

UNIVERSITE DE LILLE

FACULTE DE MEDECINE HENRI WAREMBOURG Année
2024

THESE POUR LE DIPLOME D'ETAT DE
DOCTEUR EN MEDECINE

**Le méthylphénidate dans la prise en charge du trouble de
la personnalité limite : une revue systématique de
littérature**

Présentée et soutenue publiquement le 14 octobre 2024
à 14h30 au Pôle Formation

Par Quentin FORTUMEAU

JURY

Président :

Monsieur le Professeur Pierre THOMAS

Assesseur :

Monsieur le Docteur Alexandre BOT

Directrices de thèse :

Madame le Docteur Emilie VEERAPA

Madame le Docteur Amélie PORTE

Avertissement

La Faculté n'entend donner aucune approbation aux opinions émises dans les thèses : celles-ci sont propres à leurs auteurs.

Sigles

TPL	Trouble de la Personnalité Limite
MTP	Méthylphénidate
TDAH	Trouble Déficitaire de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

Sommaire

Table des matières

Avertissement	2
Remerciements	Erreur ! Signet non défini.
Sigles	3
Sommaire	4
Préambule	5
Introduction	6
1 Le trouble de personnalité limite (TPL)	6
1.1 Définition et caractéristiques du TPL	6
1.1.1 Généralités	6
1.1.2 Diagnostic du trouble de la personnalité limite	10
2 Options thérapeutiques actuelles pour le TPL	11
2.1 Pharmacothérapie	11
2.2 Psychothérapies	12
3 Hypothèse de la dysfonction dopaminergique	13
4 Le méthylphénidate	16
4.1 Son utilisation dans le TDAH	16
4.2 Mécanisme d'action	16
4.3 Potentiel intérêt dans le TPL	17
Objectif de la thèse	18
Méthodologie	19
1 Stratégie de recherche	19
2 Sélection des articles	19
Résultats	21
1 Diagramme de flux (Flowchart)	21
2 Articles sélectionnés	21
3 Amélioration des symptômes comportementaux et émotionnels	23
4 Effets sur l'impulsivité, la colère et les symptômes dépressifs	24
5 Atténuation des comportements agressifs et autodestructeurs	25
6 Amélioration des processus de prise de décision	25
7 Réduction du risque d'hospitalisation et de décès	26
8 Réactions et effets secondaires	29
Discussion	30

1 Résultats principaux	30
2 Limite des études incluses	31
3 Rapports entre le TPL et le TDAH	32
4 Interactions neurochimiques et nouveaux horizons thérapeutiques	34
5 Implications cliniques et recommandations futures	35
6 Proposition de recommandations pratiques	36
6.1 Sélection des patients	36
6.2 Introduction et ajustement du traitement	37
6.3 Combinaison avec des interventions psychothérapeutiques	37
6.4 Gestion des effets secondaires	38
6.5 Surveillance à long terme	38
6.6 Précautions d'usage	39
Conclusion	40
Liste des tables	41
Liste des figures	42
Références	43

Préambule

Le trouble de la personnalité limite (TPL) représente un défi majeur en psychiatrie contemporaine en raison de la complexité de sa symptomatologie, caractérisée par une instabilité émotionnelle marquée, une impulsivité prononcée, un trouble de l'image de soi et des relations interpersonnelles instables, souvent aggravées par une peur intense de l'abandon. Cette dernière condition, profondément ancrée dans la souffrance subjective et les comportements à risque, se distingue par son impact dévastateur sur la qualité de vie des patients. Bien que des avancées thérapeutiques aient été réalisées, notamment à travers des approches psychothérapeutiques, la prise en charge pharmacologique reste un domaine en constante évolution, marqué par une absence de traitements officiellement approuvés pour le TPL. C'est dans ce

contexte que l'intérêt pour le méthylphénidate, initialement utilisé pour le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), a émergé. Le potentiel de cette molécule à moduler les circuits dopaminergiques offre une perspective prometteuse pour les patients atteints de TPL, dont les caractéristiques impulsives et la labilité émotionnelle partagent des similitudes avec le TDAH. Cette thèse se propose d'explorer cette voie nouvelle, en s'appuyant sur une revue systématique de la littérature, afin d'évaluer la pertinence du méthylphénidate dans la prise en charge du TPL. Ce travail, en s'inscrivant dans une démarche scientifique rigoureuse, a pour ambition d'apporter un éclairage novateur et d'ouvrir la voie à des traitements plus ciblés et personnalisés pour cette population vulnérable.

Introduction

1 Le trouble de personnalité limite (TPL)

1.1 Définition et caractéristiques du TPL

1.1.1 Généralités

Le trouble de la personnalité limite (TPL), aussi appelé trouble de la personnalité borderline, est une condition psychiatrique complexe caractérisée par une instabilité marquée des réactions émotionnelles, des relations interpersonnelles et de l'image de soi. Cette instabilité s'accompagne d'une impulsivité prononcée, qui peut conduire à des comportements à risque, tels que l'abus de substances ou des conduites sexuelles dangereuses.

Ces personnes décrivent souvent un sentiment chronique de vide et une peur intense d'être abandonnée. Ces symptômes affectent gravement leur qualité de vie et leur fonctionnement social.

Les individus souffrant de TPL peuvent également présenter des comportements autodestructeurs et suicidaires (8 à 10% de décès par suicide, soit un risque 40 fois supérieur à la population générale) (1). Ces caractéristiques rendent la gestion du TPL particulièrement délicate, nécessitant une prise en charge thérapeutique adaptée et une compréhension approfondie des dynamiques psychologiques sousjacentes.

La prévalence du TPL est estimée entre 1,6 % et 5,9 % de la population générale (2), mais elle peut atteindre 20 % à 50 % dans les milieux psychiatriques hospitaliers. (3)

Ce trouble se manifeste souvent au début de l'âge adulte et est fortement associé à des expériences de vie traumatiques, en particulier les abus durant l'enfance. La théorie bio-psychosociale du TPL propose que ce trouble découle de l'interaction complexe entre des facteurs biologiques (génétiques), psychologiques (émotionnels et cognitifs) et sociaux (environnementaux). Cette approche multidimensionnelle permet de mieux comprendre pourquoi certaines personnes développent le TPL alors que d'autres, avec des expériences similaires, ne le font pas.

Aspect biologique (génétique) :

Des études suggèrent que les facteurs génétiques jouent un rôle important dans le développement du TPL. En particulier :

Il existe une composante héréditaire avec une prédisposition génétique à la dysrégulation émotionnelle (4). Des études sur les jumeaux montrent que les traits liés au TPL, tels que l'impulsivité et l'instabilité émotionnelle, sont en partie héréditaires (5).

Les parents au premier degré de patients présentant un TPL sont 5 fois plus susceptibles de présenter le trouble que la population générale (6).

Des anomalies neurobiologiques ont été observées chez les personnes atteintes de TPL, notamment dans des régions du cerveau impliquées dans la régulation des émotions, comme l'amygdale (hyperactivation) et le cortex préfrontal (hypoactivation), qui régule l'inhibition et le contrôle des impulsions (7).

Aspect psychologique :

Le TPL est lié à des vulnérabilités psychologiques, qui incluent une difficulté à réguler ses émotions, une perception instable de soi, un sentiment de vide, une peur intense de l'abandon ...

Aspect social (environnement) :

Les facteurs environnementaux, notamment ceux liés aux expériences précoces, jouent un rôle important dans le développement du TPL.

Environnement invalidant : La théorie de Marsha Linehan, qui a développé la thérapie comportementale dialectique, met en avant l'idée qu'un environnement invalide contribue fortement au développement du TPL. Un environnement est invalidant lorsqu'il minimise, nie ou rejette les émotions et les besoins d'un enfant, créant ainsi une incapacité à comprendre et à réguler ses propres émotions (8).

Évènements à potentiel traumatique : Des études montrent que bon nombre de personnes atteintes de TPL ont vécu des traumatismes dans l'enfance, tels que des abus physiques, sexuels ou émotionnels, ou une négligence parentale (9). Ces événements peuvent provoquer un trouble de stress post-traumatique (TSPT) notamment TSPT complexe quand les événements sont répétés, avec une atteinte de l'image de soi et des autres, une difficulté majeure à réguler les émotions, un

sentiment constant d'impuissance et de désespoir et des altérations de la conscience avec des symptômes de dissociation où la personne peut se sentir déconnectée de son corps ou de la réalité.

Attachement précoce dysfonctionnel : Les relations d'attachement insécures avec les figures parentales peuvent altérer la manière dont l'individu développe ses modèles internes opérants (représentation) à soi et aux autres qui seront plutôt négatifs. On parle d'attachement insécuré lorsque les besoins émotionnels de l'enfant ne sont pas régulièrement satisfaits par ses parents ou « *caregivers* ». Cela peut conduire à des comportements de méfiance, d'anxiété ou de détachement dans les relations futures. L'enfant apprend à ne pas compter sur les autres pour son bien-être émotionnel ou devient excessivement dépendant d'eux. À l'âge adulte, cela se traduit souvent par des difficultés à établir des relations stables et sécurisées. Un attachement insécuré pendant l'enfance est un facteur de risque de développer un TPL (10).

Interaction gène-environnement :

La théorie bio-psychosociale intègre également l'idée selon laquelle les facteurs biologiques et génétiques rendent une personne plus vulnérable à l'environnement dans lequel elle évolue.

