

2020-2021

## THÈSE

pour le

### DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

Qualification en DES de Psychiatrie

Option Psychiatrie de l'Enfant et de l'adolescent

# Les cytopathies mitochondriales

Phénotype psychiatrique, neuropsychologique et neurologique

## Mitochondrial diseases:

Psychiatric, cognitive and neurologic phenotype

**LE NERZÉ Thomas**

Né le 28 mai 1992 à Nantes (44)

Sous la direction de Mme le Maître de Conférence des Universités Riquin Élise

Membres du jury

M. le Professeur DUVERGER Philippe | Président

Mme le Dr RIQUIN Élise | Directrice

M. le Professeur VAN BOGAERT Patrick | Membre

M. le Professeur ROY Arnaud | Membre

Soutenue publiquement le :  
18 octobre 2021



**FACULTÉ  
DE SANTÉ**  
UNIVERSITÉ D'ANGERS



# ENGAGEMENT DE NON PLAGIAT

Je, soussigné LE NERZÉ Thomas  
déclare être pleinement conscient que le plagiat de documents ou d'une  
partie d'un document publiée sur toutes formes de support, y compris l'internet,  
constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée.  
En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées  
pour écrire ce rapport ou mémoire.

signé par l'étudiant le **16/09/2021**

# LISTE DES ENSEIGNANTS DE LA FACULTÉ DE SANTÉ D'ANGERS

---

**Doyen de la Faculté** : Pr Nicolas Lerolle

**Vice-Doyen de la Faculté et directeur du département de pharmacie** :  
Pr Frédéric Lagarce

**Directeur du département de médecine** : Pr Cédric Annweiler

## PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

ABRAHAM Pierre	Physiologie	Médecine
ANNWEILER Cédric	Gériatrie et biologie du vieillissement	Médecine
ASFAR Pierre	Réanimation	Médecine
AUBE Christophe	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
AUGUSTO Jean-François	Néphrologie	Médecine
BAUFRETON Christophe	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire	Médecine
BELLANGER William	Médecine Générale	Médecine
BENOIT Jean-Pierre	Pharmacotechnie	Pharmacie
BIGOT Pierre	Urologie	Médecine
BONNEAU Dominique	Génétique	Médecine
BOUCHARA Jean-Philippe	Parasitologie et mycologie	Médecine
BOUET Pierre-Emmanuel	Gynécologie-obstétrique	Médecine
BOUVARD Béatrice	Rhumatologie	Médecine
BOURSIER Jérôme	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
BRIET Marie	Pharmacologie	Médecine
CALES Paul	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CAMPONE Mario	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CAROLI-BOSC François-Xavier	Gastroentérologie ; hépatologie	Médecine
CONNAN Laurent	Médecine générale	Médecine
COPIN Marie-Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
COUTANT Régis	Pédiatrie	Médecine
CUSTAUD Marc-Antoine	Physiologie	Médecine
DE CASABIANCA Catherine	Médecine Générale	Médecine
DESCAMPS Philippe	Gynécologie-obstétrique	Médecine
D'ESCATHA Alexis	Médecine et santé au travail	Médecine
DINOMAS Mickaël	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
DIQUET Bertrand	Pharmacologie	Médecine
DUBEE Vincent	Maladies Infectieuses et Tropicales	Médecine
DUCANCELLE Alexandra	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
DUVAL Olivier	Chimie thérapeutique	Pharmacie
DUVERGER Philippe	Pédopsychiatrie	Médecine
EVEILLARD Mathieu	Bactériologie-virologie	Pharmacie
FAURE Sébastien	Pharmacologie physiologie	Pharmacie

FOURNIER Henri-Dominique	Anatomie	Médecine
FURBER Alain	Cardiologie	Médecine
GAGNADOUX Frédéric	Pneumologie	Médecine
GOHIER Bénédicte	Psychiatrie d'adultes	Médecine
GUARDIOLA Philippe	Hématologie ; transfusion	Médecine
GUILET David	Chimie analytique	Pharmacie
GUITTON Christophe	Médecine intensive-réanimation	Médecine
HAMY Antoine	Chirurgie générale	Médecine
HENNI Samir	Médecine Vasculaire	Médecine
HUNAUT-BERGER Mathilde	Hématologie ; transfusion	Médecine
IFRAH Norbert	Hématologie ; transfusion	Médecine
JEANNIN Pascale	Immunologie	Médecine
KEMPF Marie	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
LACCOURREYE Laurent	Oto-rhino-laryngologie	Médecine
LAGARCE Frédéric	Biopharmacie	Pharmacie
LARCHER Gérald	Biochimie et biologie moléculaires	Pharmacie
LASOCKI Sigismond	Anesthésiologie-réanimation	Médecine
LEGENDRE Guillaume	Gynécologie-obstétrique	Médecine
LEGRAND Erick	Rhumatologie	Médecine
LERMITE Emilie	Chirurgie générale	Médecine
LEROLLE Nicolas	Réanimation	Médecine
LUNEL-FABIANI Françoise	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière	Médecine
MARCHAIS Véronique	Bactériologie-virologie	Pharmacie
MARTIN Ludovic	Dermato-vénéréologie	Médecine
MAY-PANLOUP Pascale	Biologie et médecine du développement et de la reproduction	Médecine
MENEI Philippe	Neurochirurgie	Médecine
MERCAT Alain	Réanimation	Médecine
PAPON Nicolas	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
PASSIRANI Catherine	Chimie générale	Pharmacie
PELLIER Isabelle	Pédiatrie	Médecine
PETIT Audrey	Médecine et Santé au Travail	Médecine
PICQUET Jean	Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire	Médecine
PODEVIN Guillaume	Chirurgie infantile	Médecine
PROCACCIO Vincent	Génétique	Médecine
PRUNIER Delphine	Biochimie et Biologie Moléculaire	Médecine
PRUNIER Fabrice	Cardiologie	Médecine
REYNIER Pascal	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
RICHARD Isabelle	Médecine physique et de réadaptation	Médecine
RICHOMME Pascal	Pharmacognosie	Pharmacie
RODIEN Patrice	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques	Médecine

ROQUELAURE Yves	Médecine et santé au travail	Médecine
ROUGE-MAILLART Clotilde	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
ROUSSEAU Audrey	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROUSSEAU Pascal	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique	Médecine
ROUSSELET Marie- Christine	Anatomie et cytologie pathologiques	Médecine
ROY Pierre-Marie	Médecine d'urgence	Médecine
SAULNIER Patrick	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
SERAPHIN Denis	Chimie organique	Pharmacie
SCHMIDT Aline	Hématologie ; transfusion	Médecine
TRZEPIZUR Wojciech	Pneumologie	Médecine
UGO Valérie	Hématologie ; transfusion	Médecine
URBAN Thierry	Pneumologie	Médecine
VAN BOGAERT Patrick	Pédiatrie	Médecine
VENARA Aurélien	Chirurgie viscérale et digestive	Médecine
VENIER-JULIENNE Marie- Claire	Pharmacotechnie	Pharmacie
VERNY Christophe	Neurologie	Médecine
WILLOTEAUX Serge	Radiologie et imagerie médicale	Médecine

### MAÎTRES DE CONFÉRENCES

ANGOULVANT Cécile	Médecine Générale	Médecine
BAGLIN Isabelle	Chimie thérapeutique	Pharmacie
BASTIAT Guillaume	Biophysique et Biostatistiques	Pharmacie
BEAUVILLAIN Céline	Immunologie	Médecine
BEGUE Cyril	Médecine générale	Médecine
BELIZNA Cristina	Médecine interne	Médecine
BELONCLE François	Réanimation	Médecine
BENOIT Jacqueline	Pharmacologie	Pharmacie
BESSAGUET Flavien	Physiologie Pharmacologie	Pharmacie
BIERE Loïc	Cardiologie	Médecine
BLANCHET Odile	Hématologie ; transfusion	Médecine
BOISARD Séverine	Chimie analytique	Pharmacie
BRIET Claire	Endocrinologie, Diabète et maladies métaboliques	Médecine
BRIS Céline	Biochimie et biologie moléculaire	Pharmacie
CAPITAIN Olivier	Cancérologie ; radiothérapie	Médecine
CASSEREAU Julien	Neurologie	Médecine
CHEVALIER Sylvie	Biologie cellulaire	Médecine
CLERE Nicolas	Pharmacologie / physiologie	Pharmacie

COLIN Estelle	Génétique	Médecine
DERBRE Séverine	Pharmacognosie	Pharmacie
DESHAYES Caroline	Bactériologie virologie	Pharmacie
FERRE Marc	Biologie moléculaire	Médecine
FORTRAT Jacques-Olivier	Physiologie	Médecine
GUELFF Jessica	Médecine Générale	Médecine
HAMEL Jean-François	Biostatistiques, informatique médicale	Médicale
HELESBEUX Jean-Jacques	Chimie organique	Pharmacie
HERIVAUX Anaïs	Biotechnologie	Pharmacie
HINDRE François	Biophysique	Médecine
JOUSSET-THULLIER Nathalie	Médecine légale et droit de la santé	Médecine
JUDALET-ILLAND Ghislaine	Médecine générale	Médecine
KHIATI Salim	Biochimie et biologie moléculaire	Médecine
KUN-DARBOIS Daniel	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie	Médecine
LACOEUILLE Franck	Radiopharmacie	Pharmacie
LANDREAU Anne	Botanique/ Mycologie	Pharmacie
LEBDAI Souhil	Urologie	Médecine
LEGEAY Samuel	Pharmacocinétique	Pharmacie
LEMEE Jean-Michel	Neurochirurgie	Médecine
LE RAY-RICHOMME Anne- Marie	Pharmacognosie	Pharmacie
LEPELTIER Elise	Chimie générale	Pharmacie
LETOURNEL Franck	Biologie cellulaire	Médecine
LIBOUBAN Hélène	Histologie	Médecine
LUQUE PAZ Damien	Hématologie biologique	Médecine
MABILLEAU Guillaume	Histologie, embryologie et cytogénétique	Médecine
MALLET Sabine	Chimie Analytique	Pharmacie
MAROT Agnès	Parasitologie et mycologie médicale	Pharmacie
MESLIER Nicole	Physiologie	Médecine
MIOT Charline	Immunologie	Médecine
MOUILLIE Jean-Marc	Philosophie	Médecine
NAIL BILLAUD Sandrine	Immunologie	Pharmacie
PAILHORIES Hélène	Bactériologie-virologie	Médecine
PAPON Xavier	Anatomie	Médecine
PASCO-PAPON Anne	Radiologie et imagerie médicale	Médecine
PECH Brigitte	Pharmacotechnie	Pharmacie
PENCHAUD Anne-Laurence	Sociologie	Médecine
PIHET Marc	Parasitologie et mycologie	Médecine
POIROUX Laurent	Sciences infirmières	Médecine
PY Thibaut	Médecine Générale	Médecine
RAMOND-ROQUIN Aline	Médecine Générale	Médecine
RINEAU Emmanuel	Anesthésiologie réanimation	Médecine
RIOU Jérémie	Biostatistiques	Pharmacie
RIQUIN Elise	Pédopsychiatrie ; addictologie	Médecine
ROGER Emilie	Pharmacotechnie	Pharmacie
SAVARY Camille	Pharmacologie-Toxicologie	Pharmacie

SCHMITT Françoise	Chirurgie infantile	Médecine
SCHINKOWITZ Andréas	Pharmacognosie	Pharmacie
SPIESSER-ROBELET Laurence	Pharmacie Clinique et Education Thérapeutique	Pharmacie
TESSIER-CAZENEUVE Christine	Médecine Générale	Médecine
TEXIER-LEGENDRE Gaëlle	Médecine Générale	Médecine
VIAULT Guillaume	Chimie organique	Pharmacie

#### AUTRES ENSEIGNANTS

<b>PRCE</b>		
AUTRET Erwan	Anglais	Médecine
BARBEROUSSE Michel	Informatique	Médecine
BRUNOIS-DEBU Isabelle	Anglais	Pharmacie
FISBACH Martine	Anglais	Médecine
O'SULLIVAN Kayleigh	Anglais	Médecine
<b>PAST</b>		
CAVAILLON Pascal	Pharmacie Industrielle	Pharmacie
DILÉ Nathalie	Officine	Pharmacie
MOAL Frédéric	Pharmacie clinique	Pharmacie
PAPIN-PUREN Claire	Officine	Pharmacie
SAVARY Dominique	Médecine d'urgence	Médecine
<b>ATER</b>		
Arrivée prévue nov 2021	Immunologie	Pharmacie
<b>PLP</b>		
CHIKH Yamina	Economie-gestion	Médecine
<b>AHU</b>		
CORVAISIER Mathieu	Pharmacie Clinique	Pharmacie
IFRAH Amélie	Droit de la Santé	Pharmacie
LEBRETON Vincent	Pharmacotechnie	Pharmacie

# REMERCIEMENTS

A Mme le Maître de Conférence des Universités et Dr Élise Riquin, directrice de cette thèse. Cheffe, je te remercie considérablement de m'avoir accordé ta confiance vis-à-vis de ce travail et des autres projets passés ou en préparation. Tu m'as converti depuis à une curieuse croyance, celle de la Pédopsychiatrie. Et je ne regrette en rien ce choix, animé par une détermination que tu as su attiser et accroître grâce aux nombreux projets que tu portes avec ferveur.

A M. le Professeur Philippe Duverger. Je vous remercie tout d'abord de m'honorer de votre présidence au sein du jury, mais bien sûr également pour votre disponibilité, votre écoute, et votre soutien qui m'ont guidé au cours de mon internat. Je vous remercie de la confiance que vous me conférez vis-à-vis des projets à venir.

A M. le Professeur Arnaud Roy, tu me fais l'honneur d'avoir intégré mon jury de thèse, avec une grande disponibilité. La perspective d'une transversalité psychiatrique et neuropsychologique a enrichi ma pratique et a permis ce travail de thèse.

A M. le Professeur Patrick Van Bogaert, vous me faites l'honneur d'avoir intégré mon jury de thèse. Je vous remercie de m'avoir accueilli dans votre service de Neuropédiatrie, votre sens de l'enseignement et votre confiance m'ont beaucoup apporté.

A Mme le Professeur Bénédicte Gohier, pour votre soutien et votre accompagnement précieux tout au long de mon parcours d'interne. J'ai pu considérablement m'appuyer sur vos conseils avisés. J'ai eu l'opportunité d'être formé dans votre service et le sens de l'expertise qui y réside façonne encore ma pratique à ce jour.

A Mme le Professeur Frédérique Bonnet-Brilhault, pour m'avoir accueilli et formé dans votre service de pédopsychiatrie. Votre vision et votre engagement vis-à-vis de cette spécialité imposent le respect. Ce semestre tourangeau a suscité chez moi un intérêt considérable pour la prise en charge des sujets porteurs d'un trouble du neurodéveloppement.

Au Dr Magalie Barth, pour avoir effectué le travail considérable à l'origine de cette thèse. Votre expertise dans le domaine des maladies métaboliques est le pilier de ce travail.

Au Dr Guillaume Ifrah, je te remercie très sincèrement de m'avoir guidé au cours de mon internat, tant sur le plan professionnel que ludique. Ta rigueur et ton pragmatisme m'ont encouragé à progresser et à ne jamais céder à la simplicité. Merci Sensei !

# REMERCIEMENTS

Aux médecins neuropédiatres qui m'ont formé dans leur service et m'ont permis d'élargir mon champ de compétences en dehors du sentier psychiatrique de mon internat ; le Dr Gueden, le Dr Durigneux, le Dr Rupin-Mas, le Dr Chefdor et le Dr Farges.

A mes co-internes de Neuropédiatrie – qui me permettent notamment de soutenir ma thèse à cette date ! – Mathilde, Célia et Floriane.

A mes pairs et amis et notamment Pierre-Emmanuel, Quentin, Lou, Natwin, Édouard. Merci pour ces nombreux moments passés ensemble ; ceux studieux, pourvoyeurs d'une émulation certaine, et ceux plus oisifs et drolatiques. J'espère pouvoir continuer à partager ces temps précieux avec vous.

A tous mes amis et notamment à Martin, Simon, Agnès, Auguste, Guillaume, Clément, Florentin, Amélie, Chloé, Margaux, Paul, François « Ferdi », Julie, Maeva et Tristan, vous êtes de formidables compagnons de route et je vous dois beaucoup. Votre Amitié TriPhosphate a été une source d'énergie au moins aussi importante que celle fournie par mes mitochondries !

A ma famille, pour votre soutien, votre confiance, votre force, votre résilience. Vous avez toujours cru en moi et c'est probablement ce qui m'a poussé à me lancer dans cette voie.

A ma belle-famille, merci pour votre soutien et pour les nombreux moments chaleureux passés ensemble.

A Oscar & Miaouss, fidèles compagnons au pelage soyeux, pour m'avoir assisté lors de mes sessions de travail à domicile en m'octroyant des bienfaits de votre paisible ronronnement.

A Cindy, pour ta bonne humeur et ton soutien indéfectible. Merci d'avoir cru en moi en toute circonstance. Je suis fier d'avoir parcouru tout ce chemin à tes côtés et j'espère que l'avenir nous réserve encore bien des surprises !



# Plan

## INTRODUCTION

### 1. Les mitochondries

- 1.1. Généralités
- 1.2. Structure des mitochondries
- 1.3. La chaîne respiratoire
- 1.4. Les fonctions de la mitochondrie
- 1.5. Le génome mitochondrial
  - 1.5.1. L'ADN mitochondrial
  - 1.5.2. ADN nucléaire impliqué dans la mitochondrie

### 2. Les cytopathies mitochondriales

- 2.1. Bref historique
- 2.2. Généralités
- 2.3. Bilan diagnostique
  - 2.3.1. Diagnostics différentiels
  - 2.3.2. Les explorations indirectes :
    - a) Le bilan métabolique
    - b) L'imagerie
  - 2.3.3. Bilan d'extension
  - 2.3.4. Histologie
  - 2.3.5. Enzymologie
  - 2.3.6. Explorations génétiques
- 2.4. Mutations de l'ADNmt
- 2.5. Mutations de l'ADN nucléaire
- 2.6. Les maladies mitochondriales chez le nourrisson
  - 2.6.1. Syndrome de Leigh
  - 2.6.2. Syndrome d'Alpers
  - 2.6.3. Déficit en Succinyl-coenzyme A synthetase
  - 2.6.4. Myopathie progressivement précoce
- 2.7. Les maladies mitochondriales chez l'enfant et adolescent
  - 2.7.1. Neuropathie optique héréditaire de Leber (LHON)
  - 2.7.2. Syndrome MERRF (myopathy epilepsy ragged red fibers)
  - 2.7.3. Syndrome MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with acid lacticosis and stroke like episodes)
  - 2.7.4. Syndrome NARP (neuropathy, ataxia, retinis pigmentosa)
  - 2.7.5. Syndrome MNGIE (mitochondrial neuro-gastro-intestinal encephalomyopathy)
  - 2.7.6. Syndrome de Pearson
  - 2.7.7. Syndrome SANDO (sensory ataxic neuropathy, dysarthria and opthalmoparesis)
  - 2.7.8. Syndrome de Kearns-Sayre
  - 2.7.9. Syndrome de Wolfram
- 2.8. Prise en charge des maladies mitochondriales
- 2.9. Phénotype psychiatrique des maladies mitochondriales
- 2.10. Liens entre psychiatrie et mitochondrie

### 3. Présentation et description des résultats d'une étude de cas évaluant la prévalence des troubles psychiatriques et cognitifs chez des enfants et adolescents atteints d'une pathologie mitochondriale

3.1. Phénotype psychiatrique

3.1.1. Anxiété

3.1.2. Dépression

3.1.3. Autres symptômes

3.2. Phénotype cognitif

#### **4. Extension de l'article princeps**

**CONCLUSION**

**BIBLIOGRAPHIE**

**LISTE DES FIGURES**

**LISTE DES TABLEAUX**

**TABLE DES MATIERES**

## INTRODUCTION

Les cytopathies mitochondriales sont les maladies métaboliques les plus fréquentes avec une prévalence de 1/5000 naissances (1). Elles sont causées par des mutations génétiques qui impactent en particulier la synthèse de l'adénosine triphosphate (ATP) et la phosphorylation oxydative (2).

Les phénotypes issus de ces pathologies sont très variables et peuvent se manifester à tout âge (3). Il est admis qu'une dysfonction mitochondriale affecte le développement et le fonctionnement cérébral du sujet atteint, ce qui peut donc conduire à une expression psychiatrique de ces maladies (4). Cependant les symptômes psychiatriques présentés dans les pathologies mitochondriales sont à ce jour très peu décrits, et ce notamment chez les enfants et adolescents (5). La description de ce phénotype psychiatrique présent dans les pathologies mitochondriales est pourtant primordiale puisque les symptômes psychiatriques peuvent précéder parfois de plus de 10 ans le diagnostic (6). Nombre de ces patients traversent une « odyssee diagnostique » et consultent en moyenne 8 médecins avant diagnostic (7). Il est certain que certains d'entre eux ne bénéficient d'ailleurs jamais de ce diagnostic, étant initialement orientés vers un diagnostic de trouble psychiatrique - surtout quand le phénotype se déclare initialement par ce versant (8,9).

Ce travail se centre ainsi sur cette nécessité d'identifier au mieux le phénotype psychiatrique et neuropsychologique de ces maladies, actuellement décrites principalement par le scope neurologique. L'appréhension de ce phénotype permettra aux pédopsychiatres de repérer plus précisément les atypies devant faire évoquer une affection neurologique sous-jacente, dont font partie les cytopathies mitochondriales. L'objectif à terme est que ces patients puissent bénéficier d'une prise en charge médicale pluridisciplinaire la plus précoce et la plus adaptée possible.

Dans un premier temps, nous élaborerons un apport théorique concernant les mitochondries et les cytopathies mitochondriales en nous appuyant sur la littérature scientifique récente.

Ensuite, nous présenterons brièvement une étude prospective menée au CHU d'Angers portée sur une cohorte de douze enfants et adolescents porteurs d'une cytopathie mitochondriale et dont l'objectif était d'évaluer la prévalence des troubles psychiatriques et cognitifs dans cette population pédiatrique.

Enfin, nous étendrons le scope de cette étude via un travail format article qui précisera le phénotype de ces enfants et adolescent avec mise en avant d'une vignette clinique détaillée, et proposera un récapitulatif des missions du pédopsychiatre dans la prise en charge primaire et secondaire des maladies mitochondriales.

# 1. Les mitochondries

## 1.1. Généralités

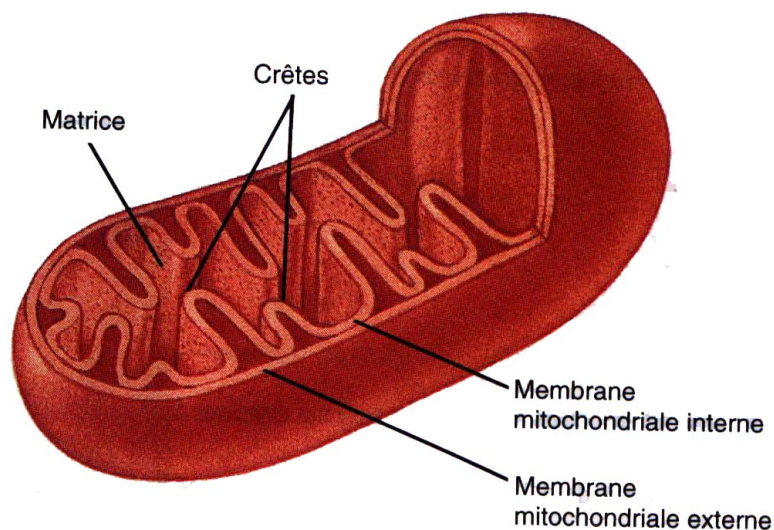


Figure 1 : Représentation dessinée d'une mitochondrie et de ses constituants

Les mitochondries sont les « centrales énergétiques » du corps humain. Elles produisent l'ATP via l'oxydation du pyruvate et des acides gras en présence d'oxygène au niveau de la chaîne respiratoire. Elles sont présentes dans toutes les cellules de l'organisme excepté dans les hématies.

## 1.2. Structure des mitochondries

La mitochondrie est constituée :

- D'une membrane externe, où sont présents les complexes translocasiques TOM et SAM, des protéines mitochondriales d'origine nucléaire, les protéines contractiles de fusion et de division et les facteurs intervenant dans l'apoptose.

- Un espace inter-membranaire où se situent le cytochrome C, la protéine OPA1 de fusion, et le complexe TIM.
- Une membrane interne où sont situés les cinq complexes de la chaîne respiratoire, les enzymes du cycle de Krebs, de la  $\beta$ -oxydation, du cycle de l'urée et de la néoglucogenèse.

