



Master

2010

Open Access

This version of the publication is provided by the author(s) and made available in accordance with the copyright holder(s).

---

Le trouble de la personnalité borderline et ses facteurs environnementaux,  
génétiques et épigénétiques: possible effet des abus sexuels sur la  
méthylation du brain-derived neurotrophic factor dans une population  
borderline

---

Hoepli, Marie-Eve

**How to cite**

HOEPPLI, Marie-Eve. Le trouble de la personnalité borderline et ses facteurs environnementaux, génétiques et épigénétiques: possible effet des abus sexuels sur la méthylation du brain-derived neurotrophic factor dans une population borderline. Master, 2010.

This publication URL: <https://archive-ouverte.unige.ch/unige:13219>

**Mémoire pour la maîtrise universitaire interdisciplinaire en  
neurosciences**

**LE TROUBLE DE LA PERSONNALITÉ BORDERLINE  
ET SES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX,  
GÉNÉTIQUES ET ÉPIGÉNÉTIQUES**

**POSSIBLE EFFET DES ABUS SEXUELS SUR LA MÉTHYLATION DU  
*BRAIN-DERIVED NEUROTROPHIC FACTOR* DANS UNE POPULATION  
BORDERLINE**

**Marie-Eve Hoeppli**

(Email : [me.hoeppli@hotmail.com](mailto:me.hoeppli@hotmail.com) / Tél. : 0015145898886)

Décembre 2010

Directeur du mémoire : Prof. Alain Malafosse

Membre du jury : Dr Nader Perroud

Membre du jury : Dr Thierry Lecerf

## **TABLES DES MATIERES**

<b>RESUME</b>	<b>p. 6</b>
<b>INTRODUCTION</b>	<b>p. 7</b>
<b>I. REVUE DE LITTERATURE :</b>	<b>p. 9</b>
<b>LE TROUBLE DE LA PERSONNALITE BORDERLINE OU ETAT-LIMITE ET SES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX, GENETIQUES ET EPIGENETIQUES</b>	
<b>1. LE TROUBLE DE LA PERSONNALITÉ ÉTAT-LIMITE OU BORDERLINE PERSONALITY DISORDER</b>	<b>p. 9</b>
<b>1.1. Généralités, définitions et diagnostic</b>	<b>p. 9</b>
<b>1.2. Comorbidités</b>	<b>p. 13</b>
<b>1.3. Thérapies et traitements médicamenteux</b>	<b>p. 13</b>
1.3.1. Psychothérapies	p. 14
1.3.2. Traitements médicamenteux	p. 21
<b>1.4. Controverse sur l'entité du trouble Borderline</b>	<b>p. 22</b>
<b>2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX</b>	<b>p. 23</b>
<b>2.1. Les mauvais traitements dans l'enfance :</b> <b>la maltraitance et la négligence</b>	<b>p. 23</b>
2.1.1. Les abus sexuels dans l'enfance	p. 25
<b>2.2. Les antécédents familiaux psychiatriques</b>	<b>p. 27</b>
<b>2.3. L'environnement familial instable durant l'enfance et à l'âge adulte</b>	<b>p. 28</b>
2.3.1. L'agressivité et l'impulsivité	p. 28
2.3.2. L'humeur négative	p. 29
2.3.3. L'insatisfaction et le stress liés à la relation de couple	p. 29
2.3.4. Les problèmes au niveau de la sexualité	p. 29
<b>3. VULNÉRABILITÉ ET VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE DANS BDL</b>	<b>p. 30</b>
<b>3.1. Tryptophase hydroxylase</b>	<b>p. 30</b>
<b>3.2. Autres gènes de la voie sérotoninergique</b>	<b>p. 31</b>
3.2.1. 5-HTT	p. 32
3.2.2. MAO-A	p. 32
3.2.3. 5-HT2c	p. 32

3.3. <i>Brain-Derived Neurotrophic Factor</i> (BDNF)	p. 33
3.4. L'interaction gène – environnement	p. 34
4. MÉTHYLATION ET EPIGÉNÉTIQUE DANS LE TROUBLE BDL	p. 36
4.1. Définitions : méthylation et épigénétique	p. 36
4.1.1. Epigénétique	p. 36
4.1.2. Méthylation	p. 36
4.2. Epigénétique, méthylation et BDNF	p. 37
II. RECHERCHE	p. 40
1. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE	p. 40
2. PLAN EXPÉRIMENTAL	p. 40
2.1. Variables indépendantes	p. 40
2.2. Variables dépendantes	p. 41
2.3. Variables corrélées	p. 41
2.4. Plan expérimental	p. 42
3. HYPOTHÈSES	p. 42
3.1. Hypothèse 1 : Certains génotypes déterminent une vulnérabilité génétique pour le développement de la pathologie BDL.	p. 42
3.2. Hypothèse 2 : Les maltraitances subies dans l'enfance augmentent la méthylation de BDNF au niveau des îlots CpG étudiés, soit CpG 14 et CpG 81b.	p. 42
3.3. Hypothèse 3 : La diminution de l'état dépressif, lié au traitement et mesuré par le BDI, va entraîner une diminution de la méthylation au niveau des îlots CpG de BDNF.	p. 43
3.4. Hypothèse 4 : L'abus sexuel subi dans l'enfance est corrélé avec la sévérité de l'état dépressif et prédit l'efficacité du traitement, ainsi qu'une diminution de la méthylation.	p. 43
4. POPULATION	p. 43

<b>5. MATÉRIEL ET MÉTHODE</b>	<b>p. 45</b>
<b>5.1. Questionnaires</b>	<b>p. 45</b>
5.1.1. Diagnostic Interview for Genetical Studies (DIGS)	p. 45
5.1.2. Beck Depression Inventory (BDI ; Beck & al., 1961)	p. 46
5.1.3. Beck Hopelessness Scale (BHS ; Beck, 1974)	p. 47
5.1.4. International Personality Disorder Examination (IPDE; Loranger & al., 1994)	p. 47
5.1.5. Childhood Trauma Questionnaire (CTQ ; Bernstein & al., 2003 ; Bernstein & Fink, 1997)	p. 47
<b>5.2. Méthodes de biologie moléculaire</b>	<b>p. 48</b>
5.2.1. BDNF	p. 48
5.2.2. Extraction d'ADN	p. 49
5.2.3. SNP rs 7124442	p. 50
5.2.4. SNP rs 6265 (Val <sup>66</sup> Met)	p. 50
5.2.5. SNP rs 988748	p. 50
5.2.6. SNP rs 2030324	p. 51
5.2.7. Microsatellite sur chr. 11 : 27695984 – 27696015	p. 51
5.2.8. Ilot CpG 14	p. 52
5.2.9. Ilot CpG 81b	p. 52
<b>6. PROCÉDURE</b>	<b>p. 53</b>
<b>7. RÉSULTATS</b>	<b>p. 53</b>
7.1. Commentaires préliminaires aux résultats	p. 53
7.2. Résultats relatifs à H1	p. 54
7.3. Résultats relatifs à H2	p. 57
7.4. Résultats relatifs à H3	p. 59
7.5. Résultats relatifs à H4	p. 60
<b>8. DISCUSSION DES RÉSULTATS</b>	<b>p. 62</b>
8.1. Discussion des résultats relatifs au génotypage de BDNF, liés à H1	p. 62
8.2. Discussion des résultats épigénétiques, liés à H2, H3 & H4	p. 63
<b>CONCLUSIONS</b>	<b>p. 64</b>
<b>ANNEXES</b>	<b>p. 67</b>
<b>ANNEXE I : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU TROUBLE DE LA PERSONNALITÉ</b>	<b>p. 67</b>

**ANNEXE II : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU TROUBLE DE LA PERSONNALITÉ BORDERLINE\_\_p. 68**

**ANNEXE III : PROCÉDURE DE DÉAMINATION DE L'ADN (KIT QIAGEN EPITECT BISULFITE  
HANDBOOK, QIAGEN, BÂLE, SUISSE)\_\_\_\_\_p. 69**

**ANNEXE IV : PROCÉDURE D'EXTRACTION D'ADN GÉNOMIQUE À PARTIR DU SANG TOTAL  
(KIT NUCLON RPN 8502, AMERSHAM BIOSCIENCES, GLATTBRUG, SUISSE)\_\_p. 73**

**BIBLIOGRAPHIE\_\_\_\_\_p. 74**

**TABLE DES FIGURES\_\_\_\_\_p. 87**

**TABLE DES TABLEAUX\_\_\_\_\_p. 88**

## **RESUME**

Le trouble de la personnalité *Borderline* (BDL) est un trouble du groupe B des troubles de la personnalité (axe II du DSM-IV). Il est caractérisé notamment par des traits d'impulsivité – agressivité, une instabilité de l'humeur, une difficulté à gérer les émotions négatives, des comportements autodommageables, un trouble de l'identité et de nombreuses comorbidités, telles que des troubles dépressifs, bipolaires, des abus de substance ou des troubles des comportements alimentaires. Récemment des études ont démontré que des facteurs environnementaux, génétiques et épigénétiques peuvent être liés au déclenchement et au maintien du trouble. Nous nous intéresserons ici particulièrement à l'association entre les abus sexuels subis dans l'enfance et la méthylation du *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF). Notre étude comporte une partie clinique, durant laquelle les données ont été recueillies par quatre autoquestionnaires et un hétéroquestionnaire, et une partie de biologie moléculaire, comprenant des analyses génétiques et épigénétiques de BDNF, incluant quatre SNPs, un microsatellite et 2 îlots CpG. Notre hypothèse génétique suppose que certains génotypes créent une vulnérabilité pour le développement de la maladie. Notre étude a permis de mettre en évidence non seulement des facteurs de risque, mais également des facteurs de protection. Du point de vue épigénétique, nous avons mis en évidence un lien clair entre le taux de méthylation et la présence d'un abus sexuel dans l'enfance, même si ce lien ne va pas dans le sens postulé au départ. De plus, chez les victimes d'abus sexuels dans l'enfance, le taux de méthylation augmente avec l'amélioration des symptômes dépressifs, mesurés au *Beck Depression Inventory*. Malgré des limitations importantes et le fait qu'il s'agisse ici de résultats préliminaires, notre étude montre clairement que la méthylation est un processus dynamique qui semble jouer un rôle dans le développement et l'évolution de la maladie.

## **INTRODUCTION**

Très longtemps ignorés par le monde médical et la recherche scientifique, les troubles mentaux étaient considérés comme une honte, un châtement. Préférant enfermer les personnes en souffrant dans des asiles à l'extérieur des cités que les soigner, les affublant de noms méprisants, les gens, par cette mise à l'écart physique et psychologique, se protégeaient de la peur engendrée par l'état des malades et par l'incompréhension liée à ces maladies. Lourds de ce passé « honteux », engendrant, aujourd'hui encore, des sentiments de méfiance et de crainte, ces pathologies et leur compréhension sont un impératif actuel, étant donné leur forte prévalence dans la population générale.

Si certains troubles psychiatriques, tels que la schizophrénie ou la dépression, ont été depuis plusieurs années étudiés, afin d'améliorer les traitements psychothérapeutiques et médicamenteux, d'autres sont restés dans l'ombre, contestés dans leur entité diagnostique. Ainsi le trouble de la personnalité Etat-Limite ou *Borderline Personality Disorder* (BDL) a durant longtemps été ignoré dans la recherche et la clinique psychiatrique. Cependant, étant donné l'ampleur actuelle de sa prévalence et sa croissance continue, des groupes de recherche s'intéressent à son étude. Sa compréhension, tant au niveau génétique que clinique, est, de par sa complexité diagnostique et symptomatique, particulièrement ardue à élucider.

En effet, sa définition et sa reconnaissance en tant qu'entité diagnostique ont toujours été différentes suivant les chercheurs et les cliniciens impliqués et remises constamment en question. Aujourd'hui encore, malgré les critères établis par les systèmes de classification des maladies mentales, tels que le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual - Revision 4) et l'ICD-10 (International Classification of Diseases – revision 10), sa définition est sujette à discussion. Ainsi le meilleur moyen de définir ce trouble est-il l'utilisation de critères nosologiques précis, établis par des experts, mais ne permettant souvent qu'avec peine de différencier les nombreux symptômes et comorbidités de cette maladie ? Ou serait-ce par une définition plus subjective des souffrances, ainsi que des handicaps ressentis et vécus par les personnes diagnostiquées ?

Le besoin de déterminer non seulement les limites du trouble, mais aussi ses origines génétiques et environnementales, n'est pas seulement lié aux très grandes difficultés rapportées par les personnes BDL. Il est également dépendant des réponses médiocres et lentes, obtenues par les traitements psychothérapeutiques et médicamenteux actuels. En effet, il semble aujourd'hui difficile de définir un traitement unique qui permettrait une

diminution ou une annihilation des symptômes et comorbidités, nombreux et variés chez tous les patients.

Par cette recherche, nous espérons participer à la compréhension des origines du trouble BDL et de son fonctionnement. L'avancée des connaissances en ce domaine s'est basée sur l'étude de gènes-candidats, déterminés dans d'autres troubles psychiatriques. Nous avons choisi de nous intéresser ici particulièrement au lien entre le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* (BDNF) et le BDL, notamment du point de vue de son évolution durant une thérapie intensive et de celui des facteurs environnementaux, établis par une anamnèse complète avec les patients.

Pour ce faire, notre recherche porte sur plusieurs bases. Tout d'abord, les patients, recrutés au sein d'un programme spécialisé dans le traitement ambulatoire de ce trouble, étaient reçus en entretiens cliniques individuels et semi-dirigés, afin de compléter le *Diagnostic Interview for Genetic Studies* (DIGS). Parallèlement ils complétaient quatre autoquestionnaires. À chaque temps de l'étude, les infirmiers du programme prélevaient du sang pour les analyses génétiques et épigénétiques. Ces analyses s'intéressent, non seulement à définir les génotypes présentant des vulnérabilités pour le développement du trouble BDL, mais également d'éventuels problèmes au niveau de la méthylation, qui expliquerait un dysfonctionnement du gène et des conséquences importantes au niveau cérébral et comportemental.

Ainsi nous souhaitons définir ici des facteurs de risque ou de protection, de type environnemental, génétique ou/et épigénétique, qui permettraient de prédire la réussite du traitement. Cette hypothèse générale va être notre fil rouge dans le déroulement de cette recherche.

Etant donné l'ampleur de la recherche commencée ici, ce travail se limite à rapporter les premiers résultats, qui devront être complétés par des analyses supplémentaires.

## **I. REVUE DE LITTÉRATURE :**

### **LE TROUBLE DE LA PERSONNALITE BORDERLINE OU ETAT-LIMITE ET SES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX GENETIQUES ET EPIGENETIQUES**

#### **1. LE TROUBLE DE LA PERSONNALITÉ ÉTAT-LIMITE OU BORDERLINE PERSONALITY DISORDER**

Impliquant de nombreux symptômes et comorbidités, le trouble de la personnalité borderline (BDL) n'est pas seulement une entité diagnostique à part entière des systèmes de classification, tels que le DSM-IV (Diagnostic and Statistical Manual - Revision 4) ou l'ICD-10 (International Classification of Diseases – revision 10). Il est surtout une maladie complexe, caractérisée notamment par une « instabilité marquée de l'humeur, de l'impulsivité, des comportements d'automutilation, des problèmes interpersonnels et des troubles de l'identité » (Tragesser & al., 2009), synonyme d'une souffrance importante et de grave handicap émotionnel pour les personnes atteintes. Ces caractéristiques majeures semblent actuellement faire l'unanimité parmi les auteurs (voir entre autres : Austin & al., 2007 ; Clarkin & Posner, 2005 ; Walter & al., 2009).

La complexité de cette maladie empêche souvent une réponse optimale au traitement. Etant donné les difficultés thérapeutiques et les symptômes majeurs présentés durant la majorité de leur vie par les personnes atteintes, le trouble BDL « constitue l'une des sources les plus importantes de handicap à long terme, dans la population traitée et non traitée » (Clarkin & Posner, 2005). Ainsi la compréhension des bases sous-jacentes, génétiques et environnementales, du développement, du maintien et du fonctionnement de cette maladie est devenue primordiale pour la prise en charge de ces patients.

##### **1.1. Généralités, définition et diagnostic**

Depuis quelques années, des études tentent d'élucider le fonctionnement et les composantes du trouble BDL. Cet intérêt serait lié à deux facteurs, selon Linehan (2000). Premièrement, les thérapies appliquées sont peu efficaces, l'amélioration clinique étant lente et pouvant prendre plusieurs années. Deuxièmement, le nombre de personnes ayant un diagnostic de trouble BDL est élevé et mobilise une partie importante des services de santé, nécessitant notamment des hospitalisations fréquentes.

Il ne représente donc pas seulement un handicap important, mais aussi un coût élevé pour les assurances maladies et sociales, nécessitant dans la majorité des cas de longs arrêts de

travail et des aides financières. Il est généralement diagnostiqué au début de l'âge adulte, et ses symptômes semblent s'atténuer vers les 50 ans (Nisenbaum & al., 2010).

La prévalence de cette pathologie varie beaucoup selon les auteurs (cf. tableau 1, p. 10). Cependant nous pouvons estimer qu'actuellement ce trouble atteindrait entre 2% et 5.9% de la population à tout-venant, selon les auteurs (Grant & al., 2008). Cette prévalence augmente de façon dramatique si l'on s'intéresse aux patients hospitalisés, particulièrement parmi les personnes diagnostiquées avec un trouble de la personnalité. Dans ce dernier cas, le nombre de personnes diagnostiquées BDL représenterait plus de la moitié des patients internés.

Les auteurs s'accordent également sur le fait que les femmes sont nettement plus touchées par ce phénomène que les hommes, selon un rapport de deux tiers à trois quarts (Johnson & al., 2003 ; Tadic & al., 2009).

Population	Walter & al. (2009)	Clarkin & Posner (2005)	Linehan (2000)
Générale	1.30%	0.30%	Non précisé
Patients hospitalisés en psychiatrie	15%	19%	19%
Patients ambulatoires en psychiatrie	Non précisé	11%	11%
Patients hospitalisés, présentant un trouble de la personnalité	50%	Non précisé	63%
Patients ambulatoires, présentant un trouble de la personnalité	Non précisé	Non précisé	33%

**Tableau 1.** *Prévalence du trouble de la personnalité Borderline, dans différentes populations et selon différents auteurs.*

Le trouble BDL a de nombreuses définitions selon les auteurs (pour une revue détaillée de l'évolution de la définition, voir Linehan, 2000). Cependant, dès les premières définitions proposées, plusieurs caractéristiques communes, intimement liées entre elles, ressortent :

- **Instabilité** : envahissant plusieurs domaines, tels que l'humeur et les relations interpersonnelles. Elle se révèle notamment par des crises de rage intense, une peur chronique de l'abandon, un sentiment de vide, ainsi qu'une peur et une intolérance à la solitude (Clarkin & Posner, 2005 ; Linehan, 2000 ; Walter & al., 2009). Cette instabilité semble particulièrement marquée chez les femmes (93.6% vs 81.6% chez les hommes,

Tadic & al., 2009). Elle peut varier de façon importante durant la journée, particulièrement au niveau de l'humeur (Nisenbaum & al., 2010).

- **Difficulté, voire incapacité, dans la gestion des émotions** : celle-ci semble quasi exclusivement liée aux affects négatifs et avoir notamment une influence sur les performances de mémoire. En effet, Mesenbach et al. (2009) mettent en évidence une déficience au niveau de la performance de la mémoire, notamment verbale, dès l'apparition d'une interférence émotionnelle négative dans l'apprentissage. Or cette interférence disparaît dans les situations émotionnellement neutres ou d'affect positif. Ce dysfonctionnement conduit à l'utilisation de stratégies de régulation des affects négatifs inadaptées (Walter & al., 2009).
- **Trouble de l'identité** : impliquant notamment une représentation moins différenciée et moins intégrée de soi et des autres (Clarkin & Posner, 2005).
- **Impulsivité, liée à de l'agressivité** dans la majorité des cas : elle constitue un « trait de personnalité » (Soloff & al., 2005). Ces deux caractéristiques sont fortement impliquées dans l'instabilité présentée par les patients et décrite ci-dessus. Elles semblent très spécifiques à la personnalité BDL, en comparaison aux autres personnalités pathologiques du groupe B (DSM-IV), telles que les personnalités antisociale ou narcissique (Fossati & al., 2007).
- **Comportements autodommageables**, incluant les **automutilations sans intention suicidaire** et les **conduites suicidaires** (suicides ou tentatives de suicide) : bien que présents dans tous les troubles psychiatriques, ces comportements sont extrêmement développés dans le BDL. « 70% à 75% des patients état-limite ont commis au moins un acte dommageable dans leur vie » (Linehan, 2000). Cet acte autodommageable peut être d'intensité et de dangerosité variable, soit sans mise en danger de sa vie jusqu'à la mise en danger extrême de la vie. Ces comportements sont relevés comme étant plus présents dans la population féminine que masculine, particulièrement entre 18 et 45 ans. Nous traiterons ici séparément des comportements d'automutilations et des conduites suicidaires. Les comportements d'automutilation se définissent comme « une blessure intentionnelle que le sujet inflige à une partie de son propre corps sans intention apparente de mourir » (Oumaya & al., 2008). Ils peuvent avoir diverses fonctions (Oumaya & al., 2008 ; Stanley & al., 2009), telles que :
  - soulager la tension liée au stress, aux émotions négatives et aux douleurs éprouvées ;
  - attirer l'attention d'autrui sur le patient qui relate souvent un manque de systèmes sociaux de soutien et un isolement important ;
  - réguler le système de récompense ou de douleur en se punissant ;

- rehausser le système d'opioïdes endogènes altéré ;
- rétablir une humeur positive ;
- traiter les états dissociatifs présentés par les patients.

Ces comportements peuvent débuter dès la petite enfance, à savoir en dessous de 5 ans (Linehan, 2000 ; Oumaya & al, 2008). Il est important de souligner ici que la présence de ces conduites d'automutilation augmente le risque suicidaire d'un facteur deux.

Le taux de suicide varie suivant les auteurs de 3 % à 10% dans la population BDL (Bateman & al, 2010 ; Brodsky & al., 1997 ; Cailhol & al., 2006 ; Linehan, 2000 ; Nisenbaum & al., 2010 ; Oumaya & al., 2008 ; Tadic & al., 2009), étant ainsi près de 50 fois plus élevé que dans la population générale. Selon la revue de littérature d'Oumaya & al. (2008), 40% à 85% des personnes BDL font au moins une tentative de suicide. Celle-ci peut se distinguer par leur précocité (12% entre six et douze ans), leur répétition (44% des patients font plus de cinq tentatives) et l'augmentation du risque létal (un antécédent de tentative de suicide multiplie par 40 le risque ultérieur de décès par suicide).

Actuellement des critères diagnostiques précis du BDL sont définis dans l'ICD-10 et le DSM-IV, auquel nous nous référons principalement dans notre étude.

Au niveau du système de classification DSM-IV, ce trouble est catégorisé sur l'axe II du manuel, soit parmi les troubles de la personnalité, groupe B. D'un point de vue nosologique, le diagnostic de ce trouble doit répondre à deux types de critères distincts. Il doit correspondre aux critères généraux des troubles de la personnalité (Annexe I, p. 67), ainsi qu'aux critères précis, relatifs à la personnalité BDL (Annexe II, p. 68). Ces critères insistent notamment sur les caractéristiques principales décrites ci-dessus, mais également sur les aspects précoce, durable et envahissant des symptômes.

## **1.2. Comorbidités**

Les comorbidités sont des troubles secondaires, coexistant avec un trouble principal diagnostiqué. Leurs diagnostics peuvent être déterminés à l'aide des critères du DSM-IV, propres à chaque pathologie.

Dans le cas du BDL, les comorbidités sont souvent nombreuses et variées. Cependant, une certaine récurrence peut être observée :

- **Dépression**, qui semble être l'une des comorbidités les plus fréquentes du BDL.
- **Trouble bipolaire**, surtout de type II.

- **Trouble anxieux**, dont les plus fréquemment relevés sont l'anxiété généralisée et le syndrome de stress post-traumatique (SSPT). Ce dernier est principalement lié aux maltraitements subies dans l'enfance que nous développerons plus loin.
- **Trouble des conduites alimentaires**, principalement de type anorexie-boulimie.
- **Trouble lié à une substance**, telle que l'alcool ou les drogues.
- **Trouble de l'attention avec hyperactivité**, qui peut notamment être lié au trait d'impulsivité inhérent à la personnalité Borderline.
- **Autres troubles de la personnalité**, principalement les personnalités antisociale, schizotypique et narcissique.
- **Douleurs chroniques** : dans les études s'intéressant à ce type de douleurs, une fréquence élevée de personnes répondant aux critères de trouble de la personnalité peut être relevée (de 24% à 81% selon les études, in Tragesser & al., 2010).

Bien que les comorbidités décrites ci-dessus puissent être présentées aussi bien par les hommes que par les femmes, souffrant de BDL, certains patterns spécifiques à chaque sexe semblent ressortir des analyses. Ainsi, les femmes présentent plus fréquemment des troubles de type « intériorisation », tels que des troubles anxieux ou dépressifs. Les hommes, quant à eux, ont plus tendance à développer des troubles de type « extériorisation », tels que des troubles liés à des substances ou d'autres troubles de personnalité, particulièrement de type antisocial. Seuls les troubles des conduites alimentaires, de type anorexie, semblent exclusivement diagnostiqués chez des femmes (Tadic & al., 2009).

