



**HAL**  
open science

## Les substrats neuro-anatomiques du trouble de personnalité limite chez l'adolescent : revue systématique des études d'imagerie

Stéphanie Alaux-Cantin

► **To cite this version:**

Stéphanie Alaux-Cantin. Les substrats neuro-anatomiques du trouble de personnalité limite chez l'adolescent : revue systématique des études d'imagerie. *Psychiatrie et santé mentale*. 2020. dumas-02934614

**HAL Id: dumas-02934614**

**<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02934614v1>**

Submitted on 9 Sep 2020

**HAL** is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

UNIVERSITE PICARDIE JULES VERNE



**DIPLÔME D'ETAT  
DE DOCTEUR EN MEDECINE  
Spécialité : Psychiatrie**

**Les substrats neuro-anatomiques du trouble de personnalité limite chez  
l'adolescent : revue systématique des études d'imagerie**

Présentée et soutenue publiquement le 23 Juin 2020 à AMIENS

**Par Madame ALAUX-CANTIN Stéphanie**

n° de thèse : 2020 - 65

**Président du jury:**

**Monsieur le Professeur Guilé Jean-Marc**

**Membres du jury :**

**Monsieur le Professeur Constans Jean-Marc**

**Monsieur le Docteur Angerville Bernard**

**Directeur de Thèse :**

**Monsieur le Docteur Bénarous Xavier**

## REMERCIEMENTS

*Aux membres de mon jury,*

*A mon président de jury,*

**Monsieur le Professeur Jean-Marc GUILLE**

Professeur des Universités – Praticien Hospitalier

(Pédopsychiatrie)

Coordinateur régional du DES de Psychiatrie

Chef du service Consultation de Psychopathologie de l'Enfant et de l'Adolescent

*Vous me faites l'honneur de présider ce jury. Je vous remercie de m'avoir fait confiance et de m'avoir accompagnée tout au long de ce travail. Veuillez recevoir mes remerciements et l'expression de mon profond respect.*

*A mes juges,*

**Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS**

Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie

Coreponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE

Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale

Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IRM de recherche du GIE Faire Face

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale)

*Votre présence dans mon jury de thèse est un honneur. Je vous remercie d'avoir contribué à améliorer et enrichir ce travail de thèse par votre expérience et votre savoir en neuro-imagerie. Veuillez trouver l'expression de ma profonde reconnaissance.*

**Monsieur le Docteur Bernard ANGERVILLE**

Chef de Clinique – Assistant des Universités

(Psychiatrie et addictologie)

*Vous me faites l'honneur d'avoir accepté de juger cette thèse. Je tiens à vous exprimer ma profonde reconnaissance pour vos enseignements, pour nos nombreux échanges cliniques et scientifiques et pour votre soutien durant la réalisation de cette thèse. Veuillez accepter mes sincères remerciements pour votre présence dans ce jury.*

*A mon directeur de thèse,*

**Monsieur le Docteur BENAROUS Xavier**

Maître de Conférences des Universités – Praticien Hospitalier  
(Pédopsychiatrie)

*Vous m'avez fait l'honneur d'accepter de diriger cette thèse. Merci de l'intérêt que vous avez porté à ce travail et de la qualité de votre encadrement. Veuillez trouver l'expression de mon profond respect.*

*Aux équipes et aux chefs que j'ai eu le plaisir de rencontrer,*

*Je tiens à remercier chaleureusement l'équipe du SSR addictologie du CHIMR, Dr Mille, Dr Bettembos, Isabelle, Jessica, Stéphanie, Jean-Pierre et tous les autres qui m'ont accompagnée durant mes premiers pas d'interne en addictologie.*

*Je tiens à remercier également le Dr Legendre, le Dr Pech, et l'équipe soignante de Falret Nord, qui ont conforté mon choix pour la psychiatrie. J'ai découvert des professionnels passionnés et passionnants que je remercie pour leurs enseignements, leur investissement et leur bienveillance.*

*Mes remerciements s'adressent également à l'équipe de l'UAO, Dr Busson, Dr Mellas, Dr Sainfel, Talita et l'équipe soignante qui ont largement contribué à enrichir mes connaissances cliniques. J'adresse en particulier mes remerciements à Catherine pour son accueil chaleureux et toujours aux petits soins pour les internes.*

*Je remercie tout particulièrement l'équipe de soins psychiques périnataux, et en particulier Charlotte et Pascal qui m'ont ouvert la porte de leur bureau et fait découvrir un monde dont je ne soupçonnais pas l'existence. Je suis sortie de ce stage transformée et convaincue que votre approche clinique a du sens. Merci pour vos enseignements et votre bienveillance, je sais que notre collaboration ne s'arrêtera pas là.*

*Je remercie profondément le Pr Dervaux de m'avoir accueillie durant un an dans son service de Psychiatrie et d'Addictologie de Liaison. Merci pour vos enseignements, votre confiance et votre soutien tout au long de l'internat. Cette année en addictologie a confirmé mon intérêt pour la discipline et j'espère que nous aurons l'occasion de collaborer à l'avenir. Merci également à Christine d'avoir partagé son expérience clinique et merci à Dominique pour sa gentillesse.*

*Je tiens aussi à remercier l'équipe de l'Unité de Médecine de l'Enfant et de l'Adolescent qui m'a accompagnée durant ce semestre de rédaction. Dr Garny de La Rivière, Dr Naepels, Dr Lahaye sans oublier Elizabeth et Blandine. Merci pour tous nos échanges*

*enrichissants, j'aurais souhaité en apprendre davantage à vos côtés. Un grand merci également à Virginie pour son efficacité, sa bonne humeur et sa patience.*

***A mes co-internes,***

*Je remercie Valérie, Maxime, Camille, Caro, Marie-Alix, Noémie, Ingrid, Corentin, Bader, Jean-Charles, Cyril, Nico, ce fût un vrai plaisir de travailler à vos côtés.*

*Je remercie particulièrement Slim, Dimitri et Alexandre pour nos fous rires quotidiens et Sophie, Hélène, et Thomas pour notre complicité et nos soirées furtives.*

***A mes collègues et amis du GRAP,***

*Je n'en serais pas là sans mon passage au GRAP, alors, un grand merci à Mickael, Hakim, Olivier, Catherine, Béa, Rémi, Elen, Elodie et tous les membres du GRAP qui m'ont soutenu dans cette reconversion. C'est toujours un plaisir de revenir au labo, encore merci.*

***A la famille et aux amis,***

*Un grand merci !*

## **LISTE DES ABBREVIATIONS**

Ab-DIB: Abbreviated-Diagnostic Interview for Borderlines

ACC : Cortex cingulaire antérieur

ACC<sub>L</sub> : Cortex cingulaire antérieur, portion limbique

ACC<sub>P</sub> : Cortex cingulaire antérieur, portion paralimbique

A-DES: Adolescent Dissociative Experiences Scale

ALS: Affective Lability Scale

AQ : Aggression questionnaire

BA : aires de Boradman

BAI: Beck Anxiety Scale

BDI: Beck Depression Inventory

BIS-11: Barrett Impulsiveness Scale, version 11

B-PAQ: Buss-Peery Aggression Questionnaire

BPFSC: Borderline Personality Features Scale-Childhood

CAPS-CA: Clinician Administered PTSD Scale, Child and Adolescent Version

C-GAS: Children's Global Assessment Scale

CC : corps calleux

CCP : Cortex cingulaire postérieur

CEN : « Control executive network » ou réseau du contrôle exécutif

CFi : Connectivité fonctionnelle intrinsèque

CSP : Cavum septum pellucidum

DA : Diffusivité axiale

DBT : « Dialectical behavioral therapy » ou thérapie dialectique comportementale

DERS: Difficulties in Emotion Regulation Scale

DIB-R: Diagnostic Interview for Borderline Personality Disorder-Revised

DMN : « Default mode network » ou réseau du mode par défaut

DR : Diffusivité radiale

DSM-4 : 4<sup>ème</sup> version du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

DSM-5 : 5<sup>ème</sup> version du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux

ECQ: Emotion Control Questionnaire

EIQ: Eysenck Impulsivity Scale

F : genre féminin

FA : Fraction d'anisotropie

FDS: Fragebogen für dissoziative Symptome (FDS)

FFO : Faisceau fronto-occipital

FFOI : Faisceau fronto-occipital inférieur

FFOS : Faisceau fronto-occipital supérieur

FLI : Faisceau longitudinal inférieur

FLS : Faisceau longitudinal supérieur

FU : Faisceau unciné

GCM : Gyrus cingulaire moyen

GCP : Gyrus cingulaire postérieur

GFI : Gyrus frontal inférieur

GFS : Gyrus frontal supérieur

GFM : Gyrus frontal médian

GPS : Gyrus pariétal supérieur

GTM : Gyrus temporal moyen

GTS : Gyrus temporal supérieur

HG : Gyrus de Heschl

HPC : Hippocampe

IPDE : Examen international des troubles de personnalité

IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

IRMs : Imagerie par résonance magnétique structurale

K-SAS-PL: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children

LSDS: Life-time Self-Destructiveness Scale

LHA: Lifetime History of Aggression

NART : National Adult Reading Test

NOS : Newcastle-Ottawa Scale

NR : Non renseigné

OFC : Cortex orbito-frontal

OFG : Gyrus orbito-frontal

ParaHPC : aires parahippocampiques

PCS : Sillon paracingulaire

PFCdl : Cortex préfrontal dorsolatéral

PP : Planum Polare

PT : Planum temporale

QI : Quotient intellectuel

RI : Régions d'intérêt

SCID-II : Entretien clinique structuré pour le trouble de personnalité de l'axe II du DSM-4



SN : « Salience network » ou réseau de la saillance

SSE : Statut socio-économique

SSPT : Syndrome de stress post-traumatique

STAXI-S et STAXI-T: State trait anger expression inventory

T. : Troubles

TBSS : tract-based spatial statistics

TC : Témoins cliniques

TCA : Troubles du comportement alimentaire

TDAH : Trouble du déficit attentionnel avec hyperactivité

TPL : Trouble de personnalité limite

TPL-D : Trouble de personnalité limité avec épisode dépressif actuel

TS : Témoins sains

VBM : « voxel-based morphometry »

VMG : Volume de matière grise

WASI: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence

ZAN-BPD Scale: Zanarini Rating Scale

## TABLE DES MATIERES

<b>1. INTRODUCTION.....</b>	<b>- 12 -</b>
<b>2. MÉTHODES .....</b>	<b>- 15 -</b>
2.1. <i>Recherche bibliographique .....</i>	<i>- 15 -</i>
2.2. <i>Critères d'inclusion et d'exclusion.....</i>	<i>- 15 -</i>
2.3. <i>Analyse des résultats .....</i>	<i>- 15 -</i>
2.4. <i>Évaluation de la qualité des études examinées .....</i>	<i>- 16 -</i>
<b>3. RÉSULTATS.....</b>	<b>- 16 -</b>
3.1. <i>Études sélectionnées et caractéristiques des échantillons.....</i>	<i>- 16 -</i>
3.2. <i>Résultats des études d'IRMs .....</i>	<i>- 24 -</i>
3.3. <i>Résultats des études de tractographie.....</i>	<i>- 28 -</i>
3.4. <i>Résultats des études d'IRMf.....</i>	<i>- 29 -</i>
3.5. <i>Évaluation de la qualité des études examinées .....</i>	<i>- 32 -</i>
<b>4. DISCUSSION .....</b>	<b>- 34 -</b>
4.1. <i>Corrélat neuro-anatomiques du TPL .....</i>	<i>- 34 -</i>
4.2. <i>Autres altérations liées aux comorbidités psychiatriques.....</i>	<i>- 36 -</i>
4.3. <i>Modèles de connectivité cérébrale et implication concernant les mécanismes     neuronaux et cognitifs impliqués dans le TPL .....</i>	<i>- 38 -</i>
4.4. <i>Effets des psychothérapies sur l'architecture cérébrale .....</i>	<i>- 39 -</i>
4.5. <i>Forces et limites .....</i>	<i>- 40 -</i>
4.6. <i>Implications pour la pratique clinique et la recherche .....</i>	<i>- 41 -</i>
<b>5. CONCLUSION .....</b>	<b>- 42 -</b>
<b>REFERENCES .....</b>	<b>- 43 -</b>

## RÉSUMÉ

### Corrélats neuro-anatomiques du trouble de personnalité limite chez l'adolescent : revue systématique des études d'imagerie

**Contexte.** Le trouble de la personnalité limite (TPL) est un trouble psychiatrique grave associé à une mortalité élevée malgré les thérapies existantes. L'identification des corrélats neuronaux du TPL à l'adolescence présente un intérêt majeur pour le développement de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques.

**Méthodes.** Nous avons réalisé une revue systématique des études de neuro-imagerie ciblant le TPL chez l'adolescent avec la méthodologie PRISMA.

**Résultats.** 14 études sur 107 références examinées ont été incluses. Les études d'imagerie ont montré que le TPL chez l'adolescent était associé à 1) une réduction du volume de matière grise dans les régions frontales, limbiques et pariétales, 2) des altérations de la substance blanche dans le fornix et le faisceau longitudinal inférieur et 3) des altérations d'activité cérébrale durant le traitement émotionnel dans les circuits fronto-limbiques, l'insula, le striatum dorsal et les zones temporo-pariétales. Seules les altérations affectant le gyrus frontal inférieur (GFI), le gyrus pariétal supérieur (GPS) et les faisceaux de substance blanche n'étaient pas associées à d'autres troubles psychiatriques et semblaient spécifiques du TPL.

**Conclusion.** L'émergence du TPL chez l'adolescent s'accompagne d'altérations cérébrales spécifiques dans les régions cortico-limbiques et temporo-pariétales, notamment dans le GFI et le GPS. Ces régions, impliquées dans les fonctions d'inhibition et de mentalisation, peuvent être considérées comme des marqueurs précoces de l'émergence du trouble. Le repérage et la prise en charge précoce d'une altération de ces fonctions chez l'enfant pourraient prévenir l'émergence du TPL à l'adolescence.