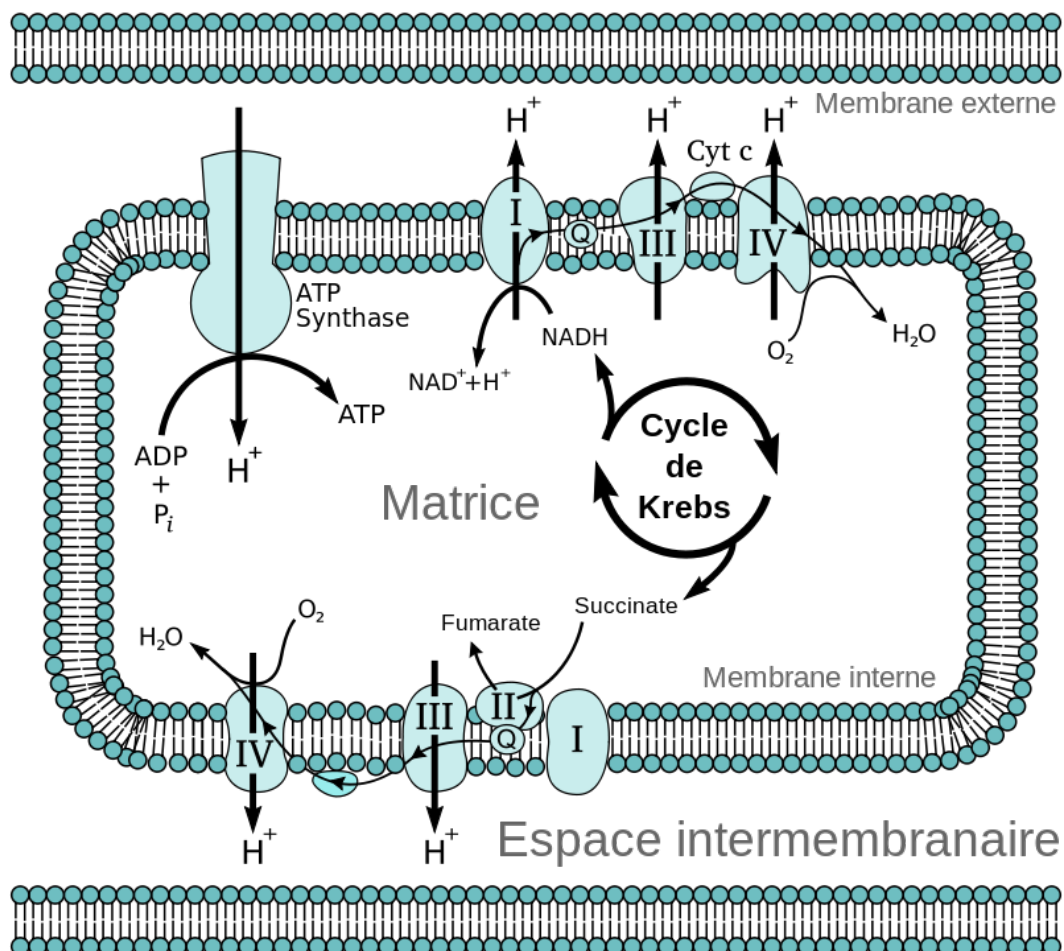


Figure 2 : Schéma de la chaîne respiratoire mitochondriale

Légende : ADP : Adénosine DiPhosphate, ATP : Adénosine TriPhosphate, H<sup>+</sup> : hydrogène, NADH : hydrure de nicotinamide adénine dinucléotide, O<sub>2</sub> : oxygène, H<sub>2</sub>O : eau

### 1.3. La chaîne respiratoire

Elle se compose de cinq complexes au niveau de la membrane interne qui agissent comme des transporteurs d'électrons :

- Le complexe I (NADH-coenzyme Q réductase) est constitué de 45 polypeptides ; 38 codés par l'ADN nucléaire et 7 par l'ADNmt. Il est composé de plus de 40 sous-unités différentes et transmet les équivalents réduits du NADH au coenzyme Q.
- Le complexe II (succinate-CoQ réductase) comprend 4 polypeptides codés par l'ADN nucléaire : il comporte 4 sous-unités et transfère les équivalents réduits du FADH<sub>2</sub> vers le coenzyme Q.
- Le complexe III (ubiquinol cytochrome c réductase) présente 11 polypeptides dont le cytochrome b codé par l'ADNmt, les autres étant codés par l'ADN nucléaire. Il comporte 11 sous-unités et transporte les électrons de l'ubiquinone vers le cytochrome c.
- Le complexe IV (cytochrome c oxydase, ou COX) se compose de 13 polypeptides dont 3 codés par l'ADNmt. Il est composé de 2 cytochromes (a et a<sub>3</sub>), 2 atomes de cuivre et 13 sous-unités protéiques. Il catalyse le transfert des équivalents réduits du cytochrome c jusqu'à l'oxygène.
- Le complexe V (ATPase) se constitue de 16 polypeptides, dont 2 codés par l'ADNmt. Il est composé de 14 sous-unités et permet l'entrée des protons dans la matrice mitochondriale. Il permet la synthèse de l'ATP à partir de l'ADP et du phosphate inorganique via l'énergie créée par le flux d'ions hydrogène provoqué par l'oxydation des constituants de la chaîne.

## 1.4. Les fonctions de la mitochondrie

La mitochondrie a de nombreuses fonctions au sein de l'organisme. Elle participe à la synthèse d'ATP via la phosphorylation oxydative, la production d'espèces réactives de l'oxygène, la thermogénèse, la synthèse des hormones stéroïdes, l'homéostasie calcique, l'apoptose, la production de précurseurs des acides aminés non essentiels, la synthèse de phospholipides via le réticulum et la synthèse de l'hème avec le cytosol (10). La production d'énergie via la chaîne d'oxydoréduction est vingt fois plus importante que celle de la glycolyse anaérobie (11).

Les mitochondries sont des organites interconnectés qui fusionnent et se divisent selon l'équilibre entre biogénèse et dégradation ainsi que fusion et fission. Les mitochondries changent de forme selon les situations ; elles sont par exemple plus grandes dans les cellules apoptotiques et s'allongent en cas de sénescence cellulaire. La biogénèse mitochondriale conduit à une augmentation de la masse mitochondriale et au remplacement des mitochondries défectueuses éliminées par mitophagie. Cette dernière est déployée en cas de stress ou d'altération de la mitochondrie et est issue d'un phénomène d'autophagoctyose conduisant à la dégradation de l'organite. La fusion mitochondriale est la jonction de deux mitochondries en une via les mutofusines, l'OPA1 et les MFN1 et 2, protéines appartenant aux dynamines. La fission est la séparation d'une mitochondrie en deux organites. Elle se fait principalement via la DRP1 avec l'assistance des protéines membranaires FIS-1, MFF et MIEF1 (12). Les mitochondries se déplacent au sein de la cellule de manière antérograde ou rétrograde via le cytosquelette avec l'aide de protéines mitochondriales spécifiques (13).

## **1.5. Le génome mitochondrial**

Les mitochondries disposent de leur propre génome. Elles sont présentes dans toutes les cellules, excepté dans les globules rouges, et représentent de quelques dizaines à quelques milliers de copies selon le tissu. Plus le tissu requiert de l'énergie, plus ses cellules contiendront un grand nombre de mitochondries.

### **1.5.1. L'ADN mitochondrial**

L'ADN mitochondrial est une molécule circulaire double brin de 16569 paires de base. Il est constitué d'un brin lourd et d'un brin léger qui sont tous deux codants. Une région non codante est toutefois présente à l'origine de réplication du brin lourd. L'ADNmt ne possède pas d'intron. Il contient 37 gènes ; 22 ARN de transfert, 13 gènes codant 13 sous unités protéiques des complexes I, III, IV et V et 2 gènes ARN (14). Il mute dix fois plus que l'ADN nucléaire. Une mitochondrie peut avoir un à dix exemplaires d'ADN mitochondrial. Les protéines mitochondriales sont au nombre d'environ 1500 et sont pour la plupart issues de l'ADN nucléaire. L'ADNmt se transmet aux cellules filles lors de la ségrégation mitotique ; elle est donc d'origine maternelle (15, 16).

Cette transmission au hasard contribue au phénomène d'hétéroplasmie dont le taux diffère selon les tissus de l'organisme. Une conséquence pathogène pourra avoir lieu en cas de dépassement du seuil d'hétéroplasmie, seuil d'autant plus abaissé que l'organe atteint est consommateur d'ATP.

### **1.5.2. ADN nucléaire impliqué dans la mitochondrie**

Plus de 1500 gènes nucléaires sont impliqués dans la biogène et la fonction mitochondriale. L'ADN nucléaire est nécessaire au fonctionnement de la chaîne de phosphorylation oxydative par l'importation, l'assemblage, le contrôle de la qualité, la réplication et l'expression de l'ADN mitochondrial. La biogenèse mitochondriale bénéficie donc

d'une communication et d'une coopération entre les deux génomes nucléaire et mitochondrial (11).

## 2. Les cytopathies mitochondriales

### 2.1. Bref historique

Luft décrit pour la première fois en 1962 le lien entre déficit mitochondrial et symptômes cliniques (17). Puis en 1981, le séquençage complet de l'ADNmt humain est réalisé par Anderson et son équipe (14). C'est en 1988 qu'Holt découvre la première délétion d'ADN mitochondrial (ADNmt) (18). En 1995, la présence de variants génétiques de l'ADN nucléaire comme cause de certaines pathologies mitochondriales a pu être identifiée (19).

### 2.2. Généralités

Les cytopathies mitochondriales sont les conséquences d'un déficit primaire de la chaîne respiratoire. Un dysfonctionnement de la chaîne respiratoire peut conduire à un déficit de synthèse d'ATP pouvant être à l'origine de pathologies très variées selon le type d'atteinte en cause. Chez l'enfant, elles sont liées à des anomalies de l'ADN mitochondrial dans 10% des cas de transmission par la mère, et à des mutations de l'ADN nucléaire dans 90% des cas (20). Le pic de fréquence des maladies mitochondriales est plus important dans la première année de vie avec une médiane d'apparition des premiers symptômes à 7 mois, mais elles peuvent débuter à tout âge. L'évolution est plus sévère lorsque la maladie se déclare dans les premiers mois de vie (21).

Chez l'enfant, elles sont typiquement pluriviscérales, atteignant les organes grands consommateurs d'énergie, principalement le système nerveux, la rétine, le cœur, le foie, les reins, les muscles striés (22).

Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont : fatigue, ptosis, ophtalmoplégie, atrophie optique, surdité, épilepsie, ataxie, cardiomyopathie et myopathie proximale, diabète, migraine (23). Du fait d'un taux d'hétéroplasmie variable dans les différents tissus de l'organisme avec coexistence d'ADNmt sauvage et mutant, ces pathologies peuvent se

présenter par un large panel de symptômes, y compris pour une même mutation donnée (24). Ainsi, une même mutation peut être associée à différents phénotypes et un même phénotype peut être associé à différentes mutations (25). La présence ubiquitaire mitochondriale conduit à une hétérogénéité clinique importante des maladies mitochondriales (26).

Pour les cytopathies mitochondriales issues de mutations de l'ADNmt, le phénotype clinique dépend du type de transmission (maternelle ou délétion unique sporadique), du type de mutation et du taux d'hétéroplasmie. Pour ces mutations il y a le plus souvent une absence de corrélation entre le génotype et le phénotype.

Pour les cytopathies issues de mutations de l'ADN nucléaire : le phénotype clinique dépend notamment du type de transmission (autosomique dominant, récessif, lié à l'X, sporadique) et du type de mutation. La plupart des pathologies mitochondriales se déclarant à l'âge pédiatrique sont issues d'un mode de transmission autosomique récessif (27).

Il faut ainsi suspecter une maladie mitochondriale devant un patient présentant :

- Une association « illégitime » de symptômes impliquant plusieurs organes apparemment sans relation, de début précoce avec une évolution rapidement progressive ; *notamment sur les plans neurologique, sensoriel, psychiatrique, cardiaque, hépatique, rénal, hématologique, endocrinien*
- Des arguments familiaux (notamment si pattern de transmission maternelle)
- La présence d'une hyperlactacidémie et d'anomalies de la substance blanche à l'IRM

En résumé, les pathologies mitochondriales peuvent se présenter à n'importe quel âge par n'importe quel symptôme, concerner n'importe quel organe ou tissu. Elles peuvent se transmettre par n'importe quel mode d'hérédité ; sporadique sur mutation de novo, autosomique dominant ou récessif, lié à l'X ou par transmission maternelle (28). Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont mentionnés dans le Tableau 1.

<b>Période néonatale (0-1 mois)</b>	
SNC	Apnées itératives, léthargie, somnolence, mort subite "récupérée", hypotonie axiale et périphérique, acidose lactique congénitale, coma acidocétosique
Muscle	Macroglossie, myopathie, atrophie musculaire, hypotonie, rigidité, hypertonie, myoglobulinuries récurrentes, mauvaise tenue de tête, peu de mouvements spontanés
Foie	Insuffisance hépatique, hépatomégalie
Coeur	Cardiomyopathie hypertrophique
Rein	Tubulopathie proximale (syndrome de De Toni-Debré-Fanconi)
<b>Enfance (1 mois-2 ans)</b>	
SNC	Apnées récurrentes, mort subite "récupérée", coma acidocétosique, mauvaise tenue de tête, spasticité des membres, régression psychomotrice, retard mental, ataxie cérébelleuse, "Stroke-like", myoclonies, convulsions généralisées, encéphalomyopathie nécrosante (syndrome de Leigh), poliodystrophie infantile progressive (syndrome d'Alpers)
Muscle	Myopathie Atrophie musculaire, faiblesse musculaire hypotonie, myalgies, intolérance à l'effort, myoglobulinuries récurrentes
Foie	Hépatomégalie progressive Insuffisance hépatocellulaire, insuffisance hépatique induite par le Valproate
Coeur	Cardiomyopathie hypertrophique
Rein	Tubulopathie proximale (syndrome de De Toni-Debré-Fanconi), néphropathie tubulointerstitielle (mimant une néphronophtise), syndrome néphrotique, insuffisance rénale, syndrome urémique hémolytique
Intestins	Vomissements récurrents, diarrhée chronique, atrophie villositaire, insuffisance pancréatique exocrine, retard de croissance, pseudo-obstruction intestinale chronique
Système endocrinien	Petite taille, retard de maturation squelettique, hypoglycémies récurrentes, déficit hormonal multiple
Moelle	Anémie sidéroblastique, neutropénie, thrombopénie, syndrome myélodysplastique, syndrome dysérythropoïétique
Oeil	Atrophie optique, diplopie, ophtalmoplégie externe progressive, rétinopathie "sel et poivre", rétinite pigmentaire, ptosis de la paupière, cataracte
Oreille	Surdité, surdité neurosensorielle
Peau	Pigmentation anormale des zones exposées au soleil, trichothiodystrophie, cheveux secs, épais et cassants
<b>Enfance (&gt;2 ans) et âge adulte</b>	
SNC	Myoclonies, convulsions (généralisées, focales, photosensibles, tonicoclonies), ataxie cérébelleuse, spasticité, régression psychomotrice, retard mental, démence, "Stroke-like", mal de tête hémicranial, migraine, hémiparesies récurrentes, cécité corticale, hémianopsie, leucodystrophie, atrophie corticale, neuropathie périphérique
Muscle	Myopathie progressive, faiblesse musculaire proximale, myalgies, intolérance à l'effort, myoglobulinuries récurrentes
Coeur	Cardiomyopathie concentrique hypertrophique ou dilatée, bloc Atrio-Ventriculaire
Système endocrinien	Diabète (insulino et non-insulino dépendant), déficit en hormone de croissance, hypoparathyroïdisme Hypothyroïdisme, déficit en adrénocorticotrophine , hyperaldostéronisme, infertilité (insuffisance ovarienne ou dysfonction hypothalamique)
Oeil	Ptosis de la paupière, diplopie, ophtalmoplégie externe progressive, rétinopathie "sel et poivre", rétinite pigmentaire, cataracte, opacités cornéales, neuropathie optique de Leber

Oreille	Surdité neurosensorielle, surdité induite par les aminoglycosides (transmission maternelle)
---------	---

Tableau I : Symptômes les plus prévalents dans les cytopathies mitochondriales

Légende : SNC=système nerveux central

## 2.3. Bilan diagnostic

Des scores diagnostics de pathologie mitochondriale ont été élaborés sur des critères cliniques, biologiques, radiologiques, histologiques et moléculaires. Le premier a été créé par Walker en 1996, ce score ayant ensuite été adapté à la population pédiatrique par Bernier (29, 30). En 2006 Morava et son équipe proposent un score associant des critères cliniques, paracliniques et histologiques, aboutissant à un niveau de probabilité diagnostique allant de « peu probable » à « très probable » (31). Toutefois ces organigrammes ne peuvent être appliqués qu'en cas d'atteinte neurologique.

### 2.3.1. Diagnostics différentiels

Les diagnostics différentiels à prendre en compte sont un déficit de la chaîne respiratoire secondaire, une autre erreur innée du métabolisme, une maladie hépatique, une maladie du système nerveux central isolée ou une anomalie chromosomique.

### 2.3.2. Les explorations indirectes :

#### a) Le bilan métabolique

Les analyses métaboliques diagnostiques à réaliser sont :

- Une recherche d'acidose lactique par dosage des lactates plasmatiques ; on retrouve classiquement une hyperlactémie persistante (> 2,5 mM). Un cycle Redox permet le dosage répété des lactates au cours de la journée et selon l'alimentation.
- Une ponction lombaire pouvant retrouver une hyperlactatorachie. On calcule le rapport lactates/pyruvates, qui est parfois augmenté.

- Une cétose paradoxale après alimentation avec élévation du rapport des corps cétoniques 3-hydroxybutyrate/acéto-acétate.
- Une chromatographie des acides aminés sanguins plasmatiques ; on peut retrouver une élévation du taux d'alanine et proline.
- Une chromatographie des acides organiques urinaires.
- Un profil des acylcarnitines plasmatiques.
- Un dosage de la créatine kinase sérique ; parfois modérément élevée.
- Un dosage du FGF-21 (fibroblast growth factor 21) ; il n'est pas souvent utilisé bien qu'il semble un biomarqueur fiable (3).

La passation d'épreuves d'effort peut être utile pour compléter le profil métabolique du patient avec notamment la comparaison des dosages de lactates et pyruvates avant et après effort.

## **b) L'imagerie**

Elle se base sur l'IRM cérébrale qui doit comprendre toutes les séquences, dont la diffusion. Elle est couplée à la spectroscopie de résonance du proton à la recherche d'un pic de lactates, identifiable par un doublet caractéristique. Selon la pathologie mitochondriale en cause, les anomalies à l'IRM sont pour la plupart non spécifiques ; elles peuvent être des anomalies bilatérales et symétriques du signal de la substance grise, du tronc cérébral, une atteinte des noyaux gris centraux, des hypersignaux de la substance blanche, une atteinte cérébelleuse, la présence de calcifications (32).

En cas de normalité du bilan complémentaire, le diagnostic de cytopathie mitochondriale n'est pas exclu lorsque le tableau clinique est évocateur.

### **2.3.3. Bilan d'extension**

Le bilan doit rechercher également des signes cliniques et biologiques d'extension à la recherche d'une atteinte pluriviscérale. Il comprend la recherche d'une atteinte extra neurologique, d'un retard de croissance staturo-pondérale, d'une atteinte digestive, hépatique, pancréatique, cardiaque, rénale, dermatologique, ophtalmologique et/ ou sensorielle. Il peut être étendu selon les arguments cliniques et théoriques.

Le bilan cardiaque comprend un électrocardiogramme et une échographie transthoracique pour rechercher la présence de trouble du rythme, d'une cardiomyopathie hypertrophique ou dilatée car ces atteintes sont souvent asymptomatiques au début (33).

Le bilan ophtalmologique comprend fond d'œil, champs visuel, examen du segment postérieur, électrorétinogramme et potentiels évoqués visuels pour rechercher notamment une rétinopathie pigmentaire, une ophtalmoplégie ou une neuropathie optique.

D'autres examens, comme un électroencéphalogramme, pourront être effectués en cas de point d'appel clinique.

### **2.3.4. Histologie**

Elle se fait habituellement par biopsie. Elle est réalisée le plus fréquemment au niveau du muscle et du foie. L'examen au microscope optique recherche particulièrement des agrégats mitochondriaux sous-sarcolemniques, des Ragged-Red fibers, des signes de surcharge lipidique ou des fibres musculaires COX-négatives. La microscopie optique ne retrouve aucune anomalie dans environ 50% des cas (34). La microscopie électronique est plus rentable et met en avant dans un tiers des cas des anomalies non retrouvées lors de l'étude en microscopie optique (35).

### 2.3.5. Enzymologie

La mesure de l'activité enzymatique des différents complexes de la chaîne respiratoire peut se faire par polarographie ou par spectrophotométrie (3,36). Elle peut mettre en évidence un déficit de l'activité d'un ou plusieurs complexes de la chaîne respiratoire. La polarographie s'effectue sur tissu frais ou cellules en culture, comme les fibroblastes, tandis que la spectrophotométrie permet une étude sur tissus congelés.

### 2.3.6. Explorations génétiques

Les explorations génétiques sont guidées par le mécanisme de transmission suspecté, le tableau clinique, biochimique et radiologique. Elles se basent sur l'étude des gènes impliqués dans la structure et l'assemblage de la chaîne respiratoire, la traduction mitochondriale, la stabilité de l'ADNmt.

Ces analyses moléculaires peuvent notamment mettre en avant :

- Une délétion unique, comme c'est le cas dans les syndromes de Kearns-Sayre, Pearson ou CPEO.
- Des délétions multiples ; ces dernières étant causées par des mutations de gènes nucléaires responsables de défauts de maintenance de l'ADNmt

Il est recommandé d'effectuer en priorité une analyse de l'ADNmt puisque ses mutations sont les plus prévalentes, et pour aiguiller le conseil génétique selon le mode de transmission, une mère porteuse de la mutation ayant un risque important de la transmettre (37).

## 2.4. Mutations de l'ADNmt

La prévalence de variant génétique de novo de l'ADNmt est de 107/100000 naissances vivantes, ce qui en fait un phénomène commun (38). Les mutations de l'ADNmt représentent en réalité moins de 10 % des pathologies mitochondriales chez l'enfant (39). De nombreuses grandes délétions et mutations ponctuelles à l'origine d'un phénotype pathologique ont été

identifiées (40). Un même variant peut être corrélé à différents phénotypes et un même phénotype peut être lié à différents variants (41).

Les mutations peuvent être homoplasmiques avec une atteinte de la majorité de l'ADNmt ou bien hétéroplasmiques c'est-à-dire avec un mélange entre ADNmt muté et ADNmt sauvage (42). Pour avoir un statut pathogène, une mutation doit classiquement présenter un taux important d'hétéroplasmie (>70%). Pour une même mutation et même taux d'hétéroplasmie chez plusieurs sujets, le phénotype peut s'exprimer de manière très variée. Par exemple, la mutation m.3243A>G occasionne une variabilité phénotypique majeure, probablement du fait de facteurs génétiques nucléaires modulant l'expression de cette pathologie (43).

Le phénotype clinique des maladies mitochondriales liées à une mutation de l'ADNmt dépend :

- Du type de tissu dans lequel est présente l'anomalie mitochondriale
- Du taux d'hétéroplasmie dans ce tissu
- Du nombre de copies de l'ADNmt mutant dans le tissu concerné

## **2.5. Mutations de l'ADN nucléaire**

On estime à 1/11000 la prévalence des anomalies mitochondriales due à des anomalies de l'ADN nucléaire (44). A ce jour plus de 300 mutations pathogéniques nucléaires induisant une dysfonction mitochondriale ont été identifiées, notamment grâce au séquençage haut débit (45,46). A l'inverse des mutations de l'ADNmt, les variants pathogènes de l'ADN nucléaire sont corrélés à des phénotypes homogènes.

Ils sont classés en 5 catégories : les « direct hits », les « indirect hits », les défauts de traduction de l'ARN mitochondrial, les défauts de la composition lipidique de la membrane interne mitochondriale et les défauts de la dynamique mitochondriale. Les défauts de

maintenance de l'ADNmt sont classés à part du fait de l'hétérogénéité clinique qu'ils entraînent (3).

Pour les mutations de l'ADN nucléaire le phénotype dépend :

- De la dépendance du tissu atteint vis-à-vis de la chaîne respiratoire mitochondriale
- De l'expression spécifique des protéines liée à ce tissu et l'existence de potentielles protéines compensatoires

## **2.6. Les maladies mitochondriales chez le nourrisson**

### **2.6.1. Syndrome de Leigh**

Il se manifeste par une atteinte progressive bilatérale des noyaux gris centraux (putamen, noyau caudé, pallidum) et du tronc cérébral. Sur le plan clinique on retrouve une encéphalopathie précoce avec hypotonie, un trouble de l'oculomotricité, un trouble respiratoire central (47). Il peut être notamment déclenché initialement par une fièvre ou un stress. En cas de mutation associée SURF1, il peut y avoir une atteinte associée par neuropathie démyélinisante (48). Le bilan retrouve une élévation de l'acide méthylmalonique et une déplétion de l'ADNmt (49).

### **2.6.2. Syndrome d'Alpers**

Il est caractérisé par un tableau d'encéphalopathie de survenue rapide avec une tétraparésie spastique, une régression du développement psychomoteur, une cécité corticale et possiblement une atteinte auditive. L'IRM retrouve des hypersignaux T2 et FLAIR au niveau occipital, des noyaux gris centraux et des noyaux dentelés.

Une épilepsie focale réfractaire est souvent associée. Un traitement par Valproate de Sodium peut majorer ou provoquer une atteinte du foie. Une biopsie, hépatique le plus souvent, retrouve une déplétion de l'ADNmt. Une mutation POL gamma peut en être responsable (20,21).

### **2.6.3. Déficit en Succinyl-coenzyme A synthetase**

Il se manifeste à un âge précoce avant 5 mois par des difficultés alimentaires, un retard staturo-pondéral post-natal, un retard du développement psychomoteur et une surdité précoce avant 1 an. L'IRM peut retrouver des anomalies des noyaux gris centraux en particulier des noyaux caudés et putamens. Le bilan métabolique retrouve une hyperlactacidémie et une acidémie méthylmalonique. Il est lié à la mutation des gènes SUCLG1 ou SUCLA2 (50).

