



HAL
open science

Troubles des fonctions exécutives et symptomatologie anxio-dépressive chez les enfants et adolescents atteints de pathologies mitochondriales

Elise Riquin

► **To cite this version:**

Elise Riquin. Troubles des fonctions exécutives et symptomatologie anxio-dépressive chez les enfants et adolescents atteints de pathologies mitochondriales. Psychologie. Université d'Angers, 2021. Français. NNT : 2021ANGE0067 . tel-03859645

HAL Id: tel-03859645

<https://theses.hal.science/tel-03859645v1>

Submitted on 18 Nov 2022

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

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

THESE DE DOCTORAT DE

Psychologie

L'UNIVERSITE D'ANGERS

Par

Elise RIQUIN

Troubles des fonctions exécutives et symptomatologie anxio-dépressive chez les enfants et adolescents atteints de pathologies mitochondriales

Thèse présentée et soutenue à Angers, le 26 janvier 2021

Unité de recherche : LPPL

Thèse N° : 191185

Rapporteurs avant soutenance :

Bruno Falissard	Professeur d'université – Praticien Hospitalier, Université Paris Sud
Anne-Catherine Rolland	Professeure d'université – Praticien Hospitalier, Université de Reims
Bérengère Guillery-Girard	Professeure d'université, Université de Caen

Composition du Jury :

Président :	Bruno Falissard	Professeur d'université-Praticien Hospitalier, Université Paris Sud
Examineurs :	Anne-Catherine Rolland	Professeure d'université-Praticien Hospitalier, Université de Reims
	Bérengère Guillery-Girard	Professeure d'université, Université de Caen
	Nathalie Godart	Professeure d'université-Praticien Hospitalier, Université Paris Versailles
	Patrick Van Bogaert	Professeur d'université – Praticien Hospitalier, Université d'Angers
Dir. de thèse :	Arnaud Roy	Professeur d'université, Université d'Angers
Co-dir. de thèse :	Philippe Duverger	Professeur d'université – Praticien Hospitalier, Université d'Angers

L'auteur du présent document vous autorise à le partager, reproduire, distribuer et communiquer selon les conditions suivantes :



- Vous devez le citer en l'attribuant de la manière indiquée par l'auteur (mais pas d'une manière qui suggérerait qu'il approuve votre utilisation de l'œuvre).
- Vous n'avez pas le droit d'utiliser ce document à des fins commerciales.
- Vous n'avez pas le droit de le modifier, de le transformer ou de l'adapter.

Consulter la licence creative commons complète en français :
<http://creativecommons.org/licences/by-nc-nd/2.0/fr/>

Ces conditions d'utilisation (attribution, pas d'utilisation commerciale, pas de modification) sont symbolisées par les icônes positionnées en pied de page.



REMERCIEMENTS

A M. le Professeur Arnaud Roy, pour ton soutien, ta bienveillance, ton sérieux, ton aide extraordinaire, mais aussi ta décontraction. Je suis vraiment heureuse et honorée que tu aies accompagné et dirigé mon travail de thèse. Tu as été un directeur exceptionnel pour moi et ta disponibilité m'a été d'une aide inestimable. Mes remerciements vont également bien au-delà de ce travail et je te remercie pour ta confiance, pour nos échanges, qui m'ont soutenue depuis plusieurs années. Je suis heureuse d'avoir la chance de pouvoir travailler à tes côtés. Merci très sincèrement.

A M. le Professeur Philippe Duverger. Est-il possible de te remercier en si peu de lignes ? Ta présence à mes côtés, ton soutien, ton écoute, notre amitié. Dans les moments simples, et les moments moins simples, j'apprends à tes côtés, de mes erreurs, de mes bonnes décisions. Et ton regard bienveillant sur ce que je deviens m'aide à avancer. Peut être à l'image de ce regard qu'un « grand » peut poser sur un plus « petit ». Merci sincèrement Philippe.

A M. le Professeur Bruno Falissard, vous me faites l'honneur de diriger et de rapporter ce travail, et j'en suis honorée. Vos enseignements et nos échanges ont toujours été extrêmement précieux pour moi. Je vous remercie sincèrement de rester si abordable et disponible pour nous, collègues plus inexpérimentés.

A Me le Professeur Anne Catherine Rolland, vous me faites l'honneur de rapporter mon travail. Merci de votre confiance, votre disponibilité, votre aide et votre soutien à mon égard. Vous m'aidez à avancer, et c'est extrêmement précieux.

A Me le Professeur Bérangère Gullery Girard, vous me faites l'honneur de rapporter ce travail de thèse et je vous en remercie sincèrement.

A Me le Professeur Nathalie Godart, tu me fais l'honneur de bien vouloir faire partie du jury de ma thèse. Mes remerciements vont également pour ta présence auprès de moi depuis plusieurs années et durant cette année de mobilité. Ton travail, ta réactivité, ta disponibilité et ton attention m'impressionnent et m'offrent un soutien exceptionnel. Il est précieux d'avoir la possibilité de rencontrer une personne si inspirante dans un parcours. J'ai une chance incroyable d'apprendre à tes côtés et je te remercie de la confiance que tu me donnes.

A M. le Professeur Van Bogaert. Tu me fais l'honneur de faire partie de mon jury de thèse. Je te remercie de ta confiance et de ton soutien. Travailler à tes côtés dans le service de neuropédiatrie est une vraie chance pour moi.

Au Programme Enjeu[x] et à l'Université d'Angers pour leur soutien dans ce projet

A M. le Professeur Dominique Bonneau, merci de votre soutien et de votre confiance dans l'élaboration de ce travail de recherche. Merci également pour nos temps d'échanges, toujours précieux et très aidant.

A M. Le Docteur Guy Lenaers, merci pour le temps que tu as pris avec moi, merci également de ton enthousiasme à accueillir une psychiatre clinicienne dans le monde de la recherche mitochondriale et dans l'unité MitoVasc.

A Me le Docteur Magalie Barth, à M. Clément Prouteau, et toute l'équipe de l'hôpital de jour de pédiatrie pour leur aide, leur soutien, leur gentillesse à mon égard et à l'égard des patients, pour leur enthousiasme, pour avoir accepté de se lancer avec moi dans cette aventure.

A Natwin Pasquini et Thomas Le Nerzé, deux internes « recherche » d'exception que de nombreux collègues de pédiatrie m'ont tant enviée, et à juste titre ! Votre présence à mes côtés, votre humour, votre esprit d'initiative, votre professionnalisme, votre aide ont été extraordinaires. Vous avez toujours été partants quand je vous en demandais encore un peu plus, et toujours avec le sourire ! Ce travail est aussi le vôtre, et je vous remercie de tout mon cœur pour ce que vous avez été pour moi.

Aux collègues avec lesquels j'ai eu la chance de travailler, à Apolline Cailliez, à Cindy Cariou, et tant d'autres...

Aux internes du DES de psychiatrie avec lesquels j'ai eu tant de plaisir à travailler, ils se reconnaîtront. Merci pour votre présence, merci pour notre travail commun. Vous êtes celles et ceux qui m'aident à continuer d'avancer. J'espère être à la hauteur de vos attentes, de vos exigences. Vous nous forcez tous à nous dépasser, et je vous en remercie.

REMERCIEMENTS

A tous mes collègues du CHU, à tous ceux avec lesquels j'ai tant de plaisir à travailler. A ceux qui sont partis, en retraite ou vers de nouvelles aventures, et ceux qui partagent encore mon quotidien. Merci pour votre soutien, votre bienveillance, votre humanité pour prendre soin de nos patients, mais aussi de nos collègues. C'est un vrai plaisir et une vraie chance de travailler avec vous.

A Clotilde Létang, Audrey Gaultier, Rose Eberhardt, trois étudiantes en neuropsychologie qui ont su rencontrer chacun des jeunes patients et chacune de leur famille avec tout le professionnalisme, la bienveillance et la discrétion nécessaire. Sans vous trois, ce travail n'existerait pas.

A Audrey Ninus, qui a bien voulu s'engager dans l'aventure avec moi, en encadrant les étudiantes en neuropsychologie avec un sérieux et une bienveillance qui font toute mon admiration. Merci pour ton regard, ton soutien, ton humour, ta présence si discrète et si juste.

A Mathilde Sauvageot, parce que tu es bel et bien notre tour de contrôle, merci de ton attention, ta gentillesse à notre égard. Merci de supporter mes moments de ras le bol (parce qu'il y en a...) et les moments où je raconte clairement n'importe quoi !

A Annie Wallet, parce que tu m'as connue interne, puis chef de clinique, parce que tu m'as vue évoluer, que tu m'as accompagnée, avec toute la bienveillance et l'intelligence dont tu sais faire preuve. Parce que tu as été d'un immense soutien pour moi, parce que ton regard sur les choses m'a toujours permis de regarder plus loin, mieux, ou différemment. Je sais que ta modestie impliquera une adhésion partielle à ce que je souhaite te dire mais, depuis le début, je sais que rien n'aurait existé sans toi.

A mes collègues de la Fondation Santé des Étudiants de France qui m'ont accueillie à bras ouverts, avec lesquels mon plaisir à travailler est immense. A l'équipe d'Héra, avec laquelle j'ai la chance de travailler et qui a su me faire une place dès le premier jour, merci sincèrement à vous tous.

A tous les enfants, et leurs familles, qui ont bien voulu me donner leur confiance et me laisser la chance de les rencontrer pour réaliser ce travail de thèse. Leur aide est inestimable, et je les remercie très sincèrement. J'espère sincèrement que ces recherches permettront d'améliorer votre vie, c'est ce qui m'anime dans mon quotidien.

A toutes les personnes que j'ai rencontrées et que je rencontre dans le cadre de ma pratique clinique. J'ai eu la chance que vous vouliez bien me donner votre confiance pour prendre soin de vous. Merci pour tout ce que vous m'apprenez, au quotidien. J'espère avoir été à la hauteur de votre confiance.

A ma famille, mes amis, à Alexis. A toutes les personnes qui ont été et sont importantes à mes yeux. Vous savez pourquoi je vous remercie et vous savez combien vous êtes précieux pour moi, j'espère en tout cas vous l'avoir assez dit pour que vous en soyez persuadés. Mais je vous redirai tout cela, tranquillement.

Sommaire

Avant-propos	1
Contexte théorique	5
1. Les pathologies mitochondriales	5
1.1. Les mitochondries	5
1.2. Les pathologies mitochondriales	7
2. L'anxiété et la dépression de l'enfant et de l'adolescent	11
2.1. La dépression	11
2.2. L'anxiété.....	15
3. Les troubles des fonctions exécutives de l'enfant et de l'adolescent	20
3.1. Les fonctions exécutives chez l'enfant.....	20
3.2. Profil neuropsychologique des enfants avec des troubles anxieux et dépressifs.....	24
4. Profil neuropsychologique et psychiatrique chez les enfants et adolescents atteints de pathologies mitochondriales : une revue de la littérature	26
Partie expérimentale : série d'étude de cas au CHU d'Angers	36
5. Objectifs de l'étude	36
5.1. Objectif principal.....	36
5.2. Objectifs secondaires	36
5.3. Bénéfices, risques et contraintes.....	37
6. Troubles neuropsychologiques et psychiatriques chez des enfants atteints de pathologie mitochondriale : une étude de cas	38
Discussion générale	77
7. Profil psychiatrique	77
7.1. Anxiété et dépression	77
7.2. Autres symptômes	78
8. Profil neuropsychologique	79
9. Lien entre profil psychiatrique et profil neuropsychologique	81
10. Limites de l'étude et perspectives	82
10.1. Limites de l'étude.....	82

10.2. Perspectives.....	83
Références.....	89
Table des illustrations.....	99
Table des tableaux.....	99

Avant-propos

En tant que pédopsychiatre exerçant à l'hôpital général, nous avons la chance de rencontrer de nombreux enfants, adolescents, ainsi que leurs familles hors du contexte habituel de la pathologie mentale. Ces patients vont « bien » psychiquement, et ne souffrent pas d'emblée d'une pathologie mentale, mais la vie, leur histoire, les confrontent à des difficultés qui viennent créer notre rencontre. Accidents de la voie publique, annonce de maladie grave, anxiété anticipatoire d'une chirurgie, passage en réanimation imprévu et potentiellement traumatique, prématurité, accouchement difficile, pertes fœtales, autant de situations qui nous permettent d'apprendre et d'avancer sur le chemin de la pédopsychiatrie de liaison. Et puis, il y a ces situations si singulières, rencontrées fréquemment aux urgences pédiatriques ou au Service d'Accueil des Urgences d'adultes, mais également en pédiatrie, de patients avec des signes psychiatriques atypiques. Ces rencontres, mais également la confiance de nos collègues, notamment neuro pédiatres, nous ont permis d'avancer sur une voie de recherche passionnante : les pathologies organiques à expression psychiatrique.

Dans ce parcours, un véritable souhait s'impose : celui de poser le juste diagnostic pour nos patients et leurs familles, de ne pas participer à la croyance que la psychiatrie serait une discipline incertaine aux limites sémiologiques floues, et surtout à ne pas réduire les troubles psychiatriques à des diagnostics d'exclusion. Je remercie nos collègues pédiatres de leur confiance, lorsque, après avoir rencontré un patient et sa famille, nous abordons ensemble les arguments en faveur d'une étiologie organique, et que nous discutons des bilans complémentaires à envisager, aux vues de nos observations, et de nos recherches diverses. Nous croisons nos regards cliniques, ce qui conduit toujours à un approfondissement de nos connaissances communes. Grâce aux patients, à nos collègues et à la confiance qu'ils nous accordent, nos intérêts se sont portés vers les maladies rares ; ces pathologies complexes, mystérieuses, pour lesquels les patients et leurs familles eux-mêmes sont parfois bien plus informés que nous. Dans ces pathologies semble exister un réel défi : celui d'apprendre de chaque rencontre, de travailler avant et après chaque premier rendez-vous. Dans ces pathologies souvent si complexes et particulières, de nombreux aspects cliniques sont décrits, mais, très fréquemment, la clinique psychiatrique et neuropsychologique est superficielle et lacunaire, se limitant parfois à la description de tableaux d'anxiété, mis en lien dans de nombreux articles scientifiques avec la difficulté de vivre avec une maladie rare, ou les conséquences d'un handicap parfois imposé par les symptômes présents.

Pourtant, dans certains types de pathologies, il semble exister des tableaux psychiatriques singuliers, souvent atypiques, et peu systématisés. Aux côtés du Dr Magalie Barth, pédiatre au CHU d'Angers, nous rencontrons régulièrement les patients avec des pathologies métaboliques rares, et notamment des pathologies mitochondriales, aux

Riquin Elise | Troubles des fonctions exécutives et
symptomatologie anxio-dépressive chez les enfants et adolescents atteints de pathologies mitochondriales

tableaux neurologiques associant fatigabilité, douleurs, handicaps parfois lourds... Des descriptions d'authentiques tableaux psychiatriques sont réalisées chez des patients adultes, avec des découvertes a posteriori de pathologies mitochondriales. Peu d'études pédopsychiatriques ont été faites à ce jour. De même, les tableaux neuropsychologiques sont rarement décrits dans ces populations. De nombreuses recherches évoquent des dysfonctionnements mitochondriaux chez des patients atteints de pathologies psychiatriques, questionnant toujours le sens de cette association. Les descriptions plus affinées chez les enfants ayant ces types de troubles sont rares dans la littérature et interrogent sur leur existence, à l'image des populations plus âgées.

Nous avons donc décidé de mener une étude clinique afin d'interroger une cohorte d'enfants et d'adolescents sur l'éventuelle existence de symptômes psychiatriques et neuropsychologiques. Nous avons choisi de nous interroger particulièrement sur les symptômes dépressifs et anxieux dans cette population d'enfants et d'adolescents. Ce choix a été argumenté par les connaissances théoriques concernant les troubles psychiatriques dans les populations adultes. En effet, les articles décrivant les symptômes psychiatriques dans ce type de pathologies décrivaient très fréquemment des cas d'épisodes dépressifs caractérisés. Nous avons également choisi d'explorer l'anxiété en raison de la grande fréquence de comorbidités entre ces deux troubles, mais aussi car les troubles anxieux étaient également décrits dans des populations de patients adultes souffrant de pathologies mitochondriales. Notre expérience clinique a également orienté ce choix, puisque, avant de commencer ces recherches, nos rencontres avec des enfants et des adolescents atteints de pathologies mitochondriales avaient mis en évidence de nombreux troubles anxieux dans ces populations. Nous avons donc choisi d'étudier plus spécifiquement ces deux symptômes, par le biais de questionnaires, également dans un souci de technique et de faisabilité. En effet, les enfants et adolescents atteints de pathologies mitochondriales présentent très fréquemment une grande fatigabilité. Nous ne pouvions pas nous projeter sur une évaluation complète de tous les symptômes psychiatriques dans cette population, au risque de ne pas obtenir de résultats fiables, et surtout de fatiguer ces enfants, pour des résultats finalement peu satisfaisants. Aussi, la cohorte des enfants allait être peu importante, en raison de la rareté de ces troubles, et une évaluation exhaustive (si tant est qu'elle soit possible) de tous les symptômes psychiatriques apparaissait non adaptée à la file active disponible.

En lien avec les données de la littérature tant chez les adultes que chez l'enfant, concernant les patients atteints de pathologies mitochondriales, nous avons souhaité explorer le fonctionnement cognitif dans cette population et plus particulièrement les fonctions exécutives, compte tenu du rôle essentiel de ces processus de contrôle de haut-niveau dans le développement (neuro)psychologique de l'enfant et de l'adolescent. Une approche indirecte des fonctions exécutives via des mesures de vie quotidienne (questionnaires parentaux et enseignants) a été privilégiée dans une visée exploratoire, en plus d'une investigation directe du niveau d'intelligence. La perspective d'examiner par ailleurs

le lien entre les aptitudes de contrôle exécutif et les symptômes d'anxiété et de dépression apparaissait cliniquement et scientifiquement déterminante, compte tenu des liens étroits décrits et particulièrement discutés entre troubles des fonctions exécutives et symptômes d'anxiété et de dépression chez l'enfant comme chez l'adulte. En introduisant l'évaluation des fonctions exécutives dans cette population particulière, nous avons souhaité mieux comprendre les interfaces entre celles-ci et les symptômes anxieux et dépressifs.

Du fait d'une littérature vaste sur l'altération de la qualité de vie chez des enfants et adolescents atteints de pathologies génétiques, métaboliques ou neurologiques, nous avons par ailleurs choisi d'explorer, via des échelles spécifiques, la qualité de vie de ces enfants et adolescents, mais également leur niveau de fonctionnement global, afin de décrire l'impact de la pathologie mitochondriale sur leur vie quotidienne et leur fonctionnement général et global. Nous avons également proposé des questionnaires d'hyperactivité et d'inattention, pour les parents et les enseignants, en lien avec certains travaux de recherche retrouvant des troubles comportementaux de ce type dans les pathologies mitochondriales chez les enfants et les adolescents, mais également un questionnaire simple et rapide, de repérage de certains symptômes psychiatriques. Ces échelles étaient de réalisation simple, et la plupart du temps remplis par les parents et/ou le médecin, ce qui limitait la participation et donc la fatigabilité de l'enfant tout au long de l'étude.

Dans cette thèse au format article, nous développerons d'abord le contexte théorique, dans laquelle nous présenterons les pathologies mitochondriales, leurs expressions cliniques et plus spécifiquement leurs expressions cliniques psychiatriques et neuropsychologiques, notamment chez l'adulte. Nous reprendrons des points théoriques sur l'anxiété et la dépression, puis nous aborderons les fonctions exécutives et leur spécificité chez l'enfant et l'adolescent. Enfin, la dernière partie de ce développement théorique correspond à un article publié dans la revue *Frontiers in Psychiatry*. Cet article est une revue de la littérature sur les troubles neuropsychologiques et psychiatriques dans les pathologies mitochondriales chez les enfants et les adolescents, qui a conduit à la problématique et aux objectifs de l'étude expérimentale de la thèse. Dans un second temps, nous décrivons cette partie expérimentale, en présentant l'étude prospective que nous avons menée au CHU d'Angers, avec le soutien de Me le Dr Magalie Barth, pédiatre dans le service de M. le Pr Dominique Bonneau, de M. le Pr Philippe Duverger, chef de service de pédopsychiatrie du CHU d'Angers, de M. le Pr Arnaud Roy, neuropsychologue, et de M. le Pr Patrick Van Bogaert, chef de service de neuropédiatrie du CHU d'Angers, en lien avec le laboratoire Mitovasc de l'Université d'Angers, et en recevant l'aide précieuse de la Maison de la Recherche du CHU d'Angers et de l'Université d'Angers et du programme Enjeu[x]. Dans cette partie, nous présenterons un article en préparation, et qui présente la méthodologie et les résultats de cette étude portant sur les troubles neuropsychologiques et psychiatriques chez les enfants et adolescents atteints de pathologies

mitochondriales. Nous proposons ensuite une discussion générale, reprenant les résultats de nos articles, en les comparant à la littérature et en développant les perspectives de recherche et les implications cliniques en lien avec ce travail.

Contexte théorique

1. Les pathologies mitochondriales

1.1. Les mitochondries

1.1.1. Généralités

Les mitochondries sont des petits organites intracellulaires que l'on trouve dans le cytoplasme. Elles sont plus ou moins abondantes dans les cellules selon le type cellulaire.

Elles peuvent être fixes dans certains endroits de la cellule, ou mobiles, en utilisant un cytosquelette pour aller d'un endroit à un autre. La mitochondrie a une double membrane. Une membrane externe, qui est en contact avec le cytoplasme, et une membrane interne, très différente et qui a des sortes de repliements : « des crêtes mitochondriales », ce qui ménage un espace inter membranaire. A l'intérieur de la mitochondrie, on trouve la matrice.

Les deux membranes de la mitochondrie sont des bicouches lipidiques. La membrane externe, très différente de la membrane interne possède une protéine : la porine en très grande quantité. La porine aménage des canaux dans cette membrane pour faciliter les échanges très importants entre le cytoplasme et l'espace inter membranaire. La membrane interne, beaucoup plus imperméable, est repliée en crêtes mitochondriales et est très riche en protéines, notamment les protéines de la chaîne respiratoire et la protéine responsable de la synthèse d'adénosine tri phosphate (ATP), sorte de pile chimique de la cellule, qui contient l'énergie nécessaire aux réactions enzymatiques. L'espace inter membranaire contient des enzymes diverses et des ions hydrogène (H⁺) en grande quantité, et en quantité bien supérieure que la quantité retrouvée dans la matrice de la mitochondrie, qui elle, est très pauvre en ion H⁺.

1.1.2. Fonctions des mitochondries

La mitochondrie a plusieurs fonctions :

Elle permet de fournir de l'énergie à tout le reste de la cellule pour toutes les réactions enzymatiques. Cette fourniture d'énergie se fait sous forme de fabrication d'ATP, qui ensuite, à l'extérieur de la mitochondrie est dégradé en adénosine di phosphate (ADP). Cette dégradation va fournir de l'énergie qui peut être captée pour permettre les réactions enzymatiques de la cellule. Cette fourniture d'énergie, stockée dans la cellule, est possible grâce à la dégradation de constituants intracellulaires de base (acides aminés, lipides, sucres) qui a lieu dans la mitochondrie, dans un cycle biochimique particulier, le cycle de Krebs.

Les principales étapes de production d'énergie sont les suivantes :

- Pénétration des produits de la digestion alimentaire (sucres, acides aminés, lipides) dans le cytoplasme de la cellule
- Digestion de ces produits dans le cytoplasme (les acides aminés et le sucres se transformant en pyruvate et les lipides en acides gras),
- Dégradation de ces produits de digestion dans la mitochondrie pour produire des électrons qui sont convertis en énergie,
- Stockage de cette énergie sous forme de liaison phosphate dans l'ATP.

L'ensemble s'appelle « respiration cellulaire » car toutes ces étapes consomment de l'oxygène et produisent du gaz carbonique et des molécules d'eau.

Sur le plan moléculaire, tous les éléments nécessaires : le pyruvate les acides gras, l'ADP, les ions phosphate, viennent du cytoplasme et sont transportés dans la matrice de la mitochondrie. Dans la matrice, le pyruvate et les acides gras sont dégradés et les produits de dégradation entrent dans le cycle de Krebs qui est une suite de réactions enzymatiques qui aboutit à la formation de gaz carbonique et à la fixation d'électrons et d'atomes d'hydrogène sur deux enzymes qui sont dans la matrice. Ces enzymes vont perdre leurs nouveaux électrons et leurs atomes d'hydrogène dans la chaîne respiratoire de la mitochondrie. La chaîne respiratoire de la mitochondrie est un ensemble de protéines très complexes situés sur la membrane interne de la mitochondrie. La chaîne respiratoire est composée de quatre complexes multi-enzymatiques qui fonctionnent comme transporteurs d'électrons : le complexe I (plus de quarante sous-unités), le complexe II (quatre sous-unités), le complexe III (onze sous-unités) et le complexe IV (treize sous-unités). Enfin, le complexe V, ou ATP synthase (quatorze sous-unités), assure la synthèse de l'ATP à partir de l'ADP et du phosphate inorganique dans la matrice mitochondriale. Chaque mitochondrie contient des milliers d'exemplaire de la chaîne respiratoire et assure le transfert d'électrons d'une protéine à l'autre pour former des molécules d'eau. En transportant les électrons, les protéines de la chaîne respiratoire prélèvent des ions H⁺ dans la matrice et les relarguent dans l'espace inter membranaire. Il va donc y avoir de moins en moins d'ions H⁺ dans la matrice et de plus en plus dans l'espace inter membranaire, créant un gradient de protons entre l'espace inter membranaire et la matrice. Les ions H⁺ vont de nouveau entrer dans la matrice via une protéine : l'ATP synthase. L'ion H⁺ va ajouter un ion phosphate sur les molécules d'ADP, et ainsi les transformer en ATP. L'ATP peut quitter la mitochondrie et aller dans d'autres sites cellulaires ou il sera repassé en ADP pour dégager l'énergie nécessaire aux réactions enzymatiques.

En résumé, la chaîne respiratoire permet, avec l'utilisation d'oxygène et de nutriments cellulaires de transformer l'ADP en ATP et d'assurer ainsi une réserve d'énergie qui pourra être utilisée par la cellule pour ses réactions enzymatiques. C'est un processus très efficace, puisqu'avec une molécule de glucose, on obtient 36 molécules d'ATP (DiMauro & Schon, 2003; Rich & Maréchal, 2010). La figure 1 schématise la chaîne respiratoire.