### **1.3. Thérapies et traitements médicamenteux**

Le trouble de la personnalité BDL nécessite toujours une approche thérapeutique et médicamenteuse, afin d'obtenir les meilleurs résultats possibles au niveau du trouble principal et des comorbidités.

Différentes psychothérapies peuvent être appliquées à ces patients, dont les résultats peuvent être plus ou moins probants.

La détermination des traitements médicamenteux dépendra de divers facteurs, tels que la thérapie prescrite, les comorbidités et symptômes principaux présentés par les patients et le thérapeute lui-même.

### 1.3.1. Psychothérapies

Trois types de thérapies individuelles sont principalement applicables aux patients souffrant de BDL et ont démontré des résultats probants :

– **Psychothérapies d'orientation psychodynamique**, parmi lesquelles nous pouvons citer :

- *Mentalization based treatment* (Bateman & Fonagy, 2010) :

L'objectif premier de cette thérapie est de traiter le risque suicidaire élevé des BDL. Elle se base sur la théorie de l'esprit et sur les capacités de mentalisation des personnes. La mentalisation est le processus qui permet de donner du sens et d'être attentif aux états subjectifs et mentaux de ceux qui nous entourent et de soi-même. Cette capacité serait extrêmement déficitaire chez les personnes BDL, en raison des traumatismes qu'ils ont vécus, dans la majorité des cas, durant leur enfance. Cette déficience engendre un plus grand risque à s'exposer à d'autres traumatismes, ainsi qu'un dysfonctionnement des capacités sociales et cognitives.

Le traitement se centre prioritairement sur la stabilisation de l'expression émotionnelle, afin de permettre non seulement de limiter le risque légal présenté par le patient, mais aussi de poursuivre la thérapie dans la définition du soi. Le rôle du thérapeute est double, devant soutenir et aider le patient dans le développement de ses définitions personnelles, sans lui en imposer, devant également maintenir ses capacités de mentalisation personnelles intactes.

Un des outils à la disposition du thérapeute est l'interprétation par transfert. Le psychiatre va transmettre une définition ou une interprétation du soi au patient en plusieurs étapes :

1. Validation du sentiment de transfert, permettant d'établir et de comprendre la perspective du patient.
2. Exploration générant le sentiment de transfert.
3. Acceptation de la proposition de définition établie par le thérapeute. Cette interprétation doit se baser, pour le patient, sur la réalité, au moins partiellement.
4. Collaboration dans le processus d'élaboration de l'interprétation jusqu'à sa forme finale.
5. Présentation d'une perspective alternative
6. Surveiller attentivement la réaction du patient.

Cette thérapie, appliquée lors de programmes d'hospitalisations partielles, permet des améliorations au niveau des symptômes dépressifs, une diminution du taux de

suicides et d'automutilations, une réduction de la durée d'hospitalisation et un meilleur fonctionnement social et interpersonnel à partir du 6<sup>ème</sup> mois de traitement (Bateman & Fonagy, 2010).

- *Transference-focused psychotherapy* :

Ce traitement s'intéresse particulièrement aux mécanismes de dissociation mis en place par les patients, afin de préserver leurs représentations idéalisées du soi et des objets, suite aux maltraitances subies. Le traitement va consister en la réactivation de ces dissociations lors d'entretiens individuels, à raison de deux à trois fois par semaines. Le patient travaille par association libre à partir du problème le plus important, nécessitant la prise en charge thérapeutique. Le thérapeute aura alors un rôle d'observateur attentif, aidant à l'identification et l'interprétation de ces relations dissociatives et régressives. Cette interprétation se divise en trois étapes (Kernberg & al., 2008), qui inclut les trois techniques principales de cette thérapie, à savoir l'interprétation, l'analyse du transfert et la neutralité technique :

1. Formulation de la relation dans son ensemble, notamment par des explications métaphoriques et des clarifications sur le rôle de chaque personne dans l'interaction.
2. Observation de l'échange des rôles entre le patient et le thérapeute, permettant l'identification inconsciente de la représentation. Deux outils principaux sont utilisés à cette étape : la clarification et la confrontation.
3. Interprétation du lien de transfert positif – négatif dissocié : Le transfert représente ici les relations idéalisées et de persécution. L'analyse du transfert doit rester proche de la réalité du patient, afin d'éviter une dissociation entre la séance psychothérapeutique et la vie du patient. Cette étape permet l'intégration des segments dissociés et, par là-même, la résolution de la diffusion d'identité, ainsi que la modulation de l'intensité des affects. L'objectif final de ce niveau est l'intégration de sa propre identité par le patient.

- **Thérapie cognitive :**

Elle se base sur l'identification et le traitement par la modification des croyances dysfonctionnelles, résultant d'apprentissage négatif dans l'enfance. Les croyances sont des « représentations absolues de l'individu, du monde [...] » (Wenzel & al., 2006). Ces croyances s'auto-perpétuent en raison des stratégies développées par le patient et de l'interprétation qu'il fait des informations environnementales. Ce cycle de renforcement des croyances erronées provoque des interprétations dichotomiques et extrêmes, une anxiété élevée, une dépression, des sentiments de frustration et de honte, aboutissant à des comportements extrêmes, afin de réduire la tension ainsi engendrée. Une fois les

croyanances dysfonctionnelles mises en évidence, la thérapie va se concentrer sur la sélection et l'entraînement de comportements appropriés, afin de négocier les conflits interpersonnels et le stress personnel. Cette thérapie permet, dans le cas de BDL, une diminution significative des idées suicidaires, du désespoir, de la dépression et des symptômes propres au BDL.

– **Thérapie Comportementale Dialectique (ou *Dialectical Behavioral Therapy*, DBT) :**

La DBT a été développée à l'origine par Marsha Linehan, afin de traiter les cas de comportements suicidaires et parasuicidaires chroniques (Koerner & Linehan, 2000 ; Linehan, 2000). Elle a, par la suite, été adaptée aux patients BDL ambulatoires, présentant des comportements suicidaires, ainsi que d'autres troubles, tels que les abus de substances (Koerner & Linehan, 2000 ; Robins & Chapman, 2004) et les troubles des conduites alimentaires (Robins & Chapman, 2004).

Cette thérapie d'orientation cognitivo-comportementale est basée sur les principes comportementaux de philosophie dialectique et de pratique Zen. La philosophie dialectique s'appuie sur deux principes majeurs :

- *L'interrelation et la plénitude* : ce principe explique l'identité par les liens entre les différentes parties, déterminés eux-mêmes par le tout. Selon Levins et Lewontin (1985, in Linehan, 2000), « les parties et les tous évoluent en fonction de leurs relations et des conséquences de ces dernières, et la relation elle-même évolue. » Le dialectisme peut se définir ainsi : « une chose ne peut exister sans l'autre, une chose acquiert ses propriétés en fonction de sa relation avec l'autre chose, les propriétés des deux choses évoluent comme une conséquence de leur interprétation » (Levins & Lewontin, 1985, in Linehan, 2000).
- *Polarité* : la philosophie s'appuie ici sur les concepts de thèse, antithèse et synthèse. La thèse et l'antithèse définissent les forces internes opposées, inhérentes à toute relation. La synthèse est l'intégration de ces deux forces, créant ainsi un nouvel ensemble de forces opposées. Ces trois concepts définissent une plénitude continuellement en changement.

L'application de cette philosophie dialectique au trouble BDL est particulièrement intéressante, étant donné l'oscillation constante entre deux extrêmes, présentée par les patients. Trois dilemmes principaux peuvent être distingués :

- *Vulnérabilité émotionnelle versus auto-invalidation* :  
Les individus BDL ont une vulnérabilité émotionnelle continue. Ils présentent quatre dysfonctionnements majeurs au niveau des réponses émotionnelles. Premièrement, ils éprouvent des difficultés à réguler leurs réponses émotionnelles, que ce soit au

niveau cognitif, expressif ou physiologique. Deuxièmement, leur réaction émotionnelle intense interfère avec d'autres réponses comportementales et peut faire échouer ceux-ci. Cet échec va augmenter l'intensité de la réaction émotionnelle. Troisièmement, la forte réponse émotionnelle, liée à l'incapacité de régulation, provoque une impression de ne pas avoir le contrôle de soi, ni de pouvoir prédire ce qui se rapporte à soi. Quatrièmement, ce manque de contrôle conduit à des peurs spécifiques qui augmentent la vulnérabilité émotionnelle. Ces difficultés de régulation émotionnelle sont flagrantes dans l'incapacité de gestion de la colère, présentée par les BDL.

« L'auto-invalidité consiste en l'adoption par un individu des caractéristiques de l'environnement invalidant. » (Linehan, 2000). L'environnement invalide les émotions négatives, provoquant ainsi une inhibition de ces émotions. L'individu n'acquerra alors, ni la capacité de nommer clairement ses émotions et de les communiquer verbalement, ni celle de déterminer quand avoir confiance en ses réponses émotionnelles. La personne réagira à ses réponses émotionnelles par des sentiments de honte, des auto-critiques ou des auto-punitions, telles que le lui a appris son environnement.

La patiente oscillera entre ces deux pôles, se punissant pour ses réactions émotionnelles négatives. Le suicide et les automutilations peuvent être vus ici comme une forme de punition.

- *Passivité active versus compétence apparente :*

La passivité active consiste en une tendance à affronter les problèmes passivement, avec un sentiment d'impuissance. L'individu va chercher activement l'aide de l'entourage. Ceci va provoquer une dépendance de l'individu à son entourage. Celle-ci peut encore être renforcée par l'incapacité à se protéger des émotions négatives extrêmes, un sentiment d'inefficacité personnelle et de désespoir lié à celui-ci.

La compétence apparente est une compétence que l'environnement ou le thérapeute attribue à tort à l'individu BDL. Ce phénomène s'explique par la variabilité des compétences de l'individu, l'incapacité de l'individu BDL à communiquer clairement sa vulnérabilité, ainsi que l'accès des individus BDL à leurs compétences émotionnelles et comportementales dans deux cas de figure : en présence d'un individu qui les soutient et les protège, ou lorsqu'ils sont dans une relation stable, soutenante et sécurisante. La relation thérapeutique peut s'apparenter à une telle relation, expliquant le malentendu au niveau de la compétence supposée.

- *Crises aiguës versus inhibition du chagrin :*

L'individu BDL est dans un état perpétuel de crise aiguë. Ses comportements, tels que le suicide et les automutilations, sont donc des réponses à cette crise chronique.

La personne va subir des événements stressants, mais ne parvient pas à redescendre le stress à un état de base avant le prochain événement, en raison de ses compétences inadéquates. De plus, l'environnement invalidant renforce l'incapacité à contrôler les événements négatifs et, ainsi, le stress interpersonnel. Ce stress, lié à une faible tolérance de base aux événements stressants et à une incapacité à les éviter, va rendre les événements futurs envahissants et provoquer un sentiment d'être dépassé.

D'un autre côté, les individus BDL ont tendance à éviter ou inhiber l'expérience et l'expression de réactions émotionnelles extrêmes et douloureuses. Linehan (2000) définit l'inhibition du chagrin comme « un modèle de traumatismes et de pertes, répétitifs et significatifs, en conjonction avec une incapacité d'expérimenter pleinement et d'intégrer ou de résoudre personnellement les événements. Les pertes, vécues de façon répétitive et précoce par les individus BDL, peuvent être concrètes, psychologiques ou conceptuelles. Elles vont entraîner deux effets : une sensibilisation aux futures pertes ou une inhibition du deuil. Ces personnes seront donc incapables de tolérer et dépasser une phase de deuil aiguë et auront recours à des réponses d'évitement. Or cette inhibition du chagrin va exacerber l'effet des événements stressants ultérieurs.

Le fonctionnement de base de la DBT est le suivant : le thérapeute crée un contexte de validation et ne blâme pas le patient. Dans ce contexte, il empêche ou annule la survenue des comportements inadéquats, favorise celles des adéquats et imagine comment les comportements adéquats peuvent être suffisamment renforcés pour que le patient les poursuive et cesse les dysfonctionnels. Le thérapeute va donc soutenir le patient dans son ressenti émotionnel, ainsi que dans l'augmentation des relations interpersonnelles et de l'estime de soi. Pour être menée à bien, la thérapie va franchir différentes étapes (Koerner & Linehan, 2000 ; Linehan, 2000 ; Lynch & al., 2007 ; Robins & Chapman, 2004).

1. *Etablir le cadre* : le thérapeute et le patient vont se mettre d'accord sur les objectifs et les procédures générales du traitement. Les objectifs sont définis en cibles comportementales, dont l'importance est clairement établie. Les conduites suicidaires et d'automutilation sont abordées en premier, puis les comportements interférant avec le bon déroulement de la thérapie, les problèmes précarisant le développement d'une qualité de vie et enfin la stabilisation des comportements adéquats. Dès qu'une relation interpersonnelle forte et positive est établie entre le thérapeute et le patient, celui-là va transmettre les règles au patient. Il va notamment lui expliquer que, sans progrès, la thérapie sera arrêtée.

2. *Rester dialectique* : le dilemme repose ici sur la tension entre le changement et l'acceptation. Or le changement ne peut survenir que dans un contexte d'acceptation de ce qui est. Le thérapeute exerce le contrôle de la thérapie pour permettre au patient de devenir libre et de le contrôler. Ensemble, ils vont confronter tous les extrêmes comportementaux et mettre au point des réponses plus équilibrées.
3. *Appliquer les stratégies de validation et résolution de problèmes* : il existe deux types de validations. Premièrement, « le thérapeute met en évidence la sagesse, la justesse ou la valeur des réponses émotionnelles, cognitives et comportementales que donne la personne » (Linehan, 2000). Deuxièmement, il exprime sa conviction de la capacité qu'a le patient de sortir de sa vie « handicapante » et de se construire. Le thérapeute va chercher les forces du patient et les mobiliser.

La résolution de problème repose sur cinq stratégies principales :

- a) analyser le problème comportemental ciblé, impliquant une analyse des événements déclencheurs ou favorisant le comportement inadapté, ainsi que des contingences de renforcement.
  - b) Analyser les solutions et développement de réponses comportementales alternatives, ainsi que d'un plan de traitement orienté vers le changement.
  - c) Informer la patiente sur les solutions proposées.
  - d) Favoriser l'engagement de la patiente et son implication dans les procédures de traitement.
  - e) Appliquer le traitement.
4. *Équilibrer les styles de communication interpersonnelle* : le thérapeute oscille entre deux types de communication : irrévérencieuse et réciproque. La première a pour objectif de déséquilibrer le patient, afin de permettre un rééquilibrage. Le thérapeute ne répondra pas directement au patient, mais tiendra compte d'un contexte différent de celui auquel le patient se réfère. La seconde implique une certaine révélation de soi au patient et est chaleureuse et empathique. Dans ce dernier style communicationnel, le thérapeute répondra directement au patient.
  5. *Combiner les stratégies de consultation de la patiente avec les interventions sur l'environnement* : l'important dans la DBT est d'enseigner au patient la manière de gérer lui-même les situations vécues. Le thérapeute ne doit que le superviser. Il n'interviendra sur les problèmes environnementaux du patient que lorsque le résultat est fondamental ou que le patient n'a clairement pas les compétences nécessaires.
  6. *Traiter le thérapeute* : étant donné la difficulté de la tâche, le thérapeute sera supervisé de façon individuelle et clinique ou participera à un traitement en équipe.

Quatre modalités de traitement sont offertes simultanément :

1. *Psychothérapie individuelle ambulatoire* : lors des séances avec son thérapeute individuel ou principal, le patient doit apprendre à freiner ses comportements inadaptés et à les remplacer par des réponses adaptées. Une attention particulière sera portée à la motivation du patient. Ces séances ont généralement lieu une fois par semaine. Elles peuvent être augmentées à deux fois au début de la thérapie ou durant les crises. Elles durent de 50-60 minutes à 90-110 minutes, suivant les difficultés éprouvées par le patient pour s'ouvrir et se ressaisir émotionnellement.
2. *Entraînement aux compétences* : il s'agit de séances de groupes, à raison d'une fois par semaine 2h-2h30, organisées de façon psychoéducative. Elles permettent aux patients d'acquérir des outils nécessaires pour la mise au point de comportements adaptés. Cet aspect de la DBT permet d'augmenter significativement la mise en place et l'utilisation de comportements adaptés, en comparaison avec d'autres thérapies n'insistant pas sur ce point (Neasciu & al., 2010).
3. *Consultations par téléphone* : cette technique va permettre de modifier des modèles dysfonctionnels, tels qu'une incapacité pour le patient à demander de l'aide ou, au contraire, un abus d'appels à l'aide. Elle apporte également aux patients le soutien nécessaire pour la généralisation des compétences comportementales, acquises lors des séances de DBT, à leur environnement quotidien. Finalement, en cas de conflit ou d'incompréhension avec le thérapeute, la consultation téléphonique est l'opportunité de réparer la relation thérapeutique, sans attendre la séance suivante.
4. *Réunions de supervision de cas pour les thérapeutes* : comme nous l'avons mentionné plus haut, la prise en charge de patients BDL est extrêmement délicate et stressante pour le thérapeute. Pour cette raison, des séances de supervisions individuelles ou en groupe sont inclus dans le programme de la DBT.

Les différentes études citées ci-dessus ont démontré l'efficacité de cette thérapie sur les comorbidités du BDL, tels que la dépression, les comportements autodommageables et les troubles des conduites alimentaires, mais aussi sur les symptômes de ce trouble, permettant une amélioration de la stabilité de l'humeur, une diminution de l'impulsivité et de l'agressivité, ainsi qu'une amélioration des troubles de l'identité, agissant particulièrement sur l'estime de soi et la clarté du concept de soi (Roepke & al., 2010).

Une forme de **DBT plus courte ou intensive** a été développée il y a quelques années pour les patients en crise (McQuillan & al., 2005 ; Perroud & al., 2010). Cette forme de thérapie se base sur la participation du patient à des séances de groupes et individuelles, ainsi qu'un soutien du praticien par des réunions d'équipe. La durée du programme, initialement de trois

semaines, a été prolongée à quatre, à raison de quatre jours par semaine et de deux à quatre heures de thérapie par jour. « Les séances de groupe consistent en l'entraînement des habiletés comportementales, couvrant les quatre modules du DBT : « *mindfulness*, l'efficacité interpersonnelle, la régulation des émotions et la tolérance au stress » (Perroud & al., 2010).

Le but principal ici est d'éviter l'hospitalisation et de travailler de façon intensive sur un ou des buts thérapeutiques, particulièrement sur la réduction des comportements impulsifs et autodommageables (Perroud & al., 2010).

Les études s'intéressant à cette thérapie (McQuillan & al., 2005 ; Perroud & al., 2010) démontrent une bonne efficacité du traitement au niveau de l'amélioration du désespoir et de la dépression, ainsi qu'une atteinte des buts de la thérapie, avec un faible taux d'hospitalisations (6%) et un fort taux d'achèvement de la thérapie (82%). Il semble de plus que la prolongation de la durée du traitement (une semaine) participe à l'amélioration de son efficacité (Perroud & al., 2010).

### 1.3.2. Traitements médicamenteux

Le traitement du BDL par médicament est encore mal connu et souvent mal géré par les thérapeutes et médecins suivant ces patients. Plusieurs raisons sont à l'origine de cette lacune. D'une part, il n'existe pas un médicament permettant de traiter l'ensemble du trouble. De plus, étant donné la variété et le nombre de comorbidités à traiter dans le BDL, il est difficile de combiner les médicaments nécessaires au traitement des différents symptômes, en minimisant le plus possible les effets secondaires et en maximisant le bienfait escompté. Un problème supplémentaire, selon Dahl (2008), est que les BDL font preuve de peu de compliance au traitement, impliquant un manque d'intérêt et d'investissement des sociétés pharmaceutiques qui ne considèrent pas la recherche sur les traitements envisageables comme prioritaire. Ainsi peu d'études ont, jusqu'à aujourd'hui, investigué cet aspect du traitement de la maladie. Bien qu'une confirmation par d'autres études soit indispensable, quelques pistes de traitement peuvent déjà être esquissées.

Le traitement va impliquer la conjonction de plusieurs médicaments qui auront pour but premier de traiter les comorbidités présentés par le patient, mais pourront également avoir un effet positif sur le trouble principal :

- *Les antidépresseurs et les stabilisateurs d'humeur* permettent, en plus du traitement des comorbidités dépressives, de réduire l'instabilité affective, la colère, l'impulsivité et les idéations suicidaires (Dahl, 2008 ; Ingenhoven & al., 2008 ; Perroud & al., 2009).

- *Les antipsychotiques* ont un effet sur l'impulsivité et l'agressivité, les relations interpersonnelles et le fonctionnement global, dont cognitivo-perceptuel (Dahl, 2008 ; Ingenhoven & al., 2008 ; Shafti & Shahveisi, 2010).
- *Les antagonistes des opioïdes à longue durée d'action* permettraient une diminution des comportements d'automutilation (Stanley et al., 2009).

Ainsi il semble actuellement évident qu'une combinaison d'antidépresseurs, de stabilisateurs et d'antipsychotiques soit indispensable, des recherches précises devant encore confirmer ou infirmer l'effet ou le non-effet de certains médicaments sur le trouble d'intérêt, ainsi que l'efficacité obtenue qui semble varier à l'intérieur d'une même catégorie, suivant le médicament utilisé.

#### **1.4. Controverse sur l'entité du trouble BDL**

Même si actuellement le trouble BDL est reconnu et inscrit dans les systèmes de classification, la variété des symptômes présentés, le grand nombre de comorbidités de l'Axe I du DSM-IV, ainsi que la pluralité et le manque de fiabilité des systèmes de mesures actuelles par interviews ou questionnaires (Tyrer & al., 2007, in Dahl, 2008) maintiennent le débat sur son entité diagnostique ouvert.

Le diagnostic de BDL est ainsi compliqué par les comorbidités existantes, qui peuvent parfois même occulter la présence du trouble principal. Il paraît donc indispensable de prendre toutes les précautions possibles lors de la pose du diagnostic (Oguntoye & Bursztajn, 2009), notamment en s'assurant de la validité des critères nosologiques, de la fiabilité des mesures utilisées et de l'obtention de plusieurs sources d'information sur les symptômes présentés. Selon Warren et al. (2009, in Oguntoye & Bursztajn, 2009), l'ICD-10 peut être un bon complément, et parfois même une bonne alternative, au DSM-IV.

## **2. FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX**

Les causes d'une telle maladie ne sont pas simples à déterminer et consistent en l'interaction de différents facteurs génétiques et environnementaux.

S'il paraît depuis longtemps évident que l'environnement a une influence sur l'individu, au niveau de son développement, de la construction de sa personnalité et de son bien-être, on peut aisément postuler qu'un environnement défailant peut contribuer au développement de concepts erronés et de pathologies importantes. En effet, un environnement familial instable dans l'enfance, des difficultés relationnelles et des maltraitances ou/et négligences peuvent être cités comme autant de facteurs de risque pour le développement de certaines pathologies, telles que le BDL (Ball & al., 2009). 75% à 93% des BDL révèlent avoir subi au moins une forme de mauvais traitement durant leur enfance (Ball & al., 2009). Au niveau des maltraitances et négligences, nous nous intéresserons particulièrement aux abus sexuels subis dans l'enfance, souvent rapportés par les patients BDL. Plus de patients BDL rapportent de tels abus que des personnes dépressives ou saines (29% à 70% vs 19% à 26% ; Ball & al., 2009 ; Golier & al., 2003 ; Horesh & al., 2008). Etant donné le lien établi entre les maltraitances et les tentatives de suicides (Horesh & al., 2008), ils peuvent contribuer à la compréhension et l'explication de l'apparition très précoce (12% entre 6 et 12 ans, selon Oumaya & al., 2008) des comportements autodommageables, caractéristiques du BDL.

### **2.1. Les mauvais traitements dans l'enfance : la maltraitance et la négligence**

Il est important ici de différencier la maltraitance de la négligence. La première implique des faits de violences physiques, psychiques ou sexuelles contre lesquelles l'enfant n'a pas de défense. La seconde implique une absence de soins ou une absence de réponse aux besoins fondamentaux de l'enfant. Toutes les deux peuvent être à l'origine de traumatismes importants et impliquer de graves séquelles tant au niveau du développement physique, psychique et émotionnel qu'au niveau du bien-être de l'enfant et, plus tard, de l'adulte.

Quatre types de mauvais traitements peuvent être distingués (Igarashi & al., 2010) :

- **La négligence physique et/ou psychologique** : implique le manque de soins physiques (hygiène, alimentation) et/ou le manque de protection et surveillance, accordés par les parents ou l'adulte responsable à un enfant.

- La **maltraitance ou violence physique** : concerne tous les comportements violents de parents ou d'un adulte responsable à l'égard d'un enfant, tels que les coups ou les brûlures.
- La **maltraitance ou violence psychique** : comprend tous les actes d'humiliation, de dénigrement, de brimade, de refus d'affection, de rejet, de cruauté morale ou d'exigences non-adaptées à l'âge et au niveau développemental de l'enfant, imposés par les parents ou l'adulte responsable.
- La **maltraitance ou l'abus sexuel** : peut être de différentes intensités et gravités. Il peut s'agir de discours inadapté à l'âge de l'enfant ou sous-entendant un désir sexuel pour celui-ci, d'attouchements, de contraintes physiques ou psychologiques pour forcer l'enfant à certains actes à caractère sexuel, ou de pénétrations vaginales ou anales, perpétrés par un adulte ou parent sur l'enfant. Elles s'accompagnent très souvent de violences psychiques, telles que des menaces si l'enfant révèle l'abus à quelqu'un. Ces abus sont parfois considérés comme une sous-catégorie des maltraitances physiques. Etant donné sa gravité au niveau du développement et du bien-être physiques, psychologiques et affectifs, ainsi que le grand nombre de patients *Borderline* rapportant avoir été des victimes de tels comportements dans leur enfance, il nous paraît indispensable d'étudier cet aspect plus en détail ci-dessous. En effet, il semble essentiel à la compréhension de ce trouble et de sa chronicité.

