

ANNÉE 2025

2025 TOU3 1517

THÈSE

**POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
SPÉCIALISÉE PSYCHIATRIE**

Présentée et soutenue publiquement

par

Marie CHABOCHE

le 10 avril 2025

**LA PERFUSION DE KETAMINE DANS LE TROUBLE DE PERSONALITE
BORDERLINE SEVERE : PROTOCOLE D'UNE ETUDE PILOTE**

Directeurs de thèse : Professeur Antoine YRONDI et Docteur Tanguy TAILLEFER
DE LAPORTALIERE

JURY

Monsieur le Professeur Christophe ARBUS	Président
Monsieur le Professeur Alexis REVET	Assesseur
Monsieur le Professeur Antoine YRONDI	Assesseur
Monsieur le Docteur Gaël GALLIOT	Assesseur
Monsieur le Docteur Tanguy TAILLEFER DE LAPORTALIERE	Suppléant

FACULTE DE SANTÉ

Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

Doyen - Directeur: Pr Thomas GEERAERTS

Tableau du personnel Hospitalo-Universitaire de médecine

2023-2024

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. GHISOLFI Jacques
Doyen Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. GLOCK Yves
Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis
Doyen Honoraire	M. SERRANO Elie	Professeur Honoraire	M. GRAND Alain
Doyen Honoraire	M. VINEL Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel	Professeur Honoraire	M. JOFFRE Francis
Professeur Honoraire	M. ADER Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. ADOUE Daniel	Professeur Honoraire	M. LANG Thierry
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche
Professeur Honoraire	M. ARLET Philippe	Professeur Honoraire	M. LAROCHE Michel
Professeur Honoraire	M. ARLET-SUAU Elisabeth	Professeur Honoraire	M. LAUQUE Dominique
Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. LAURENT Guy
Professeur Honoraire	M. ATTAL Michel	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. BARRET André	Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	M. MALEGAZE François
Professeur Honoraire	M. BLANCHER Antoine	Professeur Honoraire	M. MANELFE Claude
Professeur Honoraire	M. BOCCALON Henri	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. MARCHOU Bruno
Professeur Honoraire	M. BONEU Bernard	Professeur Honoraire	M. MASSIP Patrice
Professeur Honoraire	M. BONNEVILLE Paul	Professeur Honoraire	Mme MARTY Nicole
Professeur Honoraire	M. BOSSAVY Jean-Pierre	Professeur Honoraire	M. MAZIERES Bernard
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. BOUTAULT Franck	Professeur Honoraire	M. MONTASTRUC Jean-Louis
Professeur Honoraire Associé	M. BROS Bernard	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland	Professeur Honoraire	M. MURAT
Professeur Honoraire	M. BUJAN Louis	Professeur Honoraire associé	M. NICODEME Robert
Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe	Professeur Honoraire	M. OLIVES Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CALVAS Patrick	Professeur Honoraire	M. PARINAUD Jean
Professeur Honoraire	M. CARATERO Claude	Professeur Honoraire	M. PASCAL Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre	Professeur Honoraire	M. PERRET Bertrand
Professeur Honoraire	M. CARON Philippe	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. PONTONNIER Georges
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. CHABANON Gérard	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard	Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques
Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre	Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline
Professeur Honoraire	M. CHIRON Philippe	Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel
Professeur Honoraire	M. CLANET Michel	Professeur Honoraire	M. QUERLEU Denis
Professeur Honoraire	M. CONTE Jean	Professeur Honoraire	M. RAILHAC Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. COSTAGLIOLA Michel	Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DABERNAT Henri	Professeur Honoraire	M. RISCHMANN Pascal
Professeur Honoraire	M. DAHAN Marcel	Professeur Honoraire	M. RIVIERE Daniel
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. ROCHE Henri
Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas	Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND Michel
Professeur Honoraire	Mme DELISLE Marie-Bernadette	Professeur Honoraire	M. ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges	Professeur Honoraire	M. ROUGE Daniel
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. SARRAMON Jean-Pierre
Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique	Professeur Honoraire	M. SCHMITT Laurent
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. SERRE Guy
Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean	Professeur Honoraire	M. SIZUN Jacques
Professeur Honoraire	M. ESQUERRE Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. SIMON Jacques
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard	Professeur Honoraire	M. TREMOULET Michel
Professeur Honoraire	M. FOURNIE Bernard	Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre
Professeur Honoraire	M. FORTANIER Gilles	Professeur Honoraire	M. VAYSSÉ Philippe
Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques	Professeur Honoraire	M. VOIGT Jean-Jacques
Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle		

Professeurs Emérites

Professeur BUJAN Louis	Professeur LAROCHE Michel	Professeur MONTASTRUC Jean-Louis	Professeur SIZUN Jacques
Professeur CARON Philippe	Professeur LAUQUE Dominique	Professeur PARINI Angelo	Professeur VIRENQUE Christian
Professeur CHAP Hugues	Professeur MAGNAVAL Jean-François	Professeur PERRET Bertrand	Professeur VINEL Jean-Pierre
Professeur FRAYSSE Bernard	Professeur MARCHOU Bruno	Professeur ROQUES LATRILLE Christian	
Professeur LANG Thierry	Professeur MESTHE Pierre	Professeur SERRE Guy	

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H.
Classe Exceptionnelle et 1ère classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
M. ACCADBLED Franck (C.E)	Chirurgie Infantile	M. LARRUE Vincent	Neurologie
M. ALRIC Laurent (C.E)	Médecine Interne	M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine d'Urgence
M. AMAR Jacques (C.E)	Thérapeutique	Mme LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie, Santé publique	M. LAUWERS Frédéric	Chirurgie maxillo-faciale
M. ARBUS Christophe	Psychiatrie	M. LE CAIGNEC Cédric	Génétique
M. ARNAL Jean-François (C.E)	Physiologie	M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie
M. AUSSEIL Jérôme	Biochimie et biologie moléculaire	M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie
M. AVET-LOISEAU Hervé (C.E)	Hématologie, transfusion	M. MALAUDA Bernard (C.E)	Urologie
M. BERRY Antoine (C.E.)	Parasitologie	M. MANSAT Pierre (C.E)	Chirurgie Orthopédique
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique cardiovasculaire
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. MARQUE Philippe (C.E)	Médecine Physique et Réadaptation
M. BONNEVILLE Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique	M. MARTIN-BLONDEL Guillaume	Maladies Infectieuses, maladies tropicales
M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul	M. MAURY Jean-Philippe (C.E)	Cardiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	Mme MAZEREUW Juliette	Dermatologie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra (C.E)	Médecine Vasculaire	M. MAZIERES Julien (C.E)	Pneumologie
M. BUREAU Christophe (C.E.)	Hépatogastro-Entérologie	M. MINVILLE Vincent (C.E.)	Anesthésiologie Réanimation
M. BUSCAIL Louis (C.E)	Hépatogastro-Entérologie	M. MOLINIER Laurent (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme MOYAL Elisabeth (C.E)	Cancérologie
M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie
M. CHAIX Yves	Pédiatrie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme CHANTALAT Elodie	Anatomie	M. OSWALD Eric (C.E)	Bactériologie-Virologie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique	M. PAGES Jean-Christophe	Biologie cellulaire
Mme CHARPENTIER Sandrine (C.E)	Médecine d'urgence	M. PARIENTE Jérémie	Neurologie
M. CHAUFOUR Xavier (C.E.)	Chirurgie Vasculaire	M. PAUL Carle (C.E)	Dermatologie
M. CHAUVÉAU Dominique	Néphrologie	M. PAYOUX Pierre (C.E)	Biophysique
M. CHAYNES Patrick	Anatomie	M. PAYRASTRE Bernard (C.E)	Hématologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. PERON Jean-Marie (C.E)	Hépatogastro-Entérologie
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	Mme PERROT Aurore	Physiologie
M. COURBON Frédéric (C.E)	Biophysique	M. RASCOL Olivier (C.E)	Pharmacologie
Mme COURTADE SAIDI Monique (C.E)	Histologie Embryologie	Mme RAUZY Odile (C.E.)	Médecine Interne
M. DAMBRIN Camille	Chir. Thoracique et Cardiovasculaire	M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile
M. DE BOIGEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.	M. RECHER Christian(C.E)	Hématologie
M. DEGUINE Olivier (C.E)	Oto-rhino-laryngologie	M. RITZ Patrick (C.E)	Nutrition
M. DELABESSE Eric	Hématologie	M. ROLLAND Yves (C.E)	Gériatrie
M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. DELORD Jean-Pierre (C.E)	Cancérologie	M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. ROUX Franck-Emmanuel (C.E.)	Neurochirurgie
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. SAILLER Laurent (C.E)	Médecine Interne
Mme DULY-BOUHANICK Béatrice (C.E)	Thérapeutique	M. SALES DE GAUZY Jérôme (C.E)	Chirurgie Infantile
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	M. SALLES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie
Mme EVRRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie	M. SANS Nicolas	Radiologie
M. FERRIERES Jean (C.E)	Epidémiologie, Santé Publique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. FOURCADE Olivier (C.E)	Anesthésiologie	Mme SELVES Janick (C.E)	Anatomie et cytologie pathologiques
M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie	M. SENARD Jean-Michel (C.E)	Pharmacologie
M. GALINIER Michel (C.E)	Cardiologie	M. SERRANO Eile (C.E)	Oto-rhino-laryngologie
M. GAME Xavier (C.E)	Urologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie, Santé publique	M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
Mme GASCOIN Géraldine	Pédiatrie	Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel (C.E)	Anatomie Pathologique	M. SOULAT Jean-Marc (C.E)	Médecine du Travail
M. GOURDY Pierre (C.E)	Endocrinologie	M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis (C.E)	Chirurgie plastique	M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie
Mme HANAIRE Hélène (C.E)	Endocrinologie	M. TELMON Norbert (C.E)	Médecine Légale
M. HUYGHE Eric	Urologie	Mme TREMOLLIERES Florence (C.E.)	Biologie du développement
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	Mme URO-COSTE Emmanuelle (C.E)	Anatomie Pathologique
M. KAMAR Nassim (C.E)	Néphrologie	M. VAYSSIERE Christophe (C.E)	Gynécologie Obstétrique
Mme LAMANT Laurence (C.E)	Anatomie Pathologique	M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie
M. LANGIN Dominique (C.E)	Nutrition	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie

P.U. Médecine générale
Mme DUPOUY Julie
M. OUSTRIC Stéphane (C.E)
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

P.U. - P.H. 2ème classe	Professeurs Associés
M. ABBO Olivier	Chirurgie infantile
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie, Santé publique
M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. CAVAGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M. COGNARD Christophe	Radiologie
Mme CORRE Jill	Hématologie
Mme DALENC Florence	Cancérologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
Mme DUPRET-BORIES Agnès	Oto-rhino-laryngologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FARUCH BILFELD Marie	Radiologie et imagerie médicale
M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. GUERBY Paul	Gynécologie-Obstétrique
M. GUIBERT Nicolas	Pneumologie
M. GUILLEMINAULT Laurent	Pneumologie
M. HOUZE-CERFON	Médecine d'urgence
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LHERMUSIER Thibaut	Cardiologie
M. LOPEZ Raphael	Anatomie
Mme MARTINEZ Alejandra	Gynécologie
M. MARK Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. MEYER Nicolas	Dermatologie
Mme MOKRANE Fatima	Radiologie et imagerie médicale
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
Mme PASQUET Mariène	Pédiatrie
M. PIAU Antoine	Médecine Interne
M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. PUGNET Grégory	Médecine interne
M. REINA Nicolas	Chirurgie orthopédique et traumatologique
M. RENAUDINEAU Yves	Immunologie
M. REVET Alexis	Pédo-psychiatrie
M. ROUMIGUIE Mathieu	Urologie
Mme RUYSSSEN-WITRAND Adeline	Rhumatologie
M. SAVALL Frédéric	Médecine légale
M. SILVA SIFONTEO Stein	Réanimation
M. TACK Ivan	Physiologie
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie
M. YRONDI Antoine	Psychiatrie
M. YSEBAERT Loïc	Hématologie
	Professeurs Associés de Médecine Générale
	M. ABITTEBOUL Yves
	M. BIREBENT Jordan
	M. BOYER Pierre
	Mme FREYENS Anne
	Mme IRI-DELAHAYE Motoko
	Mme LATROUS Lella
	M. POUTRAIN Jean-Christophe
	M. STILLMUNKES André
	Professeurs Associés Honoraires
	Mme MALAUAUD Sandra
	Mme PAVY LE TRAON Anne
	M. SIBAUD Vincent
	Mme WOISARD Virginie

FACULTE DE SANTE
Département Médecine, Maïeutique et Paramédical

MCU - PH

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène	M. GASQ David	Physiologie
M. APOIL Poi Andre	Immunologie	M. GATIMEL Nicolas	Médecine de la reproduction
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie	Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme AUSSÉIL-TRUDEL Stéphanie	Biochimie	Mme GENOUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie	Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BELLIERES-FABRE Julie	Néphrologie	Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Médecine légale et droit de la santé
Mme BENEVENT Justine	Pharmacologie fondamentale	Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
Mme BERTOLI Sarah	Hématologie, transfusion	M. HAMDI Safouane	Biochimie
M. BIETH Eric	Génétique	Mme HITZEL Anne	Biochimie
Mme BOST Chloé	Immunologie	M. HOSTALRICH Aurélien	Chirurgie vasculaire
Mme BOUNES Fanny	Anesthésie-Réanimation	M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme BREHIN Camille	Pneumologie	Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. BUGCAIL Etienne	Chirurgie viscérale et digestive	M. KARGENTY Clément	Cardiologie
Mme CAMARE Caroline	Biochimie et biologie moléculaire	M. LAPEBIE François-Xavier	Médecine vasculaire
Mme CANTERO Anne-Vaïérie	Biochimie	Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie	M. LEPAGE Benoit	Biostatistiques et Informatique médicale
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition	M. LHOMME Sébastien	Bactériologie-virologie
Mme CASSAGNE Myriam	Ophthalmologie	Mme MASSIP Clémence	Bactériologie-virologie
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie	Mme MAULAT Charlotte	Chirurgie digestive
Mme CASSOL Emmanuelle	Biochimie	Mme MAUPAS SCHWALM Françoise	Biochimie
M. CHASSAING Nicolas	Génétique	M. MONTASTRUC François	Pharmacologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire	Mme MOREAU Jessika	Biologie du dév. Et de la reproduction
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques	Mme MOREAU Marion	Physiologie
M. COMONT Thibaut	Médecine interne	M. MOULIS Guillaume	Médecine interne
M. CONGY Nicolas	Immunologie	Mme NOGUEIRA Maria Léonor	Biologie Cellulaire
Mme COURBON Christine	Pharmacologie	Mme PERICART Sarah	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CUROT Jonathan	Neurologie	M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie	Mme PLAISANCIE Julie	Génétique
Mme DE GLISEZINSKY Isabelle	Physiologie	Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
M. DEDOUIT Fabrice	Médecine Légale	Mme QUELVEN Isabelle	Biochimie et médecine nucléaire
M. DEGBOE Yannick	Rhumatologie	Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DELMAS Clément	Cardiologie	Mme RIBES-MAUREL Agnès	Hématologie
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale	Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie	Mme SALLES Juliette	Psychiatrie adultes/Addictologie
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène	Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail	Mme SIEGFRIED Aurore	Anatomie et cytologie pathologiques
Mme FABBRI Margherita	Neurologie	Mme TRAMUNT Blandine	Endocrinologie, diabète
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie	M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme FLOCH Pauline	Bactériologie-Virologie	Mme VALLET Marion	Physiologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition	M. VERGEZ François	Hématologie
M. GANTET Pierre	Biochimie	Mme VIJA Lavinia	Biochimie et médecine nucléaire

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry
M. CHICOULAA Bruno
M. ESCOURROU Emile
Mme GIMENEZ Laetitia

Maîtres de Conférence Associés

M.C.A. Médecine Générale

Mme BOURGEOIS Odile
Mme BOUGGIER Nathalie
Mme DURRIEU Florence
Mme FRANZIN Emile
M. GACHES Hervé
M. PEREZ Denis
M. PIPONNIER David
Mme PUECH Marielle
M. SAVIGNAC Florian

REMERCIEMENTS

Aux membres du jury,

Monsieur le Professeur Christophe ARBUS, président du jury, vous me faites l'honneur de présider mon jury de thèse. L'intérêt que vous portez à notre formation et le dialogue que vous entretenez avec les internes contribuent à rendre l'internat de psychiatrie toulousain agréable et de qualité.

Monsieur le Professeur Antoine Yron, directeur de thèse et membre du jury, je te remercie d'avoir su accueillir cette proposition de thèse et ainsi permettre de rendre ce projet, BORDERKET, réalisable depuis une simple idée. Merci pour ta grande bienveillance et ton engagement passionné dans la recherche.

Monsieur le Professeur Alexis REVET, qui coordonne la formation de DES pédopsychiatrie, je te remercie d'avoir accepté d'être jury de thèse. Merci pour ta bienveillance et ton implication pour la formation des futurs pédopsychiatres.

Monsieur le Docteur Tanguy TAILLEFER DE LAPORTALIERE, co-directeur de thèse et membre du jury, je te remercie d'avoir accepté de rejoindre le projet de thèse. Tu te distingues par ta vivacité d'esprit, ta rigueur et ta disponibilité. Bien qu'avec 4 enfants au compteur, tu mènes avec brio ton expertise pharmaceutique. Merci à ton soutien sans faille aussi bien pour la thèse que pour tout le NHP, à veiller que les médecins ne commettent pas d'erreur de prescription fatales. Merci pour ta pédagogie et ton perfectionnisme.

Monsieur le Docteur Gaël GALLIOT, autrefois co-interne à l'UF1 quand j'étais encore néophyte, puis mon chef de clinique sur l'UF3 et enfin endossant le titre d'investigateur principal du projet BORDERKET pour le soumettre à l'ARI. Je te remercie d'avoir accepté d'être un membre du jury. Merci pour ta bienveillance sans faille, ton enseignement clinique brillant et ton rire éclatant. Tu es un médecin exceptionnel.

A toutes les équipes médicales et paramédicales avec qui j'ai travaillé, qui m'ont tant appris durant ma formation,

Au **Dr Virginie Rouch** et au **Dr Emmanuel BOUGON** pour leurs entretiens psychiatriques inspirants et leur sens de la psychothérapie qui m'ont redonné confiance dans la psychiatrie. Merci pour l'apprentissage de tant d'outils que j'utilise encore aujourd'hui. Je vous remercie de m'avoir enseigné le modèle de la théorie de l'attachement qui a su colorer ma vision clinique.

Au **Dr Clara LETAMENDIA** et son sens du soin sans faille, son expertise du trouble des conduites alimentaires et sa transmission du savoir, merci de m'avoir donné le goût de la psychiatrie adulte et de secteur.

Au **Dr Etienne VERY** et **Dr Louis RICHAUD**, merci pour leurs conseils avisés, leur expertise pharmacologiques qui ont su me faire évoluer à mes débuts.

Au **Dr Kelam MOUIND** à sa passion, sa guidance pertinente, et tous les ouvrages conseillés

Au **Dr Laure AVRON**, à son ensoleillement, son empathie, son esprit d'équipe.

Au **Dr Lise GIORNO**, son empathie et bienveillance sans failles, sa guidance clinique

Merci à tous les autres médecins que je n'ai pas cité mais qui ont participé activement à faire de moi un meilleur médecin.

A tous mes co-internes et partenaires de travail,

Ombeline, Maxime et leur neuroatypicité joyeuse que ce soit debout sur un tabouret ou au détour d'un jeu de mot

A **Morgane** et **Manu Le Coq** de la bassecour, leur profonde gentillesse, leur dévotion auprès des patients, leur sens de l'équipe et les moments de plaisir partagées en dehors

A mes amis toulousains, de toujours et d'ailleurs,

A ma plus belle rencontre de Toulouse, **Estelle**, aussi inattendue que magique. Merci pour ton soutien inconditionnel, ta gentillesse immense, ton ouverture d'esprit, ton humour à retourner un chameau, tes idées à foison et ta joie de vivre bruyante. Merci de partager avec moi ces délires, ces voyages, les projets sérieux ou ubuesques. Je t'admire pour ta force et ta bienveillance profonde.

A mon ami de toujours, **Paul**, depuis le début de l'externat de médecine. Merci, de m'avoir encouragé à soumettre cette idée d'étude, sans toi, BORDERKET ne serait juste pas. Merci pour ton soutien indéfectible permettant de développer un attachement sûr, merci à ton optimisme qui met de l'éclat sur le quotidien. Merci pour nos conversations philosophiques, psychologiques, analytiques, absurdes qui me stimulent, ainsi que nos projets artistiques farfelus depuis « le Métro Lyrique » jusqu'aux embryons de stand up. Mention spéciale pour notre fonction partagée d'officiant de cérémonie laïque qui annonce une longue carrière artistique. Merci pour ces deux stages partagés comme co-interne qui resteront gravés dans ma mémoire ! Et merci pour ta relecture précieuse.

A ma plus vieille amie du collège, **Claire**. Merci pour tout ce que l'on partage, depuis les lectures, l'introspection, l'imaginaire ou les investissements artistiques. Merci pour ta douceur, ton espièglerie, ton humour sans borne et ta gentillesse. Merci de rester du côté absurde de la vie avec moi.

