

ANNEE 2019

N°

**Prévalence des troubles psychiatriques associés à la
neurofibromatose de type 1 : une revue systématique de la
littérature et méta-analyse**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

22 novembre 2019

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Gabrielle BELLORINI épouse SROUJI

Né(e) le 20/06/1991

A Saint Germain en Laye

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à la disposition de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur.

Ceci implique une obligation de citation et de référencement dans la rédaction de vos travaux.

D'autre part, toutes contrefaçons, plagiat, reproductions illicites encourt une poursuite pénale.

De juridiction constante, en s'appropriant tout ou partie d'une œuvre pour l'intégrer dans son propre document, l'étudiant se rend coupable d'un délit de contrefaçon (au sens de l'article L.335.1 et suivants du code de la propriété intellectuelle). Ce délit est dès lors constitutif d'une fraude pouvant donner lieu à des poursuites pénales conformément à la loi du 23 décembre 1901 dite de répression des fraudes dans les examens et concours publics.

ANNEE 2019

N°

**Prévalence des troubles psychiatriques associés à la
neurofibromatose de type 1 : une revue systématique de la
littérature et méta-analyse**

THESE

Présentée

à l'UFR des Sciences de Santé de Dijon

Circonscription Médecine

et soutenue publiquement le

22 novembre 2019

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par Gabrielle BELLORINI épouse SROUJI

Né(e) le 20/06/1991

A Saint Germain en Laye

Année Universitaire 2019-2020
au 1^{er} Novembre 2019

Doyen :
Assesseurs :

M. Marc MAYNADIÉ
M. Pablo ORTEGA-DEBALLON
Mme Laurence DUVILLARD

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

			Discipline
M.	Sylvain	AUDIA	Médecine interne
M.	Marc	BARDOU	Pharmacologie clinique
M.	Jean-Noël	BASTIE	Hématologie - transfusion
M.	Emmanuel	BAULOT	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Yannick	BEJOT	Neurologie
Mme	Christine	BINQUET	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
M.	Philippe	BONNIAUD	Pneumologie
M.	Alain	BONNIN	Parasitologie et mycologie
M.	Bernard	BONNOTTE	Immunologie
M.	Olivier	BOUCHOT	Chirurgie cardiovasculaire et thoracique
M.	Belaid	BOUHEMAD	Anesthésiologie - réanimation chirurgicale
M.	Alexis	BOZORG-GRAYELI	Oto-Rhino-Laryngologie
M.	Alain	BRON	Ophtalmologie
M.	Laurent	BRONDEL	Physiologie
Mme	Mary	CALLANAN	Hématologie type biologique
M.	Patrick	CALLIER	Génétique
Mme	Catherine	CHAMARD-NEUWIRTH	Bactériologie - virologie; hygiène hospitalière
M.	Pierre-Emmanuel	CHARLES	Réanimation
M.	Jean-Christophe	CHAUVET-GELINIER	Psychiatrie d'adultes, Addictologie
M.	Nicolas	CHEYNEL	Anatomie
M.	Alexandre	COCHET	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Luc	CORMIER	Urologie
M.	Yves	COTTIN	Cardiologie
M.	Charles	COUTANT	Gynécologie-obstétrique
M.	Gilles	CREHANGE	Oncologie-radiothérapie
Mme	Catherine	CREUZOT-GARCHER	Ophtalmologie
M.	Frédéric	DALLE	Parasitologie et mycologie
M.	Alexis	DE ROUGEMONT	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
M.	Hervé	DEVILLIERS	Médecine interne
M.	Serge	DOUVIER	Gynécologie-obstétrique
Mme	Laurence	DUVILLARD	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Olivier	FACY	Chirurgie générale
Mme	Laurence	FAIVRE-OLIVIER	Génétique médicale
Mme	Patricia	FAUQUE	Biologie et Médecine du Développement
Mme	Irène	FRANCOIS-PURSELL	Médecine légale et droit de la santé
M.	François	GHIRINGHELLI	Cancérologie
M.	Pierre Grégoire	GUINOT	Anesthésiologie – réanimation chirurgicale
M.	Frédéric	HUET	Pédiatrie
M.	Pierre	JOUANNY	Gériatrie
M.	Sylvain	LADOIRE	Histologie
M.	Gabriel	LAURENT	Cardiologie
M.	Côme	LEPAGE	Hépatogastroentérologie
M.	Romarc	LOFFROY	Radiologie et imagerie médicale
M.	Luc	LORGIS	Cardiologie

M.	Jean-Francis	MAILLEFERT	Rhumatologie
M.	Cyriaque Patrick	MANCKOUNDIA	Gériatrie
M.	Sylvain	MANFREDI	Hépatogastroentérologie
M.	Laurent	MARTIN	Anatomie et cytologie pathologiques
M.	David	MASSON	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Marc	MAYNADIÉ	Hématologie – transfusion
M.	Marco	MIDULLA	Radiologie et imagerie médicale
M.	Thibault	MOREAU	Neurologie
M.	Klaus Luc	MOURIER	Neurochirurgie
Mme	Christiane	MOUSSON	Néphrologie
M.	Paul	ORNETTI	Rhumatologie
M.	Pablo	ORTEGA-DEBALLON	Chirurgie Générale
M.	Pierre Benoit	PAGES	Chirurgie thoracique et vasculaire
M.	Jean-Michel	PETIT	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Christophe	PHILIPPE	Génétique
M.	Lionel	PIROTH	Maladies infectieuses
Mme	Catherine	QUANTIN	Biostatistiques, informatique médicale
M.	Jean-Pierre	QUENOT	Réanimation
M.	Patrick	RAY	Médecine d'urgence
M.	Patrick	RAT	Chirurgie générale
M.	Jean-Michel	REBIBOU	Néphrologie
M.	Frédéric	RICOLFI	Radiologie et imagerie médicale
M.	Paul	SAGOT	Gynécologie-obstétrique
M.	Maxime	SAMSON	Médecine interne
M.	Emmanuel	SAPIN	Chirurgie Infantile
M.	Emmanuel	SIMON	Gynécologie-obstétrique
M.	Éric	STEINMETZ	Chirurgie vasculaire
Mme	Christel	THAUVIN	Génétique
M.	Benoit	TROJAK	Psychiatrie d'adultes ; addictologie
M.	Pierre	VABRES	Dermato-vénéréologie
M.	Bruno	VERGÈS	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
M.	Narcisse	ZWETYENGA	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie

PROFESSEURS EN SURNOMBRE

M.	Alain	BERNARD (surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M.	Bernard	BONIN (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Psychiatrie d'adultes
M.	Jean-Marie	CASILLAS-GIL (Surnombre jusqu'au 31/08/2020)	Médecine physique et réadaptation
M.	Pascal	CHAVANET (Surnombre jusqu'au 31/08/2021)	Maladies infectieuses

Discipline Universitaire

M.	Jean-Louis	ALBERINI	Biophysiques et médecine nucléaire
Mme	Lucie	AMOUREUX BOYER	Bactériologie
Mme	Shaliha	BECHOUA	Biologie et médecine du développement
M.	Mathieu	BLOT	Maladies infectieuses
M.	Benjamin	BOUILLET	Endocrinologie
Mme	Marie-Claude	BRINDISI	Nutrition
Mme	Marie-Lorraine	CHRETIEN	Hématologie
Mme	Vanessa	COTTET	Nutrition
M.	Damien	DENIMAL	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Ségolène	GAMBERT-NICOT	Biochimie et biologie moléculaire
Mme	Marjolaine	GEORGES	Pneumologie
Mme	Françoise	GOIRAND	Pharmacologie fondamentale
M.	Charles	GUENANCIA	Physiologie
Mme	Agnès	JACQUIN	Physiologie
M.	Alain	LALANDE	Biophysique et médecine nucléaire
M.	Louis	LEGRAND	Biostatistiques, informatique médicale
Mme	Stéphanie	LEMAIRE-EWING	Biochimie et biologie moléculaire
M.	Pierre	MARTZ	Chirurgie orthopédique et traumatologie
M.	Alain	PUTOT	Gériatrie
M.	Paul-Mickaël	WALKER	Biophysique et médecine nucléaire