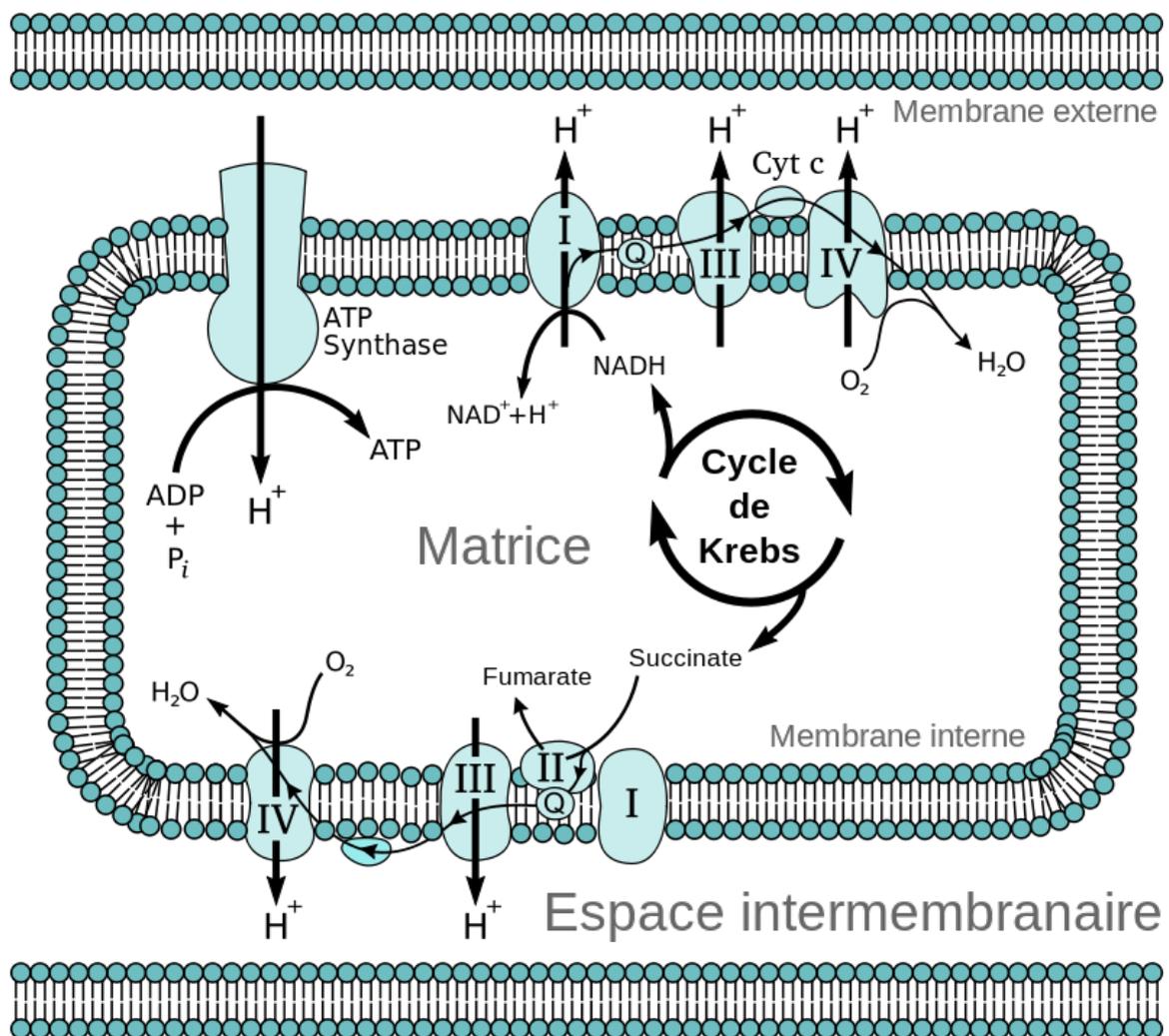


Figure 1 : Schéma de principe de la phosphorylation oxydative dans une mitochondrie illustrant les complexes I, II, III et IV ainsi que le cytochrome c.

Légendes : ADP : Adénosine Tri Phosphate, ATP : Adénosine Tri Phosphate, H+ : hydrogène, NADH : hydrure de nicotinamide adénine dinucléotide, O2 : oxygène, H2O : eau

La mitochondrie a également un rôle important dans la mort cellulaire. Enfin, elle possède son propre génome, avec un code génétique particulier et différent de celui du noyau. Cet ADN de la mitochondrie code pour un petit nombre de protéines (10 à 100). L'ensemble des protéines qui constituent la mitochondrie sont autour de 1000 protéines différentes, donc pour constituer la mitochondrie, il y a un assemblage de protéines constituées à partir de l'ADN mitochondrial et de protéines constituées à partir de l'ADN nucléaire.

Lorsque le spermatozoïde rentre dans l'ovule, seul le noyau du spermatozoïde entre et aucune mitochondrie du spermatozoïde ne rentre dans l'ovule. Dès lors, la transmission des mitochondries se fait uniquement par la mère.

1.2. Les pathologies mitochondriales

Les maladies mitochondriales regroupent une grande variété de pathologies dont le dénominateur commun est un déficit de la chaîne respiratoire mitochondriale. Le rôle central des mitochondries et la complexité de leur organisation, faisant intervenir de multiples enzymes et plusieurs centaines de gènes, expliquent la sévérité et la grande

fréquence des maladies mitochondriales parmi les maladies métaboliques. Ces maladies sont sûrement les plus fréquentes des maladies métaboliques avec une incidence de 1/5000 naissances.

1.2.1. Symptomatologie des pathologies mitochondriales

Les pathologies mitochondriales sont de présentation extrêmement variable, et se manifestant à tout âge. Tous les tissus et organes peuvent être atteints mais ceux ayant les besoins énergétiques les plus importants le sont en priorité : cerveau, rétine, muscle squelettique, cœur et rein. L'existence d'associations illégitimes de signes cliniques touchant des organes différents et indépendants (diabète et surdité) est évocatrice de maladie mitochondriale. La transmission de la maladie dépend du gène impliqué et peut donc revêtir tous les modes selon qu'il s'agit d'un gène nucléaire (AR, AD, liée à l'X) ou mitochondrial (sporadique, maternelle).

De par la fonction ubiquitaire des mitochondries, une maladie mitochondriale doit être évoquée chez des patients présentant (1) une association inexplicée de signes neuromusculaires et non neuromusculaires, (2) une évolution rapidement progressive, (3) associant des organes a priori sans relation. La maladie peut avoir un début prénatal, néonatal, dans l'enfance, l'adolescence ou l'âge adulte. Les symptômes les plus fréquemment observés sont présentés dans le tableau 1 (Rötig et al., 2010).

Période néonatale (0–1 mois)	
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)
Enfance (1 mois–2 ans)	
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 néphronoptise), 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 myélodysplasique, 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
Enfance (>2 ans) et âge adulte	
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 1 : Symptômes les plus fréquemment observés dans les maladies mitochondriales

1.2.2. Les symptômes psychiatriques dans les pathologies mitochondriales

Le fonctionnement cérébral requérant une grande quantité d'énergie, les mitochondries, organites essentiels dans les processus énergétiques cellulaires, sont actuellement considérées comme une voie de recherche de grand intérêt en neurologie et en psychiatrie.

Les dysfonctionnements mitochondriaux sont diagnostiqués à tous les âges. Depuis la première description d'une mutation d'un gène mitochondrial en 1988 (Holt et al., 1988), les complications médicales et notamment neurologiques ont été bien décrites. Les symptômes sont très variés et peuvent induire fatigue, ptosis, ophtalmoplégie, atrophie optique, perte d'audition, épilepsie, migraine, ataxie, cardiomyopathie et myopathie proximale (Chinnery, 1993; DiMauro & Schon, 2003; van Adel & Tarnopolsky, 2009).

Riquin Elise | Troubles des fonctions exécutives et symptomatologie anxio-dépressive chez les enfants et adolescents atteints de pathologies mitochondriales

Les désordres mitochondriaux affectent typiquement les organes hautement dépendant d'énergie comme les muscles ou le cerveau. Les troubles neurologiques sont bien décrits dans la littérature, cependant, et de manière surprenante, seuls quelques auteurs ont décrits les troubles psychiatriques des patients souffrant de pathologies mitochondriales (Anglin et al., 2012; Rosebush et al., 2017) et ces articles ne portent que sur des patients adultes. Pourtant, du fait de ses besoins en énergie élevés, et de sa sensibilité marquée aux stress oxydatifs, le cerveau est très affecté par un dysfonctionnement des mitochondries. Les dysfonctions mitochondriales peuvent donc perturber les métabolismes oxydatifs neuronaux, altérer la neurotransmission et la croissance neuronale (deux processus liés étroitement à la production d'énergie), et modifier la connectivité synaptique, prélude éventuel à une symptomatologie psychiatrique (notamment de type bipolaire ou schizophrénique). Les troubles les plus fréquemment retrouvés et décrits dans les pathologies mitochondriales sont des troubles dépressifs, troubles anxieux, troubles bipolaires et troubles psychotiques (hallucinations, délires). Ces symptômes psychiatriques précèdent parfois de plus de 10 ans le diagnostic de la pathologie mitochondriale (Anglin et al., 2012). Ceci suggère que les symptômes psychiatriques pourraient effectivement être liés à des dysfonctionnements mitochondriaux plutôt que des troubles d'apparition secondaires, dits réactionnels, liés à l'adversité que représente l'apparition des symptômes et surtout l'annonce diagnostique.

La fréquence de l'association entre symptômes psychiatriques et pathologies mitochondriales est probablement sous-estimée. Certains auteurs évoquent le fait que de nombreux patients avec des pathologies psychiatriques ne sont pas diagnostiqués pour des pathologies mitochondriales (Anglin et al., 2012). En effet, chez les adultes, le diagnostic de pathologie mitochondriale est peut être négligé lorsque les premiers symptômes présentés par les patients sont des symptômes psychiatriques (Ju Seok Ryu et al., 2009). La majeure partie des études traitent des adultes atteints de pathologies mitochondriales mais très peu d'études ont décrit les symptômes psychiatriques caractéristiques d'une population d'enfants et d'adolescents atteints de ce type de pathologies. Pourtant, il apparaît capital de mieux connaître la sémiologie psychiatrique de ces pathologies et ceci pour plusieurs raisons, en raison de leur influence directe sur les patients et leur qualité de vie. En effet, dépister des troubles psychiatriques dans des populations d'enfants atteints de pathologies graves permet de mettre en place des soins précoces et adaptés, en évitant l'aggravation des symptômes. Cela permet également de mieux connaître la sémiologie globale des dysfonctionnements mitochondriaux et dès lors de mieux diagnostiquer également ce type de pathologie, en s'interrogeant sur la présence de certains signes. De plus, cela permettra de mieux comprendre les influences réciproques des pathologies ou des dysfonctionnements mitochondriaux sur le fonctionnement cérébral, et donc psychiatrique. Cela aura un intérêt majeur pour de futures recherches.

Dans notre travail, nous avons choisi d'axer nos recherches, comme nous l'avons développé en avant-propos, sur deux symptômes psychiatriques principaux : l'anxiété et la dépression. Nous développons ci-après ces deux symptômes psychiatriques, afin de bien décrire nos domaines de recherche et d'en circonscrire les aspects.

2. L'anxiété et la dépression de l'enfant et de l'adolescent

2.1. La dépression

2.1.1. Épidémiologie

Le trouble dépressif caractérisé touche tous les âges de la vie. Il concerne environ 15 à 20% de la population générale, sur la vie entière. Près de 2% des enfants prépubères et 8% des adolescents entre 12 et 18 ans souffriraient d'une dépression. Le sex ratio est de 1 avant la puberté puis bascule ensuite vers une prévalence nettement féminine de 2 filles pour 1 garçon à l'adolescence (Pataki & Carlson, 2016).

2.1.2. Diagnostic positif

Chez l'enfant et l'adolescent, la dépression peut passer inaperçue : l'adolescent a des difficultés à exprimer ses ressentis, manifeste sa souffrance différemment des adultes et sa dépression peut être confondue avec les sentiments de déprime, notamment à l'adolescence.

Les symptômes de l'épisode dépressif caractérisé (EDC) selon le DSM-5 sont : la tristesse de l'humeur, la perte d'intérêt ou de plaisir et l'irritabilité. L'un d'eux au minimum est nécessaire au diagnostic, associé aux autres signes de dépression : modification significative du poids, hypo ou hypersomnie, agitation psychomotrice ou ralentissement, fatigue physique, sentiment d'inutilité, de dévalorisation, de culpabilité excessive ou inappropriée, difficulté à penser, à se concentrer, à mémoriser, indécision, pensées récurrentes de mort avec des idées noires ou suicidaires (American Psychiatric Association et al., 2015).

Ces symptômes persistent depuis au moins 2 semaines et sont présents chaque jour et la plupart de la journée. Ils entraînent un retentissement fonctionnel global et une souffrance subjective significative qui fait rupture avec le fonctionnement antérieur.

La présence de 4 symptômes associés caractérise un épisode léger, avec un maintien des capacités à poursuivre les activités du quotidien mais avec effort. Un épisode modéré comptera 5 ou 6 autres symptômes et verra des difficultés fonctionnelles importantes. Au-delà de 7 symptômes dépressifs ou en présence de symptômes psychotiques (déliants ou hallucinatoires), l'EDC est sévère et le dysfonctionnement impacte l'ensemble des activités du quotidien. Le risque suicidaire est alors majeur.

a) Enfant pré pubère

Chez l'enfant pré pubère, la dépression se manifeste souvent d'abord par des plaintes somatiques inexplicables (nausées, maux de tête, douleurs abdominales), de l'irritabilité ou une « mauvaise humeur ». Des crises de colère, une opposition, un refus d'obéir, de l'agressivité peuvent venir masquer les moments de tristesse (Breton et al., 2012). Contrairement aux populations adultes présentant fréquemment une anesthésie affective, la réactivité affective de l'enfant, cette capacité à maintenir un certain niveau de plaisir dans des situations favorables pourra venir masquer les symptômes dépressifs, illusionnant parfois l'entourage. On peut observer un ennui chronique et la perte d'intérêt pour les loisirs ou les relations amicales, un retrait social, une baisse des performances scolaires avec évitement scolaire. Certains enfants développent des troubles du comportement (agressivité, fugues) et de l'agitation. Le Trouble Oppositionnel avec Provocation (TOP) ou le Trouble Déficit de l'Attention avec Hyperactivité (TDAH) sont souvent comorbides et ne doivent pas faire passer au second plan le diagnostic d'un épisode dépressif caractérisé (Joseph et al., 2019).

b) Adolescent

L'irritabilité est un symptôme clé des épisodes dépressifs de l'adolescent. Les troubles externalisés, à type d'opposition voire de troubles des conduites, tout comme les plaintes directement somatiques, sont plus fréquents chez l'adolescent que chez l'adulte et peuvent masquer une dépression. Les troubles du sommeil et de l'appétit, les idées délirantes, les idées ou comportements suicidaires sont plus fréquents chez l'adolescent que chez l'enfant. Par ailleurs, la fréquence importante chez l'adolescent sain de symptômes appartenant au registre de la dépression peut conduire à sous-estimer le diagnostic d'EDM et à une absence de traitement. Un quart (20%) des adolescents peuvent présenter une symptomatologie dépressive sans EDM caractérisé, trop souvent considérée comme une crise d'adolescence transitoire. Or, ces adolescents constituent un groupe à risque de dépression puisque 40 % d'entre eux présenteront un EDM caractérisé dans l'année. Comme chez l'enfant, il persiste une réactivité affective, avec la possibilité d'avoir une humeur positive tant que les circonstances extérieures restent favorables, ce qui ne doit pas faire remettre en cause ou retarder le diagnostic (Haute Autorité de Santé, 2014).

A l'adolescence, la dépressivité développementale, banale et labile, doit être distinguée d'un réel épisode dépressif caractérisé. L'adolescent maussade, en train de quitter l'enfance, traverse en effet des périodes de dépressivité qui ne doivent pas être confondues avec une authentique dépression.

2.1.3. Spécifications pour les troubles dépressifs selon le DSM-5

On retrouve différentes spécifications des troubles dépressifs en fonction de la période de survenue, ou des symptômes principaux associés. Les spécifications retrouvées sont :

Avec détresse anxieuse : la détresse anxieuse recouvre plusieurs symptômes : énervement ou tension, agitation inhabituel, difficultés de concentration due à des soucis, peur que quelque chose d'horrible ne survienne, sentiment d'une possible perte du contrôle de soi. La détresse anxieuse a été reconnue comme un symptôme important dans le trouble bipolaire et le trouble dépressif caractérisé. Des niveaux d'anxiété plus élevés sont associés à un risque suicidaire plus élevé, une durée de la maladie plus longue et une plus forte probabilité de non-réponse au traitement.

Avec caractéristiques mixtes : des symptômes maniques ou hypomaniaques sont retrouvés la plupart des jours au cours de l'épisode dépressif (humeur élevée ou expansive, idées de grandeur, plus grande communicabilité, fuite des idées, augmentation de l'énergie orientée vers un but, engagement excessif dans des activités à potentiel élevé de conséquences dommageables, réduction du sommeil). Cette caractéristique représente un facteur de risque de développer un trouble bipolaire de type I ou de type II.

Avec caractéristiques mélancoliques : Le tableau clinique est marqué par une perte de plaisir pour toutes ou presque toutes les activités, et une absence de réactivité aux stimuli habituellement agréables. Aussi, il existe des caractères particuliers à l'épisode dépressif avec un abattement profond, un sentiment de désespoir et de morosité ou une anesthésie affective, des symptômes plus importants le matin, ou des réveils matinaux précoces, une agitation ou un ralentissement psycho moteur marqué, une anorexie ou une perte de poids significative et une culpabilité excessive ou inappropriée.

Avec caractéristiques atypiques : les atypicités recouvrent la réactivité de l'humeur, une prise de poids, une hypersomnie, des « membres en plomb » avec une sensation de lourdeur, une sensibilité au rejet.

Avec caractéristiques psychotiques : les caractéristiques sont alors congruentes à l'humeur ou non. Différencier une dépression avec symptômes psychotiques et une schizophrénie précoce peut parfois s'avérer délicat, particulièrement

chez l'enfant. On retrouve une histoire familiale de dépression ou de bipolarité dans la dépression psychotique ainsi que des hallucinations congruentes à l'humeur (voix qui ordonnent au patient de se tuer ou le critiquent), des idées délirantes de culpabilité, et souvent un début brutal sans prodromes. Le doute diagnostique n'est souvent levé qu'en fonction de l'évolution du jeune, il est donc recommandé d'évoquer un diagnostic de « premier épisode psychotique ».

Avec catatonie : les symptômes dépressifs sont associés à des symptômes de catatonie. La sémiologie du syndrome catatonique résulte d'une interaction entre trois groupes de signes et symptômes : des signes moteurs (immobilité, stupeur, mutisme, fixité du regard, repli sur soi, refus alimentaire, prise de posture, agitation psychomotrice, impulsivité, maintien d'expressions faciales inadaptées, stéréotypie, maniérisme, catalepsie, flexibilité cirreuse, négativisme, oppositionnisme), des signes comportementaux donnant une impression de dépendance à l'environnement (comportements d'imitation, comportements d'utilisation, attitudes d'aimantation) et des signes neurovégétatifs.

Avec début lors du péri partum : cette caractéristique s'applique lorsque l'épisode débute durant la grossesse ou jusqu'à 4 semaines du post partum

Avec caractère saisonnier : il existe alors une relation temporelle régulière entre la survenue des épisodes dépressifs et une période particulière de l'année (l'automne et l'hiver).

2.1.4. Anomalies cérébrales associées à la dépression

Des anomalies structurelles sont fréquemment retrouvées chez les enfants et adolescents atteints de dépression. Ainsi, une réduction du volume hippocamique est fréquente (Barch et al., 2019). Des études ont montré une réduction de l'épaisseur corticale du cortex pré frontal ou de la superficie du cortex orbito frontal médial et du gyrus frontal supérieur (Merz et al., 2018).

La neuroimagerie chez les patients souffrant de dépression majeure a révélé des schémas d'activation anormaux dans plusieurs réseaux cérébraux, y compris le « mode par défaut » (un ensemble de régions considérées importantes pour la réflexion sur soi), le contrôle cognitif et les réseaux affectifs. Le mode par défaut, ancré dans le cortex préfrontal médian et le cortex cingulaire postérieur, est désactivé chez les adultes en bonne santé pendant les tâches qui nécessitent une attention externe, mais ne montre pas le schéma typique de désactivation induite par la tâche chez les adultes et les adolescents atteints de dépression (Chai et al., 2016).

Le réseau de contrôle cognitif, y compris le cortex préfrontal latéral dorsal, qui est généralement activé lors de tâches cognitivement exigeantes, a montré une diminution des activations chez les adultes atteints de dépression.

Le réseau affectif comprend l'amygdale et d'autres structures de la région limbique, et plus particulièrement pour la dépression, le cortex cingulaire antérieur, qui est considéré comme une région centrale dans la physiopathologie fonctionnelle et structurelle dans la dépression. Le réseau affectif présente des schémas d'activation anormaux lors du traitement des émotions chez les adultes atteints de dépression. Des anomalies de la connectivité entre les différentes structures, et notamment entre l'amygdale et les structures corticales ont été également retrouvées chez les enfants. Au contraire, l'hyperconnectivité du cortex cingulaire antérieur semble associée à la dérégulation émotionnelle dans la dépression pédiatrique (Chai et al., 2016; Gaffrey et al., 2010).

2.1.5. Outils de repérage

Les outils de repérage peuvent avoir un grand intérêt pour confirmer un diagnostic de dépression, indiquer la sévérité du trouble dépressif et en permettre le suivi de l'évolution. Ces outils peuvent avoir un intérêt certain en pratique de recherche mais également en pratique clinique. En effet, ils permettent parfois, à l'enfant et sa famille, de

considérer les symptômes présentés comme connus et reconnus par le praticien, pouvant ainsi libérer une parole parfois délicate sur ce genre de troubles.

De manière non exhaustive, nous pouvons citer, chez l'enfant et l'adolescent, la Children Depression Inventory (CDI) qui est employée pour de nombreuses études, de 7 à 17 ans. D'autres outils sont également disponibles en fonction de l'âge du patient (Mack & Moor, 1970) : chez l'enfant, La Children's Depression Rating Scale (CDRS) est employée pour de nombreuses études. A l'adolescence, la Kutcher Adolescent Depression Scale (KADS) peut être utilisée en autoquestionnaire (Brooks et al., 2003).

2.1.6. Évolution

L'âge moyen du premier EDM se situe à 14.7 ans chez la fille et 15.9 ans chez le garçon (Copeland et al., 2009). Cependant, il faut distinguer l'âge du premier symptôme dépressif et l'âge où le tableau clinique est complet. Il est alors retrouvé que l'âge moyen de début des premiers symptômes dépressifs est de deux ans plus précoce chez les sujets qui développeront un véritable EDM à l'adolescence (Weissman et al., 1999). Le taux de rechute est élevé variant entre 35 et 55% dans les 4 ans après un épisode.

La dépression est le principal facteur proximal de suicidalité. Le suicide, la seconde cause de mortalité chez le jeune en Europe, reste le risque principal de l'EDM.

La dépression retentit également à long terme sur le fonctionnement social, scolaire et sur l'estime de soi de l'enfant et obère les possibilités de développement harmonieux de la personnalité.

2.1.7. Prise en charge

a) Une prise en charge singulière et individualisée

A court terme, l'objectif de la prise en charge de la dépression est de gérer la crise suicidaire et de protéger l'adolescent. A long terme, il s'agira d'aider l'adolescent à dépasser ses vulnérabilités et à retrouver une estime de soi satisfaisante. Selon la sévérité de la dépression, différents types de psychothérapies sont recommandées (thérapies de soutien ou spécifiques). Ces techniques accordent une grande place à l'empathie et au dialogue avec des approches diversifiées et doivent s'adapter à chaque individu. L'orientation vers le pédopsychiatre pourra être envisagée en présence de symptômes graves, de complexité du diagnostic, d'une difficulté dans la relation thérapeutique ou d'une demande formulée par le patient (Haute Autorité de Santé, 2014). La place de la famille dans la prise en charge doit faire intégralement partie du processus de prise en charge dans la mesure où la dépression est parfois liée à une problématique relationnelle avec les parents. Des études récentes montrent également que le pronostic de l'enfant est très lié à l'existence de symptômes dépressifs chez leurs parents (Eckshtain et al., 2018).

b) Prise en charge médicamenteuse et/ou hospitalière

La prise en charge en ambulatoire est privilégiée mais l'hospitalisation s'impose en cas de :

- Dépression sévère ou avec des symptômes psychotiques, mélancoliques, ou un retentissement somatique ou fonctionnel sévère
- Risque suicidaire avéré, ou risque de passage à l'acte hétéroagressif
- Comorbidités importantes (addictions...)
- Demande formulée par l'enfant ou l'adolescent

- Suivi ambulatoire inefficace ou difficile à mettre en place (isolement géographique, réticence, manque d'offre)

- Environnement familial ou social insécure (précarité, maltraitance, conflit)

Si possible, l'hospitalisation doit être intégrée au projet de soin, afin qu'elle prenne sens et que la séparation du milieu familial ne soit pas traumatique.

Si après 4 à 8 semaines de psychothérapie, les symptômes persistent, la prise en charge médicamenteuse pourra être envisagée, uniquement en association avec une psychothérapie. Ce type de prise en charge peut également être envisagé si le travail relationnel est impossible avec le thérapeute. Enfin, l'hospitalisation est réservée à certaines situations graves, lorsque le risque de passage à l'acte suicidaire est imminent ou que le contexte familial est défavorable. En dehors de l'urgence, c'est un (pédo)psychiatre qui doit évaluer cette possibilité (Haute Autorité de Santé, 2014).

2.2. L'anxiété

2.2.1. Généralités

L'anxiété est une composante normale du développement et de la vie et contribue au processus maturatif de l'enfant. Ainsi, l'angoisse de l'étranger ou du 8^{ème} mois, l'anxiété de séparation, banale lors de l'entrée à l'école, les différentes phobies entre 3 et 6 ans (peur du loup, du noir, des insectes, des animaux...), la peur de la mort qui est plus tardive vers 8-10 ans, sont des angoisses normales, physiologiques, que chaque individu sera amené à traverser au cours de son développement. L'anxiété correspond aussi à une nécessité permanente de s'adapter aux problèmes de la vie. L'anxiété « adaptative » pousse l'enfant ou l'adolescent à être plus efficace dans ses réactions, à le mobiliser pour affronter une situation difficile. Elle permet d'améliorer les performances, elle pousse le sujet à se dépasser : c'est un moteur dans la réussite (bien réviser ses examens par exemple) (Flament et al., 2014; Rabner et al., 2017). Des angoisses de mort marquées peuvent être retrouvées dans les suites d'une annonce de maladie grave, ou dans le cours du suivi, lors des aggravations de la pathologie, de l'annonce d'interventions spécifiques en lien avec elle, ou même en fonction de la maturation de l'enfant, de la prise de conscience de sa propre mortalité et/ou de la meilleure compréhension de sa pathologie et de ses enjeux.