Les personnes présentant une prédisposition génétique à la dysrégulation émotionnelle sont plus vulnérables aux stress environnementaux. Par exemple, un enfant génétiquement prédisposé à l'impulsivité ou à l'instabilité émotionnelle peut voir ces traits exacerbés dans un environnement invalidant, marqué par des traumatismes, des abus ou de la négligence. Dans ce cas, l'environnement modifie ou amplifie les effets des prédispositions génétiques, renforçant la sensibilité émotionnelle et l'impulsivité.

Les expériences environnementales précoces, telles que des traumatismes, peuvent également altérer le développement du cerveau, en particulier dans les régions liées à la gestion du stress et des émotions. Cela peut accentuer les prédispositions génétiques à la dysrégulation émotionnelle.

1.1.2 Diagnostic du trouble de la personnalité limite

D'après le Manuel Diagnostique et Statistique 5^{ème} édition (DSM-5), pour diagnostiquer un trouble de la personnalité limite (6), le patient doit présenter :

-Une tendance persistante à des relations, une image de soi, et des émotions instables (ou dysrégulation émotionnelle) et à une impulsivité marquée.

Cette tendance persistante est illustrée par au moins 5 des 9 éléments suivants :

-Des efforts effrénés pour éviter l'abandon (réel ou imaginaire).

-Des relations instables et intenses qui alternent entre idéalisation et dévalorisation de l'autre.

-Une perturbation de l'identité : instabilité marquée et persistante de l'image ou de la notion de soi.

-Une impulsivité dans au moins deux domaines qui pourraient être autolésionnels (exemples : toxicomanie, rapports sexuels non protégés, crises de boulimie, conduite imprudente).

-Un comportement, des gestes et/ou des menaces suicidaires ou d'automutilations répétés.

-Des sautes rapides d'humeur (dysphorie intense, irritabilité, anxiété) qui durent généralement quelques heures et rarement plus de quelques jours.

-Sentiments persistants de vide.

-Une colère intense inappropriée ou des difficultés à contrôler la colère. -Des pensées paranoïdes temporaires ou des symptômes dissociatifs sévères déclenchés par le stress.

De plus, des épisodes psychotiques temporaires sont possibles (perte de contact avec la réalité, hallucinations) lorsque la personne traverse une crise psychique.

Ses premières manifestations sont décelables au plus tard à l'adolescence ou chez le jeune adulte.

2 Options thérapeutiques actuelles pour le TPL

2.1 Pharmacothérapie

Les traitements pharmacologiques actuels pour le TPL se concentrent sur la gestion des symptômes spécifiques tels que l'impulsivité, la labilité émotionnelle, l'anxiété.

Toutefois, aucun médicament n'a reçu d'indication officielle pour le traitement du TPL en tant que tel. Les stabilisateurs de l'humeur, les antidépresseurs, les benzodiazépines et les antipsychotiques sont couramment utilisés pour traiter les symptômes de ce trouble. Cependant, leur efficacité reste limitée et variable d'un patient à l'autre, et des effets secondaires sont souvent rapportés.

Leur utilisation est détaillée dans le tableau suivant : (Gartlehner et al., 2021) (11)

Classe de médicaments	Symptômes associés au trouble de la personnalité limite
Anticonvulsivants	Dysrégulation affective (par exemple, labilité de l'humeur; accès de colère, pensées et comportements suicidaires, sensibilité au rejet), dyscontrôle comportemental impulsif (par exemple, agressivité, colère, hostilité, impulsivité, automutilation)
Antidépresseurs	Dysrégulation affective (par exemple, dépression, anxiété, labilité de l'humeur; pensées et comportements suicidaires), dyscontrôle comportemental impulsif (par exemple, agressivité, colère, hostilité, impulsivité, automutilation)
Antipsychotiques	Dysrégulation affective (par exemple, colère, labilité de l'humeur; pensées et comportements suicidaires), troubles cognitifs et perceptifs (par exemple, illusion, idéation paranoïaque, idées de référence), dyscontrôle comportemental impulsif (par exemple, agression, impulsivité, hostilité, automutilation), psychotisme
Benzodiazépines	Anxiété, agitation, impulsivité
Mélatonine	Troubles du sommeil
Agonistes/antagonistes opioïdes	Comportements autodestructeurs
Médicaments sédatifs-hypnotiques	Troubles du sommeil

Figure 1. Options pharmacologiques actuelles pour le TPL

Des méta-analyses récentes ayant examiné des essais contrôlés randomisés sur les traitements pour le TPL (comprenant 21 études et 1768 patients) ont montré que les antidépresseurs, stabilisateurs de l'humeur et antipsychotiques n'étaient pas associés à une amélioration des symptômes du TPL (11). De manière similaire, la dernière revue Cochrane a indiqué que ces mêmes traitements avaient peu ou pas d'impact sur les symptômes (12). Par ailleurs, bien que plus de la moitié des patients soient sous benzodiazépines, il n'existe pas d'études en double aveugle contrôlées par placebo concernant l'utilisation de ces médicaments pour le TPL.

2.2 Psychothérapies

Les approches psychothérapeutiques ont démontré leur efficacité et demeurent les traitements de première ligne dans la prise en charge du TPL, avec des thérapies spécifiques comme la thérapie comportementale dialectique (13), la thérapie centrée sur les schémas (14), la thérapie centrée sur le transfert (15) et la thérapie basée sur la mentalisation (16).

Cependant, elles nécessitent souvent un engagement à long terme et peuvent ne pas convenir à tous les patients. De plus, ces thérapies nécessitent beaucoup de temps soignant, alors qu'actuellement le système de soins psychiatriques souffre d'un déficit en ressources humaines.

3 Hypothèse de la dysfonction dopaminergique

Le TPL pourrait être associé à une dysfonction du système dopaminergique, un système clé impliqué dans la régulation des émotions, des comportements, et dans la prise de décisions. Cette dysfonction pourrait expliquer les caractéristiques du TPL, telles que la dysrégulation émotionnelle, l'impulsivité, et les altérations perceptuelles. (17)

Le système dopaminergique est un ensemble des structures cérébrales interconnectées où la dopamine joue un rôle clé dans la transmission des signaux. Parmi ces structures on retrouve :

- L'amygdale : Elle a un rôle central dans la régulation des émotions. La dopamine influence l'amygdale dans la modulation des réponses émotionnelles, ce qui est crucial dans les réactions de peur et d'anxiété.
- Le cortex préfrontal est impliqué dans le contrôle des impulsions, la planification et la prise de décisions réfléchies.
- Le noyau accubens est impliqué dans les circuits de récompense et de la motivation, un dysfonctionnement pourrait contribuer à une recherche de sensations fortes et à des comportements impulsifs comme une forme de régulation émotionnelle.

Les structures cérébrales impliquées dans la régulation émotionnelle et les réponses comportementales face aux stimuli émotionnels jouent un rôle crucial chez les

patients atteints de TPL. Des anomalies structurelles et fonctionnelles dans ces régions ont été observées grâce à des études en imagerie cérébrale et en neurobiologie.

Les recherches utilisant l'imagerie par résonance magnétique (IRM) ont révélé une hyperactivité de l'amygdale, associée à une hypoactivité du cortex préfrontal chez ces patients, ce qui pourrait expliquer leurs difficultés à réguler leurs émotions et à contrôler leurs comportements. (17)

Les anomalies dans certaines régions cérébrales pourraient expliquer plusieurs symptômes cliniques du TPL.

Une **hyperactivité de l'amygdale** pourrait être associée à une réactivité émotionnelle exacerbée, ce qui expliquerait pourquoi les patients atteints de TPL éprouvent des émotions très intenses en réponse à des stimuli qui seraient perçus comme moins menaçants pour d'autres individus.

Une **hypoactivité du cortex préfrontal** pourrait diminuer la capacité à anticiper les conséquences de ses actions, contribuant à des comportements impulsifs et potentiellement autodestructeurs.

Enfin, les dysfonctionnements dopaminergiques au sens large peuvent altérer la perception de la réalité, conduisant à des distorsions perceptuelles ou à des pensées paranoïdes occasionnelles chez ces patients.

Le schéma suivant illustre les altérations fonctionnelles cérébrales chez les patients atteints de TPL.