PROFESSEURS EMERITES

M.	Laurent	BEDENNE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Jean-François	BESANCENOT	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	François	BRUNOTTE	(01/09/2017 au 31/08/2020)
M.	Philippe	CAMUS	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Jean	CUISENIER	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Jean-Pierre	DIDIER	(01/11/2018 au 31/10/2021)
Mme	Monique	DUMAS-MARION	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Claude	GIRARD	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Maurice	GIROUD	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Patrick	HILLON	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	François	MARTIN	(01/09/2018 au 31/08/2021)
M.	Henri-Jacques	SMOLIK	(01/09/2019 au 31/08/2022)
M.	Pierre	TROUILLOUD	(01/09/2017 au 31/08/2020)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

M.	Jean-Noël	BEIS	Médecine Générale
----	-----------	-------------	-------------------

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

Mme	Katia	MAZALOVIC	Médecine Générale
-----	-------	------------------	-------------------

PROFESSEURS ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Didier	CANNET	Médecine Générale
M.	François	MORLON	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE

M.	Clément	CHARRA	Médecine Générale
Mme	Anne	COMBERNOUX -WALDNER	Médecine Générale
M.	Benoît	DAUTRICHE	Médecine Générale
M.	Alexandre	DELESVAUX	Médecine Générale
M.	Rémi	DURAND	Médecine Générale
M.	Arnaud	GOUGET	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

Mme	Lucie	BERNARD	Anglais
M.	Didier	CARNET	Anglais
Mme	Catherine	LEJEUNE	Pôle Epidémiologie
M.	Gaëtan	JEGO	Biologie Cellulaire

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Mme	Marianne	ZELLER	Physiologie
-----	----------	---------------	-------------

PROFESSEURS AGREGES de L'ENSEIGNEMENT SECONDAIRE

Mme	Marceline	EVARD	Anglais
Mme	Lucie	MAILLARD	Anglais

PROFESSEURS CERTIFIES

Mme	Anaïs	CARNET	Anglais
M.	Philippe	DE LA GRANGE	Anglais
Mme	Virginie	ROUXEL	Anglais (Pharmacie)

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Mathieu	BOULIN	Pharmacie clinique
M.	François	GIRODON	Sciences biologiques, fondamentales et cliniques
Mme	Evelyne	KOHLI	Immunologie

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES PRATICIENS HOSPITALIERS DES DISCIPLINES PHARMACEUTIQUES

M.	Philippe	FAGNONI	Pharmacie clinique
M.	Frédéric	LIRUSSI	Toxicologie
M.	Marc	SAUTOUR	Botanique et cryptogamie
M.	Antonin	SCHMITT	Pharmacologie

L'UFR des Sciences de Santé de Dijon, Circonscription Médecine, déclare que les opinions émises dans les thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle n'entend ne leur donner ni approbation, ni improbation.

COMPOSITION DU JURY

Président :

Pr Trojak Benoit
Service d'Addictologie, CHU Dijon

Membres :

Pr Thauvin Christel
Service de Génétique, CHU Dijon

Pr Chauvet-Gelinier Jean-Christophe
Service de Psychiatrie Adulte, CHU Dijon

Dr Pinoit Jean-Michel
Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHU
Dijon

Dr Simao de Souza Clément
Service de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, CHU
Dijon

SERMENT D'HIPPOCRATE

"Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera.

Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque."

Remerciements

A notre Maître et Président du jury de thèse :

Monsieur le Professeur Benoit TROJAK

Nous vous remercions pour l'investissement que vous mettez à faire de nous les médecins et chercheurs de demain. Vous nous enseignez la précision diagnostique et nous poussez à nous poser toujours plus de questions pour innover, moderniser et continuer à faire évoluer la psychiatrie.

A notre Maître et Directeur de thèse :

Monsieur le Docteur Clément SIMAO DE SOUZA

Mon Maître et aussi mon ami. Aucun mot ne sera suffisant pour te remercier de ton aide, ta gentillesse et ta disponibilité dans ce travail de thèse mais aussi au quotidien. Tu es d'une intelligence rare et ta finesse clinique est sans égale. Tu es et resteras toujours un modèle pour moi.

J'espère avoir fait un travail à la hauteur de tes attentes.

A notre Maître et membre du jury :

Madame le Professeur Christel THAUVIN

Nous vous remercions d'avoir accepté de participer à cette thèse sans même nous avoir rencontré. Votre expertise de généticienne nous sera précieuse et pourra nous aider à dépasser les frontières de notre spécialité.

A notre Maître et membre du jury :

Monsieur le Professeur Jean-Christophe CHAUVET-GELINIER

Nous vous remercions d'avoir accepté de faire partie de notre jury. Merci pour votre bienveillance et vos bons conseils.

A notre Maître et membre du jury :

Monsieur le Docteur Jean-Michel PINOIT

Nous vous remercions de nous avoir initiés à cette belle spécialité qu'est la psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent. Nous avons beaucoup appris lors de nos stages d'interne dans votre service et avons hâte d'y commencer cette nouvelle aventure qu'est l'assistanat.

A Monsieur le Professeur Philippe d'ATHIS

Merci pour votre disponibilité, votre efficacité, et vos bons conseils, votre aide nous a été précieuse dans ce travail.

A Alexandre, mon mari, mon amour. Merci pour ton soutien inconditionnel et ton aide, dans ce travail mais aussi depuis le début de ces longues études. Nous avons grandi et évolué ensemble ces dix dernières années, tu rends ma vie plus belle. Et beaucoup plus drôle aussi ! Merci de m'avoir donné Albane, la plus merveilleuse des petites filles, qui est la preuve vivante que nous étions faits l'un pour l'autre.

A Albane, mon amour de bébé, qui illumine un peu plus ma vie tous les jours.

A mes parents, mes premiers supporters, qui m'ont permis d'en arriver là. Merci de m'avoir poussée à continuer et d'avoir toujours été présents dans les bons et les mauvais moments. Paris, Dijon, Nancy ou Nice, peu importe après tout, tant que l'on prend toujours autant de plaisir à se retrouver.

A Paul et Valérie, merci de m'avoir écoutée dans les moments de doutes. Votre générosité, votre sincérité et votre spontanéité sont un modèle que j'essayerai de suivre. Paul, merci d'être un si bon parrain pour Albane.

A Clément et Iris, merci de me ramener à la nature et aux choses essentielles. Nous avons hâte de poursuivre les réunions de famille dans votre maison Bellifontaine, entourés de Lionlion et des poules !

A Mamie, à qui j'aurais aimé pouvoir dire que j'allais enfin devenir docteur.

A Irène, cette force de la nature qui continue de nous rassembler, et qui est un modèle d'énergie et de volonté.

A Michel, mon parrain, et Isabelle, merci d'être présents et de me gâter depuis mon enfance, les réunions en famille à Dédeling sont toujours des moments précieux que j'aimerais pouvoir répéter plus souvent.

A Marylène, ma marraine, merci pour ces belles journées passées à Hampont, à avoir toujours plus d'imagination pour inventer de nouvelles activités. Nous avons partagé de belles choses, de la liberté, de l'art, du piano, merci pour tes jolis mots et surtout merci d'être toujours là.

A Thérèse et Jacques, pour tous ces séjours à Pornichet lors desquels nous passons de si bons moments.

A Odile et Philippe, pour votre gentillesse et votre accueil toujours chaleureux à Nancy.

A Régine, pour ton humour poignant, tes couleurs et tes paillettes.