**Mots-clés:** trouble de la personnalité limite, adolescence, imagerie cérébrale, revue systématique

## **ABSTRACT**

### **Systematic review: Neural correlates of the borderline personality disorder in adolescents**

**Background.** Abnormal neural circuits were reported in adults with Borderline Personality Disorder (BPD). This remains to be known whether such impairments also exist in adolescents with BPD and could represent a possible target for preventive interventions.

**Methods.** We performed a systematic review of neuroimaging studies to identify neural correlates of BPD in adolescents using the PRISMA methodology.

**Results.** Among 107 screened references, we selected 14 relevant studies. Structural magnetic resonance imaging studies found in adolescent BPD a reduction of the grey matter volume (GMV) in frontal regions (i.e., the inferior frontal gyrus, the orbitofrontal cortex and the dorsolateral prefrontal cortex), in limbic regions (i.e., the anterior cingulate cortex, the amygdale and the hippocampus), and in temporo-parietal regions (i.e., the superior and middle temporal gyrus and the superior parietal gyrus). Only GMV alteration observed in the inferior frontal gyrus and the superior parietal gyrus were disease-specific. Diffusion tensor imaging studies showed BPD-specific alterations in major white matter pathways connecting frontal to limbic regions, including the fornix, the inferior and superior longitudinal fasciculi and the uncinate fasciculus. Functional MRI studies showed that adolescent BPD had a greater reactivity of limbic structures during negative emotional processing tasks.

**Conclusion.** Structural and functional cerebral abnormalities were comparable between adolescents with BPD and adult counterparts supporting the continuity between the two disorders. Alterations in the IFG and the STG regions, involved in mentalizing circuits, were found to be specific of BDP compared to other emotional disorders. If confirmed, this finding will inform early identification and treatment of BPD.

**Key-Words:** Borderline Personality Disorder, Adolescent, Magnetic Resonance Imaging, Diffusion Tensor Imaging, Systematic Review

## 1. INTRODUCTION

Selon la 5<sup>ème</sup> version du Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux (DSM-5) [1], le TPL ou trouble de personnalité borderline est défini comme un mode général d'instabilité des relations interpersonnelles, de l'image de soi et des affects avec une impulsivité marquée. Au moins cinq des manifestations suivantes sont nécessaires pour établir le diagnostic de TPL : des efforts effrénés pour éviter les abandons, une instabilité des relations interpersonnelles, une perturbation de l'identité, une impulsivité, des comportements suicidaires ou d'automutilation, une instabilité affective, un sentiment chronique de vide, une dysrégulation émotionnelle, des idéations persécutives ou des symptômes dissociatifs sévères.

Bien que ce trouble représente un lourd fardeau pour le patient et sa communauté en termes de morbidité et de mortalité [2–4], nous manquons d'approches thérapeutiques spécifiques. Une meilleure compréhension des mécanismes physiopathologiques et neuro-développementaux du TPL reste une priorité pour développer de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques.

Le TPL se classe chez l'adulte parmi les principales causes de morbidité et d'invalidité, avec une prévalence de 6% dans la population générale [5,6] et un risque disproportionnellement élevé de suicide et de décès toutes causes confondues [2–4]. Le TPL apparaît généralement à la fin de l'adolescence (15-18 ans) mais il existe des formes plus sévères du trouble d'apparition précoce émergeant au début de l'adolescence (11-15 ans)[7,8]. L'apparition du TPL résulte d'une interaction complexe entre les facteurs biologiques, les facteurs de tempérament (impulsivité, sensibilité émotionnelle) et les facteurs environnementaux (trouble de l'attachement, interactions précoces, invalidation parentale des émotions de l'enfant) [5]. Des études explorant les mécanismes psychologiques [9–11], développementaux [12] et neurobiologiques du TPL chez l'adulte postulent que les déficits de régulation émotionnelle et le dysfonctionnement interpersonnel sont les principales déficiences du trouble. Malgré des avancées significatives dans la compréhension des facteurs psychologiques impliqués dans le développement des symptômes du TPL, les processus physiopathologiques qui sous-tendent ce trouble restent mal connus [5].

De nombreuses études ont examiné les altérations cérébrales structurelles et/ou fonctionnelles qui peuvent être associées aux symptômes du TPL chez l'adulte. En 2016, trois méta-analyse ont examiné les altérations cérébrales associées au TPL chez l'adulte [13–15].

Le TPL chez l'adulte s'accompagne d'une diminution des volumes de matière grise (VMG) dans les zones frontales incluant le cortex orbitofrontal (OFC), les zones limbiques incluant l'insula, l'hippocampe (HPC) et les régions temporales comparativement à des témoins sains (TS), avec une augmentation du VMG dans l'aire motrice supplémentaire et le gyrus frontal médian (GFM). Le TPL adulte s'accompagne également d'altérations dans les voies de la substance blanche fronto-limbiques [16]. Des études de neuro-imagerie fonctionnelle chez des patients adultes atteints de TPL confirment qu'une activité anormale dans les circuits fronto-limbiques peut constituer le principal marqueur cérébral du TPL au repos [17] ou durant le traitement émotionnel avec une activité accrue dans les régions limbiques (amygdale, HPC et cortex cingulaire postérieur (CCP)) et une diminution de l'activité dans les régions préfrontales durant une tâche de traitement émotionnel [14]. Au cours de la dernière décennie, une meilleure compréhension des altérations cérébrales associées au TPL chez l'adulte a conduit au développement de traitements innovants capable de moduler l'activité cérébrale dans les circuits perturbés, incluant la thérapie comportementale dialectique ou « dialectical behavioral therapy (DBT) ou la stimulation magnétique transcrânienne.

Bien que plusieurs études d'imagerie cérébrale aient mis en évidence des altérations cérébrales associées au TPL chez les patients adultes, seules quelques études ont étudié les corrélats neuronaux du TPL chez les adolescents et les trajectoires neuro-développementales conduisant au TPL restent floues. Or, la population adolescente constitue un groupe d'intérêt clinique majeur chez les patients atteints de TPL. Bien que la prévalence du TPL chez les adolescents soit inférieure à celle observée chez les adultes (environ 3%), elle représente près de 11% des patients externes et jusqu'à 50% des patients hospitalisés [7]. Bien que les études explorant le substrat neuronal chez l'adulte atteint de TPL soient pertinentes à la compréhension du trouble, il existe plusieurs raisons de mener des études de neuro-imagerie spécifiquement chez les sujets adolescents.

Premièrement, les études développées chez les adolescents atteints de TPL permettront de déterminer si les anomalies cérébrales rapportées chez les adultes TPL constituent un trait de vulnérabilité stable ou un marqueur d'activité clinique. Si elles constituent un marqueur de vulnérabilité, ces anomalies cérébrales devraient rester rigoureusement stables au cours du temps. Dans le cas où ces altérations constitueraient un marqueur d'activité clinique, une corrélation devrait être observée entre l'importance des altérations cérébrales observées et la gravité et/ou à la durée des symptômes. Par ailleurs, les traitements (pharmacologiques ou non) capables de réduire la symptomatologie devraient également atténuer voire corriger

certaines des altérations cérébrales associées au trouble et des études d'imagerie chez les patients traités devraient permettre de tester cette hypothèse.

Deuxièmement, alors que la plupart des caractéristiques psycho-comportementales des patients TPL sont à peu près stables au cours du temps, certaines manifestations cliniques de la maladie sont susceptibles de varier entre les adolescents et les adultes. Des études longitudinales ont montré une réduction de la sévérité de l'impulsivité et des comportements parasuicidaires chez les TPL plus âgés tandis que les symptômes associés à la dysrégulation émotionnelle et à l'instabilité des relations interpersonnelles restaient relativement stables au cours du temps [18,19]. L'exploration des anomalies neuronales associées au TPL chez les adolescents aiderait à déterminer si le changement de la phénoménologie du TPL au cours du temps est sous-tendu par des changements concomitants au niveau neuronal.

Troisièmement, le diagnostic de TPL peut être particulièrement complexe chez les adolescents qui tendent à répondre également aux critères diagnostiques d'un grand nombre de troubles psychiatriques, en particulier les troubles anxieux et dépressifs. Une meilleure identification des corrélats neuronaux spécifiquement associés au TPL de l'adolescent c'est-à-dire n'étant pas identifiés dans d'autres populations cliniques présentant d'autres troubles psychiatriques pourrait permettre de mieux caractériser ce trouble afin d'en permettre le repérage précoce. De plus, l'inclusion de patient TPL à un stade très précoce de son émergence pourrait aider à réduire le biais de confusion lié à l'effet de plusieurs facteurs associés à l'histoire naturelle de la maladie (utilisation à long terme d'un traitement pharmacologique ou psychologique, développement de comorbidités psychiatriques, association avec des événements indésirables de la vie répétés et chroniques).

Compte tenu de l'intérêt majeur d'identifier les corrélats neuronaux du TPL chez l'adolescent afin de mieux prévenir et traiter ce trouble à morbidité élevée, nous avons effectué une revue systématique de la littérature concernant les études de neuro-imagerie réalisées chez les adolescents atteints de TPL.

## **2. MÉTHODES**

### **2.1. Recherche bibliographique**

Nous avons utilisé la méthodologie PRISMA telle que décrite précédemment [20]. Nous avons recherché des articles pertinents dans les bases de données PubMed, Web of Science, Cochrane et Livivo en avril 2020 sans restriction de date. Les termes utilisés étaient: «Trouble de la personnalité limite» et «Adolescent» combinés avec «Neuroimagerie fonctionnelle» OU «Imagerie cérébrale» «Imagerie par résonance magnétique» OU «Cartographie cérébrale» OU «Spectroscopie proche infrarouge» OU «Électroencéphalographie». Pour garantir l'exhaustivité, deux chercheurs ont effectué la recherche bibliographique indépendamment et ont utilisé l'outil RYYAN pour la sélection des articles [21].

### **2.2. Critères d'inclusion et d'exclusion**

Nous avons inclus uniquement des études d'imagerie qui évaluaient spécifiquement les corrélats neuronaux du TPL chez les adolescents diagnostiqués à l'aide des critères DSM-4 ou DSM-5 et âgés de 12 à 20 ans. Nous avons inclus uniquement des articles de recherche internationaux évalués par des pairs, des essais cliniques, des études comparatives, des études de validation, des études de recherche, des revues systématiques ou des méta-analyses publiées en anglais ou en français.

Nous avons exclu les études réalisées chez des patients adultes âgés de plus de 20 ans, les études sans groupe témoin apparié, y compris les études de cas, les études sans approche d'imagerie et les études précliniques. Nous avons également exclu les études qui répondaient à tous les critères d'éligibilité mais dont les critères de jugement analysés n'étaient pas pertinents ou des études menées chez des patients atteints de formes de TPL infraliminaires (par exemple, chez des patients présentant des traits de TPL sans qu'un diagnostic de TPL n'ait été renseigné).

### **2.3. Analyse des résultats**

Pour tous les articles inclus, nous avons collecté les caractéristiques sociodémographiques de l'échantillon étudié, les critères d'inclusion et d'exclusion des patients recrutés, les caractéristiques cliniques des échantillons, les données psychométriques, les méthodes



d'acquisition d'imagerie, les méthodes d'analyse statistique (cerveau entier ou régions d'intérêt, absence ou présence de facteur de correction pour les comparaisons multiples) et des résultats d'imagerie.

#### **2.4. Évaluation de la qualité des études examinées**

L'échelle de Newcastle-Ottawa (« Newcastle-Ottawa scale », NOS) a été utilisée pour examiner la qualité des études incluses dans cette revue [22,23]. La qualité a été évaluée dans trois domaines: sélection des patients (4 points), comparabilité des groupes (2 points) et résultats (3 points). La qualité des études est objectivée à l'aide du score total. Un score de 0 à 3 correspondait à une faible qualité d'étude, un score de 4 à 6 correspondait à une qualité modérée et un score de 7 à 9 correspondait à une qualité élevée.

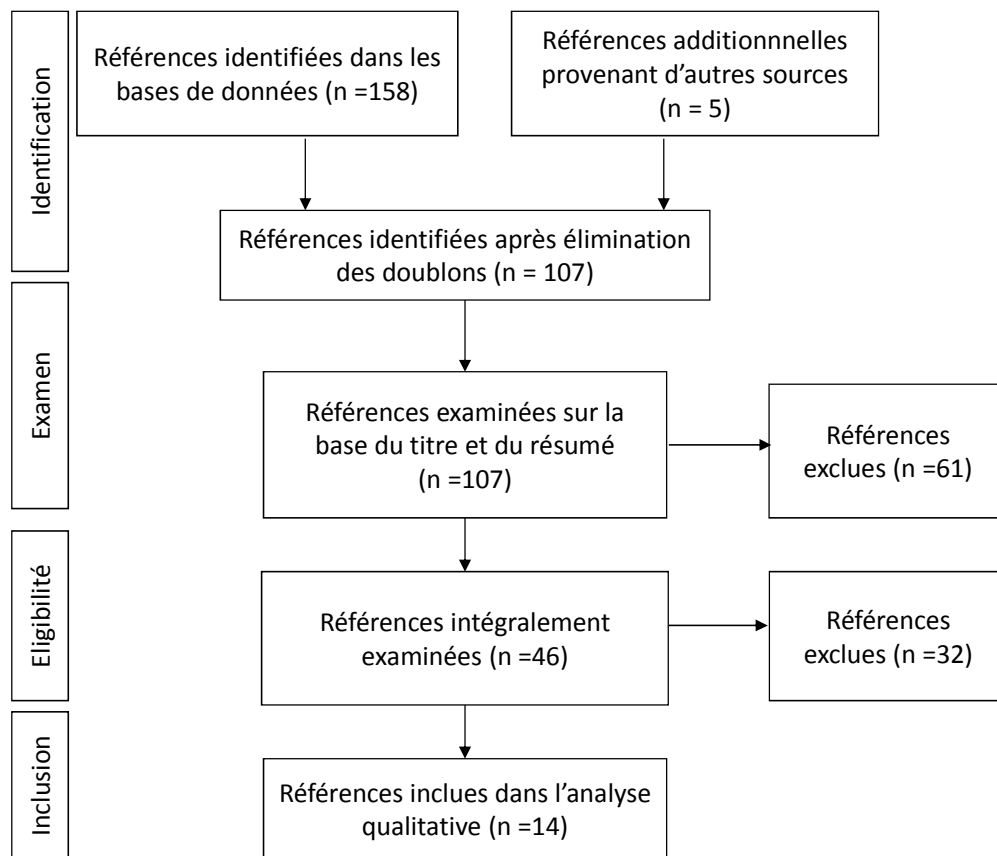
### **3. RÉSULTATS**

#### **3.1. Etudes sélectionnées et caractéristiques des échantillons.**

La recherche effectuée en avril 2020 a abouti à 163 références dont 56 doublons. La sélection des articles pour l'analyse qualitative a été réalisée en aveugle par deux investigateurs différents grâce à l'outil Ryyan. Après la suppression des doublons et des références non pertinentes, 107 résumés ont été sélectionnés et 46 articles ont été examinés. Seuls 14 articles répondaient aux critères d'inclusion et ont été sélectionnés pour l'analyse qualitative (figure 1). Les 14 articles inclus ont été réalisés à partir de cinq cohortes de patients différentes : la cohorte ORYGEN d'Australie, deux cohortes allemandes de l'Université Heideberg, une cohorte américaine de l'Hôpital Mount Sinai et une cohorte canadienne de l'Hôpital universitaire de Montréal.

