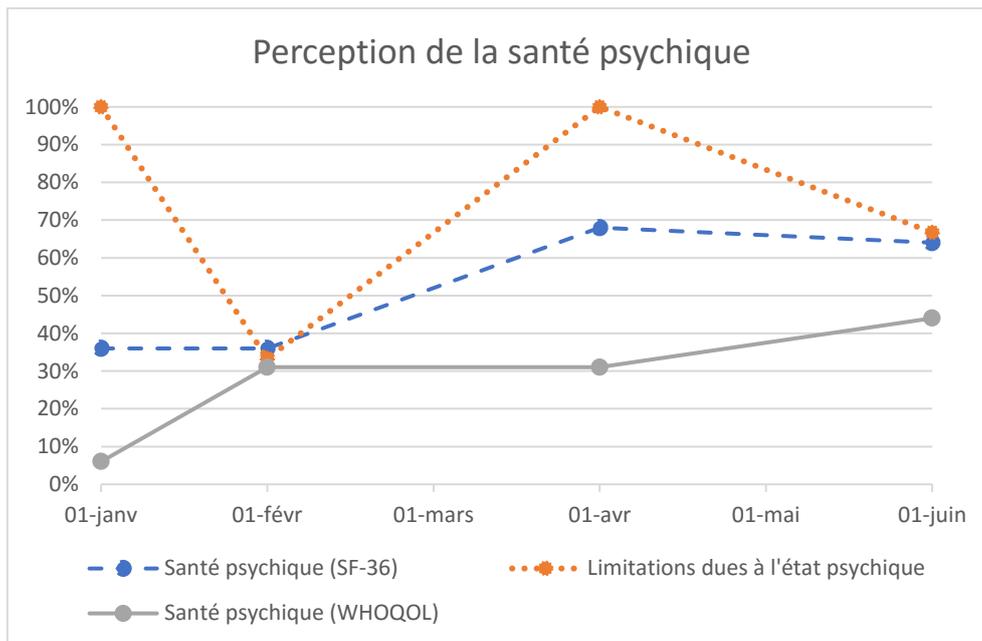
➤ Graphique 11 : Scores relatifs à la perception globale de la santé



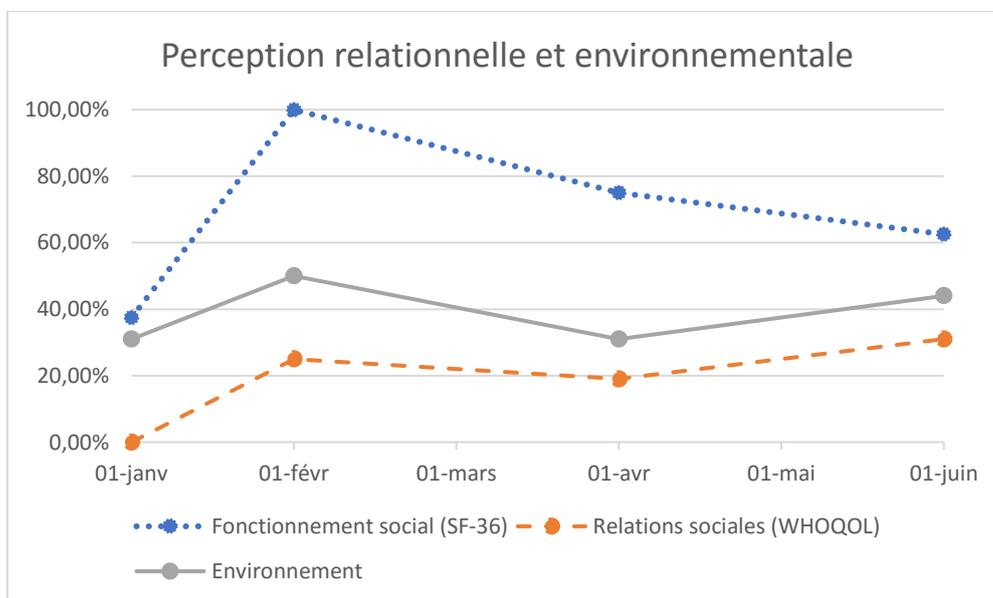
➤ Graphique 12 : Scores relatifs à la perception de la santé physique



➤ Graphique 13 : Scores relatifs à la perception de la santé psychique



➤ Graphique 14 : Scores relatifs à la perception de la vie relationnelle et environnementale



♦ Interprétation :

Les échelles d'évaluation de la qualité de vie ont permis de mettre en évidence une amélioration de la perception de la santé psychique notable au premier plan. La perception de la limitation liée aux difficultés psychiques présente en revanche une grande variabilité difficilement interprétable, qui peut être en lien avec le faible nombre de questions se référant à cet item.

Sur le plan physique, la perception de la santé est légèrement améliorée, et le sentiment de limitation liée à cette sphère est nettement moins présent à distance de la tDCS. Les sensations douloureuses sont également en diminution progressive.

On retrouve une amélioration globale de la satisfaction liée au fonctionnement social et à la qualité de l'environnement même si ces deux critères restent perçus comme moyens à cinq mois.

Enfin, la perception de la santé globale est restée stable et plutôt médiocre, malgré les améliorations ressenties dans les sous-catégories. Les perspectives d'évolution favorable sont moyennes à 50 % et la vitalité inférieure à 50 % dans toute la période d'évaluation même si on observe une légère amélioration entre trois et cinq mois.

## 5. Discussion : Mise en relation avec l'évolution clinique

Les entretiens avec Mme B. au cours des cinq mois suivant la session de tDCS ont mis en évidence une diminution progressive du ralentissement psychomoteur. Le contact initial de la patiente était particulier, du fait d'un émoussement affectif et d'un faciès inexpressif. A cinq mois, elle était souriante, plus dynamique et expressive aussi bien sur le plan du comportement que du discours.

Lors de l'évaluation à un mois de la neurostimulation, Mme B. mettait en avant un sentiment de désespoir et une tristesse de l'humeur marquée même si les échelles psychométriques montraient une diminution globale de la symptomatologie dépressive. Les idées suicidaires restaient présentes mais sans envie de passage à l'acte et sans scénario envisagé. Elle n'avait pas eu

recours à des scarifications depuis plusieurs semaines. Enfin, la patiente verbalisait une meilleure aptitude de mémorisation et une meilleure capacité d'initiative concernant sa vie sociale.

A la fin du troisième mois, Mme B. se sentait moins impulsive et plus stable sur le plan émotionnel même si cela pouvait être inconfortable avec une sensation d'anesthésie affective et de « distance trop importante vis-à-vis des événements » de son quotidien. Elle ressentait néanmoins une amélioration thymique avec une mise à distance durable des idées suicidaires. La patiente se plaignait toujours d'asthénie (malgré un sommeil conservé), de difficultés de mémorisation et de concentration, et de manque d'intérêt global. Le traitement médicamenteux avait été arrêté un mois plus tôt compte-tenu de ces éléments et de l'observance irrégulière, sans conséquences négatives depuis. Mme B. était satisfaite de pouvoir vivre au quotidien sans aucune substance pharmacologique.

À cinq mois de la neurostimulation, l'humeur était maintenue, la patiente se projetait de façon plus optimiste dans l'avenir, avec plus de dynamisme. Les idées suicidaires et auto-agressives étaient totalement absentes. Elle souhaitait reprendre ses études de psychologie lors de la rentrée prochaine avec néanmoins une appréhension compte-tenu des difficultés de concentration persistantes contre lesquelles elle luttait en s'entraînant à la lecture (livres de sociologie et de psychologie).

A la suite des séances de tDCS, Mme B. a donc présenté une clinique d'évolution favorable sur le plan thymique, le plan de la régulation émotionnelle et de l'impulsivité, observable aussi bien au cours des entretiens cliniques qu'à l'aide des échelles psychométriques. Le recours à un traitement médicamenteux s'est révélé non nécessaire pour la patiente.

Nous avons pu observer que la neurostimulation par tDCS au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral a permis une amélioration de l'impulsivité, en particulier concernant la difficulté de planification, le comportement dangereux dans l'urgence, le manque de préméditation et de persévérance. Ces éléments pourraient donc expliquer la stabilité émotionnelle et l'arrêt des mises en danger répétées que nous avons pu constater chez Mme B. En revanche, la recherche de sensation était augmentée, mais celle-ci pourrait être mise en lien avec une diminution de l'apragmatisme, une reprise de l'élan vital et un retour des envies, une partie des items de cette catégorie se rapportant à l'envie de pratiquer un sport « extrême » comme le ski nautique ou la plongée sous-marine.

En revanche, la sensation subjective d'asthénie, de manque de vitalité et les troubles de concentration sont restés des facteurs handicapants pour la patiente.

## IV. Cas clinique N°3 : Mme D.

### 1. Historique

#### a) Eléments biographiques

Mme D. est une femme de 36 ans. Elle est la cadette d'une fratrie de deux filles, et a grandi auprès de ses parents en Loire-Atlantique, décrivant une enfance « sans problème ». La scolarité s'est déroulée de façon normale, sans difficultés d'apprentissage, initiant en parallèle la pratique de tennis dès l'âge de 6 ans. Au lycée, Mme D. a intégré une classe sport-études afin de poursuivre le tennis de haut niveau.

Sur le plan social, la patiente décrit des difficultés relationnelles avec ses pairs depuis l'enfance, se sentant mise à l'écart et présentant en conséquence des conduites d'isolement social, jusqu'au lycée où Mme D. ne se sentait pas intégrée dans son équipe de tennis.

Elle a pris son indépendance en 2005, à l'âge de 22 ans, à la fin de ses études pour débiter un premier emploi d'attachée de recherche clinique. Devant l'apparition et la persistance de troubles dépressifs, Mme D. est retournée vivre chez ses parents en 2007, puis a repris son autonomie, jusqu'à intégrer un logement seule en 2009 après avoir obtenu un poste de technicienne en laboratoire. Elle a arrêté le sport de haut niveau pendant les études supérieures pour pratiquer le tennis comme loisir.

Actuellement, Mme D. est célibataire, et vit seule en appartement. Ses parents se montrent soutenant, et sa sœur vit dans une autre région. Elle est chef d'équipe et technicienne en laboratoire en contrat à durée indéterminée. Les relations amoureuses et amicales sont difficiles à investir pour la patiente, qui rapporte n'avoir vécu que très peu d'histoires sentimentales. Elle ne pratique plus le tennis depuis un an.

Mme D. fait état d'un traumatisme en fin d'adolescence, à type de tentative d'agression sexuelle par un jeune homme de son âge. Cet événement est resté sous silence pendant plusieurs années et n'a pas été judiciairisé.

Sur le plan médical, la patiente souffre d'une hernie discale, compliquée récemment d'une sciatique paralysante en mars 2019.

## b) Historique psychiatrique

Mme D. a présenté un premier épisode dépressif en 2005, à l'âge de 22 ans, nécessitant l'initiation d'un suivi psychiatrique ambulatoire. Néanmoins, la patiente ressent depuis l'enfance un mal-être, une introversiion et des difficultés dans les relations sociales, sans évènement déclencheur mis en évidence.

Depuis 2005, la jeune femme présente des états dépressifs récurrents (un à deux épisodes annuels), nécessitant de multiples hospitalisations (annuelles à pluriannuelles), et a eu recours à plusieurs tentatives de suicide par IMV. Le diagnostic de trouble de la personnalité borderline a été évoqué en 2006 après deux IMV. En janvier 2007, Mme D. a réalisé une troisième tentative de suicide médicamenteuse grave, nécessitant une hospitalisation en réanimation, puis un transfert en psychiatrie. L'intensité des troubles psychiatriques et les mises en danger répétées ont conduit à l'instauration de nombreuses lignes de traitements médicamenteux (antidépresseurs, anxiolytiques, antipsychotiques, thymorégulateurs de type traitements antiépileptiques - tableau 25) qui n'ont permis que des rémissions partielles et des réaggravations de la symptomatologie souvent rapides.

Les premières scarifications sont apparues plus tardivement, vers l'âge de 26 ans, et sont toujours actives actuellement, en particulier dans les périodes de fléchissement thymique. Les rechutes dépressives récurrentes sont le plus souvent spontanées, sans circonstances déclenchantes franches ou modification thérapeutique. On note néanmoins une fragilité de l'humeur en lien avec la dimension relationnelle.

Mme D. a bénéficié d'un seul suivi psychologique au début de l'évolution des troubles il y a environ dix ans qui lui a permis une meilleure compréhension de ces émotions et de mettre en lien les épisodes de « crises dépressives » avec des investissements relationnels suivis de sentiments abandonniques.