### **2.6.4. Myopathie progressivement précoce**

Elle se manifeste par une myopathie rapidement évolutive se déclarant avant 18 mois, associée à une élévation de la créatine kinase. Elle aboutit à une insuffisance respiratoire avec atteinte périphérique du diaphragme (51). Elle est causée par des mutations du gène TK2, avec déplétion de l'ADNmt. L'exploration tissulaire retrouve des fibres Cox négatives et des Ragged Red Fibers.

## **2.7. Les maladies mitochondriales chez l'enfant et adolescent**

### **2.7.1. Neuropathie optique héréditaire de Leber (LHON)**

Elle est la cause la plus prévalente de cécité transmise par la mère chez les adultes de sexe masculin. Elle atteint surtout les adolescents et les jeunes adultes. Avant l'atrophie optique bilatérale, le fond d'œil montre des télangiectasies péripapillaires, une microangiopathie, un pseudo-œdème et des tortuosités vasculaires. Elle se caractérise par une pénétrance incomplète et une prédominance masculine. Elle peut parfois se présenter par un syndrome extrapyramidal, des mouvements anormaux ou des troubles cognitifs. Elle peut être associée à des troubles de la conduction cardiaque de type Wolff-Parkinson-White (16,52-54). Les mutations pathogènes pouvant être identifiées sont A11778G (ND4), A3460G (ND1) et T1448C (ND6).

### **2.7.2. Syndrome MERRF (myopathy epilepsy ragged red fibers)**

Il se caractérise le plus souvent par une faiblesse musculaire déclarée avant 10 ans, une surdité, une ataxie cérébelleuse, une rétinite pigmentaire, une cardiomyopathie, une petite taille et une épilepsie à type de myoclonies, parfois photosensible. Des pseudo strokes sont parfois retrouvés. Une atteinte cognitive est possible. On retrouve fréquemment une acidose lactique au bilan métabolique. L'IRM montre une atrophie cérébelleuse, une atrophie corticale, des calcifications des ganglions de la base et des lésions de la substance blanche. Les mutations pathogènes identifiées sont m.8344A>G et m.8356T>C (55).

### **2.7.3. Syndrome MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with acid lactosis and stroke like episodes)**

On note dans l'enfance un retard staturopondéral, une surdité, un diabète, des épisodes de nausées et vomissements, une épilepsie, des migraines, une hémiparésie et hémianopsie par accès (56). Le bilan métabolique met en avant une acidose lactique. L'IRM retrouve classiquement des pseudo strokes le plus souvent pariétaux et occipitaux, principalement au niveau de la substance grise, ne respectant pas strictement un territoire vasculaire. Ces pseudo strokes fluctuent dans le temps et s'étendent aux territoires adjacents en quelques semaines (57). Ils peuvent être associés à un œdème vasogénique. L'angio-IRM est le plus souvent normale. Les mutations observées sont m.3243A>G et m.3271T>C (58).

### **2.7.4. Syndrome NARP (neuropathy, ataxia, retinis pigmentosa)**

Il se caractérise par une neuropathie axonale périphérique, une ataxie cérébelleuse et proprioceptive et une rétinite pigmentaire, avec initialement un retard du développement possible. La ponction lombaire retrouve une hyperlactatorachie et la chromatographie des acides aminés plasmatiques rapporte parfois une hypocitrullinémie. La mutation de l'ADNmt retrouvée est la m.8993T>G/C (59).

### **2.7.5. Syndrome MNGIE (mitochondrial neuro-gastro-intestinal encephalomyopathy)**

Il se présente par des épisodes graves de troubles gastro-intestinaux, notamment des syndromes occlusifs, avec un ptosis et une neuropathie démyélinisante. L'IRM retrouve fréquemment des anomalies de la substance blanche. Il est causé par des mutations du gène de la thymidine phosphorylase (60).

### **2.7.6. Syndrome de Pearson**

Il se caractérise par une atteinte des différentes lignées médullaires avec anémie sidéroblastique, une atteinte pancréatique et une acidose lactique (25,52,61) . Il est lié à une délétion hétéroplasmique de l'ADNmt.

### **2.7.7. Syndrome SANDO (sensory ataxic neuropathy, dysarthria and ophthalmoparesis)**

Ce syndrome lié à des mutations POLG se manifeste par une ataxie avec neuropathie périphérique, une dysarthrie, parfois une dysphagie et une ophthalmoparésie (62).

### **2.7.8. Syndrome de Kearns-Sayre**

Il se caractérise par une ophtalmoplégie externe, un ptosis, une rétinite pigmentaire, une myopathie, une ataxie cérébelleuse, des troubles cognitifs et endocriniens.

Sur le plan cardiaque, la pose d'un pacemaker peut être nécessaire devant un trouble de la conduction auriculo-ventriculaire. Il est causé par des délétions hétéroplasmiques importantes de l'ADNmt, plus rarement par une duplication (26,63).

### **2.7.9. Syndrome de Wolfram**

Il peut se manifester par un diabète, une surdité neurosensorielle, une atrophie optique bilatérale et des signes neurologiques. Une atonie des voies urinaires, une ataxie, une neuropathie périphérique, des troubles psychiatriques et une épilepsie sont parfois retrouvés. Deux types de syndrome de Wolfram peuvent être distingués : le type 1 et le type 2. Le

syndrome de Wolfram de type 1 est le plus prévalent et est lié à la mutation de WSF1 (4p16.1) codant pour la wolframine. Il est envisagé que des polymorphismes du gène de la wolframine puissent être parfois liés à la survenue d'un trouble psychiatrique. Chez l'enfant on retrouve plus fréquemment des troubles de l'humeur ou anxieux, des troubles du comportement à type d'agressivité, des troubles du sommeil (64). Un risque suicidaire accru a également été identifié (65). Certaines études ne retrouvent néanmoins pas ces prédispositions (66). Le syndrome de Wolfram de type 2 est associé à des mutations de CISD2 (4q24).

## **2.8. Prise en charge des maladies mitochondriales**

Il n'y a à ce jour pas de traitement spécifique des pathologies mitochondriales, mais des traitements symptomatiques sont possibles, bien que leur efficacité soit discutée (27,67,68).

La prise en charge des patients porteurs d'une maladie mitochondriale se base sur différentes approches thérapeutiques, en particulier la prévention et le traitement précoce des complications organiques associées, avec l'identification des facteurs de décompensation comme le jeun, une affection médicale intercurrente notamment infectieuse, une fièvre, un traumatisme, une chirurgie ou l'emploi de traitements pharmacologiques toxiques pour la mitochondrie (69).

La prescription de coenzyme Q est recommandée dans certaines atteintes mitochondriales, principalement celles associées à un déficit primaire de la synthèse de coenzyme Q (70).

La vitamine B2, la Riboflavine, est utilisée notamment chez les sujets porteurs d'un Déficit en acyl CoA déshydrogénase chez qui elle va restaurer l'activité du complexe I (71). Elle est prescrite de 50 à 200 mg par jour en 2 à 3 prises (69).

Les vitamines B1 (Thiamine), B8 (Biotine) et la L-carnitine sont aussi fréquemment employées (72).

Dans le cadre de pseudostroke du MELAS, il est montré que l'utilisation d'Arginine conduit à une vasodilatation intra cérébrale et une amélioration du débit sanguin liées à une augmentation du Monoxyde d'Azote, dont l'Arginine est un des précurseurs (73). Cette molécule est donc recommandée en traitement d'entretien du syndrome de MELAS et également dans les phases aiguës de pseudostroke lors desquelles il est administré un bolus intraveineux de Chlorhydrate d'Arginine suivi d'une dose d'entretien sur plusieurs jours. Dans le cadre d'un traitement prophylactique par Arginine, une dose de 150 à 300 mg/kg/j per os en 3 prises est recommandé (74, 75). La Citrulline, également précurseur du monoxyde d'azote est de même souvent utilisée (73).

L'Idebenone, a été approuvée pour son utilisation dans la baisse d'acuité visuelle dans le syndrome de LHON (76). Elle peut être prescrite à la posologie de 30 à 300 mg/prise en trois prises quotidiennes (69).

Dans le syndrome MNGIE, la transfusion itérative de plaquettes ou de thymidine phosphorylase encapsulée dans des hématies a pu montrer une efficacité, bien que transitoire (77).

Il peut aussi y avoir recours à la mise en place d'un régime cétogène selon le type de cytopathie (78).

A l'inverse, certains traitements peuvent être à l'origine d'une inhibition de la chaîne respiratoire et ne doivent pas être utilisés, ou alors avec grande précaution. Concernant les psychotropes les plus utilisés par le pédopsychiatre, les neuroleptiques ont pour effet secondaire d'inhiber le complexe I de la chaîne respiratoire. Certains antidépresseurs inhibiteurs de la recapture de la sérotonine, notamment la Fluoxétine, engendrent un

dysfonctionnement de la phosphorylation oxydative. Le pédopsychiatre doit ainsi connaître ces particularités pharmacologiques pour adapter les thérapeutiques.

Actuellement plus de 50 essais cliniques sont centrés sur la prise en charge primaire des maladies mitochondriales, cependant les stratégies pharmacologiques actuelles restent peu probantes (79). Les études actuelles envisagent un traitement de ces pathologies par différentes approches dont :

- La modulation des Espèces Réactives de l'Oxygène et du stress oxydatif
- L'hypoxie : une étude chez la souris a montré que l'hypoxie ralentissait l'évolution du syndrome de Leigh (80)
- La reprogrammation métabolique
- La restauration des niveaux de NAD+
- La prévention de la transmission des maladies mitochondriales
- La manipulation du génome mitochondrial : elle vise à diminuer le taux d'hétéroplasmie de l'ADNmt, avec notamment les nucléases à doigt de zinc et les TALEN, nucléases qui activent des facteurs de transcription (81,82)
- La régulation de l'homéostasie de l'ADNmt

## **2.9. Phénotype psychiatrique des maladies mitochondriales**

Les pathologies mitochondriales affectent typiquement les organes les plus dépendants d'énergie, comme les muscles striés ou l'encéphale. L'atteinte cérébrale fréquemment retrouvée conduit logiquement à un tableau clinique fréquemment neuropsychiatrique.

Les manifestations neurologiques issues de ces maladies métaboliques sont de mieux en mieux connues mais ce n'est pas le cas des atteintes psychiatriques qui sont fréquentes et pourtant très peu décrites dans la littérature scientifique, notamment chez les enfants et adolescents (83-85). La description de ces symptômes psychiatriques revêt pourtant un enjeu

majeur puisque les patients porteurs de ce type de maladie métabolique consultent en moyenne 8 médecins avant diagnostic (7). Ces symptômes précèdent parfois de plus de 10 ans le diagnostic de cytopathie mitochondriale et leur repérage précoce revêt donc un intérêt primordial pour une prise en charge la plus anticipée et adaptée possible, d'autant plus que ces pathologies peuvent initialement se présenter via un tableau clinique atypique, souvent réfractaire voire s'aggravant aux thérapeutiques médicamenteuses habituellement recommandées (8,83,84). Il est d'ailleurs fort probable que de nombreux patients reçoivent à tort un diagnostic de trouble psychiatrique primaire sans que la cytopathie mitochondriale primaire ne soit identifiée et diagnostiquée, surtout lorsque le tableau clinique initial est psychiatrique (9, 83, 87).

Il est admis que les patients porteurs d'une pathologie mitochondriale peuvent présenter des symptômes psychiatriques comme les troubles de l'humeur, les troubles psychotiques, les troubles anxieux et possiblement une atteinte cognitive associée (88). Une revue de littérature menée au CHU d'Angers par Riquin et al. en 2020 retrouvait une prévalence importante de symptômes psychiatriques chez les enfants et les adolescents porteurs de pathologies mitochondriales (85). 14,3 à 38,9% d'entre eux présentaient des symptômes dépressifs et 0,9% à 43% des symptômes comportementaux, se manifestant au premier plan par un isolement social, des difficultés relationnelles, un déficit attentionnel, des troubles du sommeil et des troubles émotionnels. Vis-à-vis des troubles cognitifs, cette revue de littérature soulignait une forte prévalence de retard de développement psychomoteur et de déficience intellectuelle, bien que là encore l'hétérogénéité prévalait, ce qui concordait avec la littérature antérieurement publiée (89,90).

Ainsi, l'on peut théoriquement retrouver la plupart des symptômes psychiatriques chez un patient atteint d'une maladie mitochondriale. Ces données montrent la complexité de

l'intrication entre pathologie mitochondriale et sa symptomatologie psychiatrique pouvant être polymorphe et finalement impossible à individualiser sous la forme d'un phénotype catégoriel. Le lien entre atteinte mitochondriale et symptôme psychiatrique est supposé multifactoriel, issu de facteurs génétiques, moléculaires mais aussi environnementaux (91).

## **2.10. Liens entre psychiatrie et mitochondrie**

Comme dit précédemment, les mitochondries sont la principale source d'énergie de la cellule et jouent donc un rôle clé dans tous les tissus du corps humain. Une dysfonction de ces organites, quelle qu'en soit l'étiologie précise, est associée à de nombreuses affections neurologiques, et il est aussi soutenu que cette dysfonction est présente dans de nombreux troubles psychiatriques. Les études réalisées à ce jour sont en faveur de l'hypothèse selon laquelle les populations de patients atteints de pathologies mitochondriales sont plus à risque de développer un trouble psychiatrique en lien avec une altération primaire du métabolisme du système nerveux central, et non comme seule conséquence du retentissement psychiatrique et psychologique d'être atteint d'une pathologie chronique (92, 93).

En effet, des études récentes supportent le rôle d'une dysfonction mitochondriale dans les troubles psychiatriques, notamment le trouble du spectre de l'autisme et la schizophrénie (94-97). De nombreux arguments soutiennent également que la dysfonction mitochondriale joue un rôle important dans la dépression (98). La mitochondrie a un rôle important dans la neurotransmission et sa dysfonction pourrait provoquer un stress oxydatif impliqué dans les mécanismes inflammatoires observés dans la dépression (99). Dans le modèle animal, il a été montré que la dépression était corrélée à un déficit en acétyl-L-carnitine, et une supplémentation en acétyl-L-carnitine pouvait alors conduire à une amélioration clinique très rapide en seulement 3 à 5 jours. Des études chez l'humain rapportent également une efficacité de ce traitement dans la dépression (100). Il a aussi été montré qu'une altération de la fonction

mitochondriale combinée à une séquestration du GABA dans la mitochondrie pouvait conduire à un déficit des habiletés sociales, ce qui soutient d'ailleurs le lien entre pathologie mitochondriale et trouble du spectre de l'autisme (101, 102).

Il a également été associé un lien direct entre génotype et phénotype dans certaines situations bien précises. C'est notamment le cas pour les sujets avec MELAS qui manifestent parfois des symptômes schizophrénie-like (103,104). Aussi, par exemple, la présence du polymorphisme 10398A>G dans le gène MT-ND3 était associée à un plus grand risque de développer un trouble de l'humeur bipolaire et une bonne réponse au traitement par Lithium dans la population japonaise (105,106). Toutefois, au-delà de la mutation d'un gène particulier, une des hypothèses actuelles est qu'une accumulation d'un certain nombre de variants dans les séquences codantes conduisant à une altération fonctionnelle est à l'origine de troubles psychiatriques (107-110).

### 3. Présentation et description des résultats d'une étude de cas évaluant la prévalence des troubles psychiatriques et cognitifs chez des enfants et adolescents atteints d'une pathologie mitochondriale

Suite à une revue de la littérature publiée en 2020 dans *Frontiers in Psychiatry* ne retrouvant que peu de données mettant en avant les particularités psychiatriques et neuropsychologiques retrouvées dans les maladies mitochondriales, une étude d'une cohorte de douze patients a été menée au CHU d'Angers avec pour objectif d'estimer la prévalence des troubles psychiatriques et neuropsychologiques dans une population d'enfants atteints de maladie mitochondriale (5).

Dans cette partie nous présenterons tout d'abord l'article *Neuropsychologic and psychiatric features of children and adolescents with mitochondrial diseases : a descriptive case series* publié dans la revue *Frontiers in Psychiatry* par Riquin, **Le Nerzé** et al. en 2021 (111), puis nous aborderons succinctement les résultats de cette étude.

<b><u>Échelles psychiatriques</u></b>	
<b>Échelle de dépression</b>	CDI : Children Depression Inventory
<b>Échelle d'anxiété</b>	R-CMAS : Revised-Children's Manifest Anxiety Scale
<b>Échelles d'évaluation Globale du Fonctionnement</b>	EGF : Évaluation Globale du Fonctionnement
<b>Échelles d'appréciation psychiatrique</b>	BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale
<b>Échelle d'hyperactivité/inattention</b>	Échelle de Conners (parents et enseignants)
<b>Échelle de qualité de vie</b>	PedsQL™ 4.0 : Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0
<b><u>Évaluations cognitives</u></b>	
<b>Batterie d'efficacité intellectuelle</b>	WISC-V (Wechsler Intelligence Scale for Children, Échelle d'intelligence de Wechsler pour les enfants, 5 <sup>e</sup> édition)
<b>Évaluation des fonctions exécutives</b>	BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function, Inventaire comportemental d'évaluation des fonctions exécutives, versions parents et enseignants)

Tableau II : Échelles psychométriques employées dans l'étude



# Psychiatric Symptoms of Children and Adolescents With Mitochondrial Disorders: A Descriptive Case Series

Elise Riquin<sup>1,2,3\*</sup>, Thomas Le Nerzé<sup>1</sup>, Natwin Pasquini<sup>1</sup>, Magalie Barth<sup>4</sup>, Clément Prouteau<sup>4</sup>, Estelle Colin<sup>3,4</sup>, Patrizia Amati Bonneau<sup>4</sup>, Vincent Procaccio<sup>4</sup>, Patrick Van Bogaert<sup>5</sup>, Philippe Duverger<sup>1,2</sup>, Dominique Bonneau<sup>3,4</sup> and Arnaud Roy<sup>2,6</sup>

<sup>1</sup> Department of Child and Adolescent Psychiatry, University Hospital of Angers, Angers, France, <sup>2</sup> University Angers, [CHU Angers], LPPL EA4638, Angers, France, <sup>3</sup> University Angers, [CHU Angers], INSERM, CNRS, MITOVASC, SFR ICAT, Angers, France, <sup>4</sup> Department of Genetics and National Reference Center for Mitochondrial Disorders, University Hospital of Angers, Angers, France, <sup>5</sup> Department of Pediatric Neurology, University Hospital of Angers, Angers, France, <sup>6</sup> Reference Center for Learning Disabilities, University Hospital of Nantes, Nantes, France

## OPEN ACCESS

### Edited by:

Hanna E. Stevens,  
The University of Iowa, United States

### Reviewed by:

Haitham Jahrami,  
Arabian Gulf University, Bahrain  
Çiçek Hocaoglu,  
Recep Tayyip Erdoğan University,  
Turkey

### \*Correspondence:

Elise Riquin  
Elise.Riquin@chu-angers.fr  
orcid.org/0000-0002-5956-3014

### Specialty section:

This article was submitted to  
Child and Adolescent Psychiatry,  
a section of the journal  
Frontiers in Psychiatry

**Received:** 25 March 2021

**Accepted:** 24 June 2021

**Published:** 20 July 2021

### Citation:

Riquin E, Le Nerzé T, Pasquini N, Barth M, Prouteau C, Colin E, Amati Bonneau P, Procaccio V, Van Bogaert P, Duverger P, Bonneau D and Roy A (2021) Psychiatric Symptoms of Children and Adolescents With Mitochondrial Disorders: A Descriptive Case Series. *Front. Psychiatry* 12:685532. doi: 10.3389/fpsy.2021.685532

**Background:** Mitochondrial disorders (MD) are a group of clinically heterogeneous genetic disorders resulting from dysfunction of the mitochondrial respiratory chain. Cognitive impairment is a common feature in adults with MD and psychiatric symptoms are associated with MD in up to 70% of the adult population. The aim of this study is to describe the psychiatric profile in children and adolescents with MD by focusing on the description of psychiatric symptoms.

**Methods:** A cohort of 12 children and adolescents was prospectively recruited between February 2019 and February 2020 in the Reference Center for Mitochondrial Disorders of Angers (France). Participants and their parents completed an anamnestic form to provide socio-demographic data and completed the Global Assessment of Functioning scale, the Brief Psychiatric Rating Scale, the Child Depression Inventory, the Revised Children's Manifest Anxiety Scale, and the Conner's Rating Scale to evaluate the inattention/hyperactivity symptoms as well as the Quality of Life scale.

**Results:** Four children (33.3%) were diagnosed with depressive symptoms. With regarding to anxiety, 6 children (50%) reported anxiety issues during the psychiatric interview and 3 children (25%) were suffering from anxiety according to the RCMA scale. Compared to other children with chronic illnesses, the individuals in our cohort reported a lower overall quality of life score and lower scores in physical and social subscales.

**Conclusion:** Our study shows that MD can lead to psychiatric disorders in children and adolescents, in particular anxiety and depression, as well as poor quality of life. This highlights the need for regular psychiatric assessments in individuals with developing brains, such as children and adolescents. We do not, however, have data regarding the neuropsychological profile of this population.

**Keywords:** mitochondrial disorders, child, adolescent & youth, psychiatric symptom, anxiety, depression

## INTRODUCTION

Mitochondrial disorders (MD) are a group of clinically heterogeneous genetic disorders resulting from dysfunction of the mitochondrial respiratory chain (1). In children (<16 years old), the estimated prevalence of MD ranges from 5 to 15 cases per 100,000 individuals (1). MD can be caused either by mutations in the mitochondrial DNA (mtDNA) or in nuclear genes that encode proteins involved in mitochondrial function (2). MD often involve multiple organ systems and typically affect organs that require the greatest amount of energy (i.e. brain, heart, muscles, kidneys) (3–5). The main central nervous system (CNS) symptoms of MD include epilepsy, hearing loss, visual impairment, intellectual disability, fluctuating encephalopathy, stroke-like episodes, ataxia, and spasticity.

Brain dysfunction in MD can also result in neuropsychological or psychiatric disturbances including mentation, mood, and behavioral disorders, but few studies deal with this aspect of MD (6, 7). Cognitive impairment is also a common feature in adults and children presenting with MD, such as MELAS (Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) syndrome (8) and psychiatric symptoms are associated with MD in up to 70% of the adult population (9, 10). Similarly, a recent article (11) suggested that mitochondrial activity could regulate the availability of GABA, an inhibitory neurotransmitter, in neurons thus leading to social deficits that can be mediated by the modulation of GABA levels. The main psychiatric symptoms observed in adults with MD are depression, psychosis, cognitive deterioration, anxiety, and bipolar disorders as well as frontal lobe syndromes.

It is crucial to consider this aspect of MD in the pediatric population because the disease occurs in developing brains and may not only have a significant impact on developmental trajectories, but may also lead to (neuro)-psychological disturbances that can affect the quality of life.

Children and adolescents affected with MD may have psychiatric symptoms and neuropsychological impairment that are similar to those observed in adults, thus highlighting the importance of considering them as key clinical signs for the diagnosis of MD in pediatric practice as well (12). In the pediatric population, psychiatric features seem to associate depression with behavioral disorders as well as psychomotor and developmental delays (13), although assessments of cognitive function show some variation (14). In addition, as the disease progresses, many children experience a decline in cognitive function (15).

As the literature is still slight on this field, the aim of this study was to better describe the psychiatric features in children and adolescents with MD, in accordance with the ICD-10 International Classification of Diseases.

## PATIENTS AND METHODS

### Study Design

We conducted a single-center, cross-sectional descriptive, and analytical exploratory study consisting of an evaluation of children and adolescents affected with MD, conducted by a psychiatrist, a neuropsychologist, and a pediatrician. The study

protocol was approved by the French Committee for the Protection of Subjects involved in Biomedical Research. Once complete information about the study had been provided, all subjects (children and their parents) gave their written consent to participate in the study. All patient data were anonymized.

### Individuals

Twelve children and adolescents were prospectively recruited over a 1 year period (2019–2020). They all received information about the study either orally during a routine consultation with a pediatrician (MB) or by post. The inclusion criteria were that the subject was: (i) a child between 6 and 17 years of age, affected with a MD defined by the presence either of a mutation known to be involved in mitochondrial cytopathy or of an abnormality in the mitochondrial respiratory chain; (ii) registered with a social security scheme; and (iii) had accepted (both child and the parents) to participate in the study and to had signed the consent form.

Exclusion criteria were: (i) the child's refusal to participate in the study; (ii) the refusal of parents that their child participate in the study; (iii) the inability of the child to answer questions to complete the questionnaires (e.g., non-communicative child); and (iv) if the child had been previously recruited in an intervention research.

The research protocol was presented orally to the potential participants and their families. Those who agreed to participate and who met the inclusion criteria received the consent forms to sign, and they were included in the study by the pediatrician. The flow chart of the study is shown in **Figure 1**.