Parmi les références sélectionnées, 12 articles ont utilisé une approche d'imagerie par résonance magnétique structurale (IRMs). Parmi ces 12 références, neuf articles ont utilisé des analyses de morphométrie basée sur les voxels (VBM pour « voxel-based morphometry ») pour déterminer les volumes de matière grise (VMG) et ou les volumes de substance blanche dans le cerveau entier ou dans des régions d'intérêt (RI) prédéfinies [24–33], et deux études d'imagerie en tenseur de diffusion analysant les altérations macro- et micro-structurelles de la substance blanche dans des zones spécifiques [34,35]. Enfin, deux études d'imagerie par

résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) lors d'une tâche de traitement émotionnel ont été incluses dans l'analyse [36,37].



**Figure 1. Diagramme de flux de la sélection des articles pour la revue systématique.**

En ce qui concerne les caractéristiques sociodémographiques des différents échantillons (tableau 1), la plupart des études incluaient des adolescentes droitières ayant un TPL et étant âgées de 14 à 19 ans et des témoins sains appariés pour l'âge, le sexe et le quotient intellectuel (QI). Dans la cohorte ORYGEN, les témoins sains étaient appariés en fonction de la taille plutôt qu'en fonction de l'âge et étaient significativement plus âgés que les adolescentes atteintes de TPL, mais l'âge a été ajouté en tant que facteur de variation dans l'analyse statistique.

Cohorte	Études	Groupes	n	Age (moy ± esm)	F (%)	Latéralité (%D, %G, %A)	Comorbidités actuelles	% TPL	% TC	Traitements	% TPL	% TC
1: ORYGEN, Australie	Chanen et al., 2008	TPL	20	17,33 ± 1,05	75	90, 5, 5	T. dysruptifs	50		Antidépresseurs	15	
	Takahashi et al., 2009a	TS	20	19,04 ± 2,2*	75	90, 10, 0	T. de l'humeur	30		Antipsychotiques	0	
	Takahashi et al., 2009b			*<0,01			T. anxieux	45		Antiepiléptiques	0	
	Takahashi et al., 2010						Abus de substances	30		Autres	5	
	Walterfang et al., 2010						TCA	5				
	Takahashi et al., 2019						T. des conduites	40				
							T. Oppositionnel avec défiance	10				
							TDAH	0				
	Whittle et al., 2009	TPL	15	17,39 ± 1,15	100	87, 7, 7	T. dysruptifs	35		NR	NR	
		TS	15	19,65 ± 2,18*	100	93, 7, 0	T. de l'humeur	30				
				*<0,01			T. anxieux	30				
							Dependance au cannabis	10				
2: Université d'Heidelberg, Allemagne	Brunner et al., 2010	TPL	20	16,7 ± 1,6	100	100,0,0	T. de l'humeur	45	20	Antidépresseurs	40	5
	Richter et al., 2014	TC	20	16,0 ± 1,3	100	100,0,0	T. anxieux	45	20	Antipsychotiques	0	5
	Maier-Hein et al., 2014	TS	20	16,8 ± 1,2	100	100,0,0	Abus de substances	45	0	Antiepiléptiques	0	5
						TCA	35	30	Autres	5	0	
						T. des conduites	10	5				
						T. Somatoforme	0	15				
						T. de l'adaptation	0	30				
						TDAH	0	5				
3: Hôpital Mont Sinai, États-Unis	Goodman et al., 2011	TPL	13	15,8 ± 1,1	84,6	n.a.	T. de l'humeur	100		NR	NR	NR
		TS	13	16,2 ± 0,8	69,2		T. Oppositionnel avec défiance	39				
						TDAH	39					
						Abus de substances	15					
						SSPT	8					

**Tableau 1. Données sociodémographiques et caractéristiques cliniques des échantillons sélectionnés.** F : genre féminin ; NR : Non renseigné ; T. : Troubles ; TC : Témoins cliniques ; TCA : Troubles du comportement alimentaire ; TDAH : Trouble du déficit attentionnel avec hyperactivité ; TS : Témoins Sains ; TPL : Trouble de personnalité limite ; SSPT : Syndrome de stress post-traumatique.

Cohorte	Études	Groupes	n	Age (moy ± esm)	F (%)	Latéralité (%D, %G, %A)	Comorbidité actuelles	% TPL	% TC	Traitements	% TPL	% TC
3: Hôpital Mont Sinai, États-Unis	New et al., 2013	TPL	14	15,8 ± 1,1	85,7	n.a.	T. de l'humeur	92,9		Psychostimulants	14,3	
		TS	13	16,2 ± 0,8	69,2		T. anxieux	21,4		Antidépresseurs	71,4	
4: Hôpital universitaire de Montréal, Canada	Leboeuf, 2016	TPL	6	15,8 ± 0,9	100	n.a.	T. anxieux	16,7		Psychostimulants	16,7	
		TS	6	15,5 ± 1,2	100		T. Oppositionnel avec défiance	33,3		Antidépresseurs	50	
5: Université d'Heidelberg, Allemagne	Krauch, 2018	TPL	20	16,35 ± 0,88	100	n.a.	T. de l'humeur	50		Antidépresseurs	20	
		TS	20	15,85 ± 0,81	100		Abus de substances	0				
							T. anxieux	25				
							T. Somatoformes	0				
							TCA	20				
							T. de personnalité antisociale	0				
							T. de personnalité évitante	0				

**Tableau 1 (Suite). Données sociodémographiques et caractéristiques cliniques des échantillons sélectionnés.** F : genre féminin ; NR : Non renseigné ; T. : Troubles ; TC : Témoins cliniques ; TCA : Troubles du comportement alimentaire ; TDAH : Trouble du déficit attentionnel avec hyperactivité ; TS : Témoins Sains ; TPL : Trouble de personnalité limite ; SSPT : Syndrome de stress post-traumatique.

Le diagnostic de TPL a été évalué à l'aide de l'entretien clinique structuré pour le trouble de la personnalité de l'axe II du DSM-4 (SCID-II), de l'entretien diagnostique pour Borderline-version révisée (DIB-R) ou de l'examen international des troubles de la personnalité (IPDE). Les informations détaillées sur la procédure de diagnostic et l'intensité des symptômes sont présentées dans le tableau 2. Les comorbidités psychiatriques actuelles ont été évaluées à l'aide de l'entretien structuré pour les troubles de l'axe de I (SCID-I) et / ou le questionnaire pour les troubles affectifs et la schizophrénie pour les enfants d'âge scolaire (K-SADDS-PL).

Toutes les études ont utilisé des critères d'exclusion équivalents tels qu'un diagnostic actuel ou passé de schizophrénie, de trouble schizo-affectif, de trouble bipolaire, de trouble envahissant du développement, de troubles liés à l'usage de substances au cours des deux derniers mois. Certaines études ont également ajouté d'autres critères d'exclusion tels que des antécédents de traumatisme crânien grave ou d'épisode psychotique, un indice de masse corporelle <16 ou un QI <85.

En ce qui concerne les caractéristiques cliniques des patients inclus (tableaux 1 et 2), le TPL chez les adolescents présentait plusieurs comorbidités psychiatriques, en particulier des troubles dépressifs et anxieux. Les patients présentant un TPL étaient relativement homogènes en ce qui concerne les scores de dépression évalués avec l'échelle de dépression de Beck (BDI) qui indiquaient un épisode dépressif actuel léger à sévère chez l'ensemble des patients. Les patients avec TPL ont également obtenu des scores d'impulsivité sur l'échelle de Baratt (BIS-11) relativement homogènes qui indiquaient une plus grande impulsivité chez les patients TPL par rapport aux groupes témoins. Comme prévu, les patients avec TPL sélectionnés ont également présentés des scores de dérégulation émotionnelle et de labilité élevés mesurés avec différentes échelles (ALS, DERS et ECQ-inhibition émotionnelle), des scores de colère et d'agressivité plus élevés (STAXI-T, BPAQ, AQ et ECQ-contrôle de l'agression) par rapport aux témoins sains.

Cohortes	Études	Diagnostic	Échelles	Score des TPL	Score des TC	Score des TS	p	
1: ORYGEN, Australie	Chanen et al., 2008	SCID-II	IQ	100,85 ± 5,78		101,95 ± 9,11	n.s.	
	Whittle et al., 2009	KSADS-PL	YSR/YASR : internalizing	0.91 ± 0.49		-		
	Takahashi et al., 2009a		YSR/YASR : externalizing	0.76 ± 0.41		-		
	Takahashi et al., 2009b		Number of parasuicidal episodes	27.2 ± 9.4		-		
	Takahashi et al., 2010		Number of violent episodes	2.9 ± 6.8		-		
	Takahashi et al., 2019 Walterfang et al., 2010							
2: Université d'Heidelberg, Allemagne	Brunner et al., 2010	SCID-II	A-DES	3,0 ± 1,4	1,4 ± 1,2	1,1 ± 0,9	<0,001	
	Richter et al., 2014	KSADS-PL	BAI	24,3 ± 10,6	12,5 ± 10,2	12 ± 16,4	<0,01	
	Maier-Hein et al., 2014			BDI	27,3 ± 12,7	10,5 ± 8,5	3,7 ± 4,3	<0,001
				BIS-11	70,6 ± 13,7	59 ± 8,9	55,4 ± 9,9	<0,001
				CAPS-CA	27,2 ± 13,8	17,1 ± 11,3	14,3 ± 8,4	n.s.
				C-GAS	47,5 ± 8,2	61,9 ± 9,3	n.a.	<0,001
				ECQ : Aggression control	27 ± 4,8	21,4 ± 3,4	23,7 ± 3,1	<0,01
				ECQ : Benign control	13,3 ± 3,0	10,3 ± 1,6	11,1 ± 2,4	<0,001
				ECQ : Emotional inhibition	30,8 ± 4,4	25,9 ± 5,4	26,2 ± 4,1	0,001
				ECQ : Rehearsal	23,2 ± 5,7	18,8 ± 5,6	17,4 ± 3,5	<0,01
		IQ	107,1 ± 10,7	114 ± 8,4	110 ± 15,7	n.s. vs HC		

**Tableau 2. Données psychométriques dérivées des questionnaires standardisés.** Ab-DIB: Abbreviated-Diagnostic Interview for Borderlines ; A-DES: Adolescent Dissociative Experiences Scale ; ALS: Affective Lability Scale ; BAI: Beck Anxiety Scale ; BDI: Beck Depression Inventory ; BIS-11: Barrett Impulsiveness Scale, version 11; B-PAQ: Buss-Peery Aggression Questionnaire; BPFSC: Borderline Personality Features Scale-Childhood ; CAPS-CA: Clinician Administered PTSD Scale, Child and Adolescent Version; C-GAS: Children's Global Assessment Scale ; DERS: Difficulties in Emotion Regulation Scale ; D: Disorders ; DIB-R: Diagnostic Interview for Borderline Personality Disorder-Revised; ECQ: Emotion Control Questionnaire; EIQ: Eysenck Impulsivity Scale; FDS: Fragebogen für dissoziative Symptome (FDS) ; IQ: Intellectual Quotient; LSDS: Life-time Self-Destructiveness Scale; LHA: Lifetime History of Aggression; K-SAS-PL: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children; NART : National Adult Reading Test; STAXI-S and STAXI-T: State trait anger expression inventory; WASI: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; ZAN-BPD Scale: Zanarini Rating Scale.