Il est désormais clairement établi qu'un passé traumatique durant l'enfance représente un risque pour le développement de troubles psychiatriques, tels que la dépression, le risque suicidaire ou les troubles de la personnalité (Igarashi & al., 2010 ; Tyrka & al., 2007). Bien que la plupart des études ait jusqu'ici considéré que les deux mauvais traitements les plus à risque pour le développement du BDL soient les maltraitances physiques et sexuelles, il semble que la négligence et la maltraitance émotionnelle ou psychique représentent aussi des risques élevés (Igarashi & al., 2010). Cependant il est très difficile de se déterminer sur ce sujet, étant donné qu'un individu a été ou est souvent victime de différents types de maltraitances simultanément, provoquant une addition de leurs effets et ainsi une quasi impossibilité de déterminer l'effet propre à chaque maltraitance (Tyrka & al., 2007).

Un certain nombre de médiateurs entre des traumatismes infantiles, la dépression chez l'adulte et le BDL a été mis en évidence : des stratégies d'adaptation pathogènes, des distorsions cognitives, une estime de soi basse, une propension à la honte, un sentiment de rejet interpersonnel, des styles d'attachements aux adultes inadaptés et pathologiques, un environnement familial pauvre, ainsi que des mécanismes de défense immatures (Igarashi & al., 2010). Cependant il n'est pas encore clairement défini actuellement quels médiateurs

cités ici seraient impliqués dans le développement de BDL suite à une enfance traumatique, ni si d'autres médiateurs encore indéfinis pourraient avoir un rôle.

### 2.1.1. Les abus sexuels dans l'enfance

Les personnes victimes d'abus sexuels sont beaucoup plus à risque de développer une pathologie psychiatrique grave. Ainsi si l'on estime entre 0% et 16 % le nombre d'hommes victimes d'abus sexuels et entre 3% et 27% le nombre de femmes qui en sont victimes, on peut évaluer que 78% de ces femmes et 82% de ces hommes développeront une pathologie (Molnar & al., 2001). De plus, les individus de type caucasiens semblent plus victimes d'abus sexuels ou ont plus tendance à les rapporter que les individus hispaniques ou africains (Benitez & al., 2010).

Si le taux de femmes victimes de ce type de sévices est plus élevé que le taux d'hommes, il semble que ces derniers présentent plus fréquemment des conséquences importantes et d'une plus grande violence, telles que des idéations suicidaires et des tentamen plus fréquents, liés à un désespoir plus élevé. Ils sont également plus enclins à être diagnostiqués pour un Syndrome de stress post-traumatique (SSPT) ou un BDL (Spokas & al., 2009). Cette différence pourrait s'expliquer par le fait que les hommes victimes d'abus rapportent plus de violence physique que les femmes, impliquant probablement un traumatisme plus important. Ainsi plus l'abus est grave, plus les symptômes de la maladie seront sévères, particulièrement concernant les comportements d'automutilation et suicidaires (Ball & al., 2009 ; Spokas & al., 2009).

Plusieurs médiateurs peuvent être impliqués dans le développement d'une pathologie suite à un abus sexuel, tels que la culpabilité, la honte, une définiton, une intégration et/ou une régulation dysfonctionnelles du soi, ainsi que des difficultés à se fier aux autres. Le médiateur le plus représentatif de ce risque est le désespoir présenté par les abusés (Molnar & al., 2001 ; Spokas & al., 2009). Leur influence semble particulièrement forte si l'abus a lieu entre l'enfance et le milieu de l'adolescence, provoquant souvent des comportements de déni ou de dissociation importants, qui permettent une adaptation à la situation de l'abus. Cependant, ils sont extrêmement menaçants à long terme pour le bien-être psychique et physique de l'enfant ou de l'adolescent (Molnar & al., 2001).

Néanmoins, certains facteurs peuvent avoir un rôle protecteur. Ainsi le soutien social ou les ressources dont dispose l'enfant, ainsi que certaines capacités d'adaptation ou une certaine estime de soi semblent avoir un impact plus important sur la santé et le bien-être de l'enfant après l'abus que tous les facteurs de risque. Cependant, le soutien familial dont dispose la

personne semble extrêmement réduit dans les cas d'abus intrafamilial (Elkit, 2009) qui représentent en moyenne 2% des cas déclarés.

L'abus sexuel est rarement sans séquelle pathologique. Hormis les troubles de l'humeur, tel que la dépression majeure, ou les troubles de la personnalité, trois conséquences sont particulièrement présentes parmi cette population : les abus de substance, le SSPT et des problèmes au niveau de l'attachement.

63% à 90% des abusés (Pierrehumbert & al., 2009 ; Elkit, 2009) rencontrent des styles d'attachement incertains et pathologiques. Ceux-ci sont fréquemment compliqués par la présence d'un SSPT ou d'un abus de substance.

Chez 50% à 89% des abusés (Elkit, 2009), voire même au-delà suivant l'ethnicité (Benitez & al., 2010), on diagnostique un SSPT. Ce taux est évalué entre 26% et 57% chez les personnes BDL, impliquant un chevauchement des symptômes BDL et SSPT. Ce recoupement de symptômes a influencé l'hypothèse d'un BDL comme trouble d'origine traumatique ou comme variante du SSPT, découlant de la petite enfance et appelé SSPT complexe (Golier & al., 2003 ; McLean & Gallop, 2003). Le diagnostic de ce trouble comprendrait des symptômes situationnels, liés à l'axe I et des symptômes considérés comme trait, inhérents à l'axe II. Cependant, il est actuellement démontré que le BDL double le risque de développer un SSPT. De plus, plus l'abus est répété et plus le risque de développer ce trouble anxieux est élevé. Ce haut taux de SSPT démontre clairement la nature extrêmement stressante et traumatisante de l'abus. Cette nature semble liée à des dysrégulations endocrines persistantes, hormone directement impliqué dans la régulation du stress, ainsi que des réactions altérées au stress, même de faible intensité (Pierrehumbert & al., 2009).

Etant donné ce lien entre le SSPT et l'abus, ainsi que le nombre élevé de SSPT parmi les personnes présentant des abus de substance (Kingston & Raghavan, 2009), une triangulation entre abus de substance précoce, SSPT et abus sexuel peut être postulée. Kingston & Raghavan (2009) formulent 3 hypothèses explicatives dans ce sens :

1. L'abus de substance serait une sorte d'automédication, permettant l'adaptation au SSPT et à l'abus sexuel.
2. L'abus de substance augmenterait le risque de victimisation ou l'expérience d'un évènement traumatisant, pouvant mener au développement d'un SSPT. En effet, l'abus de substance précoce expose le jeune à devoir affronter des situations risquées, à un âge où il n'a que de faibles capacités décisionnelles et évaluatives du risque encouru, ainsi que des moyens de défense limités.
3. Ils pourraient être expliqués par un environnement familial dysfonctionnel.

Si l'étude de Kingston & Raghavan (2009) conclut à la validation de la seconde hypothèse, il est difficile d'affirmer que cette hypothèse est la seule valable dans le cas de patients BDL. En effet, la présence du trouble et d'abus sexuel semble déjà antérieure à la consommation de drogues. Ainsi nous pouvons supposer que la première hypothèse serait également indiquée dans notre cas.

## **2.2. Les antécédents familiaux psychiatriques**

Depuis de nombreuses années, les cliniciens et les chercheurs dans le domaine psychiatrique supposent une influence du milieu familial sur le développement de pathologies. S'il paraît possible qu'une certaine forme d'hérédité génétique soit présente, les relations au sein de la famille et les antécédents psychiatriques semblent être d'importance égale ou, même, supérieure aux gènes. En effet, le fonctionnement de la famille proche et étendue est d'hors et déjà connu comme contribuant au développement normal de l'enfant et ainsi comme facteur de risque pour le développement de pathologies lors de dysfonctionnement. La question étant de déterminer l'influence exacte de ces phénomènes sur les phénotypes transmis.

Bien qu'encore peu étudié et nécessitant des investigations supplémentaires, notamment dans le cas de BDL, certaines hypothèses semblent déjà confirmées. En effet, Zanarini et al. (2009) rapportent qu'un certain nombre de troubles, parmi lesquels on peut distinguer des troubles de l'humeur, des abus ou des dépendances à diverses substances, des troubles anxieux et des troubles de la personnalité, semblent particulièrement présents dans la généalogie de patients BDL et avoir une influence sur le développement du trouble. Ils soulignent également le risque représenté par des dysfonctionnements familiaux dans le domaine affectif et au niveau de l'impulsivité. Lors des entretiens menés pour réaliser la recherche présentée plus loin, nous avons également pu constater ces phénomènes, qu'il s'agisse des troubles psychiatriques et/ou du dysfonctionnement familial. Cependant aux dysfonctionnements relevés par Zanarini et al. (2009), nous pouvons également ajouter de fréquents mauvais traitements intrafamiliaux à tous les niveaux générationnels, soit des violences physiques, soit des abus sexuels.

Ces comportements dysfonctionnels, acquis lors de l'enfance, seront reproduits par apprentissage de génération en génération. Mais ils auront également une influence sur des vulnérabilités pré-existantes au niveau du génome de l'individu. En effet, selon McGirr et al. (2009), les traits inhérents aux troubles, notamment à ceux du BDL, tels que l'impulsivité – agressivité, seraient des phénotypes transmis par les parents. Chacun de ces phénotypes

représentent une vulnérabilité et donc un risque de développer le trouble, ainsi que des comportements suicidaires.

Si ces résultats semblent concordants avec les hypothèses émises dans la communauté scientifique, il n'en demeure pas moins qu'ils nécessitent des confirmations par d'avantage de recherches.

### **2.3. L'environnement familial instable durant l'enfance et à l'âge adulte**

Comme nous l'avons mentionné ci-dessus, les patients BDL rapportent souvent un environnement instable durant leur enfance. Ruptures parentales fréquentes et répétées, maltraitements sexuelles, physiques et/ou psychologiques présentes souvent dans le couple, mais également envers les enfants, conséquences de pathologies psychiatriques présentées par les parents ne sont que quelques exemples des situations anormales et dysfonctionnelles dans lesquelles les personnes BDL ont grandi.

Ces personnes présentent très rapidement des problèmes au niveau des relations interpersonnelles, ayant notamment des difficultés ou même une incapacité à mener une relation amoureuse saine et durable (Bouchard & Sabourin, 2009). De plus, on dénote une tendance importante, particulièrement chez les victimes d'abus sexuels, à être mauvais juges dans le choix des partenaires et, ainsi, à s'exposer à des relations dangereuses et malsaines (45.5% d'abus sexuels ou physiques au sein des BDL vs. 16.1% au sein des autres troubles de la personnalité ; Bouchard & Sabourin, 2009), augmentant d'autant plus le risque de développer des séquelles, telles qu'un SSPT (Golier & al., 2003).

Les relations de couple, dans lesquelles sont impliqués des personnes BDL, présentent souvent des problèmes liés à différents domaines.

#### **2.3.1. L'agressivité et l'impulsivité**

Ces deux caractéristiques influencent le choix d'un partenaire, présentant des traits de personnalité similaires (Bouchard & Sabourin, 2009 ; Fossati & al., 2005). Elles déterminent le type d'attachement présenté à l'âge adulte, qui, à son tour, prédit les caractéristiques BDL (Fossati & al., 2005). Ce facteur a une influence considérable sur l'avenir du couple, puisque les couples présentant ce trait détiennent le plus haut taux de séparation/divorce (75% chez les hommes agressifs ; Holzworth-Munroe & al., 2003, in Bouchard & Sabourin, 2009).

### 2.3.2. L'humeur négative

En raison du dysfonctionnement du cortex préfrontal latéral (Soloff & al., 2005), les patients BDL présentent une vulnérabilité au niveau du développement et de la régulation de l'humeur, ainsi que des difficultés comportementales après des événements interpersonnels stressants, tels que des disputes dans le couple. Cette vulnérabilité est d'importance égale ou, même, supérieure, si des phénomènes de rumination sont présents. En effet, ceux-ci régulent les réponses inadaptées d'internalisation (Hooker & al., 2010).

### 2.3.3. L'insatisfaction et le stress liés à la relation de couple

D'une façon générale, la satisfaction liée au couple est rapportée comme faible et le stress élevé au sein du couple, lorsque l'un des partenaires présente un BDL (49% chez les femmes BDL et 40% chez leur compagnon vs. 20% à 30% dans la population générale ; Bouchard & Sabourin, 2009). Cette insatisfaction, notamment liée aux caractéristiques BDL, peut durer, voire même augmenter avec le temps. Elle sera plus longue si les deux partenaires présentent des patterns d'attachement non-sécurisant.

### 2.3.4. Les problèmes au niveau de la sexualité

De fréquents et variés problèmes d'ordre sexuel sont relevés parmi la population BDL, particulièrement chez les femmes (65.2% vs. 45.9% chez les hommes ; Bouchard & Sabourin, 2009). Ces difficultés se distinguent en trois patterns :

- Evitement du sexe par peur de symptômes après une expérience négative (abus)
- Symptômes vécus lors de relations sexuels consensuels
- Difficultés sexuelles générales.

De nombreux facteurs influencent ces symptômes, parmi lesquels nous pouvons nommer une peur du rejet, se sentir presser par le partenaire, une haute impulsivité sexuelle ou une satisfaction réduite. Ces facteurs semblent nettement plus présents parmi la population féminine BDL que la générale (Bouchard & Sabourin, 2009).

### **3. VULNÉRABILITÉ ET VARIABILITÉ GÉNÉTIQUE DANS BDL**

La vulnérabilité génétique à certains troubles psychiatriques, ne peut actuellement plus être mise en doute. Ces facteurs génétiques sont indispensables dans le déclenchement des maladies, cependant ils ne sont en aucun cas suffisants. En effet, ces troubles sont souvent multifactoriels, c'est-à-dire qu'ils vont résulter de variations dans quelques gènes, dont l'expression sera conditionnelle à une exposition à un environnement risqué ou traumatique (Caspi & al., 2003)

Etant donné son importance dans le déclenchement d'une maladie, cette fragilité génétique est aujourd'hui recherchée dans de plus en plus de pathologies. Ces découvertes ont de nombreuses implications au niveau de la compréhension de la maladie, de son développement, de son maintien et, par là-même, de son traitement.

Ainsi des recherches approfondies en biologie moléculaire sur certaines pathologies, telles que la dépression, la schizophrénie ou la suicidalité, ont permis d'isoler plusieurs gènes candidats. Si les recherches sur le BDL sont moins avancées que dans les troubles cités ci-dessus, certaines hypothèses peuvent néanmoins être émises.

Le trouble BDL semble être un bon candidat pour une recherche d'influences génétiques. En effet, sa prévalence est plus élevée dans la famille biologique de patients que lors d'adoption. Une étude de jumeau soutient également cette hypothèse avec un score d'héritabilité entre 0.65 et 0.76 (Perez-Rodriguez & al., 2010). Finalement certains traits de personnalité, tels que l'agressivité-impulsivité, faisant partie des caractéristiques principales du trouble, sont démontrés comme héréditaires.

Etant donné l'implication du système sérotoninergique dans la vulnérabilité aux conduites suicidaires, à un mauvais contrôle de l'impulsivité, de la colère et à la dépression, facteurs clés dans le trouble BDL, les recherches en génétique se sont, avant tout, focalisées sur des gènes impliqués, soit directement, soit indirectement, dans ce système : tryptophane hydroxylase (TPH), le transporteur de la sérotonine (5-HTT), le gène monoamine oxydase A (MAO-A), le gène du récepteur à la sérotonine 2C (5-HT2C), ainsi que du BDNF.

#### **3.1. Tryptophane hydroxylase**

Le tryptophane hydroxylase (TPH) est une enzyme contribuant à la production et la régulation de la sérotonine. Elle est codée par deux gènes.

Le gène tryptophane hydroxylase I (TPH1) est situé sur le bras court du chromosome 11 (Courtet & al., 2005) et est précisément impliqué dans la limitation du taux de sérotonine au niveau métabolique, ainsi que dans la catalysation de la conversion du tryptophane en 5-hydroxytryptophane. Au niveau cérébral, il est surtout exprimé vers la fin de la période prénatale, impliquant donc une influence dans l'effet de la sérotonine sur le nombre et la croissance des neurones. Cette expression cérébrale est d'autant plus importante qu'elle est constatable dans plusieurs régions de grande importance fonctionnelle, notamment dans le développement de BDL et de conduites suicidaires violentes, telles que le cortex frontal, le thalamus, l'hippocampe, l'hypothalamus et l'amygdale (Maurex & al., 2009). Ce développement pourrait être le mécanisme par lequel TPH1 influence le fonctionnement sérotoninergique et donc les comportements et psychopathologies chez l'adulte. D'un point de vue épidémiologique, TPH1 a déjà été relié à plusieurs troubles, dont les troubles de l'humeur, notamment la dépression bipolaire, et aux comportements suicidaires (Courtet & al., 2005 ; Maurex & al., 2009 ; Wilson & al., 2009). Il a une association clairement établie avec le trouble BDL, chez les porteurs d'au moins un allèle A (Wilson & al., 2009). Cette association est soulignée par le lien établie entre TPH1 et les traits d'agressivité, de colère, d'impulsivité, et par là-même, les processus décisionnels (Maurex & al., 2009).

Le gène tryptophane hydroxylase II (TPH2) est situé sur le chromosome 12. Il est responsable du codage de la première enzyme de synthèse de sérotonine dans le cerveau. Ainsi, même si ses interactions exactes avec BDL ont été moins étudiées jusqu'à récemment et sont donc moins connues que celles de TPH1, il semble un candidat intéressant pour comprendre le développement de BDL. En effet, une synthèse dysfonctionnelle de la sérotonine a été mise en évidence dans ce trouble (Perez-Rodriguez & al., 2010). De plus, il a déjà été associé à d'autres troubles, parmi lesquels des comorbidités bien connus de BDL, soit des troubles obsessionnels compulsifs, des troubles de l'attention avec hyperactivité, des dépressions majeures ou des suicides. Un haplotype bien défini a été mis en évidence au niveau du trouble BDL, impliquant notamment une agressivité élevée et une plus grande instabilité émotionnelle. Ces traits seront d'autant plus augmentés si le patient a subi un traumatisme.

### **3.2. Autres gènes de la voie sérotonergique**

Les taux de sérotonine sont régulés par les produits de gènes, dont le transporteur de la sérotonine (5-HTT), la monoamine oxydase A (MAO-A) et le gène 5-HT2C. Chacun de ces gènes tient un rôle différent au niveau de la sérotonine et représente donc divers risques pathologiques.

### 3.2.1. 5-HTT

Le 5-HTT, situé sur le chromosome 17, codé par le gène SLC6A4 (Molteni & al., 2010), joue un rôle prépondérant dans la régulation de la concentration synaptique en sérotonine (Courtet & al., 2005 ; Vincze & al., 2008). Un polymorphisme dans la région promotrice (5-HTTLPR) montre un allèle S lié à une plus faible expression du gène et une diminution de la recapture de la sérotonine (Courtet & al., 2005 ; Ruhé & al., 2009). Cet allèle aurait notamment un rôle dans les comportements suicidaires répétés et violents, ayant un effet sur la régulation émotionnelle, provoquant ainsi instabilité, impulsivité et agressivité. 5-HTTLPR serait de plus lié à un risque de dépression, dû à une diminution du volume hippocampique et caudé, ainsi que, directement influencé par cette diminution, des facteurs de risque liés aux effets du stress. Cet effet serait encore renforcé si ce polymorphisme est couplé à un autre polymorphisme du récepteur 5-HT1a, impliquant une hyperactivation de l'amygdale (Frodl & al., 2008).

Bien qu'un lien entre les événements de vie traumatiques et le développement de BDL soit connu, les connaissances sur la nature de cette relation restent sommaires, supposant notamment une interaction entre les mesures des traumatismes et l'impulsivité dans BDL (Wagner & al., 2009). L'influence de ces expériences semble particulièrement marquée chez les porteurs de l'allèle S de 5-HTTLPR.

### 3.2.2. MAO-A

Le gène MAO-A, situé sur le bras court du chromosome X, est responsable de la dégradation de la sérotonine. Il serait impliqué dans les comportements impulsifs et agressifs, ainsi que les actes anti-sociaux, ayant ainsi une influence indirecte sur le risque suicidaire (Courtet & al., 2005).

### 3.2.3. 5-HT2c

Le gène 5-HT2c, situé sur le chromosome X, semble impliqué, conjointement avec le TPH2 et de façon plus déterminante que le 5-HTT et la MAO-A, dans le BDL. Cette implication paraît d'autant plus légitime que ce récepteur est impliqué dans une large variété de processus comportementaux et physiologiques, dont l'agressivité (Ni & al., 2009).

### **3.3. Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF)**

Le BDNF est une neurotrophine impliquée dans le développement cérébral. Il joue un rôle important en modulant des voies de signalisation qui affectent aussi bien les fonctions synaptiques locales que les transcriptions génétiques à long terme. Ainsi il participe à la survie neuronale aussi bien périphérique que centrale, jouant un rôle dans la transmission synaptique excitatrice, notamment au niveau de la plasticité synaptique et du processus de potentialisation à long terme, ainsi que dans les processus de mémorisation et de stockage, situés dans l'hippocampe (Egan & al., 2003 ; Licinio & al., 2009 ; Lubin & al., 2008 ; Pezawas & al., 2004 ; Yossifoff & al., 2008). Malgré ses rôles importants au niveau du développement et de la plasticité neuronale, ainsi que dans plusieurs pathologies ou traits de personnalité, caractéristiques du BDL (dépression, impulsivité – agressivité, comportement suicidaire), les polymorphismes de BDNF et leurs influences dans cette maladie ont été encore très peu étudiés. Seuls Tadic et al. (2009) tendent à montrer un lien entre les deux.

Cette influence de BDNF au niveau hippocampique, dans le sens d'une réduction de BDNF à cet endroit, pourrait contribuer au développement d'une dépression, par un processus informationnel anormal. Cette hypothèse, si elle est vérifiée, aurait des implications importantes au niveau du traitement par antidépresseurs (Duman & Monteggia, 2006)

Parmi les polymorphismes de BDNF, le Val<sup>66</sup>Met ou rs6265, polymorphisme fonctionnel, a été plus particulièrement étudié dans son lien avec la dépression majeure ou bipolaire, ainsi que dans la schizophrénie, particulièrement en cas d'épistasie avec 5-HTTLPR (Chepenik & al., 2009 ; Jiang & al., 2005 ; Licinio & al., 2009). En effet, lors de couplage de Val<sup>66</sup>Met et 5-HTTLPR, Pezawas et al. (2008) constatent un développement et une intégration anormaux du système neuronal lié à l'humeur, notamment aux émotions négatives et à la dépression. Si l'allèle Met semble jouer un rôle protecteur, le Val provoque une diminution du volume hippocampique, constatée et impliquée dans les troubles de l'humeur, ainsi que les autres troubles cités ci-dessus (Chepenik & al., 2009 ; Jiang & al., 2005 ; Molteni & al., 2010 ; Pezawas & al., 2008).

Ce polymorphisme, dans sa version Val<sup>66</sup>Val, participerait également à l'influence de certains traits de personnalité, tels que l'agressivité – impulsivité. En effet, les porteurs du génotype Val<sup>66</sup>Val semblent particulièrement à risque de présenter des comportements de haute intensité agressive envers eux-mêmes ou envers d'autres, d'autant plus s'ils ont subi des traumatismes importants, tels que des abus sexuels dans l'enfance (Wagner & al., 2009). Or, comme nous l'avons déjà précisé plus haut, le trait agressivité – impulsivité est, en partie, responsable de la violence des tentatives de suicide. Cette interaction a également été démontrée dans une étude de Perroud et al. (2008), qui montraient une influence du

génotype Val<sup>66</sup>Val sur la violence des comportements suicidaires chez les personnes victimes d'abus sexuels dans l'enfance.

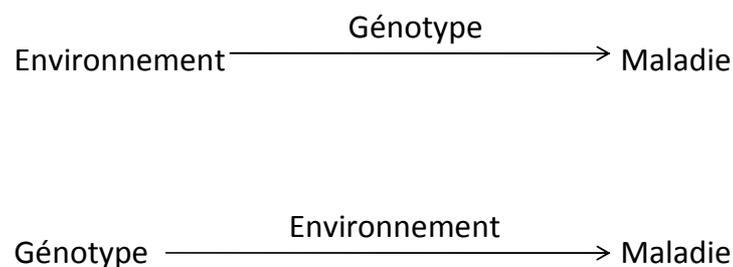
Cook et al. (2009) mettent en évidence un effet des abus sexuels subis dans l'enfance sur la connectivité neuronale à long terme. Sachant que cette connectivité est notamment dépendante, dans sa formation, de BDNF et le rôle de celui-ci dans la plasticité cérébrale, nous pouvons supposer une interaction entre l'abus et BDNF sur la plasticité.