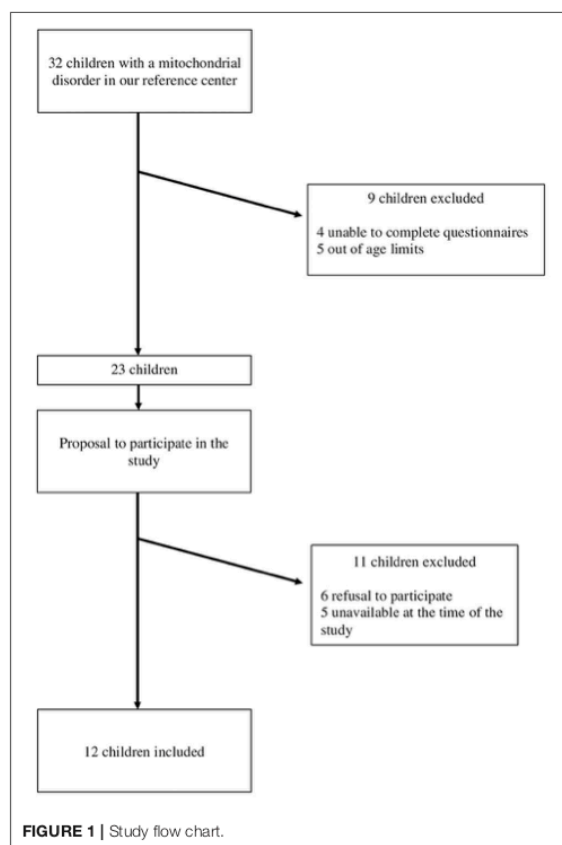
The children or their parents filled out a form to determine their socio-demographic and anamnestic data, sex, and age at the time of diagnosis. The diagnosis of mitochondrial pathology (i.e. the genetic variant responsible for the mitochondrial disorder or abnormalities of the mitochondrial respiratory chain) has been specified by the pediatrician. These data were collected in a file by the pediatrician involved in the inclusions.

Data on the medical and psychiatric history and age of onset of psychiatric symptoms were also collected, as well as data on the child's clinical status at the time of consultation. All individuals were diagnosed as having mitochondrial respiratory chain complex defects through biochemical enzymatic assays on muscle tissue samples and met the modified MD criteria proposed by Bernier et al. (16). Lactic acidosis was classified as mild, moderate, or severe, according to the increase from normal reference values ( $\geq 2$ ,  $\geq 3$ , or  $\geq 4$ -fold increase, respectively,  $N = 0.5$ – $2.2$  mmol/L).

The psychiatric evaluation was based on an interview including the completion of questionnaires with the child and his or her family. The diagnosis of possible psychiatric disorders was made in accordance with the International Classification of Diseases (10th Revision) (ICD-10) (17). The following assessment scales were used:

### The Children's Global Assessment Scale

This scale is designed to assess the general functioning of a subject along a continuum of three domains (i.e., psychological, social adaptation, and activity) (18). The CGAS is graded along



a continuum in increments of 10. The gradation ranges from 1 to 10 for the sickest individuals, to 90–100 for individuals who are virtually symptom-free and functioning satisfactorily in their social environment or family. This scale can be used regardless of the patient's age with a version adapted to individuals aged 3 to 18.

### The Brief Psychiatric Rating Scale

The BPRS was first published in 1962 by Overall and Gorham (19) and a French version has been available since 1967 (20). The BPRS is the most widely used instrument of this type in the international literature (21). This is an 18-item scale covering every aspect of overt psychopathology. The global nature of the description adopted for each item corresponds to the usual way in which clinicians typically understand symptoms. Each item corresponds to a category of intensity or frequency numbered from 1 (absence) to 7 (maximum intensity or frequency). For most questions, scales 2 to 3 define a range of non-pathological symptoms; while scales 4 to 7 assess pathological deviation. Thus, the scores can vary from 18 to 126; lower scores indicate less severe psychopathology and scores above 72 define pathological deviation.

### The Children's Depression Inventory

This self-assessment questionnaire rates the severity of depression in school-age children and adolescents from 7 to 17 years old (22). However, the CDI, which has been adapted for children from the Beck's Depression Inventory 21 (BDI-21) (23), is not a diagnostic tool and must be complemented by a clinical assessment. Test-retest fidelity was 0.43 after 1-month interval. Cronbach alpha was 0.70. About the construct validity, Structural factor analysis reveals a unidimensional scale with the first factor accounting for 63.7% of the variance. Discrimination was good in population with children affected by psychiatric disorders. For each item of the CDI, the child must choose between 3 statements the one that best describes his or her ideas and feelings in the past 2 weeks. Each item is rated from 0 (normal or absent) to 2 (severe) and half of the items are inverted to avoid perseveration effects. The sum of all the items ranges from 0 to 54 and the cut-off was set at 13 by Kovacs. The higher the score, the more pathological the condition.

### The Revised Children's Manifest Anxiety Scale

This is a 37-item self-administered questionnaire for the quantitative evaluation of anxiety traits (i.e., the individual's stable and general tendency to experience anxiety) in children from 8 years of age (24). Cronbach alpha was 0.84. Test-retest reliability Pearson coefficients after a 6-month interval was 0.70. Convergent validity was found to be good. The RCMAS provides a total anxiety score (TA) as well as scaled scores on three anxiety subscales. The TA is based on 28 items which are divided into 3 anxiety subscales: (i) "physiological anxiety" (PA) consists of 10 items about somatic manifestations of anxiety such as sleep latency problems, nausea, and fatigue; (ii) "worry/oversensitivity" (IH) consists of 11 items measuring obsessive concerns about a variety of things, most of which are typically vague and ill-defined, as well as fears about being hurt or emotionally isolated), and (iii) "social concerns/concentration" (PC), being 7 items that measure distracting thoughts and fears that have a social or interpersonal nature. The remaining 9 items of the RCMAS constitute the lie subscale to assess the validity of responses. Because scores are derived from affirmative responses, a high score indicates a high level of anxiety or lie on that subscale. High scores on the subscales can represent different aspects of anxiety, which can be used to develop hypotheses about the origin and nature of the child's anxiety. The scale has been validated on children aged 6–19 and the psychometric properties have been reported (25). The thresholds for screening for anxiety traits correspond to the standardized mean plus one standard deviation (85th percentile), i.e., 60.0 (50.0 + 10.0) for the BP score and 13 (10.0 + 3.0) for each of the sub-scores (26).

### The Conners Scales (for Parents and Teachers)

This scale is a reliable tool to assist the professional in the diagnosis of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) (27). This scale provides a complete rating of attention deficit with or without hyperactivity. This scale also assesses disorders frequently associated with ADHD, such as oppositional defiant disorder and conduct disorder. In this study, we used the long version of the Conners Parent Rating Scale (CPRS-R) and the

**TABLE 1** | Molecular and psychiatric characteristics of the 12 children from our cohort.

Individuals	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sex	M	F	M	M	M	M	F	M	M	M	M	M
Age	10	13	15	13	11	15	10	9	15	15	14	15
Molecular diagnosis	m.8306T>C (MT-TK)	Compound heterozygosity in <i>NDUFB3</i>	m.14849 (MT-CYB)	Complex III abnormalities without pathogenic variant identified	m.13513G>A (MT-ND5)	m.3243A>G (MT-TL1)	m.13513G>A	m.15992A>T (MT-TP)	m.15992A>T (MT-TP)	m.3243A>G (MT-TL1)	m.3243A>G (MT-TL1)	m.11778G>A (MT-ND4)
Mode of inheritance	Maternal inheritance	Autosomal recessive	Maternal inheritance	Unknown	Maternal inheritance	Maternal inheritance	Maternal inheritance	Maternal inheritance	Maternal inheritance	Maternal inheritance	Maternal inheritance	Maternal inheritance
Plasma lactic acidosis	No	Mild	No	Mild	No	Moderate	Mild	Moderate	Mild	No	No	No
<b>Psychiatric features</b>												
Anxiety			+					+		+		
Depression			+					+				
Psychiatric or psychological follow-up		+	+	+	+	+			+	+	+	+

M, Male; F, Female; +, presence of a symptom; Lactic acidosis was classified according to increase from normal reference values (0.5–2.2 mmol/L), i.e., mild, moderate, and severe:  $\geq 2$ ,  $\geq 3$ ,  $\geq 4$ -fold the normal, respectively; Anxiety was defined by a pathological score on the Revised Children's Manifest Anxiety Scale (RCMAS). Depression was defined by a pathological score on the Child Depression Inventory (CDI).

short version of the Conners Teacher Rating Scale (CTRS-R) (28). The CPRS-R is an 80-item self-administered questionnaire, each item being rated from 0 (never) to 3 (often). The sum of the items ranges from 0 to 240. The CTRS is a 28-item self-administered questionnaire, each being also rated from 0 (never) to 3 (often). The sum of the items ranges from 0 to 84. For both CTRS and CPRS, the higher the score, the more severe the difficulties. This questionnaire was given to parents during the visit along with a cover letter for the teacher and a postage-paid return envelope.

### The Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 (PedsQL™ 4.0)

This self-assessment scale is an internationally recognized instrument for measuring health-related quality of life in the European Union (29). This is a 5-point Likert scale from 0 (Never) to 4 (Almost always). Items are reversed scored and linearly transformed to a 0-100 scale as follows: 0 = 100, 1 = 75, 2 = 50, 3 = 25, 4 = 0. Higher scores indicate better Quality of Life (QOL).

### Statistical Analysis

All statistical analyses were performed using the Statistical Package for Social Sciences (SPSS) for Windows version V25.0 (IBM Corp., Armonk, NY). Descriptive statistics were produced in the forms of graphs, means, standard deviations, percentages, and 95% confidence intervals. The analysis of patients was conducted for the entire clinical group. Child self-reported scores of the PedsQL were compared, using one sample *t*-tests, to the norm scores of a healthy population sample and a general chronic health condition sample, defined by Varni and Burwinkle (30) as “a physical or mental health condition that has lasted or is expected to last at least 6 months and interferes with the child’s activities.” Then we analyzed patients one by one, examining each patient with pathological scores. A patient was considered to have a deficit when they presented a score over 13 on the CDI scale was considered as a pathological score. Considering anxiety, a score over 60 on the RCMAS and a score over 13 on the subscale was considered pathological.

## RESULTS

### Characteristics of the Cohort

Twelve children, 10 boys and 2 girls, were included in this study (Table 1). Mean age at inclusion was 12.8 years  $\pm$  2.3 [9; 15] while mean age at diagnosis was 8.8 years  $\pm$  2.6 [4.6; 14.3]. The main characteristics of each children is described in Table 1.

### Psychiatric Features

Main results regarding psychiatric features are given in Table 2. The psychiatric interviews evidenced that six children (50%) (individuals 4, 5, 6, 7, 8, and 9) were suffering from specific phobia while three children (25%) (individuals 3, 5, and 9) had obsessive and compulsive symptoms. Two children (child 6 and 11) (16.7%) reported having suffered from hallucinations. Two children (child 3 and 11) (16.7%) had behavioral disorders mainly consisting of intrafamilial aggressive behavior, and two children

**TABLE 3** | Psychiatric characterization of the cohort using the brief psychiatric rating scale.

Brief psychiatric rating scale items	Mean scores mean $\pm$ sd [min; max]	Individuals with pathological Scores, n (%)
Somatic concerns	3.8 $\pm$ 2.1 [1; 7]	0 (0)
Anxiety	3.8 $\pm$ 2.1 [1; 7]	7 (58.3)
Emotional withdrawal	1.8 $\pm$ 1.3 [1; 4]	2 (16.7)
Conceptual disorganization	2.1 $\pm$ 1.5 [1; 5]	3 (25)
Guilty feelings	2.3 $\pm$ 1.5 [1; 6]	2 (16.7)
Tension	2.4 $\pm$ 1.9 [1; 6]	4 (33.3)
Mannerisms and posturing	1.9 $\pm$ 1.8 [1; 7]	1 (8.3)
Grandiosity	1.7 $\pm$ 1.4 [1; 5]	2 (16.7)
Depressive mood	3.8 $\pm$ 2.0 [1; 7]	5 (41.7)
Hostility	2.0 $\pm$ 2.3 [1; 7]	2 (16.7)
Suspiciousness	3.0 $\pm$ 2.0 [1; 6]	6 (50.0)
Hallucinatory behavior	1.9 $\pm$ 1.9 [1; 7]	2 (16.7)
Motor retardation	4.0 $\pm$ 2.4 [1; 7]	6 (50.0)
Uncooperativeness	1.8 $\pm$ 1.5 [1; 5]	2 (16.7)
Unusual thought contents	1.4 $\pm$ 1.2 [1; 5]	1 (8.3)
Blunted affect	2.2 $\pm$ 1.6 [1; 5]	3 (25)
Excitement	2.5 $\pm$ 2.2 [1; 7]	3 (25)
Disorientation	2.3 $\pm$ 2.0 [1; 7]	3 (25)

%, percentage; sd, standard deviation; min, minimum; max, maximum.

The mean PedsQL score, evaluating the quality of life, was low: 58.5  $\pm$  15.5 [39.0; 96.0]. The quality of life score was higher when reporting psychosocial health compared to physical health (62.9 vs. 50.3%). Child proxy reports revealed a lower overall QOL score and lower physical, psychosocial, and school subscales score, but did not show any significant difference in terms of emotional subscales compared to the general population. Compared to children with chronic illnesses, children with MD reported a lower overall quality of life score and lower scores in physical and social subscales. The results regarding the quality of life are shown in detail in **Table 4**.

The results of each of the twelve children for the different tests and scales are given in **Table 5**.

## DISCUSSION

Our results confirm data found in the literature on psychiatric features in children affected with MD (12), in particular anxiety and depression.

### Anxiety Symptoms

A quarter of the children in our cohort ( $n = 3$ , 25%) presented anxiety symptoms as measured by the RCMAS and the mean score of the cohort using this scale was 54.7, which is close to the cut-off of 60 for anxiety. This result is close to that of Eom and Lee (13) who found that 29% of children and adolescents with MD were anxious and depressed whereas in the general pediatric population anxiety disorders have a prevalence of 6 to 18% (31).

However, our study is the first, to our knowledge, to assess anxiety in children with MD using a specific anxiety scale.

We also tested for anxiety using a General Psychiatric Questionnaire (BPRS) and found that the majority of children in our cohort (58.5%) had pathological scores for anxiety items.

In addition, on the basis of semi-structured interviews with a child psychiatrist, anxiety symptoms were evidenced in half of the children ( $n = 6$ , 50%). There are therefore significant differences between the assessment of anxiety by scales, in particular by the RCMAS and assessment through an interview.

This discrepancy can be explained by high scores obtained on the RCMAS "lie" scale which aims to identify acquiescence, social desirability, and children's falsification of some responses. Indeed, this lie scale reveals more of children's defense mechanisms against anxiety than the anxiety itself (32). This confirms our clinical hypothesis that children with DM would have a strong desire to minimize their symptoms in order to reassure their family and maybe even medical staff. In connection with this, it should be noted that children in this study were very frequently accompanied by their mother during interviews and that the RCMAS items were almost always completed in the presence of mothers. This hypothesis has to be verified.

In our cohort, mitochondrial disease had been maternally transmitted in 10 cases out 12 (i.e., caused by a mtDNA variant), was recessively inherited in one case while the molecular basis was not determined in the remaining case (**Table 1**). Each mother, however, mentioned a marked guilt and it was difficult for them to talk about their child's pathology because of their emotional load.

Interestingly, studies that analyzed depression in mothers of children with MD found that 42 à 65% of them had significant levels of depression (13, 33). To note, high rates of depression in mothers are known to impact youth mental health negatively (34).

In addition, DM induce situations that are particularly likely to provoke anxiety for families and children, due to the unpredictable course of these diseases and but also because of their gravity and their impact on daily life. Also, some of the children in our study had siblings and/or mothers who were also suffering from a DM. The children were frequently aware of this and were likely to minimize their symptoms in order to reassure their mothers.

Finally, the prevalence of specific phobias was very high in our cohort ( $n = 6$ , 50%), much higher than that of the general population, where such phobias are only found in around 8% (35) of children. This difference can be explained by the fact that data were collected during semi-structured interviews without any specific scale. This high prevalence rate of phobias is nevertheless notably and needs to be further studied using specific tools.

### Depressive Symptoms

Using the CDI scale, a diagnosis of depression was made in one third of the children in our cohort ( $n = 4$ , 33.3%) and the mean score (11.8) of the cohort was close to the cut-off (13). Using the BPRS general psychiatric scale, 41.7% ( $n = 5$ ) of the children had pathological scores for the item "depression." In comparison, depressive disorders affect around 15–20% of

**TABLE 4** | Data on children's quality of life assessed using the Pediatric Quality of Life Inventory (PedsQL) version 4.0, compared to standards obtained from a normal population and from a population of chronically ill children.

PedsQL scales	n	Mean	sd	Mean in a population of healthy individuals <sup>#</sup>	Student's t (df = 11)	p	Mean in a population of chronically ill individuals <sup>#</sup>	Student's t (df = 11)	p
Total	12	58.5	15.5	81.1	-5.04	≤0.001*	71.6	-2.92	0.01*
Physical	12	50.3	22.6	85.6	-5.41	≤0.001*	78.0	-4.30	0.001*
Psychosocial	12	62.9	15.1	78.7	-3.61	0.004*	68.0	-1.16	0.27
Emotional	12	66.3	19.8	74.8	-1.50	0.16	64.9	0.25	0.81
Social	12	61.7	15.1	83.5	-4.99	≤0.001*	72.3	-2.42	0.03*
School	12	60.9	20.1	77.8	-2.92	0.01*	66.8	-1.03	0.33

<sup>#</sup> Norms Varni et al. (29) (the PedsQL as a population health measure); \*the correlation is significant to the level 0.05 (bilateral); n, number; sd, standard deviation; df, degree of freedom.

**TABLE 5** | Characteristics and results of the psychiatric rating scales for each child and adolescent included in the study (n = 12).

Individuals	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Sex	M	F	M	M	M	M	F	M	M	M	M	M
Age	10	13	15	13	11	15	10	9	14	15	14	15
BPRS	62	44	63	29	41	45	47	58	33	37	44	32
GAF	61-70	61-70	51-60	71-80	11-20	41-50	41-50	61-70	61-70	61-70	51-60	81-90
PedsQL	75	62	39	63	52	41	64	46	52	54	58	96
CDI	10	10	<b>22*</b>	6	5	7	8	<b>14*</b>	<b>21*</b>	12	<b>24*</b>	3
RCMAS	49	48	<b>78*</b>	54	49	54	52	<b>62*</b>	60	<b>61*</b>	56	33
CPRS	14	13	21	4	2	6	5	15	9	10	17	0
CTRS	11	14	33	10	16	NA	13	3	1	8	27	1

M, Male; F, Female; BPRS, Brief Psychiatric Rating Scale (Scores ranging from 18 to 126; scores >72 define pathological deviation); CGAS, Global Assessment of Functioning (scale graduated along a continuum in increments of 10, the gradation goes from 1 to 10 for the sickest individuals to 90-100 for the healthiest individuals); CDI, Children Depression Inventory (scores range from 0 to 54 with a cut-off of 13); RCMAS, Revised Children's Manifest Anxiety Total T Score (cut-off > 60); CTRS-R, Conners Teacher Rating Scale; CPRS-R, Conners Parent Rating Scale (sum of the items ranges from 0 to 84; the higher the score, the more severe the difficulties); PedsQL, Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 (scores range from 0 to 100; higher scores indicate better Quality of Life). \* and bold values represents pathological score.

the general population regardless of age, and nearly 2 and 8% of prepubescent children and adolescents are suffering from depression, respectively (36).

In a recent review of the literature (12), we found that depressive symptoms were present with a prevalence ranging from 14.3 to 38.9% in children and adolescents with MD (37, 38). In the different studies reviewed, the diagnosis of depression was either clinical or based on the use of the Child Behavior Check List (CBCL) (38) or the Hamilton Depression Scale (HDRS) when the children were over 14 years old (37). In our study, the use of a specific depression scale (i.e., CDI), therefore reinforces the fact that children and adolescents with mitochondrial pathologies have an increased risk of suffering from depression.

Beyond the specificity of MD, children and adolescents with chronic pathologies are more at risk of presenting psychiatric symptoms, and in particular anxiety and depressive symptoms (39, 40). Indeed, we observed that the prevalence of depression in children and adolescents with MD was substantially similar to that found in other chronic health conditions. For instance, Denny et al. (41) showed that 40% of individuals in a population of 125 adolescents affected with chronic diseases resulting in an impact on their socialization, had depressive symptoms (41).

Another study, involving 670 individuals with cystic fibrosis aged 12 to 64 years, showed a 9.6% and 20.6% prevalence of depression and anxiety, respectively (39).

As regards more specifically mitochondrial pathologies, it has been suggested that anomalies of energy metabolism in the central nervous system could explain the mood disorders observed in children and adolescents (37). However, the etiology of depression and anxiety in young people with MD is complex and likely involves the biological and genetic bases of these diseases (14). Conversely, mitochondrial dysfunctions have been found in people with depression or other psychiatric disorders, such as bipolar disorder or schizophrenia (42, 43).

In sum, these data, including those reported in this study, appear to report a high sensitivity to psychiatric disorders, in particular depressive syndromes, in children and adolescents with MD. This risk factor probably combines specific brain dysfunction due to mitochondrial abnormalities with the fact of being affected with a chronic disease.

### Functioning and Quality of Life of Children With MD

A significant proportion of children in our cohort (n = 5, 41.7%) had a score between 61 and 70 on the CGAS scale which assesses

the psychological functioning, social adaptation, and activity of an individual.

These results show a real deterioration in the overall functioning of children and adolescents with MD and are consistent with those provided by Eom and Lee (13) who showed that 80% of their cohort of 70 children with MD had major difficulties in their daily life (13).

Along the same lines, the mean quality of life score (i.e., PedsQL score) was low in our cohort mainly revealing a greater deterioration in physical health than in psychosocial health (62.9 vs. 50.3%). In addition, children with MD showed a lower overall quality of life score and lower scores for the physical and social activities subscales compared to the norms established in children with chronic illnesses as a whole (29).

Our results therefore confirm a major deterioration in the quality of life of children and adolescents with MD corroborating what has previously been shown by several studies (44, 45).

### Attention Deficit and Hyperactivity

Conners test scores were low in our cohort, indicating that the children with MD we tested did not have ADHD. This is in contradiction to what Eom and Lee (13) showed in a cohort of 70 Korean children with MD. This discrepancy could be explained by a difference in methodology in the assessment of ADHD in the two studies. Indeed, Eom and Lee used a Korean version of the Child Behavior Check List questionnaire without specifically assessing ADHD using a specific questionnaire like the Conners one.

### Other Psychiatric Symptoms

In this exploratory study, we used the BPRS General Psychiatric Scale to more easily assess psychiatric symptoms that are little known and little studied in MD. According to the results of the BPRS, half of the children in our cohort ( $n = 6$ , 50%) had pathological scores on the items of suspicion and on those of psychomotor delay while none had pathological scores for somatic problems. These results were unexpected, especially with regard to the somatic problems which were found to be preponderant in a recent study carried out on a cohort of adults with MD (44). Again, these discrepancies may support our hypothesis that children tend not to talk about their illness and downplay their symptoms to alleviate their own anxiety and that of their family. A majority of children ( $n = 8$ , 72.7%) required a follow-up either by a psychiatrist or by a psychologist. This follow-up was in most cases initiated by the family and had been often put in place without the agreement or approval of the child's pediatrician. This is, however, consistent with the large proportion of children in our cohort who presented with psychiatric symptoms, particularly anxiety and depression. This reflects above all the intensity of the psychiatric symptoms presented by children with DM in their daily life and the need to set up systematic psychotherapeutic monitoring in this context.

However, we noted that three children presented with anxiety and depressive symptoms but did not have any psychological or psychiatric follow-up. All of this reinforces the need for early identification of psychiatric disorders in children with MD, in particular those, as in our cohort, for whom the

somatic consequences of the disease are not major. Finally, we thought that lactic acidosis could have an influence on the presence of psychiatric disorders, but such a relationship was not demonstrated in our sample.

### Limitations of the Study

The first limitation of this study concerns the level of severity of MD. The children included had the ability to express themselves and communicate and therefore presented a moderately disabling form of MD, similarly to those included in the studies performed by Koene et al. (37) and Morava et al. (38). Nevertheless, many of them had psychiatric symptoms and were impacted by the disease in their daily lives.

The second limitation of the study is the sample size, which was limited to 12 individuals. However, this number adequately represents the recruitment of individuals affected with a rare disease in a single reference center over one year, after having excluded very severe forms of the disease. By comparison, the 4 previously published studies on psychiatric disorders in children with DM included 18 to 112 individuals (13, 37, 38, 46). However, the study involving 112 children (46), did not specifically target MD but concerned children affected with progressive intellectual and neurological deterioration. To compensate for the small number of individuals of our sample, we have tried to be exhaustive in our analyses of psychiatric disorders by using numerous scales and by performing a systematic psychiatric assessment.

Also, all of the psychiatric symptoms that the authors found in these youth are known to be present at higher rates in youth with chronic illnesses in general (39, 41, 47, 48).

### CONCLUSION

Our study highlights the need to pay particular attention to the psychiatric symptoms of children and adolescents presenting with MD, especially depression and anxiety. Regular psychiatric assessments are essential because the disease occurs in individuals with developing brains. In addition, MD are chronic and progressive pathologies, which require regular reassessment. In terms of monitoring psychiatric disorders, we suggest an annual reassessment by a child psychiatrist. The chronicity of the disease should lead to a particular attitude toward not only the child, but also his or her family. Psychological support should be offered not only to sick children but also to their families.

Beyond the psychiatric assessment, a more comprehensive assessment of the child's neuropsychological functioning could be of real interest in MD, with by example intelligence tests. Indeed, the early vulnerability of children's executive functions is now proven in many clinical contexts in which developing pre-frontal circuits are exposed to a developmental anomaly or to acquired brain damage (49).

Paradoxically, disorders of executive functions, which appear to be linked to anxiety and depression in children and adults (50, 51), have been very little studied in individuals affected with MD (52).