A mes amis de l'externat avec qui les liens restent forts malgré l'éloignement géographique. A **Aurore**, toulousaine immigrée comme moi, douce et dézinguée avec qui je partage de toujours de chouettes moments. A **Cindy**, expatriée à Poitiers, amie merveilleuse et douce, tu peux toujours compter sur moi. Merci pour ton soutien et ton affection indéfectible. A **Thomas**, mon copain de délires loufoques, devenu business man, dont les mimiques me manquent et que j'aime tant cotoyer. A **Kenz**, qui a toujours été un formidable ami, au charisme de stand-uppeur et qui a su me conseiller dans mon projet de thèse. A **Habib**, son humour absurde et son imagination débordante qui me fascine. A **Solène** et ses indécisions sans fin, nos galères partagées avec dérision. A **Cathy**, son intelligence et sa générosité. A **Paula**, son ouverture d'esprit et sa gentillesse, merci pour ton aide pour mon sommaire ! A **Emilie** et sa sagesse.

A mes super copines féministes,

Malena, la belle sorcière, amie et chef de clinique ce semestre d'UF2 202. Merci pour ton ouverture d'esprit, tes convictions, ta force et ta bienveillance. Tu as toujours des conseils justes.

Gabriella, ma joyeuse acolyte, amie toujours prête à défendre de belles valeurs, pétillante et authentique comme une eau de source Salvetat.

Adélaïde, mon irremplaçable troubadour, merci pour ta bienveillance sans faille !

Lisa, féministe confirmée, copine de chant improvisé et si empathique

Cécile, sa vivacité et son élégance intemporelle

A **Johann** qui s'est toujours montré disponible et de très bon conseil et a su me redonner de la motivation quand j'ai cru baisser les bras, sans toi BORDERKET n'aurait peut-être pas été soumise à l'ARI ! Merci pour ta bienveillance, tes conseils avisés, ton humour et ton amour de l'art que l'on partage.

A **Chloé**, qui trouve toujours les bons mots et m'a aidé à me lancer dans ce projet qui me tenait à cœur. Merci pour tous nos moments de discussion profonde, d'humour, de plaisir, tu es une amie en or pleine de bienveillance.

A **Anais**, merci pour ton amitié, ta douceur ensoleillée et ton talent de magnétiseuse

A **Matthias**, qui m'a convaincu de m'installer à Toulouse. Merci pour ta folie, tes convictions, ton ouverture d'esprit, d'avoir ouvert ta table du jeu de rôle.

A **Mathieu**, son humour absurde, nos escapades culturelles, l'improvisation.

A **Loïc**, avec qui je partage des moments d'échange métaphysiques et pétillants

A **Romain**, éminent pharmacien et précepteur scientifique absolu des psychédéliques

Merci à tous ces amis qui comptent pour moi et ensoleillent chaque jour Toulouse :

A Aurélie et son obsession des poulpes, Au **Bon Gros Gérard** et son hyperthymie, A **Anne** et sa douce amitié. A **Romanus** le livreur de lait, A **Raphael** et son humour burlesque inimitable, **Isabelle** et sa charmante folie. A **Celso**, nos partages artistiques et ta bonne humeur inconditionnelle. A **Julien E** et ses belles valeurs, **A Lise** et son ouverture d'esprit, A **Andris** et sa jovialité, A **Claire** et sa précieuse aide pour Zotéro mais aussi **Clémence** mon ancienne super voisine de pallier, **Ana** et sa profonde gentillesse folâtre, **Biké** et l'introspection, **Sar'hic** la belotte et la thérapie par l'acceptation, **Fanfan** et sa bienveillance mais aussi **Hugo** et sa guidance dans le business artistique...

Ainsi, qu'aux rencontres plus récentes mais pas moins superbes : **Florence** et l'improvisation, **Arnaud** et notre passion de la photo !

...et tout le borbier toulousain.

A toutes mes rencontres de voyage en Amérique du Sud, qui m'ont fait grandir, parler espagnol et surtout merci à tous les psychotiques joyeux que j'ai croisé qui m'ont confirmé que ma place était bien auprès des patients.

A ma famille proche,

A **mes parents, Vincent et Nicole** qui m'ont toujours soutenu dans mes choix et porté toute leur confiance. A leur inconditionnel soutien durant les difficiles années de médecine qui m'a permis d'arriver jusqu'ici. A leur sens de la tolérance, de l'humour et de la combattivité qu'ils m'ont légués. Merci Maman pour ta fascinante créativité et Papa pour ta grande gentillesse.

A **ma sœur, Mathilde** alias Kakou et son humour décapant, avec qui j'ai pu voyager sur des territoires hispanophones pour approfondir nos liens. Je crois en ton soutien indéfectible qui est bien sûr réciproque.

A **Gomet'**, notre chat au pelage de vache, qui m'a aussi accompagné à sa façon (principalement en dormant) durant mes années de labeur.

A **Clément**, mon cousin favori avec qui on fait les 400 coups, d'une loyauté, d'une bienveillance et d'un grain à toute épreuve.

LISTE DES ABREVIATIONS

ANSM	Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé
AESI	Adverse event of special interest (évènement d'intérêt particulier)
BSL	Borderline Symptom List
CCA	Cortex Cingulaire Antérieur
COMEDIMS	Commission du Médicament et des Dispositifs Médicaux Stériles
CPP	Comité de Protection des Personnes
CRF	Case Report Form
CTIS	Clinical Trial Information System
EDC	Episode dépressif caractérisé
EVI	Evènement Indésirable
EvIG	Evènement Indésirable Grave
EIG	Effet Indésirable Grave
EIGI	Effet Indésirable Grave Inattendu
FDA	Food and Drug Administration
EMA	European Medicines Agency (Agence Européenne des Médicaments)
GPM	Good Psychiatric Management
NMDA	Acide N-méthyl-D-aspartique
ME	Médicament expérimental
REC du 16 abrogeant	Règlement européen (UE) n° 536/2014 du Parlement européen et du Conseil avril 2014 relatif aux essais cliniques de médicaments à usage humain et la directive 2001/20/CE
RGPD	Règlement (UE) n° 2016/679 du 27 avril 2016 dit « règlement général sur la protection des données »
SS	Situations Spéciales
TPB	Trouble de la Personnalité Borderline
TBP	Trouble de la Personnalité Borderline avec une erreur
TSPT	Trouble Stress Post-Traumatique

Sommaire

I - Intérêt pharmacologique de la kétamine dans le trouble de la personnalité borderline	15
I.1 - Le trouble de personnalité borderline	15
I.1.A - Définition, épidémiologie	15
I.1.B- Physiopathologie	16
I.2 - La voie du récepteur N-méthyl-D-aspartate(NMDA), récepteur au glutamate dans le trouble de la personnalité borderline.....	16
I.2.A - Le glutamate et son récepteur	16
I.2.B - Anomalies de transmission induites par le stress et dans le TPB.....	16
I.2.C - Le glutamate et les symptômes TPB	17
I.2.D - La voie NMDA explorée pour traiter les symptômes du TPB.....	17
I.3 - Prise en charge du TPB et recherche	17
I.3.A - Les traitements par psychothérapie et leurs limites	18
I.3.B - La recherche d'un traitement pharmacologique	18
I.4- La Kétamine, un antagoniste NMDA au profil intéressant.....	19
I.4.A - Indications psychiatriques de la kétamine	19
I.4.B - Intérêt pharmacodynamique de la kétamine dans le TPB	20
I.4.C - Tolérance de la kétamine dans la population TPB	20
I.4.D - Données cliniques de la kétamine dans le TPB	20
I.4.E - Enjeu d'une étude pilote	22
II - La perfusion de kétamine pour l'amélioration symptomatologique du trouble de la personnalité borderline sévère : BORDERKET, une étude pilote	22
II.1 - Objectifs de la recherche.....	22
A- Objectif principal	23
B- Objectifs secondaires	23
II.2 – Critères de jugement.....	23
II.2.A - Critère de jugement principal.....	23
II.2.B - Critères de jugement secondaires	23
II.3 - Justification des choix méthodologiques	24
II.4 - Schéma de la recherche	25
II.5 – Critères d'éligibilité.....	25
II.5.A - Critères d'inclusion	25
II.5.B - Critères de non inclusion.....	26
II.5.C - Faisabilité et Modalités de recrutement	26

II.6 - Traitement expérimental.....	27
II.6.A - Réalisation du soin et surveillance	27
Points de surveillance :	27
II.6.B - Effets indésirables	28
II.6.C - Autres traitements/procédures	28
II.7 - Déroulement de la recherche.....	29
II.7.A - Visite de pré-inclusion et d'inclusion	29
II.7.B - Visites de suivi.....	30
II.7.C - Règles d'arrêt	31
II.8- Aspects statistiques	32
II.8.A - Calcul de la taille d'étude	32
II.8.B - Méthodes statistiques employées	32
II.8.C - Analyse du critère de Jugement principal	33
II.8.D - Analyse des critères de jugement secondaires	33
II.8.D - Analyse de la sécurité	34
III- Discussion	34
III.1 - Retombées attendues de l'étude :.....	34
III.2- Limites de l'étude.....	35
III.2.A - Extrapolation des résultats.....	35
III.2.B - Biais sur l'estimation de l'effet :	35
III.2.C - Limites concernant l'acceptabilité	36
III.3- Perspectives.....	37
III.3.A - La Kétamine associée à la psychothérapie : un catalyseur thérapeutique ?	37
III.3.B - La voie opioïde, une voie thérapeutique majeure ?	38
IV- Cas clinique	38
Références bibliographiques	41
Annexes	49
Annexe A - échelle d'auto-évaluation BSL-23.....	49
Annexe B- Notice d'information à l'intention du patient	52
Annexe C- protocole crise hypertensive	64
Annexe D- Tableau récapitulatif du suivi participant.....	65

I - Intérêt pharmacologique de la kétamine dans le trouble de la personnalité borderline

I.1 - Le trouble de personnalité borderline

I.1.A - Définition, épidémiologie

Le trouble de personnalité borderline (TPB) touche environ 2% de la population générale. (1,2) En pratique clinique, il représente 10-12% de la population psychiatrique ambulatoire et 20-22% des hospitalisations en psychiatrie. (2)

Les symptômes du TPB s'organisent en un syndrome cohérent au cours de l'adolescence, période où la personnalité se construit(3,4). Le diagnostic est relativement peu stable à l'adolescence mais peut être posé dès cette période (12 ans minimum)(3-6), permettant la mise en place de soins précoces(7). On peut évaluer l'intensité des symptômes avec une échelle validée en français, la BSL-23

En population générale, on observe un pic de prévalence à la fin de l'adolescence (2-3% chez les 12-17 ans) (6,8) et au début de l'âge adulte tandis que les symptômes diminuent avec l'âge (0,4% de TPB après 40 ans). (9,10)

Le diagnostic est clinique, établi selon les critères du DSM-5 (nécessité de 5 critères sur 9)(11). Le TPB se caractérise par une dysrégulation émotionnelle (labilité émotionnelle, crises de colère, sentiment chronique de vide), sous-tendue par une hypersensibilité relationnelle (relations instables, instabilité identitaire, efforts effrénés pour éviter les abandons) et participant à une impulsivité du comportement (conduites addictives ou sexuelles à risque, auto-mutilations, comportements suicidaires). (12)

Le critère caractéristique principal du TPB est la dysrégulation émotionnelle dans la relation interpersonnelle. (13) On peut évaluer la sévérité de la symptomatologie par l'échelle auto-évaluative BSL-23 qui s'appuie sur les symptômes du DSM-5. (14) (Annexe A)

Il existe des formes sévères qui induisent une altération marquée de la qualité de vie avec une instabilité socio-professionnelle chronique, un risque suicidaire accru avec jusqu'à 6% de suicidés (15,16) et un recours intensif aux soins (17,18) sur des états de crise générant des mises en danger (auto-mutilations, passage à l'acte suicidaire). La souffrance extrême de ces patients conduit à des hospitalisations qui ont tendance à se prolonger et qui péjorent leur pronostic. Cette consommation intense des soins et les difficultés à maintenir un emploi stable a un impact socio-économique notable (19). Il a été estimé qu'un patient TPB bénéficiant d'un traitement psychothérapeutique basé sur les preuves générerait une baisse des coûts de 2988 dollars par an (soins, emploi)(20). Néanmoins, la sévérité du trouble limite souvent la disponibilité du patient à mener une psychothérapie du fait d'une instabilité psychique et d'une détresse trop importante.

Les comorbidités psychiatriques sont fréquentes. (21) Notamment on retrouve une incidence d'EDC (Episode Dépressif Caractérisé) de 71 à 83% chez les patients TPB alors que le TPB est diagnostiqué chez 10 à 30% des patients souffrants d'un EDC. (21,22)

Par ailleurs, les patients présentant un TPB ont un risque de comorbidités somatiques élevé (risque infectieux – VIH, hépatite-, maladies métaboliques et endocrinologiques,

cardiovasculaires et pneumologiques). (21,23). On retrouve une perte d'environ 6-7 années de vie comparée à la population générale. (23) Ceci est notamment en lien avec les prises de risque (sexuelle, consommation de toxiques), la fréquente poly-médication et la difficulté d'accès aux soins et de suivi de ces patients.

I.1.B- Physiopathologie

Le développement d'un TPB dépend de l'interaction de facteurs génétiques complexes(24,25), de conditions environnementales défavorables et de facteurs neurobiologiques(26). Certains facteurs environnementaux interfèrent avec le développement normal de la régulation émotionnelle et sociale et avec le développement de l'identité (27) comme l'éducation parentale intrusive ou dure, la négligence affective ou physique, les abus sexuels ou le harcèlement. (28-33) Un des facteurs de risque de développement du TPB serait l'exposition prolongée à des traumatismes de l'enfance ou l'exposition courte mais avec une perception de menace plus durable induisant un stress chronique. (26)

Ce stress induirait des altérations neurobiologiques, notamment sur les transmissions glutamatergiques. Les mécanismes neurobiologiques qui sous-tendent la pathologie sont de mieux en mieux connus. (34) On retrouve notamment des perturbations dans la régulation des circuits émotionnels avec un déficit de la régulation des structures préfrontales (descendante du cortex préfrontal et du cortex cingulaire antérieur (CCA)) et une hyperactivation des structures limbiques (amygdale, insula). (35,36) Ces anomalies seraient à l'origine de l'hyperactivité émotionnelle et de l'impulsivité retrouvées dans le TPB.

I.2 - La voie du récepteur N-méthyl-D-aspartate(NMDA), récepteur au glutamate dans le trouble de la personnalité borderline

A l'échelle des neurotransmetteurs, les études retrouvent des anomalies de la transmission glutamatergique dans le TPB qui seraient associés à la dysrégulation émotionnelle et à l'impulsivité.

I.2.A - Le glutamate et son récepteur

Le glutamate est un neurotransmetteur excitateur majeur du système nerveux central. Il joue un rôle important dans la plasticité synaptique, la mémoire, l'apprentissage et la cognition. Il active trois types de récepteurs ionotropiques : AMPA, kainate et NMDA.

I.2.B - Anomalies de transmission induites par le stress et dans le TPB

Les études montrent un impact du stress sur la transmission glutamatergique dans le cortex préfrontal et l'hippocampe(37). Le stress chronique prolonge la libération de glutamate dans la synapse et la stimulation excessive des récepteurs AMPA/NMDA conduit à des phénomènes d'apoptose neuronale, on parle d'« excito-toxicité ». L'expression des récepteurs AMPA et NMDA est ainsi modifiée, ce qui altère la transmission et la plasticité synaptique. Le stress chronique altère également les cellules gliales qui ont pour fonction de re-capturer et dégrader le glutamate présent dans la synapse.

Au total, la clairance du glutamate est diminuée, il y a alors un excès de glutamate dans la synapse (37).

L'hyper-activité et excito-toxicité glutamatergique entraineraient au long cours des modifications structurales du cerveau. On retrouve ces anomalies dans les pathologies psychiatriques associées au stress, dont le TPB. (37,38)

Plusieurs études soutiennent l'hypothèse du rôle de l'hyperactivité toxique du glutamate dans les troubles cognitifs relatifs au TPB(39).

1.2.C - Le glutamate et les symptômes TPB

Chez les patients présentant un TPB, des taux significativement élevés de glutamate ont été retrouvés dans des régions préfrontales : le CCA (40–42) et le DLPFC (cortex préfrontal dorso-latéral)(43). Une corrélation significative et positive a été mise en évidence entre la sévérité de l'impulsivité et la concentration de glutamate dans le CCA (indépendamment du diagnostic de trouble de personnalité borderline) (40,41). Il est retrouvé également une corrélation positive avec les symptômes dissociatifs et les sous-scores du Borderline Symptom List (version antérieure et plus longue de la BSL-23) (perturbation de l'image de soi, régulation émotionnelle, intrusion, sentiment d'isolement et le score total) (40). Les auteurs se sont interrogés sur l'utilisation de la concentration de glutamate pour établir le diagnostic.

Le glutamate joue un rôle dans l'impulsivité mais aussi l'agressivité et les conduites suicidaires, traits que l'on retrouve dans le TPB. (44)

On retrouve une corrélation entre la concentration de glutamate et l'agressivité-impulsivité dans le LCR (45).

1.2.D - La voie NMDA explorée pour traiter les symptômes du TPB

Dans le même sens, des études sur les animaux et sur l'homme suggèrent que l'utilisation d'antagoniste NMDA pour moduler la transmission glutamatergique pourrait réduire les comportements d'automutilation(46–48).

Un essai clinique randomisé contrôlé sur des patients TPB retrouve après adjonction de mémantine (antagoniste spécifique du récepteur NMDA) une réduction de la sévérité des symptômes du TPB (échelle ZAN-BDP). (49)

Ainsi, le blocage du récepteur NMDA permettrait de bloquer l'excitation excessive de la voie du glutamate neurotoxique et pourrait améliorer les symptômes TPB.

1.3 - Prise en charge du TPB et recherche

Le trouble de personnalité borderline est de bon pronostic en terme de rémission symptomatique au cours du temps mais le rétablissement socio-occupationnel et professionnel est peu fréquent et reste défavorable au long cours (50,51).

I.3.A - Les traitements par psychothérapie et leurs limites

Le traitement de référence du TPB est la psychothérapie(52), mais celle-ci est classiquement mise en échec du fait de l'intensité des symptômes et des difficultés relationnelles. Les approches psychothérapeutiques spécifiques bien validées dans le TPB sont la TCD (thérapie dialectique et comportementale), la TBM (thérapies basées sur la mentalisation), la TFP (thérapie focalisée sur le transfert) et la thérapie des schémas. Ces approches nécessitent une formation longue et sont peu représentées en France(53). De plus les séances sont nombreuses et longues, limitant le nombre de patients pouvant être suivis par le même praticien (30-40 patients/an pour un praticien). Ceci participe à une sur-prescription médicamenteuse chez les patients TPB, par défaut d'accès aux approches psychothérapeutiques(54).

Il existe des traitements généralistes manualisés comme le GPM (Good Psychiatric Management)(55) dont la formation est plus courte et peut se pratiquer sur 10 séances(56,57). Elle apporte des résultats cliniques(58,59) mais ne ciblerait pas les patients les plus sévères, amenant certains auteurs à imaginer une offre de soins par pallier, selon la gravité clinique (60). Le GPM, guide de posture thérapeutique et de bonnes pratiques dans la prise en charge du TPB, constitue à l'heure actuelle le traitement gold standard de premier niveau.

Néanmoins, l'instabilité et l'impulsivité caractéristiques du TPB entravent l'investissement dans un suivi au long cours. Il y a de fréquentes ruptures de suivi avec des états de crise nécessitant un renforcement des soins (passage aux urgences, hospitalisation). Les formes cliniques les plus sévères du trouble sont moins susceptibles de suivre l'ensemble des séances psychothérapeutiques nécessaires que les formes légères (61,62).

De plus, ces psychothérapies ont une efficacité limitée. Une méta-analyse (psychothérapies spécifiques contre traitements contrôlés)(63) a retrouvé un effet faible à modéré de la TCD (Hedges' $g = 0.34$) et autres psychothérapies de référence (TFP, TBM Hedges' $g = 0.41$) sur les symptômes borderline, les comportements suicidaires et auto-agressifs. De même, une récente étude longitudinale (64) a montré à 10 ans d'un traitement par TCD une persistance du TPB pour 45% des patients et peu d'amélioration du fonctionnement socio-occupationnel.

Le patient présentant un TPB est suivi sur le secteur ambulatoire mais la gravité clinique peut faire proposer des hospitalisations courtes dites « de crise » ou des hospitalisations programmées pour renforcer la prise en charge.

I.3.B - La recherche d'un traitement pharmacologique

Sur le plan pharmacologique, aucun médicament n'a encore démontré une efficacité suffisante dans cette indication. (65)

Des médicaments ont été étudiés (antipsychotiques de seconde génération, stabilisateur de l'humeur, antidépresseur) et certains semblent montrer une relative efficacité sur quelques symptômes cibles. (65–67)

L'olanzapine, le plus étudié, agit sur certains symptômes mais induit des troubles métaboliques et une augmentation des comportements d'auto-mutilation. (65) La prescription de quétiapine, la plus répandue, ne s'appuie que sur peu de données avec une

seule RCT publiée. (65,68) Une étude récente contrôlée randomisée en double aveugle ne retrouve pas d'efficacité à un an de la lamotrigine. (69)

Les antipsychotiques ou thymo-régulateurs ne sont pas indiqués en traitement de fond devant le faible niveau de preuve et les effets indésirables importants.