Comme évoqué de façon implicite ci-dessus, nous savons à l'heure actuelle que BDNF et 5-HTTR sont intimement liés dans leurs fonctionnements et leurs transcriptions. Cependant, les résultats actuels sont contradictoires. Si certaines études démontrent une altération du fonctionnement sérotoninergique suite à une anomalie au niveau de BDNF, d'autres postulent que des déficits dans les fonctions de la sérotonine provoquent des dysfonctionnements au niveau de la régulation de l'expression de BDNF (Molteni & al., 2010). D'autres études semblent indispensables afin d'établir l'influence réelle, réciproque ou non.

### 3.4. L'interaction gène – environnement

Comme nous l'avons déjà souligné plus haut, les gènes et les facteurs environnementaux sont fortement liés dans le déclenchement et le maintien des maladies psychiatrique. Cette interaction gène – environnement peut aller dans deux sens (cf. figure 1, p. 34) :

- L'environnement influence le génotype qui va provoquer et maintenir la maladie. L'interaction sera ici visible au niveau épigénétique. L'environnement va provoquer des changements au niveau de la méthylation des gènes et ainsi les inhiber partiellement ou totalement. Ce processus est détaillé dans le chapitre suivant.
- Le génotype influe sur l'environnement et les choix de vie de l'individu, ce qui va provoquer et maintenir la maladie. L'influence dépend ici des polymorphismes présentés par les individus.



**Figure 1.** Représentation des deux types d'influence possibles pour le développement d'une maladie, dans une interaction gènes – environnement.

Ces interactions sont de plus en plus souvent étudiées et prennent de l'importance dans la recherche sur les troubles psychiatriques, étant donné leur aspect multifactoriel, incluant des influences génétiques et d'autres environnementales.

#### 4. MÉTHYLATION ET ÉPIGÉNÉTIQUE DANS LE BDL

Bien qu'encore relativement peu étudiée et donc peu connue, l'épigénétique est de plus en plus considérée comme importante dans le développement de troubles psychiatriques.

##### 4.1. Définitions : méthylation et épigénétique

###### 4.1.1. Epigénétique

L'épigénétique est actuellement définie comme « toute information héritable durant la division cellulaire autre que la séquence ADN elle-même » (Feinberg, 2007). On distingue actuellement deux systèmes classiques d'épigénétique (Bird, 2007) :

- **Polycomb et Trithorax** : étudiés chez la drosophile, ils servent à maintenir les états de transcription de gènes importants pour le développement, actifs ou inhibés. Sans ces systèmes, les informations génétiques sont pertinentes au départ, mais ne sont pas maintenues correctement.
- La **méthylation de l'ADN**, décrite ci-dessous.

Hormis les changements qui peuvent intervenir lors de la division cellulaire, il semble que la qualité des soins apportés par la mère dès le début de la vie puisse avoir une influence sur la chimie de l'ADN et ainsi avoir des répercussions à long terme sur la vie de l'individu.

Les maladies dites épigénétiques incluent tous les changements dans la densité locale ou globale de la méthylation ADN et les modifications incorrectes des histones. Or ces modifications semblent pouvoir intervenir d'une façon héréditaire (cf. méthylation des histones), mais également par l'influence de l'environnement. Ainsi une vulnérabilité à la dépression, par exemple, peut être transmise par les parents, mais également par une influence de traumatismes dans l'enfance sur le développement des systèmes de régulation au stress. Le changement ainsi provoqué demeure stable, particulièrement dans le cas de la méthylation, ce qui implique un effet tout au long de la vie du patient (McGowan & al., 2009).

###### 4.1.2. Méthylation

La méthylation est un processus qui peut se dérouler au niveau de deux parties de la chromatine. Premièrement, elle peut avoir lieu au niveau des îlots CpG, situés « à proximité ou dans 40% des promoteurs des gènes des mammifères » (Goldberg & al., 2007, in Lubin

& al., 2008). Ces îlots sont formés d'une séquence CG, couplée avec la même séquence sur le brin d'ADN opposé. La méthylation consiste en la transformation d'un cytosine en un 5-méthylcytosine. La séquence CG devient transitoirement hémiméthylée, soit méthylée sur un seul brin, après la réplication d'ADN. Ces patterns de méthylation sont copiés entre les générations de cellules, par « DNA methyltransferase » qui complète l'hémiméthylation (Bird, 2007) ou régule les méthylation *de novo* (Lubin & al., 2008). Deuxièmement, elle peut se produire dans les histones. Dans ce cas, il s'agit de la fixation de deux ou trois groupes méthyle sur deux acides aminés, les lysines ou les arginines. Cette forme peut faciliter une méthylation au niveau de l'ADN et ainsi augmenter la répression du gène.

Dans les deux cas, elle a pour effet d'inhiber la transcription du gène qui suit. Etant donné son rôle inhibiteur, elle est importante lors de la différenciation, afin de stopper la transcription de gènes pluripotents à certains moments, ce qui permet un développement normal de l'embryon.

Ainsi la méthylation est un mécanisme épigénétique complexe qui peut être modifié par des facteurs environnementaux, tels que les traumatismes dans l'enfance ou certaines vulnérabilités pathologiques héréditaires. Ces évènements critiques tendent à augmenter la méthylation et ainsi l'inhibition complète ou partielle de l'expression des gènes. Or, elle ne peut être annihilée que sous des circonstances exceptionnelles (Reik, 2007). Elle présente donc des effets à long terme, y compris dans des neurones matures. Par ces modifications de longue durée et son pouvoir régulateur de l'expression génétique, elle est notamment impliquée dans la régulation de comportements humains complexes, incluant les troubles mentaux (Keller & al., 2010).

#### **4.2. Epigénétique, méthylation et BDNF**

La méthylation de BDNF est encore peu étudiée, particulièrement dans le cadre du BDL. La majorité des analyses et des résultats observés jusqu'ici porte sur des modèles animaux, particulièrement chez le rat et la souris. Cependant, leurs résultats montrent un lien avec certains symptômes et comorbidités clairement impliqués dans le trouble BDL, d'où leur intérêt dans l'analyse et la compréhension de ce trouble.

Ainsi, certaines pathologies, telles que la dépression ou le suicide, sont liées à une diminution de l'expression du gène BDNF dans l'hippocampe et le cortex préfrontal (Keller & al., 2010 ; Tsankova & al., 2006). Cette réduction est notamment liée à une hyperméthylation des histones. Cette modification joue un rôle important de par son contrôle sur les

changements cérébraux et son association avec des conditions psychiatriques complexes (Tsankova & al., 2004 & 2006). Une fois l'expression du gène inhibée par l'hyperméthylation au niveau d'un promoteur ou d'une histone, il est extrêmement difficile de l'inverser. Actuellement des tests sont menés sur des traitements antidépresseurs par inhibition de la méthylation d'ADN, afin de rétablir l'expression du gène. Cette thérapie semble efficace au niveau des souris, mais nécessite encore plus d'approfondissements et de confirmations des résultats, particulièrement chez l'homme (Tsankova & al., 2004 & 2006).

Cette répression du gène peut être induite par plusieurs facteurs environnementaux et génétiques. En effet, des stressseurs externes, tels que des événements traumatiques, peuvent provoquer une diminution de l'expression de BDNF, particulièrement au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal, telle que la dépression, le suicide, le trouble bipolaire ou la schizophrénie (Lubin & al., 2008 ; Keller & al., 2010 ; Roth & al., 2009 ; Tsankova & al., 2006). Ces facteurs, notamment s'ils sont présents durant la grossesse ou peu de temps après la naissance, vont provoquer une inhibition de l'expression du gène qui influencera le développement et le fonctionnement cérébral et sera souvent présente à vie chez l'individu ou l'animal (Molteni & al., 2010). Des maltraitances et négligences, tels que les abus sexuels dans l'enfance, sont définis comme des traumatismes précoces. Le traumatisme en lui-même, mais également le stress induit par celui-ci vont provoquer un changement de la régulation épigénétique de BDNF et donc de l'expression du gène. Cette modification aura des conséquences au niveau de la structure et du fonctionnement neuronal, créant une vulnérabilité à des déficits cognitifs et aux maladies psychiatriques (Mill & al., 2008, in Roth & al., 2009 ; Tsankova & al., 2007, in Roth & al., 2009 ; Tsankova & al., 2006). Or cette vulnérabilité peut être transmise d'une génération à l'autre, non seulement d'un point de vue phénotypique, mais également d'un point de vue comportemental (Roth & al., 2009).

Les conséquences de traumatismes ont été démontrées par des études de conditionnement aversif chez le rat (Lubin & al., 2008 ; Rettiner & al., 2004). Ce type d'apprentissage provoque une augmentation de l'expression de certains exons de BDNF dans l'hippocampe (Lubin & al., 2008 ; Rettiner & al., 2004) et dans l'amygdale (Rettiner & al., 2004 a & b), durant la consolidation mnésique. Cependant, durant ce même temps, d'autres exons seront hyperméthylés, provoquant une diminution de leur expression. Cette régulation va donc jouer un rôle dans la consolidation mnésique et influencer non seulement les événements mémorisés et le fonctionnement de la mémorisation, mais également les réactions comportementales, si l'animal est placé dans un nouveau contexte ou si on le remet dans le contexte lié au conditionnement aversif.

Il semble que les soins prodigués et le comportement adopté par la mère, s'ils sont adaptés, puissent agir comme facteurs de protection, mais permettent, en plus, un développement normal des capacités de régulation du stress. Le rôle d'un stress chronique ou de difficultés

de gestion dans ce domaine a, depuis plusieurs années, été mis en évidence dans le développement de pathologies psychiatriques. Ce rôle est précisé actuellement par son effet observé sur la méthylation des histones, au niveau de l'hippocampe (Tsankova & al., 2006 ; Roth & al., 2009).

Il n'est pas rare d'observer une influence conjointe de plusieurs facteurs mentionnés ci-dessus sur la régulation de BDNF. Dans ce cas, un facteur sera le déclencheur pour la présence des autres facteurs, tels que des abus sexuels dans l'enfance qui vont engendrer un stress important et une consolidation mnésique particulière, chacun de ces trois facteurs influençant la régulation de l'expression du gène.

Au niveau génétique, Molteni et al. (2010) ont mis en évidence une influence du polymorphisme 5-HTTLPR sur la méthylation de BDNF. En effet des rats, présentant un déficit au niveau du transporteur de la sérotonine, présente une augmentation de la méthylation de l'ADN au niveau de l'exon VI, ainsi qu'une sous-régulation de l'exon IV, associée à une diminution de l'acétylation de l'histone H3, responsable de l'activation de la transcription du gène. Cet effet a aussi pu être mis en évidence chez les porteurs de l'allèle S de 5-HTTLPR. Même s'ils ne présentent pas de passé traumatique, ni de pathologie psychiatrique, les porteurs de l'allèle courte présentent une augmentation de la méthylation de BDNF, qui peut représenter une vulnérabilité à la dépression (Molteni & al., 2010). Cette influence du polymorphisme 5-HTTLPR peut être renforcée si elle est associée à d'autres polymorphismes, tels que la présence de l'allèle Met au niveau du Val<sup>66</sup>Met dans BDNF.

## **II. RECHERCHE**

### **1. OBJECTIFS DE LA RECHERCHE**

La recherche présentée dans cette deuxième partie se propose d'étudier les prédicteurs génétiques, épigénétiques, environnementaux et cliniques, pouvant influencer le développement du trouble BDL et surtout le déroulement et le succès de la thérapie comportementale dialectique intensive (TCD-I).

Dans les facteurs génétiques, nous nous concentrerons sur les polymorphismes connus de BDNF, d'une fréquence supérieure à 0.1 (Licinio et al., 2009). Le choix de ce gène-candidat paraît totalement approprié à notre recherche. En effet, nous avons étudié dans le chapitre 3.3. (p. 32) et dans le chapitre 4.2. (p. 36), les différentes associations entre BDNF et des traits de personnalité, tels que l'impulsivité-agressivité ou l'instabilité, ainsi qu'avec les mauvais traitements subis dans l'enfance. Or ces traits et un passé de maltraitance sont fréquemment observés dans le trouble BDL. De plus, étant donné son influence sur la régulation cérébrale, particulièrement au niveau de la sérotonine (cf. chapitre 3.2, p. 32), BDNF a un impact élevé sur l'instabilité émotionnelle et de l'humeur, ainsi que sur le risque suicidaire, symptômes inhérents au trouble BDL.

Concernant les facteurs épigénétiques, nous étudierons la méthylation de certains îlots CpG dans le promoteur de BDNF.

Dans le contexte des facteurs environnementaux, nous nous intéresserons ici aux mauvais traitements subis par le patient, particulièrement aux abus sexuels vécus dans l'enfance.

Finalement par critères cliniques, nous faisons principalement référence aux comorbidités présentées par les patients, ainsi qu'à leur état dépressif, mesuré à différents temps expérimentaux.

### **2. PLAN EXPÉRIMENTAL**

#### **2.1. Variables indépendantes**

Notre recherche comprend trois variables indépendantes :

- La présence et l'intensité des mauvais traitements subis dans l'enfance constituent la première variable. Celle-ci comporte quatre niveaux, de l'absence de maltraitance à des

maltraitements graves, basés sur les résultats du patient au *Childhood Trauma Questionnaire* (CTQ).

- La deuxième variable concerne l'évolution du traitement, mesurée ici à cinq temps différents (cf. figure 2, p. 41) : soit T1 avant le début de la TCD-I, T2 après, T2b avant le premier module de la TCD, T3 à la fin de ce module et T4 au début du second module. Cependant seule une petite partie de nos sujets, ayant participé à la thérapie brève, vont s'impliquer dans la version classique de la thérapie, impliquant un fort taux de mortalité expérimentale après T2.
- La dernière variable est le génotype présenté par les patients au niveau des différents polymorphismes connus de BDNF, dans le sens où il peut constituer une vulnérabilité pour le développement de la maladie et des comorbidités

## 2.2. Variables dépendantes

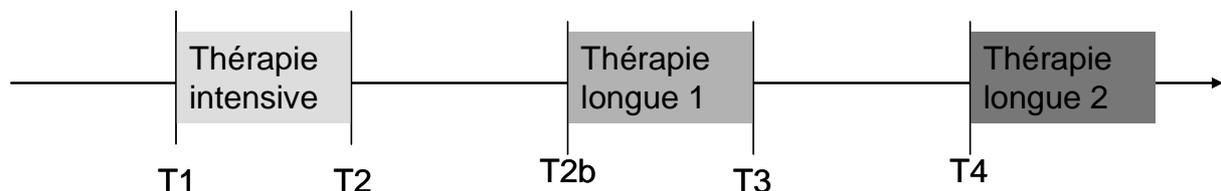
Nos mesures concernent deux variables :

- La présence ou l'absence de BDL.
- La mesure de la dépression au moyen du questionnaire *Beck Depression Inventory* (BDI, Beck & al., 1961).

## 2.3. Variables corrélées

Notre variable corrélée est :

- Le taux de méthylation mesuré au niveau de certains îlots CpG dans le promoteur de BDNF. Cette variable va être corrélée avec les cinq phases de traitement incluses dans l'étude (cf. figure 2, p. 41) et la mesure BDI.



**Figure 2.** Répartition des différents temps de mesures selon les différentes phases thérapeutiques.

## **2.4. Plan expérimental**

Notre plan, ainsi que le démontre la définition de nos trois variables indépendantes, est multifactoriel et inter-sujet. Chacune des variables est utilisée dans toutes ses modalités.

## **3. HYPOTHÈSES**

Notre hypothèse générale est que des facteurs environnementaux, génétiques et épigénétiques permettent de prédire le développement et le traitement du trouble BDL et la réussite de son traitement.

Celle-ci permet le développement de plusieurs hypothèses opérationnelles.

### **3.1. Hypothèse 1 : Certains génotypes déterminent une vulnérabilité génétique pour le développement de la pathologie BDL.**

En effet, selon les données recueillies dans la littérature, certains génotypes créent une faiblesse génétique pour le développement de traits pathologiques. Par exemple, le génotype Val<sup>66</sup>Val semble être associé à des comportements agressifs-impulsifs de type tentatives de suicide violentes (Perroud & al., 2007 ; Wagner & al., 2009). Nous nous intéressons ici à 4 SNPs, présents dans BDNF, à savoir rs7124442, rs6265 (Val<sup>66</sup>Met), rs2030324 et rs988748, ainsi qu'à un microsatellite. Etant donné l'intérêt de BDNF dans l'étude de BDL, cette analyse devrait donc nous permettre de déterminer certains facteurs de risque génétiques pour le développement du trouble.

### **3.2. Hypothèse 2 : Les maltraitances subies dans l'enfance augmentent la méthylation de BDNF au niveau des îlots CpG étudiés, soit CpG 14 et CpG 81b.**

Cette « hyperméthylation » provoque une diminution ou un arrêt complet de la transcription de BDNF, ayant notamment pour conséquence un développement neuronal anormal et une instabilité d'humeur. Les personnes BDL subissant des maltraitances de tous types, nous pouvons postuler que certains traits pathologiques présentés seront influencés par un changement de méthylation, dû aux maltraitances.

**3.3. Hypothèse 3 : La diminution de l'état dépressif, lié au traitement et mesuré par le BDI, va entraîner une diminution de la méthylation au niveau des îlots CpG de BDNF.**

Des études récentes (Tsankova & al., 2006) ont démontré que la méthylation des îlots CpG peut être diminuée par un traitement adapté. Même si les traitements, agissant directement sur la méthylation du gène, ne sont pas encore adaptés aux humains, certains traitements connus et ciblant des symptômes précis peuvent avoir un effet similaire, tels que les traitements antidépresseurs (Molteni & al., 2010). Ainsi nous souhaitons déterminer l'effet des traitements psychothérapeutiques et médicamenteux sur le taux de méthylation des deux îlots CpG, isolés dans BDNF et décrits ci-dessus.

**3.4. Hypothèse 4 : L'abus sexuel subi dans l'enfance est corrélé avec la sévérité de l'état dépressif et prédit l'efficacité du traitement, ainsi qu'une diminution de la méthylation.**

Un lien entre les abus sexuels et les pathologies dépressives a été mis en évidence par de nombreuses études (Elkit, 2009 ; Pierrehumbert & al., 2009). Il est donc opportun de postuler ici un lien entre ces deux aspects, présentés par les patients BDL. De plus, l'abus sexuel, de même que l'état dépressif dans le trouble BDL, est supposé avoir un effet négatif sur la réussite de la thérapie. En effet, comme nous l'avons mentionné dans la partie de ce travail consacrée à la littérature, les personnes souffrant de BDL présentent souvent de faibles améliorations liées au traitement, qui peuvent notamment être liées aux deux facteurs étudiés ici.

#### **4. POPULATION**

Notre échantillon de patients souffrant du trouble BDL est constitué de 50 personnes. Tous ont été recrutés au sein du Programme CARE (programme spécialisé pour les Comportements Autodommageables et la Régulation des Emotions). Ce service ambulatoire des Hôpitaux Universitaires de Genève est spécialisé dans le traitement du trouble BDL et propose la TCD, dans sa version brève (TCD-I) et longue. Tous nos participants ont suivi la TCD-I et ont rempli le premier temps de mesure au minimum. 68% de notre échantillon a complété le T2. Seuls, environ 20% ont participé aux temps 2b et 3 et environ 10% au temps 4. Il est à souligner que les participants en sont tous à des stades de thérapies différents, à savoir qu'au moment de ces analyses, certains étaient encore en phase intensive et d'autres venaient de la terminer. De plus, un grand nombre de patients ne poursuivaient pas la

thérapie au programme CARE après la TCD-I, mais chez leur thérapeute privé. Ceci explique la forte mortalité expérimentale après le T2, défini comme la fin de la TCD-I. Le groupe de patients comprend 48 femmes et 2 hommes. L'âge moyen est de 30.36 ans avec un écart type de +/- 10.72.

Le score moyen au BDI à T1 égale 34.11, avec un écart-type de +/- 10.77, un minimum de 6 et un maximum de 55 sur 63. Nous pouvons constater une diminution du score BDI à T2, avec une moyenne de 19.63, un écart-type de +/- 10.32, un minimum de 3 et un maximum de 46. Les mesures aux T3 et 4 présentent également une nette diminution par rapport au T1, mais une légère augmentation des résultats au BDI par rapport au T2. Cependant, étant donné la mortalité expérimentale entre T2 et T3, il est impossible de déterminer si ce changement est dû à une recrudescence des symptômes dépressifs ou à une particularité de l'échantillon restant au T3 (cf. tableau 2, p. 43).

T	Moyenne	Ecart-type	Minimum	Maximum
T1	34.11	+/- 10.77	6	55
T2	19.63	+/- 10.32	3	46
T3	23.82	+/- 9.05	11	41
T4	23.71	+/- 12.49	9	44

**Tableau 2.** Résultats moyens au BDI aux différents temps de mesure.

Les scores obtenus au CTQ montrent que tous les types de maltraitements sont représentés dans notre population clinique. Chaque patient a subi au moins un type de maltraitance de faible intensité. Une majorité de nos sujets ont été victime de violences émotionnelles, abus et négligence confondus (tableau 3, p. 45). Les négligences et abus physiques sont moins fréquents que les autres types de maltraitance. Au total, 50% des patients ayant rempli le questionnaire CTQ révèlent des abus sexuels, quelque soit la gravité. Cependant 32% de notre échantillon a été sujet d'abus sexuels graves.

Pour établir une ligne de base dans nos analyses génétiques et épigénétiques, un groupe contrôle a été sélectionné parmi la banque ADN de l'unité de Psychiatrie génétique à l'Hôpital Belle-Idée. Ce groupe comporte 70 personnes, dont 21 femmes et 49 hommes. Tous ont été recrutés parmi les donateurs de sang des Hôpitaux Universitaires de Genève. L'âge moyen est de 42.96 ans, avec un écart-type de +/- 12.54. Cependant les données cliniques ou environnementales n'ont pas pu être contrôlées dans ce groupe. Un consentement écrit a été signé par chaque contrôle.

	Négligence physique	Abus physique	Négligence émotionnelle	Abus émotionnel	Abus sexuel
Aucun	28 (56%)	18 (36%)	7 (14%)	5 (10%)	23 (46%)
Bas	6 (12%)	9 (18%)	13 (26%)	11 (22%)	2 (4%)
Modéré	7 (14%)	10 (20%)	8 (16%)	8 (16%)	7 (14%)
Sévère	6 (12%)	10 (20%)	19 (38%)	23 (46%)	16 (32%)

**Tableau 3.** Nombre (pourcentage) de patients révélant les différents types de mauvais traitements. Un patient peut avoir subi différentes sortes de violence et ainsi être inclus dans plusieurs cases du tableau.

## 5. MATÉRIEL ET MÉTHODE

Notre matériel se divise en deux parties : des questionnaires pour la partie clinique et des méthodes de biologie moléculaire permettant les analyses génétiques.

### 5.1. Questionnaires

Différents questionnaires sont utilisés dans cette étude. Les patients répondent à quatre autoquestionnaires et un hétéroquestionnaire, réalisé en deux ou trois entretiens individuels avec un médecin chef de clinique ou moi-même, chacun durant environ une heure.

#### 5.1.1. Diagnostic Interview for Genetic Studies (DIGS) :

Cet hétéroquestionnaire permet d'établir les symptômes et pathologies de l'axe I du DSM, présentés par le patient. Il est basé sur les critères diagnostiques du DSM-III-R et -IV. Son but original était, d'une part, de déterminer de façon précise les phénotypes de schizophrénie et troubles de l'humeur par un entretien semi-structuré, d'autre part, de collecter un maximum d'informations quant au développement et à la chronologie de comorbidités (Preisig & al., 1999). La version française a été mise au point et testée par Preisig et al. (1999).

Il comprend plusieurs parties (Nurnberger & al., 1994) :

- La partie introductive comprend la collecte des mesures démographiques et de l'histoire médicale. Celle-ci englobe tous les facteurs développementaux et les troubles médicaux pouvant influencer l'évolution d'un trouble psychiatrique, ainsi que la dépendance à la

cigarette et, pour les femmes, une histoire des éventuelles grossesses. Nous avons ajouté à cette partie un arbre généalogique, s'intéressant notamment aux troubles et maltraitances présentés à tous les niveaux de l'arbre, jusqu'aux grands-parents.

- La partie sur les affections somatiques revoit tous les symptômes neurologiques, gastro-intestinaux ou autres qui n'ont pas trouvé d'explication médicale et qui seraient donc plutôt induit par des troubles psychiatriques.
- Une revue de l'histoire psychiatrique, incluant l'âge de début, les troubles et traitements, hospitalisations ou autres, suivis jusqu'au passage de la DIGS, permet de débiter la partie s'intéressant aux diagnostics psychiatriques.
- Les troubles de l'humeur constituent une part importante de ce questionnaire, permettant une revue de l'histoire et des symptômes de la dépression majeure, de la manie ou hypomanie et de la personnalité cyclothymique.
- Les troubles liés à l'utilisation de substances évaluent l'usage de drogues dures ou douces et d'alcool, ainsi que les abus et dépendances liés à ces usages.
- La partie liée à la psychose n'a pas été analysée dans notre cas. Seules les questions de dépistage ont été complétées, les personnes remplissant ces critères étant écartées de l'étude.
- Les comorbidités n'ont pas été incluses dans notre analyse non plus.
- Le comportement suicidaire est étudié du point de vue de l'intention, de la létalité, des symptômes actuels et de l'historique des tentamen.
- Les troubles de l'anxiété permettent une revue de toutes les phobies et autres désordres anxieux, ainsi que d'établir un lien éventuel avec d'autres troubles, tels que la dépression.
- Les troubles des conduites alimentaires abordent l'anorexie et la boulimie.
- La partie sur la sociopathie n'a pas été complétée dans notre étude.