A Françoise et François, pour votre courage admirable quoi qu'il arrive et votre générosité.

A Lydie et Philippe, pour votre douceur et votre gentillesse.

A Jacquot, pour ta liberté et ta petite touche de folie.

A Léopold, merci pour ces années pas toujours faciles que nous avons traversées ensemble, et pour les beaucoup plus belles que nous avons commencées à vivre et qui sont encore à venir. Mon cousin, un moment mon voisin, et aussi mon ami, tu auras toujours une place particulière dans mon cœur.

A toutes mes cousines, tous mes cousins et leurs enfants, c'est une chance d'être si bien entourée. Nos réunions à Dédeling ou à Pornichet continuent à resserrer les liens de cette grande famille qui est une force.

A Angela, Albert et Clara, merci de m'avoir intégrée à votre famille dans laquelle je me sens comme chez moi. Merci pour votre affection et votre générosité sans limite.

A Lucile. Mes nombreux voyages ne m'ont pas permis d'avoir d'amis d'enfance, je n'avais jamais gardé de contact plus de trois ans d'affilée. Aujourd'hui, 7 ans après, je peux dire que c'est toi mon amie d'enfance. J'ai encore déménagé, mais tu es toujours là, à m'impressionner par ta liberté, ta force de caractère et à me faire toujours rire. Après avoir été un formidable témoin de mon mariage maintenant te voilà une formidable marraine pour Albane.

A Grégoire, Laurence, Bruno et Baptiste, merci pour votre gentillesse, votre générosité et votre accueil toujours si chaleureux. Nous avons passé des moments délicieux à Saint Max, et regrettons de ne pouvoir venir plus souvent.

A mes amis Dijonnais, Gwenaëlle, Clément (encore !), Sandra et Pierre-Alexandre (et Philo). Merci d'être là au quotidien et de m'avoir donné l'envie de rester à Dijon. J'espère passer encore de nombreuses années à vos côtés, dans nos maisons avec piscine !

A Anouchka et Pierre, mes amis Nancéens puis Dijonnais, puis Réunionnais puis Péruviens puis Dijonnais à nouveau et que sais-je encore ! Nous nous voyons malheureusement trop peu mais c'est toujours avec beaucoup de plaisir.

Aux potos, Gregoire, Thomas M., Marisa et Alexis, Maylis et Thomas, Elise et Sébastien (et Prune), Agathe, Polo, Suzanne et votre deuxième petite fille à venir, merci pour ces dix ans de nouvel an, de fourchette, de waterpolo et de franche rigolade. On se retrouve bientôt à Moirans !

A la PEC, Clementine, Lauana et Nicolas, Cinderella et Loïc, Camille, Louis et Charles, Huan et Quentin, Polmi, Sanction, Clochette, merci pour les JDR, les joutes du téméraire, les cochons de lait, les mariages, les weekends à Grenoble, Lyon, Nancy et Metz. Vous m'avez soutenue jusqu'à ce que je réussisse à le vaincre, ce dragon de la médecine !

A Camille, sans qui la P1 n'aurait pas été la même.

A Marie-Cécile, tu étais là au début de mon internat, pour mon premier semestre et voilà que tu entames avec moi cette nouvelle étape de ma carrière. Les deux années à venir s'annoncent belles, j'ai hâte de travailler à tes côtés et d'assister à l'agrandissement de ta jolie famille.

A Emilie Prioux, ma Mimie, mon minion, ma 1^e co-interne, ma première amie à Dijon aussi, à nos soirées chips et thriller, nos cours collées comme une paire de cerises et nos squigles. Tu as su garder ton franc parler et devenir une brillante psychiatre. Même si Mâcon me semble au bout du monde et que je ne me remettrai jamais vraiment de ton départ, j'espère qu'on saura trouver le temps de se revoir davantage.

A Emilie Phan, merci pour ton soutien, depuis le début, autant dans ma vie personnelle que professionnelle. Merci pour ta douceur, ta générosité et (surtout) pour ton humour sans égal ! Je n'oublierai pas ces semaines de congés maternité passées à se serrer les coudes et à vider les stocks de la chocolaterie de Bourgogne.

A l'équipe de pédopsychiatrie de liaison, Maud, Delphine, Damien, Myriam, Nathalie, Marie, Agathe (pas en liaison mais presque !) et Clément (encore !!), merci pour ce superbe semestre, qui a été enrichissant sur tous les plans. C'était un réel plaisir de travailler avec vous, les enfants et les ados ont de la chance d'avoir des professionnels tels que vous pour prendre soin d'eux.

Aux secrétaires de pédopsychiatrie, Karine qui m'a supportée pendant 3 semestres, et qui va devoir me supporter encore quelques temps, et Florence qui a eu le courage de te rejoindre. Merci pour votre gentillesse, votre efficacité et pour les gâteaux au chocolat.

A l'équipe du CRA, Zhor, Sophie G, Sophie C, Sandrine, Pauline, Ségolène, Marlène, Gaélane, Sylvain, Clément (eh oui, il est partout !), merci pour ce semestre qui m'a reconnectée à la pédopsychiatrie. Merci de m'avoir montré et appris tant de choses, et merci de m'avoir fait me sentir comme un membre de l'équipe dès les premiers jours. J'espère vous revoir bientôt place Emile Zola, on trouvera bien quelque chose à fêter !

A l'équipe de l'USP (promo 2017 !), Dr MEYER, Dr BARRA, Alice, Olivier, Catherine, Jessica, Lydie, Benoît, Karine, Hélène, Béatrice, Claire, Séverine, Damien et Mathilde qui a été ma co-interne deux semestres d'affilée. Merci pour cette année passée parmi vous, pour tout ce que vous m'avez appris et apporté.

A l'équipe de l'hôpital de jour, bien trop nombreuse pour pouvoir être citée sur cette page, qui m'a accueillie pour mon 1 semestre et qui m'accueillera à nouveau pour mes premiers pas tant que médecin. J'espère être à la hauteur de la tâche qui m'est confiée et que les années à venir seront riches sur tous les plans.

A l'équipe de Pierre Larousse et à Abdul, merci de m'avoir initiée à la psychiatrie adulte, de m'avoir fait confiance, merci pour ton humour incisif et inimitable mais pas merci pour le cross fit entre midi et deux !

A mes co-internes, que j'ai toujours beaucoup de plaisir à croiser et avec qui je serai ravie de travailler plus tard.

Préambule

Dans le cadre de notre DES de psychiatrie et dans le projet de notre DESC de psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, nous avons été amenés à réaliser plusieurs stages durant notre internat, notamment en pédopsychiatrie de liaison et au Centre Ressources Autisme de Bourgogne.

C'est dans ce contexte que nous avons rencontré trois patients présentant des tableaux psychiatriques différents mais qui avaient la particularité d'être tous atteints de Neurofibromatose de type 1 (NF1). L'un d'entre eux présentait un trouble du spectre de l'autisme (TSA), un autre un trouble anxio-dépressif et le dernier des troubles du comportement.

Nous avons alors réalisé une recherche dans la littérature afin de savoir si des troubles psychiatriques spécifiques étaient associés à cette pathologie, et si leur prévalence était supérieure dans cette population par rapport à la population générale.

Nous nous sommes alors aperçus qu'aucun travail ne répertoriait les prévalences de tous les troubles psychiatriques chez les patients atteints de NF1, c'est pourquoi nous avons décidé de réaliser notre travail de thèse sur ce sujet.