En revanche, ils peuvent être indiqués dans le contexte de crise lorsque l'offre d'un soin adaptée n'est pas possible ou insuffisante. (70–72)

Les données concernant les antidépresseurs ne montrent pas d'efficacité dans le TPB mais ils sont indiqués en cas de comorbidité (dépression caractérisée, trouble anxieux). (66)

Aucun traitement n'a pu démontrer d'efficacité sur le sentiment d'abandon, le vide chronique, le trouble de l'identité, la dissociation. (66)

La mémantine montre une amélioration symptomatique du TPB dans une étude randomisée et contrôlée mais un seul essai a été mis en place à ce jour. (48)

Malgré l'absence d'indication psychopharmacologique spécifique dans le TPB, il existe une franche tendance à la sur-prescription médicamenteuse chez ces patients pour répondre à l'intensité de leur détresse émotionnelle et tenter de réduire la dimension impulsive. (73) Ces stratégies poly-médicamenteuses s'avèrent inefficaces et pourvoyeuses d'effets indésirables. **La prise en charge du TPB réclame des outils psychopharmacologiques valides, ciblant des dimensions spécifiques du trouble et à usage contrôlé.**

Les interventions auprès des patients TPB et notamment des plus sévères nécessitent d'être renforcées. Un traitement favorisant le rétablissement de la sphère socio-occupationnelle serait bénéfique pour ces patients dont l'insertion demeure de mauvaise qualité.

I.4- La Kétamine, un antagoniste NMDA au profil intéressant

Comme détaillé ci-dessus, l'activité antagoniste sur récepteur NMDA semble une cible prometteuse dans le TPB.

I.4.A - Indications psychiatriques de la kétamine

Ces dernières années, un antagoniste NMDA émerge en psychiatrie comme traitement efficace dans la prise en charge des dépressions résistantes (74) et des états de crise suicidaire (75) : la kétamine sous forme intra-veineuse (IV) à dose faible, infra-anesthésique. La forme énantiomère S, l'esketamine a reçu une AMM par la FDA (Fédération américaine) et l'EMA en 2019 dans la prise en charge des épisodes dépressifs caractérisés résistants. (76,77) La kétamine a aussi démontré, dans les crises suicidaires, un effet de réduction rapide et significative des idées suicidaires jusqu'à 6 semaines après administration. (75) De fait elle est utilisée, hors AMM, dans la prise en charge de crises suicidaires intenses selon un protocole mis en place dans certains centres français (CHU de Toulouse, Nîmes, Montpellier, Saint-Anne à Paris, Clermont-Ferrand, Tours, Lille) et validé par l'équipe de réanimation et la COMEDIMS du CHU de Toulouse. (78)

I.4.B - Intérêt pharmacodynamique de la kétamine dans le TPB

Sur le plan neurobiologique, la kétamine est un antagoniste du récepteur NMDA qui se fixe sur une sous-unité du récepteur, bloquant l'influx calcique dans ce dernier. Une des hypothèses principales d'action est la stimulation post-synaptique du neurone (interneurones GABA-ergiques inhibés permettant la libération de glutamate pré-synaptique). La voie mTOR est activée, aboutissant à une synthèse et une augmentation de la densité des épines dendritiques, soit à de la neurogènese qui perdurerait entre 8 à 10 jours. (79)

Chez le volontaire sain, il est retrouvé une stimulation de l'activité du cortex préfrontal lors de l'injection de kétamine (80,81). On retrouve également une diminution dose-dépendante de l'hyper-connectivité au sein du système limbique (82).

Des analyses expérimentales indiquent une augmentation de la connectivité du cortex frontal avec le système limbique, le cortex frontal ayant un contrôle inhibiteur sur le système limbique. (82) Or une meilleure connectivité entre ces systèmes serait associée à une meilleure régulation émotionnelle. (83)

Par son action excitatrice du cortex préfrontal et inhibitrice de l'hyperactivité limbique, la kétamine présente un profil pharmacologique d'intérêt pour la prise en charge du TPB.

I.4.C - Tolérance de la kétamine dans la population TPB

Les patients TPB sont peu représentés dans les études réalisées malgré la fréquente comorbidité des épisodes dépressifs caractérisés ou des crises suicidaires. Dans les études ciblant la crise suicidaire, deux incluaient des patients TPB (84,85).

Néanmoins quelques études ont été menées pour évaluer la sécurité d'emploi de la kétamine dans cette population. On retrouve ainsi une étude prospective dans une population de patients présentant un épisode dépressif, la kétamine était aussi bien tolérée chez les patients avec ou sans traits de TPB. (86) Une autre étude, contrôlée et randomisée (kétamine versus midazolam) sur 22 patients ayant un diagnostic de TPB est rassurante sur le profil de tolérance de la kétamine. (87) Néanmoins, on retrouve deux case reports de mauvaise tolérance à la perfusion de kétamine avec des troubles du comportement après la perfusion (désinhibition, impulsivité, velléités auto-agressives). (88) Il est à noter que l'un des cas présentait une comorbidité de trouble bipolaire.

Les études sont rassurantes sur son utilisation dans la population cible des patients TPB mais l'éventuelle intolérance à court terme après la perfusion justifie une surveillance rapprochée et particulière dans un cadre hospitalier.

I.4.D - Données cliniques de la kétamine dans le TPB

Une récente étude pilote s'est intéressée à la perfusion de kétamine spécifiquement dans le TPB avec idées suicidaires. Cette étude a été menée en double aveugle, contrôlée par midazolam sur un échantillon de 22 patients avec un suivi sur quatre semaines (87). Elle s'attachait à évaluer la tolérance de la kétamine dans cette population et la diminution des idées suicidaires. L'évolution des symptômes de TPB était évaluée en critère secondaire, il a été retrouvé une diminution significative de l'intensité des symptômes mais aucune

différence significative entre les deux groupes. Néanmoins, les résultats étaient limités par la faible puissance de l'échantillon (10 patients dans le bras kétamine).

Les patients étaient suivis sur un seul mois mais certains traits de personnalité, comme la perception de l'identité instable, ont certainement une évolution plus lente et nécessitent un suivi à plus long terme (> 1mois).

Par ailleurs, les symptômes dépressifs des patients inclus étaient dans un rang « sévère » d'après l'échelle utilisée à la baseline (BDI) ce qui peut biaiser les résultats étant donné la corrélation entre les symptômes dépressifs et ceux du TPB, et l'efficacité de la kétamine dans l'EDC (14).

De plus, une seule perfusion de kétamine était réalisée or la répétition des perfusions pourrait amplifier un éventuel effet sur certains symptômes de TPB. C'est le cas dans la dépression où la répétition des perfusions de kétamine augmente le nombre de répondeurs et prolongent la diminution des symptômes dépressifs (89).

Par ailleurs, une amélioration du fonctionnement socio-occupationnel a été rapportée, ce qui est peu retrouvé dans les traitements proposés pour le TPB. (50,51)

D'autres études, bien que moins robustes appuient l'hypothèse d'un effet positif de la kétamine dans le TPB.

Un case report a montré une amélioration symptomatique et de l'insertion socio-professionnelle d'un patient ayant un TPB traité par eskétamine (intra-nasale) pendant deux ans. (90) L'arrêt provisoire (rupture de traitement) s'est accompagné d'une recrudescence des crises de colère et d'auto-mutilation.

Un autre case report a mesuré une diminution de l'intensité symptomatique du TPB cotée par la BSL-23 se majorant avec la répétition des perfusions de kétamine. (91) Ceci a permis l'accès pour cette patiente à une psychothérapie jusqu'ici mise en échec du fait de sa sévérité. Le BSL-23 relevait une diminution jusqu'à 46% sur neuf mois (score de 63 à 34).

Une étude rétrospective chez 50 patients présentant une dépression comorbide d'un TPB a mis en évidence en analyse secondaire la réduction du score symptomatique (BSL-23) après la perfusion répétée de kétamine (4 injections sur 2 semaines). (92) Les auteurs notaient une diminution de 0,64/4 sur la BSL-23. La différence relevée était comparable voir supérieure aux psychothérapies de référence (TCD, gold standard) avec une réduction de 0,72/4 retrouvé sur un traitement par TCD sur 6 mois (89) et une diminution de 0,39 (94) sur un traitement de 3 mois par TCD.

Pour résumer, le trouble de personnalité borderline est une pathologie lourde qui altère la qualité de vie socio-économique des patients et met en échec la prise en charge dont l'arsenal thérapeutique est limité. A ce jour aucun traitement pharmacologique n'a d'indication validée.

Le TPB mettrait en jeu sur le plan neurobiologique des défauts de régulation de la voie glutamatergique ainsi que des anomalies de circuit des voies émotionnelles (hyperactivation limbique et déficit d'activation du cortex préfrontal) qui ont été associés à l'impulsivité et l'hyper-réactivité émotionnelle.

Par son action excitatrice du CPF et inhibitrice de l'hyperactivité limbique, la kétamine, antagoniste NMDA présente un profil pharmacologique d'intérêt pour le TPB. Des données cliniques préliminaires sont en faveur d'un effet sur la symptomatologie TPB mais restent actuellement insuffisantes pour permettre de conduire une étude de grande ampleur.

I.4.E - Enjeu d'une étude pilote

L'utilisation de la kétamine a pu montrer des effets significatifs sur les symptômes dépressifs et les idées suicidaires. Il existe cependant peu d'études cliniques ciblant spécifiquement le TPB. L'étude la plus robuste reste très limitée avec une perfusion unique et un suivi à court terme. (87) Il semble pertinent d'étudier plus spécifiquement la taille d'effet de la kétamine dans le TPB en modifiant le protocole (répétition des perfusions, suivi plus long) et en ciblant les patients ayant un TPB sévère. Cependant les données manquent pour déterminer le nombre de sujet nécessaires à une étude de grande envergure. Aucune étude n'étudie spécifiquement l'effet de la kétamine chez des patients ayant un TPB sévère avec un critère de jugement principal spécifique aux symptômes du trouble de la personnalité borderline (comme la BSL-23). Une première étude pilote de faisabilité semble alors nécessaire.

L'objectif de ce travail est donc de concevoir et mener une étude pilote pour mesurer la taille d'effet de la perfusion de kétamine IV chez des patients atteints de TPB sévère, mesurée par l'échelle BSL-23.

Dans l'optique de répondre à cet objectif, une lettre d'intention a été déposée pour obtenir un financement dans le cadre de l'ARI (Appel à Projets Recherche et Innovation du CHU de Toulouse) puis un protocole plus détaillé a été soumis le 16/10/2023. Le projet a été accepté et validé le 15/12/2023.

II - La perfusion de kétamine pour l'amélioration symptomatologique du trouble de la personnalité borderline sévère : BORDERKET, une étude pilote

Cette recherche interventionnelle a obtenu le financement à l'Appel à Projets Recherche et Innovation du CHU de Toulouse (ARI 2023) avec le code promoteur : RC31/23/0619.

Conformément à la loi française, cette étude impliquait la recherche menée sur les personnes humaines selon la Loi dit Jardé et relève donc de l'avis d'un Comité de Protection des Personnes (CPP) avec une autorisation initiale le 18/10/2024. Elle a été réalisée dans le respect des normes de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (CNIL) et du Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD).

Cette étude monocentrique sera enregistrée sur clinicaltrials.gov et se déroulera sur le Centre Hospitalier Universitaire (CHU) de Toulouse.

Une notice d'information a été remise à chaque participant et tous les participants ont donné leur consentement éclairé par écrit. (Annexe B)

II.1 - Objectifs de la recherche

A- Objectif principal

L'objectif principal de cette étude pilote est d'évaluer à J9 (une semaine après la deuxième perfusion), chez des patients présentant un TPB sévère, l'évolution de l'intensité des symptômes du TPB (BSL-23) après l'administration en perfusion IV de deux doses de Kétamine (0,5mg/kg à H0 et H24) en association à la prise en charge de premier niveau recommandée.

B- Objectifs secondaires

Les objectifs secondaires sont :

Évaluer après l'administration IV de deux doses de Kétamine :

1. l'évolution de l'intensité des symptômes du trouble de personnalité borderline, à l'aide de l'échelle auto-évaluative BSL-23 à différents temps (baseline, J3, M1, M3)
2. l'évolution de l'intensité des symptômes du trouble de personnalité borderline, à l'aide de l'échelle hétéro-évaluative (Zanarini-BPD) à différents temps (baseline, J3, M1, M3)
3. l'évolution des idées suicidaires à différents temps (baseline, J3, J9, M1 et M3)
4. l'évolution des symptômes dépressifs à différents temps (baseline, J3, J9, M1 et M3)
5. le recours aux soins pour aggravation des symptômes du trouble de personnalité borderline entre J9 et M3: nouvelles hospitalisations, prise en charge par la plateforme BorderLink et passages aux urgences
6. la sécurité d'emploi dans cette population

II.2 – Critères de jugement

II.2.A - Critère de jugement principal

Le critère d'évaluation principal est la différence d'intensité des symptômes du trouble de la personnalité borderline mesuré à l'échelle BSL-23 entre la baseline (H0) et J9.

L'échelle BSL-23 (Annexe A) est une échelle d'auto-évaluation de l'intensité des symptômes du trouble de personnalité borderline. Elle se base sur les critères diagnostiques de référence (DSM-IV) et comprend 23 critères cotés de 0 à 4. Elle a une bonne validité interne et permet de mesurer une évolution au cours du traitement(14). Cette échelle est validée en français (95). La sévérité est définie par un score supérieur à 39 (96). Le score total peut être également présenté sur 4, la sévérité correspondant à 1,7/4.

II.2.B - Critères de jugement secondaires

- 1- Différence de l'intensité des symptômes TPB mesurée par l'échelle BSL-23 entre baseline et différents temps (H48, M1, M3,)

- 2- Différence de l'intensité des symptômes TPB mesurée par l'échelle Zanarini-BPD entre baseline et différents temps (H48, J9, M1, M3)
- 3- Différence de l'intensité des idées suicidaires mesurée par l'échelle C-SSRS entre baseline et différents temps (H48, J9, M1, M3)
- 4- Différence de l'intensité des symptômes dépressifs mesurée par l'échelle MADRS entre baseline et différent temps (H48, J9, M1, M3)
- 5-
 - a. Nombre de nouvelles hospitalisations en service de Psychiatrie (mesure déclarative, de J9 à M3)
 - b. Nombre de prise en charge par la plateforme Borderlink
 - c. Nombre de passages aux urgences psychiatriques (mesure déclarative, de J9 à M3)
- 6- Recueil de tous les événements indésirables graves et non graves, en particulier ceux imputés à la kétamine

La Zanarini-BPD est une échelle hétéro-évaluative mesurant l'intensité symptomatique du TPB. Elle interroge les neuf critères du TPB (DSM-IV) sur la semaine écoulée, chaque critère étant coté selon une échelle de likert allant de 0 à 4. (97)

La MADRS (98) est une échelle d'hétéro-évaluation basée sur l'entretien clinique pour évaluer l'intensité de la symptomatologie dépressive (humeur, sommeil, fatigue physique et psychique, idées suicidaires). Elle est composée de 10 items cotés de 0 à 6. La dépression est sévère lorsque le score est strictement supérieur à 34 . Elle est fréquemment employée pour évaluer les bénéfices d'un traitement au cours du temps.(99) Elle est validée en français(100).

L'échelle S-CSSRS (Columbia Suicide Severity Rating Scale) permet d'évaluer la sévérité des idées et comportements suicidaires. (101,102)

II.3 - Justification des choix méthodologiques

La population de patients présentant un TPB est d'autant plus en détresse que le trouble est sévère avec une demande de soin insatisfaite et une difficulté d'accès à la psychothérapie, elle constitue donc notre population d'intérêt.

Cette population requiert un traitement pharmacologique capable d'apaiser plus rapidement la symptomatologie et la kétamine semble être pharmacologiquement pertinente. Notre étude est une étude de faisabilité qui met en place un protocole déjà utilisé dans la crise suicidaire (double perfusion de kétamine) mais qui n'a pas d'indication encore dans le TPB. Compte tenu du caractère « pilote » de l'étude, dans une première approche, nous n'avons pas prévu de groupe contrôle.

Concernant le choix de la posologie de la Kétamine, il s'appuie sur la littérature en psychiatrie avec un usage de la kétamine à dose infra-anesthésique dans la dépression ou la crise suicidaire (cadre hors AMM), soit à 0,5 mg/kg en perfusion IV (contre 2-5mg/kg en anesthésie). Le protocole présenté dans cette étude est réalisé en routine dans la crise suicidaire au CHU, sa validation par l'équipe de réanimation et la COMEDIMS du CHU garantit sa sécurité. Il est actuellement pratiqué dans le service de psychiatrie et psychologie médicale, au sein de l'UF4 du Pr Yroni, garantissant sa faisabilité sur le CHU.

La prise en charge associée sera conforme aux recommandations de premier niveau, à savoir la psychothérapie type GPM.

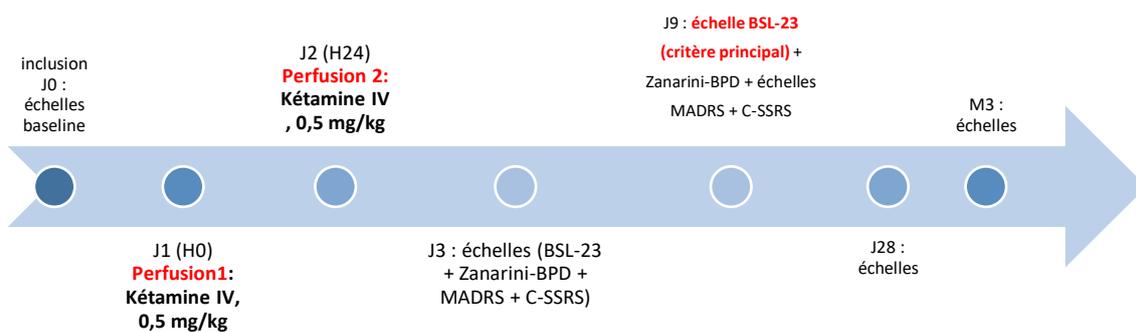
L'échelle BSL-23 est un outil de mesure pertinent de mesure du critère principal car c'est une échelle d'évaluation permettant de suivre l'évolution de la symptomatologie TPB au cours d'un traitement. Elle est la seule échelle dans cette indication validée en français. L'inclusion des patients comporte une échelle BSL-23 avec un score de 39,1/92, correspondant à un TPB sévère (« high »).

On peut attendre des premiers résultats cliniques à 48h de la première perfusion d'après le délai d'action évalué dans la crise suicidaire(75), d'où le choix d'une première mesure des effets à J3. Le critère de jugement principal s'est porté sur une mesure d'effet à J9, permettant une mesure à court terme et limitant les perdus de vue dans cette population au suivi instable. Afin d'évaluer la persistance et l'évolution dans le temps de l'effet, des mesures à M1 et M3 restent dans la temporalité du suivi habituel d'un patient TPB sévère sur l'ambulatoire (consultations rapprochées toutes les 1-2 semaines).

Par ailleurs, afin de prendre en compte les biais potentiels, il est indispensable d'évaluer en parallèle la symptomatologie dépressive (échelle MADRS) en raison d'une corrélation entre les symptômes dépressifs et borderline(14) et d'une efficacité de la kétamine sur les symptômes dépressifs. Ainsi, le score MADRS>35correspondant à un épisode dépressif sévère, constitue un critère de non inclusion.

II.4 - Schéma de la recherche

L'étude est monocentrique, prospective en ouvert, de phase II, à type de mesure d'effet avec un seul bras recevant deux perfusions de kétamine à la dose de 0,5 mg/kg IV qui sont espacées de 24h chez trente-huit patients.



II.5 – Critères d'éligibilité

II.5.A - Critères d'inclusion

- Patient âgé de 18 à 65 ans
- Diagnostic de trouble de la personnalité borderline établi selon les critères du DSM5 (5 critères sur 9)
- Trouble de la personnalité borderline d'intensité sévère : score BSL-23 >39,1

- Patient ayant un traitement de fond pharmacologique (antidépresseur, antipsychotique, thymorégulateur) et/ou non pharmacologique (thérapie des schémas, TCD) stable depuis quatre semaines
- Niveau linguistique en français permettant une compréhension suffisante pour la réalisation de l'évaluation psychiatrique et la réalisation des questionnaires
- Consentement libre, éclairé et écrit signé par le participant et l'investigateur (au plus tard le jour de l'inclusion et avant tout examen nécessité par la recherche)
- Personne affiliée ou bénéficiaire d'un régime de sécurité sociale.

II.5.B - Critères de non inclusion

- Antécédent personnel d'épisode psychotique aigu ou de trouble psychotique chronique
- Antécédent personnel d'un épisode maniaque ou hypomaniaque
- Antécédent familial (famille au 1^{er} degré) de trouble psychotique
- Episode dépressif sévère en cours : MADRS > 35 avant inclusion
- Usage de kétamine à visée récréative (consommation pluri-hebdomadaire de kétamine)
- Nouveau traitement de fond introduit dans les quatre semaines précédentes (antidépresseur, antipsychotique, thymorégulateur)
- Prescription d'IMAO (risque d'hypertension majoré)
- Contre-indication absolue spécifique à la kétamine : insuffisance cardiaque sévère de stade III ou IV (NYHA), AVC/AIT dans l'année précédente, HTA non contrôlée (TA>140/90), hypersensibilité connue à la kétamine, syndrome de Brugada connu (106-107).
- Anomalie majeure à l'ECG (QT corrigé > 450 ms ; anomalies du segment ST)
- Porphyrie hépatique ou cutanée
- Femme enceinte (test urinaire positif à l'inclusion) ou allaitante
- Mesure de protection aux biens et à la personne en cours (sauvegarde de justice, curatelle, tutelle)
- Participation à une autre recherche interventionnelle impliquant la personne humaine ou être dans la période d'exclusion à l'issue d'une précédente recherche impliquant la personne humaine, le cas échéant
- Toute autre raison non précisée (maladie ou anomalie cliniquement significative à l'inclusion ou visite de référence) qui, de l'avis de l'investigateur ou du promoteur, pourrait compromettre la sécurité du participant.