Cohortes	Études	Diagnostic	Échelles	Score des TPL	Score des TC	Score des TS	p
3: Hôpital Mont Sinai, États-Unis	Goodman et al., 2011	SCID-II	ALS	86,8 ± 31,0		28,7 ± 26,1	<0,05
		DIB-R	BDI	25,0 ± 11,5		2,3 ± 4,1	<0,05
		SCID-I	BIS-11	73,8 ± 5,3		74,5 ± 4,3	n.s.
			BPAQ	83,5 ± 23,1		55,7 ± 13,5	<0,05
		BPFS-C	52,7 ± 3,1		19,6 ± 10,3	<0,05	
		DIB-R affective	9,4 ± 1,2		0,9 ± 0,9	<0,05	
		DIB-R cognitive	2,6 ± 1,5		0	<0,05	
		DIB-R impulsivity	6,6 ± 1,3		0,8 ± 1,0	<0,05	
		DIB-R interpersonal	11,1 ± 2,8		0,8 ± 1,1	<0,05	
		LHA	24,2 ± 9,2		7,1 ± 4,5	<0,05	
		LSDS-self harm	32,8 ± 42,5		0	<0,05	
		LSDS-suicide	1,8 ± 1,6		0	<0,05	
		STAXI-S	19,8 ± 10,7		15,2 ± 0,6	n.s.	
		STAXI-T	21,2 ± 6,4		13,9 ± 3,5	<0,05	
		ZAN-N	1,8 ± 1,6		0,2 ± 0,6	<0,05	
	ZAN-OA	1,1 ± 1,3		0,4 ± 0,8	n.s.		
	ZAN-SA	3,9 ± 5,3		0	<0,05		
	New et al., 2013	SCID-II	ALS	92,4 ± 26,9		28,8 ± 26,1	<0,001
		DIB-R	BDI	20,8 ± 12,4		2,3 ± 4,2	<0,001
		SCID-I	BIS-11	73,8 ± 5,3		74,5 ± 4,3	n.s.
BPAQ			52,3 ± 23,9		46,1 ± 7,6	<0,001	
STAXI-T		21,8 ± 6,5		13,9 ± 3,5	<0,001		

**Tableau 2 (Suite). Données psychométriques dérivées des questionnaires standardisés.** Ab-DIB: Abbreviated-Diagnostic Interview for Borderlines ; A-DES: Adolescent Dissociative Experiences Scale ; ALS: Affective Liability Scale ; BAI: Beck Anxiety Scale ; BDI: Beck Depression Inventory ; BIS-11: Barrett Impulsiveness Scale, version 11; B-PAQ: Buss-Peery Aggression Questionnaire; BPFSC: Borderline Personality Features Scale-Childhood ; CAPS-CA: Clinician Administered PTSD Scale, Child and Adolescent Version; C-GAS: Children's Global Assessment Scale ; DERS: Difficulties in Emotion Regulation Scale ; D: Disorders ; DIB-R: Diagnostic Interview for Borderline Personality Disorder-Revised; ECQ: Emotion Control Questionnaire; EIQ: Eysenck Impulsivity Scale; FDS: Fragebogen für dissoziative Symptome (FDS) ; IQ: Intellectual Quotient; LSDS: Life-time Self-Destructiveness Scale; LHA: Lifetime History of Aggression; K-SAS-PL: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children; NART : National Adult Reading Test; STAXI-S and STAXI-T: State trait anger expression inventory; WASI: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; ZAN-BPD Scale: Zanarini Rating Scale.

Cohortes	Études	Diagnostic	Échelles	Score des TPL	Score des TC	Score des TS	p
4: Hôpital universitaire de Montréal, Canada	Leboeuf, 2016	DIB-R K-SADS-PL	ALS	109,5 ± 22,5		28 ± 27,8	<0,001
			BDI-II	16,5 ± 11,5		1,3 ± 1,8	n.s.
			DIB-R/Ab-DIB	7,8		1,3	-
			Eysenck impulsivity Scale	13,8 ± 4,6		5,7 ± 5,6	<0,05
5: Université d'Heidelberg, Allemagne	Krauch, 2018	IPDE SCID-I	AQ	62,75 ± 16,91		41,32 ± 8,08	<0,001
			BIS-11	75,81 ± 14,32		57,22 ± 8,52	<0,001
			DERS	109,56 ± 34,11		56,0 ± 11,13	<0,001
			FDS	20,85 ± 15,39		3,62 ± 3,32	<0,001
			STAXI trait anger	21,19 ± 8,31		14,11 ± 4,47	<0,01
			ZAN-BPD	17,4 ± 5,96		0,0 ± 0,0	<0,001

**Tableau 2 (Suite). Données psychométriques dérivées des questionnaires standardisés.** Ab-DIB: Abbreviated-Diagnostic Interview for Borderlines ; A-DES: Adolescent Dissociative Experiences Scale ; ALS: Affective Liability Scale ; BAI: Beck Anxiety Scale ; BDI: Beck Depression Inventory ; BIS-11: Barrett Impulsiveness Scale, version 11; B-PAQ: Buss-Peery Aggression Questionnaire; BPFSC: Borderline Personality Features Scale-Childhood ; CAPS-CA: Clinician Administered PTSD Scale, Child and Adolescent Version; C-GAS: Children's Global Assessment Scale ; DERS: Difficulties in Emotion Regulation Scale ; D: Disorders ; DIB-R: Diagnostic Interview for Borderline Personality Disorder-Revised; ECQ: Emotion Control Questionnaire; EIQ: Eysenck Impulsivity Scale; FDS: Fragebogen für dissoziative Symptome (FDS) ; IQ: Intellectual Quotient; LSDS: Life-time Self-Destructiveness Scale; LHA: Lifetime History of Aggression; K-SAS-PL: Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia for School-Age Children; NART : National Adult Reading Test; STAXI-S and STAXI-T: State trait anger expression inventory; WASI: Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence; ZAN-BPD Scale: Zanarini Rating Scale.



### 3.2. Résultats des études d'IRMs

Les données présentées dans les neuf articles sont dérivées des conclusions de trois échantillons différents: la cohorte « ORYGEN » [24–26,26,27,29,30], la première cohorte de l'Université d'Heidelberg [32,33] et la cohorte de Mount Sinai [31](tableau 3).

En ce qui concerne les régions frontales, des études d'analyse sur cerveau entier ont révélé une réduction du VMG chez les adolescents avec TPL par rapport aux témoins sains dans l'OFC (côté droit ou gauche), le GFI-g (pars opercularis ou pars orbitalis), le GFM, le cortex préfrontal dorsolatéral (PFCdl) et le gyrus précentral [24,32,33]. Aucune différence significative n'a été observée en ce qui concerne le VMG dans le cortex insulaire entre adolescents avec TPL et adolescents sains [26]. En revanche, une analyse de sous-groupe au sein du groupe d'adolescents avec TPL a montré une réduction significative du VMG dans le cortex insulaire chez les patients violents comparativement aux patients non violents. De plus, une corrélation négative a été trouvée entre le VMG du cortex insulaire et le nombre d'épisodes violents, ainsi qu'entre le VMG du cortex insulaire et le sous-score d'impulsivité. Concernant l'épaisseur corticale, aucune différence significative n'a été observée entre les adolescents avec TPL, les témoins sains et les témoins cliniques [33]. Lorsque les adolescents avec TPL ont été comparés aux témoins cliniques, seule la réduction du VMG dans le GFI-g pars orbitalis était significative et semblait spécifique du TPL.

Dans les régions limbiques, les études d'IRMs ont montré une réduction du VMG chez les adolescents avec TPL par rapport aux témoins sains dans le cortex cingulaire antérieur gauche (ACC-g) [25,32] ou dans des zones plus restreintes de l'ACC (BA23, BA24) [31], l'amygdale droite et l'HPC bilatéral [33]. Un effet du genre a été observé concernant l'amygdale avec un VMG plus petit observé chez les hommes avec TPL comparativement aux femmes avec TPL. Concernant le sillon paracingulaire (PCS), aucune altération morphologique n'a été retrouvée chez les adolescents avec TPL comparativement aux TS [25]. Bien que la réduction du VMG dans l'ACC ait été observée dans les trois cohortes de patients, une seule étude a montré une réduction du VMG dans l'amygdale et l'HPC chez les patients adolescents avec TPL par rapport aux témoins sains. Cependant, ces altérations dans l'ACC, l'HPC et l'amygdale ont également été observées chez les témoins cliniques.

Cohortes	Études	Méthode d'IRMs	Régions	Analyses	Altérations morphologiques
1: ORYGEN, Australie	Chanen et al., 2008	- Scanner 1,5T - séquence 3D-SPGR  - 124 coupes coronales de 1.5 mm - logiciels ANALYZE 7.5 et FAST	RI: OFC, HPC, amygdale	TPL < TS	VMG de l'OFC-d (- 8%, P<0.01) avec perte d'asymétrie d>g
				TPL = TS	Volume cérébral total, volume intracrânial et VMG de l'HPC et de l'amygdale
				Effet Genre	VMG de l'amygdale réduit pour le genre masculin (P<0,05)
				Corrélations cliniques	Corrélation négative entre le VMG de l'amygdale droite pour le genre féminin et le score SCID-II total, le sous-score d'impulsivité et les scores YSR/YASR (comportements externalisés et internalisés)
				Analyses de sous-groupes	Aucune différence significative entre les sujets TPL avec ou sans troubles de l'humeur, troubles dysruptifs et exposition à un psychotrauma
	Whittle et al., 2009	- logiciel ANALYZE 7.5	RI: PCS, ACC <sub>L</sub> and ACC <sub>P</sub>	TPL < TS	VMG de l'ACC-g (- 4%, P<0,05)
				TPL = TS	Morphologie du sillon paracingulaire, VMG de l'ACC <sub>L</sub> -g ; ACC <sub>L</sub> -d ; ACC <sub>P</sub> -g ; ACC <sub>P</sub> -d ; ratio ACC <sub>P</sub> /ACC <sub>L</sub> (P=0,17)
				Corrélations cliniques	Corrélation positive entre le VMG de l'ACC-g et le sous-score d'impulsivité SCID-II et corrélation inverse avec le nombre d'épisodes parasuicidaires ; rapport ACC <sub>L</sub> /ACC <sub>P</sub> inversement corrélé au score de colère.
				Analyses de sous-groupes	Aucune différence significative entre les sujets TPL avec ou sans troubles de l'humeur, troubles dysruptifs et exposition à un psychotrauma
	Takahashi et al., 2009a	- Logiciel Dr View	RI: AI, CSP	TPL < TS	Longueur de l'adhésion interthalamique (-14%, P<0,01) ; perte de la significativité lorsque les sujets de sexe masculin sont exclus de l'analyse (n=5)
				TPL = TS	Longueur du CSP
				TS > TPL	Volume du 3ème ventricule (+ 51%, P< 0.05), perte de la significativité lorsque les sujets de sexe masculin sont exclus de l'analyse (n=5)
Corrélations cliniques				Aucune corrélation avec les caractéristiques cliniques	

**Tableau 3. Synthèse des altérations cérébrales identifiées par IRMs chez les adolescents TPL.** ACC<sub>L</sub> : Cortex cingulaire antérieur, portion limbique ; ACC<sub>P</sub> : Cortex cingulaire antérieur, portion paralimbique ; BA : aires de Brodmann ; CC : corps calleux ; CSP : Cavum septum pellucidum ; GCP : Gyrus cingulaire postérieur ; GFI : Gyrus frontal inférieur ; GFM : Gyrus frontal médian ; GPS : Gyrus pariétal supérieur ; GTM : Gyrus temporal médian ; GTS : Gyrus temporal supérieur ; HG : Heschl gyrus ; OFC : Cortex orbito-frontal ; PP : Planum Polare ; PT : Planum temporale ; RI : région d'intérêt ; TPL : trouble de personnalité limitée ; TPL-D : Trouble de personnalité limitée avec épisode dépressif actuel ; -d et -g : droite et gauche.

Cohortes	Études	Méthode d'IRMs	Régions	Analyses	Altérations morphologiques
1: ORYGEN, Australie	Takahashi et al., 2009b	- Logiciel Dr View	RI:Cortex insulaire	TPL = TS	Cortex insulaire bilatéral
				Analyses de sous-groupes	VMG réduit du cortex insulaire bilatéral chez les TPL violents par rapport aux non-violents (- 12% pour le cortex insulaire gauche et - 8% pour le cortex insulaire droit, P<0.05)
				Corrélations cliniques	Correlation négative entre le VMG du cortex insulaire antérieur et le sous-score d'impulsivité SCID-II et le nombre d'épisodes violents
	Takahashi et al., 2010	- Logiciel Dr View	RI: GTS, PP, PT, HG	TPL = TS	VMG dans toutes les RI
				Analyses de sous-groupes	VMG réduit du GTS caudal-g chez les TPL violents par rapport aux non violents (- 917 mm3 ou - 17%, P<0.01)
				Corrélations cliniques	Correlation négative entre le GTS caudal-g et le sous-score de perturbation de l'identité SCID-II et le nombre d'épisodes violents
	Walterfang et al., 2010	- logiciel ANALYZE 7.5	RI: CC	TPL = TS	Toutes les mesures du CC (surface, longueur, angle de courbure, épaisseur) ; Volume ventriculaire
				Analyses de sous-groupes	Aucune différence significative entre les TPL avec ou sans troubles de l'humeur, troubles anxieux ou exposition à un psychotrauma
				Corrélations cliniques	Corrélation négative entre l'âge et la surface du CC chez les témoins mais pas chez les TPL ; corrélation positive entre la longueur du CC et le VMG de l'OFC-g chez les TS et les TPL ; Effet différentiel de l'âge sur la forme du CC avec expansion vers le genou chez les TS et vers le Splenium chez les TPL
				Clinical correlations	Corrélation négative entre l'épaisseur du CC et le sous-score YSR de comportements externalisés chez les TPL
	Takahashi et al., 2019	- Logiciel Dr View	RI: sillon olfactif	TPL = TS	Profondeur du sillon olfactif
				Analyses de sous-groupes	Réduction de la profondeur du sillon olfactif chez les TPL avec psychotrauma par rapport aux TPL sans trauma (-1 cm ou -9 %, P<0,05)
Corrélations cliniques				Aucune corrélation qui survit à la correction de Bonferroni	

**Tableau 3 (Suite). Synthèse des altérations cérébrales identifiées par IRMs chez les adolescents TPL.** ACCL : Cortex cingulaire antérieur, portion limbique ; ACCP : Cortex cingulaire antérieur, portion paralimbique ; BA : aires de Boradman ; CC : corps calleux ; CSP : Cavum septum pellucidum ; GCP : Gyrus cingulaire postérieur ; GFI : Gyrus frontal inférieur ; GFM : Gyrus frontal médian ; GPS : Gyrus parietal supérieur ; GTM : Gyrus temporal médian ; GTS : Gyrus temporal supérieur ; HG : Heschl gyrus ; OFC : Cortex orbito-frontal ; PP : Planum Polare ; PT : Planum temporale ; RI : région d'intérêt ; TPL : trouble de personnalité limitée ; TPL-D : Trouble de personnalité limitée avec épisode dépressif actuel ; -d et -g : droite et gauche.