C'est la pérennisation des troubles anxieux et leur organisation sur un mode pathologique, sous forme de symptômes (phobie, obsession...) qui risque d'entraver la maturation de l'enfant, limiter son élan vers les autres et vers le monde. Il existe une très forte comorbidité des troubles dépressifs et des troubles anxieux à l'adolescence, d'autant plus que le sujet est jeune (Beesdo et al., 2009). Les troubles anxieux pédiatriques sont une problématique majeure de santé publique, affectant 6 à 18 % des enfants et des adolescents.

2.2.2. Formes cliniques des différents troubles anxieux

Les quatre caractéristiques centrales des troubles anxieux sont le comportement, les cognitions, les émotions et les symptômes neurovégétatifs (Denis & Baghdadli, 2016):

Concernant le comportement, l'évitement est le comportement constant de tous les troubles anxieux, soit directement de certaines situations, lieux ou stimuli, soit manifesté de façon plus subtile par hésitation, incertitude, retrait ou refus de prendre des risques même modérés. Les cognitions concernent tous les troubles anxieux, elles impliquent l'anticipation d'une menace. La survenue d'un événement dangereux ou négatif, perçue comme réelle,

génère inquiétudes et pensées négatives. L'attention est captive de ruminations épuisantes et d'anticipations anxieuses. Les émotions sont consécutives à la croyance en la menace et s'accompagne d'une composante affective de crainte, de détresse ou d'impuissance, avec un manque d'assurance. Les symptômes neurovégétatifs sont fréquents, aspécifiques, et rarement diagnostiqués : céphalées, douleurs abdominales, nausées, vomissements, diarrhée, tension musculaire, agitation ou calme inhabituel, tachycardie, hypersudation, troubles du sommeil.

Il existe différents types de troubles anxieux, en fonction de leurs caractéristiques cliniques principales.

a) Anxiété de séparation

L'anxiété de séparation est le premier trouble anxieux susceptible de se manifester dans le développement. Elle est également le trouble anxieux le plus fréquent chez l'enfant prépubère (3 à 5 %) avec un pic entre 7 et 9 ans et un sex ratio de 1 (Vaughan et al., 2017).

L'anxiété de séparation est caractérisée par une peur persistante, intense et inappropriée de la séparation d'une des principales figures d'attachement. Les enfants atteints tentent alors désespérément d'éviter de telles séparations. Lorsque la séparation est forcée, ces enfants sont particulièrement préoccupés par le désir des retrouvailles. L'anxiété de séparation est une émotion normale chez l'enfant entre l'âge de 8 et de 24 mois ; elle disparaît généralement lorsque l'enfant développe la notion de permanence de l'objet et comprend que ses parents reviendront. Chez certains enfants, l'angoisse de séparation persiste au-delà de cette période ou récidive plus tard. L'angoisse de séparation se présente souvent sous la forme du refus scolaire (ou de la crèche). Des crises souvent impressionnantes pour l'entourage et qui se produisent généralement au moment de la séparation.

Les crises de séparation sont douloureuses à la fois pour la figure d'attachement et pour l'enfant. Le désespoir exprimé par l'enfant est tellement intense que la figure d'attachement ne peut partir, ce qui prolonge les crises et les rend encore plus difficiles à interrompre. Lorsqu'il est séparé, l'enfant est obnubilé par les retrouvailles avec la figure d'attachement et est souvent inquiet qu'elle ait pu être blessée (p. ex., dans un accident de voiture ou qu'elle souffre d'une maladie grave). L'enfant peut également refuser de dormir seul et peut même insister pour toujours être dans la même chambre que la figure d'attachement. Des plaintes somatiques (céphalées, maux d'estomac) sont souvent retrouvées. L'attitude de l'enfant est souvent normale lorsque la figure d'attachement est présente. Cette attitude normale peut parfois donner la fausse impression que le problème est d'importance mineure. On retrouve également une inquiétude excessive et persistante de perdre la figure d'attachement (p. ex., du fait d'une maladie, d'un enlèvement, ou de la mort). L'angoisse de séparation est souvent aggravée par l'anxiété du parent.

b) Phobie spécifique

Ce trouble semble apparaître en moyenne vers l'âge de neuf ans et demi, et a une durée moyenne de 20 ans ; il est deux fois plus fréquent chez les femmes. La phobie spécifique est un défaut du processus d'extinction de la peur, se traduisant par une hyperactivation chronique de l'amygdale droite (Wehry et al., 2015). Elle est divisée cliniquement en trois sous-types : phobie animale, phobie du sang et phobie situationnelle-environnementale.

L'origine de la phobie, de même que les renforçateurs, ne sont pas toujours trouvés dans l'histoire et peuvent être hautement biaisés par la mémorisation (Fond & Franc, 2013). Ainsi, des études rétrospectives ont décrit la peur de l'enfant comme un prolongement de la façon dont leurs mères exprimaient leur peur en leur présence (Davis et al., 2009). La phobie se définit comme une peur intense, permanente, irrationnelle et critiquée vis à vis d'un objet ou d'une

situation spécifique, à laquelle s'associent des idées de danger, de mort imminente et un évitement de plus de 6 mois, ce qui interfère de manière significative avec le fonctionnement scolaire, familial et social et entraîne une souffrance marquée (Davis et al., 2009).

La confrontation à la situation ou à l'objet déclenche une réaction neurovégétative intense avec tachycardie, polypnée, sueurs, tremblements, parfois agitation confondue parfois par l'entourage avec de la colère. Les phobies spécifiques répondent particulièrement bien à ce type de confrontation, dit « exposition in vivo », qui déclenche la phobie, mais les traitements sont associés à un fort taux de perdus de vue et une mauvaise acceptation du traitement. La dose d'exposition, l'implication du thérapeute, le contexte, l'espacement des expositions.

Les phobies spécifiques sont très souvent comorbides, particulièrement avec les autres troubles anxieux et phobiques, mais aussi avec les troubles de l'humeur et du comportement. Contrairement à une idée reçue, la présence d'une comorbidité ne semble pas prédictive de l'échec de la thérapie (Silverman & Moreno, 2005).

c) Trouble anxieux généralisé (TAG)

Le TAG est caractérisé par la présence d'inquiétudes et d'anxiété excessives et chroniques. Il se déclare habituellement au début de l'adolescence ou de l'âge adulte et il s'installe en général lentement et progressivement. Souvent, on repère une tendance à se faire du souci déjà présente dans l'enfance. Le TAG est défini par un état persistant d'anxiété et d'appréhension profondes, caractérisé par des inquiétudes, des peurs et des terreurs excessives. Les symptômes physiques peuvent comprendre des tremblements, une sudation, des plaintes somatiques multiples et une asthénie (Esbjörn et al., 2018).

Les critères spécifiques (American Psychiatric Association et al., 2015) comprennent une anxiété et une inquiétude excessives que les patients ont des difficultés à contrôler et qui est présente la majeure partie du temps, depuis plus de 6 mois. Les symptômes doivent causer une détresse significative ou altérer le fonctionnement social ou scolaire et ils doivent être accompagnés par au moins un de ces critères : agitation ou surexcitation ou nervosité, fatigue, difficultés de concentration, irritabilité, tension musculaire ou/et trouble du sommeil. La comorbidité principale de ce trouble anxieux reste la dépression, très fréquemment associée chez les personnes souffrant de TAG (Haute Autorité de Santé, 2014).

d) Anxiété sociale

La phobie sociale ou anxiété sociale est diagnostiquée devant une peur intense et persistant plus de 6 mois, vis à vis de situations d'interactions ou de performance sociales. Elle diffère de la timidité par son intensité, ses répercussions sur la vie familiale et sociale et par la détresse ressentie (Burstein et al., 2011). Ce trouble anxieux apparaît précocement comparativement aux autres troubles anxieux. Chez les enfants les plus jeunes, l'anxiété peut engendrer des manifestations comportementales à type de pleurs, colères, agrippements aux personnes familières, inhibition.

Contrairement à l'adulte, l'enfant ne reconnaît pas le caractère irraisonné de sa peur. L'évitement, l'anticipation anxieuse ou la détresse vécus dans les situations sociales redoutées ont un retentissement important sur le fonctionnement social et relationnel de l'enfant et le manque d'expérience sociale qui aggrave le sentiment d'incompétence et la faible estime de soi.

e) Mutisme sélectif

Le mutisme sélectif est un trouble rare, et consiste en une incapacité durable (plus de 1 mois) à parler dans des situations sociales spécifiques comme à l'école ou en présence d'une personne étrangère alors que l'enfant parle sans problème en présence de sa famille ou de personnes proches. Il n'y a pas de défaut de connaissances de la langue parlée ou de trouble dysphasique. Le trouble interfère avec la réussite scolaire et la communication sociale (Hua & Major, 2016).

f) Trouble panique

L'attaque de panique (AP) est la survenue soudaine d'une anxiété paroxystique et d'un malaise intense, en dehors de tout danger réel, qui atteint son acmé en moins de 10 minutes et ne dure qu'un temps limité (moins de 20 min). Le diagnostic (selon le DSM-5) repose sur au moins 4 des symptômes suivants : palpitations, transpiration, tremblements, sensation de souffle coupé ou d'étouffement, sensation d'étranglement, douleur ou inconfort thoracique ou abdominal, nausées ou gêne abdominale, sensation de vertige, déréalisation ou dépersonnalisation, peur de perdre le contrôle de soi ou de devenir fou, peur de mourir, sensation d'engourdissement ou de picotement, frissons, bouffées de chaleur. Devant cette symptomatologie polymorphe, il convient d'éliminer certains diagnostics différentiels (American Psychiatric Association, 2013). Pour évoquer un trouble panique, il faut au moins 4 AP en 4 semaines ou la présence d'au moins une AP suivie d'une période d'un mois marquée par la crainte persistante de subir une nouvelle attaque. Les AP se succèdent souvent de façon imprévisible et sans facteur déclenchant retrouvé. Elles s'assortissent de préoccupations anxieuses concernant la survenue d'une nouvelle AP, de pensées catastrophistes, de sensations de perte de contrôle, de catastrophe imminente. Associés à ces symptômes psychiques, se retrouvent des symptômes physiques, bruyants et comportementaux à type d'agitation psychomotrice ou de sidération. L'agoraphobie implique la crainte de ne pouvoir s'échapper ou de ne pas pouvoir obtenir d'aide si besoin. Comme pour le trouble panique, avec lequel elle est très fréquemment associée mais dont elle est distincte, elle débute souvent en fin d'adolescence (entre 15 et 18 ans), exceptionnellement avant. Elle dure depuis au moins 6 mois et concerne au minimum deux des situations suivantes : être seul en dehors de la maison, être dans une foule ou dans une file d'attente, être sur un pont, voyager dans un bus, un train, une voiture.

g) Troubles obsessionnels compulsifs (TOCS)

Les TOCS ne sont plus classés dans les troubles anxieux (DSM-5) car l'anxiété n'est pas toujours présente. Nous abordons néanmoins cette problématique ici. Leur prévalence est de 1 à 3 %. Les TOCS débutent souvent entre 6 et 11 ans, avec un sex-ratio de 1. Les formes précoces, souvent plus sévères, retrouvent davantage de garçons et d'antécédents familiaux. La clinique des TOCS distingue les obsessions, idées ou images qui s'imposent de façon intrusive et sont à l'origine d'une anxiété et les compulsions, comportements ou rituels mentaux que le sujet se sent obligé de faire, tout en ayant conscience de l'inutilité « objective » de cette obligation. Les compulsions incoercibles permettent de diminuer dans un premier temps l'anxiété, mais seulement de façon incomplète, ce qui renforce le besoin de les réaliser. Elles deviennent toujours plus impérieuses et l'enfant ne tolère aucun empêchement, retard ou changement, source de colère et d'agressivité. Les obsessions les plus fréquentes sont la crainte de la contamination et des microbes (obsessions phobiques), du blasphème, d'insulter une figure d'autorité, de blesser quelqu'un (obsessions impulsives), de faire une faute, d'oublier un devoir ou un objet (obsessions idéiques). Leur pendant comportemental, les compulsions, sont à

type de vérification, de comptage, de lavage, d'évitement, ou au contraire de toucher voire d'accumuler (Öst et al., 2016).

2.2.3. Outils de repérage

La sévérité et l'étendue de la symptomatologie anxieuse peuvent être mesurés à l'aide de plusieurs questionnaires standardisés.

La plupart de ces outils ont montré une bonne validité psychométrique à partir de 8-9 ans et peuvent être utilisés jusqu'à la fin de l'adolescence. Dès le milieu de l'adolescence, les outils de mesure pour l'adulte sont applicables. Il existe très peu d'outils d'évaluation chez le très jeune enfant.

Quelques questionnaires contiennent des sous-échelles qui ciblent des sous-catégories diagnostiques comme l'anxiété de séparation, la phobie sociale ou l'anxiété généralisée. La plupart ont des versions correspondantes pour l'enfant et pour les parents. Pour exemple et de manière non exhaustive, les questionnaires recommandés en français sont la Revised Children's Manifest Anxiety Scale (RCMAS), le State Trait Anxiety Inventory for Children (STAIC), le Beck Anxiety Inventory for Youth (Rapee, 2012).

2.2.4. Prise en charge

Les prises en charge psychothérapeutiques les plus validées sont les thérapies cognitives et comportementales ou traitements basés sur les habiletés. Le principe est d'apprendre à l'enfant (et parfois à ses parents) des techniques spécifiques pour réguler l'anxiété. La plupart des thérapies comprend des approches globales ou des combinaisons de techniques. Les programmes de traitement durent classiquement 8 à 15 semaines, sur des sessions d'1 à 2 heures, en groupe ou en individuel. Les résultats montrent de bons taux de guérison à la fin du traitement (50 à 60%) et atteignent 70% à 80% dans les 12 mois suivant la fin du traitement (James et al., 2005). Les résultats semblent se maintenir de nombreuses années après la fin du traitement (Kendall & Chansky, 1991).

Certains facteurs semblent influencer l'efficacité des interventions. Ainsi, le degré d'implication des parents semble être un facteur important et bien que les preuves sur cette question sont limitées, elles indiquent généralement un bénéfice, quoique faible, à l'implication des parents dans la prise en charge (Creswell & Cartwright-Hatton, 2007). De façon prévisible, ces bénéfices thérapeutiques sont plus importants pour les jeunes enfants, et beaucoup moins chez les adolescents (Barrett et al., 1996). La persistance de symptômes malgré une prise en charge adaptée doit toujours faire considérer la recherche de comorbidités associées non traitées.

Les symptômes anxieux et dépressifs, nous l'avons vu, impacte toute la vie du sujet, et de nombreuses comorbidités sont fréquemment retrouvées en lien avec ces troubles. Comme nous l'avons déjà abordé dans l'avant-propos, la littérature est dense en ce qui concerne les liens entre anxiété et dépression et troubles des fonctions exécutives. Nous souhaitons donc proposer un développement théorique concernant les fonctions exécutives, afin de mieux saisir les enjeux de notre recherche et surtout argumenter, en lien avec la littérature, notre hypothèse de recherche concernant les interfaces entre troubles des fonctions exécutives et troubles anxieux et dépressifs dans notre population spécifique d'enfants et d'adolescents atteints de pathologies mitochondriales.

3. Les troubles des fonctions exécutives de l'enfant et de l'adolescent

3.1. Les fonctions exécutives chez l'enfant

3.1.1. Définitions

Les fonctions exécutives (FE) correspondent à des processus de régulation et de contrôle de haut niveau, qui permettent à l'enfant d'adapter son comportement à des situations nouvelles, c'est-à-dire non routinières, pour lesquelles il n'y a pas de solution toute faite, en fonction d'un but précis et du contexte. A l'image des réseaux frontaux-sous-corticaux du cerveau qui en sont le substrat neurophysiologique principal, ces processus présentent la particularité d'observer un développement à la fois précoce et particulièrement prolongé tout au long de l'enfance et de l'adolescence.

Les modélisations théoriques sur l'organisation des FE chez l'enfant existent déjà depuis plusieurs décennies mais sont calquées sur les processus considérés chez l'adulte. Selon certains auteurs (Zelazo & Müller, 2002), les FE sont dissociées en deux grands versants. L'un, appelé versant froid (« cold »), regroupe les aspects davantage cognitifs des FE, tels que les capacités d'abstraction, de planification, d'inhibition, de flexibilité, ou de mémoire de travail (Houdé, 2007; Roy et al., 2017). A l'inverse, le versant dit chaud (« hot ») implique davantage les aspects émotionnels, affectifs et motivationnels au premier plan. Le versant chaud regroupe alors la prise de décision affective, la régulation émotionnelle et comportementale et la cognition sociale. Cette distinction s'inscrit également dans une réalité anatomofonctionnelle des réseaux préfrontaux du cerveau : les régions dorsolatérales sous-tendent préférentiellement le versant froid et les régions orbitofrontales et ventromédianes le versant chaud.

Le tableau 2 reprend les principales FE habituellement distinguées en neuropsychologie et fournit une brève définition pour chacune d'elles.

Mémoire de travail	Stockage des informations sur une courte durée Manipulation des données afin de réaliser des tâches cognitives comme le raisonnement ou la résolution de problèmes
Flexibilité	Capacité à s'adapter à un changement de demande, de priorité ou de perspectives, selon les exigences de la situation, et de générer de nouvelles stratégies. Participe à la créativité avec des solutions inédites et s'intègre dans la résolution de problèmes
Inhibition	Habilité à contrôler ses pensées et ses impulsions et à s'arrêter pour réfléchir avant de réaliser une action en écartant des schémas mentaux et comportementaux inadaptés à l'action. Rôle important dans l'initiative et la prise de décision, indispensable dans les apprentissages Implique de trier, de sélectionner les idées ou pensées pertinentes et adaptées
Planification	Capacité à organiser ses actions en vue d'atteindre un but en manipulant et en choisissant les informations pertinentes. Permet au sujet d'anticiper les actions et les pensées afin d'arriver au but de l'action

Tableau 2 : les principales fonctions exécutives

3.1.2. Spécificités de l'enfant et caractéristiques cliniques des dysfonctionnements exécutifs

Le cerveau humain n'est pas mature à la naissance et subit nombre de modifications et reconfigurations durant le développement de l'individu, en lien avec son environnement. Les modèles adultes ne peuvent dès lors pas être strictement transposés chez l'enfant, ce qui est également le cas en ce qui concerne les FE. La maturation cérébrale et la myélinisation s'effectuent dans un premier temps dans les régions postérieures, pour ensuite se réaliser dans les régions frontales. Cette maturation commence dès l'enfance et se poursuit jusqu'à l'âge adulte.

Diamond (2013) propose un modèle intégratif et hiérarchisé, tenant compte de cette maturation progressive (Diamond, 2013). Au début du développement, les processus que sont l'inhibition, la mémoire de travail, la flexibilité et la planification sont des processus difficilement individualisés. Progressivement, l'inhibition et la mémoire de travail se développent et se distinguent des autres processus. Ces derniers sont encore confondus parmi ces deux piliers. Sur la base de ces deux processus, la flexibilité s'individualise, permettant l'émergence de processus de plus haut niveau, tels que le raisonnement, la planification et la résolution de problème. Cependant, le développement des FE n'est pas uniquement lié à des processus physiologiques et développementaux et serait influencé par de multiples facteurs. Chaque fonction serait génétiquement programmée mais forgée et développée par l'environnement avec plusieurs facteurs tels que le statut socio-économique et le niveau d'éducation parental (Ardila, 2005; Er Rafiqi et al., 2018). De plus, l'appartenance culturelle façonne notre conception du monde et l'ajustement à celui-ci. Elle est un facteur important du développement des processus cognitifs et plus particulièrement des FE (Lan et al., 2011).

Finalement, il semble que les troubles des FE chez l'enfant sont relativement fréquents en cas d'anomalie cérébrale pendant l'enfance, et variables, avec des dissociations potentielles (selon le versant cognitif ou affectif considéré, et au sein même des processus cognitifs). Les troubles sont généralement durables et susceptibles de s'aggraver avec l'augmentation des exigences d'autonomie. Cela contribue à une apparition apparemment « différée » des symptômes. De plus, les désordres exécutifs ont un retentissement sévère, associé à une efficacité restreinte des prises en charge, contribuant à des répercussions potentiellement dramatiques pour l'intégration et la réussite scolaire, sociale et professionnelle. Enfin, la sémiologie distinguant troubles cognitifs et affectifs pourrait être tributaire de la localisation intra-frontale des anomalies, à l'instar de l'adulte, bien que ces résultats méritent d'être affinés (Roy et al., 2017).

a) Les troubles du versant socio-affectif

La symptomatologie prédominante associe un défaut de contrôle des émotions et une perturbation des interactions/convenances sociales (Anderson et al., 2009; Eslinger et al., 2004). En lien avec la composante affective des FE, des troubles de la prise de décision affective ont été décrits dans plusieurs contextes cliniques chez l'enfant (Roy & Lancelot, 2013). Ces troubles se manifestent par une incapacité à choisir entre plusieurs alternatives dans des situations présentant des conséquences émotionnelles significatives et nécessitant une analyse des risques et bénéfices alors que le résultat est incertain.

Dans le cadre scolaire, les troubles du versant affectif des FE sont susceptibles de se manifester de manière variable. On peut retrouver chez l'enfant une perturbation du contrôle de ses émotions et plus globalement de son comportement qui peut se traduire, en classe et/ou dans la cour, par une humeur changeante et des états affectifs très fluctuants, une irritabilité et/ou des accès de colères (ou de pleurs) disproportionnés pour des raisons en apparence anodines, des réactions agressives envers ses camarades ou l'adulte sans motif évident, une incapacité à ne pas prendre

des risques excessifs pour obtenir un bénéfice immédiat, ou encore une impossibilité d'ajuster/moduler ses attentes lors d'un jeu ou d'une activité et de contenir la frustration liée au fait de ne pas être le gagnant.

b) Les perturbations du registre cognitif

Les perturbations peuvent concerner la planification, l'inhibition, la flexibilité ou encore la mémoire de travail (Roy et al., 2012, 2017). Les troubles de la planification se manifestent par des difficultés dès que l'enfant doit anticiper et générer des plans d'action finalisés, élaborer des stratégies et organiser une succession d'étapes, en fonction d'un but précis. Ces difficultés sont susceptibles de parasiter plusieurs apprentissages et domaines du fonctionnement cognitif, comme le langage avec des difficultés pour structurer un récit, les praxies visuo-constructives avec des organisations laborieuses des dessins ou des activités de type puzzle, la mémoire épisodique avec de mauvaises stratégies d'encodage et/ou de récupération ou encore les gnosies et l'attention avec un manque d'efficacité des stratégies d'exploration visuelle. A l'école, ces difficultés peuvent se traduire par des difficultés pour l'élève à anticiper, commencer et structurer les choses/activités (devoirs, tâches quotidiennes, jeux) au bon moment et à temps, des difficultés à estimer leur durée de réalisation et les mener à leur terme, à organiser des jeux avec ses amis, à ranger ses affaires (vêtements, jeux, affaires personnelles, travail scolaire) et à les retrouver (penser par exemple à ramener ses devoirs). L'enfant peut également rencontrer des difficultés pour se préparer à sortir, à choisir les priorités en cas de tâches multiples, et plus globalement à organiser ses apprentissages (mémorisation d'une poésie, copie de dessins...).

Les déficits d'inhibition que l'on peut retrouver chez l'enfant sont caractérisés par des difficultés pour « filtrer » les différentes sources de distraction présentes dans l'environnement, « supprimer » des informations qui ne sont plus pertinentes pour la tâche en cours, et/ou pour « bloquer » les réponses automatiques (ou réflexes) qui ne sont pas appropriées dans une situation donnée. Les différents secteurs cognitifs impliqués dans les apprentissages peuvent être impactés, avec un retentissement possible sur le langage, geste ou la mémoire. Sur le plan scolaire, les difficultés peuvent prendre différentes formes : incapacité à stopper une activité, à rester assis à sa place, à ne pas répondre aux questions ou résoudre les problèmes sous le mode impulsif (réfléchir avant de s'engager ou de répondre, attendre la fin des consignes), à rester concentré et mobilisé sur une tâche sans être « happé » par les distracteurs environnementaux, ou encore à respecter les tours de parole et attendre son tour.

Une perturbation de la flexibilité se caractérise par une inaptitude à modifier un schéma mental, un mode de réponse, ou un comportement, afin de s'adapter à une nouvelle activité, ou encore d'alterner entre différentes tâches et de passer de l'une à l'autre de manière souple et appropriée en fonction des exigences de l'environnement. Un défaut de flexibilité mentale se traduit par une certaine rigidité cognitive et des persévérations, qui peuvent perturber le langage, l'activité praxique ou la mémoire. A l'école, l'enfant aura des difficultés pour envisager des approches différentes pour résoudre un problème, ou pour changer de routine et d'habitudes de vie, ou encore pour s'habituer à de nouvelles situations (changement de classe, d'enseignant, de lieu, etc.).

Les troubles de la mémoire de travail limitent les capacités de l'enfant à garder temporairement actives à l'esprit les informations utiles pendant la réalisation d'une activité cognitive complexe, en perturbant l'aptitude à coordonner plusieurs aspects d'une activité ou plusieurs tâches. Ces difficultés sont susceptibles d'impacter l'ensemble du développement cognitif et des apprentissages : langage oral (développement du lexique et compréhension), lecture et écriture (automatisation des stratégies d'adressage et d'assemblage), calcul et résolution de problèmes (maintien des données numériques et engagement des opérations mentales), mémoire à long-terme (bénéfice limité de l'effet de récence)... A l'école, les troubles de mémoire de travail sont souvent apparentés à des problèmes d'attention. L'enfant

a tendance à « oublier » l'activité en cours ou la liste des choses à faire, ou parvient difficilement à se maintenir sur les exercices et les terminer (d'autant plus s'ils sont nombreux ou comportent plusieurs étapes). La compréhension des consignes est affectée au premier plan, avec une tendance à perdre le fil du raisonnement. Les apprentissages fondamentaux sont généralement pénalisés globalement, compte tenu de la difficile mobilisation des informations et savoirs nécessaires (lecture, écriture, calcul).