II.5.C - Faisabilité et Modalités de recrutement

Le recrutement des patients TPB s'effectuera sur les admissions des services psychiatriques UF3 et UF4 et via le service de consultation ambulatoire (Centre de Thérapie Brève CTB, consultations du Pr Yroni et du Dr Galliot). Ces quatre terrains cliniques sont spécialisés dans l'accueil et la prise en charge des patients présentant un TPB et un état de crise. Ainsi, on recense sur l'année 2022, 104 séjours sur l'UF3-4 de patients avec un TPB et 56 patients TPB suivis sur la consultation du Pr Yroni. Un recrutement complémentaire sur les urgences pourra être envisagé en cas de manque d'inclusion. Ces patients étant en

demande de soins plus intensifs sont plus susceptibles d'accepter une prise en charge renforcée dans le cadre d'un protocole de recherche.

Les patients seront adressés par leur psychiatre traitant (Pr Yroni, Dr Galliot, psychiatres UF3/UF4/CTB) sur la base d'une évaluation clinique du diagnostic et de la sévérité du TPB.

II.6 - Traitement expérimental

Le médicament expérimental est la Kétamine 50mg/5ml en solution injectable. La kétamine possède une AMM en anesthésie. La Kétamine IV est utilisée en psychiatrie hors AMM à des doses très faibles : soit 0,5mg/kg contre 4,5mg/kg en anesthésie.(78) Ce protocole consiste en **deux injections Kétamine IV en PSE sur 40 min à la dose de 0,5mg/kg** chacune, à H0 et H24.

Il n'y a pas d'indication de consultation pré-anesthésique dans la mesure où il n'y a pas d'anesthésie (dose bien inférieure aux doses considérées comme anesthésiantes).

Les contre-indications absolues du RCP(103) sont :

- Hypertension artérielle non contrôlée (TA > 140/90)
- Insuffisance cardiaque sévère
- Grossesse, allaitement

II.6.A - Réalisation du soin et surveillance

Le patient à jeun de 2 heures car il y a un risque de nausées, allongé (prévoir bassin, pistolet...). Il est seul en chambre avec une isolation sensorielle (des bouchons de mousse dans les oreilles et/ou un masque oculaire peuvent être utilisés). La tension artérielle, rythme cardiaque sont à vérifier avant la perfusion.

Points de surveillance :

- Avant injection : Examen médical, vérification du poids, ECG
- Pression artérielle avant de débuter le traitement
- Présence d'un médecin sénior pendant la perfusion
- Un soignant reste dans la chambre du patient durant toute l'injection : prise de paramètres vitaux, surveillance de la conscience et réassurance du patient. Surveillance des éventuels effets produits par la kétamine (déréalisation, dépersonnalisation).
- Surveillance locale du point de ponction
- Vérifier que le produit s'écoule correctement
- **Tension artérielle, rythme cardiaque** à vérifier
 - o Toutes les 15 minutes pendant la perfusion puis toutes les 30min lors de la seconde heure d'administration
 - Si TA = ou > 160/100 : arrêt de la perfusion, reprise une fois redescendue à la normale avec ou sans traitement anti hypertenseur.
- **Oxymétrie, rythme respiratoire** à vérifier pendant la perfusion
- **Symptômes dissociatifs** et niveau de conscience à vérifier pendant la perfusion

II.6.B - Effets indésirables

Comme précisé ci-dessus, les effets indésirables connus sont majoritairement transitoires et d'intensité faible à moyenne.

Ils sont d'autant moins sévères et fréquents que la dose est faible (infra-anesthésique).

L'ensemble des effets indésirables pour l'utilisation anesthésique de la kétamine est contenu dans le RCP (103). Parmi les symptômes que l'on observe à des doses infra-anesthésiques :

- Affections psychiatriques : hallucinations qui peuvent conduire à l'usage détourné de la spécialité, désorientation, anxiété, dysphorie
 - o Fréquence indéterminée : retours en arrière (flashbacks), troubles dissociatifs qui peuvent conduire à l'usage détourné de la spécialité.
- Affections cardiaques et vasculaires
 - o élévation de l'ordre de 15 à 25% de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle
 - o Moins fréquent : hypotension, troubles du rythme cardiaque
- Affections du système immunitaire : réaction d'hypersensibilité, choc (fréquence indéterminée)

Pendant le protocole on peut retrouver une poussée hypertensive ainsi que des complications cardiaques. Il existe un protocole de crise hypertensive chez le sujet âgé transposable à tout âge (Annexe C). Le risque est néanmoins très diminué par rapport aux doses utilisées en anesthésie. Il y a également un risque de réveil agité nécessitant une surveillance. Il existe également un risque de dépression respiratoire le plus souvent légère à modérée, la dépression respiratoire peut être plus prononcée en cas d'administration trop rapide.

Les critères d'exclusion pendant le protocole sont la réaction allergique sévère, l'hypertension artérielle maligne et les effets indésirables graves à l'appréciation de l'investigateur.

II.6.C - Autres traitements/procédures

Poursuite du traitement habituel du patient sans modification du traitement entre J1 et J9. Le patient bénéficie d'une prise en charge de premier niveau de type GPM. La première consultation s'attache à poser et expliquer le diagnostic et les prises en charges disponibles, le premier niveau étant non médicamenteux (GPM). Le patient sera suivi régulièrement en consultation selon un rythme adapté à la clinique et aux soins courants (variant de 7j à 21j). Il s'agira de fixer des objectifs au patient pour favoriser le fonctionnement socio-occupationnel (sport, hygiène de vie, gestion du budget...). Il s'agit également d'un positionnement particulier vis-à-vis du patient : la relation thérapeutique jouant un rôle primordial et doit être authentique et empathique tout en mettant le patient en responsabilité dans sa propre prise en charge.

A partir de J9, la prise en charge s'adaptera à la clinique, et d'autres procédures pharmacologiques et non pharmacologiques seront susceptibles d'être mises en place (TCD, thérapie des schémas, plateforme Borderlink, traitement ou hospitalisation). Si le patient

présente une crise suicidaire au cours du suivi et relève d'une indication au protocole kétamine, il pourra bénéficier du traitement.

En cas d'hypertension au cours de la perfusion, la procédure est indiquée dans le protocole. En cas de crise hypertensive aiguë ou d'hypertension maligne, l'uradipil pourra être employé (Annexe C). Il est possible également d'employer le loxen.

II.7 - Déroulement de la recherche

II.7.A - Visite de pré-inclusion et d'inclusion

Le consentement écrit est recueilli avant tout examen clinique et paraclinique.

La visite de pré-inclusion est assurée par un des médecins investigateur (psychiatre) au décours d'une consultation psychiatrique et durera environ une heure (dans le cadre des soins courants, patient de l'investigateur ou adressage du patient par un autre médecin pour avis ou demande de prise en charge renforcée). Avant tout examen lié à la recherche, l'investigateur recueille le consentement libre, éclairé et écrit du participant. Cette visite a lieu de 0 à 7 jours avant la visite d'inclusion.

Les critères d'inclusion seront vérifiés, pour certains à l'aide des échelles suivantes ;

- Trouble de la personnalité borderline établi selon les critères MINI du DSM5
- Auto-questionnaire BSL-23 (sévérité du TPB si score >39)
- MINI-troubles psychotiques, MINI-troubles de l'humeur (évaluation de la symptomatologie active d'épisode manique, hypomaniaque ou psychotique). (104)
- MADRS

L'investigateur recueillera également les antécédents du patient (psychiatriques et somatiques) ainsi que les traitements concomitants afin de dépister une éventuelle contre-indication à l'inclusion (cf critères).

La visite d'inclusion (J0) a lieu lors de l'hospitalisation programmée la veille de la première perfusion, sur l'unité de l'UF4 du CHU de Purpan où les équipes pratiquent habituellement ce protocole.

Lors de cette visite seront réalisés (durée totale 20 minutes maximum) :

- Un interrogatoire sur les antécédents puis un examen clinique physique qui sera surtout orienté sur l'examen cardio-vasculaire et neuro-psychiatrique (recherche d'un syndrome cérébelleux, syndrome extra-pyramidal, tremblements, signes d'insuffisance cardiaque ou autre trouble majeur qui contre-indiquerait la perfusion de kétamine).
- Le recueil de la consommation de substances (alcool, tabac, drogue, ...)
- Un test urinaire de grossesse (dosage Beta-hCG) pour les femmes en âge de procréer
- Le poids est recueilli pour adapter la posologie (0,5 mg/kg).
- Une tension artérielle (TA non contrôlée >140/90 étant une contre-indication)
- Un ECG.

II.7.B - Visites de suivi

II.7.B.1 - Visite 1, J1 (1ère perfusion)

Cette visite a lieu le lendemain de la visite d'inclusion et durera environ une heure.

Cette visite comprend, avant l'administration du traitement :

- un examen clinique (complet, dont examen neurologique avec recherche de signes d'hypertension intra-crânienne) avec une mesure de la tension artérielle.
- La passation des échelles : C-SSRS, BSL-23, Zanarini-BPD et MADRS (baseline)

En l'absence de contre-indication, l'administration du traitement (perfusion de kétamine à 0,5 mg/kg) peut être réalisée. Le patient est informé à nouveau du déroulé précis et des effets indésirables possibles.

L'administration et la surveillance suivent les modalités prévues par le protocole (78). Un IDE (infirmier diplômé d'état) injecte le produit.

Pendant l'administration les paramètres vitaux sont monitorés :

- TA (tension artérielle),
- FC (fréquence cardiaque),
- SpO2 (saturation en oxygène).

L'IDE surveille régulièrement ce patient, en particulier sur le plan de la tension artérielle et les symptômes de dissociation (selon le protocole de surveillance présenté partie 7.1.1).

Les événements indésirables et les traitements concomitants seront également recueillis.

Le patient reste hospitalisé.

II.7.B.2 - Visite 2

Cette visite a lieu le lendemain de la première perfusion (Visite 1) en hospitalisation pour une durée d'environ une heure.

Cette visite comprend, avant l'administration du traitement :

- un examen clinique (complet, dont examen neurologique avec recherche de signes d'hypertension intra-crânienne) avec une mesure de la tension artérielle.

En l'absence de contre-indication, l'administration du traitement (perfusion de kétamine à 0,5 mg/kg) peut être réalisée. Le patient est informé à nouveau du déroulé précis et des effets indésirables possibles.

L'administration et la surveillance suivent les modalités prévues par le protocole (78). Un IDE (infirmier diplômé d'état) injecte le produit.

L'administration de la kétamine sera réalisée 24H après la première perfusion.

Pendant l'administration les paramètres vitaux sont monitorés :

- TA (tension artérielle),
- FC (fréquence cardiaque),
- SpO2 (saturation en oxygène).

L'IDE surveille régulièrement ce patient, en particulier sur le plan de la tension artérielle et les symptômes de dissociation.

Les événements indésirables et les traitements concomitants seront également recueillis.

II.7.B.3 - Visite 3

Cette visite a lieu le lendemain de la seconde perfusion (Visite 2) en hospitalisation pour une durée d'environ trente minutes.

Lors de cette visite l'investigateur sera en charge de la passation des échelles suivantes :

- Auto-questionnaire BSL-23,
- Hétéro-questionnaire Zanarini-BPD,
- MADRS,
- C-SSRS.

Les évènements indésirables et les traitements concomitants seront également recueillis.

L'hospitalisation pourra prendre fin à l'issue de la surveillance requise (48h de la première perfusion soit J3), la sortie d'hospitalisation se fera sous couvert d'une appréciation clinique (psychiatre de l'unité ou investigateur).

II.7.B.4 - Visite 4, J9 et 5 J28 (+-4 Jours), Visite de fin de recherche (3 mois +- 4 jours)

Cette visite a lieu respectivement 9 jours et 28 (+-4 jours) après l'inclusion, dans le service d'hospitalisation (si elle est poursuivie) ou dans les services de psychiatrie (Centre de Thérapie Brève, consultation) et durera environ quarante-cinq minutes. Cette visite est concomitante avec une consultation de soins, intégrant une prise en charge de premier niveau recommandée dans le TPB, l'approche type GPM qui allie des éléments de psychoéducation et de psychothérapie, réalisée dans le cadre habituel du rythme de suivi du TPB.

Lors de cette visite l'investigateur sera en charge de la passation des échelles suivantes :

- Auto-questionnaire BSL-23,
- Hétéro-questionnaire Zanarini-BPD,
- MADRS,
- C-SSRS
- ainsi que du recueil déclaratif auprès du patient des hospitalisations ou passages aux urgences pour motif psychiatrique (hors du CHU de Toulouse).

Les évènements indésirables et les traitements concomitants seront également recueillis.

La visite de fin de recherche a lieu 3 mois après l'inclusion (+/- 4 jours) avec une prise en charge identique. La recherche pour le patient prend fin à la fin de cette visite.

Les patients suivront ensuite le modèle du soin courant selon leur clinique soit un suivi ambulatoire le plus fréquemment avec leur psychiatre traitant.

II.7.C - Règles d'arrêt

Tout événement indésirable grave survenant lors de la perfusion impliquera une exclusion du protocole : notamment crise hypertensive maligne, réaction allergique sévère, et à l'appréciation de l'investigateur/ des médecins présents.

- Dans le cas où l'évènement indésirable survient durant la 1^{ère} perfusion : arrêt de la perfusion et sortie d'étude du patient.
- Si l'évènement indésirable survient durant la 2^{ème} perfusion : arrêt de la perfusion et poursuite de l'étude après accord de l'investigateur, sinon sortie d'étude du patient.

Tout participant est libre de stopper à tout moment sa participation en retirant son consentement. Les patients perdus de vue seront systématiquement rappelés. La prise en charge (suivi lors de consultation ou poursuite de l'hospitalisation) pour un besoin de soins pourra être poursuivie malgré un retrait de l'étude. L'investigateur doit documenter tous les refus et retraits et s'assurer qu'aucune donnée relative à l'essai clinique ne soit collectée postérieurement dans ces cas.

En cas de sortie prématurée de l'étude, une visite est prévue dans les 14 jours après la connaissance de l'arrêt de l'étude (sortie annoncée par le participant ou constaté (visite non honorée)...).

Elle aura pour objet de recueillir :

- Les évènements indésirables
- Les traitements pris durant l'étude et actuels

II.8- Aspects statistiques

II.8.A - Calcul de la taille d'étude

A notre connaissance, il n'y a pas de données dans la littérature sur l'effet d'une double dose de la kétamine sur les patients présentant un TPB sévère.

Ainsi, en accord avec les standards méthodologiques des études pilotes, nous proposons d'analyser au minimum 30 patients **(105)**.

Sachant que la durée de la période d'inclusion sera de 18 mois, et que nous avons reçu 160 patients avec un TPB en 2022 (en considérant que tous ne vont pas accepter de participer à l'étude et qu'il faudra s'assurer d'avoir des places disponibles pour l'hospitalisation), nous pouvons nous attendre à dépasser le minimum de 30 patients proposés sur ces 18 mois de recrutement.

Le pourcentage de perdus de vue pour l'objectif principal (qui est à 9 jours) peut être estimé à 5-10%, tandis que pour les objectifs secondaires (qui vont jusqu'à 3 mois de suivi), nous pouvons nous attendre à un pourcentage nettement plus élevé, autour des 30%. Ainsi, comme les capacités de recrutement nous le permettent, nous pouvons fixer un pourcentage de perdus de vue sur l'étude à 20%, et ainsi prévoir d'inclure dans notre étude un total 38 patients.

II.8.B - Méthodes statistiques employées

Toutes les analyses prévues dans ce protocole seront effectuées seulement après que :

- le dernier sujet ait terminé l'étude,
- la base de données de l'étude ait été gelée,
- le Plan d'Analyse Statistique (PAS) détaillé ait été approuvé par l'ensemble de l'équipe participant au projet.

Le logiciel utilisé pour la réalisation des analyses statistiques sera le logiciel SAS® version 9.4 ou R version 4.3.0.

L'analyse de l'objectif principal et des objectifs secondaires se réalisera sur la population ITT (Intention-To-Treat). La population ITT concerne tous les patients. Cela signifie qu'un écart au protocole n'impactera pas la présence d'un patient dans l'analyse.

Aucune imputation des données n'est prévue. Les données manquantes, inutilisées ou non-valide seront signalées et non prises en compte (champs laissés vides).

Il n'y a pas d'analyses intermédiaires prévues dans cette étude.

Un tableau des nombres et pourcentages de sujets ayant terminé l'étude prématurément ainsi que les motifs de retrait et la visite à laquelle la décision a été prise sera présenté sur l'ensemble de la population et pour chaque groupe de traitement.

Un flow-chart décrira les effectifs de la population d'étude (population ITT) ainsi que les raisons de non prise en compte. De plus, il présentera le nombre de sujets ayant réalisé chaque visite. Les caractéristiques des sujets au moment de l'inclusion seront décrites pour toute la population. Les variables quantitatives seront exprimées en moyenne \pm écart type ainsi que la médiane, le 1^{er} et le 3^{ème} quartile et l'étendue.

Les variables qualitatives seront exprimées en effectif et pourcentage.

II.8.C - Analyse du critère de Jugement principal

Le critère de jugement principal, variable quantitative continue, correspond à la différence d'intensité des symptômes du trouble de la personnalité borderline mesuré à l'échelle BSL-23 entre Baseline et J9.

Nous allons donc comparer une variable quantitative mesurée à 2 temps différents provenant de la même population. Pour cela nous allons pouvoir utiliser le test de student sur données appariés.

Il sera nécessaire de calculer la différence à partir des données obtenues à J9 et celles obtenues à baseline afin de vérifier la normalité de cette différence. Dans le cas où ces différences ne sont pas normales, il faudra appliquer une alternative au test de student sur données appariés qui est le test de wilcoxon sur données appariées.

Nous analyserons également de manière descriptive cette différence, en présentant la moyenne, l'écart-type, la médiane, le 1^{er} quartile, le 3^{ème} quartile, le minimum et le maximum de tous les patients inclus.

II.8.D - Analyse des critères de jugement secondaires

La stratégie d'analyse des critères de jugement secondaires n°1, 2, 3 et 4 sera exactement la même puisque pour chacun de ces critères, le but sera d'observer la différence d'une variable quantitative (issue d'une échelle) entre les différents temps de l'étude.

Nous voulons donc regarder toutes les comparaisons 2 à 2 entre les différentes visites de l'étude citées pour chacun des objectifs. Ainsi, pour cela, nous allons pouvoir appliquer le test non paramétrique de Friedman, test qui est couramment utilisé lorsque notre variable à expliquer est un score, comme c'est le cas ici.

Pour visualiser au mieux ces comparaisons, un maximum de tables et graphiques seront produits, comme des boîtes à moustaches par exemple.

Concernant le critère de jugement secondaire n°5, nous allons vouloir obtenir une quantité de différentes variables quantitatives (nouvelles hospitalisations, prise en charge, passages aux urgences psychiatriques). Pour cela nous allons effectuer un comptage pour chacune de ces variables entre J9 et M3. Pour cet objectif, nous allons présenter les résultats au global, ainsi que les résultats par patient. Concernant les résultats présentés par patient, nous présenterons la moyenne par patient, mais également le minimum et le maximum.

Enfin, pour le dernier critère de jugement secondaire, nous allons présenter la liste de tous les événements indésirables graves et non graves observés dans la population. Ensuite, nous allons présenter cette même liste, mais cette fois-ci uniquement pour les événements imputables à la kétamine. Dans les 2 cas, nous allons également calculer le nombre total d'événements, et le nombre d'événement moyen par patient avec un minimum et un maximum.

II.8.D - Analyse de la sécurité

L'analyse se fera sur les participants ayant été exposé au moins une fois à la prise en charge expérimentale.

Une analyse descriptive présentera le nombre et l'incidence des événements indésirables, en fonction de leur causalité, de leur gravité et de leur intensité (en nombre d'EvIG et en nombre de patients concernés).

L'analyse présentera aussi le nombre et l'incidence des événements indésirables ayant entraîné l'arrêt du traitement ou une modification de posologie décrite. Les événements indésirables liés aux arrêts de traitements seront présentés.

III- Discussion

III.1 - Retombées attendues de l'étude :

Cette étude pilote cherche à évaluer une taille d'effet de la kétamine sur l'échelle BSL-23 chez les patients TPB sévères sur une cohorte pilote à un seul bras. Sur le plan clinique, il est attendu une amélioration symptomatique rapide chez des patients sévères, en détresse et en demande intensive de soin grâce à l'administration de kétamine. Un apaisement de la détresse pourrait permettre au patient d'accéder à un travail psychothérapeutique qui est le traitement de référence dans le TPB, voire le potentialiser. Il est également attendu que la kétamine puisse réduire la fréquence des passages aux urgences, la fréquence et la durée des hospitalisations et les conduites de mises en danger (tentatives de suicide, automutilations).

Les résultats d'une telle étude permettraient de soutenir dans un deuxième temps un protocole plus robuste, contrôlé, randomisé et multicentrique, à échelle nationale de 'type PHRC-N' afin d'évaluer l'intérêt de la Kétamine dans la prise en charge du TPB avec le calcul d'un 'nombre de sujet nécessaire' grâce à la taille d'effet mesurée. Si les résultats sont encourageants, des études plus larges pourront étudier l'intérêt de proposer une ou

plusieurs administrations de kétamine au cours de la prise en charge et mesurer le maintien des effets bénéfiques sur la qualité de vie et l'insertion professionnelle dans le temps.

III.2- Limites de l'étude

Cette étude comporte plusieurs limites, certaines liées à son design et d'autres liées à la molécule elle-même.