Sur le plan des comorbidités, la patiente présente des addictions comportementales anciennes, d'abord au sport, puis depuis 2010-2011 des troubles du comportement alimentaire à type d'anorexie-boulimie. Elle a bénéficié d'un suivi addictologique individuel et de prise en charge en hôpital de jour spécialisé dans les addictions comportementales de début 2012 à fin 2015. Depuis 2017, les soins de la dimension corporelle sont réalisés par une psychomotricienne, sous la forme de séances individuelles hebdomadaires. Elle n'a en revanche jamais consommé de toxiques de façon régulière.

Mme D. bénéficie également de soins psychiatriques de secteur depuis 2010, avec des soins en hôpital de jour ou en centre d'activité thérapeutique à temps partiel (CATTP) lors des périodes de fléchissement thymique, voire des hospitalisations temps-plein de courte durée lors des périodes de crises avec un risque de mise en danger. Le psychiatre référent est le même depuis 2010.

Au niveau familial, on retrouve la notion de « dépressions saisonnières » chez la sœur de la patiente, une anxiété importante chez la mère, et des consommations d'alcool chez le père. Il n'existe en revanche pas d'antécédent familial de troubles bipolaires.

➤ Tableau 25 : Historique médicamenteux de Mme D. :

Date	Situation clinique – contexte	Traitement (posologie par jour)
Février 2006	Syndrome anxiodépressif	-Escitalopram 10mg, -Mirtazapine 15 mg -Valpromide 300 mg -Prazépam 25mg,
Mars 2006	Arrêt brutal des traitements, majoration d'un épisode dépressif, IMV, réintroduction thérapeutique	- Paroxétine 20 mg -Valpromide 300 mg -Propériciazine -Prazepam 25mg + Zolpidem
Octobre 2006	Absence d'amélioration clinique. IMV	-Fluoxétine 20 mg -Clomipramine 75mg -Valpromide 900 mg -Risperidone 4 mg -Prazepam 40 mg (arrêté progressivement ensuite) -Lévomépromazine 100mg
Entre 2007 et 2010	Traitement inconnu (suivi psychiatrique dans une autre région)	
Septembre 2010	Syndrome dépressif et scarifications. Initiation d'un suivi psychiatrique à Nantes suite à son déménagement	-Venlafaxine 150 mg -Clonazépam 2mg
Janvier 2011	Syndrome dépressif avec idées suicidaires envahissantes et troubles du sommeil	-Venlafaxine 375 mg -Cyamémazine 50mg -Clonazépam 3mg
Juin 2011	IMV, syndrome dépressif	-Valproate de sodium 750 mg -Mirtazapine 30 mg
Janvier 2012		-Aripiprazole 20mg -Cyamémazine 75 mg
Mars 2012	Isolement social, IMV, début des troubles du comportement alimentaire	-Quétiapine 600 mg
Février 2013		-Agomélatine 25mg -Quétiapine 300mg

Mars 2014	Demande de travail de mise à distance des comportements d'automutilations	- Quétiapine 300 mg -Agomélatine 50 mg -Diazépam 15mg en diminution progressive
Septembre 2015		-Lithium 1000mg -Quétiapine 150 mg -Alimémazine 20 mg -Diazépam 10 mg
Mars 2016	Syndrome dépressif avec idées suicidaires	-Venlafaxine 187,5 mg -Quétiapine 150 mg -Diazépam 30mg -Alimémazine 40 mg
Septembre 2016	Syndrome dépressif	-Milnacipran 300 mg -Quétiapine 300 mg -Diazépam 15 mg (en diminution progressive) -Alimémazine 40 mg
Mars 2017	Recrudescence anxiodépressive	-Milnacipran 300mg -Quétiapine 300 mg -Diazépam 5mg -Alimémazine 20 mg
Juin 2017	Tristesse de l'humeur persistante	-Amisulpride 50mg -Milnacipran 400 mg -Alimémazine 20 mg
Décembre 2017	Mise en place de rTMS	Traitement identique

### c) Eléments en faveur d'un trouble borderline

Le diagnostic de trouble de la personnalité de type borderline a été évoqué dès le début de la prise en charge, en 2006, mais n'a jamais été transmis à la patiente, qui a néanmoins appris le diagnostic à la lecture des comptes-rendus médicaux.

Le premier élément en faveur du diagnostic est une instabilité affective avec des rechutes dépressives à répétition souvent dans un fonctionnement anaclitique. Mme D. fait en effet état de crises dépressives quand elle investit des relations amicales puis se sent brutalement abandonnée. La patiente adopte alors un comportement ambivalent entre une dépendance à l'autre et une peur du rejet et de faire confiance, conduisant généralement une attitude de mise à distance de l'autre et d'isolement relationnel. Les fléchissements thymiques sont également caractéristiques du trouble borderline par l'envahissement anxieux, avec des angoisses de mort

et surtout des effractions psychotiques récurrentes à type d'idées de persécution de mécanisme intuitif et plus récemment hallucinatoire à type de voix agressives lors du dernier épisode dépressif. Il existe aussi une impulsivité, notamment concernant les passages à l'acte auto-agressifs et les conduites sportives (comme un comportement agressif en cas de défaite lors d'une compétition).

Le diagnostic différentiel à évoquer devant ce tableau est celui de trouble bipolaire mais on observe cependant un fonctionnement anaclitique, une image de soi altérée en permanence et une inefficacité des traitements thymorégulateurs et antidépresseurs qui orientent davantage vers un trouble de personnalité. Mme D. n'a par ailleurs jamais présenté d'épisode hypomane et n'a pas d'antécédents familiaux psychiatriques significatifs.

Enfin, la problématique addictive comportementale, avec l'anorexie-boulimie ainsi que les conduites de scarifications sont ancrées dans une problématique d'évitement de passage à l'acte en lien avec une impulsivité contenue. Le comportement addictif intervient dans ce contexte comme moyen d'évitement de penser et de conserver la maîtrise.

Le diagnostic de trouble borderline peut ainsi être établi avec les critères cliniques du DSM-5 (tableau 26).

➤ Tableau 26 : Arguments cliniques en faveur d'un trouble borderline :

	<b>Arguments en faveur d'un trouble borderline</b>
Critères cliniques du DSM-5	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Efforts effrénés pour éviter les abandons réels ou imaginés.</li> <li>-Perturbation de l'identité : instabilité marquée et persistante de l'image ou de la notion de soi.</li> <li>-Impulsivité dans au moins deux domaines potentiellement dommageables pour le sujet</li> <li>-Répétition de comportements, de gestes ou de menaces suicidaires, ou d'automutilations.</li> <li>-Instabilité affective due à une réactivité marquée de l'humeur</li> <li>-Colères intenses et inappropriées ou difficulté à contrôler sa colère.</li> <li>-Survenue transitoire dans des situations de stress d'une idéation persécutoire ou de symptômes dissociatifs sévères.</li> </ul>
Éléments psychopathologiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Antécédents d'agressions sexuelles</li> <li>-Fonctionnement anaclitique</li> <li>-Pathologie addictive avec fonctionnement caractéristique</li> </ul>
Diagnostic différentiel	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Pas d'épisodes d'hypomanie ou de manie</li> <li>-Pas d'antécédents familiaux psychiatriques notables</li> <li>-Traitements thymorégulateurs et antidépresseurs peu voire non efficaces</li> <li>-Index de bipolarité de Sachs de 34/100 (score supérieur à 60 en faveur d'un trouble bipolaire caractérisé justifiant un traitement thymorégulateur) (151)</li> </ul>

## 2. Prise en charge par rTMS

### a) Episode dépressif et adaptations thérapeutiques initiales

Mme D. a été adressée en décembre 2017, au « centre d'évaluation et de traitement des troubles de l'humeur complexes » (CETTHC), à Nantes, dans un contexte de dépression chimio-résistante évoluant depuis le mois de février de la même année, avec idées suicidaires, automutilations et aggravation des troubles du comportement alimentaire.

L'épisode dépressif a débuté peu de temps après l'accouchement de sa sœur, qui donnait naissance à son premier enfant. Dès le mois de mars, Mme D. a été hospitalisée pendant trois semaines en unité psychiatrique pour apaisement psychique, puis elle a bénéficié d'un arrêt de travail lors de son retour à domicile. Sur le plan thérapeutique, la quétiapine a été dans un premier temps diminué, tout en poursuivant le traitement antidépresseur par milnacipran (IRSNa). Au mois de mai, Mme D. a présenté une aggravation du syndrome dépressif nécessitant une seconde hospitalisation de deux semaines, dans un contexte de décès de sa grand-mère. Compte-tenu de la perte importante de l'élan vital, la quétiapine a été arrêtée au profit d'amisulpride à visée désinhibitrice (50 mg), qui a permis une diminution de la sédation et une augmentation des envies selon la patiente. La prise en charge institutionnelle a également été adaptée avec un arrêt des soins en CATTP et une admission en hôpital de jour de secteur permettant des soins plus intensifs. Le suivi addictologique ambulatoire a également été repris du fait du retour des conduites boulimiques, associé à l'initiation de consultations de psychomotricité hebdomadaires.

L'adaptation thérapeutique n'a pas permis une stabilité thymique. L'humeur de la patiente restait fluctuante avec une persistance de la tristesse et des angoisses de fond, malgré le bon investissement des soins. En août, Mme D. a repris le travail et se montrait un peu plus optimiste, mais le syndrome dépressif s'est de nouveau aggravé pendant le mois de novembre, avec un retour des scarifications et des idées suicidaires, un sentiment de vide, une clinophilie, et une surconsommation des traitements sédatifs (alimémazine). Devant le manque de sensibilité aux modifications thérapeutiques de la patiente et l'épisode dépressif persistant, Mme D. a donc été orientée au CETTHC afin d'évaluer l'intérêt de soins par neurostimulation.

Lors de la consultation, Mme D. présentait une tristesse de l'humeur marquée avec des idées suicidaires non scénarisées, une asthénie sévère, une aboulie et une anhédonie. Les troubles du

comportement alimentaire à type de boulimie avaient provoqué une prise de poids augmentant le mal-être. Elle parvenait à poursuivre son travail, mais avec beaucoup d'efforts, car cela maintenait pour elle une certaine valorisation. Il s'agissait, pour Mme D., du premier épisode dépressif aussi sévère et prolongé.

Le score MADRS initial était de 33/60, mettant en évidence une dépression d'intensité moyenne à la limite de la sévérité (score supérieur à 34).

## b) Mise en place d'un protocole de neurostimulation par rTMS

L'orientation thérapeutique a été une proposition de cure de rTMS compte-tenu du tableau de dépression résistante d'intensité modérée sans symptôme mélancolique ou psychotique, et d'une résistance à deux lignes de traitements avec un potentialisateur initial (la quétiapine).

Mme D. a été incluse dans une étude clinique réalisée par le CETTHC et a bénéficié d'un protocole de stimulation Theta Burst biphasique au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral gauche. Les stimulations étaient réalisées à une fréquence de 4 Hz (nombre d'impulsions par burst : 3 ; Sens du courant : normal ; intervalle interstimulus de 20 millisecondes ; stimulation à 80% du seuil moteur), avec 10 stimulations par train et un nombre total de trains de 40 (intervalle inter-trains de 8 secondes). L'appareil utilisé était le « MAG VENTURE-MAG PRO-MAG OPTION R30+M » avec une bobine « Cool-B65 ». La première séance a eu lieu le 22 janvier 2018 pour un total de 20 séances avec une fréquence quotidienne.

En parallèle, Mme D. poursuivait une prise en charge en hôpital de jour psychiatrique plurihebdomadaire et le traitement médicamenteux.

### c) Résultats

A trois semaines du début de la cure de rTMS, Mme D. présentait une amélioration thymique notable, avec des pensées plus positives, une augmentation des envies, une diminution de l'isolement social et un meilleur accès à ses émotions. Le ralentissement psychomoteur avait également diminué. Le score MADRS était de 20/60 (tableau 26), donc en amélioration par rapport à l'évaluation initiale mais restant caractéristique d'une dépression modérée et n'atteignant pas un score de réponse thérapeutique.

A un mois de la fin de la cure de rTMS, l'entretien clinique était en faveur d'une nette efficacité de la neurostimulation. Mme D. ressentait une amélioration de l'humeur franche, elle était plus optimiste et plus dynamique et débutait une relation amoureuse. Le score MADRS était de 10/60 (tableau 26), en faveur d'une réponse thérapeutique sans rémission (seuil de dépression légère).