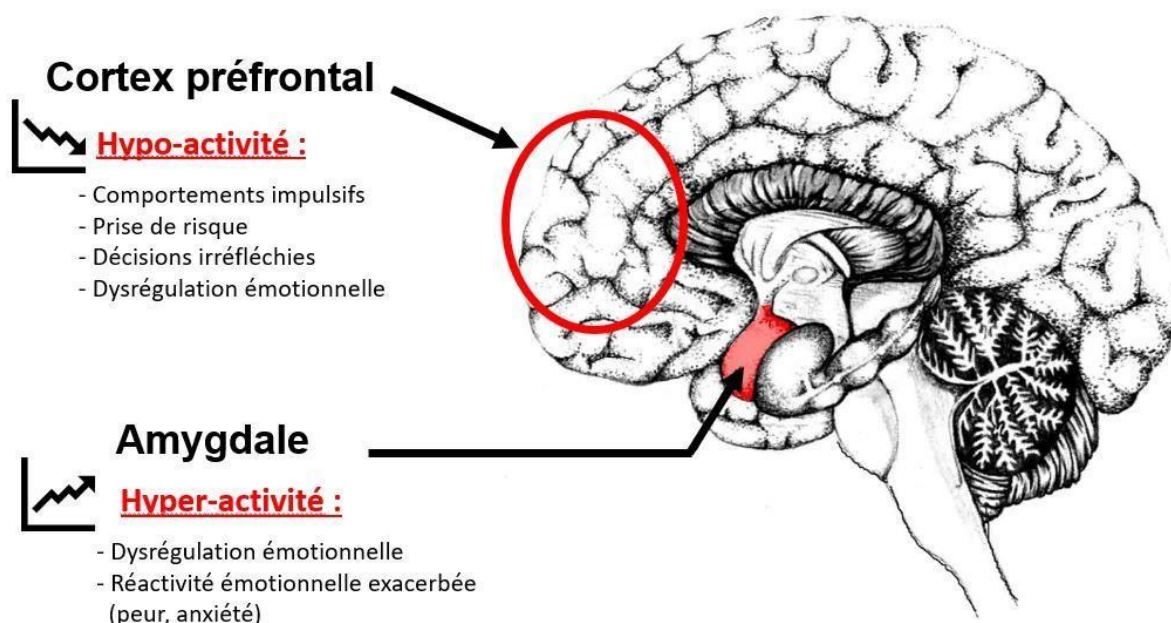


Figure 2. Altérations fonctionnelles cérébrales dans le TPL

En parallèle, des analyses du liquide céphalo-rachidien ont montré qu' «il existe des preuves que les taux d'acide homovanillique (HVA) dans le LCR peuvent être liés aux comportements impulsifs chez les patients atteints de trouble de la personnalité borderline » (17). L'HVA, un métabolite clé de la dopamine, voit ses niveaux perturbés en fonction du degré d'impulsivité des patients atteints de TPL. Cependant, les mécanismes exacts et les implications de cette relation restent encore flous et nécessitent davantage de recherches.

De plus, les recherches indiquent que les antipsychotiques, qui agissent principalement en bloquant les récepteurs dopaminergiques D2, se sont avérés efficaces pour atténuer certains symptômes du TPL comme l'anxiété et l'impulsivité. Cela renforce l'hypothèse d'un lien entre la modulation dopaminergique et les symptômes du TPL. (17)

Toutes ces observations constituent des éléments de preuve indirects du lien causal entre la dysfonction dopaminergique et les symptômes du TPL. Une compréhension approfondie des mécanismes neurobiologiques et des rôles des neurotransmetteurs dans le TPL peut non seulement éclairer les bases de ce trouble complexe, mais aussi orienter le développement de traitements plus ciblés et efficaces.

4 Le méthylphénidate

4.1 Son utilisation dans le TDAH

Le méthylphénidate est principalement utilisé dans le traitement du trouble de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), un trouble neurodéveloppemental caractérisé par des déficits d'attention, une hyperactivité et une impulsivité. Ce psychostimulant agit en augmentant les niveaux de dopamine et de noradrénaline dans le cerveau, aidant ainsi à améliorer les fonctions exécutives et à réduire les comportements impulsifs. Son efficacité dans le traitement du TDAH est largement démontrée par de nombreuses études cliniques. (18)

4.2 Mécanisme d'action

Le mécanisme d'action du méthylphénidate repose principalement sur l'inhibition de la recapture de deux neurotransmetteurs : la dopamine et la noradrénaline. En bloquant leurs transporteurs, le méthylphénidate augmente les concentrations de ces neurotransmetteurs dans la fente synaptique, optimisant ainsi la transmission neuronale, ce qui améliore les fonctions cognitives et comportementales chez les patients souffrant de TDAH. Cette augmentation des niveaux de dopamine joue un rôle clé non seulement dans la modulation de l'attention mais aussi dans la régulation de l'impulsivité et du contrôle émotionnel, des aspects souvent perturbés dans le TPL (19). Cette action dopaminergique pourrait offrir une base

pharmacologique solide pour envisager l'utilisation du méthylphénidate dans le traitement du TPL.

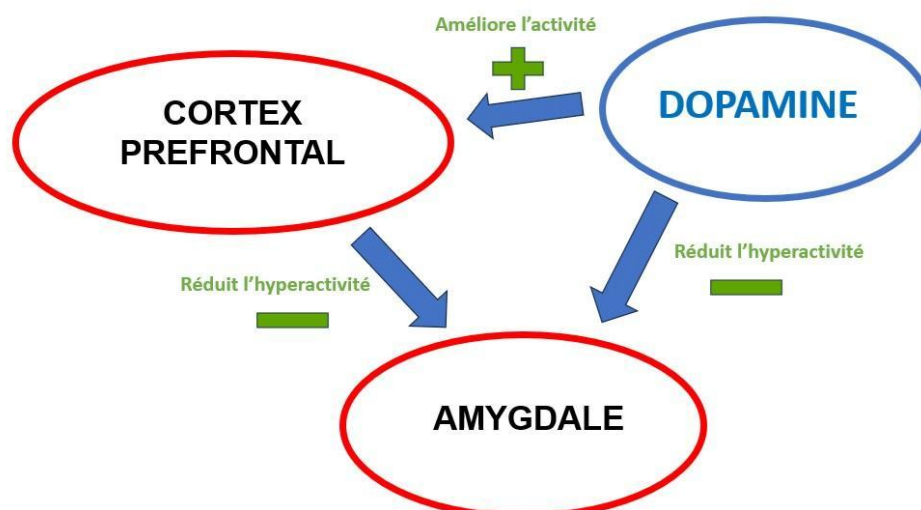
4.3 Potentiel intérêt dans le TPL

Une étude utilisant l'IRMf (20), a révélé que le méthylphénidate augmente significativement l'activité des régions pré-frontales, par le biais de l'augmentation des taux de dopamine dans cette zone.

De plus, le cortex préfrontal envoie des projections inhibitrices vers l'amygdale, ce qui lui permet de moduler l'activité de l'amygdale et de contrôler les réponses émotionnelles aidant ainsi à gérer des émotions comme la peur ou l'anxiété. Le méthylphénidate pourrait donc diminuer l'activité de l'amygdale en améliorant le contrôle inhibiteur du cortex préfrontal.

Enfin, la dopamine peut, indépendamment de son activité sur le cortex préfrontal, moduler l'hyperactivation de l'amygdale. Celle-ci possède des récepteurs à la dopamine qui lorsqu'ils sont activés, régulent son activité.

L'augmentation des niveaux de dopamine peut donc réduire l'hyperactivité de l'amygdale et donc l'hypersensibilité aux stimuli émotionnels.



Étant donné les similarités entre certains symptômes du TPL et du TDAH (tels que l'impulsivité et la labilité émotionnelle), plusieurs études ont exploré l'utilisation du méthylphénidate chez les patients atteints de TPL. Bien que ces études soient encore limitées, certaines d'entre elles semblent indiquer des résultats prometteurs.

Objectif de la thèse

L'objectif principal de cette thèse est donc d'examiner la pertinence de l'utilisation du méthylphénidate dans le traitement du TPL. À travers une revue de la littérature, cette thèse cherche à répondre à la question principale suivante : Quelles sont les données actuelles concernant l'intérêt du méthylphénidate dans la prise en charge du TPL ?

Nous chercherons également à répondre aux questions suivantes :

Quels sont les effets secondaires potentiels de son utilisation chez cette population ?

Quelles sont les conclusions que l'on peut en tirer pour la pratique courante ?

Quelles sont les pistes de recherche futures ?

Méthodologie

1 Stratégie de recherche

Pour mener cette revue systématique de la littérature scientifique, la méthodologie a été réalisée selon les critères de recommandation PRISMA. L'analyse des données a été effectuée à partir de la base de données PUBMED, BMJ et Cairn. Les mots clés ont d'abord été répertoriés, puis recherchés en anglais dans la base HeTOP-MeSH.

Les différentes étapes ont inclus l'identification des références après l'interrogation d'une base de données, la sélection des références basée sur la lecture des titres et des résumés, ainsi que la lecture intégrale des articles potentiellement éligibles, et enfin l'analyse des études retenues dans la revue.

2 Sélection des articles

L'étude menée est une revue de littérature dont l'objectif principal est d'analyser les données actuelles concernant l'intérêt de l'utilisation du méthylphénidate chez les personnes atteintes de TPL.

Les mots clés utilisés sont « **Methylphenidate** » et « **Borderline personality disorder** ».