III.2.A - Extrapolation des résultats

Plusieurs éléments vont limiter l'extrapolation des résultats à la population cible (TPB sévère). L'étude étant monocentrique, elle prévoit un recrutement limité au CHU de Toulouse. De ce fait, seuls les patients qui consultent le service public seront inclus. Ces patients sont probablement plus sévères car identifiés surtout via les services d'urgence et d'hospitalisation. Le protocole prévoit aussi l'exclusion des patients qui présentent certaines comorbidités, états pourtant fréquents dans cette population. (21)

Ces choix sont cependant nécessaires pour limiter les facteurs de confusions. Par exemple, l'EDC sévère est certes une comorbidité fréquente du TPB mais il est connu qu'il répond efficacement à la kétamine ; de plus il existe une corrélation entre les symptômes TPB et de la dépression. (14) Les choix méthodologiques ont donc cherché à équilibrer au mieux les biais de sélection et de confusion afin d'évaluer au mieux la taille d'effet de la kétamine dans cette population.

D'autres éléments en lien avec la clinique du TPB peuvent mener à des biais d'évaluation. Ainsi, les patients TPB présentent une clinique fluctuante avec une majoration de la symptomatologie réactionnelle sur des états de crise (conflits, événement de vie) qui sont à même d'influencer la cotation des échelles. Ce biais pourra être minimisé avec une étude ultérieure à plus long terme et avec un échantillon plus important.

Par ailleurs, le risque de perdus de vue est plus élevé en lien avec cette pathologie. En effet, les patients TPB sont sujets à une errance thérapeutique. Le choix d'un critère de jugement principal évalué de manière précoce (J9, une semaine après la première perfusion) et le calcul d'effectif (partie 13.1) le prennent en compte. La mise en place d'un ARC/TEC permettra également de limiter les perdus de vue (rappel des patients la veille de la visite) pour les visites de suivi.

III.2.B - Biais sur l'estimation de l'effet :

Plusieurs éléments méthodologiques contribuent à un biais d'estimation d'effet.

En premier lieu, cette étude est effectuée en ouvert, il n'y a pas de groupe contrôle. De plus, l'accompagnement de ces patients ainsi que l'hospitalisation ont un effet soutenant et apaisant indépendamment du traitement administré. Pour pallier à ce manque de groupe de référence et comparer à une prise en charge classique, on peut s'appuyer sur les données de la littérature avec une diminution de la BSL 23 mesurée au cours d'une thérapie de référence

: réduction de 0,72/4 pour un traitement par TCD sur 6 mois (89) et une diminution de 0,39 (94) sur un traitement de 3 mois par TCD. Il s'agira dans un deuxième temps d'estimer si ces résultats s'inscrivent dans une fourchette pertinente cliniquement par validation externe.

Par ailleurs, le recueil uniquement déclaratif des hospitalisations et consultations des urgences psychiatriques au cours du suivi est limité par un biais de mémoire, avec un risque de minimisation. Le recueil sera complété d'une vérification sur le logiciel du CHU (Orbis), une demande d'accès aux données (SNDS) étant longue et non compatibles avec le développement du projet pilote, notamment pour un critère secondaire.

En dernier lieu, l'inclusion se fait sur un BSL-23 qui côtoie un TPB sévère : il y a un risque de régression à la moyenne au cours de l'étude.

De plus, la kétamine a aussi un effet sur l'amélioration des symptômes dépressifs, les échelles de dépression et TPB étant corrélés, il y a encore ici un biais potentiel. (14)

L'ensemble de ces éléments peuvent donc amener à une surestimation de l'effet de la kétamine.

III.2.C - Limites concernant l'acceptabilité

La kétamine est un médicament utilisé dans l'anesthésie avec des données suffisantes et rassurantes sur son profil de sécurité. Néanmoins les données de sécurité et d'effet à dose infra-anesthésique avec une prise unique ou répétée sont plus limitées chez le TPB dans la littérature. Un case report a retrouvé une augmentation de l'impulsivité suite à la perfusion (88), justifiant une surveillance rapprochée et une vigilance accrue.

Par ailleurs, la kétamine présente un risque de mésusage (106) et de dépendance plus préoccupant dans notre population d'étude car elle est à risque de mésusage. (107) Comme pour toute substance à risque d'addiction, on retrouve un renforcement positif, un renforcement négatif ainsi qu'une activation du circuit de la récompense. (106) Paradoxalement, certaines études explorent l'intérêt de la kétamine dans le traitement de certaines addictions comme dans le trouble lié à l'usage de l'alcool, de l'héroïne ou de la cocaïne avec des résultats encourageants (106).

Aussi, il existe des effets indésirables à long terme connus chez les utilisateurs réguliers de kétamine. On retrouve en outre des troubles cognitifs, des douleurs abdominales et une inflammation du tractus urinaire. (106,108)

Enfin, concernant l'acceptabilité de ce traitement, la perfusion est un traitement invasif. Cette forme galénique impose une surveillance hospitalière sur quelques heures, plus coûteuse également. Il existe une forme par voie intranasale (énantiomère esketamine), plus coûteuse et également soumise à la réserve hospitalière. Son intérêt pourrait être discuté à la lumière d'études spécifiques.

Au total, des études plus robustes de plus grande envergure ultérieures pourraient pallier à la plupart des failles méthodologiques énumérées : échantillon plus large,

population plus représentative, suivi plus long, présence d'un bras contrôle. Néanmoins ces études nécessitent de s'appuyer sur des études pilotes comme celle qui est proposée ici.

III.3- Perspectives

III.3.A - La Kétamine associée à la psychothérapie : un catalyseur thérapeutique ?

Le traitement de référence du TPB étant la psychothérapie, un traitement potentialisateur de la psychothérapie serait pertinent pour le TPB sévère. Or, la kétamine démontre des propriétés de neuroplasticité : elle stimule la neurogénèse, ce qui est à même de favoriser l'apprentissage. Cette neurogénèse aurait une durée de 8-10 jours (109) expliquant la résurgence des symptômes dépressif après cette période (110). Cela reste une fenêtre thérapeutique relativement courte qui doit être mise à profit pour apprendre de nouveaux comportements et agir sur les cognitions en psychothérapie.

On peut envisager de prochaines études axées sur la prise en charge conjointe entre la psychothérapie spécifique et la kétamine. Actuellement, certaines études soutiennent les bénéfices de la KAP (Kétamine Associated Therapy), qui associe un traitement par kétamine à une psychothérapie (thérapie cognitivo-comportementales, thérapie de pleine conscience le plus souvent). La plupart ciblent l'EDC, le TAG (Trouble Anxieux Généralisé), le TOC (Trouble Obsessionnel Compulsif), la douleur neuropathique ou le TSPT (Trouble de Stress Post-Traumatique). Il n'y a pas encore de données disponibles dans le TPB. (111)

Aussi, la kétamine est un psychédélique atypique, c'est-à-dire qu'elle possède certaines propriétés analogues à une substance psychédélique (psilocybine, LSD, DMT, peyotl) sur le plan neurobiologique mais le mode d'action principal et les effets indésirables diffèrent. (110). Les psychédéliques sont définis comme des substances permettant d'induire un état transitoire altéré des perceptions, émotions et cognitions. Un effet commun retrouvé est la dissolution de l'égo, caractérisée par la perte de limites entre la représentation de soi et de l'environnement. Il a été démontré que les expériences de dissolution de l'égo sont associés à un effet antidépresseur plus durable pour la psilocybine. (112–114) La prise de psychédélique est encadrée par une PAP (psychedelic-assited psychotherapy). Il s'agit d'un accompagnement lors de l'expérience psychédélique, d'une séance d'intégration, ainsi qu'un soutien au décours. Letheby soutient que la durée d'efficacité de l'effet antidépresseur s'allonge lorsque le soutien psychothérapique s'axe sur la représentation de soi. (115) Ceci permet d'assimiler l'expérience subjective pour l'intégrer à sa vie quotidienne et améliorer sa qualité de vie. Ces données soutiennent le fait qu'une psychothérapie associée au traitement par kétamine pourrait renforcer l'efficacité thérapeutique. Par ailleurs, une étude suggère que l'expérience psychédélique en elle-même joue un rôle significatif dans les propriétés antidépresseurs de la kétamine. (116)

La neurogénèse et l'expérience psychédélique de la kétamine sont potentiellement à même de favoriser le changement psycho-comportemental en l'associant à une psychothérapie. De plus, les qualités antidépresseurs déjà démontrées ainsi que sur les idées suicidaires sont à même d'apaiser les patients pour laisser plus d'accès au travail psychique de la psychothérapie. Un protocole pourrait donc être envisagé secondairement pour inclure une psychothérapie plus intensive et adaptée en parallèle des perfusions de kétamine, afin d'agir durant la phase de neuroplasticité (8-10j).

III.3.B - La voie opioïde, une voie thérapeutique majeure ?

Les voies neurobiologiques impliquées dans l'efficacité de la kétamine restent en cours de recherche, il semble que la voie NMDA ne soit pas la seule impliquée. En effet, certaines études suggèrent le rôle de la voie opioïde.

Les douleurs physiques et psychiques convergent vers le système opioïde, dont la fonction primaire est d'inhiber la transmission nociceptive (récepteurs mu, delta, kappa). Par ailleurs, la kétamine est utilisée comme traitement antidouleur pour les douleurs aiguës et chroniques(117).

Ainsi, on retrouve une atténuation de l'effet antidépresseur de la kétamine par l'utilisation d'un antagoniste opioïde, la naltrexone. (118) Dans le même sens, on retrouve des effets antidépresseurs avec un agoniste partiel mu et kappa, la buprénorphine (119). Par ailleurs, les antagonistes spécifiques NMDA ne semblent pas montrer de propriétés antidépresseurs, contrairement à la kétamine. (49,120,121)

Or dans le TPB, la voie opioïde semble altérée. Il est suggéré que des taux bas d'opioïdes endogènes entraînent un mal-être, un sentiment de vide et une difficulté à réguler ses humeurs. (90) Les conduites auto-agressives augmentent le taux d'opioïdes endogènes. (122) La kétamine pourrait avoir un intérêt dans la régulation du système opioïde, et augmenter les taux basaux d'opioïdes (123).

Le choix de la kétamine par rapport à d'autres antagonistes NMDA peut se justifier sur pour cibler d'autres voies comme la voie opioïde, impliquée dans la neurobiologie du TPB.

IV- Cas clinique

Il s'agit d'un patient de 35 ans présentant un trouble de l'usage de substances (10-15 joints de cannabis par jour, 3-4 unités d'alcool par jour) suivi dans le cadre d'un trouble de la personnalité borderline. Il est isolé sur le plan familial et social et ne maintient pas d'emploi stable. Il touche actuellement le RSA. Il vit en logement social et a des dettes.

On observe une dégradation de l'état clinique suite à une agression physique dans les transports en commun en novembre 2022. On retrouve des éléments dépressifs (fléchissement thymique, repli au domicile, idées suicidaires) et de stress post-traumatique (hypervigilance, évitement des transports). Il travaillait en tant que caissier mais ne se rend désormais plus au travail, en lien avec un sentiment de persécution depuis l'agression. Il arrête alors ses traitements médicamenteux (sertraline, risperidone).

Le 9 janvier 2023, il fait une poly-intoxication médicamenteuse volontaire conduisant à une hospitalisation qui s'interrompt au bout d'une dizaine de jours suite à une transgression du cadre hospitalier. Le lendemain de sa sortie, il se présente aux urgences pour recrudescence anxieuse, il est en demande d'hospitalisation pour ne pas être seul.

Une hospitalisation pour sevrage est organisée au sein de l'UF4 (CHU de Purpan) et se déroule du 26 janvier au 3 avril 2023. En début de l'hospitalisation, il présente un EDC d'intensité modéré malgré la mise à distance des toxiques. La sertraline est majorée de 50 à 200 mg par jour, permettant une amélioration de l'humeur et de l'anxiété. Par ailleurs, devant des éléments d'interprétativité relationnelle, la risperidone est réintroduite à 4 mg par jour. Le sevrage des toxiques est facilité par la prise de cyamémazine de manière

transitoire. L'amélioration clinique permet de poser une date de sortie, mais cette dernière génère une recrudescence anxieuse et des idées suicidaires. Il y aura par la suite deux passages à l'acte impulsifs à proximité des permissions dans le service (par strangulation et phlébotomie). Elles seront rapidement critiquées mais contre-indiquent cependant la sortie.

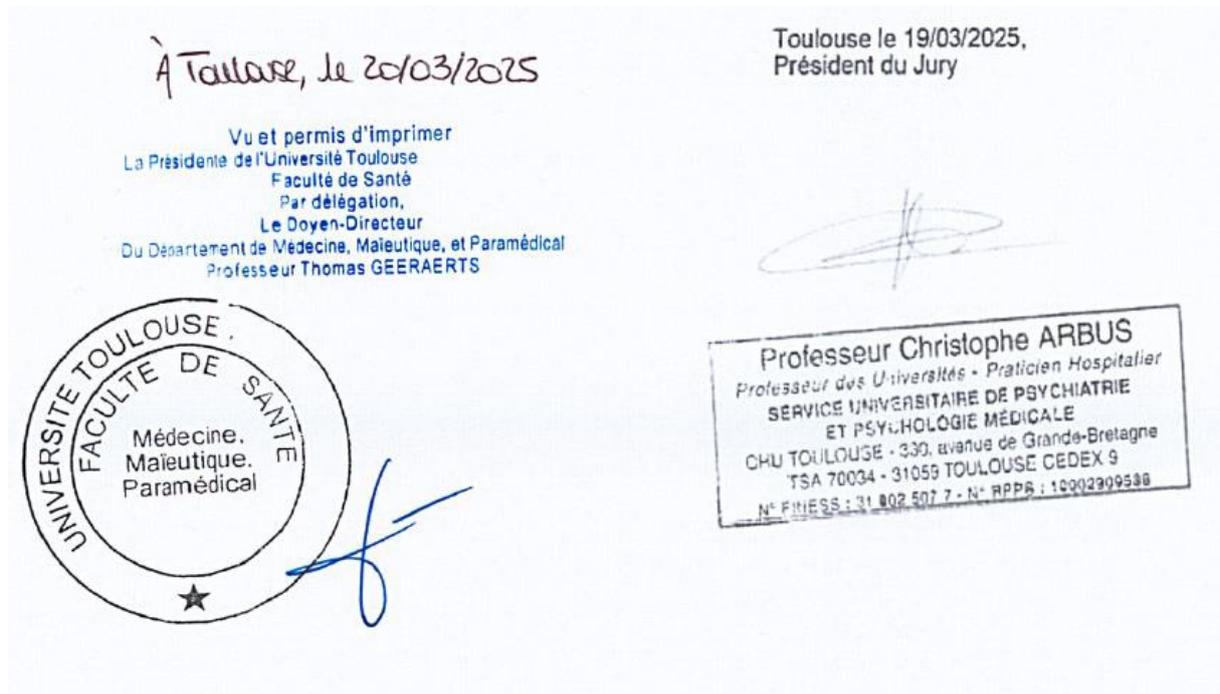
Dans ce contexte de crise suicidaire, un protocole de traitement par kétamine par voie intraveineuse, validé dans notre centre dans cette indication, est proposé. Le patient reçoit deux perfusions de 0,5 mg/kg espacées de 24H le 14 et 15 mars 2023. Les idées suicidaires s'apaisent sans amendement complet mais permettent d'organiser une sortie.

Une échelle BSL-23 a été effectuée pour estimer l'intensité des symptômes borderline avant et après perfusion. On retrouve un score de 59 en pré-perfusion (13 mars 2023) et de 44 en post-perfusion (15 mars 2023) ; soit une diminution de 25% de la BSL-23. Le tableau ci-dessous (tableau A) reprend plus en détail l'évolution des items du BSL-23, seuls sont cités ceux qui ont montré une augmentation ou une diminution. Plus précisément, on relève une diminution de la mésestime de soi (« sentiment d'être sans valeur »), du sentiment de vulnérabilité et de la sensibilité à la critique d'autrui. On retrouve également la diminution des items relatifs aux IDS/ vellétés auto agressives (item 5, 18, 12). Certains critères montrent une augmentation d'intensité. Le patient quitte le service le 3 mars 2023 mais fait une nouvelle intoxication médicamenteuse volontaire le soir même avec un passage aux urgences. Il n'y a pas d'indication d'hospitalisation au décours et il reprend son suivi ambulatoire.

Tableau A - Items ayant été modifiés en post perfusion :

Item avec une diminution post-perfusion	Evolution / 4 points	Item avec une augmentation post-perfusion	
5. « j'ai pensé à me faire du mal »	-3	9. « j'ai vécu une tension interne stressante »	+3
12. « je voulais me punir »	-3	2. « j'étais désespéré »	+2
18. « l'idée de mort m'a fasciné »	-3	7. « je ne croyais pas en mon droit de vivre »	+2
23. « je me suis senti sans valeur »	-3	8. « j'étais seul/esseulé »	+2
16. « les critiques d'autrui ont un effet dévastateur sur moi »	-3	13. « j'ai éprouvé de la honte »	+1
17. « je me suis senti vulnérable »	-2	14. « mon humeur changeait rapidement passant de l'anxiété, à la colère, à la tristesse »	+1
1. « il m'étais difficile de me concentrer »	-1		
3. « j'avais l'esprit ailleurs et j'étais incapable de me rappeler de ce que je devais faire »	-1		
6. « je n'avais pas confiance en les autres »	-1		
10. « j'avais des images qui me faisaient peur »	-1		
19. « tout me paraissait vide de sens »	-1		
20. « j'avais peur de perdre le contrôle »	-1		

Ce cas montre que la kétamine a permis de réduire l'intensité des symptômes mesurés par la BSL-23 de 25%. Les items relatifs à la crise suicidaire s'améliorent mais aussi d'autres plus spécifiques au TPB (sensibilité à la critique, item 16). On peut s'interroger sur le vécu du patient sous kétamine qui a pu être intense et péjorer l'évaluation du ressenti émotionnel immédiat (item 9, 14). Ainsi, il serait intéressant de reproduire cette échelle à distance de la perfusion.



Références bibliographiques

1. Eaton NR, Greene AL. Personality disorders: community prevalence and socio-demographic correlates. *Curr Opin Psychol.* juin 2018;21:28- 32.
2. Ellison WD, Rosenstein LK, Morgan TA, Zimmerman M. Community and Clinical Epidemiology of Borderline Personality Disorder. *Psychiatr Clin North Am.* déc 2018;41(4):561- 73.
3. Wertz J, Caspi A, Ambler A, Arseneault L, Belsky DW, Danese A, et al. Borderline Symptoms at Age 12 Signal Risk for Poor Outcomes During the Transition to Adulthood: Findings From a Genetically Sensitive Longitudinal Cohort Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* oct 2020;59(10):1165-1177.e2.
4. Sharp C, Vanwoerden S, Wall K. Adolescence as a Sensitive Period for the Development of Personality Disorder. *Psychiatr Clin North Am.* déc 2018;41(4):669- 83.
5. Winsper C, Marwaha S, Lereya ST, Thompson A, Eyden J, Singh SP. Clinical and psychosocial outcomes of borderline personality disorder in childhood and adolescence: a systematic review. *Psychol Med.* août 2015;45(11):2237- 51.
6. Bernstein DP, Cohen P, Velez CN, Schwab-Stone M, Siever LJ, Shinsato L. Prevalence and stability of the DSM-III-R personality disorders in a community-based survey of adolescents. *Am J Psychiatry.* août 1993;150(8):1237- 43.
7. Chanen A, Sharp C, Hoffman P, Global Alliance for Prevention and Early Intervention for Borderline Personality Disorder. Prevention and early intervention for borderline personality disorder: a novel public health priority. *World Psychiatry Off J World Psychiatr Assoc WPA.* juin 2017;16(2):215- 6.
8. Leung SW, Leung F. Construct validity and prevalence rate of borderline personality disorder among Chinese adolescents. *J Personal Disord.* oct 2009;23(5):494- 513.
9. 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.
10. Oltmanns TF, Rodrigues MM, Weinstein Y, Gleason MEJ. Prevalence of Personality Disorders at Midlife in a Community Sample: Disorders and Symptoms Reflected in Interview, Self, and Informant Reports. *J Psychopathol Behav Assess.* 1 juin 2014;36(2):177- 88.
11. American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.)*. Arlington, VA: Author.
12. Sanislow CA, Grilo CM, Morey LC, Bender DS, Skodol AE, Gunderson JG, et al. Confirmatory factor analysis of DSM-IV criteria for borderline personality disorder: findings from the collaborative longitudinal personality disorders study. *Am J Psychiatry.* févr 2002;159(2):284- 90.
13. Gunderson JG. Disturbed relationships as a phenotype for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry.* nov 2007;164(11):1637- 40.
14. Bohus M, Kleindienst N, Limberger MF, Stieglitz RD, Domsalla M, Chapman AL, et al. The short version of the Borderline Symptom List (BSL-23): development and initial data on psychometric properties. *Psychopathology.* 2009;42(1):32- 9.
15. 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 janv 2019;80(1):18m12436.