S'ils ne sont pas prévus par certaines modélisations théoriques actuelles comme le modèle de Diamond (2013), des troubles de l'initiation et du contrôle (« monitoring ») sont également fréquemment décrits (Gioia et al., 2000). Les troubles d'initiation se manifestent par une grande difficulté pour l'enfant à débiter une activité ou un exercice, et à générer de lui-même des idées, ce qui peut entraîner dans le contexte scolaire un manque d'initiative, une forme de passivité et un défaut de créativité.

Un déficit des aptitudes de contrôle renvoie à des difficultés à évaluer et vérifier son travail par l'enfant, afin de s'assurer qu'il correspond aux attentes. Dans la scolarité, un déficit à ce niveau aura pour conséquences des erreurs d'inattention, un travail en apparence bâclé et plus généralement des difficultés de prise de conscience des troubles. Par définition, la multiplicité et la variabilité de la symptomatologie dysexécutive chez l'enfant imposent des stratégies d'évaluation structurées, multiples et complémentaires.

3.1.3. Évaluation des fonctions exécutives

L'évaluation des FE est difficile et s'accompagne d'une lecture clinique délicate, notamment dans les populations d'enfants et d'adolescents. L'imaturité des circuits neuronaux chez l'enfant et l'adolescent implique un risque élevé de repérer des sujets dits « faux négatifs », c'est-à-dire des sujets qui ne seraient pas repérés par les tests, considérant les symptômes présents comme uniquement le reflet du fonctionnement encore immature de l'enfant et de l'adolescent, mais également un risque élevé de « faux positifs », c'est-à-dire définissant les comportements comme pathologiques, alors qu'ils sont le reflet d'une maturité encore inachevée des réseaux frontaux (Roy et al., 2012).

Les FE s'appuient sur des domaines non-exécutifs tels le langage, les perceptions sensorimotrices, les praxies, la mémoire etc. Par ailleurs, et malgré le développement des tests, certains ne sont pas validés ou normés pour les enfants français. Pourtant, la variable culturelle est importante à prendre en considération dans l'évaluation psychologique.

Certains tests basés sur la performance peuvent manquer de sensibilité, du fait d'un caractère parfois trop cadré (artificiel). Ces tests manqueraient de valence dite « écologique », c'est-à-dire qu'ils ne seraient pas représentatifs de l'engagement des FE dans la vie quotidienne. Les limites de ces épreuves ont d'abord été évoquées chez l'adulte. Elles n'abordent qu'un problème à la fois, à partir d'un matériel circonscrit, des essais courts, une initiation par l'examineur, et des critères de réussite trop explicites. Le caractère par définition formel et structuré (fermé) de ces tâches les éloignerait des situations de vie quotidienne, générant un potentiel manque de sensibilité.

Une évaluation au plus près des contextes de vie quotidienne a donc récemment été soulignée de manière similaire chez l'enfant, afin de fournir une alternative aux tests classiques (Chevignard et al., 2012; Roy, 2015). En confrontant le point de vue des adultes dans l'entourage de l'enfant, le comportement dans la vie quotidienne pourrait être mieux appréhendé. L'inventaire comportemental d'évaluation des FE, la BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function, en français ; inventaire d'évaluation comportementale des fonctions exécutives) a été conçu dans cette perspective (Gioia et al., 2000). A destination des parents et des enseignants, il cible différentes manifestations comportementales en lien avec les FE, réparties en plusieurs échelles cliniques et deux grands domaines (régulation

comportementale et métacognition). Le questionnaire a fait l'objet d'une adaptation et d'une validation en français (Roy et al., 2013). Le tableau 3 reprend les échelles cliniques et indices évaluées par la BRIEF

Score composite exécutif global (CEG)	Indice de Régulation Comportementale (IRC)	Inhibition
		Flexibilité
		Contrôle émotionnel
	Indice de Métacognition (IM)	Initiation
		Mémoire de Travail
		Planification/Organisation
		Organisation du Matériel
		Contrôle

Tableau 3 : Échelles cliniques et indices évaluées par la BRIEF

Plusieurs travaux ont confirmé la sensibilité clinique de la version parentale de l'outil chez les enfants français et sa complémentarité avec la version enseignante, par exemple dans l'épilepsie et la neurofibromatose de type 1 (Campiglia et al., 2014; Charbonnier et al., 2011; Roy, 2015).

Au-delà de l'évaluation des FE en fonction de l'environnement et de la vie quotidienne de l'enfant, des symptômes cliniques peuvent venir également impacter les FE. Chez l'adulte, l'anxiété et la dépression peuvent en effet être associés à des troubles des FE (Gohier et al., 2009). Des résultats similaires concernant ces interactions et ces co-occurrences sont également décrites chez l'enfant et l'adolescent (Fenesy & Lee, 2017) avec certains symptômes psychiatriques. Nous abordons ici les liens connus entre anxiété et dépression et troubles des FE.

3.2. Profil neuropsychologique des enfants avec des troubles anxieux et dépressifs

3.2.1. La dépression

Les données de la littérature concernant la présence de troubles exécutifs dans les pathologies anxio-dépressives sont nombreuses chez l'adulte (Snyder, 2013) mais plus rares chez l'enfant et/ou l'adolescent (Micco et al., 2009). La dépression semble associée à un dysfonctionnement exécutif (Fava, 2003) et à des capacités préfrontales anormales (Hosenbocus & Chahal, 2012). Aussi, les enfants et adolescents avec des troubles dépressifs présenteraient des déficits dans des tâches d'initiation, d'inhibition, de contrôle de l'impulsivité ainsi qu'un ralentissement dans la vitesse de traitement de l'information (Cataldo et al., 2005). Des difficultés en planification et en inhibition semblent les plus souvent retrouvées chez les enfants et adolescents avec un diagnostic d'épisode dépressif majeur (Wagner et al., 2015). Néanmoins, les résultats de la littérature ne sont pas univoques et une revue systématique (Vilgis et al., 2015) conclue que bien que certaines études aient identifié un déficit dans différents domaines du fonctionnement exécutif chez les enfants et adolescents déprimés, la majorité des études n'ont pas trouvé de déficits dans l'inhibition, la flexibilité attentionnelle, l'attention sélective, la mémoire de travail verbale et la fluidité verbale. Il semble par ailleurs que les difficultés de fonctionnement exécutif associées aux symptômes dépressifs chez les adolescents tendent à être médiées par des difficultés de régulation émotionnelle (Wante et al., 2017).

Le dysfonctionnement exécutif pourrait jouer un rôle dans les conduites suicidaires chez les patients souffrant de dépression (Keilp et al., 2013). La pensée suicidaire est considérée comme une « décision exécutive » inadaptée prise par une personne qui présente une rigidité cognitive et une pensée dichotomique, qui ne parviendrait pas à trouver des solutions à des problèmes autres que le suicide. En tant que « centre de décision exécutif » du cerveau, le lobe frontal semble dysfonctionnel chez les patients suicidaires (Hosenbocus & Chahal, 2012). De plus, les patients avec des troubles du contrôle exécutif semblent plus à risque de résultats médiocres des prises en charge médicamenteuses (Gorlyn et al., 2008).

Cette association entre la dépression et le dysfonctionnement neuropsychologique au cours de l'adolescence a été décrite par Afzali et al. en suivant 3826 adolescents canadiens sur une période de quatre ans (Afzali et al., 2018). Les résultats suggéraient qu'au-delà de toute relation préexistante potentielle entre la dépression et les fonctions cognitives, l'augmentation des symptômes dépressifs au cours d'une année donnée était associée à de moins bonnes performances dans les tâches de mémoire différée et de raisonnement perceptif dans la même année. A long terme, la mémoire de travail spatiale restait impactée, et ce même si les symptômes dépressifs diminuaient nettement. Ces résultats favorisent l'idée que les des symptômes dépressifs semblent avoir des effets persistants sur certains domaines cognitifs.

3.2.2. L'anxiété

Concernant les FE, les études restent floues sur l'implication des troubles anxieux et/ou de la dépression, fréquemment comorbides, dans les tableaux retrouvés (Hosenbocus & Chahal, 2012). Des déficits exécutifs, en particulier du contrôle inhibiteur, ont été identifiés dans certains troubles anxieux (Mogg et al., 2015; White et al., 2011) tels que l'anxiété sociale, l'agoraphobie, l'anxiété de séparation, le TAG, mais pas dans les phobies spécifiques.

De manière générale, dans ces troubles d'internalisation liés à l'anxiété et la détresse, les facteurs de stress pourraient compromettre le fonctionnement exécutif (Girotti et al., 2018). Cependant, des déficits exécutifs semblent pouvoir être une conséquence directe de processus sous-jacents liés aux pathologies et indépendants du stress (Girotti et al., 2018). Dans une étude récente, les jeunes présentant des symptômes d'anxiété marqués avaient démontré un temps de planification plus long et un temps d'inhibition plus long par rapport aux jeunes présentant des symptômes d'anxiété minimales ou inexistantes. De manière moins attendue, les jeunes présentant des symptômes d'anxiété marqués avaient également démontré une meilleure flexibilité cognitive par rapport aux jeunes ayant une anxiété minimale. De plus, les jeunes présentant des symptômes d'anxiété marqués semblaient avoir une mémoire de travail plus faible que les jeunes sans symptômes d'anxiété (Murphy et al., 2018).

Concernant le TOC, des études de neuroimagerie ont mis en évidence des dysfonctionnements des structures pré-frontales durant la réalisation de tests par rapport à des sujets sains (Chamberlain et al., 2008; Nakao et al., 2014). Ainsi, une étude a retrouvé une augmentation de l'activation du cortex frontal droit durant la passation d'un test de fluence verbale (Pujol et al., 1999). Une autre étude a montré une corrélation entre le flux sanguin dans le cortex frontal inférieur et l'augmentation du nombre d'erreurs durant les tests de classements de cartes (Lucey et al., 1997). Certaines études rapportent un dysfonctionnement exécutif chez les enfants avec TOC (Shin et al., 2008), notamment au niveau des processus de flexibilité cognitive, de planification et la mémoire de travail (Tubío Fungueiriño et al., 2020) mais pas dans les tâches d'inhibition de réponses dominantes (Ornstein et al., 2010). D'autres études ne mettent pas en évidence de déficits (Abramovitch et al., 2015; Hybel et al., 2017). Des perturbations sont en revanche retrouvées par certains auteurs lorsque le fonctionnement exécutif est évalué de façon plus écologique avec la BRIEF, par des questionnaires complétés par les parents évaluant les comportements de l'enfant dans la vie quotidienne et non plus

dans les tests basés sur la performance (McNamara et al., 2014). Les déficits retrouvés en vitesse, inhibition, contrôle émotionnel, planification / organisation, contrôle et initiation étaient tous en lien avec une gravité du TOC plus élevée. Le dysfonctionnement exécutif en vie quotidienne permettrait d'ailleurs, selon ces derniers auteurs, de prédire la sévérité des symptômes du TOC.

La vulnérabilité précoce des FE chez l'enfant est désormais avérée dans de nombreux contextes cliniques dans lesquels les circuits préfrontaux sont exposés, pendant l'enfance, à une anomalie développementale ou des lésions cérébrales acquises (Roy et al., 2017). Paradoxalement, les interfaces potentielles avec le profil neuropsychologique et notamment l'hypothèse d'un trouble des FE dans les pathologies mitochondriales ne sont quasiment pas explorées dans la littérature (Tchikviladzé et al., 2015).

4. Profil neuropsychologique et psychiatrique chez les enfants et adolescents atteints de pathologies mitochondriales : une revue de la littérature

A notre connaissance, très peu de travaux ont décrit les profils psychiatriques et neuropsychologiques des enfants et des adolescents atteints de pathologies mitochondriales. Dans ce contexte, et dans une volonté de proposer une approche intégrative, nous avons réalisé une revue de la littérature systématique des articles évoquant ce type de symptômes dans les pathologies mitochondriales dans les populations pédiatriques.

Nous présentons donc maintenant notre article de type revue de la littérature « Neuropsychological and Psychiatric Features of Children and Adolescents Affected With Mitochondrial Diseases: A Systematic Review », publié dans la revue *Frontiers in Psychiatry* en juillet 2020. Cet article a repris tous les articles publiés sur PubMed, Cochrane et Web of Science, d'avril 2009 à avril 2019. Les termes MESH suivants avaient été retenus : (mitochondrial disorder OR mitochondria OR mitochondrial cytopathy OR mitochondrial disease) AND (psychiatry OR psychiatric OR mental illness OR mental disorders OR major depression OR anxiety OR bipolar disorder OR schizophrenia OR psychosis OR neuropsychology OR cognitive OR executive function OR development OR IQ OR memory OR language OR learning abilities) AND (children OR adolescent OR pediatrics). Notre revue de la littérature a analysé 1946 articles pour ne retenir que 7 articles satisfaisant aux critères de sélection décrits dans l'article (Riquin et al., 2020). Trois articles traitaient des symptômes psychiatriques et cinq des symptômes neuropsychologiques dans ce type de pathologies. Les résultats principaux qui ressortent de ce travail sont que des symptômes psychiatriques sont fréquemment identifiés chez les enfants et les adolescents atteints de pathologies mitochondriales. Ainsi, on retrouve des symptômes dépressifs (14,3 à 38,9%) et comportementaux, tels que des comportements de repli, des problèmes relationnels, des déficits de l'attention, des troubles du sommeil et des troubles émotionnels (0,9 à 43%).

Concernant les troubles neuropsychologiques, la revue de littérature a montré que de nombreux enfants touchés avaient des retards de développement psychomoteur et mental (Eom & Lee, 2017b). Une étude a inséré dans sa méthodologie une évaluation des FE dans sa méthodologie par la BRIEF mais n'a pas analysé les résultats de celle-ci, en lien avec une trop importante hétérogénéité d'âge, contraignant les analyses statistiques de la cohorte à deux

vignettes cliniques (Schreiber, 2012). A notre connaissance, aucune étude n'a décrit les associations possibles entre troubles des FE et l'existence de symptômes psychiatriques, notamment symptômes anxieux et dépressifs.

Article n°1: Neuropsychological and Psychiatric Features of Children and Adolescents Affected With Mitochondrial Diseases: A Systematic Review

Elise Riquin, Philippe Duverger, Cindy Cariou, Magalie Barth, Clément Prouteau, Patrick Van Bogaert, Dominique Bonneau and Arnaud Roy

Publié dans *Frontiers in Psychiatry* en juillet 2020

Rang SIGAPS C

IF 2020 : 3,161



Neuropsychological and Psychiatric Features of Children and Adolescents Affected With Mitochondrial Diseases: A Systematic Review

Elise Riquin^{1,2,3*}, Philippe Duverger^{1,3}, Cindy Cariou¹, Magalie Barth⁴, Clément Prouteau⁴, Patrick Van Bogaert⁵, Dominique Bonneau^{2,4} and Arnaud Roy^{3,6}

OPEN ACCESS

Edited by:

David Cohen,
Université Pierre et Marie Curie, France

Reviewed by:

Roberto Cantano,
Siena University Hospital, Italy
Angele Consoli,
Assistance Publique Hopitaux De
Paris, France

*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: 07 May 2020

Accepted: 16 July 2020

Published: 28 July 2020

Citation:

Riquin E, Duverger P, Cariou C,
Barth M, Prouteau C, Van Bogaert P,
Bonneau D and Roy A (2020)
Neuropsychological and Psychiatric
Features of Children and Adolescents
Affected With Mitochondrial Diseases:
A Systematic Review.
Front. Psychiatry 11:747.
doi: 10.3389/fpsy.2020.00747

¹ Department of Child and Adolescent Psychiatry, University Hospital of Angers, Angers, France, ² Mitovasc Unit, UMR CNRS 6015-INSERM 1083, Angers, France, ³ Laboratory of Psychology, LPPL EA4638, University of Angers, Angers, France, ⁴ Department of Biochemistry and Genetics, University Hospital of Angers, Angers, France, ⁵ Department of Pediatric Neurology, Angers University Hospital, Angers, France, ⁶ Reference Center for Learning Disabilities, Nantes University Hospital, Nantes, France

Mitochondrial diseases (MDs) are a group of clinically heterogeneous genetic disorders that arise as the result of dysfunctional mitochondria. Only few medical articles deal with neuropsychological or psychiatric aspects of MDs.

Aim: The present article aims to provide a systematic review of neuropsychological and psychiatric aspects of MDs.

Methods: In order to identify all studies dealing with psychiatric and neuropsychological aspects of MDs in children and adolescents, we performed a search in the medical literature between April 2009 and April 2019 using PubMed, Cochrane, and Web of Science and we defined inclusion and exclusion criteria.

Results: We found only seven studies that satisfy the inclusion requirements and criteria. The main psychiatric aspects reported in MDs were depressive and behavioral disorders. With regard to the neuropsychological aspects of MDs, developmental analyses showed an overall deterioration and developmental delay.

Interpretation: Children and adolescents with MDs may present psychiatric symptoms and neuropsychological impairment. A more systematic investigation of psychiatric and neuropsychological features of MDs is needed to foster a better understanding of the phenotype of these diseases and their links with the genotype, which may have significant implications for the developmental trajectories of patients.

Keywords: mitochondrial diseases, children, adolescent, neuropsychological profile, psychiatric profile

INTRODUCTION

Mitochondrial diseases (MDs) are a group of clinically heterogeneous genetic disorders that arise as the result of dysfunctional mitochondria (1). The forms of MDs affecting children (<16 years old) have an estimated prevalence ranging from 5 to 15 cases per 100,000 individuals (1). MDs can be caused either by mutations in the mitochondrial DNA (mtDNA) or in genes from the nuclear genome encoding for mitochondrial proteins (2). Many MDs often involve multiple organ systems and typically affect organs that require the greatest amount of energy (i.e. brain, heart, muscles, kidney) (3–5). The main central nervous system (CNS) symptoms of MDs include epilepsy, hearing loss, visual impairment, intellectual disability, fluctuating encephalopathy, stroke-like episodes, ataxia, and spasticity.

Brain dysfunction in MDs can also result in neuropsychological or psychiatric disturbances including mood or behavior disorders, but few articles deal with this aspect of MDs (6, 7). Cognitive impairment is a common feature in adults presenting with mitochondrial encephalopathy, such as MELAS (mitochondrial encephalopathy lactic acidosis, and stroke-like episodes) (8) and psychiatric symptoms are associated with MDs in up to 70% of the adult population (9, 10). Along the same lines, a recent article suggested that mitochondrial activity could regulate the availability in neurons of GABA, an inhibitory neurotransmitter, leading to social deficits that can be rescued by the modulation of GABA level (11).

In contrast, only few articles have dealt with the neuropsychological and psychiatric features of children and adolescents with MDs (12–15). It is, however, crucial to consider this aspect of MDs in the pediatric population because the disease occurs in developing brains and may have not only a significant impact on developmental trajectories, but also may lead to psychological disturbances affecting quality of life.

METHODS

This review follows the 2019 Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) statements for performing a systematic review (16). As a first step, studies dealing with neuropsychological and psychiatric features of children and adolescents with MD were identified thanks to a computerized search in PubMed, Cochrane, and Web of Science using the following keywords: (mitochondrial disorder OR mitochondria OR mitochondrial cytopathy OR mitochondrial disease) AND (psychiatry OR psychiatric OR mental illness OR mental disorders OR major depression OR anxiety OR bipolar disorder OR schizophrenia OR psychosis OR neuropsychology OR cognitive OR executive function OR development OR IQ OR memory OR language OR learning abilities) AND (children OR adolescent OR pediatrics).

All articles found were registered using the bibliographic management software EndNote. Duplicates were checked not only digitally, but also manually in order to remove duplicates that could have been missed by the software.

In a second step, the articles previously found were selected using inclusion and exclusion criteria. Inclusion criteria included: 1) articles published in English; 2) articles reporting prospective and retrospective studies; 3) articles reporting longitudinal and cross-sectional studies; 4) articles reporting studies with an experimental group of children and/or adolescents with MD, and 5) articles published between April 2009 and April 2019.

Articles reporting results from adults, literature reviews, and case reports were excluded.

During the review phase of the articles, data was summarized by a primary reviewer (ER) who completed a data abstraction form. Then, a secondary reviewer (CC) checked the accuracy and completeness of the primary review. Finally, two other reviewers independently assessed the eligibility of the study for inclusion and unresolved disagreements between reviewers were adjudicated by a third reviewer (MB). The kappa coefficient, measuring the interrater reliability, was 0.84. Our local research ethics committee did not consider that its approval was needed for this systematic review.

The PRISMA flow diagram of this bibliographic search is shown in **Figure 1**.

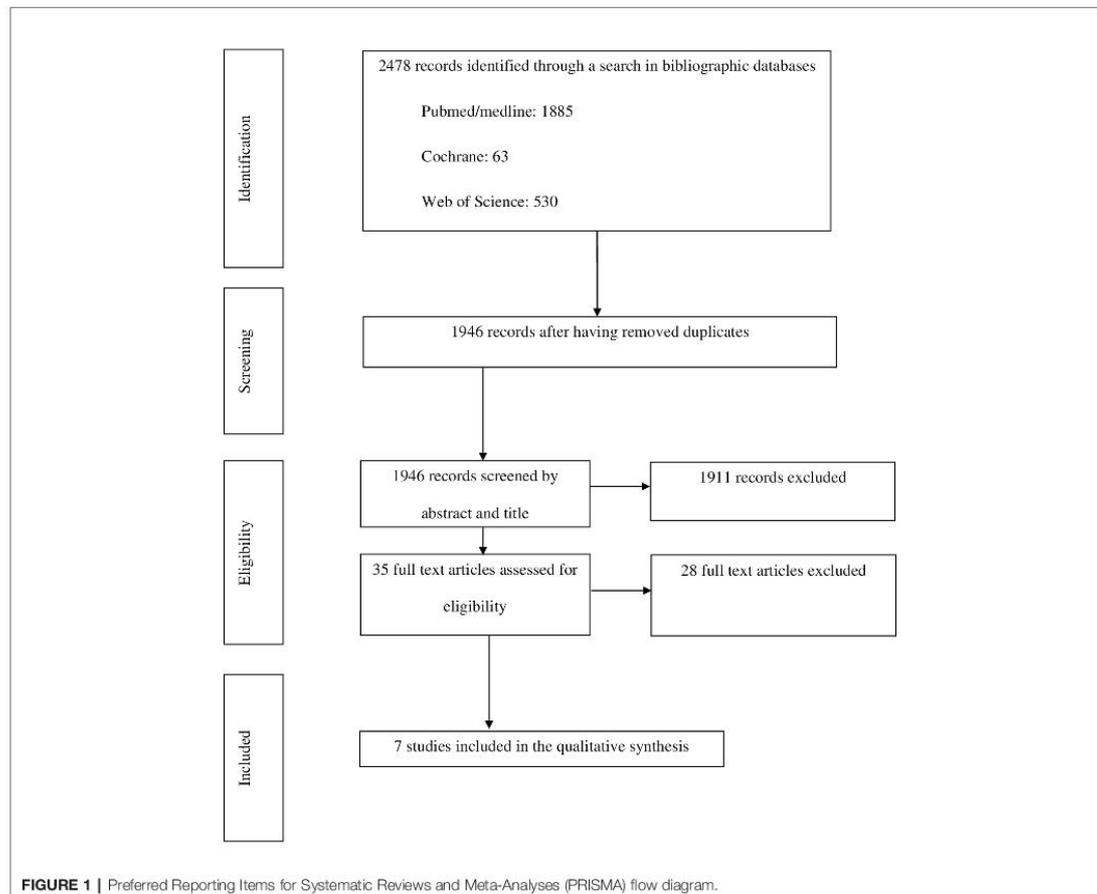
RESULTS

A total of 1,946 articles were retrieved during the first step of the review but only seven met the inclusion and exclusion criteria (**Table 1**). Two of these articles reported retrospective studies (21, 23), four reported prospective studies (17–20), and one reported a longitudinal study (22). The number of children included in these studies ranged from 14 (20) to 112 individuals (18). Two studies were carried out in the Netherlands (17, 19), two in the Republic of Korea (21, 22), two in the USA (20, 23), and one in the UK (18). Quantitative data obtained from psychometric tests were available in only six of these studies (**Table 1**) (19–23).

Psychiatric Features of Mitochondrial Diseases

Psychiatric disorders were analyzed in four articles, (17–19, 21) but only three of them (17, 19, 21) used rating scales to objectively assess them. The scales used in these studies were the Hamilton Depression Rating Scale (HDRS), the Zung depression scale (17), the Holmes and Rahe Social Readjustment Rating Scale (17), and the child behavior checklist (CBCL) (19, 21). These studies, the main results of which are shown in **Table 1**, primarily demonstrated the high prevalence of depressive symptoms and behavioral disorders, such as withdrawal, social problems, attention deficit, sleep disorders, and emotional response in children with MDs.

In the study performed by Eom et al. (21), 28 children with behavioral disorders were tested using the CBCL. The most severe features reported in this study were withdrawal, social problems, attention deficit, sleep disorders, and emotional response. In addition, a high level of parental stress was also reported. Similarly, almost 65% of the mothers from this study exhibited significant levels of depression.



Morava et al. (19) evaluated the psychological characteristics of 18 Dutch children with MDs who exhibited no developmental delays. In this study, a significantly high rate of withdrawal and depressive behavior was observed in the MD group in comparison to not only the normal population, but also to children affected with other forms of inborn errors of metabolism and to children with Sotos syndrome.

When comparing both these groups, the authors aimed to check whether factors such as the stress of being diagnosed with such conditions, fatigue, and discomfort were major determinants of the depressive behavior. This study showed a strikingly high incidence of depressive behavior in children with MDs, but the occurrence of depression was not significantly correlated with the degree of mitochondrial dysfunction and the clinical severity of the disease or, more specifically, with muscle involvement or severe CNS involvement. According to the authors, this lack of correlation supported the hypothesis that depressive behavior could be genetically determined, as shown in multiple studies

(24), and that abnormal cerebral energy metabolism could be a risk factor for mood disorders.

In another study conducted in the Netherlands, Koene et al. (17) found that 5 children with MD out of 35 (14.3%) demonstrated major depressive behavior.

In a study conducted in the UK, Verity et al. (18) focused on the clinical presentation, the way the diagnosis was made, and the epidemiology of MD in children who exhibited progressive intellectual and neurological deterioration. The methodology was based on the British Pediatric Surveillance Unit (BPSU) card, which asks pediatricians to report children presenting progressive intellectual and neurological deterioration (PIND). The data reported by clinicians were classified and analyzed by an expert group. In this study, 3 children out of 112 had autistic spectrum disorder (2.7%) and 1 had behavioral difficulties (without specificities) (0.9%). In this study, however, no specific scales rating the psychiatric disorders were used.