Les critères d'inclusion étaient :

- Article original ou revue de littérature
- Article accessible en texte intégral
- Pas de limite de nombre de sujets inclus
- Pas de limite de date
- Pas de limite géographique

Les critères d'exclusion étaient :

- Études qui ne traitent pas de l'utilisation du méthylphénidate chez les patients atteints de TPL
- Études dont l'objectif a été jugé trop peu pertinent

Résultats

1 Diagramme de flux (Flowchart)

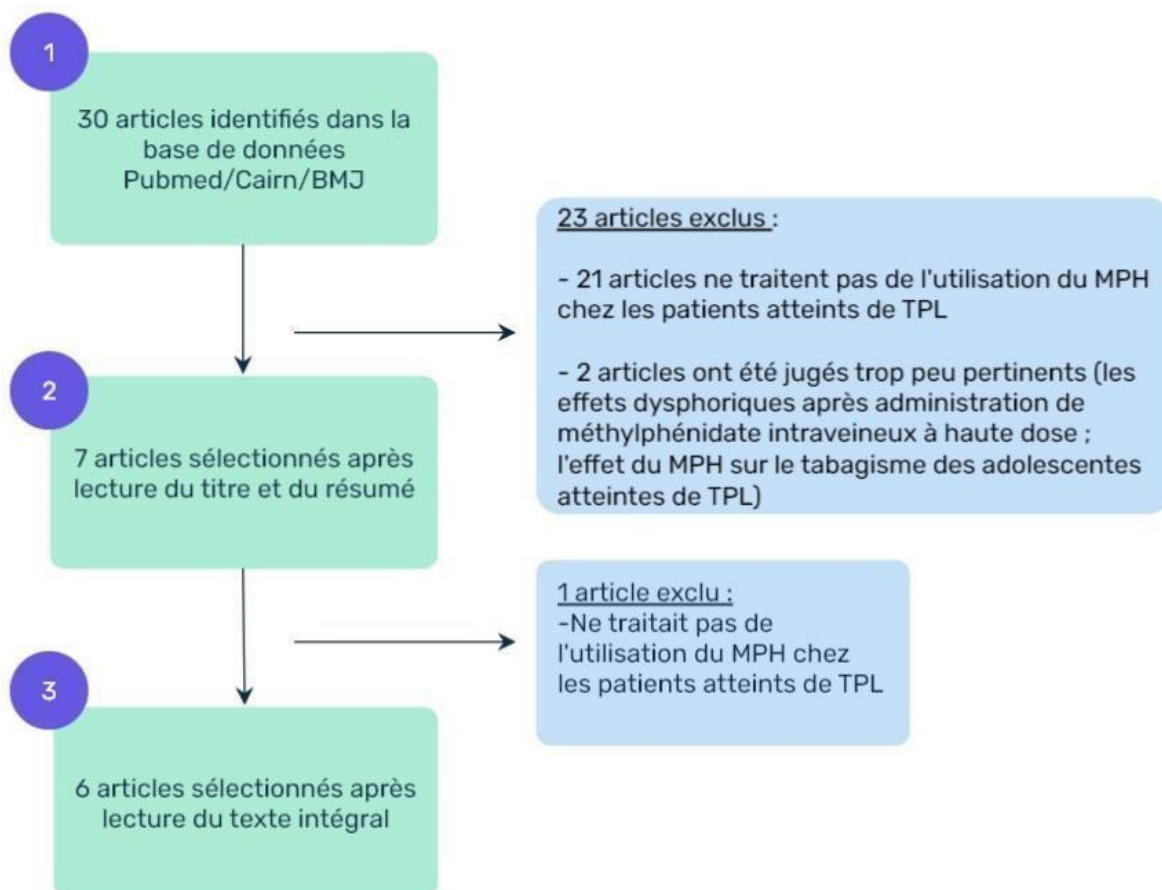


Figure 4. Flowchart

Il s'agit donc d'une revue de littérature portant sur 6 articles.

2 Articles sélectionnés

Titre	Association of pharmacological treatments and real-world outcomes in borderline personality disorder	Dopamine Dysfunction in Borderline Personality Disorder: A Hypothesis	The effect of methylphenidate on decision making in patients with borderline personality disorder and attention deficit/hyperactivity disorder	Methylphenidate in the treatment of female adolescents with cooccurrence of attention deficit/hyperactivity disorder and borderline personality disorder: a preliminary open-label trial	Addition of methylphenidate to intensive dialectical behaviour therapy for patients suffering from comorbid borderline personality disorder and ADHD: a naturalistic study	N of 1 study: methylphenidate in a patient with borderline personality disorder and attention deficit hyperactivity disorder
-------	--	---	--	--	--	--

Auteurs et date de publication	Lieslehto et al. (2023)	Friedel (2004)	Gvirts et al. (2018)	Golubchik et al. (2008)	Prada et al. (2015)	van Reekum et Links (1994)
Design et objectif de l'étude	Etude observationnelle de cohorte comparant divers psychotropes sur les RR d'hospitalisation en psychiatrie et de décès	-Revue de littérature (Medline, livres bibliographiques et comptes rendus de conférences) -Proposer une hypothèse concernant la dysfonction dopaminergique dans le TPL.	Essai contrôlé randomisé en double aveugle contre placebo visant à évaluer les effets du MTP sur la prise de décision et les performances cognitives chez les patients atteints de TPL : séparés en 2 groupes selon l'intensité des symptômes TDAH (s'il y en a) : "low / high ADHD symptoms"	Étude ouverte (pas de groupe contrôle) visant à évaluer l'efficacité du MTP chez des adolescentes avec un TPL et un TDAH associés	Etude naturaliste visant à évaluer l'efficacité de l'ajout de MTP à une thérapie comportementale dialectique intensive chez des patients souffrant de TPL et TDAH associés	Évaluer l'effet du MTP sur les symptômes du TPL et du TDAH chez un patient à travers une étude de cas unique -Essai contrôlé contre placebo
Population étudiée	17 532 individus atteints de TPL, registres nationaux suédois	Revue de littérature chez des patients atteints de TPL	22 patients atteints de TPL	14 adolescentes atteintes de TPL et TDAH	47 patients atteints de TPL et TDAH	1 patient atteint de TPL et TDAH
Durée de l'étude	12 ans	Revue sur 28 ans	2 semaines	3 mois	1 mois	18 semaines
Outil de mesure	RR d'hospitalisation en psychiatrie / de mortalité	Faisceau d'arguments : Neuroimagerie, études pharmacologiques, études cliniques	Iowa Gambling Task (IGT) (<i>Score évaluant la capacité de prise de décision</i>)	Clinical Global Impression Severity scale (CGI-S) (Echelle de sévérité du TPL)	-Barratt Impulsiveness Scale (BIS-10) (<i>score d'impulsivité</i>) -State-Trait Anger Expression (STAXI) (<i>sévérité de la colère</i>) -Beck Depression Inventory II (BDI-II) (<i>sévérité de la dépression</i>)	Échelles standardisées non précisées

Résultats	Réduction significative du RR d'hospitalisation et de mortalité chez les patients sous MTP (p-value < 0,05)	Faisceau de preuves indirectes de la dysrégulation dopaminergique chez les patients atteints de TPL	Amélioration significative de la prise de décision chez les patients sous MTP via la réduction de l'impulsivité et la prise de risque (p-value = 0,03)	Réduction significative des comportements auto-agressifs (p-value < 0,001) et de la sévérité globale du TPL (p-value < 0,0005)	Amélioration significative des scores d'impulsivité (p-value = 0,005), de colère (p-value < 0,0001) et de dépression (p-value < 0,0001) chez les patients sous MTP	Amélioration significative des scores après traitement par MTP (p-value < 0,005)
------------------	---	---	--	--	--	--

Table 1. Synthèse des articles sélectionnés

3 Amélioration des symptômes comportementaux et émotionnels

L'étude pionnière de van Reekum et Links (1994) a exploré l'utilisation du méthylphénidate chez un patient atteint de TPL et de TDAH. (21) Le protocole de cette étude en double aveugle, sur une durée totale de 18 semaines, a démontré une réduction significative des symptômes du TPL sous méthylphénidate comparé au placebo (labilité émotionnelle, anxiété, impulsivité, vitesse de conduite automobile,

envie de se mutiler ... etc). Les scores moyens des symptômes sont passés de 20,33 (écart-type = 4,53) sous placebo à 9,27 (écart-type = 3,22) sous méthylphénidate, représentant une diminution de 54,4% ($p < 0,005$). Ces résultats suggèrent une amélioration notable de la labilité émotionnelle, de l'anxiété et de l'impulsivité. Cette étude préliminaire souligne déjà à l'époque l'importance d'approfondir les recherches à travers des essais cliniques randomisés pour valider ces observations initiales.

4 Effets sur l'impulsivité, la colère et les symptômes dépressifs

L'étude de Prada et al. montre que chez les patients souffrant de TPL et de TDAH, un traitement combinant méthylphénidate et psychothérapie dialectique intensive améliore significativement plusieurs aspects de leur condition, par rapport à ceux ayant juste suivi la psychothérapie (22). Sur les 47 patients ayant terminé l'étude, 24 ont reçu le traitement, tandis que 23 ne l'ont pas eu. Les résultats après un mois de traitement, mesurés à l'aide d'échelles standardisées comme le Barratt Impulsiveness Scale (BIS10), le State–Trait Anger Expression (STAXI) et le Beck Depression Inventory II (BDII), montrent des améliorations notables chez les patients traités au méthylphénidate.

En comparaison avec ceux n'ayant pas reçu le traitement, les patients sous méthylphénidate ont présenté une réduction significative de l'impulsivité motrice (amélioration moyenne de 15,87 % contre 4,96 % ; $p = 0,043$), du score total du BIS10 (14,66 % contre 8,43 % ; $p = 0,05$), de la gestion de la colère (28,92 % contre 16,68 % ; $p = 0,01$) et de la sévérité de la dépression (54,25 % contre 29,95 % ; $p = 0,004$).

5 Atténuation des comportements agressifs et autodestructeurs

Golubchik et al. (2008) ont mené une étude sur des adolescentes présentant à la fois un TPL et un TDAH, montrant que le méthylphénidate a permis de réduire significativement les comportements d'automutilation, les comportements agressifs ainsi que la dysrégulation émotionnelle, évalués à l'aide de la Clinical Global Impression Severity scale (CGI-S). (23)

Le score d'agressivité a significativement diminué après les 12 semaines de traitement, en passant de $3,5 \pm 1,3$ à $1,8 \pm 0,5$ ($P < 0,001$), avec 13 des 14 participantes atteignant un score minimal de 1 ou 2. De plus, les comportements d'automutilation observés chez trois adolescentes au début de l'étude ont complètement disparu après le traitement. La sévérité globale du TPL a également diminué, avec des scores CGI-S passant de $4,6 \pm 0,8$ à $3,4 \pm 0,8$ ($P < 0,0005$).