16. Black DW, Blum N, Pfohl B, Hale N. Suicidal behavior in borderline personality disorder: prevalence, risk factors, prediction, and prevention. *J Personal Disord.* juin 2004;18(3):226- 39.
17. Cailhol L, Thalamas C, Garrido C, Birmes P, Lapeyre-Mestre M. [Mental health service utilization among borderline personality disorder patients inpatient]. *L'Encephale.* avr 2015;41(2):115- 22.
18. Zanarini MC, Frankenburg FR, Vujanovic AA, Hennen J, Reich DB, Silk KR. Axis II comorbidity of borderline personality disorder: description of 6-year course and prediction to time-to-remission. *Acta Psychiatr Scand.* déc 2004;110(6):416- 20.
19. van Asselt ADI, Dirksen CD, Arntz A, Severens JL. The cost of borderline personality disorder: societal cost of illness in BPD-patients. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr.* sept 2007;22(6):354- 61.
20. Meuldijk D, McCarthy A, Bourke ME, Grenyer BFS. The value of psychological treatment for borderline personality disorder: Systematic review and cost offset analysis of economic evaluations. *PloS One.* 2017;12(3):e0171592.
21. Shah R, Zanarini MC. Comorbidity of Borderline Personality Disorder: Current Status and Future Directions. *Psychiatr Clin North Am.* déc 2018;41(4):583- 93.
22. Rao S, Broadbear J. Borderline personality disorder and depressive disorder. *Australas Psychiatry.*
23. Schneider* F, Erhart* M, Hewer W, AK Loeffler L, Jacobi F. Mortality and Medical Comorbidity in the Severely Mentally Ill. *Dtsch Ärztebl Int.* juin 2019;116(23- 24):405- 11.
24. Kendler KS, Aggen SH, Czajkowski N, Røysamb E, Tambs K, Torgersen S, et al. The structure of genetic and environmental risk factors for DSM-IV personality disorders: a multivariate twin study. *Arch Gen Psychiatry.* déc 2008;65(12):1438- 46.
25. Reichborn-Kjennerud T, Ystrom E, Neale MC, Aggen SH, Mazzeo SE, Knudsen GP, et al. Structure of genetic and environmental risk factors for symptoms of DSM-IV borderline personality disorder. *JAMA Psychiatry.* nov 2013;70(11):1206- 14.
26. Gunderson JG, Herpertz SC, Skodol AE, Torgersen S, Zanarini MC. Borderline personality disorder. *Nat Rev Dis Primer.* 24 mai 2018;4(1):18029.
27. Crowell SE, Beauchaine TP, Linehan MM. A Biosocial Developmental Model of Borderline Personality: Elaborating and Extending Linehan's Theory. *Psychol Bull.* mai 2009;135(3):495- 510.
28. Stepp SD, Whalen DJ, Scott LN, Zalewski M, Loeber R, Hipwell AE. Reciprocal effects of parenting and borderline personality disorder symptoms in adolescent girls. *Dev Psychopathol.* mai 2014;26(2):361- 78.
29. Reinelt E, Stopsack M, Aldinger M, Ulrich I, Grabe HJ, Barnow S. Longitudinal transmission pathways of borderline personality disorder symptoms: from mother to child? *Psychopathology.* 2014;47(1):10- 6.
30. Belsky DW, Caspi A, Arseneault L, Bleidorn W, Fonagy P, Goodman M, et al. Etiological features of borderline personality related characteristics in a birth cohort of 12-year-old children. *Dev Psychopathol.* févr 2012;24(1):251- 65.
31. Winsper C, Hall J, Strauss VY, Wolke D. Aetiological pathways to Borderline Personality Disorder symptoms in early adolescence: childhood dysregulated behaviour, maladaptive parenting and bully victimisation. *Borderline Personal Disord Emot Dysregulation.* 2017;4:10.
32. Hallquist MN, Hipwell AE, Stepp SD. Poor self-control and harsh punishment in childhood prospectively predict borderline personality symptoms in adolescent girls. *J Abnorm Psychol.* août 2015;124(3):549- 64.

33. Carlson EA, Egeland B, Sroufe LA. A prospective investigation of the development of borderline personality symptoms. *Dev Psychopathol.* 2009;21(4):1311- 34.
34. Perez-Rodriguez MM, Bulbena-Cabré A, Bassir Nia A, Zipursky G, Goodman M, New AS. The Neurobiology of Borderline Personality Disorder. *Psychiatr Clin North Am.* déc 2018;41(4):633- 50.
35. Donegan NH, Sanislow CA, Blumberg HP, Fulbright RK, Lacadie C, Skudlarski P, et al. Amygdala hyperreactivity in borderline personality disorder: implications for emotional dysregulation. *Biol Psychiatry.* 1 déc 2003;54(11):1284- 93.
36. 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.
37. Popoli M, Yan Z, McEwen BS, Sanacora G. The stressed synapse: the impact of stress and glucocorticoids on glutamate transmission. *Nat Rev Neurosci.* janv 2012;13(1):22- 37.
38. Sapolsky RM. Glucocorticoids and Hippocampal Atrophy in Neuropsychiatric Disorders. *Arch Gen Psychiatry.* 1 oct 2000;57(10):925.
39. Grosjean B, Tsai GE. NMDA neurotransmission as a critical mediator of borderline personality disorder. *J Psychiatry Neurosci.*
40. Hoerst M, Weber-Fahr W, Tunc-Skarka N, Ruf M, Bohus M, Schmahl C, et al. Correlation of glutamate levels in the anterior cingulate cortex with self-reported impulsivity in patients with borderline personality disorder and healthy controls. *Arch Gen Psychiatry.* sept 2010;67(9):946- 54.
41. Ende G, Cackowski S, Van Eijk J, Sack M, Demirakca T, Kleindienst N, et al. Impulsivity and Aggression in Female BPD and ADHD Patients: Association with ACC Glutamate and GABA Concentrations. *Neuropsychopharmacology.* janv 2016;41(2):410- 8.
42. Rüsç N, Boeker M, Büchert M, Glauche V, Bohrmann C, Ebert D, et al. Neurochemical alterations in women with borderline personality disorder and comorbid attention-deficit hyperactivity disorder. *World J Biol Psychiatry.* mars 2010;11(2- 2):372- 81.
43. Smesny S, Große J, Gussew A, Langbein K, Schönfeld N, Wagner G, et al. Prefrontal glutamatergic emotion regulation is disturbed in cluster B and C personality disorders - A combined 1H/31P-MR spectroscopic study. *J Affect Disord.* févr 2018;227:688- 97.
44. Jimenez-Trevino L, Gonzalez-Blanco L, Alvarez-Vazquez C, Rodriguez-Revuelta J, Saiz Martinez PA. Glutamine and New Pharmacological Targets to Treat Suicidal Ideation. In: Baca-Garcia E, éditeur. *Behavioral Neurobiology of Suicide and Self Harm [Internet].* Cham: Springer International Publishing; 2020 [cité 5 févr 2023]. p. 179- 96. (Current Topics in Behavioral Neurosciences; vol. 46). Disponible sur: http://link.springer.com/10.1007/7854_2020_168
45. Coccaro EF, Lee R, Vezina P. Cerebrospinal fluid glutamate concentration correlates with impulsive aggression in human subjects. *J Psychiatr Res.* sept 2013;47(9):1247- 53.
46. Pittenger C, Krystal JH, Coric V. Initial evidence of the beneficial effects of glutamate-modulating agents in the treatment of self-injurious behavior associated with borderline personality disorder. *J Clin Psychiatry.* nov 2005;66(11):1492- 3.
47. Muehlmann AM, Devine DP. Glutamate-mediated neuroplasticity in an animal model of self-injurious behaviour. *Behav Brain Res.* mai 2008;189(1):32- 40.
48. Kulkarni J, Thomas N, Hudaib AR, Gavriliadis E, Grigg J, Tan R, et al. Effect of the Glutamate NMDA Receptor Antagonist Memantine as Adjunctive Treatment in Borderline Personality Disorder: An Exploratory, Randomised, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *CNS Drugs.* févr 2018;32(2):179- 87.

49. Zarate CA, Singh JB, Quiroz JA, De Jesus G, Denicoff KK, Luckenbaugh DA, et al. A double-blind, placebo-controlled study of memantine in the treatment of major depression. *Am J Psychiatry*. janv 2006;163(1):153- 5.
50. Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G. Attainment and stability of sustained symptomatic remission and recovery among patients with borderline personality disorder and axis II comparison subjects: a 16-year prospective follow-up study. *Am J Psychiatry*. mai 2012;169(5):476- 83.
51. Zanarini MC, Temes CM, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice GM. Description and prediction of time-to-attainment of excellent recovery for borderline patients followed prospectively for 20 years. *Psychiatry Res*. avr 2018;262:40-5.
52. Storebø OJ, Stoffers-Winterling JM, Völlm BA, Kongerslev MT, Mattivi JT, Jørgensen MS, et al. Psychological therapies for people with borderline personality disorder. *Cochrane Developmental, Psychosocial and Learning Problems Group, éditeur. Cochrane Database Syst Rev [Internet]*. 4 mai 2020 [cité 4 févr 2023];2020(11). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD012955.pub2>
53. Iliakis EA, Sonley AKI, Ilagan GS, Choi-Kain LW. Treatment of Borderline Personality Disorder: Is Supply Adequate to Meet Public Health Needs? *Psychiatr Serv*. 1 sept 2019;70(9):772-81.
54. Paris J. Why Patients With Severe Personality Disorders Are Overmedicated: (Commentary). *J Clin Psychiatry*. 22 avr 2015;76(04):e521-e521.
55. Gunderson J, Masland S, Choi-Kain L. Good psychiatric management: a review. *Curr Opin Psychol*. 1 juin 2018;21:127-31.
56. Kramer U, Berger T, Kolly S, Marquet P, Preisig M, de Roten Y, et al. Effects of motive-oriented therapeutic relationship in early-phase treatment of borderline personality disorder: a pilot study of a randomized trial. *J Nerv Ment Dis*. avr 2011;199(4):244-50.
57. Kramer U, Kolly S, Berthoud L, Keller S, Preisig M, Caspar F, et al. Effects of motive-oriented therapeutic relationship in a ten-session general psychiatric treatment of borderline personality disorder: a randomized controlled trial. *Psychother Psychosom*. 2014;83(3):176-86.
58. McMain SF, Links PS, Gnam WH, Guimond T, Cardish RJ, Korman L, et al. A randomized trial of dialectical behavior therapy versus general psychiatric management for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. déc 2009;166(12):1365-74.
59. McMain SF, Guimond T, Streiner DL, Cardish RJ, Links PS. Dialectical behavior therapy compared with general psychiatric management for borderline personality disorder: clinical outcomes and functioning over a 2-year follow-up. *Am J Psychiatry*. juin 2012;169(6):650-61.
60. Choi-Kain LW, Albert EB, Gunderson JG. Evidence-Based Treatments for Borderline Personality Disorder: Implementation, Integration, and Stepped Care. *Harv Rev Psychiatry*. 2016;24(5):342-56.
61. McMurran M, Huband N, Overton E. Non-completion of personality disorder treatments: A systematic review of correlates, consequences, and interventions. *Clin Psychol Rev*. avr 2010;30(3):277-87.
62. Crawford MJ, Price K, Gordon F, Josson M, Taylor B, Bateman A, et al. Engagement and retention in specialist services for people with personality disorder. *Acta Psychiatr Scand*. avr 2009;119(4):304-11.
63. Cristea IA, Gentili C, Cotet CD, Palomba D, Barbui C, Cuijpers P. Efficacy of Psychotherapies for Borderline Personality Disorder: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry*. 1 avr 2017;74(4):319-28.

64. Alvarez-Tomás I, Soler J, Bados A, Martín-Blanco A, Elices M, Carmona C, et al. Long-Term Course of Borderline Personality Disorder: A Prospective 10-Year Follow-Up Study. *J Personal Disord.* oct 2017;31(5):590-605.
65. Stoffers-Winterling J, Storebø OJ, Lieb K. Pharmacotherapy for Borderline Personality Disorder: an Update of Published, Unpublished and Ongoing Studies. *Curr Psychiatry Rep.* août 2020;22(8):37.
66. Hancock-Johnson E, Griffiths C, Picchioni M. A Focused Systematic Review of Pharmacological Treatment for Borderline Personality Disorder. *CNS Drugs.* mai 2017;31(5):345-56.
67. Nader Perroud. Chapitre X, 2019 Trouble de la personnalité borderline Elsevier Masson SAS.
68. Black DW, Zanarini MC, Romine A, Shaw M, Allen J, Schulz SC. Comparison of low and moderate dosages of extended-release quetiapine in borderline personality disorder: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Psychiatry.* 1 nov 2014;171(11):1174-82.
69. Crawford MJ, Sanatinia R, Barrett B, Cunningham G, Dale O, Ganguli P, et al. Lamotrigine for people with borderline personality disorder: a RCT. *Health Technol Assess.* avr 2018;22(17):1-68.
70. Stoffers-Winterling J, Völlm B, Lieb K. Is pharmacotherapy useful for treating personality disorders? *Expert Opin Pharmacother.* 4 mars 2021;22(4):393-5.
71. NICE. 2018 surveillance of personality disorders (NICE guidelines CG77 and CG78). Surveillance report. 2018. <https://www.nice.org.uk/guidance/cg78/evidence> (accessed June 22, 2021).
72. NHMRC. Clinical practice guideline for the management of borderline personality disorder. Canberra: National Health and Medical Research Council, 2013 <http://www.nhmrc.gov.au/guidelines/publications/mh25> (accessed Dec 1, 2016).
73. Crawford MJ, Kakad S, Rendel C, Mansour NA, Crugel M, Liu KW, et al. Medication prescribed to people with personality disorder: the influence of patient factors and treatment setting: Medication prescribed to people with personality disorder. *Acta Psychiatr Scand.* nov 2011;124(5):396-402.
74. Kishimoto T, Chawla JM, Hagi K, Zarate CA, Kane JM, Bauer M, et al. Single-dose infusion ketamine and non-ketamine N-methyl-D-aspartate receptor antagonists for unipolar and bipolar depression: a meta-analysis of efficacy, safety and time trajectories. *Psychol Med.* mai 2016;46(7):1459-72.
75. Abbar M, Demattei C, El-Hage W, Llorca PM, Samalin L, Demaricourt P, et al. Ketamine for the acute treatment of severe suicidal ideation: double blind, randomised placebo controlled trial. *BMJ.* 2 févr 2022;e067194.
76. Commission de la Transparence - HAS. HAS santé. [En ligne].; 2020 [consulté le 24 février 2022]. Disponible sur: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-18432_SPRAVATO_PIC_INS_AvisDef_CT18432_EPI673.pdf.
77. Commission de la Transparence - HAS. HAS santé. [En ligne].; 2021 [consulté le 17 février 2022]. Disponible sur: https://webzine.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19265_SPRAVATO_PIC__EI_AvisDef_CT19265.pdf.
78. référence interne à l'établissement : MED-PCLI-006.
79. Zanos P, Gould TD. Mechanisms of ketamine action as an antidepressant. *Mol Psychiatry.* avr 2018;23(4):801-11.

80. Breier A, Malhotra AK, Pinals DA, Weisenfeld NI, Pickar D. Association of ketamine-induced psychosis with focal activation of the prefrontal cortex in healthy volunteers. *Am J Psychiatry*. juin 1997;154(6):805-11.
81. Holcomb HH, Lahti AC, Medoff DR, Weiler M, Tamminga CA. Sequential regional cerebral blood flow brain scans using PET with H₂(15)O demonstrate ketamine actions in CNS dynamically. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. août 2001;25(2):165-72.
82. Siegel JS, Palanca BJA, Ances BM, Kharasch ED, Schweiger JA, Yingling MD, et al. Prolonged ketamine infusion modulates limbic connectivity and induces sustained remission of treatment-resistant depression. *Psychopharmacology (Berl)*. avr 2021;238(4):1157-69.
83. Banks SJ, Eddy KT, Angstadt M, Nathan PJ, Phan KL. Amygdala-frontal connectivity during emotion regulation. *Soc Cogn Affect Neurosci*. déc 2007;2(4):303-12.
84. Grunebaum MF, Ellis SP, Keilp JG, Moitra VK, Cooper TB, Marver JE, et al. Ketamine versus midazolam in bipolar depression with suicidal thoughts: A pilot midazolam-controlled randomized clinical trial. *Bipolar Disord*. mai 2017;19(3):176-83.
85. Murrough JW, Soleimani L, DeWilde KE, Collins KA, Lapidus KA, Iacoviello BM, et al. Ketamine for rapid reduction of suicidal ideation: a randomized controlled trial. *Psychol Med*. déc 2015;45(16):3571-80.
86. Chen KS, Dwivedi Y, Shelton RC. The effect of IV ketamine in patients with major depressive disorder and elevated features of borderline personality disorder. *J Affect Disord*. 15 oct 2022;315:13-6.
87. Fineberg SK, Choi EY, Shapiro-Thompson R, Dhaliwal K, Neustadter E, Sakheim M, et al. A pilot randomized controlled trial of ketamine in Borderline Personality Disorder. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. 17 févr 2023;
88. Vanicek T, Unterholzner J, Lanzenberger R, Naderi-Heiden A, Kasper S, Praschak-Rieder N. Intravenous esketamine leads to an increase in impulsive and suicidal behaviour in a patient with recurrent major depression and borderline personality disorder. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. nov 2022;23(9):715-8.
89. Phillips JL, Norris S, Talbot J, Birmingham M, Hatchard T, Ortiz A, et al. Single, Repeated, and Maintenance Ketamine Infusions for Treatment-Resistant Depression: A Randomized Controlled Trial. *Am J Psychiatry*. 1 mai 2019;176(5):401-9.
90. Nandan NK, Soni PK, Parsaik A, Hashmi A. « Esketamine » in Borderline Personality Disorder: A Look Beyond Suicidality. *Cureus*. avr 2022;14(4):e24632.
91. Rogg H, Avram M, Müller F, Junghanns K, Borgwardt S, Zurowski B. Ketamine as a Treatment Option for Severe Borderline Personality Disorder: A Case Report. *J Clin Psychopharmacol*. 1 févr 2023;43(1):64-5.
92. Danayan K, Chisamore N, Rodrigues NB, Vincenzo JDD, Meshkat S, Doyle Z, et al. Real world effectiveness of repeated ketamine infusions for treatment-resistant depression with comorbid borderline personality disorder. *Psychiatry Res*. 5 mars 2023;323:115133.
93. Robinson S, Lang JE, Hernandez AM, Holz T, Cameron M, Brannon B. Outcomes of dialectical behavior therapy administered by an interdisciplinary team. *Arch Psychiatr Nurs*. août 2018;32(4):512-6.
94. Kröger C, Harbeck S, Armbrust M, Kliem S. Effectiveness, response, and dropout of dialectical behavior therapy for borderline personality disorder in an inpatient setting. *Behav Res Ther*. août 2013;51(8):411-6.

95. Nicastro R, Prada P, Kung AL, Salamin V, Dayer A, Aubry JM, et al. Psychometric properties of the French borderline symptom list, short form (BSL-23). *Borderline Personal Disord Emot Dysregulation*. 2016;3:4.
96. Kleindienst N, Jungkunz M, Bohus M. A proposed severity classification of borderline symptoms using the borderline symptom list (BSL-23). *Borderline Personal Disord Emot Dysregulation*. 2020;7(1):11.
97. Zanarini MC, Vujanovic AA, Parachini EA, Boulanger JL, Frankenburg FR, Hennen J. Zanarini Rating Scale for Borderline Personality Disorder (ZAN-BPD): a continuous measure of DSM-IV borderline psychopathology. *J Personal Disord*. juin 2003;17(3):233-42.
98. Quilty LC, Robinson JJ, Rolland JP, Fruyt FD, Rouillon F, Bagby RM. The structure of the Montgomery-Åsberg depression rating scale over the course of treatment for depression. *Int J Methods Psychiatr Res*. sept 2013;22(3):175-84.
99. Montgomery SA, Åsberg M. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. avr 1979;134:382-9.
100. Lempérière T, Lépine JP, Rouillon F, Hardy P, Ades J, Luaute JP, et al. [Comparison of various tools for evaluating depression apropos of a study on Athymil 30 mg]. *Ann Med Psychol (Paris)*. nov 1984;142(9):1206-14.
101. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA, et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*. déc 2011;168(12):1266-77.
102. Blanchet M. Revue de la littérature: les outils cliniques d'évaluation du risque suicidaire chez l'adulte en soins primaires.
103. Résumé des caractéristiques du produit - KETAMINE PANPHARMA 50 mg/mL, solution injectable (I.V.-I.M.) - Base de données publique des médicaments [Internet]. [cité 4 oct 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=69278297&typedoc=R>
104. Hergueta T, Lecrubier Y, Sheehan D, Weiller E. Mini International Neuropsychiatric Interview French current DSM-IV [Internet]. Unpublished; 2015 [cité 14 mars 2025]. Disponible sur: <http://rgdoi.net/10.13140/RG.2.1.2792.9440>
105. Lancaster GA, Dodd S, Williamson PR. Design and analysis of pilot studies: recommendations for good practice. *J Eval Clin Pract*. mai 2004;10(2):307-12.
106. Liu Y, Lin D, Wu B, Zhou W. Ketamine abuse potential and use disorder. *Brain Res Bull*. sept 2016;126:68-73.
107. Kienast T, Stoffers J, Birmphohl F, Lieb K. Borderline Personality Disorder and Comorbid Addiction. *Dtsch Arztebl Int* [Internet]. 18 avr 2014 [cité 6 mars 2025]; Disponible sur: <https://www.aerzteblatt.de/10.3238/arztebl.2014.0280>
108. Chen L, Malek T. Follow Me Down the K-hole: Ketamine and Its Modern Applications. *Crit Care Nurs Q*. avr 2015;38(2):211-6.
109. Aleksandrova LR, Phillips AG. Neuroplasticity as a convergent mechanism of ketamine and classical psychedelics. *Trends Pharmacol Sci*. nov 2021;42(11):929-42.
110. Marguilho M, Figueiredo I, Castro-Rodrigues P. A unified model of ketamine's dissociative and psychedelic properties. *J Psychopharmacol (Oxf)*. janv 2023;37(1):14-32.
111. Drozd SJ, Goel A, McGarr MW, Katz J, Ritvo P, Mattina G, et al. Ketamine Assisted Psychotherapy: A Systematic Narrative Review of the Literature. *J Pain Res*. juin 2022;Volume 15:1691-706.