#### 5.1.2. Beck Depression Inventory (BDI; Beck & al., 1961) :

Mis au point par Beck et al. (1961, in Perroud & al., 2010), ce questionnaire permet de mesurer la gravité actuelle des symptômes dépressifs. Il présente l'avantage, par rapport aux échelles préexistantes, d'être simple à administrer et de ne pas pouvoir être biaisé par le clinicien ou le chercheur (Metcalf & Goldman, 1965). Il comprend 21 items, scorés sur une échelle à quatre points, soit de 0 à 3. Le score total peut varier de 0 à 63. Plus celui-ci est élevé, plus la gravité des symptômes augmente.

5.1.3. Beck Hopelessness Scale (BHS; Beck, 1974) :

Cette échelle auto-évaluative permet « d'estimer le degré de pessimisme et de négativité quant au futur » (Perroud & al., 2010), au moyen de 20 items de type vrai/faux. Le score total s'étend de 0 à 20. Des résultats élevés indiquent un sentiment de désespoir plus sévère. Des recherches (dont Beck, 1986 ; Beck & al, 1989 ; Ranieri & al, 1987) ont montré que le désespoir prédit non seulement le risque suicidaire par la sévérité de l'intensité des idéations, mais également que des scores élevés, soit supérieurs à 10, sont associés à des sentiments d'évasion ou de sursis, motivant le passage à l'acte.

L'emploi parallèle de BDI et BHS est opportun, étant donné que « le désespoir et la dépression sont des concepts utiles dans l'estimation de l'idéation suicidaire [...] » (Ranieri & al., 1987). Dans notre recherche, ces mesures sont particulièrement indiquées, étant donné, d'une part, le fort taux de suicides ou de tentatives de suicide présenté par les BDL et, d'autre part, les épisodes dépressifs importants et récurrents, présentés par nos patients.

5.1.4. International Personality Disorder Examination (IPDE; Loranger & al., 1994)

Cet autoquestionnaire est spécialement conçu pour l'évaluation des pathologies de l'axe II du DSM-IV. Il comporte dix sous-échelles, correspondant chacune à un trouble de la personnalité selon les critères du DSM-IV. Un score supérieur à 3 dans une de ces échelles indique un probable trouble de la personnalité (McQuillan & al., 2005 ; Perroud & al., 2010).

5.1.5. Childhood Trauma Questionnaire (CTQ ; Bernstein & al., 2003 ; Bernstein & Fink, 1997)

Cet inventaire est une auto-évaluation basée sur 28 items de l'histoire des maltraitances, abus et négligences subis par le passé. Il s'intéresse à cinq types de mauvais traitements : les abus physiques, émotionnels et sexuels, ainsi que les négligences physiques et émotionnelles. Il comporte également 3 items de mesure de minimisation/déni pour détecter les faux négatifs. Les mesures se font sur une échelle de 1 à 5 (de jamais à très souvent), établissant un score pour chaque type d'abus de 5 à 25 (Scher & al., 2001).

Il est à souligner qu'une version plus longue et moins usitée du CTQ existe. Celle-ci comprend 70 items, se basant sur les mêmes mauvais traitements que la forme courte, ainsi que des échelles de mesures sur cinq points similaires (Bernstein & al., 1997).

## 5.2. Méthodes de biologie moléculaire

Des prises de sang ont été faites aux patients aux différents temps du processus thérapeutique (cf. Figure 2, p. 41). Les mêmes procédés de biologie moléculaire sont suivis pour tous les échantillons sanguins, quelque soit le temps de la prise. Le sang est d'abord extrait, puis analysé quant à certains polymorphismes et îlots CpG de BDNF. Etant donné son importance au niveau de l'impulsivité – agressivité, du risque suicidaire et dépressif, ainsi que de l'instabilité émotionnelle, il est un gène-candidat tout à fait opportun dans notre recherche sur le trouble BDL.

### 5.2.1. BDNF

Le gène BDNF est situé sur le chromosome 11 du génome humain, entre les paires de base (pb) 27'676'440-27'743'605. Il est constitué de neuf exons non-codants en 5', chacun étant relié à des régions promotrices individuelles, et un exon en 3' codant pour la séquence d'acides aminés du pro-BDNF.

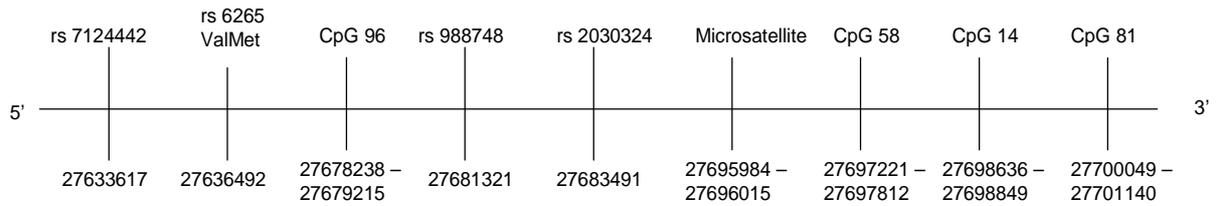
Dans la recherche présentée ici, nous nous intéressons à cinq polymorphismes connus de BDNF (cf. figure 3, p. 49). Ces SNP ont été choisis de par leur fréquence d'apparition dans la population, supérieure à 0.1 (Licinio et al., 2009).

Afin de déterminer les amorces des SNP, chaque séquence a été recherchée sur la base de données internet <http://genome.ucsc.edu>. Une recherche d'éventuels sites de restriction a ensuite été effectuée sur le site <http://searchlauncher.bcm.tmc.edu/seq-util/seq-util.html>. Si un site de restriction était mis en évidence, l'enzyme appropriée a été cherchée sur le site <http://www.neb.com/nebecomm/products/category1.asp?#2>. Finalement les amorces ont été créées automatiquement sur le site [http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3\\_www.cgi](http://frodo.wi.mit.edu/cgi-bin/primer3/primer3_www.cgi).

Nous détaillerons ci-dessous les particularités de chaque SNP, y compris la méthode choisie pour les analyser.

Un SNP supplémentaire, rs11030104, avait été défini, mais n'a pas pu être retenu, étant donné que son analyse montrait la présence probable d'un deuxième SNP à proximité, rendant impossible la détermination du polymorphisme d'intérêt.

## Le trouble BDL et ses facteurs environnementaux, génétiques et épigénétiques



**Figure 3.** Répartition des SNPs et îlots CpG, étudiés sur BDNF, avec les pb de localisation.

Dans un deuxième temps, nous nous sommes intéressés à quatre îlots CpG (cf. figure 3, p.49), définis sur le transcrit long du gène, soit CpG 14, 58, 81 et 96. En effet, l'analyse de ces îlots nous permettra de déterminer le taux de méthylation du promoteur. Cependant seuls les îlots 14 et 81b ont pu être mis au point jusque là et seront, par conséquent, décrits et inclus dans ce rapport.

Avant de pouvoir procéder à la mesure du pourcentage de méthylation, les échantillons d'ADN ont été déaminés avec le Kit Qiagen Epitect Bisulfite (Qiagen AG, Bâle, Suisse), suivant la procédure standard (cf. Annexe III, p. 69).

### 5.2.2. Extraction d'ADN

Le sang a tout d'abord été conditionné dans du Tris 10mM EDTA 5mM (T10E5). L'ADN a ensuite été extrait au moyen du Kit Nuclon RPN 8502 (Amersham Biosciences, Glattbrug, Suisse), selon la procédure standard (cf. Annexe IV, p. 73). Une fois l'ADN extrait, celui-ci est resuspendu dans une solution de Tris 10mM EDTA 1mM (T10E1) et mis sur une bascule rotative jusqu'à dissolution complète du culot d'ADN et obtention d'une concentration d'environ 1000ng/ul et d'une pureté de 1.8 au minimum. La concentration a été contrôlée régulièrement par spectrophotométrie d'ondes de 260nm et 280nm. La première longueur d'ondes représente la zone d'absorbance maximale des acides nucléiques ; la seconde permet de vérifier la pureté de l'extraction.

Une fois l'ADN aux bonnes valeurs, la solution concentrée a été diluée en aliquots de 100ng/ul.

### 5.2.3. SNP rs7124442

Ce SNP présente une variation R, soit G/A, selon UCSC Genome Bioinformatics.

L'amorce F présente le design suivant : 5'-AAGGAATGCTTGAATATCTGC-3' ; l'amorce R est défini ainsi 5'-TTTGTCCCTCAAAGGAAGC-3'. Ces deux amorces définissent un segment de 61pb.

Chaque tube analysé était composé du mélange suivant (20ul au total) : 1ul d'ADN, 4ul de tampon B, 0.4ul de deoxyribonucleotide triphosphate (dNTP), 4ul d'*Enhancer* 1, 0.15ul de chaque amorce, 0.02ul de Syto 9, 0.2ul de Taq Kapa 2G (Robust PCR Kits, Kapa Biosystems, Woburn, MA, USA), 10.08ul d'H<sub>2</sub>O. Les tubes étaient ensuite placés dans un *Rotor-Gene 6000* (Corbett Research, Qiagen, Hombrechtikon, Suisse) pour une analyse du SNP par *High Resolution Melt*. Le profil de la réaction était le suivant : trois minutes à 95°C, quarante-cinq cycles de dix secondes à 95°C, trente secondes à 60°C et dix secondes à 72°C, puis une minute à 95°C. Le *Gain Green* était fixé à 3. Le génotype était finalement déterminé par comparaison avec 3 ADN contrôles, analysés au séquenceur.

### 5.2.4. SNP rs6265 (Val<sup>66</sup>Met)

Un segment de 113pb est amplifié par *Polymerase Chain Reaction* (PCR), suivie par une digestion avec enzyme de restriction. L'amplification par PCR utilisait les amorces suivantes : F 5'-GAGGCTTGACATCATTGGCT-3' et R 5'-CGTGTACAAGTCTGCGTCCT-3'. Les solutions analysées, d'un total de 25ul, était composées de 1ul d'ADN, 1U de Taq polymérase (Eurobio, Brunschwig, Bâles, Suisse), 1.5mM de MgCl<sub>2</sub>, 100nmol de dNTP et 10pmol de chaque amorce. Trente cycles étaient effectués à l'aide d'un *Hybaid thermocycler*, chacun consistant en trente secondes à 94°C, trente secondes à 54°C et trente secondes à 72°C. Les échantillons étaient ensuite digérés pendant la nuit avec 4U d'Eco 72I (MBI Fermentas Inc., Glen Burnie, MD, USA). Les fragments étaient séparés sur un gel polyacrylamide à 250V, puis visualisés au bromide d'ethidium. La longueur de l'allèle (A ou G) était finalement déterminée par comparaison avec trois ADN contrôles, analysés par séquençage nucléotidique.

#### 5.2.5. SNP rs988748

Ce SNP présente une variation S, soit G/C, selon UCSC Genome Bioinformatics.

Les amorces suivantes ont été utilisées : F 5'-GAACCAACGCAGAGGGTCT-3' et R 5'-GCAGGCTAACCAGAAAGCAA-3'. Ces deux amorces définissent un segment de 79pb.

Chaque tube analysé était composé du mélange suivant (20ul au total) : 1ul d'ADN, 10ul de Sensimix (SensiMix HRM Kit, Bioline, Biolabo Scientific Instruments SA, Chatel-St-Denis, Suisse), 0.8ul d'Evagreen (SensiMix HRM Kit), 0.15ul de chaque amorce et 7.9ul d'H<sub>2</sub>O. Les tubes étaient ensuite placés dans un *Rotor-Gene 6000* (Corbett Research) pour une analyse du SNP par *High Resolution Melt*. Le profil de la réaction était le suivant : dix minutes à 95°C, suivies de quarante-cinq cycles, consistant en cinq secondes à 95°C, trente secondes à 62°C et vingt secondes à 72°C, puis une minute à 95°C. Le *Gain Green* était fixé à 5. Le génotype était finalement déterminé par comparaison avec 3 ADN contrôles, analysés au séquenceur.

#### 5.2.6. SNP rs2030324

Ce SNP, défini dans un segment de 203pb, présente une variation de type T/C. Il est analysé par amplification au moyen d'une PCR et par une digestion avec enzyme de restriction. L'amplification par PCR utilisait les amorces suivantes : F 5'-TCCAAACATCACACAGCCTAA-3' et R 5'-TGGTCAAAGGGATGTGAGA-3'. Les solutions analysées, d'un total de 25ul, étaient composées de 1ul d'ADN, 0.2ul de Taq DNA polymerase (Eurobio, Brunschwig, Bâles, Suisse), 0.75ul de MgCl<sub>2</sub>, 2.5ul de dNTP, 2.5ul de tampon, 0.5ul de chaque amorce et 17.05ul d'H<sub>2</sub>O. Trente-cinq cycles étaient effectués en *Hybrid thermocycler*, chacun consistant en trente secondes à 94°C, trente secondes à 58°C et trente secondes à 72°C. Les échantillons étaient en suite contrôlés sur gel agarose (1.4%) à 100V. Une fois la PCR contrôlée, 5ul du résultat de la PCR étaient mixés avec 0.5ul d'enzyme ACII, 1ul de BSA, 1.5ul de tampon 4 (New England Biolabs, Bioconcept, Allschwil, Suisse) et 2ul d'H<sub>2</sub>O. Les nouveaux échantillons obtenus étaient digérés durant 3h à 37°C, puis migrés à 120V sur gel agarose (1.4%). Le génotype était finalement déterminé par comparaison avec 3 ADN contrôles, analysés au séquenceur.

#### 5.2.7. Microsatellite sur chr.11 : 27695984-27696015

Ce microsatellite est constitué de 97pb. Il est analysé par amplification au moyen d'une PCR, en utilisant les amorces suivantes : F 5'-TCCACAACAGTTTAGGTGAAACC-3' et R 5'-TCAAAAGTGTCACGTCATCCTC-3'. Les solutions analysées, d'un total de 25ul, était composées de 1ul d'ADN, 0.2ul de Taq DNA polymerase (Eurobio, Brunschwig, Bâle, Suisse), 0.75ul de MgCl<sub>2</sub>, 2.5ul de dNTP, 2.5ul de tampon, 0.5ul de chaque amorce et 17.05ul d'H<sub>2</sub>O. Trente-cinq cycles étaient effectués en *Hybaid thermocycler*, chacun consistant en 30sec à 94°C, 30sec à 58°C et 30sec à 72°C. Les échantillons étaient ensuite migrés sur gel acrylamide 10% à 250V durant trois heures. Le nombre de paires de base de chaque allèle était ensuite déterminé selon un marqueur 10pb.

#### 5.2.8. Ilot CpG 14

Cette séquence de 214pb est définie par les amorces suivantes : F 5'-AATTCGGGCGATAGGAGTTT-3' et R 5'-CTCCAACCCCGATCTCAATA-3'. Les échantillons d'un volume total de 20ul étaient composés du mélange suivant : 1ul d'ADN déaminé, 4ul de tampon B, 0.4ul de dNTP, 0.15ul de chaque amorce, 0.02ul de Syto 9, 0.2ul de Taq Kapa 2G (Robust PCR Kits, Kapa Biosystems, Woburn, MA, USA), 14.08ul d'H<sub>2</sub>O. Les tubes étaient ensuite placés dans un *Rotor-Gene 6000* (Corbett Research) pour une analyse du taux de méthylation par *High Resolution Melt*. Le profil de la réaction était le suivant : trois minutes à 95°C, suivies de quarante-cinq cycles, consistant en dix secondes à 95°C, trente secondes à 62°C et dix secondes à 72°C, puis une minute à 95°C. Le *Gain Green* était fixé à 3. Le pourcentage de méthylation était déterminé en fonction d'ADN standards, définis à différents pourcentage de méthylation.

#### 5.2.9. Ilot CpG 81b

Cette séquence de 195pb est défini par les amorces suivantes : F 5'-TGCGTATCGGGTTGTTAAT-3' et R 5'-CGAACCAACCCAACAACCTTT-3'. Les échantillons d'un volume total de 20ul étaient composés du mélange suivant : 1ul d'ADN déaminé, 4ul de tampon A, 0.4ul de dNTP, 4ul d'*Enhancer* 1, 0.15ul de chaque amorce, 0.02ul de Syto 9, 0.2ul de Taq Kapa 2G (Robust PCR Kits, Kapa Biosystems, Woburn, MA, USA), 10.08ul d'H<sub>2</sub>O. Les tubes étaient ensuite placés dans un *Rotor-Gene 6000* (Corbett Research) pour une analyse de l'ilot par *High Resolution Melt*. Le profil de la réaction était le suivant : trois

minutes à 95°C, suivies de quarante-cinq cycles, consistant à dix secondes à 95°C, trente secondes à 60°C et dix secondes à 72°C, puis une minute à 95°C. Le *Gain Green* était fixé à 3. Le pourcentage de méthylation était déterminé en fonction d'ADN standards, définis à différents pourcentage de méthylation.

## 6. PROCÉDURE

Les patients étaient recrutés par les spécialistes du Programme CARE. Ils recevaient les autoquestionnaires BDI, BHS, CTQ et IPDE à remplir à domicile avant le début de la TCD-I. Durant le même temps, ils étaient convoqués pour des entretiens individuels d'une heure, afin de compléter la DIGS. Dans la grande majorité des cas, deux à trois interviews étaient suffisantes pour compléter le questionnaire. Ces entretiens avaient lieu dans les locaux du Programme CARE. Le questionnaire BDI était à nouveau rempli à la fin de la TCD-I, soit au T2, ainsi qu'aux T3 et 4 si les patients poursuivaient l'étude.

Parallèlement, les infirmiers du programme prélevaient du sang aux patients au début et à la fin de la TCD-I, ainsi qu'avant et après chaque nouveau module thérapeutique, pour les patients poursuivant leur traitement par une TCD classique au programme CARE. Au moment de la rédaction de ce travail, nous pouvons ainsi définir cinq temps de mesure (cf.figure 2, p. 41). Etant donné le peu de données dans les T2b, T3 et T4, nous nous concentrerons dans nos analyses sur les T1 et T2.

Le sang, une fois prélevé, était acheminé à l'unité de Psychiatrie génétique à Belle-Idée, où il était conditionné dans du T10E5 et congelé. L'ADN était ensuite extrait et analysé suivant les méthodes précisées ci-dessus, pour chaque SNP et chaque îlot CpG.

Les réponses aux questionnaires, ainsi que les résultats des analyses génétiques et épigénétiques ont finalement été relevées sur informatique.

## 7. RÉSULTATS

### 7.1. Commentaires préliminaires aux résultats

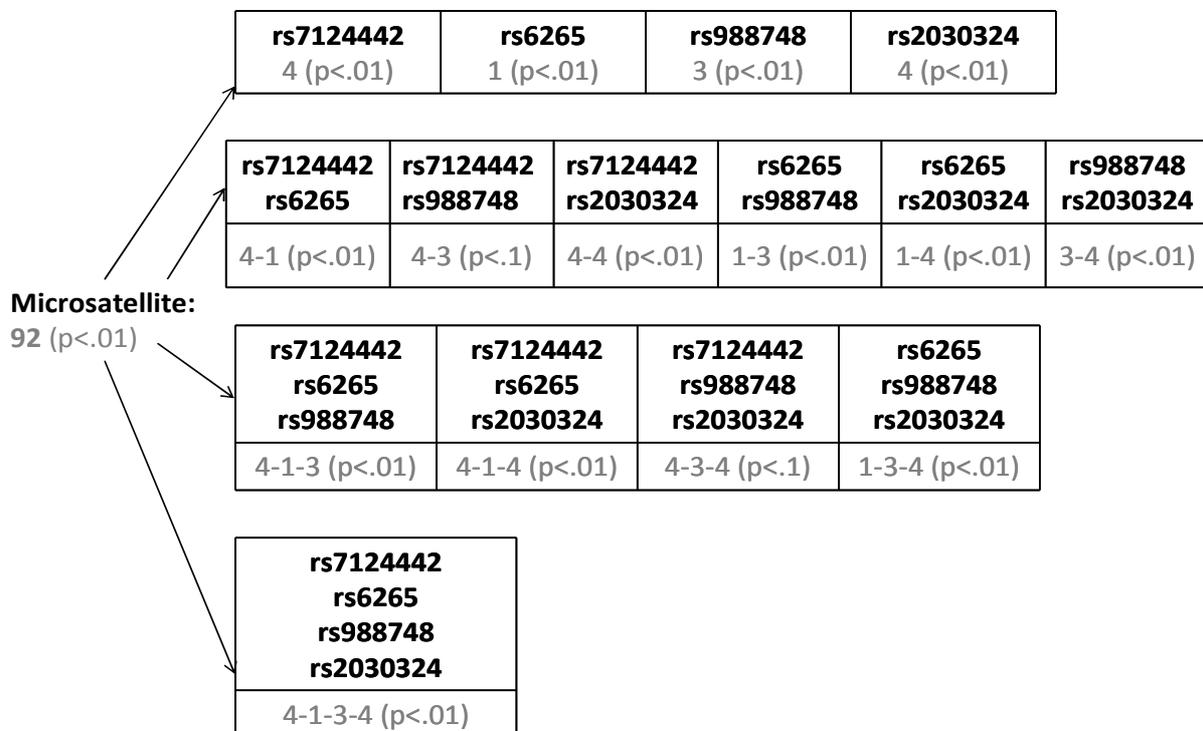
Les données génétiques, épigénétiques et cliniques obtenues ont été analysées avec le logiciel Unphased 3.0.10, SPSS 16.0 pour Windows et Stata 11. Les résultats du microsatellite sont exprimés en nombre de paires de base. Les SNPs sont représentés en chiffre, chacun correspondant à une base donnée, à savoir 1 = A, 2 = C, 3 = G et 4 = T.

Les résultats présentés concernent uniquement les effets principaux trouvés et sont séparés suivant l'hypothèse opérationnelle concernée.

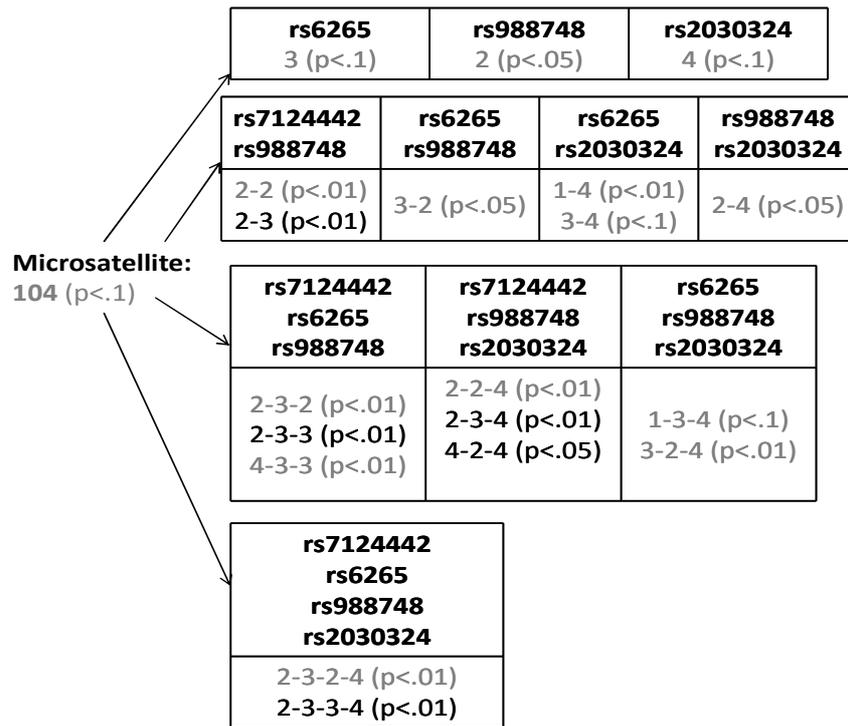
## 7.2. Résultats relatifs à H1 :

### Certains génotypes déterminent une vulnérabilité génétique pour le développement de la pathologie BDL.

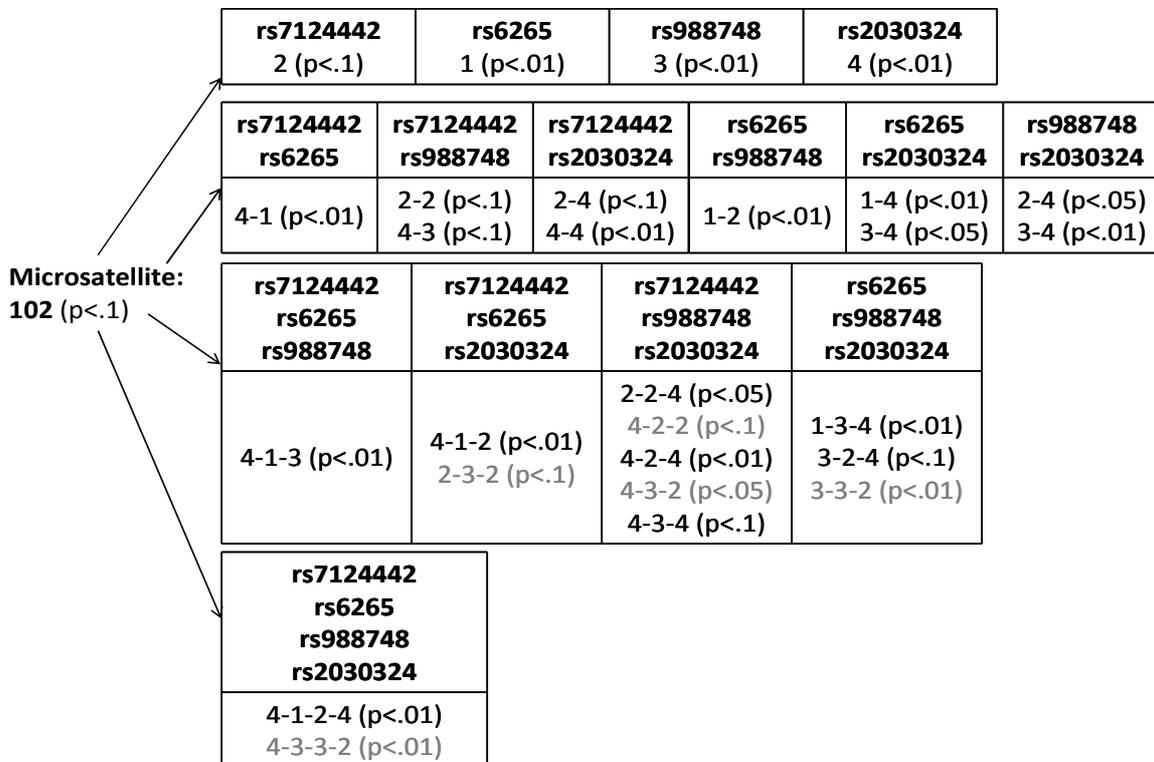
Les génotypes établis pour les patients et les contrôles ont permis de déterminer des polymorphismes protecteurs et des facteurs de risque pour le développement de BDL. Ces analyses nous ont permis de ressortir différents résultats. Les plus significatifs et les plus nombreux sont ceux impliquant le microsatellite. Il semble que certaines longueurs sont protectrices (92 et 104 ; cf. Figure 4, p. 54 & 5, p. 55), alors que d'autres constituent un facteur de risque, tels que 102 et 106 (cf. figure 6, p. 55 et 7, p. 56). Cependant l'interaction entre ces longueurs et d'autres SNPs peut annihiler l'effet négatif, particulièrement si l'allèle du SNP associée a une tendance protectrice, lorsqu'elle est étudiée de façon isolée. Pour obtenir cet effet, il faut que les SNPs protecteurs soient plus nombreux que ceux créant la vulnérabilité.