TABLE 1 | Main results of the studies included in the literature review.

References, country of origin	Characteristics of the sample	Tests used	Results
Koene, (17), The Netherlands	35 children Inclusion criteria for MD: mutation in a mitochondrial (17) or in a nuclear (13) gene. 5 children with suspected depression were analyzed Age range: 2–18 years old, mean: 8.7 years old	Depression diagnosis (DSM-IV criteria) or HDRS for children older than 14 years old and/or Zung depression scale Holmes and Rahe Social Readjustment Rating Scale (Life Stress Event Scale)	Major depression (n=5; 14.3%) Psychotic symptoms (n=1; 2.9%) Life stress event score: increased susceptibility (>50%) in 3 patients.
Verity, (18), UK	2,493 children with PIND 112 (4, 5) children with MD Inclusion criteria for MD diagnosis: 112 suspected MD in the group of patients with PIND by a group of experts. Lactate levels increased in the blood and/or CSF (n=87); muscle biopsy (n=75) and measures of mitochondrial respiratory chain enzymes: in 31 of these the result was diagnostic; DNA studies (n=50) yielded a specific diagnosis in 35; brain MRI (n=78) Age range: birth–14 years 7 months; median: 12 months 15 Leigh syndrome, 5 MELAS, 24 nonspecific, 68 other	No tests used Data were obtained from medical clinical observations	Developmental delay (n=43; 38.4%) Cognitive decline (n=1; 0.9%) <u>Psychiatric symptoms:</u> Autistic spectrum (n=3; 2.7%) Behavioral difficulties (n=1; 0.9%)
Morava, (19), The Netherlands	18 children who exhibit no developmental delays (individuals with IQ<70 were excluded) Inclusion criteria for MD: A clinical and biochemical diagnosis of OXPHOS disease for more than 1 year; muscle disease with developmental delay and variable systemic involvement. Control group: 18 children with inborn errors of metabolism 19 children with Sotos syndrome (a Mendelian disorder with non-progressive ID)	WISC (version not provided) CBCL -Anxious/depressed (1–18 years old), - Withdrawn/depressed (only in CBCL 6–18 years old) - Affective disorders (6–18 years old)/affective problems (1–5 years old). Comparison to American norms (sub-scale score of <65 is normal, 65–69 scores are borderline, and scores of >70 indicate a clinical problem)	Depressive behavior (n=7; 38.9%) CBCL, in the MD group: <u>Compared to norms:</u> Higher rate of withdrawn and depressive behavior (p = 0.0001) Higher levels of depressive behavior (p = 0.017) <u>Compared to inborn errors of metabolism group:</u> Anxious, depressive behavior in MD disorder: ns Withdrawn depressive behavior increased (p = 0.002) in the MD group Anxious depressive behavior: ns <u>Compared to Sotos syndrome group:</u> Withdrawn depressive behavior significantly higher in patients diagnosed with MD Anxious depressive behavior: ns
Schreiber, (20), USA	14 children were included Inclusion criteria for MD: selection via a website then parental questionnaire about how the MD was diagnosed (i.e. mutations identified or strongly suspected through muscle biopsy and/or blood test, in addition to clinical symptoms). Unspecified MD (n=5) Age range of children: not provided 7 male and 7 female adolescents/young adults. 5 of the subjects were between the ages of 19 and 21	BASC-2, for ages 12 to 21 years old BRIEF for older children/adolescents aged 13 to 18 years old or adult report for patients older than 18 years	Attitude to school associated with depression (p < 0.001), anxiety (P < 0.01), and internalizing problems (P < 0.01). Students mothers rated somatization more than a standard deviation above the mean (self-report: mean ¼ 62.21, SE ¼ 3.32; parent report: mean ¼ 78.86, SE ¼ 2.97). BRIEF results were not analyzed because of the age heterogeneity in the cohort
Eom, (21), South Korea	70 children Age at diagnosis: mean: 1.78 ± 2.52 years old Inclusion criteria for MD: biochemical enzyme assay of muscle tissues and modified mitochondrial diseases criteria (MDC) Inclusion criteria for nonspecific MD: no classical clinical symptoms, biochemical results, or mitochondrial DNA (mtDNA) deletions/duplications/point mutations that conform to known and established mitochondrial syndromes. 16 Leigh syndrome, 3 MELAS, 51 nonspecific	BSID-II WPPSI (Korean version) WISC-III (Korean version) <u>Children's adaptive Function:</u> Social Maturity Scale (Korean version); Parent responses for 99-item CBCL (Korean version) for children 1.5–5 years of age or 118-item CBCL for children and adolescents 6–18 years of age <u>Parental assessment</u> (PSI; BDI for mothers)	<u>Development (n=41):</u> mental development = 52.9 ± 11.3 (=significant level of delay); psychomotor development = 52.1 ± 10.5 (=significant level of delay) <u>IQ (n=15):</u> FSIQ = 64.6 ± 21.8 (=mild levels of intellectual disability); VIQ=70.5 ± 19.2 (=mild levels of intellectual disability); PIQ = 58.6 ± 16.9 (=mild to moderate levels of impairment) <u>Daily living function</u> (n=54): social quotient = 50.2 ± 31.3 (significant impairments in adaptive function) <u>Behavioral difficulties (n=28):</u> CBCL = 62.9 ± 17.1; 43% above the cutoff; internalizing problems = 32%; externalizing problems = 25%; withdrawn = 46%; somatization = 11%; anxiety/depression = 29%; social problems

(Continued)

TABLE 1 | Continued

References, country of origin	Characteristics of the sample	Tests used	Results
Eom, (22), South Korea	53 children Inclusion criteria for MD: biochemical enzyme assay of muscle tissue samples and meeting the modified MDC 11 Leigh syndrome, 2 MELAS, 40 nonspecific Age at diagnosis: mean: 3.12 ± 2.49 years old; lead time to diagnosis: 1.09 ± 1.15 years old (range, 0.6–1.46 years old)	KICDT DQ = (developmental age/chronological age) × 100 First visit prior to diagnosis, second visit prior to diagnosis, one-time diagnostic evaluation, and six post-diagnostic developmental evaluations	55%; cognitive problems = 20%; attention problems = 41%; delinquent behavior = 0%; aggressive behavior = 15%; emotional response = 31%; sleep problems = 38%; other problems = 20% PSI (n=32) = 88.6 ± 9.4; 75% above the cutoff BDI (n=26) = 14.6 ± 9.1; 65% above the cutoff Pre-diagnosis evaluation (n=18): DQ = 60.4 ± 34.4 Diagnosis (n=37): DQ = 31.9 ± 25.8 Post-diagnosis (1 year after) (n=19): DQ = 27.8 ± 23.3
Shurtleff, (23), USA	49 children Age range: 61–250 months old Inclusion criteria for MD: biochemical testing, muscle biopsy with electron transport chain enzyme assay, and/or gene sequencing of mtDNA or nuclear genes involved in mitochondrial disease. When available, molecular genetic testing that confirmed pathological variants in either nuclear or mtDNA-encoded genes were obtained from Clinical Laboratory Improvement Amendments (CLIA) approved laboratories. All patients met clinical criteria of modified Walker criteria for diagnosing mitochondrial disease	WPPSI-III: 2½ to 7 years old WISC-III or -IV: 6 to 16 years old WAIS-III or -IV: 16 years of age and older FSIQ, VIQ, PIQ WMI or FFD PSI Vineland Adaptive Behavior Scales, 2 nd Edition	WISC-III or -IV (n=40) Vineland (n=9) = 85 [interquartile range (IQR): 50, 102] Group without seizures: FSIQ=100 (IQR: 86, 109), PIQ =100 (IQR 94, 112) Group with seizures: FSIQ = 67 (IQR: 49.5, 89), PIQ = 63 (IQR 54, 84) Statistical and clinical difference (Δ=33; 95% CI: 9, 52). Adaptive function measure = 43 (IQR: 37, 50) (patients with intractable epilepsy only)

Acronyms used: BASC, Self-report and parent report Behavior Assessment for Children; BDI, Beck Depression Inventory; BRIEF, Behavior Rating Inventory of Executive Function self-report and parent report; BSID, Bayley Scales of Infant Development; CBCL, Child Behavior Check List; CSF, cerebrospinal fluid; DQ, developmental quotient; FFD, Freedom From Distractibility Index; IQ, intelligence quotient; FSIQ, Full Scale Intelligence Quotient; HDRS, Hamilton Depression Rating Scale; ID, intellectual disability; KICDT, Korean Infant and Child Development Test; MD, mitochondrial disorders; MDC, Mitochondrial Disease Criteria; MELAS, mitochondrial encephalopathy and lactate acidosis syndrome; OXPHOS, disorders of oxidative phosphorylation; PIQ, performance intelligence; PIND, progressive intellectual and neurologic deterioration; PSI, Processing Speed Index; VIQ, verbal intelligence; WAIS, Wechsler Adult Intelligence Scale; WISC, Wechsler Intelligence Scale for Children; WMI, Working Memory Index; WPPSI, Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence.

Neuropsychological Features of Mitochondrial Diseases

The neuropsychological profiles of children and adolescents with MDs has been analyzed in five studies (18, 20–23), the main results of which are shown in **Table 1**. However, only four of these studies used specific scales to evaluate the neuropsychological profiles of affected children.

Regarding intelligence, there was a substantial heterogeneity among juvenile patients with MDs with mild levels of intellectual disability and a Full Scale Intelligence Quotient (FSIQ) ranging from 64.6 to 100 in non-epileptic children (21, 23). By contrast, the cognitive profile appeared to be more affected in individuals with seizures and early onset of the disease (23).

In the study by Eom et al. (21), which included 70 children, several neuropsychological scales were used but not all measures were complete for all patients due to the limited functioning of some individuals. The results for 41 patients showed a significant level of mental and psychomotor developmental delay. Due to limited function, the intellectual quotient (IQ) measurement was performed for only 15 individuals and showed mild levels of intellectual disability and mild to moderate levels of impairment. Regarding overall development, children with MD showed an

overall developmental delay and had consistently varying signs of cognitive decline.

Verity et al. (18) found that 43 children with MDs among 112 showed developmental delay (38.4%), one of them having a cognitive decline (0.9%). In this study, however, no specific scales were used and the data was only obtained from clinical observations.

In the study by Eom et al. (22), which included 53 children, the developmental function was evaluated at nine different time points (two points before diagnosis, one at the time of diagnosis, and six during the post-diagnosis phase) using the developmental quotient (DQ) from the Korean infant and child development test (KICDT), which assesses developmental age rather than chronological age. The overall DQ calculated for these 53 children showed a decline from the pre-diagnostic period to the post-diagnostic periods, suggesting an overall deterioration. However, even if declining patterns were consistently present, the characteristics of developmental deterioration were disparate. The authors described five phases: 1) pre-diagnostic initial decline phase; 2) pre-diagnostic accelerated decline phase; 3) post-diagnostic alleviated phase; 4) post-diagnostic reaccelerated decline phase; and 5) post-diagnostic stagnant phase. This study showed that diffuse brain atrophy, the clinical rating provided by the physician,

and the age at which the first symptoms significantly affected the developmental level and decline. However, no significant effect was noted according to the type of syndrome and the severity of epilepsy, suggesting that these aspects may not directly reflect the developmental condition of the patients. The authors stressed some limitations in their study such as a preliminary study with a small number of patients, and the overall cohort that was not followed up consistently as they reviewed the data retrospectively.

Schreiber et al. (20) studied 14 children using the Behavior Rating Inventory of Executive Function® (BRIEF®) scale to evaluate their behavior and executive functions. Unfortunately, the results were not significant because the age of participants in the cohort was too heterogeneous.

DISCUSSION

In this systematic review, we found only three articles dealing with the psychiatric features of children and adolescents affected by MDs and only five articles reporting their neuropsychological outcomes. These studies were conducted in only five countries (Table 1) and their methodologies were heterogeneous. For example, some studies took all the children in the sample into account (19–23) whereas others only analyzed the individuals who had psychiatric and behavior issues or had progressive intellectual and neurologic deterioration (17, 18). In two studies (17, 18), no specific psychometric scales were used and in another (20), data were not collected for all individuals in the sample.

Psychiatric Features

The main psychiatric features affecting children and adolescents with MDs include depressive (14.3 to 38.9%) and behavioral disorders, such as withdrawal, social problems, attention deficit, sleep disorders, and emotional response (0.9 to 43%). This supports the fact that, even in children, mood disorders can be associated with abnormal cerebral energy metabolism (19). Koene et al. (17) stated that depression could affect 14.3% of their study group of patients with MDs in comparison to 3 to 4% of the adolescents from the general population. However, in this study, only on children with a history of depression were evaluated and not all the 35 children of their sample because many children were either too young or too severely affected. The authors therefore argued that the depression rate in children with MDs was probably underestimated (17). The prevalence of depression in MDs is similar to other chronic neurodegenerative disorders, although slightly higher, suggesting that the expression of major depression in these disorders is mostly dependent on the age of onset and clinical severity of the condition and regulated by the coping mechanism of the child and the family (25). Koene et al. (17) proposed the abnormal energy metabolism of the central nervous system as the underlying cause of the mood disorder in pediatric patients. Schreiber et al. (20) added that the etiology of depression and anxiety in young students with MDs is likely complex and may involve the biological and genetic substrates of these diseases. It is also well established that MDs lead to severe disabilities in most pediatric patients, significantly affecting their quality of life (26) and mood. In fact, having a chronic disease is a risk factor of depression (27–29). In the study by Verity et al. (18), the limitation is due to the

fact that data were only obtained through clinical observations. The description of psychiatric symptoms is also very vague as “behavioral difficulties.” Moreover, this study was aimed to analyze children with progressive intellectual and neurological deterioration and not to take into account children with stable conditions. In addition, this study relied on information obtained from hospital records and on the diagnosis evaluation by pediatricians for children with developmental delay or autistic spectrum disorders. In the study by Eom et al. (21), the patient sample size was small and the data were collected retrospectively.

Anglin et al. (9) described cases of adults with MDs that was diagnosed many years after the onset of the psychiatric symptoms, which occurred during childhood or adolescence. These observations suggest that psychiatric symptoms could have been considered as early signs of the disease and could have led to an earlier diagnosis, especially if there were linked with other symptoms, such as a cognitive decline (30). The majority of cases in the literature had personal and family histories of multiple medical symptoms, including muscle weakness, hearing loss, fatigue, dysphagia, constipation, type 2 diabetes mellitus, migraines, and stroke-like episodes. From a psychiatric perspective, several patients had atypical aspects to their presentation and did not conform to strict DSM-IV diagnostic categories (9).

Beyond mood disorders, some authors described psychotic symptoms in adult populations (9) and Satogami (31) reported a case of Leigh syndrome who survived past adolescence and presented schizophrenia-like symptoms, including persecutory delusions and auditory hallucinations.

In addition, and in connection with analyses of adult populations, Rosebush (10) suggested that there could be a difference between sexes in the timing of onset of the psychiatric manifestations of inherited MDs, with girls potentially having earlier onset of the psychiatric manifestations.

The treatment of psychiatric illness in patients with MDs can be associated with resistance to treatment and even clinical deterioration. With some reported exceptions (32, 33), many psychotropic agents, including both typical and atypical antipsychotic agents, selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs), and tricyclic antidepressants, have been found to impair mitochondrial function, generally through inhibition of complex I of the mitochondrial respiratory chain (10, 34). Nevertheless, it is challenging to delineate whether mitochondrial dysfunction occurs secondary to pharmaceutical treatment or whether it is a result of the underlying disease process itself (34). Therefore, intensive research is needed in psychiatric disorders to avoid malfunctioning of the mitochondria (35). In addition, as shown before, a very high proportion of patients is supposed to receive antiepileptic medications and could suffer from the side effects of antiepileptic treatment (decrease of vigilance, attention disorders, speech difficulties...). In this vulnerable population, additional iatrogenic symptoms should be carefully looked for and monitored over time.

Neuropsychological Results

Regarding the neuropsychological consequences of MDs in the pediatric population, the evaluation of intellectual abilities is not consensual. Overall, the studies showed that many affected children have psychomotor and mental developmental delays (21) but the

results of cognitive function evaluations are heterogeneous (20). The studies analyzed herein have many limitations. In the study by Eom et al. (22), the analyzes were retrospective and included an insufficient number of individuals to draw relevant conclusions. Moreover, this study presented only the pre-diagnostic neuropsychological profiles of the children together with comorbidities in their mothers. In addition, direct measurement of quality of life or long-term follow-up results were not provided.

The studies suggest deterioration of the DQ with a decline from the pre-diagnostic through the post-diagnostic periods (22). When such deterioration occurs, it may be either very quick and sudden, causing death or leading to a vegetative state, or slow and progressive (36). According to Shurtleff et al. (23), an early diagnosis of MD is essential to try to limit the cognitive loss with a more effective control of seizures. However, Shurtleff et al. (23) reported on only intelligence and adaptive functioning without distinction between the different types of MDs.

Future Direction for Research

In the children and adolescents population, the difficulties, and in particular the psychiatric symptoms, must be identified and analyzed in a developmental logic. The disorders presented at a young age will have very different consequences from those presented in adult population, particularly in terms of learning abilities, but also quality of life. The issues of care and diagnosis are therefore particularly not the same as adult population. Future studies on neuropsychological and psychiatric features of MDs in children and adolescents should focus on the cognitive profiles and executive functions for which data are lacking. Executive functions are cognitive processes that assist the child in adapting their behavior to a specific purpose in a specific environment using reasoning, planning, and problem solving. Frontal-subcortical circuits are the effector mechanisms of executive functions and mature progressively throughout childhood and adolescence (37). Executive control function should be evaluated in children with MDs (20), considering that abnormal presence of intra-cerebral metabolites, such as lactate, could disrupt the development and the functioning of frontal-subcortical networks (20). Furthermore, the presence of these metabolites could also cause psychiatric symptoms, in particular in zones such as the caudate nucleus, the cingulate cortex, and the hippocampus with regard to depression and anxiety (38, 39). There is therefore a real interest in studying the association between neuropsychological aspects, executive functions, and psychiatric symptoms in children with MDs (40)

REFERENCES

- Gorman GS, Chinnery PF, DiMauro S, Hirano M, Koga Y, McFarland R, et al. Mitochondrial diseases. *Nat Rev Dis Primer* (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, et al. editors. *GeneReviews*®. Seattle (WA): University of Washington, Seattle (1993). [cité 3 mars 2020]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>.
- Finsterer J. Mitochondriopathies. *Eur J Neurol* (2004) 11(3):163–86. doi: 10.1046/j.1351-5101.2003.00728.x

The executive functions comprise all the processes that help to monitor and regulate cognitive processes during complex tasks and include planning, self-regulation, behavior organization, cognitive flexibility, working memory, error detection and correction, inhibition, sustained attention, and resistance to interference (41). Disorders of executive functions are also linked to anxiety and depression in children and adults (40, 42). Future studies should aim to understand the mechanisms underlying clinical symptoms in MDs in children and the adolescents by focusing on the analysis of the psychiatric profile and, more specifically, the anxiety and the depression and the neuropsychological profile through the dysexecutive syndrome hypothesis.

CONCLUSION

This systematic review shows that children and adolescents affected with MDs may have psychiatric symptoms and neuropsychological impairment that are similar to those observed in adults highlighting the importance of considering them as key clinical signs for the diagnosis of MDs in pediatric practice. It seems of interest to better know the phenotype in children and adolescents and highlights the developmental specificities in MD diseases.

DATA AVAILABILITY STATEMENT

All datasets presented in this study are included in the article/supplementary material.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

Design of the study: ER, CC, MB, AR. Data analysis: ER, CC, CP, AR. Article writing and revising: ER, PD, CC, MB, CP, PB, DB, AR. Revision of the manuscript: ER, PD, CC, MB, CP, PB, DB, AR.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank the University of Angers and the Enjeu[x] program for their financial support.

- Kearns-Sayre syndrome. *Brain J Neurol* (2003) 126(Pt 5):1231–40. doi: 10.1093/brain/awg101
8. Yatsuga S, Povalko N, Nishioka J, Katayama K, Kakimoto N, Matsui T, et al. MELAS: a nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochim Biophys Acta* (2012) 1820(5):619–24. doi: 10.1016/j.bbagen.2011.03.015
 9. Anglin RE, Tamopolsky MA, Mazurek MF, Rosebush PI. The psychiatric presentation of mitochondrial disorders in adults. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* (2012) 24(4):394–409. doi: 10.1176/appi.neuropsych.11110345
 10. 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
 11. 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(6):1178–97. doi: 10.1016/j.cell.2020.02.044
 12. Finsterer J. Central nervous system manifestations of mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scandinavica* (2006) 114(4):217–38. doi: 10.1111/j.1600-0404.2006.00671.x
 13. Finsterer J. Mitochondrial disorders, cognitive impairment and dementia. *J Neurol Sci* (2009) 283(1–2):143–8. doi: 10.1016/j.jns.2009.02.347
 14. Finsterer J. Cognitive dysfunction in mitochondrial disorders. *Acta Neurol Scand* (2012) 126, 1:1–11. doi: 10.1111/j.1600-0404.2012.01649.x
 15. 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* (2012) 73(4):506–12. doi: 10.4088/JCP.11r07237
 16. Moher D, Shamseer L, Clarke M, Ghersi D, Liberati A, Petticrew M, et al. Preferred reporting items for systematic review and meta-analysis protocols (PRISMA-P) 2015 statement. *Syst Rev* (2015) 4:1. doi: 10.1186/2046-4053-4-1
 17. 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(1–3):327–32. doi: 10.1016/j.jad.2008.06.023
 18. 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(5):434–40. doi: 10.1111/j.1469-8749.2009.03463.x
 19. Morava E, Garditchik 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(5):528–33. doi: 10.1016/j.mito.2010.05.011
 20. Schreiber H. Pilot study on executive function and adaptive skills in adolescents and young adults with mitochondrial disease. *J Child Neurol* (2012) 27(12):1506–16. doi: 10.1177/0883073812442589
 21. Eom S, Lee Y-M. Preliminary Study of Neurodevelopmental Outcomes and Parenting Stress in Pediatric Mitochondrial Disease. *Pediatr Neurol* (2017) 71:43–9. doi: 10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.019
 22. Eom S, Lee Y-M. 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
 23. Shurtleff H, Barry D, Chanprasert S, Firman T, Warner M, Saneto RP. Cognitive characteristics of mitochondrial diseases in children. *Epilepsy Behav EB* (2018) 88:235–43. doi: 10.1016/j.yebeh.2018.09.013
 24. Major Depressive Disorder Working Group of the Psychiatric GWAS Consortium, Ripke S, Wray NR, Lewis CM, Hamilton SP, Weissman MM, et al. A mega-analysis of genome-wide association studies for major depressive disorder. *Mol Psychiatry* (2013) 18(4):497–511. doi: 10.1038/mp.2012.21
 25. Fitzpatrick C, Barry C, Garvey C. Psychiatric Disorder Among Boys with Duchenne Muscular Dystrophy. *Dev Med Child Neurol* (1986) 28(5):589–95. doi: 10.1111/j.1469-8749.1986.tb03900.x
 26. Smeitink JA, Zeviani M, Turnbull DM, Jacobs HT. Mitochondrial medicine: a metabolic perspective on the pathology of oxidative phosphorylation disorders. *Cell Metab* (2006) 3(1):9–13. doi: 10.1016/j.cmet.2005.12.001
 27. Cadman D, Boyle M, Szatmari P, Offord DR. Chronic illness, disability, and mental and social well-being: findings of the Ontario Child Health Study. *Pediatrics* (1987) 79(5):805–13.
 28. Gortmaker SL, Walker DK, Weitzman M, Sobol AM. Chronic conditions, socioeconomic risks, and behavioral problems in children and adolescents. *Pediatrics* (1990) 85(3):267–76.
 29. Wallander JL, Thompson RJ, Alriksson-Schmidt A. (2003). Psychosocial Adjustment of Children with Chronic Physical Conditions. In: Roberts MC, editor *Handbook of pediatric psychology*, New York: Guilford Press.
 30. Ozelle R, Doudard A, Bodin A-L, Gueden S, Duverger P, Riquin E. [Organic troubles with psychiatric symptoms: What is the appropriate childhood and adolescence psychiatric care? Reflections on disimmune encephalitis cases]. *Arch Pediatr Organe Off Soc Francaise Pediatr* (2017) 24(5):483–91. doi: 10.1016/j.arcped.2017.02.030
 31. Satogami K, Takahashi S, Kose A, Shinosaki K. Schizophrenia-like symptoms in a patient with Leigh syndrome. *Asian J Psychiatry* (2017) 25:249–50. doi: 10.1016/j.ajp.2016.12.012
 32. Bachmann RF, Wang Y, Yuan P, Zhou R, Li X, Aleksi S, et al. Common effects of lithium and valproate on mitochondrial functions: protection against methamphetamine-induced mitochondrial damage. *Int J Neuropsychopharmacol* (2009) 12(6):805–22. doi: 10.1017/S1461145708009802
 33. Villa RF, Ferrari F, Gorini A, Brunello N, Tascetta F. Effect of desipramine and fluoxetine on energy metabolism of cerebral mitochondria. *Neuroscience* (2016) 330:326–34. doi: 10.1016/j.neuroscience.2016.05.051
 34. Chan ST, McCarthy MJ, Vawter MP. Psychiatric drugs impact mitochondrial function in brain and other tissues. *Schizophr Res* (2020) 217:136–47. doi: 10.1016/j.schres.2019.09.007
 35. Ben-Shachar D, Ene HM. Mitochondrial Targeted Therapies: Where Do We Stand in Mental Disorders? *Biol Psychiatry* (2018) 83(9):770–9. doi: 10.1016/j.biopsych.2017.08.007
 36. Nissenkorn A, Zeharia A, Lev D, Watenberg N, Fattal-Valevski A, Barash V, et al. Neurologic Presentations of Mitochondrial Disorders. *J Child Neurol* (2000) 15(1):44–8. doi: 10.1177/088307380001500110
 37. Roy A, Lodenos V, Le Gall D, Roulin J-L. Le syndrome dysexécutif chez l'enfant : Entre avancées scientifiques et questionnements. *ANAE* (2017) 29(146):27–38.
 38. Anglin RE, Rosebush PI, Noseworthy MD, Tarnopolsky M, Weber AM, Soreni N, et al. Metabolite measurements in the caudate nucleus, anterior cingulate cortex and hippocampus among patients with mitochondrial disorders: a case-control study using proton magnetic resonance spectroscopy. *CMAJ Open* (2013) 1(1):E48–55. doi: 10.9778/cmajo.20120020
 39. Anglin RE, Rosebush PI, Noseworthy MD, Tamopolsky M, Mazurek MF. Psychiatric symptoms correlate with metabolic indices in the hippocampus and cingulate in patients with mitochondrial disorders. *Transl Psychiatry* (2012) 2:e187. doi: 10.1038/tp.2012.107
 40. 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(1–2):100–5. doi: 10.1016/j.jad.2008.10.028
 41. Torres Nupan MM, Velez Van Meerbeke A, López Cabra CA, Herrera Gomez PM. Cognitive and Behavioral Disorders in Children with Neurofibromatosis Type 1. *Front Pediatr* (2017) 5:227. doi: 10.3389/fped.2017.00227
 42. Fenesy MC, Lee SS. Association of ADHD and Executive Functioning With Childhood Depression. *J Atten Disord* (2019) 23(11):1368–78. doi: 10.1177/1087054717723983

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 © 2020 Riquin, Duverger, Cariou, Barth, Prouteau, Van Bogaert, 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.