112. Roseman L, Nutt DJ, Carhart-Harris RL. Quality of Acute Psychedelic Experience Predicts Therapeutic Efficacy of Psilocybin for Treatment-Resistant Depression. *Front Pharmacol.* 2017;8:974.
113. MacLean KA, Johnson MW, Griffiths RR. Mystical experiences occasioned by the hallucinogen psilocybin lead to increases in the personality domain of openness. *J Psychopharmacol Oxf Engl.* nov 2011;25(11):1453-61.
114. Barrett FS, Griffiths RR. Classic Hallucinogens and Mystical Experiences: Phenomenology and Neural Correlates. *Curr Top Behav Neurosci.* 2018;36:393-430.
115. Letheby C. Self and Knowledge in Psychedelic Therapy: Reply to Commentaries on Philosophy of Psychedelics. *Philos Mind Sci [Internet].* 19 avr 2022 [cité 14 mars 2025];3. Disponible sur: <https://philosophymindscience.org/index.php/phimisci/article/view/9642>
116. Sumner RL, Chacko E, McMillan R, Spriggs MJ, Anderson C, Chen J, et al. A qualitative and quantitative account of patient's experiences of ketamine and its antidepressant properties. *J Psychopharmacol (Oxf).* août 2021;35(8):946-61.
117. Niesters M, Martini C, Dahan A. Ketamine for chronic pain: risks and benefits: Ketamine risks and benefits. *Br J Clin Pharmacol.* févr 2014;77(2):357-67.
118. Williams NR, Heifets BD, Blasey C, Sudheimer K, Pannu J, Pankow H, et al. Attenuation of Antidepressant Effects of Ketamine by Opioid Receptor Antagonism. *Am J Psychiatry.* déc 2018;175(12):1205-15.
119. Fava M, Memisoglu A, Thase ME, Bodkin JA, Trivedi MH, de Somer M, et al. Opioid Modulation With Buprenorphine/Samidorphane as Adjunctive Treatment for Inadequate Response to Antidepressants: A Randomized Double-Blind Placebo-Controlled Trial. *Am J Psychiatry.* mai 2016;173(5):499-508.
120. Williams NR, Schatzberg AF. NMDA antagonist treatment of depression. *Curr Opin Neurobiol.* févr 2016;36:112-7.
121. Heresco-Levy U, Gelfin G, Bloch B, Levin R, Edelman S, Javitt DC, et al. A randomized add-on trial of high-dose D-cycloserine for treatment-resistant depression. *Int J Neuropsychopharmacol.* avr 2013;16(3):501-6.
122. Thomas N, Gurvich C, Kulkarni J. Borderline personality disorder, trauma, and the hypothalamus–pituitary–adrenal axis. *Neuropsychiatr Dis Treat.* sept 2019;Volume 15:2601-12.
123. Lengvenyte A, Olié E, Courtet P. Suicide Has Many Faces, So Does Ketamine: a Narrative Review on Ketamine's Antisuicidal Actions. *Curr Psychiatry Rep.* déc 2019;21(12):132.

Annexes

Annexe A - échelle d'auto-évaluation BSL-23

1

la liste des symptômes borderline (BSL-23)

Code: _____

Datum: |_|_|.|_|_|.| 2 0 |_|_|

Merci de bien vouloir suivre ces instructions lorsque vous répondez au questionnaire :
 Dans le tableau ci-dessous, vous trouverez une série de difficultés et problèmes susceptibles de vous décrire. Veuillez lire attentivement le questionnaire et évaluer à quel point vous avez souffert de chacun de ces problèmes durant la semaine qui vient de s'écouler. Si vous n'arrivez pas à vous remémorer cela actuellement, veuillez répondre en imaginant la manière dont vous auriez pu vous sentir. Merci de répondre honnêtement. Toutes les questions se réfèrent à la semaine qui vient de s'écouler. Si vous vous êtes senti différent(e) à différents moments de la semaine, évaluez la manière dont les choses se sont présentées pour vous en moyenne. Merci de répondre à chaque question.

Au cours de la dernière semaine...		Pas du tout	Un peu	Plutôt	Beaucoup	Très fortement
1	Il m'était difficile de me concentrer	0	1	2	3	4
2	Je me suis senti(e) impuissant(e)	0	1	2	3	4
3	J'étais distrait(e) et incapable de me souvenir ce que j'étais en train de faire	0	1	2	3	4
4	Je me suis senti(e) dégoûté(e)	0	1	2	3	4
5	J'ai pensé à me faire du mal	0	1	2	3	4
6	Je n'ai pas fait confiance aux autres personnes	0	1	2	3	4
7	Je n'ai pas cru à mon droit de vivre	0	1	2	3	4
8	J'étais seul(e)/esseulé(e)	0	1	2	3	4
9	J'ai vécu une tension interne stressante	0	1	2	3	4
10	J'avais des images qui m'ont fait très peur	0	1	2	3	4
11	Je me suis détesté(e)	0	1	2	3	4
12	Je voulais me punir	0	1	2	3	4
13	J'ai souffert (d'un sentiment) de honte	0	1	2	3	4
14	Mon humeur était cyclique passant rapidement de l'anxiété, à la colère, et à la dépression	0	1	2	3	4
15	J'ai souffert de voix et de bruits provenant de l'intérieur et / ou de l'extérieur de ma tête	0	1	2	3	4
16	Les critiques ont eu un effet dévastateur sur moi	0	1	2	3	4
17	Je me suis senti(e) vulnérable	0	1	2	3	4
18	L'idée de la mort a exercé une certaine fascination sur moi	0	1	2	3	4
19	Tout m'est apparu sans sens	0	1	2	3	4
20	J'avais peur de perdre le contrôle	0	1	2	3	4
21	Je me suis senti(e) dégoûté(e) par moi-même	0	1	2	3	4
22	Je me suis senti(e) comme très éloigné(e) de moi-même	0	1	2	3	4
23	Je me suis senti(e) sans valeur	0	1	2	3	4

Version abrégée de la liste des symptômes borderline (BSL-23) : Développement et données initiales quant aux propriétés psychométriques
 Martin Bohus, Nikolaus Kleindienst, et al.
 Psychopathology, 2009 ; 42 : 32-39
 trad. française par D. Page, U. Kramer, & L. Berthoud

Maintenant nous voudrions également connaître la qualité de votre état personnel général durant la semaine qui vient de s'écouler. 0% signifie *totallement mauvais*. 100% signifie *excellent*. Merci de bien vouloir cocher le pourcentage qui s'en approche le plus.

0%	10%	20%	30%	40%	50%	60%	70%	80%	90%	100%
(très mauvais)					(excellent)					

MERCI DE BIEN VOULOIR VERIFIER UNE NOUVELLE FOIS QUE VOUS AVEZ REPONDU A TOUTES LES QUESTIONS.

Document d'information à l'attention du participant à la recherche

« La perfusion de kétamine pour l'amélioration symptomatologique du trouble de la personnalité borderline sévère : une étude pilote »

BorderKET

Promoteur : CHU de Toulouse

Investigateur Principal : Dr Gaël GALLIOT, Chef de clinique en psychiatrie, CHU de Toulouse

PARTIE 1 : INFORMATIONS SUR LA RECHERCHE

**Les mots ou groupes de mots surmontés d'un astérisque sont inclus dans le glossaire*

Madame / Monsieur,

Le Dr Gaël GALLIOT et le Pr Antoine YRONDI vous proposent de participer à une recherche impliquant la personne humaine* qui a pour objectif d'évaluer la Kétamine dans le traitement du trouble de la personnalité borderline sévère dont vous souffrez.

Vous êtes libre d'y participer ou non. Vous pouvez prendre le temps nécessaire pour lire les informations ci-dessous, discuter avec vos proches et votre médecin traitant et poser toutes vos questions au médecin de la recherche, appelé investigateur*. Après avoir obtenu les réponses satisfaisantes à vos questions et disposé d'un délai suffisant de réflexion, vous pourrez alors décider si vous acceptez de participer à la recherche ou non.

Pourquoi cette recherche est-elle mise en place ?

La prise en charge du trouble de la personnalité borderline reste actuellement limitée dans le système de soin français. En effet, les psychothérapies spécifiques sont peu nombreuses, coûteuses et difficiles d'accès. De plus, aucun médicament n'a montré une efficacité dans la réduction des symptômes du trouble.

Pour autant, le trouble de la personnalité borderline est marqué par une détresse intense et répétée. La difficulté à gérer les émotions extrêmes, les comportements impulsifs, la souffrance morale liée au vide et aux angoisses d'abandon représentent le lot quotidien de la personne borderline. L'instabilité est telle qu'elle peut conduire régulièrement à des conduites de mises en danger, jusqu'aux passages à l'acte suicidaire. Il en découle que l'insertion sociale et professionnelle de ces personnes restent précaires.

Il est nécessaire aujourd'hui d'élaborer des outils thérapeutiques nouveaux pour limiter les moments de crises des personnes qui vivent avec un trouble de la personnalité borderline. Soulager précocement et rapidement la souffrance faciliterait leur insertion dans un projet de soin et de vie plus stable.

Un médicament, appelé « Kétamine », a montré son efficacité à faible dose pour diminuer en quelques jours des idées suicidaires actives. Ce médicament est utilisé dans un protocole validé au CHU de Toulouse pour sortir une personne d'un état de crise suicidaire. Il semble également prometteur pour agir sur les dimensions d'impulsivité et de réactivité émotionnelle extrême. La

Kétamine serait donc intéressante pour soulager l'intensité des symptômes chez une personne avec un trouble de la personnalité borderline.

En quoi la recherche consiste-t-elle ?

Cette recherche vous est proposée car vous présentez un diagnostic de trouble de la personnalité borderline avec des symptômes actuellement sévères qui nécessitent des soins réactifs.

Notre étude vise à évaluer l'efficacité de la Kétamine dans la diminution de ces symptômes sévères du trouble de la personnalité borderline.

Deux perfusions intraveineuses de Kétamine seront réalisées à 24h d'intervalle, au cours d'une hospitalisation programmée dans le service de psychiatrie et psychologie médicale du Pr YRONDI.

L'évolution des symptômes sera évaluée par un questionnaire spécifique que vous complèterez 9 jours après la dernière perfusion de Kétamine.

Afin d'évaluer la persistance de l'effet de la Kétamine dans le temps, vous complèterez à nouveau ce même questionnaire à un mois puis à trois mois de la dernière perfusion.

Dans un même temps, nous évaluerons avec d'autres questionnaires l'évolution des symptômes de dépression éventuels et des idées suicidaires.

L'hospitalisation organisée pour les perfusions de Kétamine pourra durer plusieurs jours. Cette hospitalisation pourra être prolongée selon votre état de santé et l'évaluation du psychiatre. Si vous n'êtes plus hospitalisé, les questionnaires pourront être remplis lors de consultations de suivi ultérieures.

Trente-huit personnes souffrant de trouble de la personnalité borderline seront recrutées pour cette étude.

Quel est le traitement étudié ?

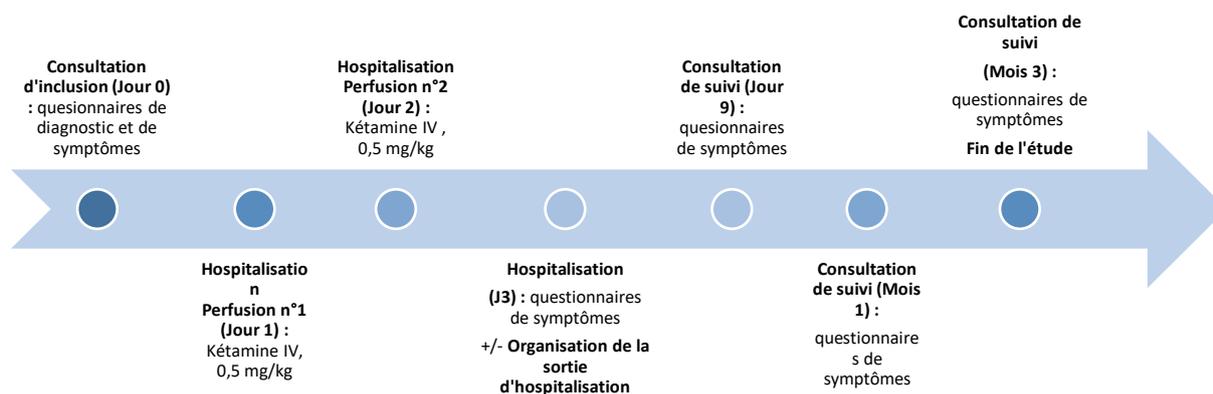
La Kétamine est historiquement utilisée comme anesthésiant avant une chirurgie. Par ailleurs, l'utilisation de faibles doses de Kétamine a montré une efficacité majeure dans le traitement de la dépression sévère et de la crise suicidaire. C'est dans ce cadre que la Kétamine est actuellement et couramment employée dans le service de psychiatrie et psychologie médicale du CHU de Toulouse.

Pour notre étude, nous utiliserons le protocole existant de perfusion de Kétamine, validé pour sa sécurité d'emploi dans le service de psychiatrie et psychologie médicale. Une hospitalisation sera programmée afin de permettre deux perfusions intraveineuses de Kétamine à faible dose, à 24h d'intervalle l'une de l'autre. Chaque perfusion dure quarante minutes durant et après lesquelles vous serez médicalement surveillé. Une sortie d'hospitalisation pourra être programmée au décours de ce traitement, et un suivi ambulatoire rapproché reprendra.

En parallèle, les soins habituels pour la prise en charge du trouble de la personnalité borderline décompensé seront assurés. Ainsi l'hospitalisation permettra de travailler la gestion du risque suicidaire et des accès d'angoisse et reprendra la psychoéducation sur le trouble.

Comment la recherche se déroule-t-elle ?

Le déroulement de la recherche est planifié comme indiqué par la frise ci-dessous :



L'investigateur vous recevra lors d'un entretien d'inclusion afin de vous présenter l'étude (objectif, contraintes, risques prévisibles et bénéfices attendus de la recherche) et évaluera si vous pouvez y participer. Cette notice d'information vous est fournie et vous aurez un délai de réflexion suffisant avant de donner ou non votre accord écrit.

Si vous exprimez votre accord pour participer, une évaluation psychiatrique s'appuyant sur différents questionnaires permettra de confirmer le diagnostic de trouble de la personnalité borderline, de recueillir vos antécédents de santé physiques, psychiatriques et familiaux, et de mesurer l'intensité des symptômes que vous présentez (borderline, dépressifs, suicidaires).

Il vous sera tout d'abord demandé de signer le formulaire de consentement joint à ce document avant la mise en œuvre de tout acte lié à l'étude.

Visite d'inclusion J0 :

Une entrée en hospitalisation est programmée à court terme dans le service de psychiatrie et psychologie médicale du Pr YRONDI.

Lors de cette visite d'inclusion un examen clinique complet est réalisé ainsi qu'un ECG (électro-cardiogramme). On vous demandera également de faire un test de grossesse urinaire si vous êtes une femme en âge de procréer.

Visites de perfusion J1 et J2 :

Le lendemain de votre entrée, la première perfusion intraveineuse de Kétamine faible dose est réalisée, en suivant le protocole d'administration et de surveillance recommandé par les praticiens du CHU. Votre tension artérielle sera particulièrement surveillée pendant et après la perfusion. Vous complèterez également différents questionnaires pour suivre l'évolution de l'intensité de vos symptômes.

La seconde et dernière perfusion de Kétamine est réalisé 24h après la première.

Visite de suivi à J3 :

Le lendemain de la deuxième perfusion de Kétamine, vous complèterez différents questionnaires pour le suivi de l'évolution de l'intensité de vos symptômes.

Suivant l'évolution de votre état de santé, la sortie d'hospitalisation est ensuite programmée et vous reprendrez votre suivi psychiatrique ambulatoire.

Visites de suivi à J9, J28 et M3 :

L'évolution de l'intensité de vos symptômes sera évaluée lors des consultations de suivi à 9 jours, un mois et trois mois de la dernière perfusion de Kétamine. Ces consultations auront lieu à l'hôpital avec un médecin investigateur, et dureront environ 30 minutes. Nous

recueillerons également vos hospitalisations ou passages aux urgences pour motif psychiatrique à chaque période. La visite à 3 mois constituera la dernière visite de l'étude.

Si vous décidez de participer à cette étude nous avons besoin de votre adhésion et du respect du calendrier de la recherche. Il est important que vous en discutiez avec l'investigateur(ou le médecin qui le représente) avant de décider de votre participation.

Quelles sont les éventuelles alternatives médicales ?

Si vous ne souhaitez pas participer à cette étude, vous recevrez les soins dits usuels, recommandés pour la prise en charge d'un trouble de la personnalité borderline sévère.

Ces soins comprennent :

- une hospitalisation de crise ou un suivi ambulatoire intensif pour assurer votre sécurité face à un état de crise suicidaire
- l'ajustement des traitements anxiolytiques
- la gestion des idées suicidaires et des angoisses
- la psychoéducation sur le trouble de la personnalité borderline.

Ces soins usuels sont efficaces mais souvent impactés par l'intensité des symptômes. L'instabilité majeure liée au fonctionnement borderline complique la bonne utilisation des outils thérapeutiques par la personne qui souffre. Cette instabilité intérieure conduit alors fréquemment à des hospitalisations écourtées ou au contraire prolongées, aboutissant à une stabilité clinique précaire.

Quels sont les bénéfices attendus et risques liés à la recherche ?

Nous recherchons à travers l'utilisation de la Kétamine un soulagement rapide et efficace des symptômes aigus du trouble de la personnalité borderline. Nous attendons ainsi un apaisement de la souffrance morale importante, de la variation extrême des émotions, du sentiment de vide et des conduites impulsives.

La personne, rapidement tranquilisée, pourrait alors reprendre précocement le contrôle de sa vie de tous les jours, de son travail, de ses relations, de ses projets. Elle pourrait également investir plus efficacement un suivi psychothérapeutique spécifique. Elle nécessiterait moins de médicaments sédatifs dans son quotidien pour apaiser ses variations émotionnelles.

Les risques liés à ce protocole de recherche sont essentiellement liés à l'administration de Kétamine. D'après notre expérience d'utilisation de la kétamine au CHU Toulouse depuis plusieurs années, le médicament Kétamine est généralement bien toléré. Comme tous les médicaments, la kétamine peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Les effets indésirables décrits ci-dessous sont surtout reportés lors de l'utilisation d'une dose plus importante comme anesthésique.

Des symptômes dissociatifs (sentiment d'être déconnecté de l'environnement, sensation de sortir de son corps, rêverie ou hallucinations ponctuelles) sont décrits lors de la perfusion et s'arrêtent à la fin de celle-ci. Le risque d'augmentation de la tension artérielle est surveillé tout au long de la perfusion et dans les heures qui suivent. Une poussée hypertensive induirait un arrêt de la perfusion et l'administration d'un traitement antihypertenseur. Les autres risques/effets indésirables prévisibles sont : hallucinations, désorientation, anxiété, dysphorie, nystagmus, hypotension, nausées, vomissements, hypersalivation, augmentation de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle, cauchemars, une dépression respiratoire le plus souvent légère à modérée, affections du système immunitaire (réaction d'hypersensibilité, choc).

Ces effets sont majoritairement transitoires et d'intensité faible à moyenne. Ils sont d'autant moins sévères et fréquents que la dose est faible. La Kétamine ne présente pas d'effet secondaire à long terme connu.

Une surveillance spécifique sera mise en place avant, pendant et après l'injection de Kétamine. Un soignant restera dans votre chambre pour vous surveiller durant toute l'injection : il mesurera les paramètres vitaux et surveillera les éventuels effets indésirables qui pourraient se produire et seraient dus à la kétamine. Ses effets secondaires seront traités et gérés très rapidement en fonction des recommandations des praticiens du CHU.

Pour informations, les femmes enceintes ou souhaitant le devenir pendant la durée de l'étude ne seront pas incluses dans ce protocole (test urinaire de grossesse à l'inclusion), vous devrez impérativement informer le médecin investigateur en cas de grossesse en cours d'étude. Vous ne serez pas autorisés à participer simultanément à une autre recherche.

Est-ce que je pourrai être remboursés des frais liés à cette recherche ?

Tous les frais liés à la recherche seront pris en charge par le promoteur de l'étude. La participation à cette étude n'est pas rémunérée.

Que se passera-t-il en cas d'arrêt prématuré de la recherche et après la recherche ?

Chaque participant à la recherche peut à tout moment, s'il le souhaite, cesser de participer à l'étude. La participation à l'étude, et la fin de cette participation n'entraînent aucune responsabilité ou engagement spécifique de la part des patients. Un patient est libre de justifier ou non sa décision.

L'arrêt de votre participation à la recherche avant son terme, n'entraînera aucune modification de votre prise en charge. Une prise en charge adaptée à votre état de santé se poursuivra, incluant le temps d'hospitalisation de crise et le temps du suivi ambulatoire.

Une visite sera prévue dans les 14 jours suivant la fin de votre participation à l'étude, pour recueillir des données essentielles à l'étude (événements indésirables et traitement actuel).

Combien de temps seront conservées les données de cette recherche ?

Les données strictement nécessaires au traitement et à la finalité de la recherche seront recueillies et conservées au maximum 2 ans après la dernière publication ou jusqu'à la signature du rapport final puis archivées pendant 25 ans.

Dispositions législatives et réglementaires

Conformément à l'article L. 1121-4 du Code de la santé publique, cette recherche a obtenu l'autorisation de l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) en date du [xxx] et un avis favorable du Comité de Protection des Personnes de [nom du CPP] en date du [xxx].

Pour couvrir sa responsabilité et celle de toute personne intervenant dans la réalisation de la recherche, en vertu de l'article L. 1121-10 du CSP, le CHU de Toulouse a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de Lloyd's Insurance Company SA, n° de contrat HSLCET24004.