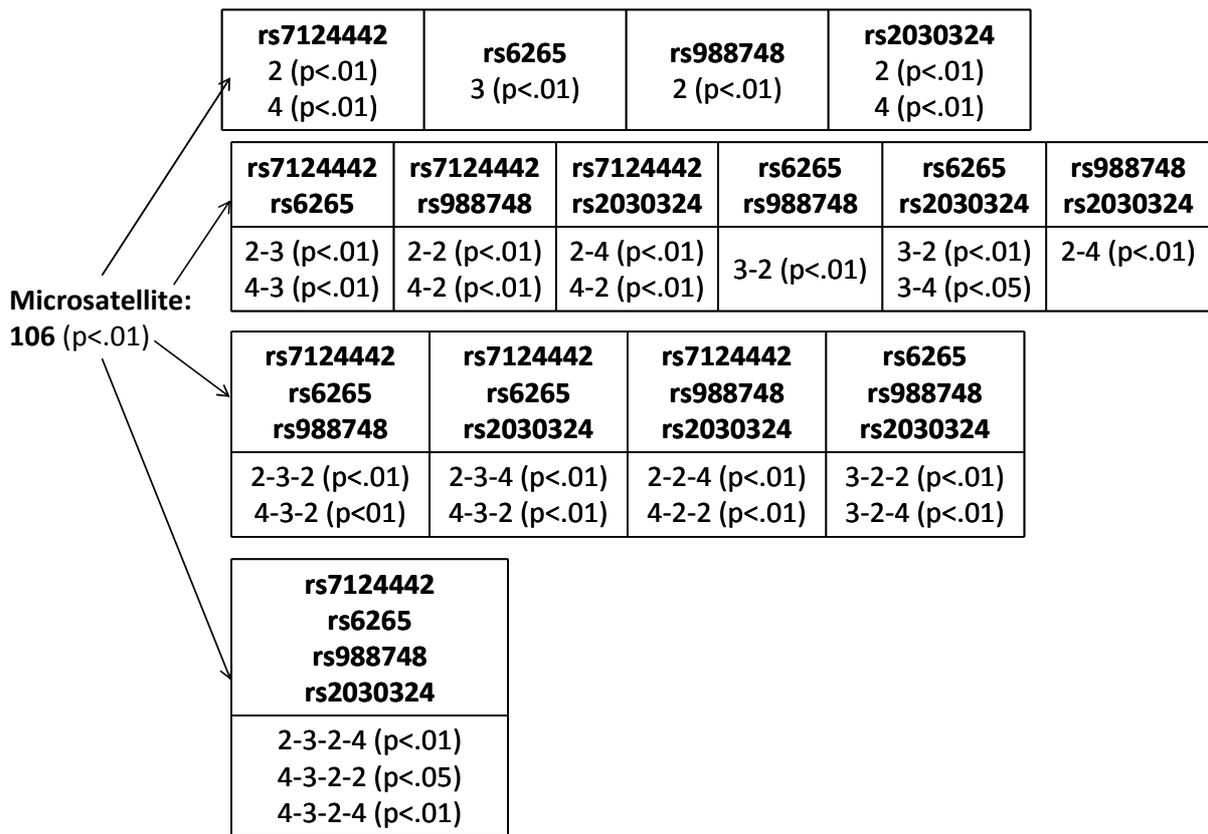
**Figure 4.** Diagramme des résultats du génotype 92 du microsatellite, isolément et en combinaison avec les autres SNPs, correspondant aux facteurs protecteurs.



**Figure 5.** Diagramme des résultats du génotype 104 du microsatellite, isolément et en combinaison avec les autres SNPs. Les résultats en noir sont les facteurs de risque, en gris les protecteurs.



**Figure 6.** Diagramme des résultats du génotype 102 du microsatellite, isolément et en combinaison avec les autres SNPs. Les résultats en noir sont les facteurs de risque, en gris les protecteurs.



**Figure 7.** Diagramme des Résultats du génotype 106 du microsatellite, isolément et en combinaison avec les autres SNPs, correspondant aux facteurs de risque.

Si aucun SNP n'était significatif, mesuré isolément, certains haplotypes ont pu être définis (cf. tableau 4, p. 56). Tous impliquent le SNP rs7124442, ayant probablement un rôle dans le développement ou non de la maladie.

rs7124442 rs6265	rs7124442 rs988748	rs7124442 rs2030324	rs7124442 rs6265 rs988748	rs7124442 rs6265 rs203034	rs7124442 rs988748 rs2030324	rs7124442 rs6265 rs988748 rs2030324
2-1 (p<.01)	2-3 (p<.05)	2-2 (p<.01)	2-1-3 (p<.05)	2-1-4 (p<.01)	2-2-2 (p<.05) 2-3-2 (p<.01) 2-3-4 (p<.1)	2-1-2-4 (p<.01) 4-3-3-4 (p<.01)

**Tableau 4.** Résultats des combinaisons significatives entre SNPs. Les résultats en noir sont les facteurs de risque, en vert les protecteurs.

### 7.3. Résultats relatifs à H2 :

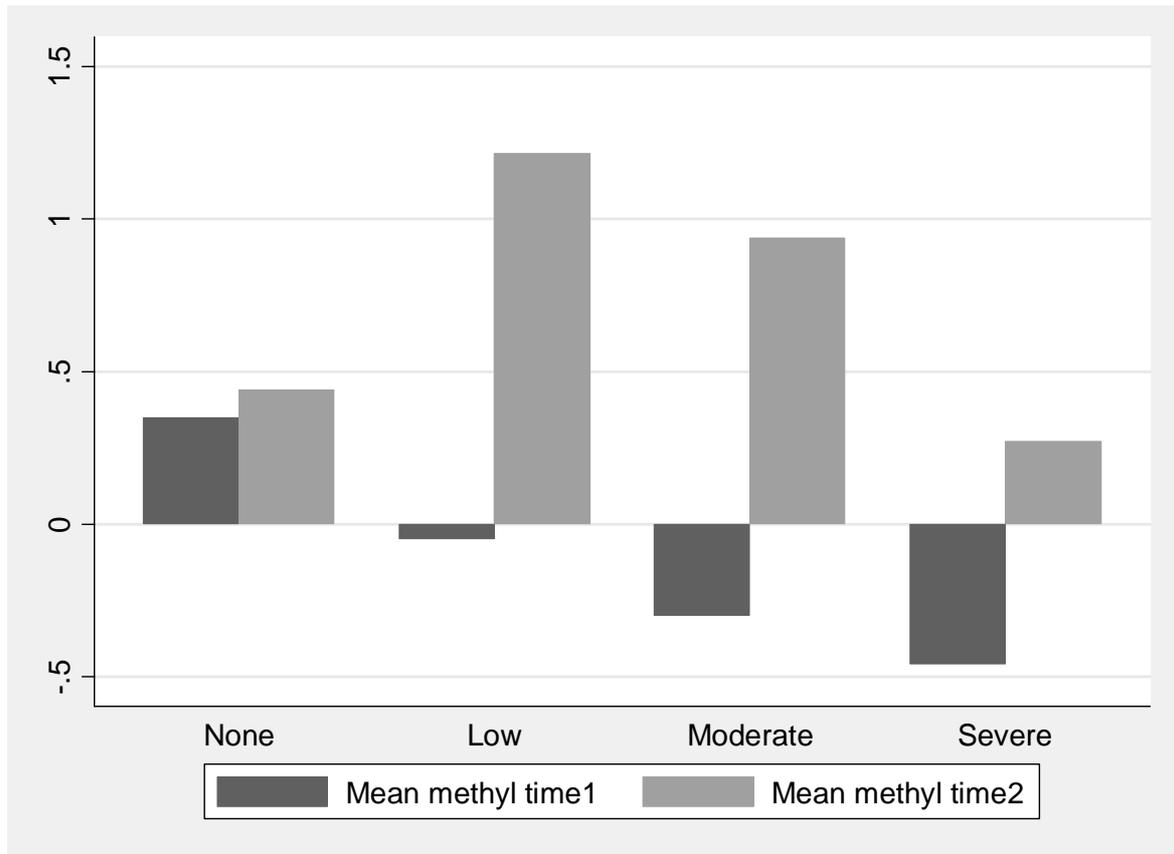
#### **Les maltraitements subies dans l'enfance augmentent la méthylation de BDNF au niveau des îlots CpG étudiés, soit CpG 14 et CpG 81b.**

Parmi les cinq types de mauvais traitements mesurés par le CTQ, seuls les abus sexuels dans l'enfance ont mis en évidence un lien avec le taux de méthylation. Nous rapporterons donc uniquement cette maltraitance particulière ci-dessous.

Les analyses effectuées ont permis de mettre en évidence une association significative ( $TE = -0.73$ ,  $p < .05$ ) entre la présence d'un abus sexuel dans l'enfance et le taux de méthylation mesuré à T1. Cette association est également observable si l'on détaille les abus suivants leur gravité. En effet, les abus considérés comme d'intensité grave sont significativement négativement corrélés au taux de méthylation à T1 ( $TE = -0.81$ ,  $p < .05$ ). Cependant ces résultats, ainsi que les moyennes du taux de méthylation (cf. tableau 5, p. 57), présentées suivant la gravité ou l'absence d'abus sexuel, montre une diminution de ce taux avec l'augmentation de la gravité.

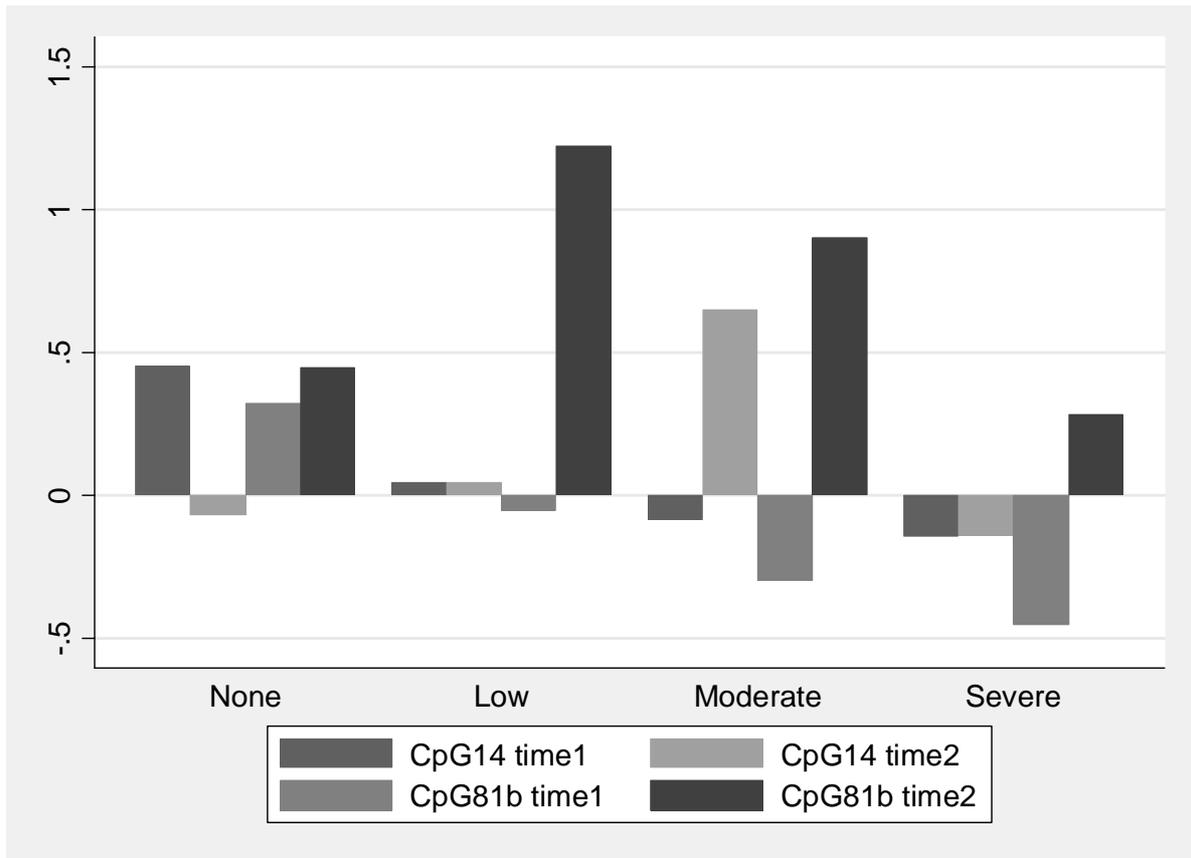
Abus sexuel	Moyenne	Ecart-type	Min	Max
Aucun	.082197	.1023657	.005	.4216667
Faible	.056875	.060988	.01375	.1
Modéré	.0409821	.0296592	.015	.10125
Sévère	.0311589	.0225511	.011667	.1

**Tableau 5.** Moyennes de méthylation suivant la gravité ou l'absence d'abus sexuel dans l'enfance.



**Figure 8.** *Histogramme des valeurs standardisées de la moyenne des deux sites de méthylation, selon le temps de traitement (T1 vs. T2) et la gravité de l'abus sexuel subi dans l'enfance.*

Finalement des analyses des valeurs du taux de méthylation ont montré une augmentation de ce taux avec le traitement, quelque soit la gravité de l'abus sexuel subi. Ces résultats sont observables que les deux sites de méthylation étudiés (CpG14 et CpG81b) soient distingués (cf. figure 9, p. 59) ou non (cf. figure 8, p. 58).

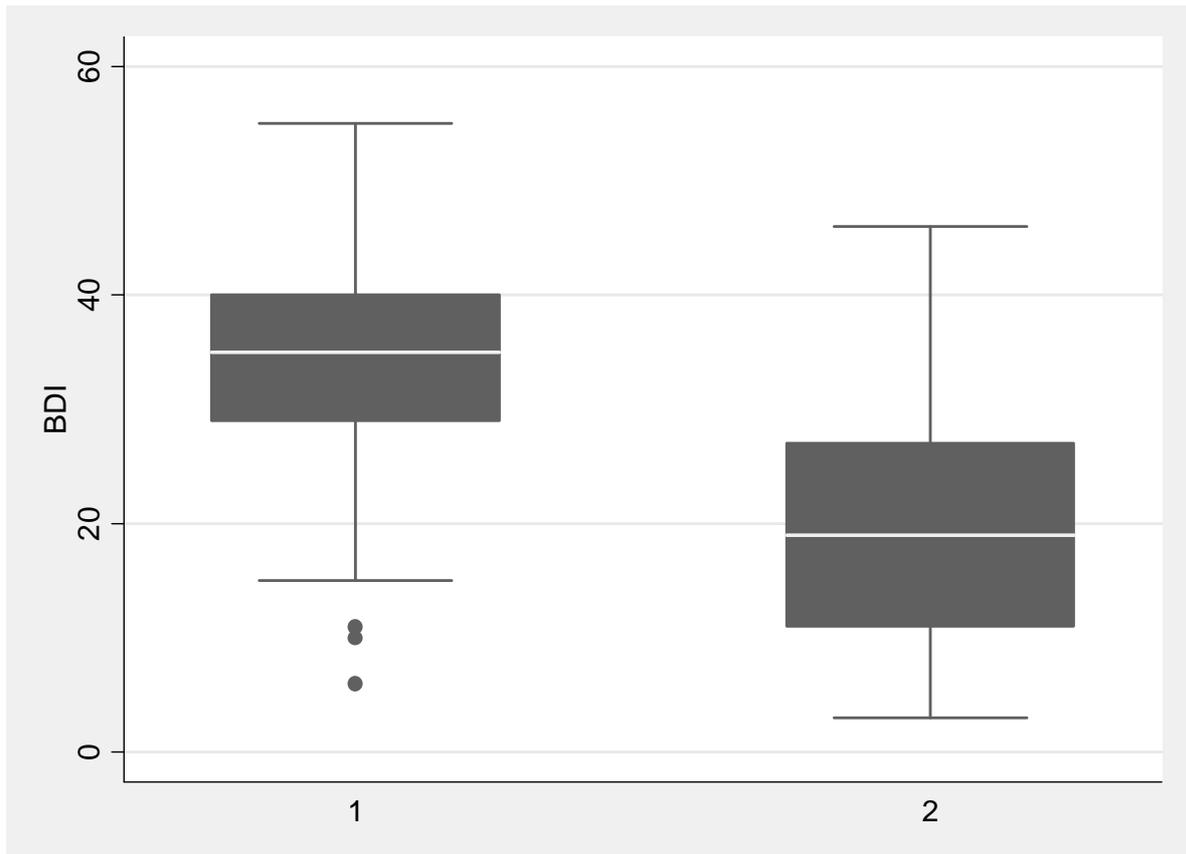


**Figure 9.** Histogramme des valeurs standardisées de chacun des deux sites de méthylation, selon le temps de traitement (T1 vs. T2) et la gravité de l'abus sexuel subi dans l'enfance.

#### 7.4. Résultats relatifs à H3 :

**La diminution de l'état dépressif, lié au traitement et mesuré par le BDI, va entraîner une diminution de la méthylation au niveau des îlots CpG de BDNF.**

Comme nous l'avons déjà mentionné au chapitre sur la population de cette recherche (cf. chapitre 4, p. 42), le score au BDI, comparé entre T1 et T2 va diminuer avec le traitement. Cette réduction de l'état dépressif est également mise en évidence par une analyse en modèle linéaire multivarié (TE = -1.25,  $p < .01$ ). Cette diminution des scores est clairement observable sur le diagramme de la figure 10 (p. 59).



**Figure 10.** Diagramme de l'analyse des scores au BDI par modèle linéaire multivariée, selon le temps de traitement (T1 vs. T2).

Cependant, cette diminution des scores BDI ne prédit pas une diminution du taux de méthylation au niveau des deux îlots CpG étudiés (TE = .047,  $p > .1$ ).

#### **7.5. Résultats relatifs à H4 :**

**L'abus sexuel subi dans l'enfance est corrélé avec la sévérité de l'état dépressif et prédit l'efficacité du traitement.**

Aucune corrélation n'a été trouvée entre la présence d'abus sexuel dans l'enfance et le score au BDI à T1, soit au début de la thérapie (Coef. = 0.12,  $p > .1$ ). L'analyse selon le degré de gravité de l'abus subi ne montre pas non plus de corrélation significative avec le score au BDI à T1 (cf. tableau 6, p. 61). En effet, les moyennes des scores au BDI ne montrent que de faibles différences suivant l'intensité et la gravité des abus sexuels subis dans l'enfance (cf. tableau 7, p. 61).

Abus sexuel	Coef.	P>t
Faible	0.1394259	0.836
Modéré	0.1463776	0.711
Sévère	0.1145199	0.697

**Tableau 6.** Résultats de l'association entre la gravité des abus sexuels subis dans l'enfance et le score au BDI au T1.

Abus sexuel	Moyenne	Ecart-type
Aucun	26.499	13.20417
Faible	24.4	12.89574
Modéré	27.46154	10.56421
Sévère	27.93611	12.24412

**Tableau 7.** Moyennes des scores BDI, suivant la gravité ou l'absence d'abus sexuel dans l'enfance.

De plus, la présence d'abus sexuel, couplée au score BDI, ne permet pas de prédire la réponse à la thérapie (coef. = 0.084,  $p > .1$ ), y compris en détaillant l'intensité de l'abus (cf. tableau 8, p. 61).

Abus sexuel	Coef.	P>z
Faible	-0.1322511	0.786
Modéré	0.0931762	0.766
Sévère	0.110603	0.622

**Tableau 8.** Résultats de l'association entre le score BDI et la gravité de l'abus sexuel subi dans l'enfance.

Cependant, la méthylation totale présente une corrélation significative avec l'évolution du score au BDI, chez les personnes victimes d'abus sexuels dans l'enfance, avec un coefficient de corrélation à 0.3677 ( $p < .01$ ). Ainsi conjointement à l'amélioration du score BDI, les personnes vont présenter une augmentation de la méthylation au cours du temps.

## 8. DISCUSSION DES RÉSULTATS

### 8.1. Discussion des résultats relatifs au génotypage de BDNF, lié à H1

	rs7124442	rs6265	rs988748	rs2030324	Microsat.
rs7124442	Non significatif	Significatif (y compris interaction avec rs2030324 ou/et rs988748)	Significatif	Significatif	
rs6265		Non significatif	Non significatif	Non significatif	
rs988748			Non significatif	Non significatif	
rs2030324				Non significatif	
Microsat.	Significatif (y compris association avec autres SNPs)	Significatif (y compris association avec autres SNPs)	Significatif (y compris association avec autres SNPs)	Significatif (y compris association avec autres SNPs)	Significatif (y compris association avec autres SNPs)

**Tableau 9.** Résumé des résultats du génotypage, confirmant partiellement H1.

Concernant notre première hypothèse et selon les résultats obtenus au génotypage (cf. tableau 9, p. 62), parmi les SNPs analysés, seul le microsatellite semble avoir un effet isolé sur la maladie. Cependant un certain nombre d'associations entre différents SNPs ou entre le microsatellite et des SNPs a pu être mis en évidence (pour une revue complète des haplotypes significatifs, cf. figures 4 à 7 et tableau 4, p. 54-56). Certains génotypes, isolés ou en association avec ceux d'autres SNPs, semblent déterminer un facteur de risque et sont donc plus présents dans la population BDL que parmi les contrôles. A l'inverse, d'autres interactions, ou longueur de microsatellite, semblent protecteurs et sont, par conséquent, plus observés parmi les contrôles.

## 8.2. Discussion des résultats épigénétiques, liés à H2, H3 et H4

<b>Hypothèses</b>	<b>Changement dans le taux de méthylation</b>
<b>Abus sexuel subi dans l'enfance</b>	Significatif, mais inversé (H2 non confirmée) $B = -0.734, p < .05$
<b>Abus sexuel subi dans l'enfance d'intensité sévère</b>	Significatif, mais inversé (H2 non confirmée) $B = -0.807, p < .05$
<b>Etat dépressif</b>	Non significatif (H3 non confirmée)
<b>Abus sexuel dans l'enfance et état dépressif</b>	Significatif (H4 confirmée) Coef. = $0.3677, p < .01$

**Tableau 10.** Résumé des résultats des analyses du taux de méthylation.

L'analyse du taux de méthylation à T1 et T2 a montré une interaction significative avec la présence ou l'absence d'abus sexuels dans l'enfance, ainsi qu'avec l'intensité maximale de l'abus (cf. tableau 4, p. 57 ; figures 8 & 9, p. 57-58). Cependant, ce résultat est contraire à nos attentes, puisque la méthylation est plus forte à T2 qu'à T1. Plusieurs hypothèses explicatives seront avancées dans la partie conclusive de ce travail.

Bien que nos données témoignent d'une diminution de l'état dépressif, mesuré au BDI, celle-ci ne semble pas corrélée avec une diminution de la méthylation, infirmant notre troisième hypothèse opérationnelle.