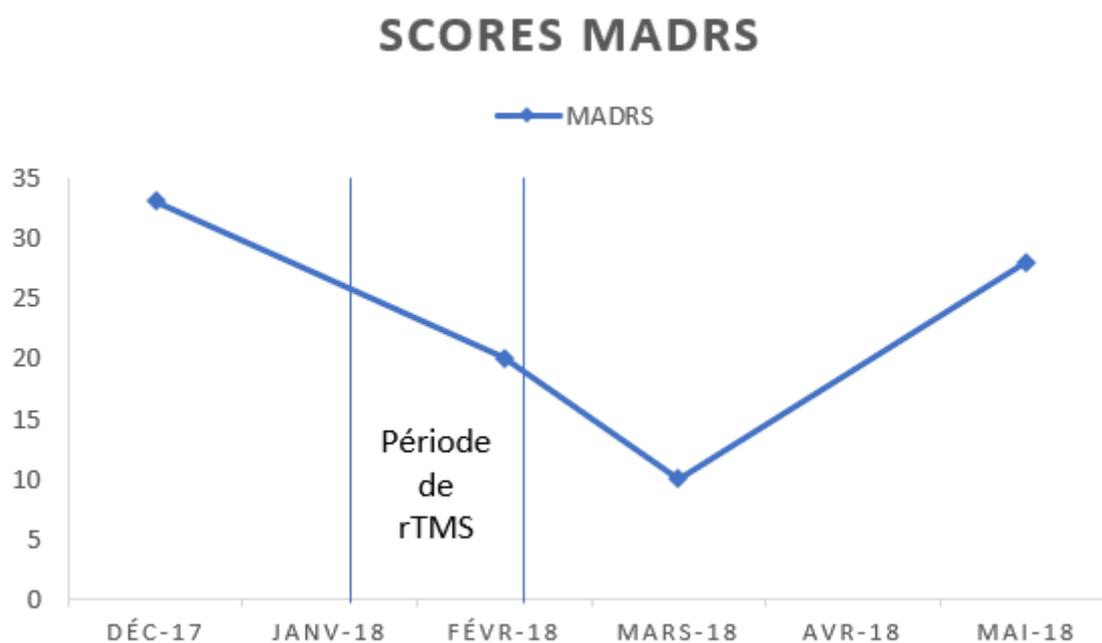
Cependant, à trois mois de la fin de la cure, Mme D. a présenté une rechute dépressive dans un contexte de rupture amoureuse, avec un score MADRS à 28/60 (tableau 26). La dégradation thymique a induit une reprise des conduites d'hyperactivité sportive (4 heures de vélo par jour) et de scarifications.

En août 2018, soit à 6 mois des séances de rTMS, l'humeur restait dépressive avec une aggravation depuis quelques mois. On observait une anhédonie, une asthénie, une dévalorisation, des idées suicidaires sans intentionnalité de passage à l'acte et une majoration des conduites addictives comportementales (boulimie, scarifications). Une hospitalisation d'un week-end a été organisée pour apaisement psychique. Lors du mois de septembre, la symptomatologie s'était de nouveau aggravée avec la nécessité d'une délivrance du traitement quotidienne par les infirmiers de son unité d'hospitalisation, afin de prévenir le risque de passage à l'acte suicidaire. Un arrêt de travail a de nouveau été mis en place.

➤ Tableau 26 : Scores MADRS relatifs à l'évolution des troubles de l'humeur :

	12 décembre	Du 22/01 au 20/02 : Période de neurostimulation		9 mars	9 mai
		9 février			
MADRS	33	20		10	28

➤ Graphique 15 : Scores MADRS relatifs à l'évolution des troubles de l'humeur :



### 3. Vers la mise en place d'un second traitement par neurostimulation : l'ECT

#### a) Indications de l'ECT

Devant l'efficacité initiale de la rTMS, une reprise des séances de cette technique de neurostimulation a d'abord été envisagée. Le traitement a également été adapté avec un arrêt progressif du milnacipran afin d'introduire de la venlafaxine (à 75 mg puis 150 mg au mois de janvier), de la mirtazapine (augmentation progressive jusqu'à 45 mg) et du lithium en octobre 2018 afin de potentialiser les effets des antidépresseurs (tableau 26). Mme D. présentait une tristesse de l'humeur avec une anhédonie et une perte d'espoir, un ralentissement psychomoteur, des troubles du sommeil, un isolement relationnel, sans symptômes psychotiques. L'intensité des symptômes dépressifs et la résistance à deux lignes de traitements psychotropes a finalement conduit à une proposition d'ECT.

L'adaptation médicamenteuse n'a pas permis d'amélioration clinique. L'introduction de lithium a été responsable d'une hypothyroïdie nécessitant l'association à de la lévothyroxine. Mme D. a également présenté, au cours du mois de décembre, une sciatique paralysante compliquant une hernie discale, traitée par des antalgiques.

Mme D. a de nouveau été hospitalisée pendant le mois de janvier, devant le tableau de dépression sévère, avec apparition d'hallucinations acoustico-verbales. Elle déclarait entendre des voix dévalorisantes ou des injonctions suicidaires, avec une participation anxieuse modérée.

Les séances d'ECT ont débuté le 8 janvier 2019. Mme D. a bénéficié d'une cure initiale avec séances bihebdomadaires pendant cinq semaines (jusqu'au 8 février, avec hospitalisations séquentielles une séance sur deux), puis d'une stratégie de consolidation selon un rythme défini par une approche centrée sur les symptômes dépressifs, avec un espacement progressif des séances et un écart maximal de trois semaines à partir du 29 juillet.

## b) Résultats

La symptomatologie thymique a évolué de façon rapidement favorable avec une diminution des angoisses et de l'aboulie dès la fin du mois de janvier. Au cours du mois de février, Mme D. ne verbalisait plus de tristesse de l'humeur, ni d'idées suicidaires ou automutilatoires. Elle investissait davantage l'hôpital de jour et les activités sociales. Elle ne présentait plus de symptômes psychotiques.

Au cours du mois de mars, Mme D. a présenté une rechute anxio-dépressive et un retour des hallucinations auditives sans facteur déclenchant hormis l'espaceur des ECT. Mme D. a été réhospitalisée pendant un mois. Devant l'augmentation de l'impulsivité observée au cours d'une hospitalisation et le retour des scarifications, la venlafaxine a été diminuée à 75, puis 37,5mg, et un antipsychotique, l'aripiprazole (15mg) a été introduit à visée antiproductive (tableau 26). La diminution de la fréquence des ECT a été poursuivie dès le mois d'avril afin de privilégier l'adaptation du quotidien sur le plan socio-professionnel : la fréquence de prise en charge en hôpital de jour a été augmentée afin d'atteindre l'objectif de reprise de travail à mi-temps thérapeutique à partir du mois de juin. Mme D. a présenté une amélioration thymique (diminution de la tristesse, arrêt des scarifications, retour du plaisir en lien avec les activités, disparition des symptômes psychotiques) dès le mois d'avril, qui s'est ensuite poursuivie au cours des mois de mai et de juin. Lors de l'évaluation à cinq mois du début des soins par ECT (rythme d'une séance d'ECT tous les quinze jours), la patiente était euthymique, sans idées suicidaires, sans envies ou recours aux scarifications depuis un mois et demi. Il s'agissait, selon Mme D., de l'intervalle le plus long entre deux automutilations depuis plusieurs années. Les préoccupations alimentaires restaient présentes mais aucune crise de boulimie n'était réapparue depuis un mois. Sur le plan relationnel, Mme D. se sentait toujours très en difficulté avec une tendance aux conduites d'isolement mais néanmoins un meilleur investissement de la sphère sociale.

Les séances d'ECT ont été globalement bien tolérées. Mme D. s'est plaint au premier plan de troubles mnésiques antérogrades et rétrogrades qui peuvent être la conséquence de l'association des ECT avec la prescription de lithium. Le 11 février, après dix séances de cure initiale, on obtenait un score de 27/30 au MMSE (« Mini-Mental State Examination », évaluant de façon globale l'état cognitif d'un patient) avec un score de 0/3 à l'épreuve du rappel des trois mots. A l'épreuve des cinq mots de Dubois, Mme D. obtenait un score de 8/10 lors du rappel spontané

et 9/10 lors du rappel avec indiçage. Il existait donc des troubles mnésiques de faible intensité mis en évidence par les tests psychométriques. Mme D. se plaignait également d'angoisses majeures avant chaque session de neurostimulation. Malgré ces éléments, la patiente évaluait la balance bénéfice/risque en faveur des ECT.

➤ Tableau 27 : Récapitulatif des adaptations thérapeutiques :

Date	Commentaire	Traitement
Octobre 2018	Dépression résistante : ajout d'un traitement thymorégulateur et modification du traitement antidépresseur	-Mirtazapine 45 mg -Venlafaxine 75 mg -Lithium 800mg -Alimémazine 20 mg -Diazépam 10 mg
Janvier 2019	Augmentation du traitement antidépresseur	-Mirtazapine 45 mg -Venlafaxine 150 mg -Lithium 1200 mg -Alimémazine
Avril 2019	Rechute dépressive, augmentation de l'impulsivité et symptômes psychotiques persistants	-Aripiprazole 15 mg -Mirtazapine 45 mg -Venlafaxine 37,5 mg -Lithium 1200 mg -Alimémazine

### c) Discussion

- Recueil des données :

La méthodologie du cas de Mme D. diffère des deux précédents puisque le recueil des informations a été réalisé de façon rétrospective, à partir du mois de mai 2019, par l'étude du dossier médical et un entretien avec la patiente. J'avais par ailleurs rencontré et suivi régulièrement Mme D. en tant qu'interne dans son secteur de référence au cours d'un semestre d'internat en 2016-2017. Ce type de recueil n'a donc pas permis d'analyse aussi précise et standardisée que pour les deux cas cliniques précédents.

- Diagnostic clinique et prise en charge médicamenteuse :

Le cas de Mme D. met en avant la difficulté à établir un diagnostic clair entre trouble borderline et troubles de l'humeur. En effet, le diagnostic établi pour cette patiente est celui de trouble de la personnalité de type borderline, la symptomatologie s'y apparente également, mais les épisodes dépressifs récidivants, parfois prolongés, avec ou sans circonstances déclenchantes, ont conduit à la prescription de régulateurs de l'humeur dès le début de la prise en charge, sans jamais retrouver le diagnostic de trouble bipolaire dans les comptes-rendus médicaux. Néanmoins, les traitements antidépresseurs et thymorégulateurs n'ont permis qu'une efficacité relative, parfois malgré une polymédication conséquente. De plus, aucun virage de l'humeur sous antidépresseur n'a été objectivé (y compris en monothérapie). Les antidépresseurs n'ont donc pas révélé de trouble bipolaire et les thymorégulateurs n'ont pas permis d'obtenir de rémission sur la symptomatologie dépressive récidivante.

On observe que Mme D. a un ou plusieurs traitements de fond depuis le début des soins psychiatriques. Nous pouvons donc nous questionner sur l'état clinique de la patiente sans traitement psychotrope. Les benzodiazépines sont également régulièrement utilisées, lors des rechutes anxiodépressives, induisant un risque de dépendance nécessitant une grande prudence sur cette population. Mme D. est consciente de cet effet indésirable et la décroissance est organisée de façon systématique dès la mise à distance de l'épisode thymique. En conséquence, il n'existe pas d'antécédent de dépendance à cette classe médicamenteuse chez la patiente et les benzodiazépines permettent une diminution de la charge anxieuse majeure en période de crise.

- Evaluation des techniques de neurostimulation :

Il est difficile de conclure concernant l'efficacité des soins par rTMS pour Mme D.. L'amélioration thymique a été rapide avec un score MADRS proche d'une rémission et a persisté durant les deux mois suivant la neurostimulation. Mme D. a, pendant cette période, investi une relation amoureuse, évènement notable et nouveau dans la vie de la patiente, même si les questions de distance et d'investissement relationnel étaient prégnantes. Cependant, la rapidité de l'efficacité thérapeutique puis la rechute quelques semaines après les séances de neurostimulation interrogent sur un éventuel effet placebo lié au changement de la méthode de soin, la technicité de l'appareil et à une prise en charge rapprochée proche de celle d'un hôpital de jour.

L'ECT a induit de nouveau une amélioration thymique rapide mais une rechute dès l'espacement des séances. Finalement, cette technique de neurostimulation associée à une adaptation thérapeutique et à un étayage ambulatoire, afin de se centrer sur une reprise professionnelle, a permis un retour à une euthymie de façon plus stable dans le temps malgré l'intensité de l'état dépressif et la résistance antérieure. En effet, la sphère professionnelle est très investie et valorisante pour la patiente, permettant de trouver du sens au quotidien et de lutter contre le sentiment de vide. Il est donc là encore, difficile de conclure sur l'efficacité de l'ECT de façon isolée sans prendre en compte les adaptations psychosociales et médicamenteuses de la patiente concernant le trouble dépressif. Nous pouvons néanmoins supposer que la neurostimulation a initié l'amélioration thymique en permettant un retour de l'élan vital, pour dans un second temps reprendre un fonctionnement socioprofessionnel participant au maintien de l'euthymie.