Partie expérimentale : série d'étude de cas au CHU d'Angers

L'hypothèse de l'existence de troubles psychiatriques, notamment des troubles dépressifs, troubles anxieux et troubles du comportement, chez les patients atteints de pathologies mitochondriales est vérifiée, tant chez l'adulte que chez l'enfant. L'hypothèse d'une atteinte des fonctions de contrôle exécutif chez l'enfant atteint d'une pathologie mitochondriale est justifiée également, compte tenu des indices de dysfonctionnement identifiés dans certaines zones cérébrales et la présence de métabolites intra-cérébraux (lactates, etc.) susceptibles de perturber le développement des réseaux frontaux-sous-corticaux chez ces enfants. La présence de ces métabolites pourrait par ailleurs induire certains symptômes psychiatriques, notamment dans des zones telles que le noyau caudé, le cortex cingulaire, et l'hippocampe concernant la dépression et l'anxiété (Anglin et al., 2012; Anglin et al., 2013).

Les troubles des FE se situent aux interfaces de la problématique anxio-dépressive, compte tenu des liens par ailleurs établis entre troubles exécutifs et symptomatologie anxio-dépressive chez l'enfant (Fenesy & Lee, 2017) et chez l'adulte (Gohier et al., 2009). Aucune étude à notre connaissance n'a proposé une approche psychiatrique globale, se limitant souvent à des échelles d'évaluation du comportement de l'enfant, de même qu'aucune étude n'a engagé une approche intégrative entre symptômes psychiatriques et troubles des FE. Il s'agissait donc, dans le cadre d'une étude conduite auprès d'enfants et d'adolescents atteints de pathologies mitochondriales, d'appréhender les mécanismes à l'origine des symptômes cliniques dans les pathologies mitochondriales de l'enfant et de l'adolescent, en axant l'analyse sur le profil psychiatrique et plus spécifiquement l'anxiété et de la dépression, tout en considérant le profil neuropsychologique et plus spécifiquement l'étude des FE, connues pour être particulièrement vulnérables en cas de développement atypique (Roy et al., 2012 ; Roy, 2015 ; Roy et al., 2017).

5. Objectifs de l'étude

Via cette étude d'une série de cas, nous avons souhaité répondre à plusieurs objectifs. L'objectif fondamental de cette étude, et tel qu'il a été annoncé dans la revue de littérature et dans notre propos d'introduction, était bien d'étudier les liens entre troubles des FE et symptomatologie anxieuse et dépressive dans les populations d'enfants et d'adolescents atteints de pathologies mitochondriales. Néanmoins, et pour répondre au cahier des charges de la Direction de la Recherche Clinique, nous décrivons ici nos objectifs tels qu'ils ont été présentés dans le protocole de notre recherche présenté au Comité consultatif d'éthique français pour la protection des personnes en recherche biomédicale du CHU d'Angers (réf. CNRIPH 19.01.15.64745/Id.2695).

5.1. Objectif principal

Compte tenu de l'occurrence fréquente de troubles psychiatriques dans les populations adultes et pédiatriques atteintes de pathologies mitochondriales, l'objectif principal de notre étude était d'estimer la prévalence des troubles psychiatriques dans une population d'enfants atteints de maladie mitochondriale. La présence d'un trouble psychiatrique a été définie conformément à la classification internationale des maladies CIM-10 (World Health Organization, 1994).

5.2. Objectifs secondaires

Une description précise des symptômes psychiatriques pourrait permettre un repérage plus précoce de ces troubles, en participant au diagnostic de pathologies mitochondriales éventuellement, mais également permettre une

prise en charge améliorée. Nous avons donc eu comme objectif de décrire les troubles psychiatriques diagnostiqués dans une population d'enfants atteints de maladie mitochondriale.

La littérature retrouve nombre de déficits cognitifs chez les patients dans les pathologies mitochondriales (Eom & Lee, 2017b; Schreiber, 2012). Cet élément, associé à la nécessité d'une exhaustivité dans le recueil de données afin de permettre des analyses satisfaisantes, nous a conduit à évaluer les performances cognitives des enfants inclus dans l'étude. En lien avec l'étude de l'anxiété et de la dépression, et comme nous l'avons déjà développé dans notre propos introductif, l'évaluation des FE a été souhaitée par les auteurs dans ce contexte spécifique, afin de mesurer les déficits, et d'en repérer les domaines déficitaires. En effet, nous avons pu observer qu'il existait une association importante entre anxiété et dépression et troubles des FE. Nous avons souhaité, dans notre cohorte, étudier ces domaines afin de préciser leur co-occurrence et leurs liens. Au vu de la littérature, nous pouvions nous attendre à d'éventuels déficits dans des tâches d'initiation, d'inhibition, et de contrôle de l'impulsivité (Cataldo et al., 2005).

Enfin, et en lien avec les pathologies rares et graves, la question de la qualité de vie doit être abordée (Didsbury et al., 2016). En effet, la littérature retrouve une qualité de vie altérée dans nombre de pathologies et quelques études portant sur les pathologies métaboliques ont retrouvé des altérations franches de la qualité de vie chez les enfants, même en l'absence de symptômes de la maladie (Yamaguchi et al., 2017). Nous avons donc évalué la qualité de vie dans cette population d'enfants souffrant de neuropathies mitochondriales.

5.3. Bénéfices, risques et contraintes

Les risques et les contraintes prévisibles pour les personnes participant à l'étude, décrits dans les paragraphes ci-dessous, ont été considérés comme acceptables au regard des bénéfices attendus.

5.3.1. Bénéfices

a) Bénéfices individuels

Sur le plan individuel, cette étude permettait de repérer les symptômes psychiatriques, parfois difficilement nommés et dépistés chez ces enfants. En effet, la pathologie somatique est parfois tellement envahissante, en entravant notamment les capacités de communication du sujet que les troubles psychiatriques sont relayés au second plan. Repérer la présence de troubles psychiatriques chez ces enfants devrait permettre une amélioration de leurs parcours de soins, en envisageant une prise en charge adaptée des troubles psychiatriques mais également une prise en charge précoce de ces perturbations.

Il s'agissait également de saisir finement, grâce à l'évaluation neuropsychologique, le fonctionnement singulier de chacun des enfants afin d'envisager des pistes de prise en charge en réadaptation en fonction de leur profil neuropsychologique.

b) Bénéfice collectif

De manière plus générale, cette étude visait à mieux définir les symptômes psychiatriques éventuellement liés à la pathologie mitochondriale. Elle ambitionnait ainsi de participer de la déculpabilisation de ces enfants et de leurs familles, en considérant le fait psychiatrique comme un symptôme neuropsychiatrique à part entière de la pathologie. Concernant la Santé Publique, cette étude souhaitait préciser et détailler le profil psychiatrique et neuropsychologique des enfants atteints de pathologies mitochondriales.

Cette étude avait également pour enjeu d'attirer l'attention sur la souffrance psychique chez les enfants peu communicants et d'élaborer des stratégies d'évaluation de celle-ci dans ces populations. En effet, à l'instar de la souffrance physique, nous souhaitons que la souffrance psychique, et notamment la souffrance psychique des patients les moins communicants soit reconnue, et prise en charge le plus précocement possible. Elle visait également, en fournissant de premiers résultats, à contribuer à une meilleure compréhension du rôle des mitochondries et de ses dysfonctionnements précoces dans certains symptômes psychiatriques et neuropsychologiques, voie de recherche actuellement prometteuse, et à l'origine de possibles nouvelles voies thérapeutiques.

5.3.2. Risques et contraintes

Aucun risque inhérent à la réalisation de cette étude n'a été identifié. Les enfants souffrant de troubles psychiatriques ou neuropsychologiques devaient être dépistés et un suivi leur était proposé en cas de nécessité.

6. Troubles neuropsychologiques et psychiatriques chez des enfants atteints de pathologie mitochondriale : une étude de cas

Nous présentons ici l'article présentant les résultats de 12 patients atteints de pathologies mitochondriales, d'âge scolaire jusqu'à 18 ans qui ont pu être inclus dans l'étude de février 2019 à février 2020. La méthodologie, les résultats et la discussion de l'étude sont présentés dans l'article.

Afin de favoriser une vue d'ensemble des outils utilisés, le tableau 4 reprend les échelles psychiatriques et les tests et questionnaires neuropsychologiques proposés dans le cadre de cette étude afin de vérifier nos hypothèses principales.

Echelles psychiatriques	
Echelle de dépression	CDI : Children Depression Inventory
Echelle de troubles anxieux	R-CMAS : Revised-Children's Manifest Anxiety Scale
Echelles d'évaluation Globale du Fonctionnement)	EGF : Evaluation Globale du Fonctionnement
Echelles d'appréciation psychiatrique	BPRS : Brief Psychiatric Rating Scale
Echelle d'hyperactivité/inattention	Echelle de Conners (parents et enseignants)
Echelle de qualité de vie	PedsQL™ 4.0 : Pediatric Quality of Life Inventory Version 4.0
Evaluations neuropsychologiques	
Batterie d'efficacité intellectuelle (calcul du Quotient intellectuel)	WISC-V (Wechsler Intelligence Scale for Children, Echelle d'intelligence de Wechsler pour les enfants, 5 ^e édition)
Évaluation des fonctions exécutives	BRIEF (Behavior Rating Inventory of Executive Function, Inventaire comportemental d'évaluation des fonctions exécutives, versions parents et enseignants)

Tableau 4 : Tests utilisés dans l'étude menée au CHU d'Angers

Article n°2:

Elise Riquin, Philippe Duverger, Cindy Cariou, Magalie Barth, Clément Prouteau, Patrick Van Bogaert, Dominique Bonneau and Arnaud Roy

En préparation

Neuropsychological and Psychiatric Features of children and adolescents with
Mitochondrial diseases: a descriptive case series

Running title: Psychiatric Features of Mitochondrial Diseases

Authors: RIQUIN Elise^{1,2,3}, LE NERZÉ Thomas¹, PASQUINI Natwin¹, BARTH
Magalie⁴, PROUTEAU Clément⁴, GIROT Jean Baptiste⁵, VAN BOGAERT Patrick⁶,
BONNEAU Dominique^{3,4}, DUVERGER Philippe^{1,2}, ROY Arnaud⁷

1. Department of Child and Adolescent Psychiatry, University Hospital of Angers
2. Laboratory of Psychology, LPPL EA4638, University of Angers, France
3. Mitovasc Unit, UMR CNRS 6015-INSERM 1083, Angers, France
4. Department of Biochemistry and Genetics, University Hospital of Angers,
France
5. Department of Radiology, University Hospital of Angers, France
6. Department of Pediatric Neurology, Angers University Hospital, Angers,
France
7. Reference Center for Learning Disabilities, Nantes University Hospital, France

Correspondence:

Corresponding author

1

Elise Riquin

E-mail address: elise.riquin@chu-angers.fr

ORCID ID: <https://orcid.org/0000-0002-5956-3014>

Keywords: Mitochondrial diseases; Children; Adolescent; Neuropsychological profile;
Psychiatric profile

Introduction

Mitochondrial diseases (MDs) are a group of clinically heterogeneous genetic disorders that emerge as a result of dysfunctional mitochondria (Gorman et al., 2016). The forms of MDs affecting children (<16 years old) have an estimated prevalence ranging from 5 to 15 cases per 100,000 individuals (Gorman et al., 2016). MDs can be caused either by mutations in the mitochondrial DNA (mtDNA) or in genes from the nuclear genome encoding for mitochondrial proteins (Chinnery, 1993). Many MDs often involve multiple organ systems and typically affect organs that require the greatest amount of energy (i.e. brain, heart, muscles, kidney) (Finsterer, 2004; McFarland et al., 2010; van Adel & Tarnopolsky, 2009). The main central nervous system (CNS) symptoms of MDs include epilepsy, hearing loss, visual impairment, intellectual disability, fluctuating encephalopathy, stroke-like episodes, ataxia, and spasticity.

Brain dysfunction in MDs can also result in neuropsychological or psychiatric disturbances including mentation, mood or behavioral disorders, but few articles deal

2

with this aspect of MDs (Bosbach et al., 2003; Saskia Koene et al., 2013). Cognitive impairment is a common feature in adults presenting with mitochondrial encephalopathy, such as MELAS (Mitochondrial Encephalopathy Lactic Acidosis, and Stroke-like episodes) (Yatsuga et al., 2012) and psychiatric symptoms are associated with MDs in up to 70% of the adult population (R. E. S. Anglin et al., 2012; Rosebush et al., 2017). Similarly, a recent article suggested that mitochondrial activity could regulate the availability of GABA neurons, an inhibitory neurotransmitter, thus leading to social deficits that can be mediated by the modulation of GABA levels (Kanellopoulos et al., 2020). The main psychiatric symptoms observed were depression, psychosis, cognitive deterioration, anxiety and bipolar disorders and frontal lobe syndromes. It is crucial to consider this aspect of MDs 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 affect quality of life. A systematic review showed that children and adolescents affected by MDs 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 MDs in pediatric practice (Riquin et al., 2020). In the pediatric population, psychiatric features seem to group together depression and behavioral disorders, psychomotor and mental developmental delays (Eom & Lee, 2017b), but the results of cognitive function evaluations are heterogeneous (Schreiber, 2012). The literature suggests a decline from the pre-diagnostic through the post-diagnostic periods (Eom & Lee, 2017a). Data are lacking on executive functions and it should be evaluated in children with MD, considering that abnormal presence of intra-cerebral metabolites, such as lactate, could disrupt the development and the

3

functioning of frontal-subcortical networks (Schreiber, 2012). Executive function disorders are also linked to anxiety and depression in children and adults (Fenesy & Lee, 2017; Gohier et al., 2009).

The aim of this study is, therefore, to better understand the mechanisms at the origin of clinical symptoms in mitochondrial pathologies in children and adolescents by focusing the analysis on the prevalence and the description of psychiatric (especially anxiety and depression) and neuropsychological disorders (especially intellectual efficiency and executive function). We aim to describe the presence of a psychiatric disorder, defined in accordance with the ICD-10 International Classification of Diseases, to evaluate the prevalence of neuropsychological disorders in this population and describe them, to identify the links between diagnosed psychiatric and neuropsychological disorders in a population of children with MD, and to assess the quality of life in this population of children with MD.

2. Methods

Study design:

We conducted a monocentric, cross-sectional descriptive, and analytical exploratory study including one evaluation with a psychiatrist, a neuropsychologist and a pediatrician. The protocol was approved by the French ethical Consulting Committee for the Protection of Subjects in Biomedical Research of Angers University Hospital. After full information was provided, all subjects (children and their parents) gave written consent for their participation in the study. All data obtained were anonymous.

4

Sample:

A sample of 12 children and adolescents was prospectively recruited between February 2019 and February 2020. They were informed about the study during a routine consultation with the referring pediatrician or by mail (sending the information letter and the consent form). The inclusion criteria were: being a child with a MD (defined by the presence of a mutation known to cause mitochondrial cytopathy or abnormality of the mitochondrial respiratory chain), being 6 to 17 years old, beneficiary of a social security scheme, both child and parents willing to participate in the study and, and signing the consent form. The exclusion criteria were: refusal of the child to participate in the study, refusal of parents to allow their child's participation, inability to complete questionnaires (e.g. non-communicative child), or child already included in intervention research modifying care. The research protocol was presented and those who accepted to participate and met the selection criteria were given the consent forms to be signed and were included by the referring pediatrician on the day of the evaluations. All the patients who complied with the criteria and were willing to participate in the study were included.

The participants and the parents completed an anamnestic form to provide socio-demographic data concerning the patient's age, sex, age of diagnosis, and the precise diagnosis of a mitochondrial pathology (mutation responsible for mitochondrial cytopathy or mitochondrial respiratory chain abnormality). These data were collected on a paper report by the pediatrician following inclusion. Data on the medical and psychiatric history and age of onset were also collected, as well as data on the child's clinical status at the time of consultation. All patients were diagnosed with mitochondrial respiratory chain complex defects by biochemical enzyme assay

5

of muscle tissue samples and satisfied the modified MD criteria proposed by Bernier et al. (Bernier et al., 2002). The severity of serum lactic acidosis was categorized as mild, moderate, or severe, based on the increase over normal reference values (≥ 2 -fold, ≥ 3 -fold, or ≥ 4 -fold increase). Normal reference range of lactate is 0.5–2.2 mmol/L.

The psychiatric evaluation was based on an interview including the completion of questionnaires with the child and his family. The diagnosis of possible psychiatric disorders was made in accordance with the ICD-10 reference classification (World Health Organization, 1994). The assessment scales were:

- GAF scales (Global Assessment of Functioning) (Endicott et al., 1976): this scale is designed to assess the general functioning of a subject along a continuum of three domains: psychological, social adaptation and activity. The scale is graded along a continuum in increments of 10. The gradation ranges from 1, the value representing the sickest individual, to 90, the value representing an individual who is virtually symptom-free and functioning satisfactorily in his or her social environment or family. This scale is suitable for all ages and has a “child” version (children 3 to 18 years old).

- Psychiatric Rating Scale (BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale): the BPRS was described in 1962 by Overall and Gorham (John E. Overall & Gorham, 1962) and has been available in French since 1967 (J. E. Overall et al., 1967). It is the most widely used instrument of this type in the international literature (Mouaffak et al., 2010). It is an 18-item scale covering every aspect of overt psychopathology. The

6

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, possible scores vary from 18 to 126 with lower scores indicating a less severe psychopathology.

- Depression scale (CDI: Child Depression Inventory): this self-assessment questionnaire measures the intensity of depression in children and adolescents 7 to 17 years old (Moor & Mack, 1970). It is not a diagnostic, however, and the CDI must therefore be supplemented by a clinical assessment and proxy-assessments. This inventory is derived from Beck's BDI-21 and was adapted for children initially by Kovacs and Beck (Kovacs & Beck, 1977). For each item, the child must choose from 3 statements the one that best describes his or her ideas and feelings during the last two weeks. Each item is rated from 0 (age-normal or absent behavior) to 2 (severe). The sum of the items gives a total between 0 and 54. Kovacs described a cut off at 13. The higher the score, the more pathological the condition. Half of the items are inverted to avoid perseveration effects.

- Anxiety Disorder Scale (R-CMAS: Revised-Children's Manifest Anxiety Scale): the R-CMAS 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 eight years old and older (C. R. Reynolds & Richmond, 1978). It generates a Total Anxiety T score as well as scaled scores on three anxiety subscales. The Total Anxiety T score (TA) is computed based on 28

7

items, which are divided into three anxiety subscales: “physiological anxiety” (PA; 10 items about somatic manifestations of anxiety such as sleep difficulties, nausea and fatigue), “worry/oversensitivity” (IH; 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 “social concerns/concentration” (PC; 7 items measuring distracting thoughts and fears that have a social or interpersonal nature). The remaining nine items on the RCMAS constitute the Lie subscale to assess the validity of the 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 a child’s anxiety. The scale has been validated on children aged 6–19 and the psychometric properties have been reported (Cecil R. Reynolds & Paget, 1981). 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 (C.R Reynolds et al., 1999).

- Conners’ scales (parents and teachers): the Conners’ Rating Scale is a reliable tool to assist the professional in the diagnosis of ADHD (Werry et al., 1975). This scale provides a complete rating of attention deficit with or without hyperactivity. This scale also assesses frequently associated disorders such as Oppositional Defiant Disorder and Conduct Disorders. We used the long version of Conners’ Parent Rating Scale (CPRS-R) and the short version of Conners’ Teacher Rating Scale (CTRS-R) (Conners, 1997). The CPRS-R is an 80-item self-administered questionnaire. Each item is rated from 0 (never) to 3 (often). The sum of the items

8

gives a total between 0 and 240. The higher the score is, the more severe the difficulties are. The CTRS is a 28-item self-administered questionnaire. Each item is rated from 0 (never) to 3 (often). The sum of the items gives a total between 0 and 84. The higher the score is, the more severe the difficulties are. This questionnaire was given to parents during the visit along with a cover letter to the teacher and a postage-paid return envelope.

- Quality of Life Scale (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 (Varni et al., 2001). 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).

The neuropsychological evaluations were carried out by a neuropsychologist, were adapted to children and had been widely validated in French. The neuropsychological tests were:

- Intellectual efficiency (IQ): WISC-V (Wechsler Intelligence Scale for Children, 5th edition): the WISC-V is composed of 15 subtests and provides three levels of information (Wechsler, 2014). The Total Scale is used to calculate the Full Scale Intellectual Quotient (FSIQ) representing general intellectual ability, while the 5 main indices reflect the child's level of performance for each of the major cognitive functions (Verbal Comprehension, Fluent Reasoning, Visuospatial Abilities, Working Memory, Processing Speed). The additional indices support the understanding of the child's performance and are also useful in specific clinical situations such as language difficulties or intellectual disability. The time required to complete the test is

9

approximately 1 to 1.5 hours. The test is used for children from 6 to 16 years and 11 months old. The FSIQ and all indices were taken into consideration (M = 100; SD = 15). The subtests were taken into consideration (M = 10; SD = 2).

- Executive function (EF): the BRIEF Behavior Rating Inventory of Executive Function, BRIEF-Parents, BRIEF-Teachers, was used (Gioia et al., 2000). Parents and teachers were asked to rate several aspects of child behavior related to executive functioning in everyday life. The BRIEF is comprised of 86 items, rated using a 3-point Likert scale, based on the frequency of the child's behavior: "never" (1 point), "sometimes" (2 points), or "often" (3 points). 72 of the 86 items are distributed across 8 clinically and theoretically driven subscales that measure different aspects of EF and yield 2 composite indices derived from factorial analyses (Baron, 2000): behavioral regulation index (BRI : inhibition, shift, and emotional control) and metacognitive index (MI: initiation, working memory, plan/organize, organization of materials, and monitor). The global executive composite (GEC) index provides an overall measure of executive functioning. The French normative sample led to the same 2 factors as in the original American standardization (Baron, 2000; Fournet et al., 2015). Individual subscales and raw index scores are converted into standardized T-scores (mean = 50, standard deviation=10) according to age and gender, with higher scores indicating worse functioning. T-scores of 65 or above are defined as being in the clinical range. Two additional scales guarantee the questionnaire's validity: (1) the inconsistency score indicates to what extent the answers to items assessing close aspects are contradictory compared with the normative sample and (2) the negativity score reflects the extent to which responses may reflect an excessive negative perception of the child's behavior, or severe executive

10

dysfunction. The BRIEF-Parents questionnaire was completed during the interview. The BRIEF Teacher Questionnaire was given to parents during the interview with a cover letter addressed to the teacher and a postage-paid return envelope.

- Statistical analysis

All statistical analyses were conducted by 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. Analytical statistics were then calculated using parametric tests: BRIEF and WISC V mean scores were compared to usual norm scores using Student's t-test, and non parametric tests : Spearman correlation coefficients, The significance threshold was set at 5%. The analysis of patients was conducted for the entire clinical group. We used Spearman correlation to figure if there was a link between depression, anxiety and executive functions, using CDI total score, RCMAS total score and and BRIEF's teachers and parents CEG, scales and indexes. Significance threshold was set at 5%. 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 in Varni et al. (Varni & Burwinkle, 2006) 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 the patient with pathological scores. A patient was considered to have a deficit when they presented a T-score ≥ 65 on the BRIEF scale or index, as specified in the BRIEF manual, a score >13 on the CDI scale was considered as a pathological score. Considering anxiety, a score >60 on

the RCMAS scale and a score >13 on the subscale was considered as a pathological score.

3. Results

a. Characteristics of the sample

Twelve children were included in our study made up of 10 boys and 2 girls. The mean age was 12.83 years \pm 2.25 [9;15]. The mean age at diagnosis was 8.76 years \pm 2.62 [4.64;14.31]. Four children (33.3%) presented with psychomotor regression. The characteristics of the sample are described in the table 1.

b. Psychiatric features

During the psychiatric interview, six children reported that they suffered from a phobia. Three children (25%) reported obsessive and compulsive symptoms. Two children (25%) reported that they suffered from or had suffered from hallucinations. Two children had behavioral disorders, such as an aggression issue with relatives (16,7%) and two (16,7%) had sleeping disorders. None of the children exhibited signs of autism or delusional symptoms. A majority of the cohort had a psychiatric or a psychological follow up (n=8, 72.7%). The main results on the psychiatric scales are described in Table 1.

A majority of patients (41,67%) reported a GAF scale scored between 61-70. The details of the BPRS scores are described in Table 2. 58.3% of the children had pathological scores on anxiety items. 50% of the children had pathological scores on suspiciousness items and psychomotor retardation items. 41.7 % of the children had

pathological scores on depressive mood items. No children had pathological scores on somatic concerns.

When specifically observing the depression, a total of 4 children (33.3%) were diagnosed with depressive symptoms on the CDI. Nevertheless, the cohort mean score was close to the cut off for depression on this scale (11.8 for a cut off at 13).

Concerning anxiety symptoms, 50% of the cohort reported anxiety issues during the psychiatric interview, and three children (25%) was suffering from anxiety according to the results of the RCMAS scale. The lie score was the higher RCMAS subscore in our cohort, with a mean score of 11.8 ± 3.5 . Three children had a score >13 in our cohort on that subscale, and these three children had non pathological score to RCMAS total scale.