## DATA AVAILABILITY STATEMENT

The raw data supporting the conclusions of this article will be made available by the authors, without undue reservation.

## ETHICS STATEMENT

The studies involving human participants were reviewed and approved by French Committee for the Protection of Subjects involved in Biomedical Research. Written informed consent to participate in this study was provided by the participants' legal guardian/next of kin.

## AUTHOR CONTRIBUTIONS

ER, MB, PD, and AR design of the study. ER, TL, NP, PA, VP, CP, MB, PD, and AR data analysis. ER, DB, PD, and AR article

writing. ER, TL, NP, MB, CP, EC, PA, VP, PV, PD, DB, and AR revision of the manuscript. All authors contributed to the article and approved the submitted version.

## ACKNOWLEDGMENTS

We would like to thank all the children and their families who participated in this study as well as the University of Angers and the EnJeu[x] program for their support. We would also like to sincerely thank Clotilde Létang, Audrey Gaultier, Rose Eberhardt, Amanda Guerra, and all the pediatric day-hospital team members at the University Hospital of Angers for their invaluable help. Finally, we would like to thank Naïg Gueguen and Valérie Dumas-Desquiret, who carried out the molecular studies and the mitochondrial respiratory chain analyses.

## REFERENCES

- Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Prime*. (2016) 2:16080. doi: 10.1038/nrdp.2016.80
- Chinnery PF. Mitochondrial disorders overview. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Stephens K, Amemiya A, editors. *GeneReviews*®. Seattle, WA: University of Washington (1993).
- Finsterer J. Mitochondriopathies. *Eur J Neurol*. (2004) 11:163–86. doi: 10.1046/j.1351-5101.2003.00728.x
- McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. A neurological perspective on mitochondrial disease. *Lancet Neurol*. (2010) 9:829–40. doi: 10.1016/S1474-4422(10)70116-2
- Van Adel BA, Tarnopolsky MA. Metabolic myopathies : update 2009. *J Clin Neuromusc Dis*. (2009) 10:97–121. doi: 10.1097/CND.0b013e3181903126
- Bosbach S, Kornblum C, Schröder R, Wagner M. Executive and visuospatial deficits in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *Brain*. (2003) 126 (Pt. 5):1231–40. doi: 10.1093/brain/awg101
- Koene S, Jansen M, Verhaak CM, De Vruhe RLA, De Groot IJM, Smeitink JAM. Towards the harmonization of outcome measures in children with mitochondrial disorders. *Dev Med Child Neurol*. (2013) 55:698–706. doi: 10.1111/dmcn.12119
- Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsuishi T, et al. MELAS : a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta*. (2012) 1820:619–24. doi: 10.1016/j.bbagen.2011.03.015
- Anglin RES, Mazurek MF, Tarnopolsky MA, Rosebush PI. The mitochondrial genome and psychiatric illness. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. (2012) 159B:749–59. doi: 10.1002/ajmg.b.32086
- Rosebush PI, Anglin RE, Rasmussen S, Mazurek MF. Mental illness in patients with inherited mitochondrial disorders. *Schizophr Res*. (2017) 187:33–7. doi: 10.1016/j.schres.2017.05.010
- Kanellopoulos AK, Mariano V, Spinazzi M, Woo YJ, McLean C, Pech U, et al. Aralar sequesters GABA into hyperactive mitochondria, causing social behavior deficits. *Cell*. (2020) 180:1178–97.e20. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.044
- Riquin E, Duverger P, Cariou C, Barth M, Prouteau C, Van Bogaert P, et al. Neuropsychological and psychiatric features of children and adolescents affected with mitochondrial diseases : a systematic review. *Front Psychiatry*. (2020) 11:747. doi: 10.3389/fpsy.2020.00747
- Eom S, Lee YM. Preliminary study of neurodevelopmental outcomes and parenting stress in pediatric mitochondrial disease. *Pediatr Neurol*. (2017) 71:43–9.e1. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.019
- Schreiber H. Pilot study on executive function and adaptive skills in adolescents and young adults with mitochondrial disease. *J Child Neurol*. (2012) 27:1506–16. doi: 10.1177/0883073812442589
- Eom S, Lee YM. Long-term developmental trends of pediatric mitochondrial diseases : the five stages of developmental decline. *Front Neurol*. (2017) 8:208. doi: 10.3389/fneur.2017.00208
- Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology*. (2002) 59:1406–11. doi: 10.1212/01.WNL.0000033795.17156.00
- World Health Organization. *ICD-10 : International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems : Tenth Revision*. World Health Organization. (2004). Available online at: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42980>
- Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry*. (1976) 33:766–71. doi: 10.1001/archpsyc.1976.01770060086012
- Overall JE, Gorham DR. The brief psychiatric rating scale. *Psychol Rep*. (1962) 10:799–812. doi: 10.2466/pr0.1962.10.3.799
- Overall JE, Hollister LE, Pichot P. Major psychiatric disorders. A four-dimensional model. *Arch Gen Psychiatry*. (1967) 16:146–51. doi: 10.1001/archpsyc.1967.01730200014003
- Mouaffak F, Morvan Y, Bannour S, Chayet M, Bourdel, M.-C., et al. Validation de la version française de l'échelle abrégée d'appréciation psychiatrique étendue avec ancrage, BPRS-E(A) [Validation of the French version of the expanded brief psychiatric rating scale with anchor BPRS-E(A)]. *Encéphale*. (2010) 36:294–301. doi: 10.1016/j.encep.2009.04.003
- Moor L, Mack C. Versions françaises d'échelles d'évaluation de la dépression. I. Echelles de birleson et de pozanski (CDRS-R). French versions of the evaluation of depression scale : I. scales of birleson and of pozanski (CDRS-R). *Neuropsychiatr Enfance Adolesc*. (1970) 30:623–6.
- Kovacs M, Beck AT. An empirical clinical approach toward a definition of childhood depression. In: Schulerbrandt JG, editor. *Depression in Childhood: Diagnosis, Treatment, and Conceptual Models*. New York, NY: Raven Press (1977).
- Reynolds CR, Richmond BO. What I think and feel : a revised measure of children's manifest anxiety. *J Abnorm Child Psychol*. (1978) 6:271–80. doi: 10.1007/BF00919131
- Reynolds CR, Paget KD. Factor analysis of the revised children's manifest anxiety scale for blacks, whites, males, and females with a national normative sample. *J Consult Clin Psychol*. (1981) 49:352–9. doi: 10.1037/0022-006X.49.3.352
- Reynolds CR, Richmond BO, Castro D. Échelle Révisée d'Anxiété Manifeste Pour Enfants (R-CMAS). Paris: ECPA (Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée) (1999).
- Werry JS, Sprague RL, Cohen MN. Conners' teacher rating scale for use in drug studies with children—An empirical study. *J Abnorm Child Psychol*. (1975) 3:217–29. doi: 10.1007/BF00916752

28. Conners CK. *Conners'Rating Scales-Revised : Technical manual*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems (1997).
29. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the pediatric quality of life inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care*. (2001) 39:800–12. doi: 10.1097/00005650-200108000-00006
30. Varni JW, Burwinkle TM. The PedsQL as a patient-reported outcome in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder : a population-based study. *Health Qual Life Outcom*. (2006) 4:26. doi: 10.1186/1477-7525-4-26
31. Beesdo K, Knappe S, Pine DS. Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents : Developmental issues and implications for DSM-V. *Psychiatr Clin North Am*. (2009) 32:483–524. doi: 10.1016/j.psc.2009.06.002
32. Zlotowicz M. La question de l'anxiété chez les enfants d'âge scolaire. *Méthodol Exp Enfance*. (1963) 16:263–76. doi: 10.3406/enfan.1963.2326
33. Kim KR, Lee E, Namkoong K, Lee YM, Lee JS, Kim HD. Caregiver's burden and quality of life in mitochondrial disease. *Pediatr Neurol*. (2010) 42:271–276. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2009.11.012
34. Goodman SH, Rouse MH, Connell AM, Broth MR, Hall CM, Heyward D. Maternal depression and child psychopathology : a meta-analytic review. *Clin Child Family Psychol Rev*. (2011) 14:1–27. doi: 10.1007/s10567-010-0080-1
35. Kim SJ, Kim BN, Cho SC, Kim JW, Shin MS, Yoo HJ, et al. The prevalence of specific phobia and associated co-morbid features in children and adolescents. *J Anxiety Disord*. (2010) 24:629–34. doi: 10.1016/j.janxdis.2010.04.004
36. Pataki C, Carlson GA. Major depressive disorder among children and adolescents. *Focus*. (2016) 14:10–4. doi: 10.1176/appi.focus.20150037
37. Koene S, Kozicz TL, Rodenburg RJT, Verhaak CM, de Vries MC, Wortmann S, et al. Major depression in adolescent children consecutively diagnosed with mitochondrial disorder. *J Affect Disord*. (2009) 114:327–32. doi: 10.1016/j.jad.2008.06.023
38. Morava E, Gardeitchik T, Kozicz T, de Boer L, Koene S, de Vries MC, et al. Depressive behaviour in children diagnosed with a mitochondrial disorder. *Mitochondrion*. (2010) 10:528–33. doi: 10.1016/j.mito.2010.05.011
39. Goldbeck L, Besier T, Hinz A, Singer S, Quittner AL. Prevalence of symptoms of anxiety and depression in german patients with cystic fibrosis. *Chest*. (2010) 138:929–36. doi: 10.1378/chest.09-2940
40. Pao M, Bosk A. Anxiety in medically ill children/adolescents. *Depress Anxiety*. (2011) 28:40–9. doi: 10.1002/da.20727
41. Denny S, de Silva M, Fleming T, Clark T, Merry S, Ameratunga S, et al. The prevalence of chronic health conditions impacting on daily functioning and the association with emotional well-being among a national sample of high school students. *J Adolesc Health*. (2014) 54:410–5. doi: 10.1016/j.jadohealth.2013.09.010
42. Bansal Y, Kuhad A. Mitochondrial dysfunction in depression. *Curr Neuropsychol*. (2016) 14:610–8. doi: 10.2174/1570159X14666160229114755
43. Rezin GT, Amboni G, Zugno AI, Quevedo J, Streck EL. Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. *Neurochem Res*. (2009) 34:1021–9. doi: 10.1007/s11064-008-9865-8
44. Hikmat O, Vederhus BJ, Benestad MR, Engeset IME, Klingenberg C, Rasmussen M, et al. Mental health and health related quality of life in mitochondrial POLG disease. *Mitochondrion*. (2020) 55:95–9. doi: 10.1016/j.mito.2020.09.005
45. van de Loo KFE, Custers JAE, Koene S, Klein, I-L., Janssen MCH, et al. Psychological functioning in children suspected for mitochondrial disease : the need for care. *Orphanet J Rare Dis*. (2020) 15:76. doi: 10.1186/s13023-020-1342-8
46. Verity CM, Winstone AM, Stellitano L, Krishnakumar D, Will R, McFarland R. The clinical presentation of mitochondrial diseases in children with progressive intellectual and neurological deterioration : a national, prospective, population-based study. *Dev Med Child Neurol*. (2010) 52:434–40. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03463.x
47. Tarbell SE. Editorial : anxiety in pediatric chronic illness: the elephant in the exam room. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. (2020) 59:586–7. doi: 10.1016/j.jaac.2020.01.007
48. Tegethoff M, Belardi A, Stalujanis E, Meinschmidt G. Association between mental disorders and physical diseases in adolescents from a nationally representative cohort. *Psychosom Med*. (2015) 77:319–32. doi: 10.1097/PSY.0000000000000151
49. Roy A, Lodenos V, Fournet N, Le Gall D, Roulin JL. *Le Syndrome Dyséxécutif chez l'enfant : Entre Avancées Scientifiques et Questionnements*. ANAE. (2017) 146:27–38.
50. Fenesy MC, Lee SS. Association of ADHD and executive functioning with childhood depression. *J Attent Disord*. (2017) 17:681–89. doi: 10.1177/1087054717723983
51. Gohier B, Ferracci L, Surguladze SA, Lawrence E, El Hage W, Kefi MZ, et al. Cognitive inhibition and working memory in unipolar depression. *J Affect Disord*. (2009) 116:100–5. doi: 10.1016/j.jad.2008.10.028
52. Tchikviladzé M, Gilleron M, Maisonobe T, Galanaud D, Laforêt P, Durr A, et al. A diagnostic flow chart for POLG-related diseases based on signs sensitivity and specificity. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. (2015) 86:646–54. doi: 10.1136/jnnp-2013-306799

**Conflict of Interest:** The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2021 Riquin, Le Nerzé, Pasquini, Barth, Prouteau, Colin, Amati Bonneau, Procaccio, Van Bogaert, Duverger, Bonneau and Roy. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

## **3.1. Phénotype psychiatrique**

### **3.1.1. Anxiété**

Lors de l'entretien psychiatrique, 50% des inclus avaient rapporté une anxiété problématique. Les résultats de l'étude vont en ce sens puisque 58,5% des sujets obtenaient un score pathologique à la BPRS. Seulement 3 enfants avaient cependant un score au-dessus du seuil pathologique de la RCMAS, ce qui peut être mitigé par le score de « mensonge » qui était relativement élevé.

### **3.1.2. Dépression**

41,7% des sujets obtenaient des scores pathologiques pour les items de l'humeur dépressive de la BPRS. La CDI relevait un total de 4 enfants (33,3%) dépassant le seuil pathologique de dépression. Aussi, le score moyen de la cohorte était proche du seuil de dépression sur cette échelle (11,8 avec un seuil à 13) (112-114).

### **3.1.3. Autres symptômes**

À la BPRS, la moitié des enfants avaient des scores pathologiques sur les items de suspicion et les items de retard psychomoteur. Aucun des enfants n'avait de score pathologique pour les problèmes somatiques, ce qui était inattendu car des plaintes somatiques étaient significativement retrouvées dans une étude récente portant sur une cohorte d'adultes avec une pathologie mitochondriale (115).

Les scores des échelles de Connors étaient particulièrement bas et n'étaient pas significatifs sur les plans de l'attention et de l'hyperactivité.

L'échelle GAF rapportait chez 41,67% des sujets un intervalle de score de 61-70, correspondant à « certains symptômes légers ou à des difficultés de fonctionnement social, professionnel ou scolaire, mais fonctionne généralement assez bien, avec des relations interpersonnelles significatives ». Ce score est en faveur d'une altération du fonctionnement

global des enfants et adolescents atteints de pathologies mitochondriales, en adéquation avec les données de la littérature (90).

L'échelle PedsQL rapportait un score moyen de  $58,51 \pm 15,52$  en faveur d'une altération importante de la qualité de vie de ces mineurs porteurs de cytopathie mitochondriale. Ces résultats sont concordants avec les études récentes sur le sujet (115,116).

### **3.2. Phénotype cognitif**

La WISC-V a été passée chez dix enfants sur les douze inclus dans la cohorte. Le Quotient Intellectuel Total (QIT) était de  $89,8 \pm 22,4$  [56-120]. Deux patients obtenaient un  $QIT < 70$ , les plaçant dans la zone de déficience intellectuelle légère. Le score le plus chuté était celui de l'indice de vitesse de traitement ( $85,0 \pm 19,3$ ), ce qui est corrélé à l'observation clinique des patients atteints d'une pathologie mitochondriale, décrit comme très fatigables et avec une grande lenteur cognitivo-comportementale. Le score composite le plus haut était l'indice de mémoire de travail ( $96,9 \pm 21,7$ ). Les compétences cognitives sont finalement restées relativement intègres dans cet échantillon. Les études avec évaluation cognitive d'enfants et adolescents porteurs d'une cytopathie mitochondriale employaient la WISC-III et retrouvaient généralement un QIT moyen bien inférieur au notre, avec une moyenne pour la cohorte située dans la zone de déficience intellectuelle légère (89).

La passation de la BRIEF concluait à un score global composite exécutif élevé pour les versions parents et enseignants. Les difficultés rapportées étaient plus prévalentes selon les parents par rapport aux enseignants. Sept obtenaient un score exécutif global pathologique pour la version parents, tandis que 4 dépassaient le seuil pathologique pour la version enseignants. Là où les échelles de Conners se limitent au pan attentionnel et de l'hyperactivité du fonctionnement exécutif, la BRIEF évalue un impact fonctionnel plus large et montre dans

cette cohorte de réelles difficultés exécutives, dans les deux domaines de métacognition et de régulation comportementale.

Les scores de dépression et d'anxiété étaient corrélés positivement au score de la BRIEF version parents, signifiant que les patients déprimés et/ ou anxieux présentaient une dysfonction exécutive plus importante. Ces résultats corroborent les données de la littérature à ce sujet (117-119).

Les premiers résultats suite à cette étude de cas tendent à appuyer les données à ce jour présentes de la littérature et mettent en avant la présence de troubles dépressifs et anxieux dans cette population. Ils confirment également la présence de difficultés exécutives majeures chez ces patients.

## 4. Extension de l'article princeps

### Le phénotype psychiatrique, cognitif et neurologique des cytopathies mitochondriales :

#### Une série de cas et le rôle du pédopsychiatre dans leur prise en charge

##### RÉSUMÉ

**Introduction** : Les cytopathies mitochondriales sont les maladies métaboliques les plus fréquentes et sont en lien avec des mutations de gènes de l'ADN mitochondrial ou nucléaire. Elles affectent les organes les plus dépendants en énergie et sont ainsi à l'origine d'un tableau clinique variable. Les atteintes cognitives y sont fréquemment associées, de même que des symptômes psychiatriques qui seraient présents chez 70% des adultes porteurs de ces maladies.

**Objectif** : Cet article vise à apporter une description des phénotypes d'une cohorte de douze patients enfant et adolescents avec présentation d'une vignette clinique centrale. Cette description se focalisera sur l'aspect entremêlé des symptômes neurologiques, psychiatriques et cognitifs. Il précisera le rôle du pédopsychiatre dans la prise en charge des pathologies mitochondriales.

**Méthodes** : Inclusion de février 2019 à février 2020 au CHU d'Angers de 12 patients avec pathologie mitochondriale, d'âge scolaire jusqu'à 18 ans avec passation de questionnaires psychométriques psychiatriques et neuropsychologiques.

**Résultats** : Les symptômes psychiatriques les plus fréquemment retrouvés étaient la dysrégulation émotionnelle chez 5 (41,7%) patients, l'anxiété chez 4 (33,3%) et la tristesse chez 3 (25%). Deux (16,7%) patients ont présenté des symptômes psychotiques. Sur le plan neuropsychologique, une dysfonction exécutive concernait 7 (58,3%) patients, confortant un tableau clinique dys-exécutif avec difficultés attentionnelles et impulsivité. Deux (16,7%) patients obtenaient un score à la WISC-V les plaçant dans la déficience intellectuelle légère. La scolarité était quasi systématiquement impactée avec nécessité d'aménagements, voire maintien et orientation en structure spécialisée.

**Conclusion** : Il semble y avoir une prédisposition importante à présenter des symptômes psychiatriques et des atteintes cognitives chez ces patients. La place du pédopsychiatre est importante dans la prise en charge de ces enfants et adolescents, tant dans le repérage précoce de ces maladies sous-diagnostiquées, que dans l'accompagnement médical du patient et de sa famille tout au long de l'évolution de la pathologie. Le choix des thérapeutiques, psychothérapeutiques ou pharmacologiques devra être précautionneux et individualisé.

**Mots clés** : cytopathie mitochondriale, pathologie mitochondriale, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, neuropsychologie, fonctions exécutives.

##### INTRODUCTION

Les mitochondries sont les « centrales énergétiques » du corps humain. Elles produisent l'ATP via oxydation du pyruvate et des acides gras en présence d'oxygène au niveau de la chaîne respiratoire (1). Les cytopathies mitochondriales représentent les maladies métaboliques les plus fréquentes avec une prévalence de 1/5000 naissances (2). Elles sont causées par des mutations génétiques qui impactent en particulier la synthèse de l'ATP et la phosphorylation oxydative (3). Chez l'enfant, elles sont typiquement pluriviscérales, atteignant les organes grands consommateurs d'énergie ; principalement le système nerveux, la rétine, le cœur, le foie, les reins et les muscles striés (4). Les symptômes les plus fréquemment retrouvés sont fatigue, ptosis, ophtalmoplégie, atrophie optique, surdité, épilepsie, ataxie, cardiomyopathie et myopathie proximale, diabète, migraine (5). Du fait d'un taux d'hétéroplasmie variable dans les différents tissus de l'organisme avec coexistence d'ADNmt sauvage et mutant, ces pathologies

peuvent se présenter par un large panel de symptômes, y compris pour une même mutation donnée (6). Aussi, une même mutation peut être associée à différents phénotypes et un même phénotype peut être associé à différentes mutations (7). Les manifestations neurologiques issues de ce type de maladie métabolique sont de mieux en mieux connues mais ce n'est pas le cas des atteintes psychiatriques qui sont fréquentes et pourtant très peu décrites dans la littérature scientifique (8,9), notamment chez les sujets pédiatriques. Les troubles psychiatriques les plus prévalents dans les cytopathies mitochondriales sont les troubles de l'humeur, les troubles anxieux et les troubles psychotiques. Ces symptômes psychiatriques précèdent parfois de plus de 10 ans le diagnostic de cytopathie mitochondriale (10). Les patients porteurs d'une cytopathie mitochondriale consultent en moyenne 8 médecins avant diagnostic, voire ne bénéficient jamais de ce diagnostic (11,12).

Il est donc primordial de décrire le phénotype de ces patients afin d'un repérage plus précoce et d'apporter un accompagnement médical adapté tant sur le plan neurologique que psychiatrique et neuropsychologique. Ce type de description clinique est à ce jour très lacunaire et ne prend que peu en compte le tableau clinique psychiatrique et cognitif. Analyser la pathologie mitochondriale par le prisme d'une seule spécialité médicale serait une perte de chance pour le patient et une prise en charge conjointe est souvent nécessaire. Dans cet article nous présentons tout d'abord la vignette clinique d'un sujet de 15 ans, porteur de la mutation 14849T-C du gène MTCYB codant pour le cytochrome b, rapportée la première fois en 2002 (13). Nous détaillerons alors son histoire médicale et la prise en charge spécialisée pluridisciplinaire déployée à différents stades de sa pathologie. Puis nous préciserons les particularités psychiatriques et neuropsychologiques de l'ensemble de la cohorte. Nous détaillerons enfin le rôle du pédopsychiatre dans la prise en charge de ces enfants et adolescents.

## **MÉTHODES**

### **Design de l'étude**

Il s'agissait d'une étude monocentrique, transversale, descriptive et analytique exploratoire. Douze enfants et adolescents ont été

recrutés pendant une période d'un an s'étendant de février 2019 à février 2020 au sein du Centre de Référence des Maladies Mitochondriales (CARAMMEL) à Angers en France. Tous les participants ont été diagnostiqués porteurs d'une cytopathie mitochondriale par le biais d'une étude de la chaîne respiratoire à partir d'une biopsie musculaire selon les critères modifiés proposés par Bernier et al. (14). Le diagnostic était confirmé par la mise en évidence d'une mutation de l'ADN mitochondrial ou nucléaire. Une consultation d'inclusion avec le pédiatre référent, un entretien pédopsychiatrique incluant la passation des échelles psychiatriques et un entretien avec un neuropsychologue pour réalisation des évaluations neuropsychologiques étaient programmés pour chaque patient inclus. Toutes les données des patients ont été anonymisées.

### **Population**

Douze enfants, dix garçons et deux filles, ont été inclus dans cette cohorte. L'âge médian à l'inclusion était de 12.8 ans  $\pm$  2.3 [9 ; 15] tandis que l'âge moyen au moment du diagnostic était de 8.8 ans  $\pm$  2.6 [4.6 ; 14.3]. Les caractéristiques de la cohorte sont décrites dans un article précédemment publié par Riquin et al. en 2020 (15). Étaient inclus les patients âgés de 6 à 17 ans, porteurs d'une cytopathie mitochondriale dont le diagnostic était confirmé par la présence d'un variant pathogène de l'ADN nucléaire ou mitochondrial et/ ou une anomalie identifiée de la chaîne respiratoire mitochondriale. Ils devaient bénéficier d'une couverture par la Sécurité Sociale et avoir donné avec leurs parents leur accord et leur consentement écrit. Étaient exclus les patients ayant exprimé leur refus ou ceux dont les parents s'opposaient à une participation dans l'étude, les enfants avec une incapacité complète à répondre aux questionnaires ainsi que ceux déjà inclus dans un protocole interventionnel.

### **Recueil des données**

Des informations concernant les symptômes psychiatriques et neurologiques, l'anamnèse et la prise en charge médicale de ces douze patients ont été obtenues via les différents entretiens et tests psychométriques effectués dans le cadre de l'étude. Des données à propos des antécédents médicaux dont psychiatriques, l'âge d'apparition des symptômes psychiatriques ont été recueillis, de même que des

renseignements cliniques actuels et antérieurs du patient au moment de la consultation.

### Analyses statistiques

Les analyses statistiques conduisant aux résultats présentés dans les tableaux de cet article ont été menées via le logiciel SPSS v25.0 pour Windows et sont décrites dans l'article princeps (15).