Concernant la symptomatologie borderline, Mme D. a remarqué une diminution progressive de l'impulsivité (à deux mois du début des sessions d'ECT), et un arrêt des conduites de scarification, puis dans un second temps, un meilleur investissement corporel avec une critique des cicatrices secondaires aux automutilations et la volonté de prendre davantage soin de son corps. En revanche, les angoisses de fond et les troubles d'ordre relationnel étaient stables. Il semblerait donc que les ECT ont été efficaces sur l'état dépressif sévère de Mme D., mais aussi sur une partie des symptômes caractéristiques du trouble borderline (même si cela n'a pas été confirmé par des échelles d'évaluations puisque le recueil de données était rétrospectif). En conséquence, nous pouvons nous interroger sur la place du traitement des comorbidités, notamment thymiques, afin d'améliorer d'une façon globale la symptomatologie borderline. Il est possible que dans le cas présent, l'action antidépressive de l'ECT ait permis une amélioration, ou au moins une diminution de l'exacerbation des symptômes comme l'impulsivité, l'altération de l'image de soi et les scarifications du fait de l'état dépressif.

## V. Discussion de la deuxième partie

Dans cette discussion, nous aborderons dans un premier temps la complexité diagnostique liée au trouble borderline, puis les difficultés de prise en charge thérapeutique, illustrées par nos cas cliniques, et nous discuterons enfin de la prise en charge par neurostimulation des trois patientes.

### 1) Le trouble borderline, particularités diagnostiques

#### a) Démarche diagnostique et annonce du trouble borderline

Les guidelines actuelles recommandent une annonce précoce du diagnostic de trouble borderline afin d'adapter rapidement la prise en charge thérapeutique médicosociale et proposer aux patients une éducation thérapeutique et un plan de gestion global.

Nous avons pu observer que Mme D. n'a jamais été informée de son diagnostic, posé il y a environ quinze ans, et Mme B. n'en avait été informée que très tardivement, à l'âge de 23 ans, malgré l'évolution depuis l'adolescence.

En effet, de nombreux psychiatres s'interrogent sur l'intérêt d'une annonce diagnostique au patient et de son effet délétère potentiel puisqu'il s'agit d'annoncer un trouble de la personnalité, par définition stable et durable dans le temps et peu accessible aux approches thérapeutiques actuelles. Par ailleurs, la difficulté diagnostique liée aux critères du DSM-5, le doute récurrent concernant le diagnostic différentiel avec le trouble bipolaire ou l'association fréquente à d'autres troubles de la personnalité peut conduire à une absence de prise de décision diagnostique du psychiatre référent pendant plusieurs années. Nous pouvons donc de nouveau nous pencher sur l'intérêt d'une approche diagnostique dimensionnelle pour nos trois patientes, qui permettrait aux praticiens de soigner, non pas dans une réflexion binaire (personnalité borderline ou non), mais en réalisant une prise en charge personnalisée pour chacune de nos patientes en termes de traitement pharmacologique éventuel et d'éducation thérapeutique selon

les symptômes qui impactent le plus la qualité de vie.

## b) Confusion diagnostique entre trouble de l'humeur et trouble borderline : une entrave à la prise en charge thérapeutique

La question de la place des troubles de l'humeur dans la symptomatologie de Mme B., Mme D. et Mme S. a été récurrente au cours de ce travail.

D'une part, pour Mme S., les diagnostics de trouble bipolaire et de trouble borderline ont été établis depuis plusieurs années. Néanmoins, il est nécessaire de faire la part des choses entre une symptomatologie dépressive caractéristique du trouble de la personnalité ou du trouble de l'humeur car la prise en charge thérapeutique n'est pas la même. Si, sur le plan théorique, nous avons pu objectiver certains critères discriminants, la réalité de la pratique, associant la subjectivité du thérapeute, des évaluations cliniques discontinues, et des tableaux cliniques mêlant différents symptômes pouvant se superposer, est souvent plus complexe. Devant la symptomatologie présentée par Mme S., nous pouvons nous interroger sur une éventuelle polarité dominante du diagnostic (c'est-à-dire une polarité dominante bipolaire ou borderline), d'autant plus que les guidelines recommandent de traiter le trouble borderline en priorité sauf en cas de comorbidité grave associée : Mme S. présente-t-elle un trouble borderline associé à un trouble bipolaire particulièrement grave difficile à équilibrer, ou présente-t-elle un trouble bipolaire associé à un trouble borderline grave responsable d'une labilité affective aggravant les fluctuations de l'humeur ? Dans le premier cas, le trouble bipolaire doit être traité en priorité par des soins spécifiques (thymorégulateurs mais aussi mesures hygiéno-diététiques et éducation thérapeutique) ; dans le second, les soins du trouble de la personnalité doivent être priorisés, au moyen d'une psychothérapie structurée et d'un plan de gestion global notamment. Il semblerait que les psychiatres intervenant dans les soins de Mme S. aient priorisé le trouble bipolaire. Cependant, la faible réponse aux traitements psychotropes et les difficultés d'observance thérapeutique laissent à penser qu'une prise en charge centrée sur les symptômes du trouble borderline pourrait être une voie d'abord intéressante pour la patiente.

Contrairement à Mme S., le seul diagnostic établi dans les comptes-rendus de Mme D. était

celui de trouble borderline. Pourtant les épisodes dépressifs récidivants, parfois sans circonstance déclenchante questionnent un éventuel trouble de l'humeur associé (dysthymie ou dépressions récurrentes). La prise en charge thérapeutique proposée à Mme D., du début des troubles jusqu'à l'ECT est d'ailleurs similaire à celle proposée si elle souffrait d'un trouble bipolaire de type un. Néanmoins, l'historique psychiatrique et médicamenteux de la patiente a mis en évidence une absence de réponse au traitement du trouble bipolaire. En effet, les hospitalisations en cas de crise suicidaire et la prise en charge psychosociale permettent le plus souvent un apaisement psychique. Cependant, l'intensité des épisodes dépressifs et leur caractère durable laissent planer un certain doute diagnostique responsable de la persistance d'une prise en charge thérapeutique caractéristique du trouble borderline mais aussi du trouble bipolaire ou dysthymique.

Enfin, les antécédents de syndromes dépressifs récidivants et le dernier épisode dépressif de Mme B. posent également la question d'une comorbidité thymique et de la prise en charge optimale dans ce contexte. En effet, bien que la dysrégulation affective soit caractéristique du trouble borderline, les troubles thymiques de cette patiente se distinguent par leur durée, et leur retentissement psychomoteur. Dans ce contexte, le diagnostic de dépression récurrente peut être évoquée, voire de dépression persistante puisqu'il existe une faible estime de soi, une tristesse de l'humeur, une asthénie et des troubles de la concentration fluctuants mais évoluant depuis plus de deux ans (15). Néanmoins, les antidépresseurs, qui constituent le traitement de référence des troubles dépressifs récurrents et persistants (152) n'ont pas permis d'efficacité suffisante sur la symptomatologie de Mme B.. Les traitements thymorégulateurs peuvent donc être évoqués, comme la lamotrigine et le lithium en prévention des rechutes dépressives, mais ce dernier doit être l'objet d'une précaution particulière compte-tenu des IMV graves déjà réalisées par la patiente. Cependant, de nouveau, la classification psychiatrique actuelle ne permet pas de conclure de façon certaine sur la présence de cette comorbidité, compte-tenu des nombreuses similitudes avec les critères du trouble borderline, qui pourraient nous conduire au diagnostic de ce trouble de la personnalité avec une dysrégulation affective particulièrement sévère.

## 2) Le trouble borderline et la difficulté à être « patient »

### a) Evaluation clinique de l'état émotionnel du patient borderline

La subjectivité des sujets atteints de trouble borderline en termes d'hypersensibilité émotionnelle peut gêner l'évaluation clinique du psychiatre. Au cours de ce travail, il était parfois complexe d'estimer les effets des techniques de neurostimulation devant le discours et l'appréciation des patientes concernant le retentissement fonctionnel de leurs symptômes.

Nous pouvons prendre l'exemple des échelles d'auto-évaluation réalisées par Mme S. et Mme B., en particulier les échelles de qualité de vie. On observait, en particulier pour Mme S., une réactivité marquée avec des variations très importantes des scores alors que les hétéro-questionnaires témoignaient d'une évolution plus progressive. De plus, le recueil de la perception de la santé physique reflétait, chez ces deux jeunes femmes sans antécédents somatiques sévères, une représentation négative plus intense que ne le ferait un évaluateur externe.

Pour tenter d'expliquer ce phénomène nous pouvons revenir sur la notion de perturbation de l'activité neurovégétative au niveau périphérique, et au niveau central, des régions impliquées dans la génération et la régulation des émotions lors de situations sociales anxiogènes ou potentiellement menaçantes. Or, l'entretien psychiatrique peut être lui-même perçu comme anxiogène pour un certain nombre de patients. On peut donc s'interroger sur l'impact du ressenti émotionnel dans ce contexte de stress, même minime, sur la relation médecin-patient mais aussi sur l'évaluation des symptômes du patient. Par ailleurs, les individus borderline sont sujets à une forte dévalorisation du fait de schémas précoces inadaptés, ainsi qu'à des distorsions cognitives responsables de mauvaises évaluations de leurs relations interpersonnelles (153). On retrouve également une perception des émotions négatives plus marquée en terme d'intensité, avec par exemple la tendance chez ces sujets à rapporter des dépressions plus intenses que les personnes atteintes de trouble bipolaire (154). Ces facteurs peuvent donc participer à une surévaluation involontaire des trois patientes lors du recueil de leurs symptômes.

Les cas de Mme S. et Mme B. sont donc à l'image des difficultés de recueil de données lors des études cliniques ciblant les populations atteintes de trouble borderline. L'instabilité émotionnelle, la perception émotionnelle altérée et la réactivité marquée pourraient être en partie responsables des difficultés actuelles à mettre en évidence des recommandations thérapeutiques consensuelles pour les patients atteints de trouble borderline.

## b) Investissement des soins et ruptures répétées chez le patient borderline

- Investissement d'une psychothérapie et instabilité relationnelle

L'ensemble des recommandations internationales placent la psychothérapie comme le traitement à privilégier dans le trouble borderline.

Pourtant, la symptomatologie borderline peut être, par définition, un obstacle à un investissement psychothérapeutique prolongé, nécessaire à l'obtention de bénéfices pour la qualité de vie du patient. En effet, les relations interpersonnelles sont souvent instables, entre idéalisation et fonctionnement anaclitique, et angoisse abandonnique, mouvements de colère et désinvestissement brutal.

Les cas cliniques proposés dans ce travail reflètent les difficultés de prise en charge des patients borderline en psychothérapie.

Mme B. et Mme S. n'ont jamais bénéficié d'un suivi psychothérapeutique structuré présenté dans les guidelines en complémentarité de leur suivi psychiatrique.

Mme B. soulignait en premier lieu une appréhension quant à la mise en place de ce type de suivi. Elle craignait un échec de la thérapie ainsi que des difficultés dans l'investissement du lien thérapeutique avec en conséquence un évitement de ce type de prise en charge. Néanmoins, le discours de la patiente a évolué avec l'apaisement de la symptomatologie dépressive et des idées suicidaires. Lors de l'évaluation clinique à cinq mois, Mme B. se sentait en plus grande capacité à débiter un suivi psychologique. Par ailleurs, le suivi psychiatrique était soutenu et stable, avec le même psychiatre référent depuis le début de l'adolescence proposant des consultations hebdomadaires. Celui-ci était identifié par la patiente comme un objet relationnel de confiance. Nous pouvons remarquer que la patiente bénéficiant des consultations les plus importantes en termes de fréquence est également celle qui bénéficie du traitement pharmacologique le moins conséquent en termes de nombre de médicament.

Mme S. n'exprimait pas cette crainte de la psychothérapie. En revanche, il existe dans sa symptomatologie des entraves au bon déroulé d'un suivi psychologique sur une période prolongée. En effet, le suivi de la patiente était caractérisé par une discontinuité du fait de déménagements successifs, mais également par un fonctionnement parfois dans le clivage entre les différents intervenants soignants avec des mouvements d'idéalisation et de discréditation responsables de

désinvestissements consécutifs.

Mme D. a en revanche bénéficié d'un suivi psychologique il y a environ 10 ans dont elle a perçu des bénéfices sur le plan de sa compréhension de son fonctionnement émotionnel et relationnel. Depuis son retour à Nantes il y a 10 ans, le suivi psychiatrique est assuré par un psychiatre de secteur identifié par la patiente comme un interlocuteur de confiance qu'elle peut alerter lors des périodes de crises, afin d'organiser des hospitalisations de courte durée (généralement environ deux semaines) avant la survenue d'un passage à l'acte auto-agressif. En revanche il ne s'agit pas de psychothérapie structurée recommandée par les guidelines actuelles. La participation à des activités thérapeutiques organisées en hôpital de jour ou CATTP présentent également un intérêt majeur dans la problématique de Mme D. car elles permettent un espace relationnel rassurant face à sa problématique psychosociale.