Finalement, malgré une interaction non-significative entre les scores au BDI et les abus sexuels rapportés au CTQ, un effet de ceux-ci a pu être mis en relation avec la différence du taux de méthylation. Il est cependant très difficile de déterminer le sens des influences à ce niveau. Des analyses complémentaires sont nécessaires pour indiquer si cette corrélation va dans le même sens que celle entre les abus sexuels et le taux de méthylation ou dans le sens attendu selon les données théoriques disponibles.

## **CONCLUSIONS**

Notre première hypothèse, à savoir que certains génotypes de BDNF, soit isolés, soit en haplotypes, déterminent une vulnérabilité génétique pour le développement de la pathologie BDL, est confirmée par nos résultats. Nos analyses ont également permis de mettre en évidence des génotypes et des ensembles de génotypes qui ont un effet protecteur, quant au développement de la maladie. Ces résultats concordent avec les postulats de la plupart des auteurs actuels (voir entre autres, Caspi & al., 2003 ; Perez-Rodriguez & al., 2010), selon lesquels des facteurs génétiques contribueraient au BDL. Outre BDNF, il a été montré que les gènes du transporteur de la sérotonine et du tryptophane hydroxylase sont aussi des gènes de vulnérabilité. Ainsi, afin d'avoir une compréhension plus complète du trouble et de son développement d'un point de vue génétique, il serait opportun d'étudier les différents gènes proposés dans ce travail, considérés comme des gènes-candidats importants pour le BDL. Cette analyse permettrait de déterminer des patterns de vulnérabilité génétique.

Si notre deuxième hypothèse n'a pas été confirmée, les résultats que nous avons obtenus sont particulièrement intéressants. En effet, nous avons émis l'hypothèse que les maltraitances sexuelles infantiles tendaient à augmenter le taux de méthylation. Or nos analyses démontrent un taux de méthylation plus faible chez les personnes abusés que chez les autres. De plus, ce taux est augmenté au T2 (mesure post-thérapie intensive). Plusieurs explications peuvent être émises suite à ces résultats. Premièrement, nos résultats ne concernent que deux îlots ou parties d'îlot CpG. Une analyse portant sur les cinq îlots déterminés serait certainement plus significatives, tant au point de vue statistique, qu'au point de vue de la compréhension de l'influence de ces îlots. Deuxièmement, les îlots définis dans cette étude sont tous situés sur le transcrit long de BDNF. Or il est probable que l'abus sexuel favoriserait un des transcrits au dépens de l'autre. L'intervention tendrait donc à rétablir l'équilibre entre les deux. Troisièmement, les abus sexuels pourraient provoquer, comme nous le constatons dans notre recherche, une hypométhylation du gène. Celle-ci aurait des influences à plusieurs niveaux. Tout d'abord, elle provoquerait une augmentation de l'expression de BDNF, ce qui aurait des répercussions directes au niveau du développement cérébral. Cette augmentation influencerait à son tour le fonctionnement du 5-HTT. Or un lien entre BDNF et 5-HTT a déjà été démontré (Molteni & al., 2010). Il s'agirait ici d'une influence de BDNF sur le 5-HTT, provoquant une recapture plus élevée que la normale de la sérotonine et donc déséquilibrant la concentration en sérotonine. Cet effet a des conséquences particulièrement importantes et durables sur un cerveau en développement (Devlin & al., 2010). Il semble possible que les abus sexuels subis dans l'enfance puissent provoquer de telles séquelles. Un mécanisme de ce type a été mis en évidence, par Devlin

et al. (2010), au niveau du gène SLC6A4. Quatrièmement, ces résultats, bien que significatifs, peuvent être remis en question, étant donné, d'une part, le peu de données, récoltées chez les patients, disponibles au moment des analyses et, d'autre part, l'absence de groupe contrôle. En effet, un plus grand nombre de sujets et un groupe contrôle renforceraient la signification des résultats obtenus. Cependant la significativité du changement de méthylation relevée dans notre étude démontre clairement que la méthylation est un processus dynamique qui évolue au cours du temps. Ainsi la thérapie appliquée ici semble avoir un impact sur la méthylation.

Notre troisième hypothèse, liant la diminution des scores au BDI à une réduction du taux de méthylation, n'a malheureusement pas pu être confirmée pour la population totale de notre échantillon. Cependant, dans le cas de personnes abusées sexuellement durant l'enfance, nous avons pu mettre en évidence une corrélation entre le résultat au BDI et le taux de la méthylation. Ainsi une amélioration des symptômes dépressifs serait liée à une augmentation du taux de méthylation. Néanmoins, étant donné la taille restreinte de l'échantillon des cas pathologiques et la possibilité d'analyser uniquement deux îlots CpG, ces résultats sont à observer avec précaution et à confirmer par une étude plus étendue, en termes d'îlots étudiés, de la taille de l'échantillon et du nombre de mesures. Finalement, étant donné la corrélation établie entre l'état dépressif, mesuré par BDI, et le désespoir, scoré par BHS (Ranieri & al, 1987), il nous paraît judicieux d'interpréter les résultats obtenus ici en fonction du score des patients au BHS. En effet, il paraît possible que, si l'état dépressif a diminué, le sentiment de désespoir soit resté stationnaire, influençant le maintien du taux de méthylation.

Notre quatrième et dernière hypothèse opérationnelle, établissant une corrélation entre l'abus sexuel subi dans l'enfance et l'état dépressif scoré au BDI avec le taux de méthylation, est partiellement confirmée. Les résultats obtenus ici démontrent non seulement que chacun de ces éléments influencent le cours de la maladie, mais également que le taux de méthylation, chez les victimes d'abus sexuel dans l'enfance, est corrélé à l'amélioration de l'aspect dépressif des patients. Cependant, comme pour l'hypothèse précédente, il serait intéressant ici de réanalyser ces données en tenant compte du sentiment de désespoir rapporté par le patient.

Bien que notre recherche permette de confirmer et d'étendre certaines connaissances actuelles, notamment par l'analyse du taux de méthylation encore très peu pratiquée, elle comporte quelques limitations importantes. Tout d'abord, notre groupe contrôle, choisi dans la banque ADN de l'unité de psychiatrie génétique, ne permet pas une comparaison

complète des deux groupes, ni d'établir une ligne de base stable pour l'analyse et l'interprétation des résultats obtenus chez les BDL. En effet, il serait intéressant pour une comparaison complète et solide de disposer d'un groupe contrôle, apparié en âge et sexe au groupe de patients et suivant le même protocole que les sujets, à savoir complétant les mêmes questionnaires et ayant des prélèvements sanguins aux mêmes temps. Ceci permettrait non seulement d'établir l'état de santé mentale de nos contrôles, mais également d'avoir des données comparatives fiables pour toutes les données concernant les interactions entre la pathologie et le génotype, ainsi que celles concernant les taux de méthylation et les facteurs les influençant.

Une deuxième limite de notre étude est que, au moment de la rédaction de ce travail, seuls deux îlots CpG avaient pu être analysés. Il est difficile, voire même hasardeux, de tirer des conclusions à partir de ces deux îlots, d'autant plus que l'une des localisations étudiées (CpG81b) ne représente qu'un tiers de l'îlot CpG 81. Une analyse de cet îlot complet, ainsi que des autres îlots déterminés dans cette recherche paraît indispensable avant d'établir des conclusions définitives.

Il paraît indispensable de reproduire ces analyses sur un plus grand nombre de patients BDL, ce qui permettra une plus grande validité et fiabilité des résultats.

Il serait aussi intéressant de compléter l'analyse présentée ici par une étude de l'influence des autres maltraitances que les abus sexuels dans l'enfance sur le développement et l'évolution du trouble, de façon indépendante et corrélée.

Un projet futur pourrait également coupler cette étude avec une étude sur le transporteur de la sérotonine, 5-HTT, particulièrement au niveau du polymorphisme 5-HTTLPR. En effet, des liens ont été mis en évidence entre ces deux gènes et leurs fonctionnements (Molteni & al., 2010). Hormis une meilleure connaissance du trouble BDL et des facteurs de risque l'influencent, ceci permettrait également de tenter d'établir l'influence exacte, existant entre ces deux gènes, à savoir un dysfonctionnement au niveau de BDNF influence-t-il le fonctionnement de 5-HTT ou est-ce l'inverse ?

Finalement, bien que les comorbidités soient connues et nombreuses dans BDL, nous n'avons pu trouver aucune étude récente s'intéressant à une éventuelle influence de certains génotypes ou du taux de la méthylation sur le développement de comorbidités particulières. Etant donné l'obstacle que représente souvent ces comorbidités pour la réussite du traitement, il nous paraît indispensable que celles-ci soient mieux comprises dans leurs origines. Ceci permettrait probablement une compréhension plus approfondie du trouble BDL et de son fonctionnement, mais surtout une prise en charge de plus en plus adaptée.

**ANNEXES :**

**ANNEXE I : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU TROUBLE DE LA PERSONNALITÉ**

- A. Modalité durable de l'expérience vécue et des conduites qui dévie notablement de ce qui est attendu dans la culture de l'individu. Cette déviation est manifeste dans au moins deux des domaines suivants :
- (1) la cognition (c'est-à-dire la perception et la vision de soi-même, d'autrui et des événements)
  - (2) l'affectivité (c'est-à-dire la diversité, l'intensité, la labilité et l'adéquation de la réponse émotionnelle)
  - (3) le fonctionnement interpersonnel
  - (4) le contrôle des impulsions
- B. Ces modalités durables sont rigides et envahissent des situations personnelles et sociales très diverses
- C. Ce mode durable entraîne une souffrance cliniquement significative ou une altération du fonctionnement social, professionnel ou dans d'autres domaines importants.
- D. Ce mode est stable et prolongé et ses premières manifestations sont décelables au plus tard à l'adolescence ou au début de l'âge adulte.
- E. Ce tableau n'est pas mieux expliqué par les manifestations ou les conséquences d'un autre trouble mental.
- F. Ce mode durable n'est pas dû aux effets physiologiques directs d'une substance (p.ex. une drogue donnant lieu à abus ou un médicament) ou d'une affection médicale générale (p.ex. un traumatisme crânien).

(tiré du *Mini DSM-IV*, 1994)

**ANNEXE II : CRITÈRES DIAGNOSTIQUES DU TROUBLE DE LA PERSONNALITÉ BORDERLINE**

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 (NB. Ne pas inclure les comportements suicidaires ou les auto-mutilations énumérés dans le critère 5)
- (2) mode de relations interpersonnelles instables et intenses caractérisées 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). NB. Ne pas inclure les comportements suicidaires ou les auto-mutilations énumérés dans le critère 5.
- (5) répétition de comportements, de gestes ou de menaces suicidaires, ou d'auto-mutilations
- (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 difficultés à contrôler sa colère (p.ex. fréquentes manifestations de mauvaise humeur, colère constante ou bagarre répétées)
- (9) survenue transitoire dans des situations de stress d'une idéation persécutoire ou de symptômes dissociatifs sévères

(tiré du Mini DSM-IV, 1994)

**ANNEXE III : PROCÉDURE DE DÉAMINATION DE L'ADN (KIT QIAGEN EPITECT BISULFITE  
HANDBOOK, QIAGEN, BÂLE, SUISSE)**

DNA amounts of 1 ng – 2 µg in a volume of up to 20 µl can be processed using this standard protocol.

Important points before starting :

- Each aliquot of Bisulfite Mix is sufficient for 8 conversion reactions. If converting fewer than 8 DNA samples, dissolved Bisulfite Mix can be stored at –20°C for up to 4 weeks without any loss of performance.
- DNA Protect Buffer should turn from green to blue after addition to DNA–Bisulfite Mix (step 2), indicating sufficient mixing and correct pH for the bisulfite conversion reaction.
- Perform all centrifugation steps at room temperature (15–25°C).

Things to do before starting :

- Add 30 ml ethanol (96–100%) to Buffer BW and store at room temperature (15–25°C). Invert the bottle several times before starting the procedure.
- Add 27 ml ethanol (96–100%) to Buffer BD and store at 2–8°C. Invert the bottle several times before starting the procedure and make sure to close the bottle immediately after use. White precipitates may form in the Buffer BD–ethanol mix after some storage time. These precipitates will not affect the performance of Buffer BD. However, avoid transferring precipitates to the EpiTect spin column.
- Add 310 µl RNase-free water to the lyophilized carrier RNA (310 µg) to obtain a 1 µg/µl solution. Dissolve the carrier RNA thoroughly by vortexing.

When processing 48 samples at once, add the complete volume of dissolved carrier RNA to the bottle of Buffer BL, and check the box on the bottle lid label. If processing fewer samples, split the dissolved carrier RNA into conveniently sized aliquots (e.g., 50 µl) and store at –20°C. Aliquots can be stored for up to 1 year. If fewer than 48 conversions will be performed in a 2-week period, then only make up enough Buffer BL–carrier RNA solution as required (see Table 1, page 17, for example volumes).

Carrier RNA enhances binding of DNA to the EpiTect spin-column membrane, especially if there are very few target molecules in the sample.

Carrier RNA is not necessary if >100 ng DNA is used.

- Add dissolved carrier RNA to Buffer BL. Calculate the volume of Buffer BL and dissolved carrier RNA required for the number of samples to be processed (see Table 1 for

example volumes). If Buffer BL contains precipitates, dissolve by heating (maximum 70°C) with gentle agitation. Equilibrate samples and buffers to room temperature.

- Optional: Set a thermomixer, heating block, or heated orbital incubator to 60°C for use in step 1.

Table 1. Carrier RNA and Buffer BL volumes

Number of samples	1	4	8	16	24	48
Volume of Buffer BL*	620 $\mu$ l	2.5 ml	5 ml	10 ml	15 ml	31 ml
Volume of carrier RNA solution†	6.2 $\mu$ l	25 $\mu$ l	50 $\mu$ l	100 $\mu$ l	150 $\mu$ l	310 $\mu$ l

\* The volumes given contain a 10% surplus for pipetting inaccuracies.

† Resulting in a final concentration of 10  $\mu$ g/ml carrier RNA in Buffer BL.

Procedure: Bisulfite DNA conversion:

1. Thaw DNA to be used in the bisulfite reactions. Dissolve the required number of aliquots of Bisulfite Mix by adding 800  $\mu$ l RNase-free water to each aliquot. Vortex until the Bisulfite Mix is completely dissolved. This can take up to 5 min.

Note: If necessary, heat the Bisulfite Mix–RNase-free water solution to 60°C and vortex again.

Note: Do not place dissolved Bisulfite Mix on ice.

2. Prepare the bisulfite reactions in 200  $\mu$ l PCR tubes according to Table 2. Add each component in the order listed.

Note: The combined volume of DNA solution and RNase-free water must total 20  $\mu$ l.

Table 2. Bisulfite reaction components

Component	Volume per reaction ( $\mu$ l)
DNA solution (1 ng – 2 $\mu$ g)	Variable* (maximum 20 $\mu$ l)
RNase-free water	Variable*
Bisulfite Mix (dissolved), see step 1	85
DNA Protect Buffer	35
<b>Total volume</b>	<b>140</b>

\* The combined volume of DNA solution and RNase-free water must total 20  $\mu$ l.

3. Close the PCR tubes and mix the bisulfite reactions thoroughly. Store the tubes at room temperature (15–25°C).

Note: DNA Protect Buffer should turn from green to blue after addition to DNA–Bisulfite Mix, indicating sufficient mixing and correct pH for the bisulfite conversion reaction.

4. Perform the bisulfite DNA conversion using a thermal cycler.

Program the thermal cycler according to Table 3.

The complete cycle should take approximately 5 h.

Note: If using a thermal cycler that does not allow you to enter the reaction volume (140 µl), set the instrument to the largest volume setting available.

Table 3. Bisulfite conversion thermal cycler conditions

Step	Time	Temperature
Denaturation	5 min	95°C
Incubation	25 min	60°C
Denaturation	5 min	95°C
Incubation	85 min (1 h 25 min)	60°C
Denaturation	5 min	95°C
Incubation	175 min (2 h 55 min)	60°C
Hold	Indefinite†	20°C

† Converted DNA can be left in the thermal cycler overnight without any loss of performance.

5. Place the PCR tubes containing the bisulfite reactions into the thermal cycler. Start the thermal cycling incubation.

IMPORTANT: Since the bisulfite reaction is not overlaid with mineral oil, only thermal cyclers with heated lids are suitable for this procedure. It is important to use PCR tubes that close tightly. Converted DNA can be left in the thermal cycler overnight without any loss

of performance. Cleanup of bisulfite converted DNA

6. Once the bisulfite conversion is complete, briefly centrifuge the PCR tubes containing the bisulfite reactions, and then transfer the complete bisulfite reactions to clean 1.5 ml microcentrifuge tubes.

Transfer of precipitates in the solution will not affect the performance or yield of the reaction.

7. Add 560 µl freshly prepared Buffer BL containing 10 µg/ml carrier RNA to each sample. Mix the solutions by vortexing and then centrifuge briefly.

Note: Carrier RNA is not necessary when using >100 ng DNA.

8. Place the necessary number of EpiTect spin columns and collection tubes in a suitable rack. Transfer the entire mixture from each tube in step 7 into the corresponding EpiTect spin column.
9. Centrifuge the spin columns at maximum speed for 1 min. Discard the flow-through, and place the spin columns back into the collection tubes.
10. Add 500 µl Buffer BW to each spin column, and centrifuge at maximum speed for 1 min. Discard the flow-through, and place the spin columns back into the collection tubes.
11. Add 500 µl Buffer BD to each spin column, and incubate for 15 min at room temperature (15–25°C). If there are precipitates in Buffer BD, avoid transferring them to the spin columns.

**IMPORTANT:** The bottle containing Buffer BD should be closed immediately after use to avoid acidification from carbon dioxide in the air.

Note: It is important to close the lids of the spin columns before incubation.

12. Centrifuge the spin columns at maximum speed for 1 min. Discard the flow-through, and place the spin columns back into the collection tubes.
13. Add 500 µl Buffer BW to each spin column and centrifuge at maximum speed for 1 min. Discard the flow-through and place the spin columns back into the collection tubes.
14. Repeat step 13 once.
15. Place the spin columns into new 2 ml collection tubes, and centrifuge the spin columns at maximum speed for 1 min to remove any residual liquid.
16. Recommended: Place the spin columns with open lids into clean 1.5 ml microcentrifuge tubes (not provided) and incubate the spin columns for 5 min at 56°C in a heating block. This step enables evaporation of any remaining liquid.
17. Place the spin columns into clean 1.5 ml microcentrifuge tubes (not provided). Dispense 20 µl Buffer EB onto the center of each membrane. Elute the purified DNA by centrifugation for 1 min at approximately 15,000 x g (12,000 rpm).

Note: To increase the yield of DNA in the eluate, dispense an additional 20 µl Buffer EB to the center of each membrane, and centrifuge for 1 min at maximum speed.

Note: If the purified DNA is to be stored for up to 24 h, we recommend storage at 2–8°C. For storage longer than 24 h, we recommend storage at –20°C. At –20°C, DNA converted and purified using the EpiTect Bisulfite Kit can be stored for at least 3 years\* without decrease of quality or conversion.

**ANNEXE IV : PROCÉDURE D'EXTRACTION D'ADN GÉNOMIQUE À PARTIR DU SANG TOTAL  
(KIT NUCLON RPN 8502, AMERSHAM BIOSCIENCES, GLATTBRUG, SUISSE)**

KIT : Nuclon RPN 8502 Fournisseur : Amersham Biosciences  
Solutions : T10E5  
T10E1  
Rnase A  
EtOH

1. Echantillon de sang (2 tubes) dilué et complété à 5 ou 10ml avec du tp T10E5 (rincer le tube de sang) dans deux tubes de 50ml Falcon.  
Ajouter 4 volumes de réactif A et mélanger 5 min. sur bascule rotative.

Centrifuger à 2500rpm durant 5min. Aspirer le surnagent et le vider dans de l'eau de javel.

2. Ajouter 4ml de réactif B au culot et resuspendre avec une pipette de transfert.  
Transférer dans un nouveau tube de 15ml (PP) et ajouter 30ml de Rnase A (50ug/ml). Mélanger délicatement.

Incuber à 37°C pendant 30-60min au bain-marie.

3. Ajouter 1000ul de sodium perchlorate et tourner le tube 7x délicatement.  
Ajouter 4ml de chloroforme et tourner le tube 7x délicatement.  
Ajouter 600ul de résine et tourner le tube 7x délicatement.

Centrifuger à 2500rpm durant 3min.

4. Transférer la phase supérieur avec une pipette dans un nouveau tube de 50ml.  
Ajouter 2 volumes d'ETOH absolu froid (-20°C).

Inverser le tube plusieurs fois délicatement pour voir se former la précipitation d'ADN (méduse).

5. Prendre la méduse avec une pointe bleue (1000ul) et la déposer dans un nouveau tube eppendorf de 2ml avec 1ml ETOH 70%.  
Bien suspendre le culot d'ADN afin de dissoudre tous les sels.

Centrifuger à 13000rpm durant 2min.

Vider le surnagent et laisser sécher le culot pendant 30min.

6. Resuspendre le culot dans du T10E1 en définissant le volume suivant la grosseur du culot d'ADN obtenu.
7. Faire tourner sur la bascule rotative jusqu'à dilution complète de l'ADN, en vérifiant régulièrement la concentration en solution diluée de 6ul d'ADN avec 294ul d'H2O.

## **BIBLIOGRAPHIE**

Aguilera, M., Arias, B., Wichers, M., Barrantes-Vidal, N., Moya J. & al. (2009). Early adversity and 5-HTT/BDNF genes : new evidence of gene-environment interactions on depressive symptoms in a general population. *Psychological Medicine*. 39: 1425-1432.

American Psychiatric Association (2002). *Mini DSM-IV : Critères diagnostiques*. France : Masson.

Austin, M.A., Riniolo, T.C., & Porges, S.W. (2007). Borderline personality disorder and emotion regulation : Insights from the Polyvagal Theory. *Brain and Cognition*. 65: 69-76.

Ball, J.S., & Links, P.S. (2009). Borderline Personality Disorder and Childhood Trauma: Evidence for a causal relationship. *Personality Disorders*. 11: 63-68.

Bateman, A., & Fonagy, P. (1999). Effectiveness of Partial Hospitalization in the Treatment of Borderline Personality Disorder: A Randomized Controlled Trial. *Am. J. Psychiatry*. 156(10): 1563-1569.

Bateman, A., & Fonagy, P. (2010). Mentalization based treatment for borderline personality disorder. *World Psychiatry*. 9: 11-15.

Beck, A.T. (1986). Hopelessness as a predictor of eventual suicide. *Ann. N.Y. Acad. Sci*. 487: 90-96.

Beck, A.T., Brown, G., & Steer, R.A. (1989). Prediction of eventual suicide in psychiatric inpatients by clinical ratings of Hopelssness. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 57(2): 309-310.

Beck, A.T., Weissman, A., Lester, D., & Trexler, L. (1974). The measurement of pessimism: The hopelessness scale. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*. 42(6): 861-865.

Berger, S.L. (2008). The complex language of chromatin regulation during transcription. *Nature*. 447: 407-412.

Bernstein, D.P., Ahluvalia, T., Pogge, D., & Handelsman, L. (1997). Validity of the Childhood Questionnaire in an Adolescent Psychiatric Population. *J. of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*. 36(3): 340-348.

Bernstein, D.P., Stein, J.A., Newcomb, M.D., Walker, E., Pogge, D., & al. (2003). Development and validation of a brief screening version of the Childhood Trauma Questionnaire. *Child Abuse & Neglect*. 27: 169-190.

Bird, A. (2007). Perceptions of epigenetics. *Nature*. 447: 396-398.

Bolton, J.M., Pagura, J., Enns, M.W., Grant, B., & Sareen, J. (2010). A population-based longitudinal study of risk factors for suicide attempts in major depressive disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 44(13): 817-826.

Bouchard, S., & Sabourin, S. (2009). Borderline Personality Disorder and couple dysfunctions. *Personality Disorders*. 11: 55-62.

Brodsky, B.S., Malone, K.M., Ellis, S.P., Dulit, R.A., & Mann, J.J. (1997). Characteristics of Borderline Personality Disorder associate with suicidal behaviour. *Am. J. Psychiatry*. 154: 1715-1719.

Burt, S.A. (2009). A mechanistic explanation of popularity: Genes, rule breaking, and evocative Gene-Environment correlations. *Journal of Personality and Social Psychology*. 96(4): 783-794.

Cailhol, L., Damsa, C., Marclay, L., Burnand, Y., Lazignac, C., & Andreoli, A. (2007). Facteurs prédictifs de la récurrence du comportement suicidaire chez des patients souffrant d'un trouble de personnalité borderline. *L'Encéphale*. 33 : 156-159.

Caspi, A., Sugden, K., Moffitt, T.E., Taylor, A., Craig, I.W., & al. (2003). Influence of life stress on depression: Moderation by a polymorphism in the 5-HTT Gene. *Science*. 301: 386-389.

Chen, Z.Y., Patel, P.D., Sant, G., Meng, C.X., Teng, K.K., & al. (2004). Variant Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) (Met66) alters the intracellular trafficking and activity-dependent secretion of wild type BDNF in neurosecretory cells and cortical neurons. *The Journal of Neuroscience*. 24(18): 4401-4411.

Chepenik, L.G., Fredericks, C., Papademetris, X., Spencer, L., Lacadie, C., & al. (2009). Effects of the Brain-Derived Neurotrophic Growth Factor Val66Met variation on hippocampus morphology in bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology*. 34: 944-951.

Clarkin, J.F., & Posner, M. (2005). Defining the mechanisms of Borderline Personality Disorder. *Psychopathology*. 38: 56-63.