6 Amélioration des processus de prise de décision

L'étude contrôlée randomisée en double aveugle menée par Gvirts et al. a examiné les effets du méthylphénidate sur la prise de décision chez des patients atteints de TPL. (19) Les participants ont été séparés en fonction de l'intensité des symptômes de TDAH (s'ils en avaient). Ils sont classés en deux catégories : faible et élevé pour l'inattention, ainsi que l'hyperactivité/impulsivité. Cette classification a permis de déterminer si les variations individuelles dans les symptômes de TDAH influençaient l'effet du méthylphénidate.

Les résultats ont révélé qu'après l'administration de méthylphénidate, le score net à la tâche de l'Iowa Gambling Task (IGT) – qui mesure les choix avantageux par rapport aux choix désavantageux, sous forme de jeux avec gain et notion de prise de

risque – était significativement plus élevé chez les patients avec des symptômes d'inattention faibles par rapport à ceux ayant des symptômes élevés.

L'amélioration observée est attribuée dans cette étude à l'effet du méthylphénidate sur la neurotransmission dopaminergique. Le fait que les participants aient été récompensés en fonction de leurs performances dans la tâche de pari suggère que le méthylphénidate, via cette modulation dopaminergique, a probablement influencé leur prise de décision.

7 Réduction du risque d'hospitalisation et de décès

L'étude menée par Lieslehto J. et al., publiée en avril 2023, apporte des éclairages importants sur l'efficacité des traitements pharmacologiques chez les personnes atteintes de TPL. (24) Cette étude, réalisée sur une vaste cohorte de 17 532 patients issus de bases de données suédoises couvrant la période de 2006 à 2018, visait à comparer les risques associés à différents traitements, en se concentrant sur deux critères : la réhospitalisation psychiatrique et l'hospitalisation ou décès toutes causes confondues.

Utilisant un design intra-individuel, où chaque patient sert de son propre contrôle, l'étude a calculé des rapports de risque (RR) pour chaque médicament, ajustés selon divers facteurs comme l'âge, le sexe, le niveau d'éducation, les comorbidités et la prise d'autres traitements. Ce design limite les biais de sélection et l'impact de la variabilité interindividuelle. Les patients présentant des troubles psychotiques non affectifs, un trouble bipolaire, une dépression psychotique ou d'autres troubles de la personnalité ont été exclus pour garantir l'homogénéité du groupe d'étude.

De plus, le premier mois d'exposition médicamenteuse et non médicamenteuse a été exclu du suivi afin de limiter les biais car les traitements pharmacologiques du TPL

sont souvent initiés lors de crises soudaines, ce qui peut biaiser les résultats en faveur de mauvais résultats en raison du temps nécessaire pour que les pharmacothérapies atteignent leur pleine efficacité.

Les résultats sont exposés dans le schéma suivant.

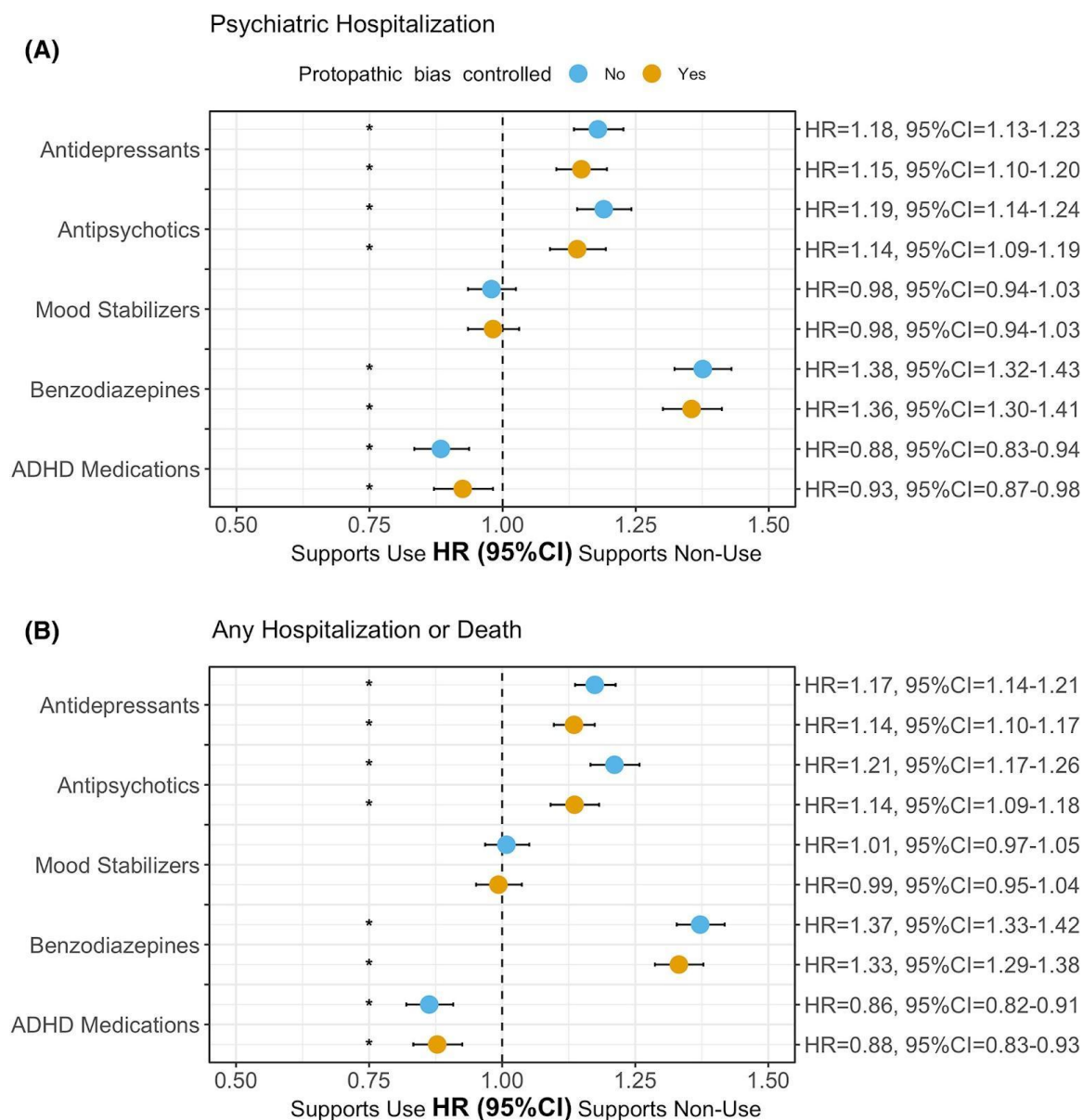


Figure 5. Effets des différents psychotropes sur le RR d'hospitalisation et de décès dans le TPL

Les résultats montrent que l'utilisation de benzodiazépines, d'antipsychotiques et d'antidépresseurs est associée à un risque accru de réhospitalisation psychiatrique et d'hospitalisation ou décès toutes causes confondues. Plus précisément, les benzodiazépines (RR = 1,38 ; IC à 95 % = 1,32 à 1,43), les antipsychotiques (RR = 1,19 ; IC à 95 % = 1,14 à 1,24) et les antidépresseurs (RR = 1,18 ; IC à 95 % = 1,13 à 1,23) augmentent le risque de réhospitalisation, et ces mêmes traitements sont

associés à une augmentation du risque d'hospitalisation ou de décès (RR = 1,37, 1,21, et 1,17 respectivement).

En revanche, les traitements pour le TDAH, en particulier le méthylphénidate, sont associés à une diminution significative du risque de réhospitalisation psychiatrique (RR = 0,88) et de décès toutes causes confondues (RR = 0,86), ainsi qu'à un risque de mortalité plus faible (HR = 0,52).

Concernant le risque de réhospitalisation psychiatrique, d'autres molécules ont montré dans cette étude des résultats similaires comme la lisdexamphétamine (RR = 0,79, IC à 95 % = 0,69 à 0,91) et le bupropion (RR = 0,84, IC à 95 % = 0,74 à 0,96).

Il est intéressant de noter que le bupropion agit, comme le méthylphénidate, en inhibant la recapture de la dopamine et la noradrénaline. La lisdexamphétamine est un psychostimulant utilisé dans la prise en charge du TDAH, dont l'effet est également une augmentation des taux de dopamine et de noradrénaline.

8 Réactions et effets secondaires

Les études sur l'effet du méthylphénidate chez les patients atteints de TPL révèlent quelques effets secondaires. Les effets indésirables les plus couramment rapportés incluent une insomnie, des maux de tête, une diminution de l'appétit et des nausées.

Ils se manifestent généralement au début du traitement et tendent à s'atténuer en quelques jours (22).

Discussion

1 Résultats principaux

Les résultats de cette revue systématique mettent en lumière des améliorations significatives des symptômes comportementaux et émotionnels chez les patients atteints de TPL.

L'amélioration de la labilité émotionnelle, de l'impulsivité et des comportements autodestructeurs observée dans plusieurs études pourrait s'expliquer par les effets du méthylphénidate sur les circuits dopaminergiques, notamment au niveau de l'amygdale et du cortex préfrontal, deux régions cérébrales cruciales dans la régulation des émotions et du comportement.