Table des matières

1	Introduction.....	14
1.1	Contexte	14
1.2	Objectifs.....	15
2	Méthode.....	15
2.1	Protocole	15
2.2	Critères d'inclusion et d'exclusion.....	15
2.3	Recherche	16
2.4	Sélection des études.....	17
2.5	Extraction des données	17
2.6	Analyse statistique	18
3	Résultats	18
3.1	Caractéristiques des études	19
3.1.1	Design des études.....	19
3.1.2	Type de population.....	20
3.2	Synthèse des résultats.....	20
3.2.1	Prévalence des TSA chez les patients atteints de NF1	20
3.2.2	Prévalence du TDA/H chez les patients atteints de NF1	20
3.2.3	Prévalence de la dépression et de l'anxiété chez les patients atteints de NF1	21
3.3	Méta-analyse.....	22
3.3.1	Prévalence du TSA chez l'enfant atteint de NF1	22
3.3.2	Prévalence du TDA/H chez l'enfant atteint de NF1.....	23
4	Discussion	24
4.1	Résumé des preuves.....	24
4.2	Limites de l'étude	24
4.2.1	Populations étudiées.....	24
4.2.2	Méthodes diagnostiques.....	25
4.2.3	Autres résultats	25
4.3	Interprétation	25
5	Conclusions.....	26

Table des tableaux

Tableau 1 : récapitulatif des études mentionnant la prévalence du TSA chez les NF1	20
Tableau 2 : récapitulatif des études mentionnant la prévalence du TDAH chez les NF1.....	21
Tableau 3 : récapitulatif des études mentionnant la prévalence de la dépression et de l'anxiété chez les NF1.....	22

Table des figures

Diagramme de flux de la sélection des articles.....	19
---	----

Liste des abréviations

ABAS : Adaptive Behavior Assessment System

ADHD-RS : Attention Déficit Hyperactivity Disorder- Rating Scale

ADI-R : Autism Diagnostic Interview Revised

ADOS : Autism Diagnostic Observation Schedule

BASC : Behavior Assessment System for Children

BRIEF : Behavior Rating Inventory of Executive Function

BSI-18 : The Brief Symptom Inventory 18

CBCL : Child Behaviour Check List

CDI-P : Children's Depression Inventory-parents reported

CDI-S : Children's Depression Inventory- self reported

CES-D : Center for Epidemiologic Studies-Depression

CPRS-R : Revised Conners' Parent Rating Scale

DSM : Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux

DT : Distress Thermometer

IC : Intervalle de Confiance

NEPSY-II : NEUROPSYchological assessment

NF1 : Neurofibromatose de type 1

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PICOS : Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes, Study design

PRISMA-P : Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis Protocols

QoL : Quality of Life

SRS : Social Responsiveness Scale

TDA/H : Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité

TDI : Trouble du Développement Intellectuel

TOC : Trouble Obsessionnel Compulsif

TSA : Troubles du Spectre de l'autisme

VABS : Vineland Adaptive Behavior Scale

WAIS : Wechsler Adult Intelligence Scale

WISC : Wechsler Intelligence Scale for Children

Thèse

1 Introduction

1.1 Contexte

La neurofibromatose de type 1 ou Maladie de Von Recklinghausen est une maladie génétique, autosomique dominante dont 50% des cas sont sporadiques. Elle touche 1/3000 à 1/4000 personnes et est due à la mutation du gène NF1, suppresseur de tumeur, sur le chromosome 17.(1) Cette pathologie apparaît dès l'enfance et se traduit de façon différente selon les personnes. Elle peut se présenter sous des formes légères à très graves. Elle se manifeste essentiellement par des taches café au lait sur la peau ainsi que par l'apparition de neurofibromes cutanés et sous cutanés, à risque de transformation maligne. Elle peut toucher la peau, l'appareil urinaire, le système digestif, les poumons, les yeux, les os, le système nerveux, les vaisseaux et les glandes endocrines.

Sur les moteurs de recherche de référence en génétique Orphanet et Omim, les troubles psychiatriques associés à la neurofibromatose de type 1 sont très peu évoqués et de façon très brève.(1) L'association avec le Trouble du Déficit de L'attention avec ou sans Hyperactivité, des troubles cognitifs, les troubles des apprentissages et la déficience intellectuelle sont cités.

Dans la littérature en revanche, de nombreux articles mentionnent une corrélation entre la NF1 et les troubles neuro-développementaux ou des troubles psychiatriques et ce, de l'enfance jusqu'à l'âge adulte.

Or, rajoutés à la pathologie chronique qu'est la NF1, ces comorbidités psychiatriques sont à l'origine d'une altération de la qualité de vie (2–9) qui pourrait être évitée chez ces patients.

De plus, la part neuro-génétique est de plus en plus présente dans le domaine de la recherche en psychiatrie, avec des pathologies neurologiques, génétiques et psychiatriques qui sont souvent intriquées.

Les nouvelles méthodes d'analyse génétique permettent également d'améliorer la recherche de ces pathologies géno-psychiatriques.

C'est dans ce contexte que nous nous sommes posé la question suivante : La prévalence des troubles psychiatriques est-elle supérieure chez les patients présentant une NF1 que dans la population générale ?

1.2 Objectifs

L'objectif de cet article est d'explorer la littérature afin de comparer la prévalence de l'ensemble des troubles psychiatriques chez les patients présentant une NF1 par rapport à la population générale, afin de trouver des éléments en faveur d'une étiologie commune à ces pathologies, dans la population pédiatrique comme chez les adultes, et de proposer des mesures qui permettraient d'améliorer le dépistage de ces pathologies et améliorer la qualité de vie de ces patients.

Jusqu'à aujourd'hui, aucune revue de la littérature n'avait été faite sur ce sujet.

2 Méthode

2.1 Protocole

Pour réaliser cette revue, nous nous sommes basés sur le protocole PRISMA-P (*Preferred Reporting Items for Systematic Review and Meta-analysis Protocols*), qui détaille entre autres, le sujet, les objectifs, les critères d'inclusion et d'exclusion, la méthode à utiliser et les biais possibles.

2.2 Critères d'inclusion et d'exclusion

Nous avons inclus tous les articles parus dans la littérature jusqu'au 20 août 2019, qui se présentaient sous la forme d'études de cohorte prospectives ou rétrospectives, en anglais ou en français, et qui mentionnaient la prévalence de chaque trouble psychiatrique du DSM-5, chez les enfants et les adultes atteints de NF1.

Nous avons exclu les études de cas, les études basées sur les modèles animaux, les revues (systématiques ou non) de la littérature, les essais randomisés contrôlés et les études qui ne mentionnaient pas de prévalence des troubles psychiatriques recherchés, qui ne permettaient pas de comparer une prévalence à celle de la population générale et donc de répondre à notre question.

Nous n'avons pas tenu compte de la méthode diagnostique des pathologies psychiatriques car la majorité des diagnostics était retenue à partir d'échelles, et nous n'avons pas fait de sélection par le sexe.

2.3 Recherche

Nous avons réalisé une recherche électronique sur Pubmed, Psychinfo, Scopus et Cairn.

Dans un premier temps, afin de savoir quels troubles psychiatriques étaient les plus souvent étudiés dans la littérature, nous avons recherché sur Pubmed les termes *Neurofibromatosis 1*, *Von Recklinghausen syndrom AND psychiatry*, *psychiatric disorder*.

Les troubles neuro développementaux étaient très souvent évoqués, notamment le TDA/H, le TSA, les troubles des apprentissages, le trouble du développement intellectuel. Ces deux derniers rassemblaient déjà beaucoup de données publiées c'est pourquoi nous les avons exclus de notre recherche. Par ailleurs, le TDA/H et le TSA sont ceux qui impliquent le plus une prise en charge psychiatrique, et sont donc deux troubles auxquels nous avons décidé de nous intéresser.