## VIGNETTE CLINIQUE

A, un adolescent de 15 ans, a bénéficié d'un diagnostic de cytopathie mitochondriale au CHU d'Angers en 2014 à l'âge de 11 ans. Il a initialement présenté à l'été 2014 un comportement d'insolence alternant avec un mutisme et une hypersomnie qui n'ont initialement pas inquiété son entourage, dans l'hypothèse de manifestations comportementales. Puis sont survenus de manière progressive des troubles du comportement importants associés à une désinhibition cognitivo-comportementale qui ont conduit à son hospitalisation dans le service de Neuropédiatrie. Ce tableau clinique s'est majoré avec apparition de phases de somnolence fluctuant avec des épisodes d'agitation et de comportements agressifs. S'y associaient une désorientation temporo-spatiale, un ralentissement idéo-moteur marqué et une clinophilie. Le bilan de ce tableau évocateur d'une encéphalite retrouvait une sérologie IgG de Lyme positive ce qui orientait initialement le diagnostic vers une neuroborréliose, avec antécédent de piqûre de tique en 2013. L'absence d'immunoglobulines intrathécale infirmait ce diagnostic. Un traitement par Ceftriaxone et immunoglobulines a été mis en place et A a pu récupérer son état antérieur rapidement, mais la symptomatologie réapparût quelques jours plus tard. A était alors très ralenti, apragmatique, présentant des persévérations du langage sans réponse aux ordres simples. Il présentait une fluctuation importante sur le plan clinique avec des épisodes d'agitation extrême et des hurlements. Un traitement par bolus de corticoïdes a été débuté et a permis une amélioration clinique avec amélioration cognitive mais avec persistance d'épisodes de confusion, de comportements inadaptés, d'hallucinations. L'évolution s'est avérée ensuite favorable, les

épisodes d'agitation se sont amendés et A a pu retrouver un comportement adapté mais néanmoins ralenti. Devant la répétition d'attaques de panique, un traitement par Hydroxyzine a été débuté et poursuivi au vu de manifestations anxieuses persistantes. L'ensemble des explorations complémentaires a abouti à la mise en évidence d'une lactatémie très augmentée dans le liquide céphalorachidien et dans le sang avec une cétonémie paradoxale et un rapport lactates/pyruvates augmenté dans le cadre de prélèvement de cycles Redox. Une hypothèse diagnostique de cytopathie mitochondriale était alors évoquée et, fin 2014, une biopsie musculaire a permis la mise en évidence d'une mutation m.14849 du gène MT-CYB (mitochondrially encoded cytochrome b).

### Antécédents médicaux

La grossesse s'est bien déroulée sans complication. A est né à 39SA par voie basse, avec un poids de naissance normal de 3230g. Il n'y pas eu d'évènement néonatal particulier. Il a présenté un développement psychomoteur sans particularité excepté la mise en place d'un suivi psychomoteur et kinésithérapeutique à 4 ans pour une hypotonie globale isolée. A 6 ans, A a commencé un suivi psychologique dans un contexte de conflit relationnel au sein de la fratrie. Il présentait une inégalité de longueur des membres inférieurs. A est décrit comme ayant eu une enfance sans difficulté particulière, avec un tempérament timide, introverti et solitaire. Il ne présentait pas de difficulté scolaire ni trouble des apprentissages. Rétrospectivement, il était néanmoins rapporté une intolérance à l'effort et une fatigabilité présentes depuis l'enfance. Il n'y avait pas d'antécédent psychiatrique familial. A est l'aîné d'une fratrie de deux et a une petite sœur, indemne.

### Bilan étiologique initial

L'examen biologique standard s'est avéré normal. La recherche de toxique était négative. Une première imagerie par TDM puis IRM ne retrouvait pas d'anomalie, en particulier des noyaux gris centraux et de la substance blanche. A était apyrétique tout au long de l'épisode. A l'EEG, on retrouvait initialement un tracé de veille ralenti avec ondes périodiques frontales, compatibles avec le diagnostic initial d'encéphalite. Des EEG étaient répétés et ont

montré à distance de l'épisode un retour à un tracé normal. Une première ponction lombaire s'est avérée normale, un contrôle retrouvait une hypoprotéinorachie à 0,46g/L sans hypoglycorachie. Les sérologies bactériennes et virales (Syphilis, bartonella, rickettsia, mycobactéries, entérovirus, adénovirus, HHV6, HSV, EBV, CMV, VIH) sont revenues négatives exceptée la sérologie de Lyme pour laquelle un Western Blot était positif avec une synthèse intrathécale négative. Le bilan immunologique (hormones thyroïdiennes, complément, anticorps antineuronaux, anti VGKC et anti NMDA était négatif dans le sang et le LCR. On retrouvait une hypogammaglobulinémie à l'électrophorèse des protéines. Le bilan métabolique retrouvait une lactatémie plasmatique et dans le liquide céphalorachidien augmentée entre 2 et 3 mmol/l respectivement en pré et postprandial lors d'un cycle redox à tous les temps de la journée, avec augmentation du rapport pyruvates/lactates. La chromatographie des acides aminés plasmatiques retrouvait une augmentation de la concentration en Alanine qui était rattachée à l'hyperlactacidémie. La chromatographie des acides aminés dans le LCR était normale. La chromatographie des acides organiques urinaires retrouvait une lactaturie très augmentée. Le dosage du cuivre plasmatique, de la céruléoplasmine et du plomb urinaire étaient négatifs. La magnésémie était dans les normes. Une homocystéinémie légèrement abaissée était retrouvée à 7.4 µmol/l

L'examen ophtalmologique ne montrait pas de signe d'inflammation oculaire. Le bilan auditif était normal. L'échographie abdominale retrouvait une hépatomégalie modérée. L'ECG était normal. Une immunofixation du LCR était légèrement inflammatoire pour l'âge avec une augmentation des IgG et de l'albumine. L'immunofixation comparative au sérum ne mettait pas en évidence d'anomalie qualitative des immunoglobulines. Une période de rémission était observée mais ensuivie quelques jours plus tard d'une recrudescence symptomatologique. Une nouvelle ponction lombaire retrouvait alors une protéinorachie à 0,57g/l, une glycorachie à 2,9mmol/l et une culture bactérienne négative.

### Évolution clinique

Dès le premier épisode d'encéphalite, les parents d'A le décrivaient comme très différent

par rapport à son état antérieur ; il était très ralenti, souvent mutique, parfois exprimant des propos incohérents, confus. Ils notaient surtout une asthénie impactant les activités de la vie quotidienne. Le comportement caratonique d'A était décrit comme labile avec alternance non prévisible d'épisodes de prostration, obnubilation, clinophilie, mutisme et à l'inverse de phases d'agitation, logorrhée, impulsivité cognitive et comportementale. Lors des interactions sociales le comportement d'A pouvait paraître comme opposant, ou peu intéressé, avec des réponses laconiques. Il était aussi rapporté une tendance à la persévération verbale, une hyperphagie et une hypersomnie.

A bénéficiait d'un accompagnement important ; il était suivi sur le plan kinésithérapeutique pour des difficultés pratiques, en orthophonie pour atteinte du langage écrit et oral. Il a initié un suivi neuropsychologique qui s'est achevé du fait d'un manque de motivation.

### Psychiatrique

Sur le plan psychiatrique, A était suivi au Centre Médico-Psychologique, mais également au CHU. Les évaluations renseignaient des comportements obsessionnels et des compulsions de propreté/ nettoyage vis-à-vis de la douche et des toilettes. Il présentait une anxiété de fond se manifestant notamment par des douleurs abdominales. Lors des interactions sociales, A montrait un regard évitant et une posture d'opposition. Sur le plan de la communication, son discours comportait de nombreux coq-à-l'âne, il pouvait aussi couper la parole lors d'interventions orales impulsives et hors sujet. A présentait une tendance à l'agitation psychomotrice en cas de contrariété environnementale, il pouvait d'ailleurs se sentir rapidement agressé lors d'échanges sociaux avec ses pairs, notamment lors d'activités sportives. Il manifestait des comportements hétéro-agressifs envers sa mère. Il présentait un insight très faible de sa pathologie et de ses conséquences. En 2016, à 13 ans, il a manifesté un épisode plus intense de désinhibition comportementale avec agressivité et s'est déshabillé de manière inopportune à l'école ; il a été dans ce contexte hospitalisé au CHU pour évaluation neurologique et psychiatrique. En 2019, il a bénéficié à 15 ans d'un traitement quotidien par Risperidone le soir dans le cadre de

troubles du comportement et d'hallucinations. Une amélioration transitoire est constatée mais rapidement, les troubles du comportement d'A se sont aggravés à nouveau et le traitement a été diminué progressivement. La même année, il a été admis aux urgences après défenestration du 1<sup>er</sup> étage de sa maison sans conséquence orthopédique, dans un contexte d'exacerbation hallucinatoire avec volonté de fuir les hallucinations visuelles perçues.

En 2019, la passation des échelles psychométriques psychiatriques dans le cadre de l'étude mettait en avant chez A un niveau d'anxiété important avec un score pathologique à la RCMAS de 78, ce qui correspondait au tableau d'anxiété cliniquement décrit chez A. Un faible score de qualité de vie de 39 à la PedsQL indique des difficultés, majoritairement dans sa relation avec les autres adolescents et le travail scolaire. Un score élevé de 22 à la CDI, supérieur au seuil de 13, se montre en faveur d'un épisode dépressif caractérisé, vraisemblablement atypique et camouflé chez A par les troubles du comportement et l'irritabilité décrits dans tous les champs de la vie.

#### Neuropsychologique

En 2014, suite au diagnostic, une WISC-IV rapportait un profil cognitif hétérogène avec notamment une nette dissociation entre les compétences verbales et celles n'impliquant pas le langage et la présence de difficultés attentionnelles et exécutives. Les bilans suivants rapportaient une stagnation dans les performances cognitives ; un déficit exécutif plus important avec impulsivité et altération de flexibilité mentale ainsi qu'un manque de vitesse de traitement de l'information. A conservait néanmoins des compétences adaptées dans la manipulation des objets et leur organisation spatiale.

En 2019, la passation de la WISC V dans le cadre de l'étude concluait à un Quotient Intellectuel Total de 52 avec des difficultés principalement pour la compréhension verbale, la mémoire de travail et la vitesse de traitement avec un Indice de Compréhension Verbale à 50, un Indice de Vitesse de Traitement à 45 et un Indice de Mémoire du Travail à 45. Ses compétences visuo-spatiales restaient relativement préservées avec un score à 78. L'Indice de Raisonnement Fluide était de 67.

La description clinique d'A laissait percevoir des difficultés exécutives qui ressortaient significativement à la BRIEF avec un score exécutif global pathologique de 91 pour les enseignants et un score de 79 par les parents. Ce score était cohérent puisqu'A éprouvait des difficultés attentionnelles, de concentration le plus souvent à l'école au vu du coût énergétique lié aux tâches académiques.

#### Neurologique

Sur le plan neurologique, A présentait un examen clinique quasi normal excepté un syndrome extrapyramidal bilatéral et un tremblement d'attitude, n'ayant pas cédé à la diminution de la Risperidone ni à l'introduction d'anticholinergique atropinique. En 2019 à 15 ans, A a présenté plusieurs épisodes itératifs de mouvements anormaux myocloniques et de pertes de contact accompagnées de mouvements buccaux stéréotypés, principalement au réveil. Ces épisodes étaient concomitants d'une recrudescence hallucinatoire. Il a alors été décidé d'introduire un traitement antiépileptique par Lévétiracétam au vu de ces possibles manifestations épileptiques plus tard confirmées par un vidéo-EEG de 24h. Devant l'insuffisante efficacité du Lévétiracétam et la présence à l'EEG de décharges intercritiques au réveil et d'anomalies paroxystiques peu abondantes, une adjonction de Lamotrigine a permis un arrêt des crises. Une IRM ayant été effectuée à l'inclusion ne relevait pas d'anomalie particulière.

#### Scolarité

Sur le plan scolaire, A a pu suivre une scolarité ordinaire jusqu'à l'épisode inaugural d'encéphalite conduisant au diagnostic de cytopathie mitochondriale ; il a ensuite poursuivi sa 6<sup>ème</sup> avec une accompagnante des élèves en situation de handicap (AESH). Il a néanmoins redoublé cette année de 6<sup>ème</sup> devant des difficultés scolaires grandissantes. De la 5<sup>ème</sup> à la 3<sup>ème</sup>, il a intégré une Maison Familiale Rurale et a effectué plusieurs stages professionnels, en boulangerie et en pâtisserie, mais ces essais se sont avérés peu concluants du fait d'une fatigabilité majeure. Devant une stagnation exacerbée sur le plan des apprentissages et des difficultés scolaires croissantes, il s'est retrouvé déscolarisé lors de la 3<sup>ème</sup>. Au vu d'une problématique comportementale persistante au

domicile familial, des séjours de répit ont été organisés en structure de réadaptation et ont permis à A de participer à des activités éducatives et sociales.

### Autonomie

A était autonome pour la toilette et l'habillement, mais il persistait des difficultés dans les praxies fines et dans la planification, l'empêchant par exemple d'être autonome pour se faire à manger. Il présentait de rares épisodes de fuite urinaire. Il était pris en charge par l'Aide à Domicile en Milieu Rural pour les activités de la vie quotidienne et par le Service d'Accompagnement et de Soutien Handicaps Rares.

## DISCUSSION

Cette série de cas rend compte du parcours multidisciplinaire de ces douze enfants et adolescents. Elle décrit l'aspect intriqué des différentes difficultés vécues, conséquences d'anomalies neurologiques, psychiatriques et neuropsychologiques qui ne peuvent être observées par une seule facette mais doivent être traitées dans leur globalité. La vignette clinique d'A semble représentative d'un phénotype atypique, au carrefour de différentes spécialités médicales.

On visualise chez ce patient différentes strates de la clinique psychiatrique :

- Une phase initiale prodromique, précédant le premier épisode aigu, dont l'aspect pathologique n'est souvent repéré que rétrospectivement
- Un tableau clinique psychiatrique inhérent à la pathologie mitochondriale, persistant à minima lors des accalmies neurologiques
- Une symptomatologie comorbide secondaire, liée au statut de pathologie chronique induit par la cytopathie mitochondriale, interprétable comme retentissement psychiatrique d'une rupture importante avec l'état prémorbide et la présence de séquelles induites.

Les autres patients de cette cohorte manifestaient également une fragilité psychiatrique et psychologique. En effet, 8 patients (66,7%) ont bénéficié d'un suivi ou sont suivis sur le plan psychologique. Ce suivi psychologique est légitimé devant des difficultés sur le plan thymique, anxieux et de l'affirmation de

soi. Une proportion importante d'enfants (7 enfants soit 58,3%) avait un déficit de confiance en soi constaté. Ils pouvaient être décrits par leurs parents comme hésitants, introvertis, timides, repliés sur eux-mêmes et n'exprimant que peu leur ressenti. Cinq (41,7%) éprouvaient des difficultés de régulation émotionnelle. La colère semblait l'émotion la plus difficile à canaliser chez ces enfants et adolescents, chez qui pouvaient être rapportés des épisodes d'agitation ou d'agressivité centrés sur leur entourage familial proche. Deux patients (16,7%) ont pu présenter des symptômes psychotiques à type d'hallucinations visuelles. Un patient (8,3%) bénéficiait à l'inclusion d'un traitement psychotrope d'indication psychiatrique, qui a d'ailleurs dû être ajusté à plusieurs reprises devant des effets iatrogènes persistants. Deux patients exprimaient une peur phobique (16,7%).

Les échelles psychiatriques rapportaient un score pathologique de dépression chez 4 (33,3%) patients et un score d'anxiété pathologique chez 3 (25%) d'entre eux, résultat attendu puisqu'une grande détresse psychique liée à un état dépressif et/ ou une anxiété était relevée chez 4 (33,3%) de ces enfants.

La passation de tests cognitifs a permis d'évaluer ces difficultés, avec 7 (58,3%) patients obtenant un score pathologique à la BRIEF version parents, objectivant les difficultés exécutives au domicile familial rapportées par les parents. La BRIEF version enseignant rapportait un score pathologique chez 4 (33,3%) sujets, ce qui venait appuyer les observations cliniques rapportant à l'école des difficultés sur le plan de la mémoire de travail, l'initiation et la flexibilité.

Le score moyen obtenu à la WISC-V pour notre cohorte était de  $87,3 \pm 5,3$  avec un score minimum de 52 et un score maximum de 120. Nous retrouvons une baisse significative pour tous les indices de la WISC-V comparativement aux normes, néanmoins ces scores restaient non déficitaires et supérieurs à 90 pour la plupart. Ces résultats viennent appuyer une grande hétérogénéité cognitive chez ces sujets porteurs d'une cytopathie mitochondriale.

Sur le plan scolaire, ces difficultés se répercutaient grandement avec au moins un maintien scolaire chez 8 (66,7%) patients. Trois (25%) patients seulement suivaient une scolarité ordinaire, 2 (16,7%) étant déscolarisés et 7 (58,3%) étant intégrés dans une structure adaptée à leurs

difficultés. Les aménagements scolaires étaient quasiment systématiques avec 10 (83,3%) patients en ayant nécessité. Ces aménagements prenaient en compte les atteintes cognitives des patients mais aussi les séquelles neurologiques avec par exemple facilitation de déplacement en fauteuil lors d'une intolérance à l'effort majeure.

Il est d'ailleurs intéressant de noter que pour 11 (91.7%) patients, la symptomatologie initiale de la pathologie mitochondriale était une myalgie des membres inférieurs, le plus souvent d'effort. Hormis le cas d'A, aucun symptôme psychiatrique n'était rapporté lors du bilan étiologique initial, ce qui est finalement attendu puisque c'est l'évaluation neurologique qui a inauguré la recherche d'une pathologie mitochondriale. Deux sujets avaient initié un suivi psychologique avant diagnostic, en moyenne 7 [6-8] mois avant. Six enfants étaient évalués sur le plan psychologique ou psychiatrique dans un second temps, avec un délai de mise en place du suivi en moyenne de 37,5 [17-91] mois après diagnostic dans notre cohorte. Les propos des parents relèvent chez certains patients l'apparition d'une souffrance psychologique antérieure au diagnostic, et il serait intéressant d'élargir ce travail en recherchant rétrospectivement les prodromes présentés par ces jeunes avant diagnostic.

Il est donc primordial d'organiser une prise en charge conjointe entre neurologue, psychiatre et neuropsychologue afin d'aider au mieux ces patients à la présentation clinique entremêlée et hétérogène. Bien sûr, l'intervention d'autres acteurs de soins sera nécessaire du fait de l'atteinte pluriviscérale des cytopathies mitochondriales.

### **LE RÔLE DU PÉDOPSYCHIATRE**

Dans les cytopathies mitochondriales comme dans d'autres affections neurologiques de survenue précoce, le pédopsychiatre doit pouvoir identifier un potentiel syndrome génétique chez des enfants et adolescents présentant des antécédents médicaux, des troubles des apprentissages, une déficience intellectuelle, des atypies du développement.

En tant que pédopsychiatre, Il faut suspecter une maladie mitochondriale devant un patient présentant (16) :

- Une association « illégitime » de symptômes impliquant plusieurs organes apparemment sans relation, de début précoce avec une évolution rapidement progressive ; *notamment sur les plans neurologique, sensoriel, psychiatrique, cardiaque, hépatique, rénal, hématologique, endocrinien*
- Des arguments familiaux (notamment si pattern de transmission maternelle)
- La présence d'une hyperlactacidémie et des anomalies de la substance blanche à l'IRM
- Une résistance au traitement ou aggravation lors d'usage de psychotropes

Le pédopsychiatre joue un rôle important dans la détection précoce de ces maladies, et doit devant une atypie clinique orienter le patient vers des services spécialisés. Le travail du pédopsychiatre ne se limite pas à la description du tableau clinique présenté par le patient mais aussi à la recherche des antécédents familiaux ou personnels - passant parfois inaperçus, une anamnèse développementale précoce complète, un chimiogramme détaillé avec description des différents psychotropes utilisés et leurs effets bénéfiques comme secondaires. Il ne doit pas hésiter à suspendre les traitements psychotropes prescrits en cas d'aggravation suspectée comme iatrogène. Il doit donc travailler de concert avec les autres spécialistes et apporter un éclairage thérapeutique multimodal.

Il peut s'appuyer sur une prise en charge pluridisciplinaire avec demande de bilan orthophonique, neuropsychologique, psychomoteur, psychologique, ergothérapeutique selon la situation. Il doit conjointement avec le neurologue superviser la prise en charge par le biais du suivi nécessaire selon les résultats des bilans ci-avant. Il peut initier une demande de prise en charge au Centre Action Médico-Social Précoce et/ ou au Centre Médico-Psychologique.

Une adaptation de la scolarité est souvent nécessaire et doit être mise en place « sur mesure ». Elle peut se faire via des projets d'adaptation pédagogique (PAP), des projets personnalisés de scolarisation (PPS), dans le cadre d'un dossier envoyé à la Maison Départementale des Personnes Handicapées (MDPH), une orientation vers des dispositifs spécialisés ; l'unité localisée pour l'inclusion scolaire (ULIS), l'institut

médico-éducatif (IME) ou le service d'éducation spéciale et de soins à domicile (SESSAD).

Le pédopsychiatre doit accompagner le sujet et sa famille après l'annonce diagnostique génétique, et adopter une approche thérapeutique familiale si besoin. Une prise en charge individuelle est bien sûr conseillée ; elle devra à la fois soigner les difficultés psychiatriques relevées, celles inhérentes et en lien direct avec la pathologie mitochondriale, mais aussi celles qui en sont secondaires.

### L'évaluation psychiatrique

La passation d'échelles psychométriques psychiatriques est utile pour identifier précisément le phénotype du sujet porteur d'une cytopathie mitochondriale. Elles permettent le repérage de symptômes précis, et servent à suivre l'évolution au long de la prise en charge, via une ligne de base initiale et la répétition des tests.

Les échelles les plus pertinentes sont :

- la Revised Children's Manifest Anxiety Scale (RCMAS) pour le repérage des troubles anxieux (17)
- La Child Behavior Checklist (CBCL) pour le repérage des troubles internalisés et extériorisés (18)
- La Children Depression Inventory (CDI) afin d'évaluer la symptomatologie dépressive (19)
- La K-SADS-PL, la Mini Kids ou la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS) qui permettent un screening global des troubles psychiatriques (20,21)
- Les échelles de Conners pour le repérage des symptômes d'inattention et d'hyperactivité (22,23)
- La Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale (CYBOCS) qui permet de rechercher un trouble obsessionnel compulsif (24)

Au minimum, il faut systématiquement évaluer la symptomatologie dépressive et anxieuse qui est la plus prévalente (25).

Pour évaluer le retentissement fonctionnel et social de la pathologie mitochondriale, peuvent être passées :

- L'échelle d'Évaluation Globale du Fonctionnement (EGF) (26)
- La Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 (27)

### Les thérapeutiques

Du fait d'une fragilité psychiatrique et psychologique admise dans cette population de sujets porteurs d'une cytopathie mitochondriale, le dépistage périodique d'une dépression ou d'autres symptômes psychiatriques est nécessaire afin de proposer aux patients les interventions médicales, émotionnelles et psychologiques spécifiques.

### Psychothérapie

L'approche psychothérapeutique doit être adapté selon les besoins du patient et de sa famille ; elle peut être individuelle et familiale. Une prise en charge primaire permet de repérer l'apparition de prodromes et une prise en charge précoce. L'alliance thérapeutique pourra alors être forgée avant de possibles épisodes de décompensation, ce qui permettra une meilleure efficacité de la prise en charge aigue et secondaire.

Une prise en charge de rééducation et réhabilitation par remédiation cognitive et une approche de type cognitivo-comportementale peut s'avérer nécessaire (28,29). Ce type de prise en charge permet de diminuer l'impact des troubles cognitifs, en particulier exécutifs via un entraînement des fonctions déficitaires et l'apprentissage de stratégies compensatoires nouvelles (30). Dans le cadre d'un déficit social associé, il peut y avoir recours à un groupe d'habiletés sociales (31).

### Psychopharmacologie

Le phénotype psychiatrique des patients porteurs des maladies mitochondriales étant très variable et pouvant se manifester par les symptômes les plus fréquents (thymiques, psychotiques, anxieux), une aide psychopharmacologique peut parfois être envisagée chez ces patients (9). En prenant en compte les particularités induites par la cytopathie mitochondriale du patient, le pédopsychiatre peut avec précaution prescrire des psychotropes selon la clinique du sujet ; anxiolytiques en cas d'anxiété importante, antidépresseurs en cas de trouble anxieux ou dépressif, antipsychotiques devant l'apparition et la persistance de symptômes psychotiques, psychostimulants pour un TDAH, etc. Il doit alors avoir les connaissances requises en psychopharmacologie pour envisager une balance bénéfique/ risque de l'usage de

médicaments la plus favorable possible. Une précaution toute particulière devra être prise en compte puisque certains traitements psychotropes sont connus pour occasionner une toxicité mitochondriale. Plusieurs études ont montré que les antipsychotiques, qu'ils soient de 1ère ou 2nde génération, pouvaient provoquer un mécanisme d'inhibition de la chaîne respiratoire comme notamment la chlorpromazine, l'halopéridol, la rispéridone et la clozapine (32-34). Cette toxicité semble corrélée aux effets secondaires neurologiques retrouvés avec les antipsychotiques, à savoir la dyskésie tardive, l'œdème cérébral associé aux neuroleptiques et le syndrome malin des neuroleptiques. Les antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, notamment la fluoxétine, altèrent la fonction mitochondriale et peuvent être toxiques à des doses élevées, conduisant à une diminution de la synthèse d'ATP (35). Également, le valproate de sodium - utilisé pour ses effets antiépileptique et thymorégulateur - peut inhiber la chaîne respiratoire et engendrer un déficit en carnitine à l'origine d'une dysfonction mitochondriale secondaire. Il ne doit notamment pas être utilisé chez les patients porteurs d'une mutation POLG (36).