Les médicaments contre le TDAH comme le méthylphénidate sont associés à un risque significativement réduit de réhospitalisation psychiatrique ou d'hospitalisation pour toute cause ou décès chez les personnes atteintes de TPL. Aucune association de ce type n'a été trouvée pour les benzodiazépines, les antidépresseurs, les antipsychotiques ou les stabilisateurs de l'humeur.

Il est essentiel de considérer ces critères de jugement car ils reflètent non seulement la stabilité du patient mais aussi l'efficacité à long terme du traitement.

Le méthylphénidate améliore les symptômes du TDAH, mais également la disponibilité des patients pour la thérapie, optimisant ainsi l'efficacité globale du traitement psychothérapeutique.

Le méthylphénidate améliore le processus de prise de décision chez les patients TPL, notamment chez ceux ayant un trouble de l'attention moins sévère.

2 Limite des études incluses

Bien que les résultats soient globalement encourageants, plusieurs limites doivent être prises en compte lors de l'interprétation de ces données. Premièrement, la taille des échantillons dans certaines études était relativement petite, ce qui limite la puissance statistique des résultats. De plus, la durée de suivi dans plusieurs études était courte, ce qui pose la question de la durabilité des effets observés à long terme.

Ensuite, il existe une certaine hétérogénéité dans la conception des études, notamment en ce qui concerne les doses de méthylphénidate utilisées, qui n'étaient d'ailleurs souvent pas précisées, la population étudiée (avec ou sans TDAH comorbide), et les outils de mesure utilisés pour évaluer les symptômes et les réponses au traitement. Les études recourent à divers questionnaires et échelles, souvent non spécifiques du TPL, introduisant une variabilité dans les évaluations des symptômes, ce qui complique les comparaisons entre les études et la synthèse des résultats.

Le peu d'études disponibles sur le sujet portaient majoritairement sur des patients avec un TDAH comorbide. Traiter le TDAH améliore évidemment les symptômes du TPL, de la même manière que traiter un épisode dépressif caractérisé chez un patient TPL améliore également ce trouble. Il est donc crucial de déterminer si le méthylphénidate agit spécifiquement sur le TPL lui-même ou s'il atténue simplement les symptômes en traitant le TDAH associé.

En ce qui concerne le risque d'hospitalisation et de décès, il est important de noter que le méthylphénidate n'est pas prescrit en cas de décompensation sévère ou aiguë, et qu'il est contre-indiqué en cas de crise suicidaire, il est donc crucial de déterminer s'il a été retiré avant les événements tels que l'hospitalisation ou le décès,

ce qui pourrait biaiser les résultats, ou s'il joue effectivement un rôle dans la prévention de ces crises. Cette information n'a pas été précisée dans l'étude.

Enfin, peu d'études ont exploré les effets à long terme de l'utilisation du méthylphénidate chez les patients atteints de TPL. Le TPL étant une affection chronique avec des symptômes fluctuants dans le temps, il serait crucial de mener des recherches à plus long terme pour déterminer si les effets bénéfiques du méthylphénidate se maintiennent au-delà des premières semaines ou mois de traitement.

Les critères de sélection des participants peuvent également introduire des biais dans les études. Par exemple, les patients inclus dans certaines études sont souvent ceux qui présentent une comorbidité avec le TDAH, ce qui peut influencer les résultats obtenus et rendre difficile l'isolement des effets spécifiques du méthylphénidate sur le TPL seul. De plus, la sélection de patients avec des symptômes sévères de TDAH peut fausser les résultats, car ces patients sont plus susceptibles de répondre positivement au traitement stimulant, indépendamment de leur trouble borderline.

3 Rapports entre le TPL et le TDAH

La relation entre le trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) et le TPL est soutenue par diverses études statistiques et cliniques. La majorité des recherches indiquent une association significative entre ces deux troubles. Par exemple, une étude prospective a révélé que les enfants atteints de TDAH ont un risque de 13,16 fois plus élevé de développer un TPL à l'âge adulte par rapport à ceux sans TDAH (25).

En ce qui concerne la prévalence, il est estimé que 30% à 60% des adultes souffrant de TPL ont présenté des symptômes de TDAH durant leur enfance, ce qui suggère un lien important entre les deux conditions. Inversement, des études indiquent que 20 % à 30 % des enfants ayant un TDAH développent un trouble de la personnalité à l'âge adulte, le TPL étant l'un des sous-groupes notables (25).

Les événements traumatiques jouent également un rôle dans cette association. Entre 40 % à 70 % des patients atteints de TPL rapportent un historique de traumatismes significatifs durant leur enfance, tandis que la prévalence de tels traumatismes est plus faible chez les individus souffrant uniquement de TDAH. Cela indique que les expériences traumatiques peuvent être un facteur de risque commun pour le développement de ces troubles (25).

Le chevauchement des troubles est également significatif, avec une estimation de 11 % à 27 % des patients atteints de TDAH présentant également des symptômes de TPL. Ce chevauchement renforce l'idée que les deux troubles peuvent partager des mécanismes sous-jacents (25).

Les symptômes de TDAH, tels que l'impulsivité, l'inattention et l'hyperactivité, peuvent exacerber les caractéristiques cliniques du TPL, notamment l'instabilité émotionnelle et les comportements autodestructeurs (22). Une étude a révélé que les adolescents présentant à la fois un TPL et un TDAH avaient des comportements agressifs et une impulsivité accrue, suggérant que la gestion du TDAH pourrait atténuer les symptômes du TPL (1). En outre, les études soulignent l'importance de **dépister systématiquement le TDAH chez les patients avec un TPL.**

En conclusion, l'association entre le TDAH et le TPL est bien établie, avec des **hypothèses suggérant une étiologie commune**, qu'elle soit génétique ou

environnementale, ou que le **TDAH puisse précéder le développement du TPL**.

Ces associations significatives entre les deux troubles pourraient constituer des arguments supplémentaires pour considérer que les traitements efficaces chez les patients atteints de TDAH, puissent également avoir un effet bénéfique chez les patients atteints de TPL.

4 Interactions neurochimiques et nouveaux horizons thérapeutiques

Des recherches ont montré que le méthylphénidate pourrait également influencer les systèmes neurotransmetteurs du GABA (modulation de l'excitabilité neuronale) et du glutamate (plasticité synaptique et cognition), bien que ces effets soient moins bien documentés. (17) Ces interactions chimiques peuvent avoir des effets synergiques, amplifiant l'impact thérapeutique du méthylphénidate chez les patients atteints de TPL.

De plus, des niveaux significativement plus élevés de glutamate ont été observés dans le cortex cingulaire antérieur chez les sujets atteints de TPL par rapport aux témoins sains. (26)

Les résultats d'une étude récente soulignent le potentiel de la mémantine, antagoniste des récepteurs NMDA au glutamate, pour améliorer la symptomatologie du TPL, éclairant ainsi l'hypothèse d'une hyperactivité glutamatergique chez ces patients. (27)

Cette hypothèse de dysrégulation du système glutamatergique pourrait constituer une base solide pour orienter les recherches futures vers de nouvelles approches thérapeutiques ciblant spécifiquement ce neurotransmetteur dans le traitement du TPL.

5 Implications cliniques et recommandations futures

Les résultats de cette revue ont des implications cliniques importantes. Bien que le méthylphénidate ne soit pas actuellement recommandé comme traitement de première intention pour le TPL, les preuves émergentes suggèrent qu'il pourrait être envisagé comme une option thérapeutique dans des cas spécifiques, en particulier pour les patients présentant une impulsivité marquée ou une comorbidité avec le TDAH.

Cependant, avant d'intégrer le méthylphénidate de manière plus large dans le traitement du TPL, des études supplémentaires sont nécessaires pour confirmer son efficacité et évaluer son profil de sécurité à long terme dans cette population. Il est essentiel de conduire des essais cliniques randomisés à plus grande échelle, avec des durées de suivi plus longues et une plus grande homogénéité méthodologique.

Les cliniciens doivent également être attentifs aux effets secondaires potentiels du méthylphénidate, notamment l'insomnie, la nervosité et la perte d'appétit, qui pourraient affecter l'observance thérapeutique chez les patients atteints de TPL. Une surveillance rigoureuse et un ajustement des doses peuvent être nécessaires pour minimiser ces effets indésirables.

Un domaine clef pour les recherches futures concerne l'exploration approfondie des altérations neurobiologiques du TPL. Actuellement, la littérature indique que les dysfonctionnements dopaminergiques pourraient jouer un rôle crucial dans les symptômes observés chez les patients atteints TPL (17). Cependant, il reste à préciser le rôle exact de ces dysfonctionnements, en particulier la façon dont les traitements stimulant la transmission dopaminergique, tels que le méthylphénidate, peuvent moduler ces déficits. Il est donc recommandé de mener des études

neurobiologiques qui évaluent les changements neurochimiques et structuraux induits par le méthylphénidate chez ces patients.

Des liens directs entre l'activité dopaminergique et les dysfonctionnements cognitifs ont été mis en évidence tant dans la schizophrénie que dans le trouble de la personnalité schizotypique. Il semblerait pertinent de mener des études similaires pour le TPL afin de déterminer si un dysfonctionnement de l'activité dopaminergique est présent et s'il est associé aux troubles spécifiques au TPL.