Nous avons ensuite recherché plus spécifiquement sur le MeSH une association entre chaque trouble psychiatrique inscrit dans le DSM-5, c'est-à-dire la dépression, les TSA, le TDA/H, les troubles anxieux, les TOC, les troubles du comportement alimentaire, les troubles bipolaires, la schizophrénie, avec la neurofibromatose de type 1 ce qui nous a menés à la requête suivante :

((neurofibromatosis type 1 OR von recklinghausen syndrom OR neurofibromatosis 1) AND ((depression OR depressive disorder OR suicide OR suicidal thoughts OR psychological distress) OR (autism spectrum disorder OR asd OR infantile autism OR autistic disorder OR autism) OR (adhd, attention deficit disorder, attention deficits) OR (stress disorder OR anxiety stress OR generalized anxiety disorder) OR (obsessive compulsive disorder) OR (eating disorder) OR (anorexia nervosa) OR (bulimia) OR (bipolar OR bipolar disorder) OR (schizophrenia OR schizophrenia spectrum disorder OR psychosis)))

Formule de recherche utilisée pour la base de données PubMed

2.4 Sélection des études

Une première phase de sélection des études a été réalisée par deux lecteurs indépendants, en lisant les titres des articles conformes à notre requête et en éliminant ceux qui ne vérifiaient pas nos critères d'inclusion de façon certaine. Les articles pour lesquels nous pouvions avoir des doutes ont été conservés pour la deuxième phase.

Nous avons ensuite lu les abstracts des articles que nous n'avions pas supprimés afin d'affiner notre recherche et d'éliminer les articles qui ne pouvaient être inclus dans notre revue.

Pour finir, nous avons lu en totalité les articles restants que nous avons inclus quand ils vérifiaient nos critères.

2.5 Extraction des données

Afin d'extraire les données de nos articles, nous nous sommes basés sur l'architecture PICOS (Participants, Interventions, Comparisons, Outcomes, Study design) mentionnée dans le protocole Prisma.

Les données ont été extraites par un seul participant à la revue.

2.6 Analyse statistique

Les prévalences sélectionnées pour une méta-analyse ont été comparées avec le test du Chi2. On en a ensuite tiré la moyenne (m) et l'écart type (s) en pondérant chaque prévalence par l'effectif à son dénominateur. On a enfin calculé un intervalle de pari à 95% pour le risque individuel de maladie en utilisant la formule (basée sur la loi de probabilité normale) $m \pm 1,96 s$.

3 Résultats

Avec notre requête, 252 articles ont été trouvés.

Après la lecture des titres, 140 articles ont été retirés.

Parmi les 112 abstracts, nous avons éliminé 5 revues de la littérature, les 8 « case reports », 9 articles qui concernaient les études sur les modèles animaux, 2 articles rédigés en allemand et 1 article en espagnol, 27 articles qui ne mentionnaient pas de prévalence pour les troubles psychiatriques associés mais des scores statistiques (Z-score et T-score) et enfin 52 articles qui ne traitaient pas du sujet étudié.

20 articles ont alors été retenus et lus en intégralité. Parmi ceux-ci, 2 articles ont été exclus car ne concernant pas uniquement la prévalence des troubles psychiatriques chez les patients atteints de NF1, les patients pouvaient aussi être atteints des maladies Neurofibromatose de type 2 et Schwannomatose.

Au total, nous avons réalisé notre revue systématique de la littérature à partir des 18 articles restants, qui vérifiaient nos critères d'inclusion.

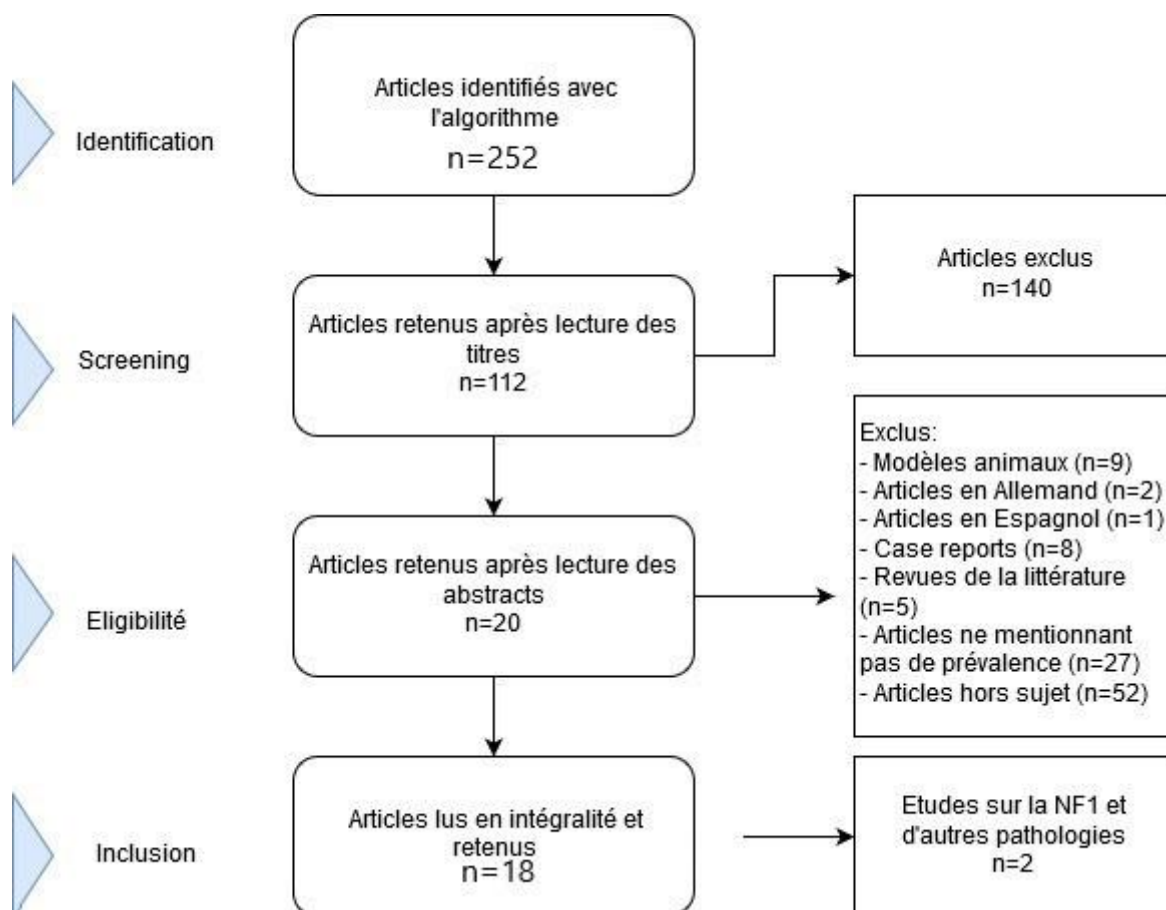


Diagramme de flux de la sélection des articles

3.1 Caractéristiques des études

3.1.1 Design des études

Comme définis par nos critères d'inclusion, les articles sélectionnés étaient des études de cohorte, prospectives ou rétrospectives.

Parmi ces 18 études, 1 évoquait à la fois les TSA et le TDA/H, 1 donnait une prévalence du TDAH et de la dépression et 1 donnait des résultats pour le TDA/H, la dépression et l'anxiété.

Au total, sur 18 études, 22 données de prévalence de troubles psychiatriques chez les patients NF1 étaient donc à comparer aux prévalences de la population générale.

3.1.2 Type de population

14 études ont pris en compte une population uniquement pédiatrique, 3 études mentionnaient à la fois des patients adultes et enfants, et 1 étude ne concernait que des patients adultes.

3.2 Synthèse des résultats

3.2.1 Prévalence des TSA chez les patients atteints de NF1

7 études de cohorte mentionnaient la prévalence des TSA chez les patients NF1.