Cook, F., Ciorciari, J., Varker, T., & Devilly, G.J. (2009). Changes in long term neural connectivity following psychological trauma. *Clinical Neurophysiology*. 120: 309-314.

Courtet, Ph., Jollant, F., Castelnaud, D., Buresi, C., & Malafosse, A. (2005). Suicidal Behavior : Relationship between phenotype and serotonergic genotype.

Dahl, A.A. (2008). Controversies in diagnosis, classification and treatment of borderline personality disorder. *Current Opinion in Psychiatry*. 21 : 78-83

Devlin, A.M., Brain, U., Austin, J., & Oberlander, T.F. (2010). Prenatal Exposure to Maternal Mood and the MTHFR C677T Variant Affect SLC6A4 Methylation in Infants at Birth. *PlosOne*. 5(8): 1-8.

Doering, S., Hörz, S., Rentrop, M., Fischer-Kern, M., Schuster, P., & al. (2010). The transference-focused psychotherapy v. treatment by community psychotherapists for borderline personality disorder: randomised controlled trial. *The British Journal of Psychiatry*. 196: 389-395.

Duman, R.S., & Monteggia, L.M. (2006). A neurotrophic model for stress-related mood disorders. *Biol. Psychiatry*. 59: 1116-1127.

Egan, M.F., Kojima, M., Callicott, J.H., Goldberg, T.E., Kolachana, B.S., & al. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*. 112: 257-269.

Elkit, A. (2009). Traumatic stress and psychological adjustment in treatment-seeking women sexually abused in childhood: a follow-up. *Scandinavian Journal of Psychology*. 50: 251-257.

Feinberg, A.P. (2007). Phenotypic plasticity and the epigenetics of human disease. *Nature*. 447: 433-440.

Fossati, A., Barratt, E.S., Borroni, S., Villa, D., Grazioli, F., & Maffei, C. (2007). Impulsivity, aggressiveness, and DSM-IV personality disorders. *Psychiatry Research*. 149: 157-167.

Fossati, A., Barratt, E.S., Carretta, I., Leonardi, B., Grazioli, F., Maffei, C. (2004). Predicting borderline and antisocial personality disorder features in nonclinical subjects using measures of impulsivity and aggressiveness. *Psychiatry Research*. 125: 161-170.

Fossati, A., Feeney, J.A., Carretta, I., Grazioli, F., Milesi, R., & al. (2005). Modeling the relationships between adult attachment patterns and borderline personality disorder: the role of impulsivity and aggressiveness. *Journal of Social and Clinical Psychology*. 24(4): 520-537.

Fraser, P., & Bickmore, W. (2007). Nuclear organization of the genome and the potential for gene regulation. *Nature*. 447: 413-417.

Frodl, T., Möller, H.J., & Meisenzah, E. (2008). Neuroimaging genetics: new perspectives in research on major depression? *Acta Psychiatrica Scandinavica*. 118: 363-372.

Golier, J.A., Yehuda, R., Bierer, L.M., Mitropoulou, V., New, A.S., & al. (2003). The relationship of borderline personality disorder to posttraumatic stress disorder and traumatic events. *Am. J. Psychiatry*. 160: 2018-2024.

Grant, B.F., Chou, S.P., Goldstein, R.B., Huang, B., Stinson, F.S., & al. (2008). 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*. 69(4): 533-545.

Grewal, S.I.S., & Elgin, S.C.R. (2007). Transcription and RNA interference in the formation of heterochromatin. *Nature*. 447. 399-406.

Hooker, C.I., Gyurak, A., Verosky, S.C., Miyakawa, A., & Ayduk, O. (2010). Neural activity to a partner's facial expression predicts self-regulation after conflict. *Biol. Psychiatry*. 67: 406-413.

Horesh, N., Ratner, S., Laor, N., & Toren, P. (2008). A comparison of life events in adolescents with major depression, borderline personality disorder and matched controls: a pilot study. *Psychopathology*. 41: 300-306.

Huezo-Diaz, P., Uher, R., Smith, R., Rietschel, M., Henigsberg, N., & al. (2009). Moderation of antidepressant response by the serotonin transporter gene. *The British Journal of Psychiatry*. 195: 30-38.

Igarashi, H., Hasui, C., Uji, M., Shono M., Nagata, T., & Kitamura, T. (2010). Effects of child abuse history on borderline personality traits, negative life events, and depression: a study among a university student population in Japan. *Psychiatry Research*.

Ingenhoven, T., Lafay, P., Rinne, T., Passchier, J., & Duivenvoorden, H. (2010). Effectiveness of Pharmacotherapy for Severe Personality Disorders : Meta-Analyses of Randomized Controlled Trials. *J. Clin. Psychiatry*. 71(1):14-25.

Jaenisch, R., & Bird, A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics Supplement*. 33: 245-254.

Jiang, X., Xu, K., Hoberman, J., Tian, F., Marko, A.J., & al. (2005). BDNF Variation and Mood disorders: a novel functional promoter polymorphism and Val66Met are associated with anxiety but have opposing effects. *Neuropsychopharmacology*. 30, 1353-1361.

Johnson, D.M., Shea, M.T., Yen, S., Battle, C.L., Zlotnick, C., & al. (2003). Gender differences in borderline personality disorder: Findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. *Comprehensive Psychiatry*. 44(4): 284-292.

Jonzon, E., & Lindblad, F. (2006). Risk factors and protective factors in relation to subjective health among adult female victims of child sexual abuse. *Child Abuse & Neglect*. 30: 127-143.

Keller, S., Sarchiapone, M., Zarrilli, F., Videtic, A., Ferraro, A., & al. (2010). Increased BDNF promoter methylation in the Wernicke Area of Suicide Subjects. *Arch. Gen. Psychiatry*. 67(3): 258-267.

Kernberg, O.F., Yeomans, F.E., Clarkin, J.F., & Levy, K.N. (2008). Transference focused psychotherapy: Overview and update. *Int. J. Psychoanal*. 89 :601-620.

Kingston, S., & Raghavan, C. (2009). The relationship of sexual abuse, early initiation of substance use, and adolescent trauma to PTSD. *Journal of Traumatic Stress*. 22(1) : 65-68.

Linehan, M.M. (2000). *Traitement cognitivo-comportemental du trouble de personnalité état-limite*. France : Médecine & Hygiène.

Licinio, J., Dong, C., & Wong, M.L. (2009). Novel sequence variations in the brain-derived neurotrophic factor gene and association with major depression and antidepressant treatment response. *Arch. Gen. Psychiatry*. 66(5): 488-497.

Lobbestael, J., Arntz, A., & Sieswerda, S. (2005). Schema modes and childhood abuse in borderline and antisocial personality disorders. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*. 36: 240-253.

Lubin, F.D., Roth, R.L., & Sweatt, J.D. (2008). Epigenetic Regulation of bdnf Gene Transcription in the Consolidation of Fear Memory. *The Journal of Neuroscience*. 28(42): 10576-10586.

Lynch, T.R., Trost, W.T., Salsman, N., & Linehan, M.M. (2007). Dialectical Behavior Therapy for Borderline Personality Disorder. *Annu. Rev. Clin. Psychol.* 3: 181-205.

Martinowick, K., & Lu, B. (2008). Interaction between BDNF and Serotonin: Role in Mood Disorders. 33: 73-83.

Martinowich, K., Manji, H., & Lu, B. (2007). New insights into BDNF function in depression and anxiety. *Nature neuroscience*. 10(9): 1089-1093.

Maurex, L., Zaboli, G., Wiens, S., Asberg, M., Leopardi, R., & Iohman, A. (2009). Emotionally controlled decision-making and a gene variant related to serotonin synthesis in women with borderline personality disorder. *Scandinavian Journal of Psychology*. 50: 5-10.

McGirr, A., Alda, M., Séguin, M., Cabot, S., Lesage, A., & Turecki, G. (2009). Familial aggregation of suicide explained by Cluster B traits : A three-group family study of suicide controlling for major depressive disorder. *Am. J. Psychiatry*. 166: 1124-1134.

McGowan, P.O., Sasaki, A., D'Alessio, A.C., Dymov, S., Labonté, B., & al. (2009). Epigenetic regulation of the glucocorticoid receptor in human brain associates with childhood abuse. *Nature Neuroscience*. 12(3): 342-348.

McLean, L.M., & Gallop, R. (2003). Implications of childhood sexual abuse for adult borderline personality disorder and complex posttraumatic stress disorder. *Am. J. Psychiatry*. 160: 369-371.

McQuillan, A., Nicastro, R., Guenot, F., Girard, M., Lissner, C., & Ferrero, F. (2005). Intensive Dialectical Behavior Therapy for outpatients with borderline personality disorder who are in crises. *Psychiatric Services*. 56(2): 193-197.

Méary, A., Brousse, G., Jamain, S., Schmitt, A., Szöke, A., & al. (2008). Pharmacogenetic study of atypical antipsychotic drug response: Involvement of the Norepinephrine Transporter gene. *American Journal of Medical Genetics Part B (Neuropsychiatric Genetics)*. 147B : 491-494.

Mesenbach, C., Wingenfeld, K., Driessen, M., Rullkoetter, N., Schlosser, N., & al. (2009). Emotion-induced memory dysfunction in borderline personality disorder. *Cognitive Neuropsychiatry*. 14(6): 524-541.

Metcalf, M., & Goldman, E. (1965). Validation of an inventory for measuring depression. *British Journal of Psychiatry*. 111: 240-242.

Mill, J., & Petronis, A. (2007). Molecular studies of major depressive disorder: the epigenetic perspective. *Molecular Psychiatry*. 12: 799-814.

Molnar, B.E., Buka, S.L., & Kessler, R.C. (2001). Child sexual abuse and subsequent psychopathology: results from the national comorbidity survey. *American Journal of Public Health*. 91(5): 753-760.

Molteni, R., Cattaneo, A., Calabrese, F., Macchi, F., Olivier, J.D.A., & al. (2010). Reduced function of the serotonin transporter is associated with decreased expression of BDNF in rodents as well as in humans. *Neurobiology of Disease*. 37: 747-755.

Morey, L.C., Shea, M.T., Markowitz, J.C., Stout, R.L., Hopwood, C.J., & al. (2010). State effects of major depression on the assessment of personality and personality disorder. *Am. J. Psychiatry*. 167: 528-535.

Neasciu, A.D., Rizvi, S.L., & Linehan, M.M. (2010). Dialectical behaviour therapy skills use as a mediator and outcome of treatment for borderline personality disorder. *Behaviour Research and Therapy*. 48: 832-839.

Ni, X., Chan, D., Chan, K., McMain, S., Kennedy, J.L. (2009). Serotonin genes and gene-gene interactions in borderline personality disorder in a matched case control study. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 33: 128-133.

Nicastro, R., Zanello, A., Merlo, M.C.G., & McQuillan, A. (2009). Caractéristiques psychométriques du questionnaire de fonctionnement social chez des patients borderline. *L'Encéphale*. 35 : 436-442.

Nisenbaum, R., Links, P.S., Eynan, R., & Heisel, M.J. (2010). Variability and predictors of negative mood intensity in patients with borderline personality disorder and recurrent suicidal behavior: multilevel analyses applied to experience sampling methodology. *Journal of Abnormal Psychology*. 119(2): 433-439.

Nurnberger, J.I., Blehar, M.C., Kaufmann, C.A., York-Cooler, C., Simpson, S.G., & al. (1994). Diagnostic Interview for Genetic Studies. Rationale, Unique Features and Training. *Arch. Gen. Psychiatry*. 51 : 849-859.

Oguntoye, A., & Bursztajn, H.J. (2009). Categorical Approach of the DSM for Diagnosing female inmates with borderline personality disorder and/or PTSD. *J. Am. Acad. Psychiatry Law*. 37: 306-309.

Oquendo, M.A., Baca-Garcia, E., Mann, J.J., & Giner, J. (2008) Issues for DSM-V : Suicidal behavior as a separate diagnosis on a separate axis. *Am. J. Psychiatry*. 165(11): 1383-1384.

Oumaya, M., Friedman, S., Pham, A., Abou Abdallah, T., Guelfi, J.D., Rouillon, F. (2008). Personnalité borderline, automutilations et suicide: revue de la littérature. *L'Encéphale*. 34 : 452-458.

Perez Benitez, C.I., Yen, S., Shea, M.T., Edelen, M.O., Markowitz, J.C., & al. (2010). Ethnicity in trauma and psychiatric disorders: Findings from the collaborative longitudinal study of personality disorders. *Journal of Clinical Psychology*. 66(6). 583-598.

Perez-Rodriguez, M.M., Weinstein, S., New, A.S., Bevilacqua, L., Yuan, Q., & al. (2010). Tryptophan-hydroxylase 2 haplotype association with borderline personality disorder and aggression in a sample of patients with personality disorders and healthy controls. *Journal of Psychiatric Research*. 44(15): 1075-1081.

Perroud, N., Aitchison, K.J., Uher, R., Smith, R., Huezo-Diaz, P., & al. (2009). Genetic predictors of increase in suicidal ideation during antidepressant treatment in the GENDEP Project. *Neuropsychopharmacology*. 34: 2517-2528.

Perroud, N., Baud, P., Preisig, M., Etain, B., Bellivier, F., & al. (2007). Social phobia is associated with suicide attempt history in bipolar inpatients. *Bipolar Disorders*. 9: 713-721.

Perroud, N., Courtet, P., Vincze, I., Jaussent, I., Jollant, F., & al. (2008). Interaction between BDNF Val66Met and childhood trauma on adult's violent suicide attempt. *Genes, Brain and Behavior*. 7: 314-322.

Perroud, N., Uher, R., Dieben, K., Nicastro, R., & Huguelet, Ph. (2010). Predictors of response and drop-out during intensive dialectical behaviour therapy. *J Pers Disord*. 24(5): 634-650.

Perroud, N., Uher, R., Hauser, J., Rietschel, M., Henigsberg, N., & al. (2010). History of suicide attempts among patients with depression in the GENDEP project. *Journal of affective Disorders*. 123: 131-137.

Perroud, N., Uher, R., Marusic, A., Rietsche, M., Mors, O. (2009). Suicidal Ideation during treatment of depression with escitalopram and nortriptyline in genome-based therapeutic drugs for depression (GENDEP): a clinical trial. *BMC Medicine*. 7: 60-74.

Pezawas, L., Meyer-Lindenberg, A., Goldman, A.L., Verchinski, B.A., Chen, G., & al. (2008). Evidence of biologic epistasis between BDNF and SLC6A4 and implications for depression. *Molecular Psychiatry*. 13: 709-716.

Pezawas, L., Verchinski, B.A., Mattay, V.S., Callicott, J.H., Kolachana, B.S., & al., (2004). The Brain-Derived Neurotrophic Factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *The Journal of Neuroscience*.24(45): 10099-10102.

Pierrehumbert, B., Torrissi, R., Glatu N., Dimitrova, N. Heinrichs, M., & Halfon, O. (2009). The influence of attachment on perceived stress and cortisol response to acute stress in women sexually abused in childhood or adolescence.

Preisig, M., Fenton, B.T., Matthey, M.L., Berney, A., & Ferrero, F. (1999). Diagnostic interview for genetic studies (DIGS): inter-rater and test-reliability of the french version. *Eur. Arch. Psychiatry Clin. Neurosci.* 249:174.-179.

Ranieri, W.F., Steer, R.A., Laurence, T.I., Rissmiller, D.J., Piper G.E, & Beck, A.T. (1987). Relationships of depression, hopelessness, and dysfunctional attitudes to suicide ideation in psychiatric patient. *Psychological Reports.* 61: 967-975.

Rattiner, L.M., Davis, M., French, C.T., & Ressler, K.J. (2004). Brain-Derived Neurotrophic Factor and Tyrosine Kinase Receptor B Involvement in Amygdala-Dependent Fear Conditioning. *The Journal of Neuroscience.* 24(20): 4796-4806.

Rattiner, L.M., Davis, M., & Ressler, K.J. (2004). Differential regulation of brain-derived neurotrophic factor transcripts during the consolidation of fear learning. *Learning & Memory.* 11: 727-731.

Reik, W. (2007). Stability and flexibility of epigenetic gene regulation in mammalian development. *Nature.* 447 (425-432).

Robins, C.J., & Chapman, A.L. (2004). Dialectical Behavior Therapy: Current status, recent developments, and future directions. *Journal of Personality Disorders.* 18(1): 73-89.

Roepke, S., Schröder-Abé, M., Schütz, A., Jacob, G., Dams, A., & al. (2010). Dialectic Behavioural Therapy has an impact on self-concept clarity and facets of self-esteem in woman with Borderline Personality Disorder. *Clinical Psychology and Psychotherapy.*

Roth, T.L., Lubin, F.D., Funk, A.J., & Sweatt, J.D. (2009). Lasting epigenetic influence of early-life adversity on the BDNF Gene. *Biol. Psychiatry.* 65: 760-769.

Ruhé, H.G., Ooteman, W., Booij, J., Michel, M.C., Moeton, M., & al. (2009). Serotonin transporter gene promoter polymorphisms modify the association between paroxetine serotonin transporter occupancy and clinical response in major depressive disorder. *Pharmacogenetics Genomics*. 19(1): 67-76.

Scher, C.D., Stein, M.B., Asmundson, G.J.G., McCreary, D.R., & Forde, D.R. (2001). The Childhood Trauma Questionnaire in a community sample: psychometric properties and normative data. *Journal of Traumatic Stress*. 14(4): 843-857.

Shafit, S.S., & Shahveisi, B. (2010). Olanzapine versus Haloperidol in the management of borderline personality disorder. A randomized double blind trial. *J. Clin. Psychopharmacology*. 30: 44-47.

Soloff, P.H., Meltzer, C.C., Becker, C., Greer, P.J., Constantine, D. (2005). Gender differences in a fenfluramine-activated FDG PET study of borderline personality disorder. *Psychiatry Research: Neuroimaging*. 138: 183-195.

Spokas, M., Wenzel, A., Wiltsey Stirman, S., Brown, G.K., & Beck, A.T. (2009). Suicide risk factors and mediators between childhood sexual abuse and suicide ideation among male and female suicide attempters. *Journal of Traumatic Stress*. 22(5): 467-470.

Stanley, B., Sher, L., Wilson, S., Ekman, R., Huang, Y.Y., & Mann, J.J. (2009). Non-suicidal self-injurious behaviour, endogenous opioids and monoamine neurotransmitters. *Journal of Affective Disorders*. 124(1-2): 134-140.

Tadic, A., Elsässer, A., Victor, A., von Cube, R., Baskaya, O., & al. (2009). Association analysis of serotonin receptor 1B (HTR1B) and brain-derived neurotrophic factor gene polymorphisms in borderline personality disorder. *J. Neural transmission*. 116 (1185-1188).

Tadic, A., Wagner, S., Hoch, J., Baskaya, O., von Cube, R., & al. (2009). Gender differences in axis I and axis II comorbidity in patients with borderline personality disorder. *Psychopathology*. 42: 257-263.

Thomas, L., Mulligan, J., Mason, V., Tallon, D., Wiles, N., & al. (2008). GENetic and clinical predictors of treatment response in depression: the GenPod randomised trial protocol. *Trials*. 9: 29-36

Thombs, B.D., Lewis, C., Bernstein, D.P., Medrano, M.A., & Hatch, J.P. (2007). An evaluation of the measurement equivalence of the Childhood Trauma Questionnaire – Short Form across gender and race in a sample of drug-abusing adults. *Journal of Psychosomatic Research*. 63: 391-398.

Tragesser, S.L., Bruns, D., & Disorbio, J.M. (2010). Borderline personality disorder features and pain : the mediating role of negative affect in a pain patient sample. *Clinical Journal of Pain*. 26 : 348-353.

Tsankova, N.M., Berton, O., Renthal, W., Kumar, A., Neve, R.L., & Nestler, E.J. (2006). Sustained hippocampal chromatin regulation in a mouse model of depression and antidepressant action. *Nature neuroscience*. 9(4): 519-525.

Tsankova, N.M., Kumar, A., & Nestler, E.J. (2004). Histone Modifications at Gene Promoter Regions in Rat Hippocampus after Acute and Chronic Electroconvulsive Seizures. *The Journal of Neuroscience*. 24(24): 5603-5610.

Tyrka, A.R., Wyche, M.C., Kelly, M.M., Price, L.H., & Carpenter, L.L. (2009). Childhood maltreatment and adult personality disorder symptoms: Influence of maltreatment type. *Psychiatry Research*. 165 : 281-287.

Uher, R., Farmer, A., Henigsberg, N., Rietschel, M., Mors, O. & al. (2009). Adverse reactions to antidepressants. *The British Journal of Psychiatry*. 195 : 202-210.

Vincze, I., Perroud, N., Buresi, C., Baud, P., Bellivier, F., & al. (2008). Association between brain-derived neurotrophic factor gene and a severe form of bipolar disorder, but no interaction with the serotonin transporter gene. *Bipolar Disorders*. 10: 580-587.

Wagner, S., Baskaya, O., Lieb, K., Dahmen, N., & Tadic, A. (2009). The 5-HTTLPR Polymorphism modulates the association of serious life events (SLE) and impulsivity in patients with Borderline Personality Disorder. *Journal of Psychiatric Research*. 43: 1067-1072.

Wagner, S., Baskaya, O., Dahmen, N., Lieb, K., & Tadic, A. (2009). Modulatory role of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism on the effects of serious life events on impulsive aggression in borderline personality disorder. *Genes, Brain and Behavior*. 9: 97-102.

Walter, M., Berth, H., Selinger, J., Gerhard, U., Küchenhoff, J., & al. (2009). The lack of negative affects as an indicator for identity disturbance in borderline personality disorder: a preliminary report. *Psychopathology*. 42: 399-404.

Wenzel, A., Chapman, J.E., Newman, C.F., Beck, A.T., & Brown, G.K. (2006). Hypothesized mechanisms of change in cognitive therapy for Borderline Personality Disorder. *Journal of Clinical Psychology*. 62(4). 503-516.

Wilson, S.T., Stanley, B., Brent, D.A., Oquendo, M.A., Huang, Y.Y., & Mann, J.J. (2008). The tryptophan hydroxylase-1 A218C polymorphism is associated with diagnosis, but not suicidal behavior, in Borderline Personality Disorder. *American Journal of Medical Genetics. Neuropsychiatrics Genetics*. 150B: 202-208.

**TABLE DES FIGURES**

- Figure 1.** Représentation des deux types d'influence possibles pour le Développement d'une maladie dans une interaction gène – environnement\_\_\_\_\_p. 34
- Figure 2.** Répartition des différents temps de mesure selon les phases thérapeutiques\_\_\_\_\_p. 41
- Figure 3.** Répartition des SNPs et îlots CpG, étudiés sur BDNF, avec les pb de localisation\_\_\_\_\_p. 48
- Figure 4.** Diagramme des résultats du génotype 92 du microsatellite, isolément et en combinaison avec les autres SNPs, correspondant aux facteurs protecteurs\_\_\_\_\_p. 54
- Figure 5.** Diagramme des résultats du génotype 104 du microsatellite, isolément et en combinaison avec les autres SNPs\_\_\_\_\_p. 55
- Figure 6.** Diagramme des résultats du génotype 102 du microsatellite, isolément et en combinaison avec les autres SNPs\_\_\_\_\_p. 56
- Figure 7.** Diagramme des résultats du génotype 106 du microsatellite, isolément et en combinaison avec les autres SNPs\_\_\_\_\_p. 56
- Figure 8.** Histogramme des valeurs standardisées de la moyenne des deux sites de méthylation, selon le temps de traitement (T1 vs. T2) et la gravité de l'abus sexuel subi dans l'enfance\_\_\_\_\_p. 58
- Figure 9.** Histogramme des valeurs standardisées de chacun des deux sites de méthylation, selon le temps de traitement (T1 vs. T2) et la gravité de l'abus sexuel subi dans l'enfance\_\_\_\_\_p. 59
- Figure 10.** Diagramme de l'analyse des scores au BDI par modèle linéaire Multivarié, selon le temps de traitement (T1 vs. T2)\_\_\_\_\_p. 60

**TABLE DES TABLEAUX**

**Tableau 1.** Prévalence du trouble BDL dans différentes population  
et selon différents auteurs \_\_\_\_\_ p. 10

**Tableau 2.** Résultats moyens au BDI aux différents temps de mesure \_\_\_\_\_ p. 44

**Tableau 3.** Nombre (pourcentage) de patients, révélant les différents  
types de mauvais traitements \_\_\_\_\_ p. 45

**Tableau 4.** Résultats des combinaisons significatives entre SNPs \_\_\_\_\_ p. 56

**Tableau 5.** Moyennes de méthylation, suivant la gravité ou l'absence  
d'abus sexuel dans l'enfance \_\_\_\_\_ p. 57

**Tableau 6.** Résultats de l'association entre la gravité des abus sexuels  
dans l'enfance et le score au BDI au T1 \_\_\_\_\_ p. 61

**Tableau 7.** Moyennes des scores au BDI, suivant la gravité ou l'absence  
d'abus sexuel dans l'enfance \_\_\_\_\_ p. 61

**Tableau 8.** Résultats de l'association entre le score au BDI et la gravité  
De l'abus sexuel subi dans l'enfance \_\_\_\_\_ p. 61

**Tableau 9.** Résumé des résultats du génotypage, confirmant partiellement H1 \_\_\_\_\_ p. 62

**Tableau 10.** Résumé des résultats des analyses du taux de méthylation \_\_\_\_\_ p. 63