Ainsi, les perspectives de recherche sur l'utilisation du méthylphénidate dans le traitement du TPL nécessitent une approche intégrée et multidimensionnelle. En combinant des études cliniques, neurobiologiques et longitudinales à des méthodologies rigoureuses, il sera possible d'approfondir la compréhension des effets du méthylphénidate et d'optimiser les stratégies thérapeutiques pour ces patients.

6 Proposition de recommandations pratiques

6.1 Sélection des patients

Avant d'envisager l'utilisation du méthylphénidate, il est crucial de mener une évaluation complète des comorbidités, notamment le TDAH. Les patients présentant une impulsivité marquée ou des symptômes clairs de TDAH pourraient bénéficier davantage de ce traitement.

Il devrait en revanche être évité en cas d'antécédent de mésusage médicamenteux ou de trouble lié à l'abus de substance.

Son utilisation est contre-indiquée en cas de décompensation psychiatrique aiguë ou sévère, par exemple en cas de crise suicidaire.

6.2 Introduction et ajustement du traitement

Initiation progressive du traitement :

Comme pour tout traitement psychotrope, la stratégie est de commencer avec une dose faible de MTP puis l'augmenter progressivement en fonction de la tolérance et de la réponse clinique afin de minimiser les effets secondaires initiaux tels que l'insomnie, l'anxiété, et les maux de tête.

Surveillance étroite :

Durant les premières semaines de traitement, il est recommandé de surveiller les patients de manière hebdomadaire pour évaluer les effets secondaires et ajuster la posologie si nécessaire. L'observance du traitement doit également être vérifiée régulièrement, en particulier chez les patients avec des antécédents de mésusage de substances.

6.3 Combinaison avec des interventions psychothérapeutiques

Intégration avec la Thérapie Comportementale Dialectique (TCD) :

Le méthylphénidate pourrait être utilisé en complément d'une TCD pour améliorer la régulation émotionnelle et réduire les comportements impulsifs. Il est conseillé de coordonner étroitement la pharmacothérapie avec les interventions psychothérapeutiques pour maximiser les bénéfices cliniques.

Suivi psychothérapeutique renforcé :

L'instauration du méthylphénidate doit s'accompagner d'un suivi psychothérapeutique renforcé pour aider les patients à intégrer les changements comportementaux induits par le médicament, notamment en ce qui concerne la gestion de la colère et des émotions.

6.4 Gestion des effets secondaires

Un autre aspect crucial à prendre en compte porte sur les effets secondaires du méthylphénidate. Bien que globalement bien tolérés, des effets indésirables tels que des insomnies, des maux de tête ou une perte d'appétit ont été rapportés, soulignant la nécessité d'une surveillance clinique étroite chez ces patients déjà vulnérables. Par ailleurs, la question de l'adhésion à long terme au traitement reste un enjeu majeur, particulièrement dans une population où les ruptures thérapeutiques sont fréquentes.

Plan de gestion des effets secondaires :

Élaborer un plan clair pour gérer les effets secondaires courants, avec des stratégies spécifiques pour l'insomnie (ex : ajuster l'heure de la prise du médicament), la nervosité (ex : techniques de relaxation), et la perte d'appétit (ex : modifications alimentaires).

Adaptation continue du traitement :

En cas d'effets secondaires persistants ou graves, il est recommandé de réévaluer la nécessité du traitement, d'ajuster la dose, ou d'envisager une thérapie alternative. Une collaboration étroite avec le patient est essentielle pour s'assurer que les effets secondaires sont gérés efficacement sans compromettre l'adhésion au traitement.

6.5 Surveillance à long terme

Suivi :

Pour les patients stabilisés sous méthylphénidate, un suivi régulier tous les 3 à 6 mois est recommandé pour évaluer l'efficacité continue du traitement, la tolérance à long terme, et la nécessité de poursuivre ou d'ajuster la thérapie.

Réévaluation périodique de l'indication du traitement :

Il est conseillé de réévaluer périodiquement la nécessité de continuer le méthylphénidate, en tenant compte de l'évolution des symptômes, de l'état fonctionnel du patient, et des progrès réalisés dans le cadre des thérapies psychothérapeutiques.

6.6 Précautions d'usage

Le risque de mésusage relatif à ce psychostimulant doit être pris en compte, anticipé et surveillé chez ces patients particulièrement vulnérables aux abus de substances.

Voici quelques données concernant le risque de mésusage :

- 16 à 29 % des patients sous psychostimulants comme le MTP, en faisaient un usage non médical. (28)
- 25 % des adultes sous MTP avaient augmenté leurs doses au-delà de ce qui était prescrit ou utilisé le médicament de manière non conforme (écrasement des comprimés pour les inhaler, par exemple). (29)
- 42 % des patients atteints de TPL ont déjà utilisé des médicaments psychotropes de manière inappropriée, que ce soit en augmentant les doses ou en mélangeant des médicaments pour maximiser leurs effets. (30)
- 28 % des patients atteints de TPL avec TDAH comorbide présentaient un mésusage du MTP. (31)
- 35 % des patients atteints de TPL avec TDAH comorbide avaient déjà pris des doses supérieures à celles prescrites ou avaient utilisé des médicaments psychostimulants de manière récréative. (32)

Chez les patients les plus vulnérables, une surveillance stricte, des consultations fréquentes et une prévention du risque de mésusage sont indispensables.

Conclusion

Cette revue systématique met en lumière le potentiel thérapeutique du méthylphénidate dans le traitement des patients atteints de trouble de la personnalité limite (TPL). Bien que les études disponibles soient encore limitées, les résultats initiaux sont prometteurs, suggérant que cette molécule pourrait offrir une alternative intéressante aux options pharmacologiques classiques, particulièrement dans le contexte de comorbidité avec le trouble déficitaire de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH).

L'amélioration des processus décisionnels, l'impact sur la dysrégulation émotionnelle et la réduction des comportements impulsifs et autodestructeurs sont autant de résultats encourageants qui ouvrent la voie à une exploration plus approfondie de cette voie thérapeutique. Toutefois, il reste impératif de mener des études plus robustes, avec des critères plus spécifiques, à plus grande échelle, avec un suivi à long terme, pour confirmer ces résultats et préciser les mécanismes neurobiologiques sous-jacents.

En conclusion, bien que le méthylphénidate ne puisse être considéré comme un traitement de première intention, il pourrait représenter une option complémentaire précieuse dans la prise en charge du TPL, notamment dans les cas de comorbidité avec le TDAH ou en présence d'une impulsivité marquée. La personnalisation des stratégies thérapeutiques et l'intégration avec des approches psychothérapeutiques, telles que la thérapie comportementale dialectique, demeurent des priorités dans la prise en charge des patients atteints de TPL.

Liste des tables

Table 1. Synthèse des articles sélectionnés	29
---	----

Liste des figures

Figure 1. Options pharmacologiques actuelles pour le TPL	17
Figure 2. Altérations fonctionnelles cérébrales dans le TPL.....	20
Figure 3. Modulation de l'activité cérébrale du cortex préfrontal et de l'amygdale par la dopamine	23
Figure 4. Flowchart.....	27
Figure 5. Effet des différents psychotropes sur le RR d'hospitalisation et de décès dans le TPL	17

Références

- 1) Pompili M, Girardi P, Ruberto A, et al: Suicide in borderline personality disorder: A meta-analysis. *Nord J Psychiatry* 59(5):319-324, 2005. doi: 10.1080/08039480500320025
- 2) Morgan TA, Zimmerman M: Epidemiology of personality disorders. In *Handbook of Personality Disorders: Theory, Research, and Treatment*. 2nd ed, edited by WJ Livesley, R Larstone, New York, NY: The Guilford Press, 2018, pp. 173-196.
- 3) Widiger, T. A., & Weissman, M. M. (1991). Epidemiology of borderline personality disorder. *Hospital & Community Psychiatry*, 42(10), 1015–1021.
- 4) Leichsenring, F., Leibing, E., Kruse, J., New, A. S., & Leweke, F. (2011). Borderline personality disorder. *The Lancet*, 377(9759), 74-84. (Leichsenring et al., 2011)
- 5) Torgersen, S., Lygren, S., Øien, P. A., Skre, I., Onstad, S., Edvardsen, J., & Kringlen, E. (2000). A twin study of personality disorders. *Comprehensive Psychiatry*, 41(6), 416-425. (Torgersen et al., 2000)
- 6) American Psychiatric Association: *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*, 5th ed, Text Revision (DSM-5-TR). Washington, DC, American Psychiatric Association, 2022, pp 752-757.
- 7) Linehan, M. M. (1993). *Cognitive-behavioral treatment of borderline personality disorder*. Guilford Press. (Linehan, 1993)
- 8) Zanarini, M. C., Williams, A. A., Lewis, R. E., Reich, R. B., Vera, S. C., Marino, M. F., ... & Frankenburg, F. R. (1997). Reported pathological childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *The American*

Journal of Psychiatry, 154(8), 1101-1106. (Zanarini et al., 1997)

9) Fonagy, P., & Bateman, A. W. (2008). The development of borderline personality disorder—a mentalizing model. *Journal of Personality Disorders*, 22(1), 4-21.

(Fonagy et Bateman, 2008)

10) 1.Mungo A, Hein M, Hubain P, Loas G, Delhayé M. Borderline personality disorder in adolescence. *Revue Médicale de Bruxelles* [Internet]. 2019;40(6):485–94.