5 de celles-ci concernaient uniquement les enfants NF1, âgés de 2 à 18 ans et retrouvaient des prévalences de TSA allant de 10,0% à 29,4%.(10–14)

2 études concernaient une population d'enfants et d'adultes confondus atteints de NF1, âgés de 2 à 84 ans, et retrouvaient une prévalence de TSA de 13% à 13,2%.(15,16)

Auteurs	Année	Population étudiée	Méthode diagnostique	Résultat
Garg et al.	2012	207 enfants de 4-16 ans	SRS	29,4%
Eijk et al.	2018	128 enfants 2-10 ans	SRS, ADOS-2, DSM-IV	10,9%
Garg et al.	2013	47 enfants 4-16 ans	ADI, ADOS, WAIS, VABS-II, SRS	29,8%
Hirabaru et Matuso	2018	565 Enfants 3-15 ans	SRS	20,2%
Walsh et al.	2013	66 enfants 4-18 ans	SRS	14%
Morris et al.	2016	531 patients de 2-84 ans	SRS	13,2%
Constantino et al.	2015	103 patients de 3-77 ans	SRS	13%

Tableau 1 : récapitulatif des études mentionnant la prévalence du TSA chez les NF1

3.2.2 Prévalence du TDA/H chez les patients atteints de NF1

11 études de cohorte traitaient de la prévalence du TDA/H chez les patients atteints de NF1.

Seuls Wiener et al(17). ont inclus des adultes avec une population étudiée de patients âgés de 7 à 21 ans atteints de NF1, et retrouvaient une prévalence de TDA/H de 34%.

Le reste des études ne concernait que des patients mineurs atteints de NF1, entre 3 et 17 ans et retrouvait une prévalence de TDA/H entre 32% et 58,33%.(10,13,18–25)

Auteur	Année	Population étudiée	Méthode diagnostique	Résultat
Vaucher et Paz	2019	24 enfants de 4 à 16 ans	WISC-IV, NEPSY-II	58,33%
Eby et al	2019	104 enfants de 3 à 17 ans	ABAS, BASC, BRIEF, Conners-3	38%
Wiener et al	2018	80 patients de 7 à 21 ans	DT	34%
Hirabaru et Matsuo	2018	565 enfants de 3 à 15 ans	ADHD-RS	40,2%
Jill et al	2013	55 enfants âgés de 6 à 14 ans	CADS	41,8%
Garg et al	2012	207 enfants âgés de 4-16 ans	CPRS-R	53,8%
Martin et al	2012	53 enfants de 3-17 ans	BASC-II	32%
VBa et North	2007	79 enfants âgés de 8 à 16 ans	DSM-IV, Wechsler Individual Achievement Test, Test of Everyday Attention for Children	39%
Hyman et al	2006	80 enfants entre 8 et 16 ans	DSM-IV	38%
Hyman et al	2005	81 enfants âgés de 8 à 16 ans	DSM-IV, CADS	38%
Mautner et al	2002	93 enfants : âge médian 11 ans	DSM-IV, WISC-R, CBCL	49,5%

Tableau 2 : récapitulatif des études mentionnant la prévalence du TDAH chez les NF1

3.2.3 Prévalence de la dépression et de l'anxiété chez les patients atteints de NF1

3 études mentionnaient la prévalence de la dépression chez les patients NF1. 1 article étudiait une population adulte, 1 article étudiait une population pédiatrique et le troisième article étudiait une population composée d'enfants et d'adultes. Les prévalences de dépression retrouvées chez les patients NF1 dans ces articles allaient de 14% à 55%.(17,19,26)

Seule l'étude de Wiener et al(17) mentionnait l'anxiété chez les patients atteints de NF1, âgés de 7 à 21 ans, et retrouvait une prévalence de 16%.

	Auteur	Année	Population étudiée	Méthode diagnostique	Résultat
Dépression	Wiener et al	2018	80 patients de 7 à 21 ans	Pediatric-DT, CDI-S, CDI-P, BSI-18, Lansky et Karnofsky Scores	14%
	Cohen et al	2015	498 adultes	CES-D, QoL index	55%
	Martin et al	2012	53 enfants de 3 à 17 ans	BASC-2	30%
Anxiété	Wiener et al	2018	80 patients de 7 à 21 ans	Pediatric-DT	16%

Tableau 3 : récapitulatif des études mentionnant la prévalence de la dépression et de l'anxiété chez les NF1

3.3 Méta-analyse

Sur les 18 études de cohorte composant notre revue de la littérature, seules 6 étudiaient une population comprenant des adultes. Pour avoir des résultats plus précis et afin de réduire la variabilité, nous avons donc écarté les estimations qui mentionnaient les adultes (n=6) pour conserver uniquement celles où intervenaient les enfants (n=12).

Nous souhaitions réaliser une méta-analyse pour chaque trouble psychiatrique retrouvé, mais les calculs n'ont été possibles que pour le TSA et le TDA/H. Ils n'ont pu être réalisés pour la dépression et l'anxiété en raison du nombre trop faible d'articles concernant ces troubles et de la variabilité trop importante des résultats trouvés dans ces études.

Nous avons déterminé l'intervalle de pari à 95% moyenne +/- 2 écarts types pour les TSA et TDA/H chez les enfants NF1, qui ont montré les prévalences suivantes :

3.3.1 Prévalence du TSA chez l'enfant atteint de NF1

Les 5 articles du Tableau 1 relatifs aux enfants montrent ce qui suit.

Les prévalences TSA diffèrent significativement ($P < 0,05$) : on peut donc supposer que tous les enfants n'ont pas le même risque de TSA.

Chez tous les enfants étudiés par ces 5 articles on trouve la prévalence moyenne 20,95% (écart type 5,87%) : on peut alors considérer que pour 95% des enfants le risque individuel de TSA varie de :

$$20,95 - 1,96(5,87) = 9,44\%$$

à

$$20,95 + 1,96(5,87) = 32,46\%$$

Autrement dit, la prévalence de TSA chez les enfants atteints de NF1 varie de 9% à 33% dans l'ensemble des enfants étudiés.

3.3.2 Prévalence du TDA/H chez l'enfant atteint de NF1

Les 10 articles du Tableau 2 relatifs aux enfants montrent ce qui suit.

Les prévalences TDA/H diffèrent significativement ($P < 0,05$) : on peut donc là aussi supposer que tous les enfants n'ont pas le même risque de TDA/H.

Chez tous les enfants étudiés par ces 10 articles on trouve la prévalence moyenne 44,33% (écart type 7,88%) : on peut alors considérer que pour 95% des enfants le risque individuel de TDA/H varie de :

$$44,33 - 1,96(7,88) = 28,89\%$$

à

$$44,33 + 1,96(7,88) = 59,77\%$$

Autrement dit, la prévalence de TDA/H chez les enfants atteints de NF1 varie de 28% et 60% dans l'ensemble des enfants étudiés.

4 Discussion

4.1 Résumé des preuves

Nous avons réalisé la première revue systématique de la littérature, à partir de 18 études de cohorte prospectives et rétrospectives, qui étudiait la prévalence de tous les troubles psychiatriques du DSM-5 à l'exception du TDI et des troubles des apprentissages, chez les patients enfants et adultes atteints de NF1.

Une méta-analyse n'a été possible que pour le TSA et TDA/H et uniquement chez les enfants.

Elle trouvait une prévalence de 21% (IC=9-33) de TSA chez les enfants atteints de NF1 alors que la prévalence mondiale de TSA chez l'enfant ne serait que d'environ 0,6% selon l'OMS(27), soit près de 35 fois inférieure.

La prévalence de TDA/H trouvée dans notre étude était de 44% (IC=28-60) chez les enfants atteints de NF1 alors que la prévalence mondiale du TDA/H chez l'enfant et l'adolescent est de 3.4% (IC 95% 2.6-4.5)(28), soit près de 13 fois inférieure.

4.2 Limites de l'étude

4.2.1 Populations étudiées

Une des limites de notre étude est que les populations comparées sont très différentes, avec des populations pédiatriques dont les âges d'inclusion diffèrent et qui ne sont donc pas forcément comparables.