Cohortes	Études	Méthode d'IRMs	Régions	Analyses	Altérations morphologiques
2: Université d'Heidelberg, Allemagne	Brunner et al., 2010	- Scanner 3T - Séquence MPRAGE and T2-Flair - 160 coupes sagitales de 1 mm - Logiciel SPM5	Cerveau entier	TPL = TC < TS	VMG du DLPFC et de l'OFC-g, et, dans une moindre mesure, dans le GFI-g (pars opercularis), le GCP bilatéral, le GPI-g, le GTS bilatéral et le GTM-g
				TPL = TC = TS	Volume de substance blanche et VMG des régions limbiques
				Analyses de sous-groupes	Aucune différence entre TPL avec ou sans traitement psychotrope ou abus de substances
				Corrélations cliniques	Aucune corrélation avec les caractéristiques cliniques
	Richter et al., 2014	- Logiciel FreeSurfer	RI: HPC, amygdale, GFM, GFI pars orbitalis, GPS	TPL < TS	VMG de l'HPC-d (-8%, P<0,01), de l'HPC-g (-10%, P<0,01), de l'amygdale-d (-9%, P<0,05), du GFM-d (-13%, P<0,05), du GFI-g pars orbitalis (-21%, P=0,001), du GPS-d (-12%, P<0,001), du GPS-g (-19%, P<0,01)
				TPL < TC	VMG du GFI-d pars orbitalis (-17%) et le GPS-g (-12%)
				TPL = TC = TS	Épaisseur corticale
				Autres facteurs	Pas d'effet de l'âge ni des traitements psychotropes
3: Hôpital Mont Sinai, États-Unis	Goodman et al., 2011	- Scanner 3T - Séquence T1-MPRAGE - 208 coupes de 0,82 mm	RI: BA cingulaires et BA frontales	TPL-D < TS	Volume total de la BA24 par rapport au volume cérébral total (p<0,05) ; VMG de la BA24, BA31, BA23 (P<0,05)
				TPL-D = TS	Volume total du cingulaire par rapport au volume cérébral total ; Volume de substance blanche de la BA 24 et le volume total de la BA 25, 31, 23, 29 par rapport au volume cérébral total ; Volumes des BA dans les régions frontales
				TPL-D > TS	Volume de substance blanche par rapport au volume cérébral total dans la BA31 et BA23 (P<0,05)
				Effet Genre	Résultats similaires lorsque les sujets masculins sont exclus de l'analyse statistique
				Corrélations cliniques	Corrélation négative entre le volume total de la BA24, le VMG de la BA24 et de la BA23 et la sévérité du TPL et les nombre de tentatives de suicides ; Corrélation positive entre le volume de substance blanche de la BA23 et de la BA31 et la sévérité du TPL et le nombre de tentative de suicide et entre le volume de substance blanche de la BA23 et la sévérité de la dépression.

**Tableau 3 (Suite). Synthèse des altérations cérébrales identifiées par IRMs chez les adolescents TPL.** ACCL : Cortex cingulaire antérieur, portion limbique ; ACCP : Cortex cingulaire antérieur, portion paralimbique ; BA : aires de Boradman ; CC : corps calleux ; CSP : Cavum septum pellucidum ; GCP : Gyrus cingulaire postérieur ; GFI : Gyrus frontal inférieur ; GFM : Gyrus frontal médian ; GPS : Gyrus parietal supérieur ; GTM : Gyrus temporal médian ; GTS : Gyrus temporal supérieur ; HG : Heschl gyrus ; OFC : Cortex orbito-frontal ; PP : Planum Polare ; PT : Planum temporale ; RI : région d'intérêt ; TPL : trouble de personnalité limite ; TPL-D : Trouble de personnalité limité avec épisode dépressif actuel ; -d et -g : droite et gauche.

Concernant les régions temporo-pariétales, la cohorte ORYGEN n'a montré aucune différence significative entre les patients avec TPL et les témoins sains dans le gyrus temporal supérieur (GTS) [28]. Cependant, l'analyse en sous-groupe a montré une réduction significative du VMG dans le GTS caudal gauche chez les adolescents violents avec TPL par rapport aux non violents avec des corrélations négatives entre le VMG et les sous-scores des troubles de l'identité (SCID-II) et du nombre d'épisodes violents. Les données dérivées de la première cohorte de Heiderberg et analysées sur cerveau entier ont montré une réduction du VMG chez les adolescents avec TPL par rapport aux témoins sains dans plusieurs régions, incluant le GTS, le gyrus temporal moyen gauche (l-GTM-g), le gyrus pariétal supérieur bilatéral (GPS) et le gyrus pariétal inférieur gauche (GPI-g) [32,33]. La réduction de VMG dans le GPS-g n'a pas été observée chez les témoins cliniques.

Enfin, d'autres altérations dans les structures médianes ont été identifiées, telles qu'une adhésion inter-thalamique plus courte, un 3ème ventricule plus large chez les patients adolescents présentant un TPL par rapport aux témoins sains [27].

### **3.3. Résultats des études de tractographie**

Deux études d'imager en tenseur de diffusion ont été incluses dans cette revue systématique (tableau 4): l'étude de Maier-Hein et al. [35] et l'étude de New et al. [34]. Les données de tractographie ont révélé une réduction significative des fractions d'anisotropie (FA) chez les adolescents avec TPL comparativement aux témoins cliniques (TC) et aux TS dans différents faisceaux de substance blanche : 1) le fornix [35], 2) le fascicule fronto-occipital supérieur droit (FFOS-d), [35] et 3) le fascicule longitudinal inférieur (FLI) [34]. Etant donné que le FLI traverse le lobe temporal dans toute sa longueur, une analyse statistique spécifique a été effectuée pour les différents faisceaux de substance blanche au sein du lobe temporal. Cette analyse a révélé des réductions de FA dans l'ensemble des voies de la substance blanche temporale (FLI, FFO et fascicule unciné (FU)), en particulier en ce qui concerne l'hémisphère gauche [34].

De plus, l'analyse TBSS (pour « tract-based spatial statistics) a également révélé une augmentation bilatérale de la diffusivité radiale (DR) dans le fascicule fronto-occipital inférieur (FFOI, ayant des projections vers l'OFC), dans la capsule interne, le fascicule longitudinal supérieur (FLS) et le FFOS chez les adolescents présentant un TPL comparativement aux TC et TS [35].

Aucune altération significative de la FA n'a été retrouvée entre les groupes dans les faisceaux suivants: le cingulum [34,35], le forceps majeur et le forceps mineur [34] et le fascicule unciné (FU) [35] sauf dans sa partie temporale de l'hémisphère gauche [34].

### **3.4. Résultats des études d'IRMf**

Deux études d'IRMf ont été sélectionnées dans cette revue systématique (tableau 6). Lors du traitement des informations émotionnelles à valence négative, une activité réduite dans les zones limbiques et dans l'OFC essentiellement dans l'hémisphère droit était observé chez les adolescent avec TPL comparativement aux TS [36]. Lors du traitement des informations émotionnelles à valence positive, un accroissement activité dans les zones limbiques associée à une réduction d'activité dans les régions temporo-pariétales principalement dans l'hémisphère gauche était observé chez les adolescent avec TPL comparativement aux TS [35,37].

Durant une tâche de rejet social basée sur des lectures de scripts, l'IRMf indiquait une plus grande réactivité de l'insula gauche, du striatum dorsal gauche et du GFI-g par rapport aux TS [37].

Cohortes	Études	Méthodes	Analyses	Condition	Comparaisons	Altérations de la substance blanche	
3 : Hôpital Mount Sinai, États-Unis	New et al., 2013	- Scanner 3T - Séquence Pulse-gradient spin-echo avec EPI-acquisition - 28 coupes de 3mm, - 12 directions - Logiciel FSL avec pack TBSS	Analyse TBSS dans les RI : TC, FLI, Cingulum, FU et FFO	FA	TPL<TS	FLI bilatéral (P<0,01), FFO et FU (P<0.05) essentiellement dans le lobe temporal médian et l'hémisphère gauche	
					Effet de l'âge	Altérations spécifique des adolescents, non observées chez les sujets adultes	
					Autres facteurs	Aucun effet du genre ni du score d'agression (BPAQ) ni du sous-score de colère (STAXI-II) ni du score de dépression (BDI)	
			Analyse TBSS sur cerveau entier	FA, DR, DA	Aucune différence significative survivant aux comparaisons multiples		
4: Université d'Heidelberg, Allemagne	Mayer-Hein et al., 2014	-Scanner 3T - séquence T1- MPRAGE and axial T2-Flair, 12 directions - 50 coupes axiales de 2.5-mm -Logiciel NeuroQlab pour le traçage des fibres, logiciel FSL pour laTBSS	Tractographie dans les RI: Fornix, Cingulum, FU	FA	TPL<TC=TS	Fornix bilatéral (P<0,01)	
					TPL=TC=TS	FU et Cingulum	
			Analyse TBSS dans les RI : Fornix, Cingulum, FU	FA	TPL < TC < TS	une région isolée du FFOS	
					DR	TPL > TC > TS	FFOI, FFOS, FLS et capsule interne
					DA	TPL > TC > TS	FLS-g
					FA, DR, DA	Effet de l'âge	Aucun

**Tableau 4. Synthèse des altérations de la substance blanche associées au TPL chez l'adolescent.** CC : Corps calleux ; DA : Diffusivité axiale ; DR : Diffusivité radiale ; FA : Fraction d'anisotropie ; FFO : Faisceau fronto-occipital ; FFOI : Faisceau fronto-occipital inférieur ; FFOS : Faisceau fronto-occipital supérieur ; FLI : Faisceau longitudinal inférieur ; FLS : Faisceau longitudinal supérieur ; FU : Faisceau unciné ; RI : Régions d'intérêt ; TBSS : tract-based spatial statistics ; -g ou -d : gauche ou droit.

Cohortes	Études	Méthode d'IRMf	Analyse	Tâche	Condition	Comparaisons	Altérations fonctionnelles
4: Hôpital universitaire de Montréal, Canada	Leboeuf, 20	- Scanner 3T - séquence T2*EPI-BOLD et T1 - logiciel SMP8	Cerveau entier	Visionnage passif d'images émotionnelles	negatives vs neutres	TPL > HC	HPC-d, ParaHPC-d, amygdale-d, GFS bilatéral, gyrus précentral-d, cervelet
						HC > TPL	gyrus précentral-g, OFG-d
					Positives vs neutres	TPL > HC	HPC-g, ParaHPC bilatéral, GCM bilatéral, GTS-g, cervelet
						HC > TPL	GPS-g et GTM/GTS-d
5: Université d'Heidelberg, Allemagne	Krauch, 2018	- Scanner 3T - séquence T2*EPI-BOLD et T1 - logiciel SMP8	Cerveau entier	Tâche de colère et d'agression induite par des scripts	Colère	TPL > HC	Insula-g, Putamen-g, opercule rolandique-g, Claustrum
						HC > TPL	Aucune différence significative
					Agression dirigée vers autrui	TPL > HC	Insula-g, Putamen-g, opercule rolandique-g, GH-g, GFI-g pars opercularis, GTM-g, Pallidum-g, GTS-g, Precuneus-g, fissure calcarine g, Thalamus-g, HPC-g
						HC > TPL	GTM-d, GTS-d, Caudate-d
					Agression dirigée vers soi	TPL > HC	Putamen-g, Insula-g, GTM-g
						HC > TPL	Aucune différence significative

**Tableau 5. Synthèse des altérations fonctionnelles identifiées par IRMf chez les adolescents TPL.** HPC : Hippocampe ; GCM : Gyrus cingulaire moyen ; GFI : Gyrus frontal inférieur ; GFS : Gyrus frontal supérieur ; GH : Gyrus de Heschl ; GPS : Gyrus pariétal supérieur ; GTM : Gyrys temporal moyen ; GTS : Gyrus temporal supérieur ; ParaHPC : aires parahippocampiques ; OFG : Gyrus orbito-frontal ; -d ou -g : droit ou gauche



### **3.5. Évaluation de la qualité des études examinées**

Le niveau de qualité moyen des études sélectionnées a été considéré comme modéré à l'aide de l'échelle NOS (tableau 6). La principale limite signalée dans les études sélectionnées était le manque de TC. Les études n'ont pas atteint le score NOS maximal en raison du manque de prise en compte de variables confusionnelles importantes dans les études d'imagerie (l'âge, le sexe, la latéralité, le volume cérébral total) et du manque de facteur de correction pour les comparaisons multiples. Enfin, la plupart des études n'ont pas obtenu de score complet sur la sous-échelle « résultats » en raison de l'absence d'informations concernant le traitement des résultats en aveugle ou la proportion de sujets écartés avec les motifs d'exclusion.