Available from: <http://dx.doi.org/10.30637/2019.19-027>

11) Gartlehner G, Crotty K, Kennedy S, et al. Pharmacological treatments for borderline personality disorder: a systematic review and meta-analysis. *CNS Drugs*. 2021; 35(10): 1053-1067. doi:10.1007/s40263-021-00855-4

12) Stoffers-Winterling JM, Storebø OJ, Pereira Ribeiro J, et al. Pharmacological interventions for people with borderline personality disorder. *Cochrane Database Syst Rev*. 2022; 11(11):CD012956. doi:10.1002/14651858.CD012956.pub2

13) LinehanMM, KorslundKE, HarnedMS, . Dialectical behavior therapy for high suicide risk in individuals with borderline personality disorder : A randomized clinical trial and component analysis. *JAMA Psychiatry* 2015;72:475–82.

14) Giesen-Bloo, J., van Dyck, R., Spinhoven, P., van Tilburg, W., Dirksen, C., van Asselt, T., Kremers, I., Nadort, M., & Arntz, A. (2006). Outpatient psychotherapy for borderline personality disorder: Randomized trial of schema-focused therapy vs transference-focused psychotherapy. *Archives of General Psychiatry*, 63(6), 649-

658.

15) YeomansFE, ClarkinJF, KernbergOF. Transference-focused psychotherapy for borderline personality disorder : A clinical guide. Washington, DC : American

Psychiatric Publishing, 2015.

16) BatemanAW, FonagyP. Mentalization-based treatment of BPD. *J Pers Disord* 2004;18:36–51

17) Friedel, R. O. (2004). Dopamine dysfunction in borderline personality disorder: A hypothesis. *Neuropsychopharmacology*.

18) Storebø OJ, Storm MR, Pereira Ribeiro J, Skoog M, Groth C, Callesen HE, Schaug JP, Darling Rasmussen P, Huus C-ML, Zwi M, Kirubakaran R, Simonsen E, Gluud C. Methylphenidate for children and adolescents with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2023, Issue 3. Art. No.: CD009885. DOI: 10.1002/14651858.CD009885.pub3. Accessed 18 September 2024.

19) Gvirts, H. Z., Lewis, Y. D., Dvora, S., Feffer, K., Nitzan, U., Carmel, Z., Levkovitz, Y., & Maoz, H. (2018). The effect of methylphenidate on decision making in patients with borderline personality disorder and attention-deficit/hyperactivity disorder.

International Clinical Psychopharmacology.

20) Bush, G., Spencer, T. J., Holmes, J., Shin, L. M., Valera, E. M., Seidman, L. J., Makris, N., Surman, C., Aleardi, M., Mick, E., & Biederman, J. (2008). Functional magnetic resonance imaging of methylphenidate and placebo in attentiondeficit/hyperactivity disorder during the multi-source interference task. *Archives of*

General Psychiatry, 65(1), 102–114.

21) Van Reekum, R., & Links, P. S. (1994). N of 1 study: Methylphenidate in a patient with borderline personality disorder and attention deficit hyperactivity disorder.

Canadian Journal of Psychiatry.

- 22) Prada, P., Nicastrò, R., Zimmermann, J., Hasler, R., Aubry, J.-M., & Perroud, N. (2015). Addition of methylphenidate to intensive dialectical behaviour therapy for patients suffering from comorbid borderline personality disorder and ADHD: a naturalistic study. *ADHD Attention Deficit and Hyperactivity Disorders*.
- 23) Golubchik, P., Sever, J., Zalsman, G., & Weizman, A. (2008). Methylphenidate in the treatment of female adolescents with cooccurrence of attention deficit/hyperactivity disorder and borderline personality disorder: A preliminary openlabel trial. *International Clinical Psychopharmacology*.
- 24) Lieslehto, J., Tiihonen, J., Lähteenvuo, M., Mittendorfer-Rutz, E., Tanskanen, A., & Taipale, H. (2023). Association of pharmacological treatments and real-world outcomes in borderline personality disorder. *Acta Psychiatrica Scandinavica*.
- 25) Storebø, O. J., & Simonsen, E. (2013). Is ADHD an early stage in the development of borderline personality disorder? *Nordic Journal of Psychiatry*, 68(5), 289–295. <https://doi.org/10.3109/08039488.2013.841992>
- 26) Hoerst M, Weber-Fahr W, Tunc-Skarka N, Ruf M, Bohus M, Schmahl C, Ende G. Correlation of glutamate levels in the anterior cingulate cortex with self-reported impulsivity in patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry*. 2010 Sep;67(9):946-54. doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2010.93. Epub 2010 Jul 5. PMID: 20603446.
- 27) Kulkarni J, Thomas N, Hudaib AR, Gavrilidis E, Grigg J, Tan R, Cheng J, Arnold A, Gurvich C. Effect of the Glutamate NMDA Receptor Antagonist Memantine as Adjunctive Treatment in Borderline Personality Disorder: An Exploratory, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *CNS Drugs*. 2018

Feb;32(2):179-187. doi: 10.1007/s40263-018-0506-8. PMID: 29549516.

28) Wilens, T. E., Adler, L. A., Adams, J., Sgambati, S., Rotrosen, J., Sawtelle, R., & Fusillo, S. (2008). Misuse and diversion of stimulants prescribed for ADHD: A systematic review of the literature. *Journal of Clinical Psychiatry*, 69(8), 1221-1235. doi:10.4088/JCP.v69n0809.

29) Minges, M., & Redden, D. (2015). Patterns of nonmedical use and misuse of prescription stimulants in adults: Results from a national survey. *Drug and Alcohol Dependence*, 153, 162-167. doi:10.1016/j.drugalcdep.2015.05.031.

30) Sansone, R. A., & Sansone, L. A. (2011). The misuse of prescription medications: A new category of borderline self-harm behavior. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 8(12), 18-22. PMCID: PMC3263390.

31) Huss, M., Holling, H., Kurth, B. M., & Schlack, R. (2010). How often are German children and adolescents diagnosed with ADHD? Prevalence based on the judgement of health care professionals: Results of the German Health and Examination Survey (KiGGS). *European Psychiatry*, 25(6), 370-374. doi:10.1016/j.eurpsy.2010.02.009.

32) West, S. L., Graham, C. W., Hoerger, M. P., & Joseph, N. E. (2016). The misuse and diversion of prescribed ADHD medications: A summary of available studies and insights for future research. *European Psychiatry*, 33, 401-408. doi:10.1016/j.eurpsy.2015.11.009.

AUTEUR : Nom : FORTUMEAU

Prénom : Quentin

Date de Soutenance : 14/10/2024

Titre de la Thèse : Le méthylphénidate dans la prise en charge du trouble de la personnalité limite : une revue systématique de littérature

Thèse - Médecine - Lille 2024

Cadre de classement : Médecine **DES + FST ou option :** Psychiatrie

Mots-clés : Méthylphénidate, Trouble de la personnalité Limite

Résumé :

Introduction : Le trouble de la personnalité limite (TPL) est un trouble psychiatrique complexe caractérisé par une instabilité émotionnelle, une impulsivité marquée et des relations interpersonnelles chaotiques. Les options thérapeutiques actuelles, bien que centrées sur les psychothérapies, restent limitées, et aucun traitement pharmacologique n'a à ce jour démontré d'efficacité probante sur l'ensemble des symptômes du TPL. Le méthylphénidate, utilisé principalement pour le traitement du trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), a récemment suscité un intérêt pour la gestion des symptômes du TPL en raison de ses effets sur la régulation dopaminergique, potentiellement impliquée dans ce trouble.

Méthode : Cette thèse présente une revue systématique de la littérature visant à évaluer l'efficacité du méthylphénidate dans la prise en charge du TPL. La recherche a été menée selon les recommandations PRISMA. Les bases de données ont été interrogées en utilisant les mots clés "Méthylphénidate" et "Borderline personality disorder".

Résultats : L'analyse de six études a révélé une amélioration significative des symptômes comportementaux et émotionnels chez les patients atteints de TPL sous méthylphénidate. Parmi les résultats notables, une réduction de l'impulsivité, une meilleure gestion de la colère, une diminution des comportements autodestructeurs, et une amélioration des processus de prise de décision ont été observées. De plus, le risque de réhospitalisation et de mortalité semble être significativement réduit chez les patients sous MTP.

Discussion : Cependant, malgré ces résultats encourageants, les études sont limitées en nombre et en qualité méthodologique. Les effets secondaires, bien que modérés, ainsi que l'absence d'études à long terme, soulèvent des questions quant à l'innocuité et à l'efficacité durable du traitement. Les prochaines recherches sur l'utilisation du MTP dans le TPL devraient se concentrer spécifiquement sur les patients atteints de TPL sans comorbidité avec le TDAH, afin d'évaluer plus précisément son efficacité et ses effets dans cette population distincte.

Conclusion :

Bien que les études disponibles soient encore limitées, les résultats suggèrent que le méthylphénidate pourrait représenter une option thérapeutique prometteuse pour les patients atteints de TPL, en particulier ceux avec une impulsivité marquée ou une comorbidité avec le TDAH. Des recherches supplémentaires sont nécessaires pour confirmer ces résultats et mieux comprendre les mécanismes sous-jacents.

Composition du Jury :**Président :** Monsieur le Professeur Pierre THOMAS**Assesseur :** Monsieur le Docteur Alexandre BOT**Directrices :** Madame le Docteur Emilie VEERAPA

Madame le Docteur Amélie PORTE