De plus, nous avons comparé des études multicentriques avec des études monocentriques ce qui rend également la comparabilité plus discutable.

Enfin, les études étaient réalisées à échelle non pas mondiale mais nationale, voire parfois à l'échelle d'une ville, ce qui rend la comparaison avec la population générale plus difficile.

4.2.2 Méthodes diagnostiques

Il faut aussi prendre en considération le fait que nous n'avons pas tenu compte des méthodes diagnostiques des troubles psychiatriques étudiés dans nos critères d'inclusion. Certaines pathologies ont été diagnostiquées à l'aide d'auto-questionnaires, de questionnaires des parents, d'autres par une évaluation médicale, pluri-disciplinaire et des tests neuro psychologiques spécifiques. La validité des diagnostics peut donc se poser pour certaines de ces études dans lesquelles seul un auto-questionnaire a été demandé.

4.2.3 Autres résultats

Il apparaît clairement dans notre étude que les prévalences de TSA et du TDA/H sont supérieures chez les enfants et adolescents atteints de NF1 comparativement au reste de la population pédiatrique.

Par ailleurs, selon l'OMS, la prévalence de la dépression dans le monde serait de 4,3%(29). Les trois études que nous avons identifiées qui mentionnaient la dépression chez les patients enfants et/ou adultes NF1 obtenaient des prévalences de 55%, 30% et 14%. Bien qu'une analyse statistique n'ait pas été possible sur ce trouble en raison du nombre trop faible d'articles et de la trop grande variabilité des résultats, il apparaît tout de même que toutes les données retrouvées sont nettement supérieures à celles de la population générale.

Il en est de même pour l'anxiété sur laquelle l'unique étude réalisée retrouvait une prévalence de 16% chez des jeunes de 7 à 21 ans. Or une méta-analyse de Polanczyk et al(28) en 2015 montrait une prévalence de 6,5 % (CI 95% 4.7-9.1) de troubles anxieux dans la population pédiatrique soit plus de 2 fois moins.

4.3 Interprétation

La NF1 est une pathologie chronique, qui peut avoir des manifestations physiques et fonctionnelles handicapantes pour les patients, à l'origine d'un repli social, d'un isolement et

d'une altération de leur qualité de vie, qui a fait l'objet de plusieurs publications dans la littérature. (2,6,8,9)

Cette qualité de vie est mesurée par des échelles d'auto-évaluation qui explorent notamment les domaines de l'anxiété et des symptômes dépressifs(4) qui entretiennent eux-mêmes cette baisse de la qualité de vie(5,7,30). Cette corrélation entre dépression, anxiété et qualité de vie va dans le sens de nos observations qui présument une augmentation de ces troubles dans la population de NF1.

5 Conclusions

Notre étude a mis en évidence, en plus du TDI et des troubles des apprentissages déjà décrits dans la littérature, une augmentation de la prévalence de TSA et de TDA/H chez les enfants atteints de NF1 par rapport au reste de la population pédiatrique.

Il est probable que davantage de troubles psychiatriques soient associés à cette pathologie, notamment la dépression et l'anxiété, mais le nombre trop faible d'études sur ces patients et la trop grande variabilité de résultats entre ces études ne nous permettent pas de conclure aujourd'hui.

Pourtant, ces troubles sont à l'origine d'une altération importante de la qualité de vie chez ces patients atteints de maladie chronique.

Il semble nécessaire de réaliser davantage d'études sur la dépression, l'anxiété et également sur la NF1 chez les adultes, afin de pouvoir mettre en évidence une prévalence significativement plus importante chez ces patients que dans la population générale.

Les futures recherches devraient également comparer des populations d'âges similaires et utiliser les mêmes méthodes diagnostiques afin d'avoir des résultats plus fiables.

Un dépistage systématique de ces troubles dès la découverte de la pathologie NF1 semblerait bénéfique pour une prise en charge précoce et donc plus efficace, notamment en ce qui concerne les troubles neuro développementaux.

D'autre part, des réévaluations et des dépistages réguliers au cours de la vie du patient sembleraient également opportuns afin d'éviter l'installation d'une dépression ou d'une anxiété qui contribueraient à l'altération de la qualité de vie de ces patients déjà fragiles.

THESE SOUTENUE PAR Mme BELLORINI épouse SROUJI Gabrielle

CONCLUSIONS

Notre étude a permis de mettre en évidence, en plus du TDI et des troubles des apprentissages déjà décrits dans la littérature, une augmentation de la prévalence de TSA et de TDA/H chez les enfants atteints de NF1 par rapport au reste de la population pédiatrique.

Il est probable que davantage de troubles psychiatriques soient associés à cette pathologie, notamment la dépression et l'anxiété, mais le nombre trop faible d'études réalisées sur ces sujets et la trop grande variabilité de résultats entre ces études ne nous permettent pas de conclure aujourd'hui.

Pourtant, ces troubles sont à l'origine d'une altération importante de la qualité de vie chez ces patients atteints de maladie chronique.

Il semblerait nécessaire de réaliser davantage d'études sur la dépression, l'anxiété et également sur la population d'adultes atteints de NF1 afin de pouvoir mettre en évidence une prévalence significativement plus importante chez ces patients que dans la population générale.

Les futures recherches devraient également comparer des populations d'âges similaires et utiliser les mêmes méthodes diagnostiques afin d'avoir des résultats plus fiables.

Un dépistage systématique de ces troubles dès la découverte de la pathologie NF1 semblerait bénéfique pour une prise en charge précoce et donc plus efficace, notamment en ce qui concerne les troubles neuro développementaux.

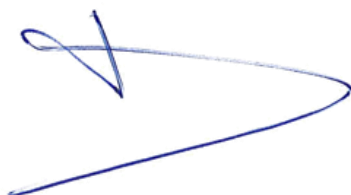
D'autre part, des réévaluations et des dépistages réguliers au cours de la vie des patients sembleraient également opportuns afin d'éviter l'installation d'une dépression ou d'une anxiété qui contribueraient à l'altération de la qualité de vie de ces patients déjà fragiles.

Le Président du jury,

Vu et permis d'imprimer
Dijon, le 18 OCTOBRE 2019
Le Doyen

Pr. 


Pr. M. MAYNADIÉ



Bibliographie

1. Neurofibromatose 1- Maladie de Von Recklinghausen. In: Encyclopédie Orphanet Grand Public [Internet]. 2006. Disponible sur: www.orpha.net/data/patho/Pub/fr/Neurofibromatose1-FRfrPub185v01.pdf
2. Ferner RE, Thomas M, Mercer G, Williams V, Leschziner GD, Afridi SK, et al. Evaluation of quality of life in adults with neurofibromatosis 1 (NF1) using the Impact of NF1 on Quality Of Life (INF1-QOL) questionnaire. *Health Qual Life Outcomes*. 14 févr 2017;15(1):34.
3. Oostenbrink R, Spong K, de Goede-Bolder A, Landgraf JM, Raat H, Moll HA. Parental reports of health-related quality of life in young children with neurofibromatosis type 1: influence of condition specific determinants. *J Pediatr*. août 2007;151(2):182-6, 186.e1-2.
4. Lai J-S, Jensen SE, Charrow J, Listernick R. Patient Reported Outcomes Measurement Information System and Quality of Life in Neurological Disorders Measurement System to Evaluate Quality of Life for Children and Adolescents with Neurofibromatosis Type 1 Associated Plexiform Neurofibroma. *J Pediatr*. mars 2019;206:190-6.
5. Granström S, Langenbruch A, Augustin M, Mautner V-F. Psychological burden in adult neurofibromatosis type 1 patients: impact of disease visibility on body image. *Dermatol Basel Switz*. 2012;224(2):160-7.
6. Vranceanu A-M, Merker VL, Park ER, Plotkin SR. Quality of life among children and adolescents with neurofibromatosis 1: a systematic review of the literature. *J Neurooncol*. avr 2015;122(2):219-28.
7. Graf A, Landolt MA, Mori AC, Boltshauser E. Quality of life and psychological adjustment in children and adolescents with neurofibromatosis type 1. *J Pediatr*. sept 2006;149(3):348-53.
8. Draucker CB, Nutakki K, Varni JW, Swigonski NL. The health-related quality of life of children, adolescents, and young adults with neurofibromatosis type 1 and their families: Analysis of narratives. *J Spec Pediatr Nurs JSPN*. 2017;22(2).
9. Crawford HA, Barton B, Wilson MJ, Berman Y, McKelvey-Martin VJ, Morrison PJ, et al. The Impact of Neurofibromatosis Type 1 on the Health and Wellbeing of Australian Adults. *J Genet Couns*. déc 2015;24(6):931-44.
10. Garg S, Lehtonen A, Huson SM, Emsley R, Trump D, Evans DG, et al. Autism and other psychiatric comorbidity in neurofibromatosis type 1: evidence from a population-based study. *Dev Med Child Neurol*. 1 févr 2013;55(2):139-45.
11. Eijk S, Mous SE, Dieleman GC, Dierckx B, Rietman AB, de Nijs PFA, et al. Autism Spectrum Disorder in an Unselected Cohort of Children with Neurofibromatosis Type 1 (NF1). *J Autism Dev Disord*. juill 2018;48(7):2278-85.