- Un traitement de fond est-il compatible avec le trouble borderline ?

Les historiques médicamenteux des trois patientes témoignent de la complexité de la prise en charge pharmacologique du trouble borderline.

La première question que l'on peut se poser en étudiant ces cas cliniques est celle de l'efficacité des traitements médicamenteux. Devant les épisodes dépressifs récents, les traitements pharmacologiques n'ont pas apporté d'amélioration clinique notable. Néanmoins il existe un biais de poids puisque les trois patientes consultaient au centre d'évaluation des troubles de l'humeur complexes, dont l'avis est demandé en cas de symptomatologie résistante au traitement usuel.

Cependant, les historiques médicamenteux réalisés pour Mme S. et Mme D. mettent en évidence une absence d'efficacité clinique à long terme pour l'ensemble des traitements proposés, de toutes classes confondues. Ces éléments vont dans la direction des recommandations récentes actuelles. Il est probable que les traitements pharmacologiques participent à l'apaisement d'un épisode de crise de type dépressive ou suicidaire, mais il semblerait, pour les patientes présentées, que le maintien d'un traitement de fond n'est pas un facteur limitant le risque de rechute dépressive. Il est néanmoins difficile d'évaluer la durée idéale de prescription.

Mme D. a été traitée dès le début de sa prise en charge par une polythérapie comprenant une bithérapie antidépressive (escitalopram et mirtazapine) en association avec un traitement thymorégulateur (valpromide) et une benzodiazépine. D'après les comptes-rendus médicaux, aucun des traitements psychotropes prescrits n'a permis d'amélioration thymique durable. Pourtant, la patiente a en permanence depuis 10 ans au minimum un traitement de fond prescrit. On

ignore donc aujourd'hui si Mme D. aurait une qualité de vie moindre sans traitement médicamenteux.

La problématique de prescription médicamenteuse de Mme S. est plus complexe puisque les traitements thymorégulateurs sont prescrits dans le cadre d'un trouble de l'humeur. Néanmoins, nous constatons la même difficulté de stabilisation des symptômes conduisant progressivement à une prescription de multiples traitements avec à terme un risque de déséquilibre de la balance bénéfice-risque qui serait délétère pour la patiente et une perte de la compréhension des effets pharmacologiques au niveau de l'organisme.

Mme S. met aussi en évidence la problématique de l'observance thérapeutique chez le patient borderline, qui pourrait en partie expliquer le manque d'efficacité des psychotropes sur cette population. En effet, elle a arrêté à plusieurs reprises ces traitements médicamenteux de façon brutale et non accompagnée. Ce comportement est largement en lien avec l'impulsivité de la patiente, et donc transposable à de nombreux patients souffrant de trouble borderline. Là encore, la polythérapie est dangereuse puisqu'elle augmente le risque de sevrage compliqué. Lors de l'arrêt brutal de ses traitements en janvier 2019, Mme S. a présenté une résurgence anxieuse majeure responsable secondairement d'un retour d'une tristesse de l'humeur. Nous pouvons nous interroger sur le risque d'augmentation brutale de l'anxiété et de l'impulsivité dans un contexte d'arrêt simultané de lamotrigine, lithium, aripiprazole, vortioxétine, oxazépam et alimémazine, avec en conséquence la possibilité de raptus anxieux conduisant à un passage à l'acte suicidaire. Le sevrage brutal en benzodiazépine pourrait également être dangereux sur le plan somatique avec le risque de crise convulsive.

La question des traitements psychotropes comme outil de destruction lors des passages à l'acte suicidaires est également légitime pour ces patientes. Mme D. a eu recours à de multiples IMV par des psychotropes, néanmoins sans engagement du pronostic vital. Mme B. a également réalisé des tentatives de suicides médicamenteuses, dont certaines particulièrement violentes. Lors de la tentative de suicide la plus grave, en novembre 2018, celle-ci a utilisé du tramadol et du paracétamol, avec en conséquence une crise convulsive généralisée et une cytolyse hépatique. Il est donc difficile d'établir si, pour nos patientes, la prescription de traitements psychotropes augmenterait le risque de tentative de suicide ou leur létalité puisque ceux-ci ne constituent finalement pas les seuls traitements qui leur sont accessibles, et leur potentiel de dangerosité est comparable voire moindre par rapport à des traitements en vente libre comme le paracétamol.

Enfin, l'usage de benzodiazépines apparaît de façon récurrente lors des périodes de crise dans

la prise en charge de Mme D. et Mme S., malgré les recommandations de prudence concernant cette classe thérapeutique à risque de dépendance et de mésusage. Le traitement majoritairement utilisé pour Mme D. est le diazépam, et la décroissance de la posologie est initiée dès l'apaisement de la symptomatologie, limitant le risque de dépendance. Le choix d'une benzodiazépine à demi-vie longue (entre 32 et 47 heures pour le diazépam (155)) est à privilégier car facilite le sevrage en diminuant les symptômes de manque lors de la décroissance. Mme S. est plus sensible au risque de surconsommation et de dépendance aux benzodiazépines. Elle présentait une appétence et une tolérance élevées vis-à-vis de cette classe thérapeutique responsable de périodes de prescriptions prolongées. Contrairement à Mme D., la benzodiazépine majoritairement prescrite à Mme S. était de l'oxazépam, de demi-vie courte (8 heures (155)), qui pourrait donc augmenter le risque de mésusage pour ce profil de patient.

En conclusion, nous pouvons nous interroger sur la limite à ne pas franchir en termes de polythérapie chez le patient borderline. Même si le traitement pharmacologique semble inévitable en cas de période de crise, si celui-ci ne permet pas d'amélioration clinique, est-il bénéfique pour le patient d'associer trois voire quatre lignes de traitements antidépresseurs, antipsychotiques et/ou thymorégulateurs ou faut-il se diriger vers un autre type de prise en charge, de type psychosocial par exemple ? Les techniques de neurostimulation pourraient également être un traitement de seconde intention intéressant pour les patients souffrant de trouble de la personnalité borderline.

### 3) Intérêt des techniques de neurostimulation

#### a) La tDCS

L'utilisation de la tDCS s'est révélée particulièrement intéressante en termes d'efficacité clinique pour Mme B..

En accord avec les études existantes, la stimulation au niveau du cortex préfrontal dorsolatéral

semble avoir permis une diminution de la symptomatologie dépressive. De plus, nous avons pu constater une diminution progressive de l'impulsivité à l'aide des évaluations psychométriques, confirmées par un arrêt des conduites suicidaires et automutilatoires. La patiente a également constaté une meilleure stabilité émotionnelle lui permettant de se projeter dans l'avenir de façon plus optimiste et d'envisager une reprise d'études universitaires.

Ces éléments pourraient être mis en lien avec les altérations neurofonctionnelles qui expliqueraient la dysrégulation émotionnelle et l'impulsivité des personnes atteintes de trouble borderline : une hypoactivation au niveau de certaines régions du cortex préfrontal dont le cortex préfrontal dorsolatéral, qui communique avec le système limbique dont l'activation est augmentée, en particulier en situation de stress (35). La stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral par la tDCS pourrait donc permettre un meilleur équilibre dans la balance frontolimbique.

Cette méthode a été bien tolérée par la patiente. Les picotements au niveau des points de contact des électrodes, légèrement douloureux, étaient présents uniquement lors des premières secondes de stimulations. Les effets indésirables les plus gênants étaient des céphalées lors du premier jour, et surtout une asthénie tout le long de la semaine de stimulation. Néanmoins, ces effets secondaires peuvent être relativisés par rapport à ceux de nombreux traitements psychotropes.

Il existe des hypothèses d'efficacité de cette technique de neurostimulation sur les difficultés de planification et sur les comportements impulsifs en ciblant le cortex préfrontal dorsolatéral (135), mais il n'existe à l'heure actuelle aucune confirmation sur la population borderline. Ce travail met en avant une perspective de soin qui serait à approfondir pour ce trouble, en particulier lorsqu'il est associé à une comorbidité thymique. Il serait en effet nécessaire de confirmer ces résultats par une étude cas-contrôle randomisée versus placebo afin d'éviter les biais de confusions liés à l'effet placebo, à l'effet centre d'expertise ou à l'effet Hawthorne (modification des résultats du patient du fait de la participation à une étude, et/ou de l'attention particulière dont il fait l'objet).

## b) La rTMS

L'utilisation de la rTMS dans les cas de Mme S. et Mme D. semble avoir été efficace sur la cible dépressive, mais les résultats ont été moins positifs sur la symptomatologie borderline.

Concernant Mme S., la technique de neurostimulation a permis une nette amélioration thymique, mais la rechute, bien que partielle, a été rapide, dans le contexte d'arrêt brutal de ses traitements psychotropes. La rTMS semble avoir agi, selon les évaluations psychométriques et clinique, sur le trouble de l'humeur de type bipolaire de la patiente (amélioration de la tristesse, de l'aboulie, du ralentissement psychomoteur, de l'impulsivité cognitive), sans améliorer la symptomatologie borderline (persistance de l'impulsivité à type de troubles de la planification, des idées noires et envies de scarification et de l'instabilité émotionnelle) ou le trouble du comportement alimentaire associé.

Par ailleurs, il est difficile d'établir un lien de cause à effet entre la technique de neurostimulation et le virage hypomane ayant eu lieu environ cinq mois après le début de la cure de rTMS et environ 4 mois après l'arrêt des traitements psychotropes, compte-tenu du délai prolongé entre les épisodes et le biais pharmacologique. Il est nécessaire d'être prudent avec cette technique dans le trouble bipolaire, comme pour tout traitement ayant un effet antidépresseur. Néanmoins, après l'obtention d'un nouvel équilibre médicamenteux à cinq mois, nous avons constaté une amélioration clinique par rapport à l'évaluation clinique initiale.

Concernant Mme D., une amélioration clinique notable a été observée lors des premières semaines qui ont fait suite aux séances de rTMS mais la patiente a présenté une rechute sévère à trois mois de la fin de la cure, dans un contexte réactionnel (rupture amoureuse). La rechute était associée à une exacerbation de la symptomatologie borderline avec une labilité émotionnelle intense, des conduites de scarifications et un retour des crises de boulimie. La tolérance de Mme D. à la rTMS a été très bonne, sans effets indésirables mis en évidence.

En conclusion, il semblerait que la rTMS n'a pas permis une stabilisation affective et émotionnelle, caractérisant le trouble borderline, chez Mme S et Mme D.. En revanche, elle a montré un intérêt sur le trouble de l'humeur associé des deux patientes, mais nécessite une grande prudence en cas de trouble bipolaire. La rTMS pourrait donc être une perspective thérapeutique à étudier davantage pour la prise en charge d'une comorbidité thymique.

### c) L'ECT

Compte-tenu du caractère invasif de cette technique de neurostimulation, celle-ci n'est pas retenue comme un traitement de première intention dans le trouble borderline.

La décision d'ECT a été prise dans le cas de Mme D. en troisième intention, après un échec thérapeutique médicamenteux puis une rechute rapide après une session de rTMS.

L'ECT semble avoir permis une stabilisation affective et émotionnelle progressive, avec néanmoins une période de réaggravation des symptômes lors du schéma de consolidation. Finalement, la prise en charge psychosociale associée a participé à un retour progressif à l'euthymie de façon maintenue. Mme D. pouvait ressentir un impact positif de l'ECT sur certains symptômes caractéristiques du trouble borderline comme les conduites de scarification et l'impulsivité ou les symptômes psychotiques à type d'hallucinations acoustico-verbales, mais nous ne pouvons pas affirmer que l'ECT a eu un effet direct sur ces troubles ou s'il s'agissait d'un effet placebo. Néanmoins, dans ce contexte de dépression sévère, résistante, responsable d'une perte de l'élan vital compliquant la prise en charge psychosociale nécessaire au rétablissement, il est probable que l'ECT ait été une première étape permettant un retour de l'énergie physique et psychique afin d'aborder dans un second temps la prise en charge globale.

## CONCLUSION

---

En conclusion, le trouble de la personnalité de type borderline est un trouble complexe, pour lequel l'approche neurobiologique est en plein essor, et permet de compléter une compréhension psychodynamique. Ces dernières années, de nouvelles hypothèses émergent au sujet de l'origine de l'instabilité émotionnelle et de l'impulsivité de ce trouble. Les recherches se concentrent notamment sur les modifications de la balance d'activation préfronto-limbique, le rôle d'une diminution du tonus parasympathique mais aussi sur l'activité de certaines hormones comme le cortisol et l'ocytocine.