Cohorte	Études	Sélection (Max *****)	Comparabilité (Max. **)	Résultats (Max.****)	Qualité
<b>1: ORYGEN, Australie</b>	Chanen et al., 2008	***	*	**	Modérée
	Takahashi et al., 2009a	***	*	**	Modérée
	Takahashi et al., 2009b	***	*	**	Modérée
	Takahashi et al., 2010	***	*	**	Modérée
	Walterfang et al., 2010	***	*	**	Modérée
	Takahashi et al., 2019	***	*	**	Modérée
	Whittle et al., 2009	***	*	**	Modérée
<b>2: Université d'Heideberg, Allemagne</b>	Brunner et al., 2010	****	*	**	Élevée
	Richter et al., 2014	****	*	**	Élevée
	Maier-Hein et al., 2014	****	*	***	Élevée
<b>3: Hopital Mont Sinai, Etats Unis</b>	Goodman et al., 2011	***	*	*	Modérée
	New et al., 2013	***	*	**	Modérée
<b>4: Hôpital universitaire de Montréal, Canada</b>	Leboeuf, 2016	**		*	Faible
<b>5: Université d'Heideberg, Allemagne</b>	Krauch, 2018	***	*	**	Modérée

**Tableau 6. Evaluation de la qualité des études incluses dans la revue systématique par l'échelle de Newcastle-Ottawa.**

## **4. DISCUSSION**

La présente revue visait à identifier les corrélats neuro-anatomiques du TPL chez les adolescents. Les comorbidités et les évaluations psychométriques actuelles ont indiqué que les patients TPL sélectionnés dans les différentes cohortes étaient bien représentatifs du trouble. Parmi les 14 études sélectionnées, nous avons identifié certaines altérations cérébrales structurelles et fonctionnelles précoces associées au TPL pendant l'adolescence. Un VMG réduit a été trouvé dans le TPL adolescent par rapport aux témoins sains dans les régions frontales (GFI, OFC, GFM, dlPFC), les zones motrices (gyrus précentral), les zones limbiques (ACC-g, amygdale-d, HPC bilatéral), les régions temporo-pariétales (GTS, GTM-g, GPS, GPI-g) et régions cérébrales médianes (adhésion inter-thalamique). Ces déficits en matière grise étaient associés à des altérations macro- et micro-structurelles de la substance blanche dans les principaux faisceaux du lobe temporal (Fornix, FFOI, FFOS, FLI, FLS, FU temporal et capsule interne). En ce qui concerne les altérations fonctionnelles, le TPL adolescent présentait une activité altérée au cours du traitement émotionnel par rapport aux TS dans les zones frontales (GFI, OFC, GFS), les zones motrices (gyrus précentral, striatum), les régions limbiques (insula, amygdale, HPC, para-HPC, GCM), les régions temporales (GTM, GTS) et les régions pariétales (precuneus, GPS). Sur la base de quelques études incluant un groupe de TC, des altérations du GFI, du GPS et de certains tractus de substance blanche reliant les régions frontales aux régions limbiques ont été trouvées comme altérations les plus spécifiques associées à l'émergence du TPL chez les adolescents.

### **4.1. Corrélats neuro-anatomiques du TPL**

De façon intéressante, cette revue met en évidence des altérations structurales et fonctionnelles spécifiques au TPL dans le GFI, incluant l'OFC. Un VMG réduit a été trouvé dans cette région [24,32,33] associé à une activité réduite lors de la visualisation passive d'images négatives [36] ou une activité accrue au cours de la phase d'agression dirigée vers autrui dans une tâche de rejet social chez les adolescents souffrant de TPL [37]. Les résultats des deux études d'IRMf semblent contradictoires mais une hypothèse peut être formulée concernant la réduction ou l'accroissement de l'activité du GFI dans ces deux tâches de traitement d'informations émotionnelles de valence négative. Le GFI est connu pour être

impliqué de manière critique dans les fonctions cognitives de haut niveau telles que l'inhibition de la réponse [38,39], l'attention dirigée vers un but [40] et la cognition sociale, y compris la mentalisation et théorie de l'esprit [41]. La visualisation passive des images nécessiterait une demande cognitive faible et ne ferait pas appel aux processus de mentalisation alors que la tâche de rejet social basée sur des scripts mettrait en jeu les processus de mentalisation et de théorie de l'esprit pour inférer un état mental aux autres. Compte-tenu des déficits de mentalisation chez les sujets avec TPL, ceux-ci nécessiterait une plus grande activation du GFI que les sujets témoins pour effectuer cette opération mentale. Selon les auteurs de cette étude, la plus grande activation du GFI refléterait un effort plus élevé chez les adolescents présentant un TPL que les témoins sains pour contrôler leur état émotionnel. Le GFI pourrait également être un substrat neuronal associé à l'hypermentalisation inefficace des patients adolescents avec TPL. Sur le plan développemental, les altérations affectant cette région étaient cohérentes avec celles observées à l'âge adulte. En effet, une forte réduction du VMG dans cette région a été observée chez les patients adultes atteints de TPL [13–15] et, comme observé chez les adolescents, des études d'IRMf menées chez les patients adultes a révélé une activité accrue ou réduite du GFI en fonction de la demande cognitive de la tâche [42,43]. De plus, le GFI a été proposé comme corrélant neuronal de l'impulsivité motrice dans le TPL adulte [5,44].

Cette revue met également en évidence des altérations spécifiques au TPL dans le GPS [33]. Cette région, qui recouvre le precuneus, présente une réduction du VMG, une activité réduite lors de la visualisation d'images émotionnelles positives [36] et une activité accrue durant la phase d'agression dirigée vers autrui de la tâche de rejet social [37]. Les résultats de l'IRMs étaient également cohérents avec les études réalisées chez des patients adultes présentant un TPL [14]. Un VMG réduit corrélé négativement avec l'impulsivité a été trouvé dans le GPS de patients adultes présentant un TPL (45). Une réduction du VMG dans le GPS-d avec un accroissement de l'asymétrie gauche>droite connue dans cette région a été observée chez les jeunes patientes atteintes de TPL et était corrélée négativement avec les symptômes psychotiques et les traits schizoïdes (45). Plus précisément, une réduction du VMG a été trouvée dans le précuneus de jeunes femmes avec TPL qui était corrélée négativement avec les symptômes dissociatifs [46]. Ces altérations associées aux symptômes psychotiques mettent en évidence le rôle joué par le GPS et en particulier le précuneus dans le maintien d'une représentation stable et unifiée de soi dans l'environnement en partie par l'intégration sensorimotrice [47]. Il a été proposé que les altérations affectant le GPS, y compris le

précuneus, constituent le substrat neuronal des symptômes dissociatifs et des troubles d'identité chez les patients avec TPL.

Il convient de noter que le GFI et le GPS ont été décrits comme des régions clés appartenant à des réseaux attentionnels distincts [40]. Le réseau attentionnel dorsal qui comprend le GPS, la région préfrontale dorsale et le gyrus précentral, est impliqué dans l'attention dirigé vers un but. Le réseau attentionnel ventral, qui comprend le GFI, avec la jonction temporo-pariétale (TPJ), le GTS, le GFM et l'insula, est impliqué dans l'attention orientée vers un stimulus [40]. Toutes les régions de ces réseaux ont montré des altérations chez les patients avec TPL par rapport aux témoins sains et en particulier dans les deux régions clés de ces réseaux: le GPS, qui reçoit des projections ascendantes (« bottom-up ») transmettant des informations sur l'état émotionnel, et le GFI, impliqué dans le contrôle attentionnel inhibiteur descendant (« top-down »).

Cette revue identifie également des altérations de la substance blanche affectant des voies distinctes du lobe temporal et qui étaient spécifiques du TPL chez l'adolescent. En effet, une FA réduite a été observée chez les patients adolescents avec TPL par rapport à des témoins cliniques dans le fornix, une voie majeure du système limbique, le FLI qui relie le lobe temporal au lobe occipital, le FFO, le FU (dans sa partie temporale gauche) qui relie directement les zones limbiques aux régions frontales et la capsule interne impliquée dans les fonctions sensori-motrices. Ces altérations de la substance blanche ont également été observées chez des patients adultes atteints de TPL, mais dans une plus large mesure avec des déficits de connectivité largement distribués dans les régions frontales, les régions limbiques, le corps calleux et les projections de substance blanche à longue distance, incluant le FLS, l'FFOI, le FLI et la capsule interne. Cependant, les études menées chez l'adulte n'ont pas inclus de groupes témoins psychiatriques, de sorte qu'aucune conclusion n'a pu être tirée concernant la spécificité de ces altérations de la substance pour le TPL chez l'adulte.

#### **4.2. Autres altérations liées aux comorbidités psychiatriques**

Les altérations des circuits fronto-limbiques ont été considérées comme le substrat neuronal de la dysrégulation émotionnelle observée chez les patients TPL [5] et ont été considérées comme une caractéristique du TPL chez l'adulte. En effet, le TPL chez l'adulte était associé à une réactivité accrue du système limbique aux stimuli émotionnels (signal « bottom-up » renforcé) et à une activité corticale plus faible (réduction du contrôle inhibiteur « top-down ») conduisant à une excitation motrice et émotionnelle excessive [48].

En ce qui concerne les régions frontales, cette revue met en évidence une réduction du VMG dans le PFCdl, l'OFC et l'ACC chez les adolescents atteints de TPL par rapport à aux TS [24,25,32]. Étonnamment, malgré l'excitation émotionnelle plus élevée chez les adolescents avec TPL, une seule étude d'IRMs [33] et une étude pilote d'IRMf [36] ont trouvé des altérations dans l'amygdale, une région clé du système limbique. Un VMG réduit a été observé à la fois dans l'OFC et dans l'amygdale avec une augmentation de l'activité amygdalienne associée à une réduction d'activité de l'OFC durant le traitement d'informations émotionnelles de valence négative. De plus, des altérations micro-structurelles spécifiques de la substance blanche dans la partie temporale du FU, qui relie directement l'amygdale aux régions frontales, ont été rapportées chez des adolescents avec TPL. Bien que ces résultats soient dans la lignée de ceux observés chez les patients adultes, il est à noter qu'aucune de ces altérations n'était spécifique du TPL car elles ont également été observées dans une population de témoins psychiatriques. En effet, des altérations similaires dans les circuits fronto-limbiques ont également été observées dans plusieurs troubles psychiatriques et spécifiquement dans les troubles de l'humeur et les troubles anxieux qui sont fréquemment associés au TPL [49,50]. De plus, une étude récente a montré que des altérations affectant l'amygdale des patients avec TPL n'étaient plus observées lors du contrôle des symptômes anxio-dépressifs [51]. Ainsi, les altérations de l'amygdale ne seraient pas une caractéristique du TPL, même chez les patients adultes, mais elles sous-tendraient la dérégulation affective chronique couramment retrouvée dans divers troubles psychiatriques. Cette hypothèse n'exclut pas la possibilité que des altérations apparaissant plus tardivement dans l'amygdale au cours du développement de troubles psychiatriques soient les conséquences de modifications précoces affectant les régions corticales.

En ce qui concerne l'HPC aucune altération spécifique du TPL n'a été trouvée dans cette région mais un VMG inférieur et une activité plus élevée lors de la visualisation passive d'images émotionnelles négatives ou positives ont été trouvés par rapport aux TS. L'hippocampe joue un rôle clé dans le traitement de la mémoire et en particulier les mémoires épisodiques qui nécessitent un traitement d'informations contextuelles. Il a été démontré que la réduction du VMG dans cette région était corrélée négativement avec la durée de l'exposition au traumatisme chez les patients ayant des antécédents de trauma, alors qu'une telle corrélation n'a pas été trouvée avec l'amygdale [52]. Ainsi, il a été suggéré que les altérations dans cette région étaient davantage reliées aux comorbidités et en particulier au syndrome de stress post-traumatique, qui est fréquemment associé au TPL.

Plusieurs études n'ont pas observé d'anomalies cérébrales structurelles associées au TPL et ont effectué des analyses de sous-groupes basées sur différents aspects dimensionnels. En effet, une réduction du VMG à la fois dans l'insula et dans le GTS a été observée chez les patients avec TPL violents comparativement aux non violents [26,28]. Ces résultats d'IRMs étaient en accord l'observation d'un VMG réduit dans l'insula associée à des comportements agressifs et une empathie réduite chez les adolescents souffrant de troubles des conduites [53]. De plus, il a été montré que le TPL chez adolescent était associée à une activité réduite du GTS et une activité accrue de l'insula durant la tâche de rejet social [37]. Un schéma d'activité similaire a été trouvé dans le TPL chez l'adulte associé à une altération des capacités d'empathie et de théorie de l'esprit [54].

Étonnamment, aucune altération structurelle n'a été trouvée dans l'aire motrice supplémentaire des patients adolescents alors qu'une augmentation robuste du VMG a été observée dans cette région chez les patients adultes [13–15]. Nous pouvons émettre l'hypothèse que cette altération se développerait plus tard au cours du trouble, peut-être à la suite d'une modification du contrôle moteur inhibiteur cortical et à l'origine d'une impulsivité accrue et d'une excitation motrice.

#### **4.3. Modèles de connectivité cérébrale et implication concernant les mécanismes neuronaux et cognitifs impliqués dans le TPL**

Au cours de la dernière décennie, de nombreuses études d'imagerie ont été réalisées et ont permis d'identifier différents réseaux cérébraux impliqués dans des fonctions spécifiques [55]. En effet, le réseau du mode par défaut (DMN), qui implique principalement le PFC médian, le CCP et le précuneus s'est avéré être activé préférentiellement à l'état de repos ou lors de la mise en jeu des processus de cognition sociale ou de mentalisation. Le réseau exécutif central (CEN), incluant le réseau fronto-pariétal, est activé lors des processus cognitifs tels que le contrôle exécutif, les processus d'inhibition ou l'attention dirigée vers un but. Enfin, le réseau de saillance (SN) qui comprend l'insula et le gyrus cingulaire antérieur, a été fortement impliqué dans la détection des stimuli saillants de l'environnement et dans l'alternance fonctionnelle entre le DMN et le CEN [56]. Il a été démontré que les altérations structurelles ainsi que la connectivité fonctionnelle à l'intérieur de ces réseaux qui contribuent de manière critique aux processus liés au contrôle de soi, des émotions et des cognitions sont altérées dans le TPL adulte [15,57,58]. Une diminution de connectivité fonctionnelle intrinsèque (CFi) dans le CEN associée à une augmentation de la CFi dans le SN a été montrée chez des adultes

avec TPL. De plus, une réorganisation de la connectivité extrinsèque du CEN vers le SN a été observée chez les adultes avec TPL et pourrait refléter l'instabilité persistante de la régulation des émotions chez ces patients [59]. En ce qui concerne le TPL chez l'adolescent, les altérations cérébrales signalées dans cette revue étaient disparates, ce qui confirme l'idée que différents réseaux cérébraux pourraient être impliqués dans le TPL chez l'adolescent:

(i) Les altérations dans le SN pourraient sous-tendre les difficultés précoces de traitement attentionnel et émotionnel;

(ii) Les altérations dans le CEN pourraient être associées au déficit de contrôle cognitif et de prise de décision déficiente signalé chez les adolescents atteints de TPL;

(iii) Les altérations du DMN pourraient être liées à des symptômes dissociatifs et à des défauts de mentalisation.

Cependant, aucune conclusion ferme n'a pu être tirée à ce jour, car aucune étude de la connectivité fonctionnelle n'a été réalisée chez les adolescents atteints de TPL. De plus, ces réseaux ont été définis pour le cerveau adulte mais pas pour le cerveau adolescent qui subit un remodelage synaptique intense durant cette période.