12. Garg S, Green J, Leadbitter K, Emsley R, Lehtonen A, Evans DG, et al. Neurofibromatosis type 1 and autism spectrum disorder. *Pediatrics*. déc 2013;132(6):e1642-1648.
13. Hirabaru K, Matsuo M. Neurological comorbidity in children with neurofibromatosis type 1. *Pediatr Int*. 60(1):70-5.
14. Walsh KS, Vélez JI, Kardel PG, Imas DM, Muenke M, Packer RJ, et al. Symptomatology of autism spectrum disorder in a population with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. févr 2013;55(2):131-8.
15. Morris SM, Acosta MT, Garg S, Green J, Huson S, Legius E, et al. Disease Burden and Symptom Structure of Autism in Neurofibromatosis Type 1: A Study of the International NF1-ASD Consortium Team (INFACT). *JAMA Psychiatry*. 1 déc 2016;73(12):1276-84.
16. Constantino JN, Zhang Y, Holzhauer K, Sant S, Long K, Vallorani A, et al. Distribution and Within-Family Specificity of Quantitative Autistic Traits in Patients with Neurofibromatosis Type I. *J Pediatr*. sept 2015;167(3):621-6.e1.
17. Wiener L, Battles H, Bedoya SZ, Baldwin A, Widemann BC, Pao M. Identifying symptoms of distress in youth living with Neurofibromatosis type 1 (NF1). *J Genet Couns*. févr 2018;27(1):115-23.
18. Hyman SL, Shores A, North KN. The nature and frequency of cognitive deficits in children with neurofibromatosis type 1. *Neurology*. 11 oct 2005;65(7):1037-44.
19. Martin S, Wolters P, Baldwin A, Gillespie A, Dombi E, Walker K, et al. Social-emotional Functioning of Children and Adolescents With Neurofibromatosis Type 1 and Plexiform Neurofibromas: Relationships With Cognitive, Disease, and Environmental Variables. *J Pediatr Psychol*. août 2012;37(7):713-24.
20. Isenberg JC, Templer A, Gao F, Titus JB, Gutmann DH. Attention skills in children with neurofibromatosis type 1. *J Child Neurol*. janv 2013;28(1):45-9.
21. Ba BB, North K. Social skills of children with neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 13 févr 2007;46(8):553-63.
22. Mautner V-F, Kluwe L, Thakker SD, Lark RA. Treatment of ADHD in neurofibromatosis type 1. *Dev Med Child Neurol*. 2002;44(3):164-70.
23. Vaucheret Paz E, López Ballent A, Puga C, García Basalo MJ, Baliarda F, Ekonen C, et al. Cognitive profile and disorders affecting higher brain functions in paediatric patients with neurofibromatosis type 1. *Neurol Barc Spain*. août 2019;34(6):353-9.
24. Eby NS, Griffith JL, Gutmann DH, Morris SM. Adaptive functioning in children with neurofibromatosis type 1: relationship to cognition, behavior, and magnetic resonance imaging. *Dev Med Child Neurol*. août 2019;61(8):972-8.
25. Hyman SL, Arthur Shores E, North KN. Learning disabilities in children with neurofibromatosis type 1: subtypes, cognitive profile, and attention-deficit-hyperactivity disorder. *Dev Med Child Neurol*. déc 2006;48(12):973-7.

26. Cohen JS, Levy HP, Sloan J, Dariotis J, Biesecker BB. Depression Among Adults with Neurofibromatosis Type 1: Prevalence and Impact on Quality of Life. Clin Genet. nov 2015;88(5):425-30.
27. Autism spectrum disorders [Internet]. [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/autism-spectrum-disorders>
28. Polanczyk GV, Salum GA, Sugaya LS, Caye A, Rohde LA. Annual Research Review: A meta-analysis of the worldwide prevalence of mental disorders in children and adolescents. J Child Psychol Psychiatry. 2015;56(3):345-65.
29. Xavier. Statistiques et chiffres de la dépression en France et dans le monde [Internet]. [cité 25 sept 2019]. Disponible sur: <https://www.la-depression.org/comprendre-la-depression/la-depression-en-chiffre/>
30. Bottesi G, Spoto A, Trevisson E, Zuccarello D, Vidotto G, Cassina M, et al. Dysfunctional coping is related to impaired skin-related QoL and psychological distress in Neurofibromatosis type 1 patients with major skin involvement. Br J Dermatol. 22 juill 2019;

TITRE DE LA THESE : Prévalence des troubles psychiatriques associés à la neurofibromatose de type 1 : une revue systématique de la littérature et méta-analyse

AUTEUR : GABRIELLE SROUJI-BELLORINI

RESUME :

CONTEXTE :

La neurofibromatose de type 1 (NF1) est une maladie génétique dans laquelle des troubles psychiatriques ont été décrits. Excepté le trouble du Développement Intellectuel (TDI) et les troubles des apprentissages, ils sont peu référencés. L'objectif de cette revue est de déterminer la prévalence des troubles psychiatriques associés à la NF1 et de les comparer à la population générale.

METHODES :

Nous avons réalisé nos recherches sur Pubmed, Psychinfo, Scopus et Cairn et inclus toutes les études de cohorte qui mentionnaient la prévalence des troubles psychiatriques de la 5^e édition du Manuel Diagnostique et Statistique des troubles mentaux chez les patients atteints de NF1. Nous avons exclu les articles traitant des troubles des apprentissages et du TDI. Une méta-analyse a été réalisée quand c'était possible.

RESULTATS :

18 articles étudiaient la dépression, l'anxiété, le Trouble Déficit de l'Attention avec ou sans Hyperactivité (TDA/H) et le Trouble du Spectre de l'Autisme (TSA) chez les NF1. Les prévalences de ces troubles étaient supérieures à celles de la population générale. Chez les enfants NF1, la prévalence de TSA était de 21% (IC=9-33) contre 1% dans la population générale, et celle du TDA/H de 44% (IC=28-60) contre 3,4% dans la population générale.

CONCLUSION :

La prévalence de TSA et de TDA/H est plus importante chez les enfants atteints de NF1 que dans la population pédiatrique générale. Il semblerait que ce soit aussi le cas pour la dépression, l'anxiété et pour l'adulte, mais d'autres études sont nécessaires.

MOTS-CLES : NEUROFIBROMATOSE 1, TDAH, TSA, ANXIETE, DEPRESSION, TROUBLES PSYCHIATRIQUES, PREVALENCE