La clinique du trouble borderline et les découvertes récentes remettent en question sa classification actuelle en tant que trouble de la personnalité et l'approche catégorielle classique, notamment du fait du chevauchement de certains symptômes avec ceux des troubles de l'humeur. Les guidelines internationales les plus récentes ont tenté de moderniser l'approche du trouble borderline en proposant une prise en charge thérapeutique davantage dimensionnelle, personnalisée selon les symptômes les plus invalidants pour les patients. Cependant, le manque d'études cliniques sur cette population ne permet pas de réaliser des recommandations claires et sûres sur d'éventuels traitements médicamenteux à privilégier selon la symptomatologie dominante, et selon quelles modalités de prescription. La majorité des guidelines s'accordent néanmoins pour privilégier les psychotropes uniquement en période de crise et en limitant la polythérapie.

Les techniques de neurostimulation semblent être une perspective thérapeutique intéressante en comparant leurs effets aux données neurofonctionnelles du trouble borderline. Les données théoriques et la situation clinique développée nous permettent d'envisager la tDCS comme une technique prometteuse, en compléments des approches psychothérapeutiques et médicamenteuses usuelles. Les cas cliniques qui ont eu recours à la rTMS ont obtenu des résultats plus réservés concernant son effet sur la symptomatologie borderline des deux patientes, mais cette technique pourrait néanmoins être envisagée comme traitement potentiel des comorbidités thymiques. Enfin, l'ECT a montré, dans la dernière situation clinique, un effet positif sur la symptomatologie dépressive résistante mais elle doit rester un traitement de dernière intention.

# BIBLIOGRAPHIE

---

1. Hughes CH. Borderland Psychiatric Records: Prodromal Symptoms of Psychical Impairment. 1884. 7 p.
2. Crocq M-A. Milestones in the history of personality disorders. Dialogues Clin Neurosci. juin 2013;15(2):147-53.
3. Granger B, Karaklic D. Les Borderlines. Odile Jacob; 2012. 194 p.
4. Reich W. Der triebhafte Charakter: eine psychoanalytische Studie zur Pathologie des Ich. Internationaler Psychoanalytischer Verlag; 1925. 132 p.
5. Stern A. Investigation psychanalytique sur le groupe borderline des névroses. Quelle thérapie engager ?, Psychoanalytic investigation of and therapy in the borderline group of neuroses, Zusammenfassung, Riassunto, Resumen. Rev Fr Psychanal. 30 mai 2011;75(2):331-48.
6. Kernberg O. Les troubles limites de la personnalité. Dunod; 2016. 223 p.
7. Bergeret J. La dépression et les états-limites. Payot; 1975. 376 p.
8. Fliess R. Symbol, dream, and psychosis. International Universities Press; 1973. 456 p.
9. Bergeret J. Les états limite en 2010. Soigner quoi ? Rev Fr Psychanal. 30 mai 2011;Vol. 75(2):367-74.
10. Bergeret J, Reid W. Narcissisme et états-limites. Dunod; 2013. (inconscient et culture).
11. Bergeret J. La personnalité normale et pathologique. Dunod; 2013. 330 p.
12. Bergeret J. Psychologie pathologique: théorique et clinique. 7ème édition. Elsevier Masson; 1998.
13. Dur I. Similitudes et différences cliniques entre les troubles bipolaires et le trouble de personnalité borderline : une revue de la littérature. Université de Lille 2; 2014.
14. Winnicott DW. Ego integration in child development in the maturational processes and the facilitating environment. New York: International Universities Press; 1966.
15. APA. Mini DSM-5 Critères Diagnostiques. Elsevier Masson; 2016. 405 p.
16. APA. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Third Edition) - DSM-III. 1980.
17. Gunderson JG, Singer MT. Defining borderline patients: an overview. Am J Psychiatry. 1 janv 1975;132(1):1-10.
18. Davis GC, Akiskal HS. Descriptive, biological, and theoretical aspects of borderline personality disorder. Hosp Community Psychiatry. juill 1986;37(7):685-92.
19. Demazeux S. Les Troubles de la personnalité dans le DSM : les raisons d'une crise nosologique. Topique. 19 août 2013;n° 123(2):49-64.

20. Gunderson JG, Herpertz SC, Skodol AE, Torgersen S, Zanarini MC. Borderline personality disorder. *Nat Rev Dis Primer.* 24 mai 2018;4:18029.
21. Meaney R, Hasking P, Reupert A. Prevalence of Borderline Personality Disorder in University Samples: Systematic Review, Meta-Analysis and Meta-Regression. *PLoS ONE.* 12 mai 2016;11(5).
22. Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, Huang B, Stinson FS, Saha TD, et al. Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV borderline personality disorder: results from the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry.* avr 2008;69(4):533-45.
23. Leichsenring F, Leibing E, Kruse J, New AS, Leweke F. Borderline personality disorder. *Lancet Lond Engl.* 1 janv 2011;377(9759):74-84.
24. APA. Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. American Psychiatric Association. *Am J Psychiatry.* oct 2001;158(10 Suppl):1-52.
25. Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G. The 10-year Course of Psychosocial Functioning among Patients with Borderline Personality Disorder and Axis II Comparison Subjects. *Acta Psychiatr Scand.* août 2010;122(2).
26. Euler S, Dammann G, Endtner K. Recommandations de traitement de la SSPP pour le trouble de la personnalité borderline. *SSPP;* 2018.
27. NHMRC. Clinical Practice Guideline for the Management of Borderline Personality Disorder. Melbourne: National Health and Medical Research Council.; 2012.
28. NICE. Borderline Personality Disorder - The NICE guideline on treatment and management. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists; 2018 août.
29. Zanarini M, Yong L, Frankenburg F, Hennen J, Reich D, Marino M, et al. Severity of reorter childhood sexual abuse and its relationship to severity of borderline psychopathology and psychosocial impairments among borderline inpatients. *J Nerv Ment Dis.* 1 juin 2002;190(6):381-7.
30. Johnson JG, Cohen P, Brown J, Smailes EM, Bernstein DP. Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. *Arch Gen Psychiatry.* juill 1999;56(7):600-6.
31. Verdoux H. Les médicaments psychotropes : les thymorégulateurs. Lavoisier; 2013. 297 p.
32. Lotstra F. Le cerveau émotionnel ou la neuroanatomie des émotions. *Cah Crit Thérapie Fam Prat Réseaux.* 2002;no 29(2):73-86.
33. Bourvis N, Aouidad A, Cabelguen C, Cohen D, Xavier J. How Do Stress Exposure and Stress Regulation Relate to Borderline Personality Disorder? *Front Psychol.* 17 nov 2017;8.
34. Les régions cérébrales qui se taisent ou s'emballent durant la dépression. *Le cerveau à tous les niveaux.*
35. Van Zutphen L, Siep N, Jacob GA, Goebel R, Arntz A. Emotional sensitivity, emotion regulation and impulsivity in borderline personality disorder: a critical review of fMRI studies. *Neurosci Biobehav Rev.* avr 2015;51:64-76.

36. Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, Fulbright RK, Lacadie C, Skudlarski P, et al. Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol Psychiatry*. 1 déc 2003;54(11):1284-93.
37. Jacob GA, Zvonik K, Kamphausen S, Sebastian A, Maier S, Philipsen A, et al. Emotional modulation of motor response inhibition in women with borderline personality disorder: an fMRI study. *J Psychiatry Neurosci JPN*. mai 2013;38(3):164-72.
38. Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Silk KR. The longitudinal course of borderline psychopathology: 6-year prospective follow-up of the phenomenology of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. févr 2003;160(2):274-83.
39. Santangelo PS, Koenig J, Kockler TD, Eid M, Holtmann J, Koudela-Hamila S, et al. Affective instability across the lifespan in borderline personality disorder - a cross-sectional e-diary study. *Acta Psychiatr Scand*. 2018;138(5):409-19.
40. Cacioppo JT, Berntson GG, Bechara A, Tranel D, Hawkley LC. Could an aging brain contribute to subjective well-being? The value added by a social neuroscience perspective. In: *Social neuroscience: Toward understanding the underpinnings of the social mind*. New York, NY, US: Oxford University Press; 2011. p. 249-62. (Oxford series in social cognition and social neuroscience).
41. Fischer H, Sandblom J, Gavazzeni J, Fransson P, Wright CI, Bäckman L. Age-differential patterns of brain activation during perception of angry faces. *Neurosci Lett*. 30 sept 2005;386(2):99-104.
42. Tessitore A, Hariri AR, Fera F, Smith WG, Das S, Weinberger DR, et al. Functional changes in the activity of brain regions underlying emotion processing in the elderly. *Psychiatry Res*. 30 mai 2005;139(1):9-18.
43. Nashiro K, Sakaki M, Mather M. Age differences in brain activity during emotion processing: reflections of age-related decline or increased emotion regulation? *Gerontology*. 2012;58(2):156-63.
44. Courtet P, Guillaume S, Jollant F, Castelnaud D, Malafosse A. Neurobiologie des conduites suicidaires : voies de recherche actuelles. *EMC - Psychiatr*. 7 janv 2008;37-500-C-10.
45. Oquendo MA, Sullivan GM, Sudol K, Baca-Garcia E, Stanley BH, Sublette ME, et al. Toward a Biosignature for Suicide. *Am J Psychiatry*. 1 déc 2014;171(12):1259-77.
46. Pandey GN. Biological basis of suicide and suicidal behavior. *Bipolar Disord*. août 2013;15(5):524-41.
47. Coccaro EF, Fanning JR, Phan KL, Lee R. Serotonin and impulsive aggression. *CNS Spectr*. juin 2015;20(3):295-302.
48. Dalley JW, Roiser JP. Dopamine, serotonin and impulsivity. *Neuroscience*. 26 juill 2012;215:42-58.
49. Skodol AE, Siever LJ, Livesley WJ, Gunderson JG, Pfohl B, Widiger TA. The borderline diagnosis II: biology, genetics, and clinical course. *Biol Psychiatry*. 15 juin 2002;51(12):951-63.
50. Perroud N. Maltraitance infantile et mécanismes épigénétiques. *Inf Psychiatr*. 28 nov 2014;me 90(9):733-9.

51. Wingenfeld K, Wolf OT. Effects of cortisol on cognition in major depressive disorder, posttraumatic stress disorder and borderline personality disorder - 2014 Curt Richter Award Winner. *Psychoneuroendocrinology*. janv 2015;51:282-95.
52. Koenig J, Kemp AH, Feeling NR, Thayer JF, Kaess M. Resting state vagal tone in borderline personality disorder: A meta-analysis. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 4 janv 2016;64:18-26.
53. Bertsch K, Schmidinger I, Neumann ID, Herpertz SC. Reduced plasma oxytocin levels in female patients with borderline personality disorder. *Horm Behav*. mars 2013;63(3):424-9.
54. Jobst A, Padberg F, Mauer M-C, Daltrozzo T, Bauriedl-Schmidt C, Sabass L, et al. Lower Oxytocin Plasma Levels in Borderline Patients with Unresolved Attachment Representations. *Front Hum Neurosci*. 30 mars 2016;10.
55. Perroud N, Zewdie S, Stenz L, Adouan W, Bavamian S, Prada P, et al. Methylation of serotonin receptor 3A in ADHD, borderline personality, and bipolar disorders : link with severity of the disorders and childhood maltreatment. *Depress Anxiety*. janv 2016;33(1):45-55.
56. Prados J, Stenz L, Courtet P, Prada P, Nicastrò R, Adouan W, et al. Borderline personality disorder and childhood maltreatment: a genome-wide methylation analysis. *Genes Brain Behav*. févr 2015;14(2):177-88.
57. Paquette AG, Marsit CJ. The Developmental Basis of Epigenetic Regulation of HTR2A and Psychiatric Outcomes. *J Cell Biochem*. déc 2014;115(12):2065-72.
58. Perroud N, Paoloni-Giacobino A, Prada P, Olié E, Salzmänn A, Nicastrò R, et al. Increased methylation of glucocorticoid receptor gene (NR3C1) in adults with a history of childhood maltreatment: a link with the severity and type of trauma. *Transl Psychiatry*. 13 déc 2011;1:e59.
59. Torgersen S, Lygren S, Øien PA, Skre I, Onstad S, Edvardsen J, et al. A twin study of personality disorders. *Compr Psychiatry*. 1 nov 2000;41(6):416-25.
60. Amad A, Ramoz N, Thomas P, Jardri R, Gorwood P. Genetics of borderline personality disorder: systematic review and proposal of an integrative model. *Neurosci Biobehav Rev*. mars 2014;40:6-19.
61. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science*. 18 juill 2003;301(5631):386-9.
62. Ni X, Chan D, Chan K, McMains S, Kennedy JL. Serotonin genes and gene-gene interactions in borderline personality disorder in a matched case-control study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 févr 2009;33(1):128-33.
63. Lieb K, Zanarini MC, Schmahl C, Linehan MM, Bohus M. Borderline personality disorder. *Lancet Lond Engl*. 31 août 2004;364(9432):453-61.
64. Lieb K, Völlm B, Rucker G, Timmer A, Stoffers JM. Pharmacotherapy for borderline personality disorder: Cochrane systematic review of randomised trials. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. janv 2010;196(1):4-12.
65. Asherson P, Young AH, Eich-Höchli D, Moran P, Porsdal V, Deberdt W. Differential diagnosis, co-