Le cas échéant, une convention a été établie entre l'établissement de santé et le promoteur, lequel prend en charge les frais supplémentaires et contreparties financières engendrées par la recherche.

PARTIE 2 : INFORMATIONS SUR LES DROITS DU PARTICIPANT ET SUR LA GESTION DES DONNEES RECUEILLIES

Que signifie le principe d'un consentement libre et éclairé à la participation à une recherche impliquant la personne humaine ?

Votre participation à une recherche impliquant la personne humaine est libre et volontaire : vous êtes libre d'accepter ou de refuser de participer à cette étude recherche et vous pouvez interrompre à tout moment votre participation sans avoir à donner de raison et sans encourir aucune responsabilité ni préjudice de ce fait. Il vous suffit de le signaler à l'investigateur.

Votre décision de participer ou de ne pas participer n'aura aucune conséquence sur votre prise en charge médicale et la qualité de vos soins ou sur votre relation avec l'investigateur.

Pour participer à une recherche, vous devez donner préalablement votre consentement libre et éclairé. « Eclairé » signifie que vous aurez bénéficié d'une information claire et compréhensible sur les enjeux et le déroulement de la recherche et sur vos droits en tant que participant.

Vous serez informé(e) par l'investigateur qui vous suit de toute nouvelle information concernant la recherche qui pourrait modifier votre décision d'y participer.

Vous avez le droit d'obtenir communication, au cours ou à l'issue de la recherche, des informations concernant votre santé, détenues par l'investigateur ou, le cas échéant, le médecin ou la personne qualifiée qui le représente.

Si vous le souhaitez, vous pourrez être informé(e) des résultats globaux de cette recherche conformément aux dispositions de l'article L. 1122-1 du code de la santé publique, une fois que celle-ci sera achevée, en contactant directement l'investigateur de l'étude.

Durant la recherche, en cas de nécessité pour la continuité de vos soins l'investigateur vous demandera de consentir au partage des informations strictement nécessaires avec votre médecin traitant.

Comment vos données personnelles* seront-elles traitées dans le cadre de la recherche?

Si vous acceptez de participer à la recherche, vos données personnelles, y compris vos données de santé, feront l'objet d'un traitement* par le promoteur, en qualité de responsable du traitement de ces données.

Les données suivantes seront recueillies : Initiales, Date de naissance (mois et année), Sexe, Age, Situation familiale, antécédents et pathologies associées, Examen clinique : examen neurologique et cardio-vasculaire (signes d'insuffisance cardiaque), Poids, Taille, Mesure Tension artérielle, fréquence cardiaque, SpO2, contraception utilisée, Dosage des β HCG urinaire, ECG, Echelle MINI-borderline, MINI-troubles psychotiques, MINI-troubles de l'humeur, Echelle BSL-23 , MADRS, échelle C-SSRS, consommation de substances, Recueil déclaratif des hospitalisations ou passages aux urgences pour motif psychiatrique, Recueil des traitements concomitants , recueil des évènements indésirables.

Quelle est la base juridique et la finalité du traitement de vos données personnelles ?

Le traitement de vos données personnelles est nécessaire à la réalisation de la recherche et fondé sur la mission d'intérêt public dont est investi le promoteur.

Ce traitement est autorisé car il est nécessaire à des fins de recherche scientifique. Le responsable de traitement doit mettre en œuvre des mesures appropriées permettant de

garantir vos droits et libertés, notamment le seul recueil de données strictement nécessaires à la recherche.

Comment la confidentialité de vos données sera-t-elle assurée ?

Vos données personnelles seront traitées de manière confidentielle, conformément à la loi du 6 janvier 1978 modifiée dite « Loi Informatique et Libertés », et conformément au Règlement Général sur la Protection des Données (RGPD*).

Vos données seront codées*, c'est-à-dire que vous serez identifié par un numéro de code pour les besoins de la recherche, sans mention de vos noms et prénoms. Seul l'investigateur conservera la liste de correspondance entre le code et votre nom.

Qui aura accès à vos données dans le cadre de la recherche ?

Les informations concernant votre identité (nom, prénom) ne seront connues que par l'équipe médicale vous prenant en charge ainsi que par les personnes réalisant le contrôle de la qualité de la recherche mandatées par le promoteur, par les autorités sanitaires ou de contrôle, par le délégué à la protection des données du promoteur si vous le contactez dpo@chu-toulouse.fr, en cas de litige, par le personnel habilité de l'organisme d'assurance du promoteur.

Ces personnes sont soumises au secret professionnel.

Vos données codées seront accessibles aux personnes suivantes:

- Le promoteur et les personnes agissant pour son compte,
- Les experts indépendants chargés de ré-analyser les données pour vérifier les résultats de la recherche, en vue de leur publication, dans des conditions strictes de sécurité.

Ces personnes, soumises au secret professionnel, auront accès à vos données codées dans le cadre de leur fonction et en conformité avec la réglementation.

Quels sont vos droits relatifs à vos données personnelles ?

Vous avez le droit d'accéder à vos données, par l'intermédiaire de l'investigateur, et demander à ce qu'elles soient rectifiées ou complétées.

Vous pouvez également demander la limitation du traitement de vos données (c'est-à-dire demander au promoteur de geler temporairement l'utilisation de vos données).

Même si vous acceptez de participer à la recherche, vous pourrez à tout moment vous opposer au traitement de vos données aux fins de réalisation de la recherche. Dans ce cas, aucune information supplémentaire vous concernant ne sera collectée.

Vous pouvez également exercer votre droit à l'effacement sur les données déjà recueillies mais celles-ci pourront ne pas être effacées si cela rendait impossible ou compromettrait gravement la réalisation de l'objectif principal de la recherche (évaluer la Kétamine dans le traitement du trouble de la personnalité borderline sévère). Dans cette hypothèse, l'impact de l'effacement sur l'étude doit être justifié en amont par le promoteur en interne dans sa documentation.

De plus, certaines données visant à assurer la qualité et la sécurité de la recherche (par exemple : les effets indésirables des produits testés) doivent obligatoirement être collectées

par le promoteur. Vous ne pourrez pas exercer votre droit d'opposition ou d'effacement concernant ces données.

Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire d'un médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L. 1111-7 du Code de la Santé Publique.

Comment exercer vos droits ?

Vous pouvez exercer vos droits à tout moment et sans avoir à vous justifier.

Le promoteur n'ayant pas accès à votre identité, il est recommandé de vous adresser, dans un premier temps, à l'investigateur, aux coordonnées disponibles dans la présente note. Vous pouvez en outre, si vous le souhaitez, exercer vos droits auprès du délégué à la protection des données du promoteur dpo@chu-toulouse.fr qui gèrera cette demande en coordination avec le médecin et les professionnels impliqués dans l'étude. Dans ce cas, votre identité (prénom, nom) sera rendue accessible au délégué à la protection des données du promoteur.

Dans l'hypothèse où vous ne parvenez pas à exercer vos droits, vous disposez également du droit de déposer une réclamation concernant le traitement de vos données personnelles auprès de la Commission nationale de l'informatique et des libertés (CNIL), qui est l'autorité de contrôle compétente en France en matière de protection des données.

Vos données codées pourront-elles être réutilisées ?

Vous pouvez accepter ou refuser le principe de l'utilisation de vos données codées lors de recherches ultérieures, conduites exclusivement à des fins scientifiques dans le domaine de la psychiatrie.

Si vous en acceptez le principe, vous serez recontacté(e) pour être informé(e) des caractéristiques du / des nouveaux traitement(s) conformément à l'article 14 du RGPD, et si vous ne vous y opposez pas vos données codées pourront être réutilisées et transmises pour ces autres projets de recherche dans le domaine de la santé.

Cette/ces recherche(s) ultérieure(s) devra(ont) soit être conforme(s) à un référentiel établi par la CNIL si elle(s) entre(nt) dans le cadre d'une procédure simplifiée du fait de ses/leurs caractéristiques, soit faire l'objet d'une autorisation de la CNIL.

Grâce à cette information, vous pourrez choisir d'exercer vos droits d'accès, de rectification, de limitation, d'opposition ou d'effacement de vos données. L'affichage des projets sur la page du site internet vaut information pour cette réutilisation de données et dès lors, il n'est pas prévu de vous adresser une lettre individuelle d'information complémentaire pour chaque projet de recherche.

Les modalités d'opposition pour chaque projet de recherche seront indiquées sur ce site Internet.

Toute l'équipe vous remercie et se tient à votre disposition pour répondre à vos questions.

Vos contacts

Promoteur de la recherche et responsable du traitement	<i>CHU de Toulouse</i> <i>Hôtel Dieu – 2, rue Viguerie – TSA 80035</i> <i>31059 Toulouse cedex 9</i> www.chu-toulouse.fr
Investigateur principal de la recherche	Dr. Gaël Galliot CHU Toulouse Purpan, Chef de clinique en psychiatrie dans le service de psychiatrie et psychologie médicale 05 34 55 76 51
Délégué à la protection des données	dpo@chu-toulouse.fr
CNIL- Commission nationale de l'Informatique et des libertés	<i>CNIL - 3 Place de Fontenoy - TSA 80715 -</i> <i>75334 PARIS CEDEX 07</i> www.cnil.fr

PARTIE 3 : GLOSSAIRE

Recherche Impliquant la personne humaine	Les recherches organisées et pratiquées sur l'être humain en vue du développement des connaissances biologiques ou médicales sont désignées par le terme « recherche impliquant la personne humaine » (article L. 1121-1 du Code de la santé publique)
Promoteur	Personne physique ou morale responsable de la recherche, qui en assure la gestion et qui vérifie que son financement est prévu.
Investigateur	Personne physique chargée de surveiller et de diriger la recherche sur un lieu de recherche.
RGPD	Règlement Général sur la Protection des Données. Règlement (UE) 2016/679 du Parlement européen et du Conseil du 27 avril 2016 relatif à la protection des personnes physiques à l'égard du traitement des données à caractère personnel et à la libre circulation de ces données
Résultats globaux	Résultats de la recherche résultant de l'analyse de toutes les données de celle-ci.
Données personnelles	Donnée se rapportant à une personne physique identifiée ou identifiable. Les données de santé sont des données à caractère personnel particulières car sensibles.
Données codées Ou pseudonymisées	Le codage ou la pseudonymisation consiste à remplacer les données directement identifiantes (nom, prénom, etc.) d'un jeu de données par des données indirectement identifiantes (alias, numéro, etc.).
Traitement des données	Un traitement de données personnelles est une opération, ou ensemble d'opérations, portant sur des données personnelles, quel que soit le procédé utilisé (collecte, enregistrement, organisation, conservation, adaptation, modification, extraction, consultation, utilisation, communication par transmission ou diffusion ou toute autre forme de mise à disposition, rapprochement).

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT ETUDE BORDERKET

« La perfusion de kétamine pour l'amélioration symptomatologique du trouble de la personnalité borderline sévère : une étude pilote » ***BorderKET***

Je soussigné(e) [Nom, Prénom]...consens librement à participer à cette recherche telle que décrite dans la lettre d'information et je confirme les points suivants :

- J'ai eu le temps de lire ces informations, de réfléchir à l'étude et j'ai obtenu des réponses appropriées à mes questions.
- J'ai bien été informé de la nature des objectifs de la recherche, des risques potentiels et des contraintes liées à cette recherche.
- Je certifie être affilié(e) à un régime de sécurité sociale ou bénéficiaire d'un tel régime, sauf dérogation exceptionnelle.
- J'ai le droit de refuser de participer à la recherche ou de retirer mon consentement à tout moment sans conséquence sur ma prise en charge médicale et sans encourir aucune responsabilité ni préjudice de ce fait.
- J'ai bien compris la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision et j'informerai l'investigateur qui me suit dans la recherche. Cela ne remettra pas en cause la qualité des soins ultérieurs.
- J'ai bien compris que l'investigateur peut interrompre à tout moment ma participation à la recherche s'il le juge nécessaire.
- J'ai bien noté que je dispose d'un droit d'accès, de rectification, de limitation et, le cas échéant, d'opposition et d'effacement, concernant le traitement de mes données personnelles. Ces droits s'exercent en premier lieu auprès de l'investigateur qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

J'ai bien pris connaissance que cette recherche est autorisée par l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes [nom]. Le promoteur de la recherche a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société Lloyd's Insurance Company SA, n° de contrat HSLCET24004.

- Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous mes droits garantis par la loi.
- Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués à la fin de la recherche, si j'en fais la demande auprès de l'investigateur.
- En cas d'examen susceptible de déceler des anomalies, je consens à être tenu informé(e) des informations relatives à mon état de santé et des éventuelles anomalies qui pourraient être décelées à l'occasion de la recherche.
- Après le commencement de la recherche, je pourrais à tout moment demander des informations complémentaires au Dr Gaël GALLIOT
- Deux exemplaires originaux de ce formulaire de consentement ont été établis : un m'a été remis, le second gardé par l'investigateur. Ils seront conservés dans le dossier de l'étude au minimum 25 ans après la fin de la recherche.
- J'ai été informé(e) sur la façon dont mes données personnelles pourront être collectés, utilisés et partagés comme décrit dans ce document.

En cas de nécessité pour la continuité de vos soins j'accepte que mon médecin traitant soit informé de ma participation à cette recherche	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>
J'accepte que mes données personnelles codées soient utilisées pour d'autres recherches liées à la santé ou à la médecine, exclusivement à des fins scientifiques dans le domaine de la psychiatrie, sachant que je peux à tout moment retirer mon accord.	Oui <input type="checkbox"/> Non <input type="checkbox"/>

Signature du/de la participant(e)	Date de signature
Prénom et Nom du/de la participant(e) en majuscules	
[date de naissance pour éviter les homonymies]	

Signature de l'investigateur	Date de signature
Prénom et nom de l'investigateur	

Annexe C- protocole crise hypertensive



Protocole clinique	Page 2 sur 3
Crise hypertensive du sujet âgé	Version : 1 Date d'application : 04/04/2017 Indexation : QUA-PLI-026

CRISE AIGUE HYPERTENSIVE OU HYPERTENSION MALIGNNE

<i>Definition</i>	Elévation brutale de la pression sanguine artérielle : PAD \geq 13 cmHg + signes de mauvaise tolérance viscérale
<i>Clinique</i>	<ol style="list-style-type: none"> 1. Cœur : OAP, syndrome coronarien aigu, dissection aortique 2. Cerveau : AVC, encéphalopathie hypertensive (céphalées, nausées, vomissements en jets, confusion, coma) 3. Reins : néphropathie, insuffisance rénale aiguë 4. Yeux : rétinopathie hypertensive
<i>Bilan paraclinique retrouvant des signes de souffrance viscérale</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Fond d'œil qui s'il est normal élimine toute gravité en l'absence d'autre signe clinique. • TDM cérébral SPC si céphalées intenses, vomissements, troubles de la conscience, crise convulsive, signes de localisation neurologique • Radiographie thoracique pour rechercher d'une cardiomégalie, d'une surcharge, d'un élargissement médiastinal (dissection aortique) • ECG : recherche d'une HVG, de troubles de la repolarisation signe d'insuffisance coronarienne aiguë • bilan biologique : BES, CRP, NFS, LDH, haptoglobine, schizocytes, TP, TCA, bilan hépatique, cycle de troponine en cas de signe clinique ou électrique de souffrance myocardique (recherche d'anémie, d'une hémolyse, d'une insuffisance rénale) • Bandelette urinaire : protéinurie, hématurie, leucocyturie
1. Conduite à tenir	<ol style="list-style-type: none"> 2. Ne pas traiter les chiffres mais la souffrance viscérale en évitant toute chute brutale ou prononcée de la PAS. 3. Vérifier la PA aux 2 bras si possible au repos et au calme 4. Traitement : A réaliser sous surveillance scope en continu, PA toutes les 5mn +++ 5. L'objectif : Obtention d'une réduction de la PAM de 25% en 2 heures puis d'une réduction graduelle vers 160/100 en 2 à 6h. Les objectifs tensionnels seront à réviser en cas d'AVC ischémique ou hémorragique sur TDM cérébral ou de dissection aortique 6. Protocole Eupressyl® (URADIPIL) (25mg/5ml ou 50mg/10ml) : <ul style="list-style-type: none"> • 25mg IVL en 20s (renouvelable 1 fois) , • relai PSE : 250 mg/50ml débit initial 1 ml/h (possibilité de l'augmenter jusqu'à 3 ml/h) 7. Si les objectifs ne sont pas atteints après 2 heures : allo déchocage 75831 8. Admission en réanimation : Toute poussée hypertensive associée à un choc, une détresse respiratoire, des troubles de la conscience

I - OBJET DU DOCUMENT :

Crise aigüe hypertensive

II - DOMAINE D'APPLICATION :

S'applique aux patients du pôle gériatrie

III - PERSONNES AUTORISEES (à compléter par le responsable médical signant le protocole) en fonction des références réglementaires.

Seule la version informatique fait foi

Annexe D- Tableau récapitulatif du suivi participant

	Visite de pré-inclusion J-7 à J0	Visite d'inclusion J0	Visite 1 J1 Perfusion 1 (P1)	Visite 2 J2 Perfusion 2 (P1 + 24h)	Visite J3	Visite 4 J9	Visite 5 J28 (+/-4j)	Visite de fin d'étude M3 (+/-7 j)
	Consultation	Hospitalisation			Consultation			
Consentement éclairé (R)	✓							
Examen clinique complet (S)		✓						
Examen clinique partiel (S)			✓	✓				
Paramètres vitaux (S)			✓	✓				
Dosage des β HCG urinaire (S) pour les participantes en âge de procréer		✓						
ECG (S)		✓						
trouble de la personnalité borderline établi selon les critères MINI du DSM5, MINI-troubles psychotiques, MINI-troubles de l'humeur (R)	✓							
Echelle BSL-23, MADRS (R)	✓		✓		✓	✓	✓	✓
Echelle Zanarini-BPD	✓		✓		✓	✓	✓	✓
Echelle C-SSRS (R)			✓		✓	✓	✓	✓
Perfusion de Kétamine (R)			✓	✓				
Recueil déclaratif des hospitalisations ou passages aux urgences pour motif psychiatrique (R)						✓	✓	✓
Recueil de la consommation de substances (alcool, tabac, drogue, ...)	✓							
Recueil des traitements concomitants	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓
Recherche et recueil des EvI et SS (R)		✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Examen clinique : examen neurologique et cardio-vasculaire (signes d'insuffisance cardiaque), Poids , Mesure TA

Examen clinique partiel (S) : Mesure TA Paramètres vitaux : FC, TA, SpO2

ECG : électro-cardiogramme

LA PERFUSION DE KETAMINE DANS LE TROUBLE DE PERSONALITE BORDERLINE SEVERE : PROTOCOLE D'UNE ETUDE PILOTE

RESUME EN FRANÇAIS :**Introduction :**

Le trouble de personnalité borderline est une pathologie lourde qui altère la qualité de vie socio-économique des patients et met en échec la prise en charge dont l'arsenal thérapeutique est limité. A ce jour aucun traitement pharmacologique n'a d'indication validée. Le TPB mettrait en jeu sur le plan neurobiologique des défauts de régulation de la voie glutamatergique ainsi que des anomalies de circuit des voies émotionnelle (hyperactivation limbique et déficit d'activation du cortex préfrontal) qui ont été associés à l'impulsivité et l'hyper-réactivité émotionnelle. Par son action excitatrice du CPF et inhibitrice de l'hyperactivité limbique, la kétamine, antagoniste NMDA présente un profil pharmacologique d'intérêt pour le TPB. Des données cliniques préliminaires sont en faveur d'un effet sur la symptomatologie TPB mais restent actuellement insuffisantes pour permettre de conduire une étude de grande ampleur.

Objectif :

L'objectif principal de cette étude pilote est d'évaluer à J9, chez des patients présentant un TPB sévère, l'évolution de l'intensité des symptômes du TPB (BSL) après l'administration en perfusion IV de deux doses de Kétamine (0,5mg/kg à H0 et H24) en association à la prise en charge de premier niveau recommandée.

Les objectifs secondaires sont d'évaluer après l'administration IV de deux doses de Kétamine : l'évolution de l'intensité des symptômes du trouble de personnalité borderline, à l'aide de l'échelle auto-évaluative BSL-23 et à l'aide d'une échelle hétéro-évaluative (Zanarini-BPD) à différents temps (baseline, J3, M1, M3), l'évolution des idées suicidaires et des symptômes dépressifs à différents temps (baseline, J3, J9, M1 et M3). Il sera évalué également le recours aux soins pour aggravation des symptômes du trouble de la personnalité borderline entre J9 et M3, et la sécurité d'emploi.

Matériel et méthode :

L'étude est monocentrique, prospective en ouvert, de phase II, à type de mesure d'effet avec un seul bras recevant deux perfusions de kétamine à la dose de 0,5 mg/kg IV qui sont espacées de 24h chez trente-huit patients. La prise en charge associée du TPB sera conforme aux recommandations générales telles qu'énoncées dans le Good Psychiatric Management (GPM).

Conclusion :

Les résultats d'une telle étude permettraient de soutenir un protocole plus robuste, contrôlé, randomisé et multicentrique, à échelle nationale de 'type PHRC-N' afin d'évaluer l'intérêt de la Kétamine dans la prise en charge du TPB.

TITRE EN ANGLAIS :

Ketamine infusion for symptomatological improvement of severe borderline personality disorder : protocol of a pilot study

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Psychiatrie

MOTS-CLÉS : Ketamine / borderline personality disorder / BDP

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse
Faculté de Santé de Toulouse
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeurs de thèse : Professeur Antoine YRONDI et Docteur Tanguy TAILLEFER DE LAPORTALIERE