#### **4.4. Effets des psychothérapies sur l'architecture cérébrale**

Plusieurs études ont examiné comment la thérapie comportementale dialectique (DBT) affectait les activités cérébrales des adultes atteints de TPL. Mancke et al. [60] ont montré que les patients avec TPL ayant reçu des séances de DBT avaient un VMG accru dans l'ACC, le GFI et le GTS par rapport à ceux n'ayant pas reçu le traitement DBT. Ruocco et al. [61] ont montré qu'après 7 mois de traitement par DBT, les patients avec TPL présentaient une activation accrue du PFCdl associée à une amélioration des performances lors d'une tâche d'inhibition de la réponse (Go-NoGo), par rapport au fonctionnement cérébral de base. Deux études d'IRMf ont montré une corrélation entre la réduction des symptômes borderline après DBT et la diminution de l'activité dans l'insula, l'ACC [62] et l'amygdale [63] lors des tâches de traitement émotionnel. Ces études ont montré que les anomalies du réseau fronto-limbique rapportées dans le TPL sont non seulement un trait de vulnérabilité, mais aussi un marqueur d'activité clinique potentiellement réversible avec des interventions psychologiques.

Il reste à savoir comment une telle intervention pourrait être utilisée dans une approche préventive ciblant les enfants ou les jeunes adolescents à haut risque de développer un TPL. Dans cette optique, une meilleure connaissance des symptômes émotionnels et comportementaux chez les enfants précédant l'émergence du TPL pourrait être obtenue grâce



à des études longitudinales, sur le modèle de Stepp et Lazarus [64]. Ces résultats pourraient aider à déterminer dans quelle mesure les interventions thérapeutiques ciblant de tels symptômes prodromiques émotionnels et/ou comportementaux (en utilisant la DBT, ou une autre intervention axée sur la régulation des émotions et les compétences de résolution de problèmes sociaux) peuvent finalement aider à réduire la prévalence et le fardeau mondial associés au TPL.

#### **4.5. Forces et limites**

Certains points forts de cette revue ont également été identifiés. Tout d'abord, à notre connaissance, cette revue est la première à évaluer les corrélats neuronaux de l'émergence du TPL chez l'adolescent. Deuxièmement, la plupart des études incluses ont été réalisées avec des patients diagnostiqués TPL pour la première fois réduisant le biais de confusion dû à l'évolution à long terme de la maladie ou à l'utilisation à long terme d'un traitement pharmacologique ou psychologique. Troisièmement, certaines altérations structurelles identifiées étaient conformes à celles observées chez l'adulte, suggérant ainsi l'existence d'un continuum entre le trouble chez l'adolescent et le trouble adulte. Quatrièmement, les cohortes de patients adolescents avec TPL étaient bien représentatives de la complexité du trouble en termes de comorbidités et de symptomatologie.

Plusieurs limites ont été identifiées dans cette revue systématique. Premièrement, le faible nombre d'études et la petite taille des échantillons empêchent de tirer des conclusions fermes sur l'identification de corrélats neuronaux spécifiques associés à l'émergence du TPL chez les adolescents et limitent la validité externe. Deuxièmement, l'hétérogénéité des échantillons en ce qui concerne les comorbidités psychiatriques, les médicaments psychotropes et l'état mental au moment de l'examen avec un épisode dépressif actuel modéré ou sévère observé chez les patients rendent les comparaisons difficiles entre les études, tandis que certains de ces facteurs de confusion ont été partiellement corrigés par des analyses statistiques. Troisièmement, le manque de témoins cliniques appariés permettant de contrôler certains facteurs de confusion incluant le statut socio-économique (SSE) des patients connu pour altérer l'architecture et le fonctionnement cérébral [65]. L'absence de telle condition témoin dans la plupart des études rend pratiquement impossible la détermination d'une spécificité des altérations cérébrales observées pour le TPL. En particulier, la différence d'âge entre TPL et témoins sains dans la cohorte Orygen représente un biais significatif étant donné l'important

remodelage cérébral qui se produit pendant l'adolescence. Quatrièmement, plusieurs autres facteurs de confusion n'ont pas été systématiquement inclus comme cofacteur dans l'analyse statistique tels que le sexe, la latéralité, le SSE ou le stade pubertaire qui pourraient biaiser les résultats. Cinquièmement, la diversité des méthodes d'acquisition et d'analyse d'imagerie dans les études sélectionnées n'a pas permis d'effectuer une méta-analyse.

#### **4.6. Implications pour la pratique clinique et la recherche**

Les résultats de cette revue mettent en évidence certains biais méthodologiques qui doivent être pris en compte pour les recherches futures. D'autres études sont nécessaires et doivent inclure une plus grande taille d'échantillon comprenant des participants masculins pour tirer des conclusions solides et permettre une généralisation des résultats. Les approches d'imagerie structurelle et fonctionnelle doivent être associées car une réduction de volume seule ne donne aucune idée de la fonctionnalité de ces altérations. De plus, l'analyse de l'intégrité des voies de la substance blanche est particulièrement intéressante lors de l'analyse du couplage fonctionnel entre les régions cérébrales. Cela pourrait être réalisé en couplant des approches de DTI et d'IRMf durant des tâches comportementales spécifiques et validées.

Il est également important de prendre en compte les lignes directrices pour la publication des résultats d'IRMf décrites par Poldrack et al. [66] avec la nécessité d'indiquer clairement les atlas ou les matrices utilisées pour définir les régions cérébrales et fournir une mesure de la taille de l'effet (par exemple, le pourcentage moyen de changement de signal et l'écart-type) pour permettre de futures méta-analyses.

En ce qui concerne les mesures psychométriques, il serait pertinent de proposer un ensemble minimal de questionnaires validés au niveau international qui seraient utilisés dans les futures cohortes pour permettre la comparaison des caractéristiques cliniques basée sur l'approche dimensionnelle. Il est important de noter que les auto-questionnaires doivent être évités chez les patients avec TPL car ils présentent souvent une alexithymie et des difficultés de conscience de soi qui pourraient introduire des biais dans la recherche. En effet, l'étude de Goodman et al. [31] a montré un niveau d'impulsivité plus élevé avec le sous-score DIB-R évalué par le clinicien qu'avec le score à l'auto-questionnaire BIS.

Plusieurs facteurs ont été identifiés comme responsables de la variance interindividuelle dans le développement cérébral et il serait pertinent de prendre en compte ces facteurs de confusion [65]. Parmi eux, il a été démontré que le SSE interférait avec le développement

cérébral (avec des VGM réduits dans le GFI et de GTS dans le SSE est bas) et le fonctionnement cognitif (avec la plus faible performance dans les tâches de mentalisation dans le SSE le plus bas). Dans la mesure où nous visons à étudier les altérations du développement cérébral qui peuvent affecter le GFI chez les patients adolescents dont la mentalisation est défaillante, ce facteur de confusion est d'un intérêt crucial. De plus, le pubertaire devrait également être pris en compte, car différentes études ont démontré que le stade pubertaire (c'est-à-dire le stade de Tanner) était une source de variance dans le développement structurel et fonctionnel du cerveau.

Cette revue met en évidence certains aspects cliniques importants qui doivent être pris en compte en ce qui concerne les aspects dimensionnels du TPL. En effet, certaines régions ont été plus spécifiquement liées à des symptômes ou dimensions cliniques dans plusieurs troubles psychiatriques plutôt qu'à un trouble spécifique [49]. Une question clé est de savoir comment les modèles d'altération neuronale rapportés chez les adolescents avec TPL dans notre étude varient en fonction des expressions cliniques (c'est-à-dire des endophénotypes), de l'histoire naturelle de la maladie et de l'effet des interventions thérapeutiques. Répondre à cette question permettrait d'orienter des interventions mieux adaptées pour le TPL, soit dans les programmes de prévention axés sur les symptômes chez les enfants à haut risque, soit dans les interventions thérapeutiques axées sur le diagnostic.

## **5. CONCLUSION**

Parmi les altérations neuronales structurelles et fonctionnelles rapportées chez les adolescents atteints de TPL, celles affectant le GFI et le GPS ont été considérées comme les plus spécifiques du trouble. Comme ces deux régions sont impliquées dans des fonctions cognitives d'ordre supérieur telles que la mentalisation et la régulation émotionnelle, il peut raisonnablement être considéré comme un marqueur précoce possible du trouble. D'autres altérations identifiées dans les régions limbiques et préfrontales étaient comparables au TPL chez les adultes, soutenant le continuum entre les deux conditions.

## REFERENCES

1. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 5th ed. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
2. Temes CM, Frankenburg FR, Fitzmaurice GM, Zanarini MC. Deaths by Suicide and Other Causes Among Patients With Borderline Personality Disorder and Personality-Disordered Comparison Subjects Over 24 Years of Prospective Follow-Up. *J Clin Psychiatry*. 22 2019;80(1).
3. Kjær JNR, Biskin R, Vestergaard C, Munk-J Rgensen P. All-Cause Mortality of Hospital-Treated Borderline Personality Disorder: A Nationwide Cohort Study. *J Personal Disord*. 11 oct 2018;1-13.
4. Jopling EN, Khalid-Khan S, Chandrakumar SF, Segal SC. A retrospective chart review: adolescents with borderline personality disorder, borderline personality traits, and controls. *Int J Adolesc Med Health*. 21 juill 2016;30(2).
5. Gunderson JG, Herpertz SC, Skodol AE, Torgersen S, Zanarini MC. Borderline personality disorder. *Nat Rev Dis Primer*. juin 2018;4(1):18029.
6. Grant BF, Chou SP, Goldstein RB, Huang B, Stinson FS, Saha TD, et al. Prevalence, Correlates, Disability, and Comorbidity of DSM-IV Borderline Personality Disorder: Results From the Wave 2 National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *J Clin Psychiatry*. 15 avr 2008;69(4):533-45.
7. Guilé JM, Boissel L, Alaux-Cantin S, de La Rivière SG. Borderline personality disorder in adolescents: prevalence, diagnosis, and treatment strategies. *Adolesc Health Med Ther*. 2018;9:199-210.
8. Zanarini MC, Horwood J, Wolke D, Waylen A, Fitzmaurice G, Grant BF. Prevalence of DSM-IV Borderline Personality Disorder in Two Community Samples: 6,330 English 11-Year-Olds and 34,653 American Adults. *J Personal Disord*. oct 2011;25(5):607-19.
9. Kernberg O. Borderline personality organization. *J Am Psychoanal Assoc*. juill 1967;15(3):641-85.

10. Linehan M. Cognitive-behavioral therapy of borderline personality disorder. N Y Guilford. 1993;
11. Gunderson JG, Lyons-Ruth K. BPD's Interpersonal Hypersensitivity Phenotype: A Gene-Environment-Developmental Model. *J Personal Disord.* févr 2008;22(1):22-41.
12. Fonagy P, Bateman A. The development of borderline personality disorder--a mentalizing model. *J Personal Disord.* févr 2008;22(1):4-21.
13. Kimmel CL; A Omar M; Wollman, Scott C; Stern, Mark J; Perez-Figueroa, Adlyn ; Hall, Matthew G; Rompogren, Joscelyn ; Radua, Joaquim. Age-related parieto-occipital and other gray matter changes in borderline personality disorder: A meta-analysis of cortical and subcortical structures. *Psychiatry Res Neuroimaging.* 12 avr 2016;251(15-25):15-25.
14. Schulze L, Schmahl C, Niedtfeld I. Neural Correlates of Disturbed Emotion Processing in Borderline Personality Disorder: A Multimodal Meta-Analysis. *Biol Psychiatry.* 15 janv 2016;79(2):97-106.
15. Yang X, Hu L, Zeng J, Tan Y, Cheng B. Default mode network and frontolimbic gray matter abnormalities in patients with borderline personality disorder: A voxel-based meta-analysis. *Sci Rep.* 03 2016;6:34247.
16. Vandekerckhove M, Berens A, Wang YL, Quirin M, De Mey J. Alterations in the fronto-limbic network and corpus callosum in borderline-personality disorder. *Brain Cogn.* févr 2020;138:103596.
17. Krause-Utz A; O NYL; Niedtfeld, I; Bohus, M; Spinhoven, P; Schmahl, C; Elzinga, BM. Influence of emotional distraction on working memory performance in borderline personality disorder. *Psychol Med.* oct 2012;42(10):2181-92.
18. Stevenson J, Meares R, Comerford A. Diminished impulsivity in older patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry.* janv 2003;160(1):165-6.
19. Stepp SD, Pilkonis PA. Age-Related Differences in Individual DSM Criteria for Borderline Personality Disorder. *J Personal Disord.* août 2008;22(4):427-32.

20. Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gøtzsche PC, Ioannidis JPA, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *J Clin Epidemiol.* oct 2009;62(10):e1-34.
21. Ouzzani M, Hammady H, Fedorowicz Z, Elmagarmid A. Rayyan-a web and mobile app for systematic reviews. *Syst Rev.* 05 2016;5(1):210.
22. Zeng X, Zhang Y, Kwong JSW, Zhang C, Li S, Sun F, et al. The methodological quality assessment tools for preclinical and clinical studies, systematic review and meta-analysis, and clinical practice guideline: a systematic review: Methodological quality assessment tools. *J Evid-Based Med.* févr 2015;8(1):2-10.
23. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. Ottawa Hospital Research Institute [Internet]. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of non-randomised studies in meta-analyses. [cité 11 mai 2020]. Disponible sur: [http://www.ohri.ca/programs/clinical\\_epidemiology/oxford.asp](http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp)
24. Chanen AM; V Dennis ; Carison, Kate ; Gaunson, Karen ; Wood, Stephen J; Yuen, Hok Pan ; Yücel, Murat ; Jackson, Henry J; McGorry, Patrick D; Pantelis, Christos. Orbitofrontal, amygdala and hippocampal volumes in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 15 juill 2008;163(2):116-25.
25. Whittle S; C Andrew M; Fornito, Alex ; McGorry, Patrick D; Pantelis, Christos ; Yücel, Murat. Anterior cingulate volume in adolescents with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Res.* 15 mai 2009;172(2):155-60.
26. Takahashi T; C Andrew M; Wood, Stephen J; Yücel, Murat ; Tanino, Ryoichiro ; Suzuki, Michio ; Velakoulis, Dennis ; Pantelis, Christos ; McGorry, Patrick D. Insular cortex volume and impulsivity in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 13 nov 2009;33(8):1395-400.
27. Takahashi T; C Andrew M; Wood, Stephen J; Walterfang, Mark ; Harding, Ian H; Yücel, Murat ; Nakamura, Kazue ; McGorry, Patrick D; Suzuki, Michio ; Velakoulis, Dennis ; Pantelis, Christos. Midline brain structures in teenagers with first-presentation

- borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 août 2009;33(5):842-6.
28. Takahashi T; C Andrew M; Wood, Stephen J; Yücel, Murat ; Kawasaki, Yasuhiro ; McGorry, Patrick D; Suzuki, Michio ; Velakoulis, Dennis ; Pantelis, Christos. Superior temporal gyrus volume in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 30 avr 2010;182(1):73-6.
  29. Takahashi T, Nishikawa Y, Velakoulis D, Suzuki M, McGorry PD, Pantelis C, et al. Olfactory sulcus morphology in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. oct 2019;292:1-4.
  30. Walterfang M; C Andrew M; Barton, Sarah ; Wood, Amanda G; Jones, Sheena ; Reutens, David C; Chen, Jian ; Velakoulis, Dennis ; McGorry, Patrick D; Pantelis, Christos. Corpus callosum morphology and relationship to orbitofrontal and lateral ventricular volume in teenagers with first-presentation borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 30 juill 2010;183(1):30-7.
  31. Goodman M; H Erin A; Avedon, Jennifer B; Siever, Daniel R; Chu, King-Wai ; New, Antonia S. Anterior cingulate volume reduction in adolescents with borderline personality disorder and co-morbid major depression. *J Psychiatr Res*. 2011;45(6):803-7.
  32. Brunner R; H Romy ; Parzer, Peter ; Kramer, Jasmin ; Feigl, Nina ; Lutz, Kira ; Essig, Marco ; Resch, Franz ; Stieltjes, Bram. Reduced prefrontal and orbitofrontal gray matter in female adolescents with borderline personality disorder: is it disorder specific? *NeuroImage*. 1 janv 2010;49(1):114-20.
  33. Richter J; B Romuald ; Parzer, Peter ; Resch, Franz ; Stieltjes, Bram ; Henze, Romy. Reduced cortical and subcortical volumes in female adolescents with borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 30 mars 2014;221(3):179-86.
  34. New AS; C David M; Perez-Rodriguez, M Mercedes ; Ripoll, Luis H; Avedon, Jennifer ; Patil, Uday ; Hazlett, Erin A; Goodman, Marianne. Developmental differences in diffusion tensor imaging parameters in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. 2013;47(8):1101-9.

35. Maier-Hein KH; B Romuald ; Lutz, Kira ; Henze, Romy ; Parzer, Peter ; Feigl, Nina ; Kramer, Jasmin ; Meinzer, Hans-Peter ; Resch, Franz ; Stieltjes, Bram. Disorder-specific white matter alterations in adolescent borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*. 1 janv 2014;75(1):81-8.
36. LeBoeuf A; G Jean-Marc ; Labelle, Réal ; Luck, David. Neuroimagerie fonctionnelle chez l'adolescent avec un trouble de personnalité limite. *Sante Ment Que*. Spring 2016;41(1):141-62.
37. Krauch M, Ueltzhöffer K, Brunner R, Kaess M, Hensel S, Herpertz SC, et al. Heightened Salience of Anger and Aggression in Female Adolescents With Borderline Personality Disorder-A Script-Based fMRI Study. *Front Behav Neurosci*. 2018;12:57.
38. Chikazoe J, Jimura K, Asari T, Yamashita K, Morimoto H, Hirose S, et al. Functional dissociation in right inferior frontal cortex during performance of go/no-go task. *Cereb Cortex N Y N 1991*. janv 2009;19(1):146-52.
39. Swick D, Ashley V, Turken AU. Left inferior frontal gyrus is critical for response inhibition. *BMC Neurosci*. déc 2008;9(1):102.
40. Corbetta M, Patel G, Shulman GL. The Reorienting System of the Human Brain: From Environment to Theory of Mind. *Neuron*. mai 2008;58(3):306-24.
41. Downar J, Crawley AP, Mikulis DJ, Davis KD. A multimodal cortical network for the detection of changes in the sensory environment. *Nat Neurosci*. mars 2000;3(3):277-83.
42. Scherpiet S, Herwig U, Opialla S, Scheerer H, Habermeyer V, Jäncke L, et al. Reduced neural differentiation between self-referential cognitive and emotional processes in women with borderline personality disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. sept 2015;233(3):314-23.
43. Soloff PH, White R, Omari A, Ramaseshan K, Diwadkar VA. Affective context interferes with brain responses during cognitive processing in borderline personality disorder: fMRI evidence. *Psychiatry Res Neuroimaging*. juill 2015;233(1):23-35.



44. Jacob G, Zvonik K, Kamphausen S, Sebastian A, Maier S, Philipsen A, et al. Emotional modulation of motor response inhibition in women with borderline personality disorder: an fMRI study. *J Psychiatry Neurosci*. 1 mai 2013;38(3):164-72.
45. Irle E, Lange C, Sachsse U. Reduced size and abnormal asymmetry of parietal cortex in women with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*. janv 2005;57(2):173-82.
46. Irle E, Lange C, Weniger G, Sachsse U. Size abnormalities of the superior parietal cortices are related to dissociation in borderline personality disorder. *Psychiatry Res Neuroimaging*. nov 2007;156(2):139-49.
47. Wolpert DM, Goodbody SJ, Husain M. Maintaining internal representations: the role of the human superior parietal lobe. *Nat Neurosci*. oct 1998;1(6):529-33.
48. Perez-Rodriguez MM, Bulbena-Cabr e A, Bassir Nia A, Zipursky G, Goodman M, New AS. The Neurobiology of Borderline Personality Disorder. *Psychiatr Clin North Am*. d c 2018;41(4):633-50.
49. Mana S, Paill re Martinot M-L, Martinot J-L. Brain imaging findings in children and adolescents with mental disorders: A cross-sectional review. *Eur Psychiatry*. oct 2010;25(6):345-54.
50. Drevets WC. Neuroimaging studies of mood disorders. *Biol Psychiatry*. oct 2000;48(8):813-29.
51. Susic-Vasic Z; E Julia; Bosch, Julia E; Dommers, Lisa; Labek, Karin; Buchheim, Anna; Viviani, Roberto. Mirror neuron activations in encoding of psychic pain in borderline personality disorder. *NeuroImage Clin* [Internet]. 2019;22. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30844640>
52. Driessen M, Beblo T, Mertens M, Piefke M, Rullkoetter N, Silva-Saavedra A, et al. Posttraumatic stress disorder and fMRI activation patterns of traumatic memory in patients with borderline personality disorder. *Biol Psychiatry*. mars 2004;55(6):603-11.

53. Sterzer P, Stadler C, Poustka F, Kleinschmidt A. A structural neural deficit in adolescents with conduct disorder and its association with lack of empathy. *NeuroImage*. 1 août 2007;37(1):335-42.
54. Dziobek I, Preißler S, Grozdanovic Z, Heuser I, Heekeren HR, Roepke S. Neuronal correlates of altered empathy and social cognition in borderline personality disorder. *NeuroImage*. juill 2011;57(2):539-48.
55. Menon V. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn Sci*. oct 2011;15(10):483-506.
56. Sridharan D, Levitin DJ, Menon V. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 26 août 2008;105(34):12569-74.
57. Ueltzhöffer K, Herpertz SC, Krauch M, Schmahl C, Bertsch K. Whole-brain functional connectivity during script-driven aggression in borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. juill 2019;93:46-54.
58. Denny BT, Fan J, Fels S, Galitzer H, Schiller D, Koenigsberg HW. Sensitization of the Neural Salience Network to Repeated Emotional Stimuli Following Initial Habituation in Patients With Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry*. 01 2018;175(7):657-64.
59. Doll A. Shifted intrinsic connectivity of central executive and salience network in borderline personality disorder. *Front Hum Neurosci* [Internet]. 2013 [cité 15 mai 2020];7. Disponible sur: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fnhum.2013.00727/abstract>
60. Mancke F, Schmitt R, Winter D, Niedtfeld I, Herpertz SC, Schmahl C. Assessing the marks of change: how psychotherapy alters the brain structure in women with borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci*. 1 mai 2018;43(3):171-81.
61. Ruocco AC, Rodrigo AH, McMMain SF, Page-Gould E, Ayaz H, Links PS. Predicting Treatment Outcomes from Prefrontal Cortex Activation for Self-Harming Patients with Borderline Personality Disorder: A Preliminary Study. *Front Hum Neurosci* [Internet].

18 mai 2016 [cité 15 mai 2020];10. Disponible sur:  
<http://journal.frontiersin.org/Article/10.3389/fnhum.2016.00220/abstract>

62. Schmitt R, Winter D, Niedtfeld I, Herpertz SC, Schmahl C. Effects of Psychotherapy on Neuronal Correlates of Reappraisal in Female Patients With Borderline Personality Disorder. *Biol Psychiatry Cogn Neurosci Neuroimaging*. nov 2016;1(6):548-57.
63. Goodman M; C David ; Tang, Cheuk Y; Goldstein, Kim E; Avedon, Jennifer ; Fernandez, Nicolas ; Mascitelli, Kathryn A; Blair, Nicholas J; New, Antonia S; Triebwasser, Joseph ; Siever, Larry J; Hazlett, Erin A. Dialectical behavior therapy alters emotion regulation and amygdala activity in patients with borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. 2014;57:108-16.
64. Stepp SD, Lazarus SA. Identifying a borderline personality disorder prodrome: Implications for community screening: BPD prodrome for community screening. *Personal Ment Health*. août 2017;11(3):195-205.
65. Foulkes L, Blakemore S-J. Studying individual differences in human adolescent brain development. *Nat Neurosci*. mars 2018;21(3):315-23.
66. Poldrack RA, Fletcher PC, Henson RN, Worsley KJ, Brett M, Nichols TE. Guidelines for reporting an fMRI study. *NeuroImage*. avr 2008;40(2):409-14.

## Corrélats neuro-anatomiques du trouble de personnalité limite chez l'adolescent : revue systématique des études d'imagerie

**Contexte.** Le trouble de la personnalité limite (TPL) est un trouble psychiatrique grave associé à une mortalité élevée malgré les thérapies existantes. L'identification des corrélats neuronaux du TPL à l'adolescence présente un intérêt majeur pour le développement de nouvelles stratégies préventives et thérapeutiques.

**Méthodes.** Nous avons réalisé une revue systématique des études de neuro-imagerie ciblant le TPL chez l'adolescent avec la méthodologie PRISMA.

**Résultats.** 14 études sur 107 références examinées ont été incluses. Les études d'imagerie ont montré que le TPL chez l'adolescent était associé à 1) une réduction du volume de matière grise dans les régions frontales, limbiques et pariétales, 2) des altérations de la substance blanche dans le fornix et le faisceau longitudinal inférieur et 3) des altérations d'activité cérébrale durant le traitement émotionnel dans les circuits fronto-limbiques, l'insula, le striatum dorsal et les zones temporo-pariétales. Seules les altérations affectant le gyrus frontal inférieur (GFI), le gyrus pariétal supérieur (GPS) et les faisceaux de substance blanche n'étaient pas associées à d'autres troubles psychiatriques et semblaient spécifiques du TPL.

**Conclusion.** L'émergence du TPL chez l'adolescent s'accompagne d'altérations cérébrales spécifiques dans les régions cortico-limbiques et temporo-pariétales, notamment dans le GFI et le GPS. Ces régions, impliquées dans les fonctions d'inhibition et de mentalisation, peuvent être considérées comme des marqueurs précoces de l'émergence du trouble. Le repérage et la prise en charge précoce d'une altération de ces fonctions chez l'enfant pourraient prévenir l'émergence du TPL à l'adolescence.

---

## Systematic review: Neural correlates of the borderline personality disorder in adolescents

**Background.** Abnormal neural circuits were reported in adults with Borderline Personality Disorder (BPD). This remains to be known whether such impairments also exist in adolescents with BPD and could represent a possible target for preventive interventions.

**Methods.** We performed a systematic review of neuroimaging studies to identify neural correlates of BPD in adolescents using the PRISMA methodology.

**Results.** Among 107 screened references, we selected 14 relevant studies. Structural magnetic resonance imaging studies found in adolescent BPD a reduction of the grey matter volume (GMV) in frontal regions (i.e., the inferior frontal gyrus, the orbitofrontal cortex and the dorsolateral prefrontal cortex), in limbic regions (i.e., the anterior cingulate cortex, the amygdale and the hippocampus), and in temporo-parietal regions (i.e., the superior and middle temporal gyrus and the superior parietal gyrus). Only GMV alteration observed in the inferior frontal gyrus (IFG) and the superior parietal gyrus (SPG) were disease-specific. Diffusion tensor imaging studies showed BPD-specific alterations in major white matter pathways connecting frontal to limbic regions, including the fornix, the inferior and superior longitudinal fasciculus and the uncinated fasciculus. Functional MRI studies showed that adolescent BPD had a greater reactivity of limbic structures during negative emotional processing tasks.

**Conclusion.** Structural and functional cerebral abnormalities were comparable between adolescents with BPD and adult counterparts supporting the continuity between the two disorders. Alterations in the IFG and the STG regions, involved in mentalizing circuits, were found to be specific of BPD compared to other emotional disorders. If confirmed, this finding will inform early identification and treatment of BPD.

**Key-Words:** Borderline Personality Disorder, Adolescent, Magnetic Resonance Imaging, Diffusion Tensor Imaging, Systematic Review