- morbidity, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in relation to bipolar disorder or borderline personality disorder in adults. *Curr Med Res Opin.* août 2014;30(8):1657-72.
66. Corcos M, Pham-Scottez A, Speranza M. *Troubles de la personnalité borderline à l'adolescence.* Dunod; 2014.
  67. Guelfi JD. Axe I, Axe II ou Troubles mentaux et Troubles de la personnalité. *L'évolution Psychiatr.* janv 2014;79(1):55-67.
  68. Akiskal HS. Subaffective disorders: dysthymic, cyclothymic and bipolar II disorders in the « borderline » realm. *Psychiatr Clin North Am.* avr 1981;4(1):25-46.
  69. Guelfi J-D. Echelle de dépression de Hamilton (Hamilton Depression Rating Scale) - HDRS. In: *L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie.* Nouv. éd. Boulogne: Éd. médicales Pierre Fabre; 1997.
  70. Bassett D, Mulder R, Outhred T, Hamilton A, Morris G, Das P, et al. Defining disorders with permeable borders: you say bipolar, I say borderline! *Bipolar Disord.* 2017;19(5):320-3.
  71. Swann AC, Pazzaglia P, Nicholls A, Dougherty DM, Moeller FG. Impulsivity and phase of illness in bipolar disorder. *J Affect Disord.* janv 2003;73(1-2):105-11.
  72. Swann AC, Anderson JC, Dougherty DM, Moeller FG. Measurement of inter-episode impulsivity in bipolar disorder. *Psychiatry Res.* 25 mars 2001;101(2):195-7.
  73. Gras A, Amad A, Thomas P, Jardri R. Hallucinations et trouble de personnalité borderline : une revue de littérature. *L'Encéphale.* 23 juill 2014;40(6):431-8.
  74. Latalova K, Kamaradova D, Prasko J. Suicide in bipolar disorder: a review. *Psychiatr Danub.* juin 2014;26(2):108-14.
  75. Oumaya M, Friedman S, Pham A, Abou Abdallah T, Guelfi J-D, Rouillon F. Personnalité borderline, automutilations et suicide : revue de la littérature. *L'Encephale.* oct 2008;34(5):452-8.
  76. Vandel P, Haffen E, Sechter D. Comment vieillissent les bipolaires? *Lett Psychiatre.* févr 2013;IX(1):24-6.
  77. Strakowski SM, DelBello MP, Adler CM. The functional neuroanatomy of bipolar disorder: a review of neuroimaging findings. *Mol Psychiatry.* janv 2005;10(1):105.
  78. Phillips ML, Swartz HA. A critical appraisal of neuroimaging studies of bipolar disorder: toward a new conceptualization of underlying neural circuitry and a road map for future research. *Am J Psychiatry.* août 2014;171(8):829-43.
  79. HAS. *Audition publique - Prise en charge de la psychopathie - 15 et 16 décembre 2005.* Haute Autorité de Santé; 2006 mai.
  80. Linehan MM. *Cognitive-Behavioral Treatment of Borderline Personality Disorder.* Guilford Publications; 2018. 578 p.
  81. De Oliveira C, Rahioui H, Smadja M, Gorsane MA, Louppe F. Thérapie basée sur la mentalisation et le trouble de personnalité limite. *L'Encéphale.* 1 août 2017;43(4):340-5.
  82. Bateman A, Fonagy P. 8-year follow-up of patients treated for borderline personality disorder:

- mentalization-based treatment versus treatment as usual. *Am J Psychiatry*. mai 2008;165(5):631-8.
83. Bateman A, Fonagy P. Effectiveness of partial hospitalization in the treatment of borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry*. oct 1999;156(10):1563-9.
  84. Jørgensen CR, Freund C, Bøye R, Jordet H, Andersen D, Kjølbye M. Outcome of mentalization-based and supportive psychotherapy in patients with borderline personality disorder: a randomized trial. *Acta Psychiatr Scand*. avr 2013;127(4):305-17.
  85. Davidson K, Norrie J, Tyrer P, Gumley A, Tata P, Murray H, et al. The effectiveness of cognitive behavior therapy for borderline personality disorder: results from the borderline personality disorder study of cognitive therapy (BOSCOT) trial. *J Personal Disord*. oct 2006;20(5):450-65.
  86. Young JE, Weishaar ME, Klosko JS. La thérapie des schémas: Approche cognitive des troubles de la personnalité. De Boeck Supérieur; 2017. 531 p.
  87. Clarkin JF, Levy KN, Lenzenweger MF, Kernberg OF. Evaluating three treatments for borderline personality disorder: a multiwave study. *Am J Psychiatry*. juin 2007;164(6):922-8.
  88. Doering S, Hörz S, Rentrop M, Fischer-Kern M, Schuster P, Benecke C, et al. Transference-focused psychotherapy v. treatment by community psychotherapists for borderline personality disorder: randomised controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mai 2010;196(5):389-95.
  89. Schulz SC, Zanarini MC, Bateman A, Bohus M, Detke HC, Trzaskoma Q, et al. Olanzapine for the treatment of borderline personality disorder: variable dose 12-week randomised double-blind placebo-controlled study. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. déc 2008;193(6):485-92.
  90. Rinne T, van den Brink W, Wouters L, van Dyck R. SSRI treatment of borderline personality disorder: a randomized, placebo-controlled clinical trial for female patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. déc 2002;159(12):2048-54.
  91. Loew T, Nickel M, Muehlbacher M, Kaplan P, Nickel C, Kettler C, et al. Topiramate Treatment for Women With Borderline Personality Disorder: A Double-blind, Placebo-Controlled Study. *J Clin Psychopharmacol*. févr 2006;26(1):61-6.
  92. Nickel MK, Muehlbacher M, Nickel C, Kettler C, Pedrosa Gil F, Bachler E, et al. Aripiprazole in the treatment of patients with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled study. *Am J Psychiatry*. mai 2006;163(5):833-8.
  93. Links PS, Steiner M, Boiago I, Irwin D. Lithium therapy for borderline patients: Preliminary findings. *J Personal Disord*. 1990;4(2):173-81.
  94. Ingenhoven T. Pharmacotherapy for Borderline Patients: Business as Usual or by Default? *J Clin Psychiatry*. 22 avr 2015;76(4):522-3.
  95. HAS. Episode dépressif caractérisé de l'adulte : prise en charge en soins de premier recours - Diagnostic. Haute Autorité de Santé; 2017 oct.
  96. Hollander E, Allen A, Lopez RP, Bienstock CA, Grossman R, Siever LJ, et al. A preliminary double-blind, placebo-controlled trial of divalproex sodium in borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry*. mars 2001;62(3):199-203.

97. Frankenburg FR, Zanarini MC. Divalproex sodium treatment of women with borderline personality disorder and bipolar II disorder: a double-blind placebo-controlled pilot study. *J Clin Psychiatry*. mai 2002;63(5):442-6.
98. Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle - Le guide du prescripteur - Traduction de la 5<sup>e</sup> édition américaine*. Lavoisier. 2016. (Médecine Sciences).
99. Stahl SM. *Psychopharmacologie essentielle - Bases neuroscientifiques et applications pratiques*. Flammarion; 2002. (Médecine-Sciences).
100. Benard V, Vaiva G, Masson M, Geoffroy PA. Lithium and suicide prevention in bipolar disorder. *L'Encephale*. juin 2016;42(3):234-41.
101. Cipriani A, Hawton K, Stockton S, Geddes JR. Lithium in the prevention of suicide in mood disorders: updated systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 27 juin 2013;346.
102. Smith KA, Cipriani A. Lithium and suicide in mood disorders: Updated meta-review of the scientific literature. *Bipolar Disord*. 1 nov 2017;19(7):575-86.
103. Perucca P, Mula M. Antiepileptic drug effects on mood and behavior: molecular targets. *Epilepsy Behav EB*. mars 2013;26(3):440-9.
104. Celada P, Bortolozzi A, Artigas F. Serotonin 5-HT1A receptors as targets for agents to treat psychiatric disorders: rationale and current status of research. *CNS Drugs*. sept 2013;27(9):703-16.
105. Giotakos O. Aggressive behavior: theoretical and biological aspects. *Psychiatriki*. juin 2013;24(2):117-31.
106. Murphy SE, Norbury R, O'Sullivan U, Cowen PJ, Harmer CJ. Effect of a single dose of citalopram on amygdala response to emotional faces. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. juin 2009;194(6):535-40.
107. Del-Ben CM, Deakin JFW, McKie S, Delvai NA, Williams SR, Elliott R, et al. The effect of citalopram pretreatment on neuronal responses to neuropsychological tasks in normal volunteers: an fMRI study. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. sept 2005;30(9):1724-34.
108. Fu CHY, Williams SCR, Cleare AJ, Brammer MJ, Walsh ND, Kim J, et al. Attenuation of the neural response to sad faces in major depression by antidepressant treatment: a prospective, event-related functional magnetic resonance imaging study. *Arch Gen Psychiatry*. sept 2004;61(9):877-89.
109. Sheline YI, Barch DM, Donnelly JM, Ollinger JM, Snyder AZ, Mintun MA. Increased amygdala response to masked emotional faces in depressed subjects resolves with antidepressant treatment: an fMRI study. *Biol Psychiatry*. 1 nov 2001;50(9):651-8.
110. Millet B, Vanelle J-M. Surveillance des traitements thymorégulateurs dans le trouble bipolaire. *L'Encéphale*. août 2006;32(cahier 2):536-41.
111. AFSSAPS. Suivi cardio-métabolique des patients traités par antipsychotiques. 2010.
112. ANSM. Hydroxyzine (Atarax et génériques) : nouvelles restrictions d'utilisation pour minimiser le risque d'allongement [QT] - Point d'Information. 2015.

113. Tsaltas E, Kontis D, Boulougouris V, Papadimitriou GN. Lithium and cognitive enhancement: leave it or take it? *Psychopharmacology (Berl)*. 1 janv 2009;202(1):457-76.
114. Gallassi R, Morreale A, Lorusso S, Procaccianti G, Lugaesi E, Baruzzi A. Cognitive effects of valproate. *Epilepsy Res*. mars 1990;5(2):160-4.
115. Goldberg JF, Burdick KE. Cognitive side effects of anticonvulsants. *J Clin Psychiatry*. 2001;62 Suppl 14:27-33.
116. Pavuluri MN, Passarotti AM, Mohammed T, Carbray JA, Sweeney JA. Enhanced working and verbal memory after lamotrigine treatment in pediatric bipolar disorder. *Bipolar Disord*. mars 2010;12(2):213-20.
117. Martin R, Kuzniecky R, Ho S, Hetherington H, Pan J, Sinclair K, et al. Cognitive effects of topiramate, gabapentin, and lamotrigine in healthy young adults. *Neurology*. 15 janv 1999;52(2):321-7.
118. Torrent C, Martínez-Arán A, Daban C, Amann B, Balanzá-Martínez V, del Mar Bonnín C, et al. Effects of atypical antipsychotics on neurocognition in euthymic bipolar patients. *Compr Psychiatry*. déc 2011;52(6):613-22.
119. AFSSAPS. Etat des lieux de la consommation des benzodiazépines en France. 2012 janv p. 48.
120. Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Silk KR. Mental health service utilization by borderline personality disorder patients and Axis II comparison subjects followed prospectively for 6 years. *J Clin Psychiatry*. janv 2004;65(1):28-36.
121. Dickens GL, Frogley C, Mason F, Anagnostakis K, Picchioni MM. Experiences of women in secure care who have been prescribed clozapine for borderline personality disorder. *Borderline Personal Disord Emot Dysregulation*. 2016;3:12.
122. Hallahan B, Hibbeln JR, Davis JM, Garland MR. Omega-3 fatty acid supplementation in patients with recurrent self-harm. Single-centre double-blind randomised controlled trial. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. févr 2007;190:118-22.
123. Zanarini MC, Frankenburg FR. omega-3 Fatty acid treatment of women with borderline personality disorder: a double-blind, placebo-controlled pilot study. *Am J Psychiatry*. janv 2003;160(1):167-9.
124. Philipsen A, Schmahl C, Lieb K. Naloxone in the treatment of acute dissociative states in female patients with borderline personality disorder. *Pharmacopsychiatry*. sept 2004;37(5):196-9.
125. Lefaucheur J-P, André-Obadia N, Antal A, Ayache SS, Baeken C, Benninger DH, et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS). *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. nov 2014;125(11):2150-206.
126. Berlim MT, Eynde FV den, Daskalakis ZJ. A systematic review and meta-analysis on the efficacy and acceptability of bilateral repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) for treating major depression. *Psychol Med*. nov 2013;43(11):2245-54.
127. Hoffman RE, Boutros NN, Berman RM, Roessler E, Belger A, Krystal JH, et al. Transcranial magnetic stimulation of left temporoparietal cortex in three patients reporting hallucinated « voices ». *Biol Psychiatry*. 1 juill 1999;46(1):130-2.