Ces données doivent être pris en compte impérativement avant prescription puisque les psychotropes peuvent donc ne pas se montrer efficaces mais aussi induire une iatrogénie importante, invalidante à la fois chez les patients atteints d'une pathologie mitochondriale mais aussi plus largement chez ceux atteints d'un trouble psychiatrique. Il est primordial de prescrire un traitement adapté au patient en fonction de son histoire clinique et d'une balance bénéfice risque supposée favorable en fonction des données acquises de la science (37).

### **CONCLUSION**

Le tableau clinique des enfants et adolescents porteurs d'une cytopathie mitochondriale est très hétérogène et peut s'exprimer par de multiples symptômes, en particulier neurologiques, psychiatriques et cognitifs. Indépendamment des symptômes initialement présentés par le patient, il faut avoir recours à une prise en charge multimodale et ne pas hésiter à solliciter l'évaluation spécialisée du

pédopsychiatre afin de repérer une symptomatologie psychiatrique rarement au premier plan mais pourtant fréquente et invalidante sur le plan individuel et familial. Cette série de cas montre la prévalence importante de symptômes psychiatriques chez ces patients, qu'elle soit prodromique, inhérente à la pathologie mitochondriale ou secondaire des difficultés qu'elle entraîne. La prise en charge doit être multiple et s'appuyer sur les traitements symptomatiques de la pathologie mitochondriale, la prévention vis-à-vis des facteurs de risque de décompensation, les aménagements sociaux et scolaires. La prise en charge pédopsychiatrique et psychologique doit être débutée précocement afin d'anticiper l'apparition d'un trouble psychiatrique ou de le soigner si déjà installé. Un traitement psychopharmacologique peut être envisagé avec précaution en tenant compte des effets secondaires possibles chez cette population plus à risque d'en manifester. Une prise en charge psychothérapeutique familiale est souvent souhaitable pour accompagner le patient et sa famille à travers les étapes de la maladie.

Ainsi le suivi pédopsychiatrique des enfants porteurs d'une cytopathie mitochondriale est une nécessité et doit s'appuyer sur une organisation des soins pluridisciplinaire afin de proposer le soin le plus intégratif et le plus transversal possible.

### **BIBLIOGRAPHIE**

1. Calabrese V, Scapagnini G, Giuffrida Stella AM, Bates TE, Clark JB. Mitochondrial Involvement in Brain Function and Dysfunction: Relevance to Aging, Neurodegenerative Disorders and Longevity. *Neurochem Res.* 1 juin 2001;26(6):739-64.
2. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primer.* 22 déc 2016;2(1):16080.
3. Rahman J, Rahman S. Mitochondrial medicine in the omics era. *Lancet Lond Engl.* 23 juin 2018;391(10139):2560-74.
4. McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. A neurological perspective on mitochondrial disease. *Lancet Neurol.* août 2010;9(8):829-40.
5. Calvo S, Jain M, Xie X, Sheth SA, Chang B, Goldberger OA, et al. Systematic identification of

human mitochondrial disease genes through integrative genomics. *Nat Genet.* mai 2006;38(5):576-82.

6. Grady JP, Pickett SJ, Ng YS, Alston CL, Blakely EL, Hardy SA, et al. mtDNA heteroplasmy level and copy number indicate disease burden in m.3243A>G mitochondrial disease. *EMBO Mol Med.* juin 2018;10(6):e8262.

7. Schapira AHV. Mitochondrial disease. *Lancet Lond Engl.* 1 juill 2006;368(9529):70-82.

8. Anglin RES, Mazurek MF, Tarnopolsky MA, Rosebush PI. The mitochondrial genome and psychiatric illness. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* oct 2012;159B(7):749-59.

9. Rosebush PI, Anglin RE, Rasmussen S, Mazurek MF. Mental illness in patients with inherited mitochondrial disorders. *Schizophr Res.* sept 2017;187:33-7.

10. Anglin RE, Garside SL, Tarnopolsky MA, Mazurek MF, Rosebush PI. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. *J Clin Psychiatry.* avr 2012;73(4):506-12.

11. Grier J, Hirano M, Karaa A, Shepard E, Thompson JLP. Diagnostic odyssey of patients with mitochondrial disease: Results of a survey. *Neurol Genet.* avr 2018;4(2):e230.

12. Ju Seok Ryu null, Sook Joung Lee null, In Young Sung null, Tae Sung Ko null, Han Ik Yoo null. Depressive episode with catatonic features in a case of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *J Child Neurol.* oct 2009;24(10):1307-9.

13. Schuelke M, Krude H, Finckh B, Mayatepek E, Janssen A, Schmelz M, et al. Septo-optic dysplasia associated with a new mitochondrial cytochrome b mutation. *Ann Neurol.* mars 2002;51(3):388-92.

14. Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology.* 12 nov 2002;59(9):1406-11.

15. Riquin E, Duverger P, Cariou C, Barth M, Prouteau C, Van Bogaert P, et al. Neuropsychological and Psychiatric Features of Children and Adolescents Affected With Mitochondrial Diseases: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 2020;11:747.

16. Morava E, van den Heuvel L, Hol F, de Vries MC, Hogeveen M, Rodenburg RJ, et al.

Mitochondrial disease criteria: diagnostic applications in children. *Neurology.* 28 nov 2006;67(10):1823-6.

17. Reynolds CR, Richmond BO. What I think and feel: a revised measure of children's manifest anxiety. *J Abnorm Child Psychol.* juin 1978;6(2):271-80.

18. Achenbach T. Manual for The Child Behavior Checklist/4-18 and 1991 Profile. Univ Vt Dep Psychiatry [Internet]. 1991 [cité 20 sept 2021]; Disponible sur: <https://ci.nii.ac.jp/naid/20001666977/>

19. Kovacs M. The Children's Depression Inventory (CDI). *Psychopharmacol Bull.* 1985;21(4):995-8.

20. Kaufman J, Birmaher B, Brent DA, Ryan ND, Rao U. K-SADS-PL. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2000;39(10):1208-1208.

21. Sheehan DV, Sheehan KH, Shytle RD, Janavs J, Bannon Y, Rogers JE, et al. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry.* mars 2010;71(3):313-26.

22. Werry JS, Hawthorne D. Conners Teacher Questionnaire—Norms and Validity. *Aust N Z J Psychiatry.* 1 sept 1976;10(3):257-62.

23. Conners CK, Sitarenios G, Parker JDA, Epstein JN. The Revised Conners' Parent Rating Scale (CPRS-R): Factor Structure, Reliability, and Criterion Validity. *J Abnorm Child Psychol.* 1 août 1998;26(4):257-68.

24. Scahill L, Riddle MA, McSwiggin-Hardin M, Ort SI, King RA, Goodman WK, et al. Children's Yale-Brown Obsessive Compulsive Scale: Reliability and validity. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 1997;36(6):844-52.

25. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet.* sept 2015;17(9):689-701.

26. Endicott J, Spitzer RL, Fleiss JL, Cohen J. The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Arch Gen Psychiatry.* juin 1976;33(6):766-71.

27. Varni JW, Seid M, Kurtin PS. PedsQL 4.0: reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Med Care.* août 2001;39(8):800-12.

28. Choo C. Adapting cognitive behavioral therapy for children and adolescents with complex symptoms of neurodevelopmental disorders and conduct disorders. *J Psychol Abnorm Child*. 15 juill 2014;3:1-3.
29. Vereenooghe L, Langdon PE. Psychological therapies for people with intellectual disabilities: a systematic review and meta-analysis. *Res Dev Disabil*. nov 2013;34(11):4085-102.
30. Majerus S. Cognitive remediation for neurodevelopmental disabilities. *Handb Clin Neurol*. 2020;174:357-67.
31. Mikami AY, Jia M, Na JJ. Social skills training. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am*. oct 2014;23(4):775-88.
32. Maurer I, Möller HJ. Inhibition of complex I by neuroleptics in normal human brain cortex parallels the extrapyramidal toxicity of neuroleptics. *Mol Cell Biochem*. sept 1997;174(1-2):255-9.
33. Balijepalli S, Boyd MR, Ravindranath V. Inhibition of mitochondrial complex I by haloperidol: the role of thiol oxidation. *Neuropharmacology*. avr 1999;38(4):567-77.
34. Casademont J, Garrabou G, Miró O, López S, Pons A, Bernardo M, et al. Neuroleptic treatment effect on mitochondrial electron transport chain: peripheral blood mononuclear cells analysis in psychotic patients. *J Clin Psychopharmacol*. juin 2007;27(3):284-8.
35. de Oliveira MR. Fluoxetine and the mitochondria: A review of the toxicological aspects. *Toxicol Lett*. 6 sept 2016;258:185-91.
36. Ponchaut S, Veitch K. Valproate and mitochondria. *Biochem Pharmacol*. 20 juill 1993;46(2):199-204.
37. De Vries MC, Brown DA, Allen ME, Bindoff L, Gorman GS, Karaa A, et al. Safety of drug use in patients with a primary mitochondrial disease: An international Delphi-based consensus. *J Inherit Metab Dis*. juill 2020;43(4):800-18.

## ANNEXES

SUJETS	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
SEXE	M	F	M	M	M	M	F	M	M	M	M	M
AGE	10	13	15	13	11	15	10	9	14	15	14	15
WISC												
QIT	79	74	52*	105	NE	56*	NA	113	120	NE	77	110
IVT	92	83	45	105	NE	53	72	105	11	NE	60	86
IMT	85	88	45	112	NE	65	69	115	115	NE	100	132
IRF	85	79	67	118	NE	67	94	112	115	NE	85	103
IVS	86	81	78	105	NE	84	86	100	108	NE	86	102
ICV	92	70	50	103	NE	62	92	11	116	NE	89	108
BRIEF P, SEG	64	65*	79*	51	55	65*	66*	75	62	81*	80*	37
BRIEF E, SEG	48	95*	91*	59	58	NA	51	47	40	67*	96*	50

**Table I :** Scores obtenus aux évaluations neuropsychologiques pour les patients de la cohorte (n=12)

**Légende :** M : masculin, F : féminin ; WISC V : Wechsler Intelligence Scale for Children, 5ème édition ; BRIEF : Behavior Rating Inventory of Executive Function ; p : parents ; e : enseignants ; SEG : Score Exécutif Global  
 QIT : Quotient Intellectuel Total ; IVT : Indice de Vitesse de Traitement ; IMT : Indice de Mémoire de Travail ; IRF : Indice de Raisonnement Fluide ; IVS : Indice Visuo Spatial ; ICV : Indice de Compréhension Verbale ; NA : Non Applicable ; NE : Non Évalué ; \* : score pathologique

Patient	Age (années)	Sexe	BPRS	GAF	PedsQL	CDI	RCMAS	CPRS	CTRS
1	10	M	62	61-70	75	10	49	14	11
2	13	F	44	61-70	62	10	48	13	14
3	15	M	63	51-60	39	<b>22*</b>	<b>78*</b>	21	33
4	13	M	29	71-80	63	6	54	4	10
5	11	M	41	11-20	52	5	49	2	16
6	15	M	45	41-50	41	7	54	6	NA
7	10	F	47	41-50	64	8	52	5	13
8	9	M	58	61-70	46	<b>14*</b>	<b>62*</b>	15	3
9	14	M	33	61-70	52	<b>21*</b>	60	9	1
10	15	M	37	61-70	54	12	<b>61*</b>	10	8
11	14	M	44	51-60	58	<b>24*</b>	56	17	27
12	15	M	32	81-90	96	3	33	0	1

**Tableau II** : Scores obtenus aux échelles psychométriques psychiatriques

**Légende** : M: masculin ; F: féminin ; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; GAF: Global Assessment of Functioning ; CDI: Children Depression Inventory ; R-CMAS : Revised-Children's Manifest Anxiety Scale ; CTRS-R : Conners' Teacher Rating Scale ; CPRS-R : Conners' Parent Rating Scale; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0 ; WISC V : Wechsler Intelligence Scale for Children, 5ème édition ; BRIEF : Behavior Rating Inventory of Executive Function ; NA : Non Applicable ; \* : score pathologique

Patients	Mutation identifiée	Mode de transmission	Hyperlactatémie plasmatique	Épilepsie comorbide
1	m.8306T>C (MT-TK)	Maternelle	Non	
2	2 mutations de <i>NDUFB3</i> : - c.410T>C p.(Try22Arg) - c.554G>T p.(Gly70*)	Autosomique récessive	Légère	
3	m.14849 (MT-CYB)	Maternelle	Non	Oui
4	Anomalie du complexe III sans variant pathogène identifié	Inconnue	Légère	
5	m.13513G>A (MT-ND5)	Maternelle	Non	
6	m.3243A>G (MT-TL1)	Maternelle	Modérée	Oui
7	m13513G>A	Maternelle	Légère	
8	m.15992A>T (MT-TP)	Maternelle	Modérée	
9	m.15992A>T (MT-TP)	Maternelle	Légère	
10	m.3243A>G (MT-TL1)	Maternelle	Non	Oui
11	m.3243A>G (MT-TL1)	Maternelle	Non	
12	m.11778G>A (MT-ND4)	Maternelle	Non	

**Tableau III** : Données génétiques et métaboliques des patients de la cohorte

**Hyperlactatémie plasmatique** : non, légère, modérée et sévère selon les normes : respectivement <2,2mmol/L, ≥2mmol/L, ≥3mmol/L et ≥4mmol/L

WISC-V	m	$\sigma$	Valeur de t	Valeur de p	Score significatif (%)
QIT	87,3	25.3	t(8)=5.3	0.001*	2 (20)
ICV	91.3	18.8	t(9)=6.9	$\leq 0.001^*$	0 (0)
IRF	93.7	17.5	t(9)=7.9	$\leq 0.001^*$	1 (10)
IVS	91.9	10.6	t(9)=12.6	$\leq 0.001^*$	0 (0)
IMT	96.9	21.7	t(9)=6.8	$\leq 0.001^*$	2 (20)
IVT	85.0	19.3	t(9)=5.7	$\leq 0.001^*$	1 (10)
Cubes	8.4	2.2	t(9)=-60.6	$\leq 0.001^*$	0 (0)
Similitudes	8.7	3.2	t(9)=-41.3	$\leq 0.001^*$	1 (10)
Matrices	9.4	4.5	t(9)=-28.8	$\leq 0.001^*$	0 (0)
Mémoire des chiffres	8.7	4.6	t(9)=-28.3	$\leq 0.001^*$	1 (10)
Code	7.8	4.4	t(9)=-30.4	$\leq 0.001^*$	4 (40)
Vocabulaire	9.1	4.7	t(9)=-28.0	$\leq 0.001^*$	3 (30)
Balances	8.8	3.3	t(9)=-39.2	$\leq 0.001^*$	1 (10)
Puzzles visuels	8.7	2.1	t(9)=-61.9	$\leq 0.001^*$	0 (0)
Mémoire des images	10.2	3.3	t(9)=-37.8	$\leq 0.001^*$	0 (0)
Symboles	7.0	3.0	t(9)=-45.6	$\leq 0.001^*$	1 (10)

**Tableau IV** : Profil cognitif des patients à la WISC-V (n=10), comparativement aux normes

**Légende** : WISC V : Wechsler Intelligence Scale for Children, 5ème édition ; QIT : Quotient Intellectuel Total ; IVT : Indice de Vitesse de Traitement ; IMT : Indice de Mémoire de Travail ; IRF : Indice de Raisonnement Fluide ; IVS : Indice Visuo Spatial ; ICV : Indice de Compréhension Verbale ; m : moyenne ;  $\sigma$  : écart-type ; Score significatif (%) : nombre (proportion) de patients avec un score clinique significatif (valeur de  $t \geq 70$  pour les notes composites et valeur de  $T \geq 4$  pour les subtests.  $\alpha=0.05$  (test bilatéral))

## CONCLUSION

La psychiatrie est une spécialité médicale relativement récente. Actuellement, le DSM-5 tente de la décrire par le prisme catégoriel de « troubles », soulignant alors l'absence d'étiologie bien fondée pour chacune de ses pathologies. La quête du lien entre psychiatrie et génétique a mobilisé de nombreux chercheurs qui, depuis plusieurs décennies, tentent de mettre en lumière la cause de ces symptômes. La meilleure compréhension des facteurs moléculaires, notamment par l'étude des systèmes de neurotransmetteurs, et des facteurs génétiques prédisposant aux troubles psychiatriques a permis d'avancer en ce sens.

Ces nouvelles données permettent d'appréhender la pratique médicale de la psychiatrie par un prisme neuroscientifique ajoutant une strate nécessaire dans les possibilités de prise en charge du patient. Elles ne doivent cependant pas remettre en question l'importance des facteurs psychologiques et environnementaux dont l'ubiquité en psychiatrie ne fait aucun doute. La vision d'une psychiatrie « bio-psycho-sociale », prônée initialement par Engel à la fin des années 1970, envisage une approche intégrative ; elle place le patient au centre d'une problématique multifacettes qu'il faut explorer par ces différents modes. Ce type d'approche doit être adoptée dans le cas des pathologies mitochondriales dont le phénotype psychiatrique est inhérent aux conséquences métaboliques de l'anomalie génétique décelée, mais également aux répercussions multiples – psychologiques, environnementales – liées à ces affections chroniques.

## BIBLIOGRAPHIE

1. Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primer*. 22 déc 2016;2(1):16080.
2. Rahman J, Rahman S. Mitochondrial medicine in the omics era. *Lancet Lond Engl*. 23 juin 2018;391(10139):2560-74.
3. DiMauro S, Schon EA, Carelli V, Hirano M. The clinical maze of mitochondrial neurology. *Nat Rev Neurol*. août 2013;9(8):429-44.
4. Anglin RE, Tarnopolsky MA, Mazurek MF, Rosebush PI. The psychiatric presentation of mitochondrial disorders in adults. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci*. 2012;24(4):394-409.
5. Riquin E, Duverger P, Cariou C, Barth M, Prouteau C, Van Bogaert P, et al. Neuropsychological and Psychiatric Features of Children and Adolescents Affected With Mitochondrial Diseases: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2020;11:747.
6. Anglin RE, Garside SL, Tarnopolsky MA, Mazurek MF, Rosebush PI. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. *J Clin Psychiatry*. avr 2012;73(4):506-12.
7. Grier J, Hirano M, Karaa A, Shepard E, Thompson JLP. Diagnostic odyssey of patients with mitochondrial disease: Results of a survey. *Neurol Genet*. avr 2018;4(2):e230.
8. Anglin RES, Mazurek MF, Tarnopolsky MA, Rosebush PI. The mitochondrial genome and psychiatric illness. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. oct 2012;159B(7):749-59.
9. Ju Seok Ryu null, Sook Joung Lee null, In Young Sung null, Tae Sung Ko null, Han Ik Yoo null. Depressive episode with catatonic features in a case of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *J Child Neurol*. oct 2009;24(10):1307-9.
10. Murphy MP. How mitochondria produce reactive oxygen species. *Biochem J*. 1 janv 2009;417(1):1-13.
11. Neupert W, Herrmann JM. Translocation of proteins into mitochondria. *Annu Rev Biochem*. 2007;76:723-49.
12. Smirnova E, Griparic L, Shurland DL, van der Bliek AM. Dynamin-related protein Drp1 is required for mitochondrial division in mammalian cells. *Mol Biol Cell*. août 2001;12(8):2245-56.
13. Boldogh IR, Pon LA. Mitochondria on the move. *Trends Cell Biol*. oct 2007;17(10):502-10.

14. Anderson S, Bankier AT, Barrell BG, de Bruijn MH, Coulson AR, Drouin J, et al. Sequence and organization of the human mitochondrial genome. *Nature*. 9 avr 1981;290(5806):457-65.
15. Egger J, Wilson J. Mitochondrial inheritance in a mitochondrially mediated disease. *N Engl J Med*. 21 juill 1983;309(3):142-6.
16. DiMauro S, Schon EA. Mitochondrial disorders in the nervous system. *Annu Rev Neurosci*. 2008;31:91-123.
17. Luft R, Ikkos D, Palmieri G, Ernster L, Afzelius B. A case of severe hypermetabolism of nonthyroid origin with a defect in the maintenance of mitochondrial respiratory control: a correlated clinical, biochemical, and morphological study. *J Clin Invest*. sept 1962;41:1776-804.
18. Holt IJ, Harding AE, Morgan-Hughes JA. Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature*. 25 févr 1988;331(6158):717-9.
19. Bourgeron T, Rustin P, Chretien D, Birch-Machin M, Bourgeois M, Viegas-Péquignot E, et al. Mutation of a nuclear succinate dehydrogenase gene results in mitochondrial respiratory chain deficiency. *Nat Genet*. oct 1995;11(2):144-9.
20. Darin N, Oldfors A, Moslemi AR, Holme E, Tulinius M. The incidence of mitochondrial encephalomyopathies in childhood: clinical features and morphological, biochemical, and DNA abnormalities. *Ann Neurol*. mars 2001;49(3):377-83.
21. Debray F-G, Lambert M, Chevalier I, Robitaille Y, Decarie J-C, Shoubridge EA, et al. Long-term outcome and clinical spectrum of 73 pediatric patients with mitochondrial diseases. *Pediatrics*. avr 2007;119(4):722-33.
22. McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. A neurological perspective on mitochondrial disease. *Lancet Neurol*. août 2010;9(8):829-40.
23. Calvo S, Jain M, Xie X, Sheth SA, Chang B, Goldberger OA, et al. Systematic identification of human mitochondrial disease genes through integrative genomics. *Nat Genet*. mai 2006;38(5):576-82.
24. Grady JP, Pickett SJ, Ng YS, Alston CL, Blakely EL, Hardy SA, et al. mtDNA heteroplasmy level and copy number indicate disease burden in m.3243A>G mitochondrial disease. *EMBO Mol Med*. juin 2018;10(6):e8262.
25. Schapira AHV. Mitochondrial disease. *Lancet Lond Engl*. 1 juill 2006;368(9529):70-82.
26. Yamashita S, Nishino I, Nonaka I, Goto Y-I. Genotype and phenotype analyses in 136 patients with single large-scale mitochondrial DNA deletions. *J Hum Genet*. 2008;53(7):598.
27. Parikh S, Goldstein A, Koenig MK, Scaglia F, Enns GM, Saneto R, et al. Diagnosis and management of mitochondrial disease: a consensus statement from the Mitochondrial Medicine Society. *Genet Med Off J Am Coll Med Genet*. sept 2015;17(9):689-701.

28. Dimmock DP, Lawlor MW. Presentation and Diagnostic Evaluation of Mitochondrial Disease. *Pediatr Clin North Am.* févr 2017;64(1):161-71.
29. Bernier FP, Boneh A, Dennett X, Chow CW, Cleary MA, Thorburn DR. Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology.* 12 nov 2002;59(9):1406-11.
30. Walker UA, Collins S, Byrne E. Respiratory chain encephalomyopathies: a diagnostic classification. *Eur Neurol.* 1996;36(5):260-7.
31. Morava E, van den Heuvel L, Hol F, de Vries MC, Hogeveen M, Rodenburg RJ, et al. Mitochondrial disease criteria: diagnostic applications in children. *Neurology.* 28 nov 2006;67(10):1823-6.
32. Saneto RP, Friedman SD, Shaw DWW. Neuroimaging of mitochondrial disease. *Mitochondrion.* déc 2008;8(5-6):396-413.
33. Scaglia F, Towbin JA, Craigen WJ, Belmont JW, Smith EO, Neish SR, et al. Clinical spectrum, morbidity, and mortality in 113 pediatric patients with mitochondrial disease. *Pediatrics.* oct 2004;114(4):925-31.
34. Patterson K. Mitochondrial muscle pathology. *Pediatr Dev Pathol Off J Soc Pediatr Pathol Paediatr Pathol Soc.* déc 2004;7(6):629-32.
35. Kyriacou K, Mikellidou C, Hadjianastasiou A, Middleton L, Panousopoulos A, Kyriakides T. Ultrastructural diagnosis of mitochondrial encephalomyopathies revisited. *Ultrastruct Pathol.* juin 1999;23(3):163-70.
36. Pfeffer G, Chinnery PF. Diagnosis and treatment of mitochondrial myopathies. *Ann Med.* févr 2013;45(1):4-16.
37. Bannwarth S, Procaccio V, Lebre AS, Jardel C, Chaussonnet A, Hoarau C, et al. Prevalence of rare mitochondrial DNA mutations in mitochondrial disorders. *J Med Genet.* oct 2013;50(10):704-14.
38. Elliott HR, Samuels DC, Eden JA, Relton CL, Chinnery PF. Pathogenic Mitochondrial DNA Mutations Are Common in the General Population. *Am J Hum Genet.* 8 août 2008;83(2):254-60.
39. Lamont PJ, Surtees R, Woodward CE, Leonard JV, Wood NW, Harding AE. Clinical and laboratory findings in referrals for mitochondrial DNA analysis. *Arch Dis Child.* juill 1998;79(1):22-7.
40. Lott MT, Leipzig JN, Derbeneva O, Xie HM, Chalkia D, Sarmady M, et al. mtDNA Variation and Analysis Using Mitomap and Mitomaster. *Curr Protoc Bioinforma.* déc 2013;44:1.23.1-26.
41. Chinnery PF, Johnson MA, Wardell TM, Singh-Kler R, Hayes C, Brown DT, et al. The epidemiology of pathogenic mitochondrial DNA mutations. *Ann Neurol.* août 2000;48(2):188-93.

42. Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial DNA mutations in human disease. *Nat Rev Genet.* mai 2005;6(5):389-402.
43. Pickett SJ, Grady JP, Ng YS, Gorman GS, Schaefer AM, Wilson IJ, et al. Phenotypic heterogeneity in m.3243A>G mitochondrial disease: The role of nuclear factors. *Ann Clin Transl Neurol.* mars 2018;5(3):333-45.
44. RESERVES IU-TD. Orphanet: Anomalie de la phosphorylation oxydative mitochondriale due à des anomalies de l'ADN nucléaire [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC\\_Exp.php?lng=FR&Expert=2443](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/OC_Exp.php?lng=FR&Expert=2443)
45. Frazier AE, Thorburn DR, Compton AG. Mitochondrial energy generation disorders: genes, mechanisms, and clues to pathology. *J Biol Chem.* 5 avr 2019;294(14):5386-95.
46. Thompson K, Collier JJ, Glasgow RIC, Robertson FM, Pyle A, Blakely EL, et al. Recent advances in understanding the molecular genetic basis of mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis.* 2020;43(1):36-50.
47. Leigh D. Subacute necrotizing encephalomyopathy in an infant. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* août 1951;14(3):216-21.
48. Stickler DE, Valenstein E, Neiberger RE, Perkins LA, Carney PR, Shuster JJ, et al. Peripheral neuropathy in genetic mitochondrial diseases. *Pediatr Neurol.* févr 2006;34(2):127-31.
49. Ostergaard E, Hansen FJ, Sorensen N, Duno M, Vissing J, Larsen PL, et al. Mitochondrial encephalomyopathy with elevated methylmalonic acid is caused by SUCLA2 mutations. *Brain J Neurol.* mars 2007;130(Pt 3):853-61.
50. Valayannopoulos V, Haudry C, Serre V, Barth M, Boddaert N, Arnoux J-B, et al. New SUCLG1 patients expanding the phenotypic spectrum of this rare cause of mild methylmalonic aciduria. *Mitochondrion.* juin 2010;10(4):335-41.
51. Oskoui M, Davidzon G, Pascual J, Erazo R, Gurgel-Giannetti J, Krishna S, et al. Clinical spectrum of mitochondrial DNA depletion due to mutations in the thymidine kinase 2 gene. *Arch Neurol.* août 2006;63(8):1122-6.
52. DiMauro S. Mitochondrial diseases. *Biochim Biophys Acta.* 23 juill 2004;1658(1-2):80-8.
53. Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand.* oct 2006;114(4):217-38.
54. Wallace DC, Singh G, Lott MT, Hodge JA, Schurr TG, Lezza AM, et al. Mitochondrial DNA mutation associated with Leber's hereditary optic neuropathy. *Science.* 9 déc 1988;242(4884):1427-30.
55. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S, Shoffner JM. MERRF Classification: Implications for Diagnosis and Clinical Trials. *Pediatr Neurol.* mars 2018;80:8-23.

56. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Diagnosing MELAS requires clinical and genetic information. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* mars 2019;61:325-6.
57. Iizuka T, Sakai F, Kan S, Suzuki N. Slowly progressive spread of the stroke-like lesions in MELAS. *Neurology.* 11 nov 2003;61(9):1238-44.
58. Moslemi A-R, Darin N. Molecular genetic and clinical aspects of mitochondrial disorders in childhood. *Mitochondrion.* juill 2007;7(4):241-52.
59. Rojo A, Campos Y, Sánchez JM, Bonaventura I, Aguilar M, García A, et al. NARP-MILS syndrome caused by 8993 T>G mitochondrial DNA mutation: a clinical, genetic and neuropathological study. *Acta Neuropathol (Berl).* juin 2006;111(6):610-6.
60. Hirano M. Mitochondrial Neurogastrointestinal Encephalopathy Disease. In: Adam MP, Ardinger HH, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJ, Mirzaa G, et al., éditeurs. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993 [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1179/>
61. McFarland R, Taylor RW, Turnbull DM. Mitochondrial disease--its impact, etiology, and pathology. *Curr Top Dev Biol.* 2007;77:113-55.
62. Milone M, Brunetti-Pierrri N, Tang L-Y, Kumar N, Mezei MM, Josephs K, et al. Sensory ataxic neuropathy with ophthalmoparesis caused by POLG mutations. *Neuromuscul Disord NMD.* août 2008;18(8):626-32.
63. Finsterer J, Zarrouk-Mahjoub S. Kearns-Sayre syndrome is genetically and phenotypically heterogeneous. *Pediatr Medica E Chir Med Surg Pediatr.* 29 mai 2018;40(1).
64. Swift RG, Polymeropoulos MH, Torres R, Swift M. Predisposition of Wolfram syndrome heterozygotes to psychiatric illness. *Mol Psychiatry.* janv 1998;3(1):86-91.
65. Crawford J, Zielinski MA, Fisher LJ, Sutherland GR, Goldney RD. Is there a relationship between Wolfram syndrome carrier status and suicide? *Am J Med Genet.* 8 avr 2002;114(3):343-6.
66. Bischoff AN, Reiersen AM, Buttlair A, Al-lozi A, Doty T, Marshall BA, et al. Selective cognitive and psychiatric manifestations in Wolfram Syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 30 mai 2015;10(1):66.
67. Russell OM, Gorman GS, Lightowers RN, Turnbull DM. Mitochondrial Diseases: Hope for the Future. *Cell.* 2 avr 2020;181(1):168-88.
68. El-Hattab AW, Zarante AM, Almannai M, Scaglia F. Therapies for mitochondrial diseases and current clinical trials. *Mol Genet Metab.* nov 2017;122(3):1-9.
69. Avula S, Parikh S, Demarest S, Kurz J, Gropman A. Treatment of Mitochondrial Disorders. *Curr Treat Options Neurol.* juin 2014;16(6):292.

70. Rötig A, Appelkvist EL, Geromel V, Chretien D, Kadhom N, Edery P, et al. Quinone-responsive multiple respiratory-chain dysfunction due to widespread coenzyme Q10 deficiency. *Lancet Lond Engl.* 29 juill 2000;356(9227):391-5.
71. Garone C, Donati MA, Sacchini M, Garcia-Diaz B, Bruno C, Calvo S, et al. Mitochondrial encephalomyopathy due to a novel mutation in ACAD9. *JAMA Neurol.* 1 sept 2013;70(9):1177-9.
72. Danhauser K, Smeitink JAM, Freisinger P, Sperl W, Sabir H, Hadzik B, et al. Treatment options for lactic acidosis and metabolic crisis in children with mitochondrial disease. *J Inherit Metab Dis.* mai 2015;38(3):467-75.
73. El-Hattab AW, Hsu JW, Emrick LT, Wong L-JC, Craigen WJ, Jahoor F, et al. Restoration of impaired nitric oxide production in MELAS syndrome with citrulline and arginine supplementation. *Mol Genet Metab.* avr 2012;105(4):607-14.
74. Koga Y, Akita Y, Junko N, Yatsuga S, Povalko N, Fukiyama R, et al. Endothelial dysfunction in MELAS improved by l-arginine supplementation. *Neurology.* 13 juin 2006;66(11):1766-9.
75. Koenig MK, Emrick L, Karaa A, Korson M, Scaglia F, Parikh S, et al. Recommendations for the Management of Strokelike Episodes in Patients With Mitochondrial Encephalomyopathy, Lactic Acidosis, and Strokelike Episodes. *JAMA Neurol.* 1 mai 2016;73(5):591-4.
76. Rudolph G, Dimitriadis K, Büchner B, Heck S, Al-Tamami J, Seidensticker F, et al. Effects of idebenone on color vision in patients with leber hereditary optic neuropathy. *J Neuro-Ophthalmol Off J North Am Neuro-Ophthalmol Soc.* mars 2013;33(1):30-6.
77. Lara MC, Weiss B, Illa I, Madoz P, Massuet L, Andreu AL, et al. Infusion of platelets transiently reduces nucleoside overload in MNGIE. *Neurology.* 24 oct 2006;67(8):1461-3.
78. Scholl-Bürgi S, Höller A, Pichler K, Michel M, Haberlandt E, Karall D. Ketogenic diets in patients with inherited metabolic disorders. *J Inherit Metab Dis.* juill 2015;38(4):765-73.
79. Garone C, Viscomi C. Towards a therapy for mitochondrial disease: an update. *Biochem Soc Trans.* 19 oct 2018;46(5):1247-61.
80. Jain IH, Zazzeron L, Goli R, Alexa K, Schatzman-Bone S, Dhillon H, et al. Hypoxia as a therapy for mitochondrial disease. *Science.* 1 avr 2016;352(6281):54-61.
81. Bacman SR, Kauppila JHK, Pereira CV, Nissanka N, Miranda M, Pinto M, et al. MitoTALEN reduces mutant mtDNA load and restores tRNA<sup>Ala</sup> levels in a mouse model of heteroplasmic mtDNA mutation. *Nat Med.* nov 2018;24(11):1696-700.
82. Gammage PA, Viscomi C, Simard M-L, Costa ASH, Gaude E, Powell CA, et al. Genome editing in mitochondria corrects a pathogenic mtDNA mutation in vivo. *Nat Med.* nov 2018;24(11):1691-5.

83. Anglin RE, Garside SL, Tarnopolsky MA, Mazurek MF, Rosebush PI. The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders: a case and review of the literature. *J Clin Psychiatry*. avr 2012;73(4):506-12.
84. Rosebush PI, Anglin RE, Rasmussen S, Mazurek MF. Mental illness in patients with inherited mitochondrial disorders. *Schizophr Res*. sept 2017;187:33-7.
85. Riquin E, Duverger P, Cariou C, Barth M, Prouteau C, Van Bogaert P, et al. Neuropsychological and Psychiatric Features of Children and Adolescents Affected With Mitochondrial Diseases: A Systematic Review. *Front Psychiatry*. 2020;11:747.
86. Anglin RES, Mazurek MF, Tarnopolsky MA, Rosebush PI. The mitochondrial genome and psychiatric illness. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. oct 2012;159B(7):749-59.
87. Sedel F, Baumann N, Turpin J-C, Lyon-Caen O, Saudubray J-M, Cohen D. Psychiatric manifestations revealing inborn errors of metabolism in adolescents and adults. *J Inherit Metab Dis*. oct 2007;30(5):631-41.
88. Fattal O, Budur K, Vaughan AJ, Franco K. Review of the literature on major mental disorders in adult patients with mitochondrial diseases. *Psychosomatics*. févr 2006;47(1):1-7.
89. Eom S, Lee Y-M. Preliminary Study of Neurodevelopmental Outcomes and Parenting Stress in Pediatric Mitochondrial Disease. *Pediatr Neurol*. juin 2017;71:43-49.e1.
90. Eom S, Lee Y-M. Long-term Developmental Trends of Pediatric Mitochondrial Diseases: The Five Stages of Developmental Decline. *Front Neurol*. 2017;8:208.
91. Schreiber H. Pilot study on executive function and adaptive skills in adolescents and young adults with mitochondrial disease. *J Child Neurol*. déc 2012;27(12):1506-16.
92. Morava E, Gardeitchik T, Kozicz T, de Boer L, Koene S, de Vries MC, et al. Depressive behaviour in children diagnosed with a mitochondrial disorder. *Mitochondrion*. août 2010;10(5):528-33.
93. Breuer ME, Koopman WJ, Koene S, Nootboom M, Rodenburg RJ, Willems PH, et al. The role of mitochondrial OXPHOS dysfunction in the development of neurologic diseases. *Neurobiol Dis*. mars 2013;51:27-34.
94. Castora FJ. Mitochondrial function and abnormalities implicated in the pathogenesis of ASD. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 8 juin 2019;92:83-108.
95. Gandal MJ, Haney JR, Parikshak NN, Leppa V, Ramaswami G, Hartl C, et al. Shared molecular neuropathology across major psychiatric disorders parallels polygenic overlap. *Science*. 9 févr 2018;359(6376):693-7.
96. García-Cazorla À, Artuch R, Bayès À. Synaptic metabolism and brain circuitries in inborn errors of metabolism. *J Inherit Metab Dis*. nov 2018;41(6):909-10.

97. De Rubeis S, He X, Goldberg AP, Poultney CS, Samocha K, Cicek AE, et al. Synaptic, transcriptional and chromatin genes disrupted in autism. *Nature*. 13 nov 2014;515(7526):209-15.
98. Rasgon NL, McEwen BS. Insulin resistance-a missing link no more. *Mol Psychiatry*. déc 2016;21(12):1648-52.
99. Raison CL, Borisov AS, Majer M, Drake DF, Pagnoni G, Woolwine BJ, et al. Activation of central nervous system inflammatory pathways by interferon-alpha: relationship to monoamines and depression. *Biol Psychiatry*. 15 févr 2009;65(4):296-303.
100. Veronese N, Stubbs B, Solmi M, Ajnakina O, Carvalho AF, Maggi S. Acetyl-L-Carnitine Supplementation and the Treatment of Depressive Symptoms: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Psychosom Med*. mars 2018;80(2):154-9.
101. Aralar Sequesters GABA into Hyperactive Mitochondria, Causing Social Behavior Deficits: Cell [Internet]. [cité 16 sept 2021]. Disponible sur: [https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674\(20\)30221-X?\\_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS009286742030221X%3Fshowall%3Dtrue](https://www.cell.com/cell/fulltext/S0092-8674(20)30221-X?_returnURL=https%3A%2F%2Flinkinghub.elsevier.com%2Fretrieve%2Fpii%2FS009286742030221X%3Fshowall%3Dtrue)
102. Hollis F, Kanellopoulos AK, Bagni C. Mitochondrial dysfunction in Autism Spectrum Disorder: clinical features and perspectives. *Curr Opin Neurobiol*. août 2017;45:178-87.
103. Munakata K, Iwamoto K, Bundo M, Kato T. Mitochondrial DNA 3243A>G mutation and increased expression of LARS2 gene in the brains of patients with bipolar disorder and schizophrenia. *Biol Psychiatry*. 1 mars 2005;57(5):525-32.
104. Kato T. The other, forgotten genome: mitochondrial DNA and mental disorders. *Mol Psychiatry*. nov 2001;6(6):625-33.
105. Washizuka S, Ikeda A, Kato N, Kato T. Possible relationship between mitochondrial DNA polymorphisms and lithium response in bipolar disorder. *Int J Neuropsychopharmacol*. déc 2003;6(4):421-4.
106. Kato T, Kunugi H, Nanko S, Kato N. Mitochondrial DNA polymorphisms in bipolar disorder. *J Affect Disord*. févr 2001;62(3):151-64.
107. Craddock N, Sklar P. Genetics of bipolar disorder. *Lancet Lond Engl*. 11 mai 2013;381(9878):1654-62.
108. Fromer M, Roussos P, Sieberts SK, Johnson JS, Kavanagh DH, Perumal TM, et al. Gene expression elucidates functional impact of polygenic risk for schizophrenia. *Nat Neurosci*. nov 2016;19(11):1442-53.
109. International Schizophrenia Consortium, Purcell SM, Wray NR, Stone JL, Visscher PM, O'Donovan MC, et al. Common polygenic variation contributes to risk of schizophrenia and bipolar disorder. *Nature*. 6 août 2009;460(7256):748-52.

110. de la Torre-Ubieta L, Won H, Stein JL, Geschwind DH. Advancing the understanding of autism disease mechanisms through genetics. *Nat Med.* avr 2016;22(4):345-61.
111. Riquin E, Le Nerzé T, Pasquini N, Barth M, Prouteau C, Colin E, et al. Psychiatric Symptoms of Children and Adolescents With Mitochondrial Disorders: A Descriptive Case Series. *Front Psychiatry.* 2021;12:685532.
112. Koene S, Kozicz TL, Rodenburg RJT, Verhaak CM, de Vries MC, Wortmann S, et al. Major depression in adolescent children consecutively diagnosed with mitochondrial disorder. *J Affect Disord.* avr 2009;114(1-3):327-32.
113. Morava E, Gardeitchik T, Kozicz T, de Boer L, Koene S, de Vries MC, et al. Depressive behaviour in children diagnosed with a mitochondrial disorder. *Mitochondrion.* août 2010;10(5):528-33.
114. Riquin E, Duverger P, Cariou C, Barth M, Prouteau C, Van Bogaert P, et al. Neuropsychological and Psychiatric Features of Children and Adolescents Affected With Mitochondrial Diseases: A Systematic Review. *Front Psychiatry.* 28 juill 2020;11:747.
115. Hikmat O, Vederhus BJ, Benestad MR, Engeset IME, Klingenberg C, Rasmussen M, et al. Mental health and health related quality of life in mitochondrial POLG disease. *Mitochondrion.* nov 2020;55:95-9.
116. van de Loo KFE, Custers JAE, Koene S, Klein I-L, Janssen MCH, Smeitink JAM, et al. Psychological functioning in children suspected for mitochondrial disease: the need for care. *Orphanet J Rare Dis.* 24 mars 2020;15(1):76.
117. Han G, Helm J, Iucha C, Zahn-Waxler C, Hastings PD, Klimes-Dougan B. Are Executive Functioning Deficits Concurrently and Predictively Associated with Depressive and Anxiety Symptoms in Adolescents? *J Clin Child Adolesc Psychol Off J Soc Clin Child Adolesc Psychol Am Psychol Assoc Div 53.* 2016;45(1):44-58.
118. Wagner S, Müller C, Helmreich I, Huss M, Tadić A. A meta-analysis of cognitive functions in children and adolescents with major depressive disorder. *Eur Child Adolesc Psychiatry.* janv 2015;24(1):5-19.
119. Willcutt EG, Sonuga-Barke EJS, Nigg JT, Sergeant JA. Recent Developments in Neuropsychological Models of Childhood Psychiatric Disorders. *Biol Child Psychiatry.* 2008;24:195-226.

## **LISTE DES FIGURES**

Figure 1 : Représentation dessinée d'une mitochondrie et ses constituants.....	3
Figure 2 : Schéma de la chaîne respiratoire mitochondriale .....	4

## **LISTE DES TABLEAUX**

Tableau I : Symptômes les plus prévalents dans les cytopathies mitochondriales .....	11
Tableau II : Échelles psychométriques employées dans l'étude .....	27

# TABLE DES MATIERES

<b>INTRODUCTION .....</b>	<b>1</b>
<b>1. Les mitochondries .....</b>	<b>3</b>
1.1. Généralités .....	3
1.2. Structure des mitochondries .....	3
1.3. La chaîne respiratoire .....	5
1.4. Les fonctions de la mitochondrie .....	6
1.5. Le génome mitochondrial .....	7
1.5.1. L'ADN mitochondrial .....	7
1.5.2. ADN nucléaire impliqué dans la mitochondrie .....	7
<b>2. Les cytopathies mitochondriales .....</b>	<b>9</b>
2.1. Bref historique .....	9
2.2. Généralités .....	9
2.3. Bilan diagnostique .....	12
2.3.1. Diagnostics différentiels .....	12
2.3.2. Les explorations indirectes : .....	12
a) Le bilan métabolique .....	12
b) L'imagerie .....	13
2.3.3. Bilan d'extension .....	14
2.3.4. Histologie .....	14
2.3.5. Enzymologie .....	15
2.3.6. Explorations génétiques .....	15
2.4. Mutations de l'ADNmt .....	15
2.5. Mutations de l'ADN nucléaire .....	16
2.6. Les maladies mitochondriales chez le nourrisson .....	17
2.6.1. Syndrome de Leigh .....	17
2.6.2. Syndrome d'Alpers .....	17
2.6.3. Déficit en Succinyl-coenzyme A synthetase .....	18
2.6.4. Myopathie progressivement précoce .....	18
2.7. Les maladies mitochondriales chez l'enfant et adolescent .....	18
2.7.1. Neuropathie optique héréditaire de Leber (LHON) .....	18
2.7.2. Syndrome MERRF (myopathy epilepsy ragged red fibers) .....	19
2.7.3. Syndrome MELAS (mitochondrial encephalomyopathy with acid lacticosis and stroke like episodes) .....	19
2.7.4. Syndrome NARP (neuropathy, ataxia, retinis pigmentosa) .....	19
2.7.5. Syndrome MNGIE (mitochondrial neuro-gastro-intestinal encephalomyopathy) .....	20
2.7.6. Syndrome de Pearson .....	20
2.7.7. Syndrome SANDO (sensory ataxic neuropathy, dysarthria and opthalmoparesis) .....	20
2.7.8. Syndrome de Kearns-Sayre .....	20
2.7.9. Syndrome de Wolfram .....	20
2.8. Prise en charge des maladies mitochondriales .....	21
2.9. Phénotype psychiatrique des maladies mitochondriales .....	23
2.10. Liens entre psychiatrie et mitochondrie .....	25

<b>3. Présentation et description des résultats d'une étude de cas évaluant la prévalence des troubles psychiatriques et cognitifs chez des enfants et adolescents atteints d'une pathologie mitochondriale .....</b>	<b>27</b>
3.1. Phénotype psychiatrique .....	37
3.1.1. Anxiété.....	37
3.1.2. Dépression.....	37
3.1.3. Autres symptômes .....	37
3.2. Phénotype cognitif .....	38
<b>4. Extension de l'article princeps .....</b>	<b>40</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>54</b>
<b>BIBLIOGRAPHIE.....</b>	<b>55</b>
<b>LISTE DES FIGURES .....</b>	<b>64</b>
<b>LISTE DES TABLEAUX .....</b>	<b>65</b>
<b>TABLE DES MATIERES .....</b>	<b>66</b>



## Les cytopathies mitochondriales : Phénotype psychiatrique, neuropsychologique et neurologique

### RÉSUMÉ

**Introduction :** Les cytopathies mitochondriales sont les maladies métaboliques les plus fréquentes et sont en lien avec des mutations de gènes de l'ADN mitochondrial ou de nucléaire. Elles affectent les organes les plus dépendants en énergie et sont ainsi à l'origine d'un tableau clinique atypique variable. Les atteintes cognitives y sont fréquemment associées, de même que des symptômes psychiatriques qui seraient présents chez 70% des adultes porteurs de ces maladies.

**Objectif :** Cet article vise à apporter une description des phénotypes d'une cohorte de douze patients enfant et adolescents avec présentation d'une vignette clinique centrale. Cette description se focalisera sur l'aspect entremêlé des symptômes neurologiques, psychiatriques et cognitifs. Il précisera le rôle du pédopsychiatre dans la prise en charge des pathologies mitochondriales.

**Méthodes :** Inclusion de février 2019 à février 2020 au CHU d'Angers de 12 patients avec pathologie mitochondriale, d'âge scolaire jusqu'à 18 ans avec passation de multiples questionnaires psychométriques psychiatriques et neuropsychologiques.

**Résultats :** Les symptômes psychiatriques les plus fréquemment retrouvés étaient la dysrégulation émotionnelle chez 5 (41,7%) patients, l'anxiété chez 4 (33,3%) et la tristesse chez 3 (25%). Deux (16,7%) patients ont présenté des symptômes psychotiques. Sur le plan neuropsychologique, une dysfonction exécutive concernait 7 (58,3%) patients, confortant un tableau clinique dys-exécutif avec difficultés attentionnelles et impulsivité. La scolarité était quasi systématiquement impactée avec nécessité d'aménagements, voire maintien et orientation en structure spécialisée.

**Conclusion :** Il semble y avoir prédisposition importante à présenter des symptômes psychiatriques et des atteintes cognitives chez ces patients. La place du pédopsychiatre est importante dans la prise en charge de ces enfants et adolescents, tant dans le repérage précoce de ces maladies sous-diagnostiquées, que dans l'accompagnement médical du patient et de sa famille tout au long de l'évolution de la pathologie. Le choix des thérapeutiques, psychothérapeutiques ou pharmacologiques devra être précautionneux et individualisé.

**Mots-clés :** cytopathie mitochondriale, pathologie mitochondriale, psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent, neuropsychologie, fonctions exécutives

## Mitochondrial diseases: psychiatric, cognitive and neurologic phenotype

### ABSTRACT

**Introduction:** Mitochondrial cytopathies are the most frequent metabolic diseases and are related to mutations of mitochondrial or nuclear DNA genes. They affect the most energy-dependent organs and thus cause a variable and atypical phenotype. Cognitive impairment is frequently associated with these diseases, as well as psychiatric symptoms which are reportedly present in 70% of adults with these diseases.

**Objective:** This article aims to provide a description of the phenotypes of a cohort of twelve children and adolescents with a central case presentation. This description will focus on the intertwined aspect of neurological, psychiatric and cognitive symptoms. It will clarify the role of the child psychiatrist in the care of mitochondrial diseases.

**Methods:** Inclusion of 12 patients with a mitochondrial disease, from school age to 18 years old, from February 2019 to February 2020 at the Angers-CHU with the completion of multiple psychiatric and neuropsychological psychometric tests.

**Results:** The psychiatric symptoms most frequently found were emotional dysregulation in 5 (41.7%) patients, anxiety in 4 (33.3%) and depression in 3 (25%). Two (16.7%) patients presented psychotic symptoms. On the cognitive level, executive dysfunction concerned 7 (58.3%) patients, supporting a dysexecutive syndrome with attentional difficulties and impulsivity. Schooling was systematically impacted with measures like adjustments, repeating a year or admission to a specialized establishment.

**Conclusion:** It seems there is a significant predisposition to develop psychiatric symptoms and cognitive impairment in these patients. The role of the child psychiatrist is important in the care of these children and adolescents, both in early detection of these under-diagnosed diseases, and in the medical follow-up of the patient and his family throughout the evolution of the pathology. The choice of therapies, psychotherapeutic or pharmacological, must be carefully chosen and individualized.

**Keywords:** mitochondrial diseases, anxiety, depression, child and adolescent psychiatry, executive function