The Conners' scores were low, with a mean score for the parents of 9.7 ± 6.5 [0;21] and a mean score for the teachers of 12.5 ± 10.1 [1;33]

The mean PedsQL score was 58.51 ± 15.52 [39;96]. The quality of life scores were higher when reporting psychosocial health compared to physical health (62.9% versus 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 other patients with chronic illnesses, the children in our cohort reported a lower overall QOL score and lower scores in physical and social subscales compared to the norms of children with chronic illnesses. The results are shown in detail in Table 3.

c. Neuropsychological features

13

The IQ tests (WISC-V) were administered to ten of the twelve children in our sample due to limited function. The group mean of the full-scale intelligence quotient (FSIQ) was 89.8 (22.4) [56;120]. The results of the WISC-V are described in Table 4. Only one child (8.3%) was within the clinical range (below borderline level) for FSIQ. For one child, the FSIQ could not be calculated because of a high heterogeneity in the WISC results (patient 7).

For the 12 BRIEF parent ratings, one of the inconsistency scales was “inconsistent”, 9 were “acceptable”, and 2 were “questionable.” Three protocols showed “elevated” negativity scores, one was “questionable” and the remaining were “acceptable”. For the 11 teacher ratings (one of the children did not attend school), none of the inconsistency scales were “inconsistent”, most were “acceptable”, and 2 were “questionable.” All of the teacher ratings showed “acceptable” negativity scores on the scale. However, the parent and teacher ratings, which had elevated negativity scores, were not excluded from further analyses as they could reflect elevated levels of executive dysfunction in clinical samples (Gioia et al., 2000).

Results of one-sample t tests on the basis of theoretical T-scores for BRIEF parent ratings indicated that children had significantly elevated scores in all clinical scales and composite BRIEF indices ($p < 0.05$), except for Organization of Materials and Emotional Control scales. The shift index was the most in deficit. In addition, the percentage of patients in the clinical range (T-score ≥ 65) was relatively high for all subscales, ranging from 16.7% to 58.3%. The BRIEF teacher ratings showed significantly elevated scores in Initiate and MI indices in our cohort compared to normative data ($p < 0.05$), but did not show any significantly higher scores in other

14

indices. The clinical range was thus lower at 18.18% versus 45.5%, but remains high in relation to the norms. The results of the BRIEF rating scales are described in Table 5.

d. Links between executive function and anxiety/depression

Results of Spearman Correlation found a positive correlation between CDI total score and BRIEF parents' CEG (Spearman's $\rho=0,742$, $p<0,01$) and between RCMS total score and BRIEF parents' CEG (Spearman's $\rho=0,656$, $p<0,05$). According to the parent's evaluation, this positive correlation was found between depressive level and behavioral regulation (Spearman's $\rho=0,787$, $p=0,002$) and metacognition (Spearman's $\rho=0,779$, $p=0,003$) indexes. Clinical scales correlated with depressive level were emotional control (Spearman's $\rho=0,733$, $p=0,007$), initiation (Spearman's $\rho=0,657$, $p=0,02$), inhibition (Spearman's $\rho=0,804$, $p=0,002$), working memory (Spearman's $\rho=0,589$, $p=0,04$) planification/organization (Spearman's $\rho=0,707$, $p=0,01$), and monitor (Spearman's $\rho=0,858$, $p<0,0001$). Anxiety level was also positively correlated with both metacognition (Spearman's $\rho=0,639$, $p=0,03$) and behavioral regulation indexes (Spearman's $\rho=0,714$, $p=0,009$). Positive correlation was found between anxiety level and emotional control (Spearman's $\rho=0,786$, $p=0,002$), inhibition (Spearman's $\rho=0,743$, $p=0,006$), and monitor (Spearman's $\rho=0,671$, $p=0,02$) clinical scales. No correlation was highlighted between CDI and RCAMS total scores and BRIEF teacher's CEG.

The 12 children and adolescents are described one by one in Table 6. The results confirmed a heterogeneity in our sample, as often observed in the literature (Riquin et al., 2020).

The patient 3, 8 and 10, in our cohort had a pathological level of anxiety according to the RCMAS scale. For two of these patients, both parent and teacher evaluation showed significantly elevated executive dysfunction. For one patient with high level of anxiety, only parent evaluation showed significantly elevated executive dysfunction. Considering especially the patient 3, we noticed that he had strong impairment in all domains. He had also one of the highest level of depressive symptoms. The QOL was the lowest in the sample, and the BPRS was the highest of the sample. Even though the score was under the pathological limit, he had the highest level of hyperactivity and inattention. His FSIQ score was 74, which is one of the lowest in the sample.

Four patients (33%) had a depression score above the cut off (patient 3, 8, 9 and 11). In these patients, we found high level of executive dysfunction in both parent and teacher evaluation (patient 3 and 11), for one patient (patient 8), the executive dysfunction was only reported by parents, and in patient 9, the executive function was just at the limit (score =64) for parent evaluation but normal for teachers.

Seven patients (58,3%) had neither anxiety symptoms nor depressive symptoms (patient 1, 2, 4, 5, 6, 7 and 12). In these patients, the results were heterogenous, but for four patients, no executive dysfunction was found in both parent and teacher evaluation. One patient had executive dysfunction according to both parents and teacher evaluation, and two patients had executive dysfunction according to parent evaluation.

4. Discussion

Little is known about the psychiatric profiles and neuropsychological function in children with MD (Riquin et al., 2020). Similar to adults with MD who may have some psychiatric troubles, our cohort shows that children and adolescents with MD may also have psychiatric disturbances, as depression and anxiety in particular. To our knowledge, this is the first preliminary clinical study to investigate certain neuropsychological aspects in this population, executive function as Schreiber et al. planned to investigate in their 2012 study but did not analyze the results for all the patients (Schreiber, 2012). In this study, considering the intelligence, when the FSIQ was low (from 56 to 79), the BRIEF score seemed to confirm a global executive composite (GEC) score that was high for both parents and teachers (patient 1, 2, 3, 6 and 11). When the FSIQ was high (more than 100), the results seemed to show a low global executive composite score (GEC) for both parents and teachers (patient 4, 9 and 12). For patient 8 only, we found an global executive complaint for parents, but not for teachers. The serum lactic acidosis level did not seem to be linked with certain impairments in our sample.

a. Psychiatric features

As described in the literature (Koenig, 2008; Riquin et al., 2020), our cohort had psychiatric disturbances. Koenig et al. described that, in the adult population, approximately 20% of patients demonstrate intellectual dysfunction or psychiatric disturbances (Koenig, 2008). In a literature review, Riquin et al. reported that depressive symptoms were found in 14.3 to 38.9% of children and adolescents with MD. In addition, behavioral disorders such as withdrawal, social problems, attention deficit, sleep disorders, and emotional response were found in 0.9 to 43% of this population (Riquin et al., 2020)

17

A majority of patients in our sample (41,67%) reported a GAF scale score between 61-70, which corresponds to “some mild symptoms (e.g., depressed mood and mild insomnia) or some difficulty in social, occupational, or school functioning (e.g., occasional truancy, or theft within the household), but generally functioning pretty well, with some meaningful interpersonal relationships”. This result shows a real impairment in the global functioning of the children and adolescents with an MD, which substantiates the findings in the Eom et al. study (Eom & Lee, 2017b).

The mean PedsQL score was quite low in our cohort. The QOL scores mainly showed an impairment in physical health in comparison to psychosocial health (62.9% versus 50.3%). The children in our sample reported a lower overall QOL score and scored lower in physical and social subscales compared to the norms of children with chronic illnesses. These results show a major impairment in the QOL of children and adolescents with MD. The follow up must take this reality into consideration (van de Loo et al., 2020).

Concerning anxiety symptoms, and according to the BPRS scores, a large proportion of the sample (58.5%) had pathological scores for anxiety items, and 50% of the cohort reported anxiety issues during the psychiatric interview. According to the RCMAS score, three children were suffering from anxiety (25%), and the lie score was the highest RCMAS score in our cohort. These differences observed when evaluating anxiety could be explained by this high score on the lie scale. In our clinical practice, we noticed that the children in our cohort had a strong desire for the children to minimize their symptoms in order to reassure their family or the doctors. Furthermore, the RCMAS scale was often fill out with the mother of the child in the room. In mitochondrial disease, the mother is often the parent who transmit the

disease and, for a large majority of the cohort, they talked about the guilt to feel responsible for their children's disease. A large majority of children in our cohort were aware of this fact and could have minimize their symptoms to reassure their mother or their parent. Even the mean subscale scores were not above the pathological limit, they were quite high, with a score higher than 10 for each subscale.

Concerning depressive mood, our study confirmed the results found in the literature, with a high proportion of children suffering from depressive issues (S. Koene et al., 2009; Morava et al., 2010; Riquin et al., 2020). Accordingly, 41.7 % of the children had pathological scores for depressive mood items on the BPRS. When specifically observing the depression with the CDI, a total of 4 children (33.3%) were diagnosed with depressive symptoms. Nevertheless, the cohort mean score was close to the cut off for depression on this scale (11.8 with cut off at 13)

A majority of the cohort had a psychiatric or a psychological follow up (n=8, 72.7%), which is consistent with the high level of global impairment, but also the high proportion of children with anxiety or a depressive disorder. This result also shows that physicians and parents were aware of psychological difficulties that their children were experiencing and sensitive to taking care of these disorders.

According to the BPRS, half of the children had pathological scores on suspiciousness items and psychomotor retardation items and none of the children had pathological scores for somatic concerns. These results were unexpected, with regard to somatic concerns. Linked with the psychiatric interview and the RCMAS results, it seems that these patients were sensitive about not talking about their disease and sometimes play down their symptoms and concerns about it.

The Conners' scores were particularly low and none of the children had signs of inattention or hyperactivity. Our cohort does not seem to suffer from attention deficit, as described in the literature (Riquin et al., 2020). This difference could be explained by a difference in the methodology related to the evaluation of hyperactivity or inattention in the different studies. To our knowledge, no study to date has examined these symptoms with Conner's questionnaire.

b. Neuropsychological features

The WISC-V were administered to ten children in our cohort. Two children could not be investigated due to limited function. A significant decline was observed in all composite IQ scores and all WISC-V subtests with regard to the norms, but IQ scores remained in the average to low average categories. Thus, we observed a real but relative decline and cognitive skills ultimately appeared to be relatively preserved in our sample. Intellectual disability was only found for 1 of our patients (IQ<70), which is approximately similar to the general population.

This study was conducted with a small sample of children and adolescents with MD and confirms high a global executive composite scores (GEC) for both parents and teachers. This complaint is found in the metacognitive domain in both contexts (home and school) but the difficulties appears a little more severe at home (4 significant clinical scales out of 5 compared to only 1 at school). The behavioral regulation difficulties seem to be more severe at home (2 significant scales out of 3 against none for the teachers, but increased frequencies were found in both cases). In parents' reports, FE were affected with, in order of frequency: flexibility, initiation and working memory, but also control and inhibition, and, to a lesser extent,

planning/organization. For teachers, we observed similar but less severe trends concerning flexibility, working memory, and planning/organization.

The BRIEF teacher reports showed significantly elevated scores in Initiate and MI subscales in patients compared with normative data ($p < 0,05$). Teachers also tended to report less severe deficits than parents. Parents and teachers seem to mention some difficulties in executive functions in the daily life of their children with MD. This fact tends to confirm the hypothesis of an executive dysfunction in children with MD.

c. Links between executive function and anxiety and depression symptoms

Analyzing the correlation between executive dysfunction and anxiety and depression in our cohort, we found a positive correlation between scores of depression and executive function evaluated by parents (Spearman's rho: 0,742, $p < 0.01$ bilateral) and also between anxiety score and executive function evaluated by parents (Spearman's rho: 0,656, $p < 0.05$ bilateral). The more the patient were depressed or anxious in our cohort, the more the parents reported executive dysfunction. The strongest correlation between depression level and executive dysfunction was found on behavioral regulation index and on monitor and inhibition scales. The strongest correlation between anxiety level and executive dysfunction was found on inhibition and monitor. It is consistent with recent literature that highlighted executive functions deficits in depression and anxiety during childhood and adolescence (Han et al., 2016; Wagner et al., 2015) and findings about correlation between inhibition and depressive symptoms (Willcutt et al., 2008). It would be interesting to further identify the link between psychiatric symptoms and executive functions in this population in order to prevent and/ or adapt specialized

21

care for those children and adolescents. The same links were not found with teachers report, suggesting that parents might recognize functional limitations that teachers do not. A study have highlighted a potential correlation between academic skills, and attention to psychiatric and cognitive concerns in adolescents with mitochondrial disease (Schreiber, 2012); thus, this could lead to more awareness and specific adjustments in school.

When examining the patient in the cohort one by one, and specially examining the link between depression and executive function, executive dysfunction in parent evaluation was found for three of the four patients, and just under the limit for one patient (BRIEF $p = 64$). Executive dysfunction in teacher evaluation was found only for two depressed patients. Seven patients were neither depressed, neither anxious. In these patients, the results were heterogenous, but for one patient had executive dysfunction according to both parents and teacher evaluation, and two patients had executive dysfunction according to parent evaluation. These results moderate the correlation results in our cohort, arguing that executive dysfunction is not always linked with anxiety and/or depression and that every children with a mitochondrial disease should be tested for executive function, even if they had no symptoms of anxiety or depression.

Limitations: our sample was small, but as MD are a very rare disease, and linked with the state of the literature about psychiatric and neuropsychological profiles of this population, our results are of interest in the field. Also, it is questionable that executive functions were evaluated with questionnaires and an evaluation based on performance tests is recommended for further studies (Toplak et al., 2013). Nevertheless, executive functions were explored for the first time in this population,

22

which could improve, with these preliminary results, the follow up of these children and their quality of life.

5. Conclusion

Our study confirms the results found in the literature about the existence of psychiatric disturbances in children and adolescents with MD, particularly anxiety, depression, and low QOL. In addition, the hypothesis of an impairment of executive control functions in children with mitochondrial pathology is confirmed. We could also hypothesize that some dysfunction identified in certain areas of the brain could be explained by the presence of intracerebral metabolites (lactates, etc.) that are likely to disrupt the development of the frontal-subcortical networks in these children. The presence of these metabolites could also induce some psychiatric symptoms, especially in areas such as the caudate nucleus, the cingulate cortex, and the hippocampus, which relate to depression and anxiety as demonstrated already by Anglin et al. in the adult population (R. E. Anglin et al., 2013). Additional research should be carried out to explore this hypothesis in a larger pediatric population. Considering the clinical implication of this research, our findings suggest that children with MD would definitely benefit from a double look psychiatric and neuropsychologic.

Acknowledgments: the authors thank the University of Angers and the EnJeu[x] program for their financial support. The authors sincerely thank Clotilde Létang, Audrey Gaultier, Rose Eberhardt, Amanda Guerra and the pediatric day hospital team at Angers University for their invaluable help.

References

- Anglin, R. E., Rosebush, P. I., Noseworthy, M. D., Tarnopolsky, M., Weber, A. M., Soreni, N., & Mazurek, M. F. (2013). Metabolite measurements in the caudate nucleus, anterior cingulate cortex and hippocampus among patients with mitochondrial disorders : A case-control study using proton magnetic resonance spectroscopy. *CMAJ Open*, *1*(1), E48-55. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20120020>
- Anglin, R. E. S., Mazurek, M. F., Tarnopolsky, M. A., & Rosebush, P. I. (2012). The mitochondrial genome and psychiatric illness. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, *159B*(7), 749-759. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32086>
- Baron, I. S. (2000). Behavior rating inventory of executive function. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, *6*(3), 235-238. <https://doi.org/10.1076/chin.6.3.235.3152>
- Bernier, F. P., Boneh, A., Dennett, X., Chow, C. W., Cleary, M. A., & Thorburn, D. R. (2002). Diagnostic criteria for respiratory chain disorders in adults and children. *Neurology*, *59*(9), 1406-1411. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000033795.17156.00>
- Bosbach, S., Kornblum, C., Schröder, R., & Wagner, M. (2003). Executive and visuospatial deficits in patients with chronic progressive external ophthalmoplegia and Kearns-Sayre syndrome. *Brain: A Journal of Neurology*, *126*(Pt 5), 1231-1240. <https://doi.org/10.1093/brain/awg101>
- Chinnery, P. F. (1993). Mitochondrial Disorders Overview. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya (Éds.), *GeneReviews*®. University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>
- Chung, J. E., Song, G., Kim, K., Yee, J., Kim, J. H., Lee, K. E., & Gwak, H. S. (2019). Association between anxiety and aggression in adolescents : A cross-sectional study. *BMC Pediatrics*, *19*(1), 115. <https://doi.org/10.1186/s12887-019-1479-6>
- Conners, C. K. (1997). *Conners' Rating Scales-Revised : Technical manual*. North Tonawanda, NY: Multi-Health Systems.
- Endicott, J., Spitzer, R. L., Fleiss, J. L., & Cohen, J. (1976). The global assessment scale. A procedure for measuring overall severity of psychiatric disturbance. *Archives of General Psychiatry*, *33*(6), 766-771.
- Eom, S., & Lee, Y.-M. (2017a). Long-term Developmental Trends of Pediatric Mitochondrial Diseases : The Five Stages of Developmental Decline. *Frontiers in Neurology*, *8*, 208. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00208>

- Eom, S., & Lee, Y.-M. (2017b). Preliminary Study of Neurodevelopmental Outcomes and Parenting Stress in Pediatric Mitochondrial Disease. *Pediatric Neurology*, *71*, 43-49.e1. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.019>
- Fenesy, M. C., & Lee, S. S. (2017). Association of ADHD and Executive Functioning With Childhood Depression. *Journal of Attention Disorders*, 1087054717723983. <https://doi.org/10.1177/1087054717723983>
- Finsterer, J. (2004). Mitochondriopathies. *European Journal of Neurology*, *11*(3), 163-186. <https://doi.org/10.1046/j.1351-5101.2003.00728.x>
- Fournet, N., Roulin, J.-L., Monnier, C., Atzeni, T., Cosnefroy, O., Le Gall, D., & Roy, A. (2015). Multigroup confirmatory factor analysis and structural invariance with age of the Behavior Rating Inventory of Executive Function (BRIEF)—French version. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, *21*(3), 379-398. <https://doi.org/10.1080/09297049.2014.906569>
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. (2000). TEST REVIEW Behavior Rating Inventory of Executive Function. *Child Neuropsychology*, *6*(3), 235-238. <https://doi.org/10.1076/chin.6.3.235.3152>
- Gohier, B., Ferracci, L., Surguladze, S. A., Lawrence, E., El Hage, W., Kefi, M. Z., Allain, P., Garre, J.-B., & Le Gall, D. (2009). Cognitive inhibition and working memory in unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, *116*(1-2), 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.028>
- Gorman, G. S., Chinnery, P. F., DiMauro, S., Hirano, M., Koga, Y., McFarland, R., Suomalainen, A., Thorburn, D. R., Zeviani, M., & Turnbull, D. M. (2016). Mitochondrial diseases. *Nature Reviews. Disease Primers*, *2*, 16080. <https://doi.org/10.1038/nrdp.2016.80>
- Han, G., Helm, J., Iucha, C., Zahn-Waxler, C., Hastings, P. D., & Klimes-Dougan, B. (2016). Are Executive Functioning Deficits Concurrently and Predictively Associated with Depressive and Anxiety Symptoms in Adolescents? *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, *45*(1), 44-58. <https://doi.org/10.1080/15374416.2015.1041592>
- Kanellopoulos, A. K., Mariano, V., Spinazzi, M., Woo, Y. J., McLean, C., Pech, U., Li, K. W., Armstrong, J. D., Giangrande, A., Callaerts, P., Smit, A. B., Abrahams, B. S., Fiala, A., Achsel, T., & Bagni, C. (2020). Aralar Sequesters GABA into Hyperactive Mitochondria, Causing Social Behavior Deficits. *Cell*, *180*(6), 1178-1197.e20. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2020.02.044>
- Koene, S., Kozicz, T. L., Rodenburg, R. J. T., Verhaak, C. M., de Vries, M. C., Wortmann, S., van de Heuvel, L., Smeitink, J. a. M., & Morava, E. (2009). Major depression in adolescent

children consecutively diagnosed with mitochondrial disorder. *Journal of Affective Disorders*, 114(1-3), 327-332. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.023>

Koene, Saskia, Jansen, M., Verhaak, C. M., De Vruhe, R. L. A., De Groot, I. J. M., & Smeitink, J. A. M. (2013). Towards the harmonization of outcome measures in children with mitochondrial disorders. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 55(8), 698-706. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12119>

Koenig, M. K. (2008). Presentation and Diagnosis of Mitochondrial Disorders in Children. *Pediatric neurology*, 38(5), 305-313. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2007.12.001>

Kovacs, M., & Beck, A. T. (1977). An empirical-clinical approach toward a definition of childhood depression. In *Depression in children : Diagnosis, treatment, and concept models*. (Raven).

McFarland, R., Taylor, R. W., & Turnbull, D. M. (2010). A neurological perspective on mitochondrial disease. *The Lancet. Neurology*, 9(8), 829-840. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(10\)70116-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(10)70116-2)

Moor, L., & Mack, C. (1970). Versions françaises d'échelles d'évaluation de la dépression. I. Échelles de Birlerson et de Poznanski (CDRS-R). / French versions of the Evaluation of Depression Scale : I. Scales of Birlerson and of Poznanski (CDRS-R). *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 623-626.

Morava, E., Gardeitchik, T., Kozicz, T., de Boer, L., Koene, S., de Vries, M. C., McFarland, R., Roobol, T., Rodenburg, R. J. T., & Verhaak, C. M. (2010). Depressive behaviour in children diagnosed with a mitochondrial disorder. *Mitochondrion*, 10(5), 528-533. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2010.05.011>

Mouaffak, F., Morvan, Y., Bannour, S., Chayet, M., Bourdel, M.-C., Thepaut, G., Kazes, M., Guelfi, J.-D., Millet, B., Olié, J.-P., & Krebs, M.-O. (2010). 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*, 36(4), 294-301. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2009.04.003>

Overall, J. E., Hollister, L. E., & Pichot, P. (1967). Major psychiatric disorders. A four-dimensional model. *Archives of General Psychiatry*, 16(2), 146-151.

Overall, John E., & Gorham, D. R. (1962). The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 10(3), 799-812. <https://doi.org/10.2466/pr0.1962.10.3.799>

Reynolds, C. R., & Richmond, B. O. (1978). What I think and feel : A revised measure of children's manifest anxiety. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 6(2), 271-280.

Reynolds, Cecil R., & Paget, K. D. (1981). Factor analysis of the Revised Children's Manifest

26

- Anxiety Scale for Blacks, Whites, males, and females with a national normative sample. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 49(3), 352-359. <https://doi.org/10.1037/0022-006X.49.3.352>
- Reynolds, C.R, Richmond, B. O., & Castro, D. (1999). *Échelle Révisée d'Anxiété Manifeste pour Enfants (R-CMAS)* (Les Éditions du Centre de Psychologie Appliquée).
- Riquin, E., Duverger, P., Cariou, C., Barth, M., Prouteau, C., Van Bogaert, P., Bonneau, D., & Roy, A. (2020). Neuropsychological and Psychiatric Features of Children and Adolescents Affected With Mitochondrial Diseases : A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsyt.2020.00747>
- Rosebush, P. I., Anglin, R. E., Rasmussen, S., & Mazurek, M. F. (2017). Mental illness in patients with inherited mitochondrial disorders. *Schizophrenia Research*, 187, 33-37. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.010>
- Schreiber, H. (2012). Pilot study on executive function and adaptive skills in adolescents and young adults with mitochondrial disease. *Journal of Child Neurology*, 27(12), 1506-1516. <https://doi.org/10.1177/0883073812442589>
- Toplak, M. E., West, R. F., & Stanovich, K. E. (2013). Practitioner review : Do performance-based measures and ratings of executive function assess the same construct? *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 54(2), 131-143. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12001>
- van Adel, B. A., & Tarnopolsky, M. A. (2009). Metabolic myopathies : Update 2009. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 10(3), 97-121. <https://doi.org/10.1097/CND.0b013e3181903126>
- van de Loo, K. F. E., Custers, J. A. E., Koene, S., Klein, I.-L., Janssen, M. C. H., Smeitink, J. A. M., & Verhaak, C. M. (2020). Psychological functioning in children suspected for mitochondrial disease : The need for care. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1342-8>
- Varni, J. W., & Burwinkle, T. M. (2006). The PedsQL as a patient-reported outcome in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder : A population-based study. *Health and Quality of Life Outcomes*, 4, 26. <https://doi.org/10.1186/1477-7525-4-26>
- Varni, J. W., Seid, M., & Kurtin, P. S. (2001). PedsQL 4.0 : Reliability and validity of the Pediatric Quality of Life Inventory version 4.0 generic core scales in healthy and patient populations. *Medical Care*, 39(8), 800-812.
- Wagner, S., Müller, C., Helmreich, I., Huss, M., & Tadić, A. (2015). A meta-analysis of cognitive functions in children and adolescents with major depressive disorder. *European*

Child & Adolescent Psychiatry, 24(1), 5-19. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0559-2>

Wechsler, D. (2014). *Wechsler D. WISC-V technical and interpretive manual*. Bloomington, MN: NCS Pearson.