128. Moseley P, Alderson-Day B, Ellison A, Jardri R, Fernyhough C. Non-invasive Brain Stimulation and Auditory Verbal Hallucinations: New Techniques and Future Directions. *Front Neurosci.* 2016;9.
129. De Vidovich GZ, Muffatti R, Monaco J, Caramia N, Brogna D, Caverzasi E, et al. Repetitive TMS on Left Cerebellum Affects Impulsivity in Borderline Personality Disorder: A Pilot Study. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:582.
130. Cailhol L, Roussignol B, Klein R, Bousquet B, Simonetta-Moreau M, Schmitt L, et al. Borderline personality disorder and rTMS: a pilot trial. *Psychiatry Res.* 30 avr 2014;216(1):155-7.
131. Reyes-López J, Ricardo-Garcell J, Armas-Castañeda G, García-Anaya M, Arango-De Montis I, González-Olvera JJ, et al. Clinical improvement in patients with borderline personality disorder after treatment with repetitive transcranial magnetic stimulation: preliminary results. *Rev Bras Psiquiatr Sao Paulo Braz* 1999. mars 2018;40(1):97-104.
132. Gupta A, Adnan M. Hypomania Risk in Noninvasive Brain Stimulation. *Cureus.* 19 févr 2018;10(2):e2204.
133. Rachid F. Repetitive Transcranial Magnetic Stimulation and Treatment-emergent Mania and Hypomania: A Review of the Literature. *J Psychiatr Pract.* mars 2017;23(2):150-9.
134. Valero-Cabré A, Pascual-Leone A, Coubard OA. La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) dans la recherche fondamentale et clinique en neuroscience. *Rev Neurol (Paris).* avr 2011;167(4):291-316.
135. Antal A, Alekseichuk I, Bikson M, Brockmöller J, Brunoni AR, Chen R, et al. Low intensity transcranial electric stimulation: Safety, ethical, legal regulatory and application guidelines. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol.* 2017;128(9):1774-809.
136. Palm U, Ayache SS, Padberg F, Lefaucheur J-P. La stimulation transcrânienne à courant continu (tDCS) dans la dépression : bilan de près d'une décennie de recherche clinique. *L'Encephale.* 5 févr 2016;42(1):39-47.
137. Schulze L, Grove M, Tamm S, Renneberg B, Roepke S. Effects of transcranial direct current stimulation on the cognitive control of negative stimuli in borderline personality disorder. *Sci Rep.* 23 janv 2019;9(1):332.
138. Teti Mayer J, Nicolier M, Gabriel D, Masse C, Giustiniani J, Compagne C, et al. Efficacy of transcranial direct current stimulation in reducing impulsivity in borderline personality disorder (TIMBER): study protocol of a randomized controlled clinical trial. *Trials.* 10 juin 2019;20(1):347.
139. ANAES. Indications et modalités de l'électroconvulsivothérapie. Agence Nationale d'Accréditation et d'Évaluation en Santé; 1997 avr p. 88.
140. Feske U, Mulsant BH, Pilkonis PA, Soloff P, Dolata D, Sackeim HA, et al. Clinical Outcome of ECT in Patients With Major Depression and Comorbid Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry.* 1 nov 2004;161(11):2073-80.
141. Kaster TS, Goldbloom DS, Daskalakis ZJ, Mulsant BH, Blumberger DM. Electroconvulsive therapy for depression with comorbid borderline personality disorder or post-traumatic stress disorder: A matched retrospective cohort study. *Brain Stimul Basic Transl Clin Res Neuromodulation.* 1 janv 2018;11(1):204-12.

142. Lee JH, Kung S, Rasmussen KG, Palmer BA. Effectiveness of Electroconvulsive Therapy in Patients With Major Depressive Disorder and Comorbid Borderline Personality Disorder. *J ECT*. mars 2019;35(1):44-7.
143. Bondolfi G, Jermann F, Rouget BW, Gex-Fabry M, McQuillan A, Dupont-Willemin A, et al. Self- and clinician-rated Montgomery-Asberg Depression Rating Scale: evaluation in clinical practice. *J Affect Disord*. mars 2010;121(3):268-72.
144. Lecrubier Y, Ferreri M. Echelle de Ralentissement - ERD. In: *L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie*. Nouv. éd. Boulogne: Éd. médicales Pierre Fabre; 1997.
145. Baylé FJ, Bourdel MC, Caci H, Gorwood P, Chignon J-M, Adés J, et al. Structure factorielle de la traduction française de l'échelle d'impulsivité de Barratt (BIS-10). *Rev can psychiatrie*. mars 2000;45:156-65.
146. Kermarrec S. Le devenir de l'anorexie mentale de l'adolescence : à propos de 144 cas. Suivi de l'expérience nancéienne. [Nancy]: Faculté de médecine; 2005.
147. Martin P. Echelle de qualité de vie - Rand Health 36 Survey ou SF 36 Health Survey - D'après le « Medical Outcomes Study (MOS) 36-Item Short Form Health Survey » de Ware JE et Sherbourne CR, 1992. In: *L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie*. Nouv. éd. Boulogne: Éd. médicales Pierre Fabre; 1997.
148. Martin P. Echelle de qualité de vie de l'OMS - World Health Organization Quality Of Life - Version abrégée : WHOQOL-Bref / WHOQOL-26. In: *L'évaluation clinique standardisée en psychiatrie*. Nouv. éd. Boulogne: Éd. médicales Pierre Fabre; 1997.
149. d'Acremont M, Van der Linden M. Questionnaire UPPS d'impulsivité. 2005.
150. d'Acremont M, Van der Linden M. Adolescent Impulsivity: Findings From a Community Sample. *J Youth Adolesc*. 10 janv 2005;34:427-35.
151. Gay C. Hétérogénéité des troubles bipolaires. *Fig Psychanal*. 3 oct 2013;n° 26(2):109-23.
152. HAS. Affections psychiatriques de longue durée - Troubles dépressifs récurrents ou persistants de l'adulte. 2009.
153. Stern MI, Herron WG, Primavera LH, Kakuma T. Interpersonal perceptions of depressed and borderline inpatients. *J Clin Psychol*. janv 1997;53(1):41-9.
154. Reich DB, Zanarini MC, Fitzmaurice G. Affective lability in bipolar disorder and borderline personality disorder. *Compr Psychiatry*. avr 2012;53(3):230-7.
155. Vidal. Vidal: Le dictionnaire. Vidal; 2019. 3800 p.

## DSM-5

### Critères diagnostiques

#### Troubles de personnalité

- Groupe B des troubles de la personnalité

- Personnalité borderline

301.83 (F60.3)

Mode général d'instabilité des relations interpersonnelles, de l'image de soi et des affects avec une impulsivité marquée, qui apparaît au début de l'âge adulte et est présent dans des contextes divers, comme en témoignent au moins cinq des manifestations suivantes :

1. Efforts effrénés pour éviter les abandons réels ou imaginés. (N.B. : Ne pas inclure les comportements suicidaires ou les automutilations énumérés dans le critère 5.)
2. Mode de relations interpersonnelles instables et intenses caractérisé par l'alternance entre des positions extrêmes d'idéalisation excessive et de dévalorisation.
3. Perturbation de l'identité : instabilité marquée et persistante de l'image ou de la notion de soi.
4. Impulsivité dans au moins deux domaines potentiellement dommageables pour le sujet (p. ex. dépenses, sexualité, toxicomanie, conduite automobile dangereuse, crises de boulimie). (N.B. Ne pas inclure les comportements suicidaires ou les automutilations énumérées dans le critère 5.)
5. Répétition de comportements, de gestes ou de menaces suicidaires, ou d'automutilations.
6. Instabilité affective due à une réactivité marquée de l'humeur (p. ex. dysphorie épisodique intense, irritabilité ou anxiété durant habituellement quelques heures et rarement plus de quelques jours).
7. Sentiments chroniques de vide.
8. Colères intenses et inappropriées ou difficulté à contrôler sa colère (p. ex. fréquentes manifestations de mauvaise humeur, colère constante ou bagarres répétées).
9. Survenue transitoire dans des situations de stress d'une idéation persécutoire ou de symptômes dissociatifs sévères.

(15)

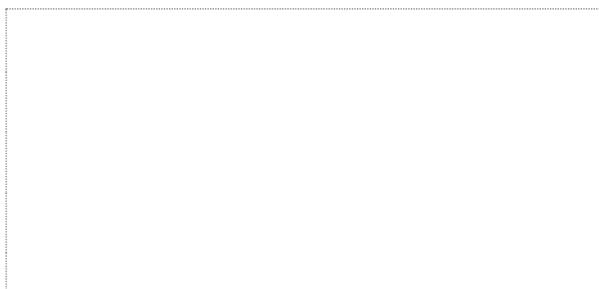
## ANNEXE 2

- Données des guidelines du NICE concernant les résultats statistiques des études randomisées contrôlées testant l'efficacité des psychotropes dans le trouble borderline (28) :

	<b>Agressivité</b>	<b>Colère</b>	<b>Suicidalité / automutilation</b>	<b>Anxiété</b>	<b>Dépression</b>
<b>Olanzapine</b>	SMD : 0,04 IC : (-0,12 ; 0,2)	-0,18 (-0,04 ; 0,04)	-0,26 (-0,43 ; -0,1)	0,21 (-0,46 ; 0,89)	
<b>Aripiprazole</b>		-1,78 (-2,43 ; -1,13)		-0,73 (-1,29 ; -0,17)	-1,25 (-1,85 ; -0,65)
<b>Topiramate</b>		-2,67 (-4,41 ; -0,94)		-1,4 (-1,59 ; -0,81)	-0,51 (-1,04 ; 0,02)
<b>Lamotrigine</b>		-2,75 (-3,87 ; -1,62)			
<b>Amitriptyline</b>					-0,53 (-1,06 ; 0)
<b>Divalproate</b>	-0,15 (-0,56 ; 0,27)				-0,61 (-1,29 ; 0,07)
<b>Oméga-3</b>	-0,52 (-1,02 ; -0,01)		0,01 (-0,19 ; 0,21)		-0,52 (-1,02 ; -0,01)

SMD : différence moyenne standardisée ; IC : intervalle de confiance.

**Vu, le Président du Jury,**



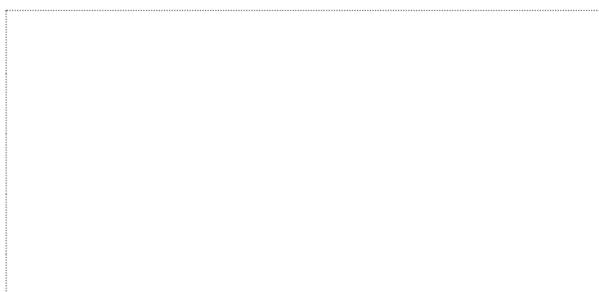
Professeur Anne SAUVAGET

**Vu, le Directeur de Thèse,**



Docteur Clémence CABELGUEN

**Vu, le Doyen de la Faculté,**



Professeur Pascale JOLLIET

**PRISE EN CHARGE DU TROUBLE DE LA PERSONNALITE  
BORDERLINE : PLACE DU TRAITEMENT MEDICAMENTEUX ET DES  
TECHNIQUES DE NEUROSTIMULATION**

---

**RESUME**

L'étude neurobiologique du trouble borderline connaît actuellement un réel essor, permettant une meilleure vision de l'impulsivité et de l'instabilité émotionnelle qui constituent deux piliers de ce trouble de la personnalité. Ce travail propose de développer la compréhension psychodynamique et neurobiologique du trouble afin de mieux comprendre les enjeux de la prise en charge thérapeutique. Dans un second temps, nous ferons la synthèse des recommandations thérapeutiques existantes, en France et à l'étranger, accompagnée d'une description des traitements évoqués pour en évaluer la balance bénéfice-risque. Enfin, nous aborderons les techniques de neurostimulation (tDCS, rTMS et ECT) comme possible voie d'avenir du soin du trouble borderline à travers trois situations cliniques.

---

**MOTS-CLES**

Borderline ; état limite ; neurostimulation ; stimulation transcrânienne à courant continu direct (tDCS) ; stimulation magnétique transcrânienne répétée (rTMS) ; électroconvulsivothérapie (ECT) ; guidelines ; recommandation ; psychotrope.