Werry, J. S., Sprague, R. L., & Cohen, M. N. (1975). Conners' Teacher Rating Scale for use in drug studies with children—An empirical study. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 3(3), 217-229. <https://doi.org/10.1007/BF00916752>

Willcutt, E. G., Sonuga-Barke, E. J. S., Nigg, J. T., & Sergeant, J. A. (2008). Recent Developments in Neuropsychological Models of Childhood Psychiatric Disorders. *Biological Child Psychiatry*, 24, 195-226. <https://doi.org/10.1159/000118526>

World Health Organization. (1994). *CIM-10/ICD-10 : Classification internationale des maladies. Dixième révision. Chapitre V(F), Troubles mentaux et troubles du comportement : descriptions cliniques et directives pour le diagnostic*. Genève : Organisation mondiale de la Santé. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43316>

Yatsuga, S., Povalko, N., Nishioka, J., Katayama, K., Kakimoto, N., Matsuishi, T., Kakuma, T., Koga, Y., & Taro Matsuoka for MELAS Study Group in Japan. (2012). MELAS : A nationwide prospective cohort study of 96 patients in Japan. *Biochimica Et Biophysica Acta*, 1820(5), 619-624. <https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2011.03.015>

Characteristics	
Age (years), mean \pm SD [min;max]	12, 8 \pm 2.3 [9;15]
Male Sex, number (%)	10 (83.3)
Age at diagnosis (years), mean \pm SD [min;max]	8.8 \pm 2.6 [4.6;14.3]
<u>Level of education</u>	
Elementary school, n (%)	4 (33.3)
Secondary school, n (%)	6 (50)
Adapted school, n (%)	4 (66.7)
High school, n (%)	1 (8.3)
No school, n (%)	1 (8.3)
Height (cm), mean \pm SD [min;max]	151.6 \pm 12.3 [127;168]
Standard deviation from the norm, mean \pm SD [min;max]	-0.8 \pm 1.2 [-3;1.0]
Body Mass Index (kg/m ²), mean \pm SD [min;max]	16.7 \pm 2.2 [14;21]
Standard deviation from the norm, mean \pm SD [min;max]	-1.0 \pm 1.5 [-3;1.5]
Head circumference (cm), mean \pm SD [min;max]	54.6 \pm 2.4 [51;58]
Standard deviation from the norm, mean \pm SD [min;max]	-0.1 \pm 1.4 [-3;1]
<u>Lactic acidosis severity</u>	
- Normal, number (%)	6 (50)
- Mild, number (%)	4 (33.3)
- Moderate, number (%)	2 (16.7)
- Severe, number (%)	0 (0)
<u>Neurological symptoms</u>	
- Ophthalmoplegia, number (%)	12 (100)
- Distal myopathy, number (%)	12 (100)
- Exercise Intolerance, number (%)	9 (75)
- Migraines, number (%)	4 (33.3)
- Psychomotor regression, number (%)	4 (33.3)
- Ataxia, number (%)	3 (25)
- Abnormal movements, number (%)	3 (25)
Dystonia, number (%)	2 (16.7)
Tremors, number (%)	1 (8.3)
Spasticity, number (%)	2 (16.7)

- Deafness, number (%)	2 (16.7)
- Pseudostrokes, number (%)	2 (16.7)
- Epilepsy, number (%)	1 (8.3)
Pharmacoresistant, number (%)	1 (8.3)
Continuous partial, number (%)	1 (8.3)
- Cardiomyopathies, number (%)	1 (8.3)
- Optical atrophy, number (%)	1 (8.3)
- Ptosis, number (%)	1 (8.3)
- Swallowing disorders, number (%)	1 (8.3)
- Hypotonia, number (%)	1 (8.3)
- Proximal myopathy, number (%)	0 (0)
- Bulbar injury, number (%)	0 (0)
- Facial myopathy, number (%)	0 (0)
- Myoclonies, number (%)	0 (0)
- Peripheral neuropathy, number (%)	0 (0)
- Diabetes, number (%)	
- Retinitis pigmentosa, number (%)	
- Maculopathy, number (%)	
<u>Neurodevelopmental history</u>	
Acquired walk, number (%)	10 (83.3)
Acquired walk (years), mean \pm SD [min;max]	1.5 \pm 0.4 [1.1;2.3]
Seating Capacity acquired(years), mean \pm SD [min;max]	0.7 \pm 0.1 [0.5;0.8]
Language acquired(years), mean \pm SD [min;max]	1 \pm 0 [1;1]
Grade repetition, number (%)	8 (66.7)
<u>Psychiatric scales</u>	
EGF score	
11-20, n (%)	1 (8.3)
41-50, n (%)	2 (16.7)
51-60, n (%)	2 (16.7)
61-70, n (%)	5 (41.7)
71-80, n (%)	1 (8.3)

81-90, n (%)	1 (8.3)
BPRS score, mean ± SD [min;max]	44.6 ± 11.4 [29 ; 63]
CDI score, mean ± SD [min;max]	11.8 ± 7.0 [3;24]
RCMAS total score, mean ± SD [min;max]	54.7 ± 10.7 [33;78]
- Physiological Anxiety (PA), mean ± SD [min;max]	11.6 ± 3.6 [5;17]
- Worry/Hypersensitivity (IH), mean ± SD [min;max]	10.5 ± 3.2 [6;18]
- Social Concerns/Concentration (PC), mean ± SD [min;max]	11.7 ± 2.4 [8;17]
- Lie, mean ± SD [min;max]	11.8 ± 3.5 [6;18]
Conners' score	
<i>Parental score</i>	
CPRS-R score total, mean ± SD [min;max]	9.7 ± 6.5 [0;21]
Index ADHD, mean ± SD [min;max]	17.0 ± 9.1 [0;29]
	7.5 ± 4.9 [0;15]
Index Agitation/ Impulsivity, mean ± SD [min;max]	± 2.1 [0;6]
Index Emotional lability, mean ± SD [min;max]	
<i>Teacher's score</i>	
CTRS-R total score ,mean ± SD [min;max]	12.5 ± 10.1 [1;33]
Opposition, mean ± SD [min;max]	0.6 ± 1.2 [0;4]
Inattention, mean ± SD [min;max]	5.8 ± 4.3 [0;11]
Hyperactivity, mean ± SD [min;max]	
	0.6 ± 1.0 [0;3]
ADHD, mean ± SD [min;max]	
	5.5 ± 5.4 [0;16]
PedsQL score, mean ± SD [min;max]	58.5 ± 15.5 [39 ; 96]
- Physical Health Summary score, mean ± SD [min;max]	50.3±22.6 [15.6;100]
- Psychosocial Health Summary score, mean ± SD [min;max]	62.9±15.1 [36.7;93.3]

Legend: SD: Standard Deviation; %: percentage; min: minimum; max: maximum; BPRS: Brief Psychiatric Rating Scale; CDI: Child Depression Inventory; CPRS-R: Conners' Parent Rating Scale; CTRS-R: Conners' Teacher Rating Scale; GAF Global Assessment of Functioning; min: minimum; max: maximum; n: number; PedsQL: Pediatric Quality of Life Inventory; %: percentage; R-CMAS: Revised-Children's Manifest Anxiety Scale; SD: Standard Deviation

Table 1: Characteristics of the population (n=12)

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

‰: percentage; sd: Standard deviation; min: minimum; max: maximum

Table 2: Cohort characteristics of the Brief Psychiatric Rating Scale

PedsQL Scales	n	mean	sd	Norms healthy population #	Student's t (df=11)	p	Norms chronic ill population #	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

#Norms Varni et al., 2006 (the PedsQL as a population health measure) *the correlation is significant to the level 0.05 (bilateral)

Legend: n: number; sd: standard deviation; df: degree of freedom

Table 3: Results of the self-reported child's quality of life with PedsQL, compared to normal and chronically ill population norms

WISC-V Subscales	mean	sd	t-value	p	Clinical range (%)
FSIQ	89.8	22.4	t(8)=5.3	0.001*	1 (10)
PSI	85.0	19.3	t(9)=5.7	≤0.001*	1 (0)
WMI	96.9	21.7	t(9)=6.8	≤0.001*	2 (20)
FRI	93.7	17.5	t(9)=7.9	≤0.001*	1 (10)
VSI	91.9	10.6	t(9)=12.6	≤0.001*	0 (0)
VCI	91.3	18.8	t(9)=6.9	≤0.001*	0 (0)
Block Design	8.4	2.2	t(9)=-60.6	≤0.001*	0 (0)
Similarities	8.7	3.2	t(9)=-41.3	≤0.001*	1 (10)
Matrix Reasoning	9.4	4.5	t(9)=-28.8	≤0.001*	0 (0)
Digit Span	8.7	4.6	t(9)=-28.3	≤0.001*	1 (10)
Coding	7.8	4.4	t(9)=-30.4	≤0.001*	4 (0)
Vocabulary	9.1	4.7	t(9)=-28.0	≤0.001*	3 (30)
Figure Weights	8.8	3.3	t(9)=-39.2	≤0.001*	1 (10)
Visual Puzzles	8.7	2.1	t(9)=-61.9	≤0.001*	0 (0)
Picture Span	10.2	3.3	t(9)=-37.8	≤0.001*	0 (0)
Symbol Search	7.0	3.0	t(9)=-45.6	≤0.001*	1 (10)

Table 4: Cognitive profile of children and adolescents who completed the WISC-V (n=10), compared to norms

Legend: FSIQ: Full Scale Intellectual Quotient; VSI: Visual Spatial Index; VCI: Verbal Comprehension Index; FRI: Fluid Reasoning Index; WMI: Working Memory Index; PSI: Processing Speed Index; sd: standard deviation. Clinical range (%): number (proportion) of patients in the clinically significant range (T-score ≥ 70 for composite index, and T-score ≥ 4 for subtests). *the correlation is significant to the level 0.05 (bilateral)

Scales	BRIEF parents (n=12)					BRIEF teachers (n=11)				
	m	sd	t-value (df=11)	p	Clinical range (%)	m	sd	t-value (df=10)	p	Clinical range (%)
Inhib	62.92	14.69	3.05	0.01*	5 (41.7)	55.09	15.35	1.10	0.30	3 (27.3)
Shift	73.42	19.64	4.13	0.002**	6 (50)	64.55	22.07	2.19	0.05*	5 (45.5)
Emot C	57.25	18.75	1.34	0.21	4 (33.3)	57.73	17.10	1.50	0.17	2 (18.2)
BRI	65.83	17.61	3.11	0.01*	6 (50)	61.00	21.28	1.71	0.12	4 (36.4)
Initiate	62.92	13.48	3.32	0.007*	6 (50)	66.64	16.39	3.37	0.007*	5 (45.5)
WM	65.50	14.06	3.82	0.003**	6 (50)	66.91	25.90	2.17	0.56	5 (45.5)
Plan/O.	61.50	10.19	3.91	0.002**	3 (25)	62.18	19.39	2.08	0.06	5 (45.5)
Org. Ma.	53.58	12.36	1.00	0.34	2 (16.7)	63.73	28.83	1.58	0.15	3 (27.3)
Monitor	61.33	11.84	3.32	0.007*	5 (41.7)	56.91	13.93	1.65	0.13	4 (36.4)
MI	63.17	11.64	3.92	0.002**	5 (41.7)	64.09	20.02	2.34	0.04*	4 (36.4)
CEG	65.00	13.03	3.99	0.002**	7 (58.3)	63.82	20.66	2.22	0.05*	4 (36.4)

Legend: BRIEF: Behavioral Rating Inventory of Executive Function; M: mean; SD: standard deviation; df: degree of freedom; Clinical range (%): number (proportion) of patients in the clinically significant range (T-score ≥ 65); Emo. C.: emotional control; BRI: Behavioral Regulation Index; WM: working memory; Plan/O.: plan/organize; Org. Ma.: organization of materials; MI: Metacognition Index; GEC: global executive composite; (level of significance set at $p = .05$). *the correlation is significant to the level 0,05 (bilateral) *the correlation is significant to the level 0.005 (bilateral)

Table 5: BRIEF parent and teacher results in the whole clinical group compared with normative data.

Patient	Age (years)	Sex	Diagnosis	Serum lactic acidosis	BPRS	GAF	Peds QL	CDI	RCMAS	CPRS	CTRS	WISC, FIQ	BRIEF p, GEF	BRIEF t, GEC
1	10	M	8306 (42% in urine)	Normal	62	61-70	75	10	49	14	11	79	64	48
2	13	F	NDUF83 (2 mutations)	Mild	44	61-70	62	10	48	13	14	74	65	95
3	15	M	M14849 T>C	Normal	63	51-60	39	22	78*	21	33	74	79	91
4	13	M	Complex 3 abnormality	Mild	29	71-80	63	6	54	4	10	105	51	59
5	11	M	1351 3G>A	Normal	41	11-20	52	5	49	2	16	NA	55	58
6	15	M	3243 A>G (MELAS)	Moderate	45	41-50	41	7	54	6	NA	56	65	NA
7	10	F	M135 13G>A (92% in urine)	Mild	47	41-50	64	8	52	5	13	NA	66	51
8	9	M	1599 2A>T	Moderate	58	61-70	46	14	62*	15	3	113	75	47
9	14	M	1599 2A>T	Mild	33	61-70	52	21	60	9	1	120	62	40

10	15	M	3243 A>G (93% in urine)	Normal	37	61- 70	54	12	61*	10	8	NA	81	67
11	14	M	3243 A>G	Normal	44	51- 60	58	24	56	17	27	77	80	96
12	15	M	1177 8G> A (95%)	Normal	32	81- 90	96	3	33	0	1	110	37	50

Legend: M: Male; F: Female; 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, 5th edition); BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function; NA: Not Applicable (due to a too large heterogeneity in the WISC results)

Table 6: Characteristics of each child or adolescent included in the study (n=12)

Discussion générale

Les premiers résultats suite à cette étude de cas tendent globalement à confirmer les données préliminaires issues de la littérature. Ainsi, des troubles de l'humeur et des manifestations anxieuses peuvent être associés aux pathologies mitochondriales chez l'enfant. Des troubles des FE sont, pour la première fois à notre connaissance, mis en évidence dans ce type de pathologies. Des liens significatifs entre troubles des FE et dépression ont été également retrouvés.

7. Profil psychiatrique

7.1. Anxiété et dépression

Concernant les symptômes d'anxiété, et selon les scores BPRS, une grande proportion de l'échantillon (58,5%) avait des scores pathologiques pour les items d'anxiété, et 50% de la cohorte avaient signalé des problèmes d'anxiété lors de l'entretien psychiatrique. Selon le score RCMAS cependant, seuls trois enfants souffraient d'anxiété (25%). Ces résultats discordants interrogent. D'abord, il est possible que l'échelle RCMAS ne soit pas l'échelle adaptée dans cette population. Ensuite, les enfants n'étaient peut-être pas « authentiquement » anxieux et nos observations cliniques étaient erronées. Il convient cependant aussi d'interroger la validité des réponses des enfants à cette échelle.

En effet, l'échelle RCMAS contient une échelle dite de « mensonge » permettant d'évaluer la validité des réponses. Ce score, bien que non pathologique, était le plus élevé de notre cohorte, avec un score moyen de $11,8 \pm 3,5$. Aussi, 4 enfants avaient des scores significativement élevés à cette échelle de mensonge, lesquels avaient d'ailleurs des scores d'anxiété non pathologiques. Ces différences observées entre les résultats à l'échelle RCMAS et l'évaluation de l'anxiété lors de l'entretien ainsi qu'avec un questionnaire d'hétéro-évaluation pourraient s'expliquer par ce score élevé sur l'échelle du mensonge. Ainsi, lors de nos rencontres avec ces enfants, nous avons été interpellés par leur forte volonté de minimiser leurs symptômes, afin notamment de rassurer leur famille ou le médecin. Aussi, la plupart des entretiens ont eu lieu en présence de la mère des enfants, qui pouvait évoquer une profonde culpabilité d'être « celle qui a transmis » la pathologie mitochondriale. Finalement, cette échelle de « mensonge » pourrait être davantage une échelle mettant à jour des mécanismes de défense, susceptible de refléter l'attitude des enfants à l'égard de l'anxiété, et non l'anxiété elle-même (Zlotowicz, 1963). Les enfants étaient, dans la grande majorité des cas, très conscients de cette culpabilité maternelle, ce qui a pu biaiser nos résultats lors de la passation de l'échelle RCMAS. Bien que les sous-scores ne soient pas pathologiques, nous constatons malgré tout qu'ils étaient relativement élevés, avec un score toujours supérieur à 10 (i.e., supérieurs à la moyenne) pour chacune des sous-échelles constitutives.

Concernant l'humeur dépressive, notre étude a confirmé les résultats retrouvés dans la littérature, avec une forte proportion d'enfants souffrant de troubles dépressifs (Koene et al., 2009; Morava et al., 2010; Riquin et al., 2020). Ainsi, 41,7% des enfants avaient des scores pathologiques pour les items de l'humeur dépressive sur le BPRS. Lors de l'observation spécifique de la dépression avec le questionnaire CDI, un ensemble de 4 enfants (33,3%) avaient été diagnostiqués avec des symptômes dépressifs. En outre, le score moyen de la cohorte était proche du seuil de dépression sur cette échelle (11,8 avec un seuil à 13). Dans les études précédentes, on retrouve des taux à 14,3% sur une cohorte de 35 enfants. Le diagnostic de dépression était clinique ou reprenait des résultats de tests HDRS (Hamilton Depression Rating Scale) lorsque les enfants avaient plus de 14 ans (Koene et al., 2009). Dans les autres études, les enfants n'ont

pas été spécifiquement investigués pour la dépression, et seules des échelles généralistes de comportement ont été utilisées, telles que la CBCL (Child Behavior Check List) (Morava et al., 2010). L'utilisation d'une échelle spécifique de dépression ici vient donc soutenir l'hypothèse selon laquelle les enfants et les adolescents souffrant de pathologies mitochondriales présentent un risque accru de souffrir de dépression.

Au-delà de la spécificité des pathologies mitochondriales, les enfants et adolescents atteints de pathologies chroniques sont plus à risque de présenter des symptômes psychiatriques, et notamment des symptômes anxieux et dépressifs (Goldbeck et al., 2010; Pao & Bosk, 2011). Nous avons ainsi observé que la prévalence de la dépression chez les enfants et adolescents atteints de pathologies mitochondriales était sensiblement similaire à celle retrouvée dans les pathologies chroniques. Denny et al. (2014) ont par exemple étudié une population d'adolescents avec des pathologies au long cours. Parmi ceux qui présentaient une pathologie qui, selon leur propre jugement, venait impacter leur capacité de socialisation, 40 % présentaient des symptômes dépressifs (Denny et al., 2014). Une autre étude retrouve une prévalence plus faible de la dépression, estimée à 9,6%, et de hauts niveaux d'anxiété chez 20,6% des patients de leur cohorte (Goldbeck et al., 2010).

Enfin, et comme nous l'avons souligné dans notre revue de littérature (Riquin et al., 2020), concernant les pathologies mitochondriales, certains auteurs ont évoqué que le métabolisme énergétique anormal du système nerveux central retrouvé dans les pathologies mitochondriales pouvait être une explication du trouble de l'humeur chez les patients pédiatriques (Koene et al., 2009). Pour autant, l'étiologie de la dépression et de l'anxiété chez les jeunes étudiants atteints de pathologies mitochondriales est probablement complexe et est susceptible d'impliquer les substrats biologiques et génétiques de ces maladies (Schreiber, 2012). Cette hypothèse a été d'ailleurs vérifiée par certaines études, qui ont souligné des dysfonctionnements mitochondriaux chez des patients atteints de dépression ou d'autres troubles psychiatriques, comme la bipolarité ou la schizophrénie (Bansal & Kuhad, 2016; Rezin et al., 2009). Ces études sont donc en faveur de l'hypothèse selon laquelle les populations de patients atteints de pathologies mitochondriales seraient plus sensibles aux troubles psychiatriques en lien avec les dysfonctionnements mitochondriaux inhérents à leurs pathologies et au-delà du seul fait de souffrir d'une maladie chronique.

7.2. Autres symptômes

Selon le BPRS, que nous avons utilisé afin d'obtenir un repérage rapide de multiples symptômes psychiatriques dans le cadre de cette étude, 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 scores pathologiques pour les problèmes somatiques. Ces résultats étaient inattendus, surtout en ce qui concerne les problèmes somatiques, qui avaient été retrouvés dans une étude récente sur une cohorte d'adultes atteints de pathologies mitochondriales (Hikmat et al., 2020). Encore une fois, ces résultats pourraient venir appuyer notre idée selon laquelle ces patients avaient tendance à ne pas parler de leur maladie et parfois pourrait même minimiser leurs symptômes et leurs inquiétudes à ce sujet.

Les scores de Connors étaient particulièrement faibles et aucun des enfants ne présentait de signes d'inattention ou d'hyperactivité manifeste. Notre cohorte ne semblait donc pas souffrir de déficit d'attention, comme l'a décrit Eom et al. en 2017 (Eom & Lee, 2017b). Cette différence pourrait s'expliquer par une différence de méthodologie liée à l'évaluation de l'hyperactivité ou de l'inattention dans les différentes études. En effet, Eom et al. ont étudié l'inattention via une version coréenne du questionnaire CBCL : Child Behavior Check List, sans spécifiquement interroger

l'inattention ou l'hyperactivité par un questionnaire singulier. À notre connaissance, aucune étude à ce jour n'a examiné ces symptômes avec le questionnaire de Conners.

Une majorité de patients de notre échantillon (41,67%) ont rapporté un score sur l'échelle GAF compris entre 61 et 70, ce qui correspond à « certains symptômes légers (par exemple, humeur dépressive et insomnie légère) ou à des difficultés de fonctionnement social, professionnel ou scolaire (par exemple, absentéisme occasionnel ou vol au sein du ménage), mais fonctionne généralement assez bien, avec des relations interpersonnelles significatives ». Ce résultat montre une réelle altération du fonctionnement global des enfants et adolescents atteints de pathologies mitochondriales, ce qui conforte les résultats antérieurs de la littérature (Eom & Lee, 2017a).

Le score PedsQL moyen était de $58,51 \pm 15,52$, ce qui est assez faible également dans notre cohorte. Les scores de qualité de vie montraient principalement une altération de la santé physique par rapport à la santé psychosociale (62,9% contre 50,3%). Les enfants de notre échantillon ont rapporté un score global de qualité de vie plus faible et des scores plus faibles dans les sous-échelles physiques et sociales par rapport aux normes des enfants atteints de maladies chroniques. Ces résultats montrent donc une altération majeure de la qualité de vie des enfants et adolescents atteints de pathologies mitochondriales, tout comme cela a déjà été démontré dans la littérature. (Hikmat et al., 2020; van de Loo et al., 2020).

Une majorité de la cohorte avait eu ou avait un suivi psychiatrique ou psychologique ($n = 8, 72,7\%$), ce qui est cohérent avec le niveau élevé de symptômes dans notre cohorte. Ce résultat montre également que les médecins et les parents étaient conscients des difficultés psychologiques que leurs enfants éprouvaient et sensibles à la prise en charge de ces troubles.

8. Profil neuropsychologique

Concernant l'étude du profil intellectuel des enfants de la cohorte, le WISC-V a été utilisé, et a été administré à dix enfants de notre cohorte. Deux enfants n'ont pas pu être examinés à l'aide de cet outil en raison de grandes difficultés de communication verbale, mais également de difficultés motrices, les empêchant de réaliser certains tests. Le score moyen dans notre cohorte était de $89,8 \pm 22,4$. Le score le plus faible était de 56 et le plus élevé de 120. Nous avons retrouvé une baisse significative dans tous les scores composites de QI et tous les sous-tests WISC-V comparativement aux normes. Les indices composites du QI étaient cependant, et pour tous, non déficitaires avec des scores supérieurs à 90 pour la plupart. Seul l'indice de vitesse de traitement avait un score inférieur à 90 ($85,0 \pm 19,3$), ce qui correspond à une réalité clinique des enfants atteints de pathologies mitochondriales, qui présentent très fréquemment une grande fatigabilité et une certaine lenteur psychomotrice. Néanmoins, seul un enfant de la cohorte présentait un score déficitaire sur cet indice. Le score composite le plus haut était quant à lui l'indice de mémoire de travail ($96,9 \pm 21,7$). Deux enfants de la cohorte présentaient cependant des scores déficitaires sur cet indice. Les scores sont néanmoins restés dans les moyennes normales pour la majorité des subtests (soit de 7 à 13). Seul le subtest « Code » avait un score inférieur à 8, mais restait malgré tout dans la norme et 4 enfants présentaient un score déficitaire dans ce subtest.

Les compétences cognitives sont finalement restées relativement préservées dans notre échantillon. Un seul enfant avait un score de QI total nettement inférieur à la moyenne et situé dans la zone de déficience ($QIT < 70$), soit 10% dans notre cohorte parmi les 10 patients évalués avec cette échelle. Bien qu'il soit délicat de comparer nos patients

aux populations d'enfants atteints d'autres pathologies génétiques, tant les tableaux sont différents, les niveaux d'intelligence de notre échantillon apparaissent globalement supérieurs à ceux retrouvés dans la littérature concernant des cohortes souffrant des pathologies génétiques (Nieman Pick ou maladies rénales chroniques) (THURM et al., 2016; Verbitsky et al., 2017). En comparaison à la littérature portant sur les pathologies mitochondriales en population pédiatrique, seule trois études, à notre connaissance, ont étudié l'intelligence des enfants et des adolescents atteints de pathologies mitochondriales (Eom & Lee, 2017b; Morava et al., 2010; Shurtleff et al., 2018). Toutes ces études utilisaient la WISC-III. Une des études ne précisait pas la version utilisée (Morava et al., 2010). L'étude d'Eom et al. réalisée auprès de 70 enfants retrouvait un QIT de 64.6 ± 21.8 , soit un score bien inférieur à celui de notre cohorte, et qui correspondait à un niveau moyen de déficience intellectuelle.

Concernant les FE, l'utilisation de la BRIEF dans notre échantillon a permis d'identifier une plainte clinique globale significative via le score global composite exécutif élevé pour les parents (environ 6 fois plus que prévu) et les enseignants (environ 3 à 4 fois plus). Cette plainte se retrouvait dans le domaine métacognitif dans les deux contextes (maison et école), mais les difficultés apparaissaient un peu plus sévères à domicile (4 échelles cliniques significatives sur 5 contre 1 seulement à l'école). Les difficultés de régulation comportementale semblaient plus sévères à domicile (2 échelles significatives sur 3 contre aucune pour les enseignants, mais des fréquences accrues ont été retrouvées dans les deux cas). Les niveaux de plaintes des aspects cognitifs et comportementaux des FE dans les appréciations des parents et des enseignants suggéraient qu'il existe des déficits exécutifs pour ces enfants et ces adolescents dans la vie quotidienne. Dans les rapports des parents, les difficultés affectaient la plupart des registres FE, avec, par ordre de fréquence, la flexibilité, l'initiation et la mémoire de travail, mais aussi le contrôle et l'inhibition, et, dans une moindre mesure, la planification / organisation. Les questionnaires BRIEF complétés par les enseignants ont montré des scores significativement élevés dans les sous-échelles initiation et l'indice de métacognition chez les patients par rapport aux données normatives ($p < 0,05$). Les enseignants avaient également tendance à signaler des déficits moins graves que les parents. L'indice de métacognition représente la capacité de l'enfant à initier, planifier, organiser et maintenir la résolution de problèmes futurs en mémoire de travail. Cet indice est interprété comme reflétant la capacité de l'enfant à gérer de manière autonome les tâches et à contrôler les performances. L'indice de métacognition est directement lié à la capacité de l'enfant à résoudre activement un problème dans divers contextes. L'échelle d'initiation contient des éléments liés au démarrage d'une tâche ou d'une activité, ou pour savoir, agir de manière autonome, générer des idées, des réponses ou mettre en œuvre des stratégies pour résoudre des problèmes. Une faible capacité d'initiation ne signifie pas nécessairement une non-conformité ou un désintérêt pour une tâche spécifique. Les enfants ayant des problèmes d'initiation veulent généralement terminer une tâche, mais ne peuvent pas la débiter.

Au total, parents comme enseignants semblent mentionner des difficultés significatives s'agissant des FE dans la vie quotidienne de leurs enfants atteints de pathologies mitochondriales. Nos résultats tendent donc à confirmer l'hypothèse d'un dysfonctionnement exécutif chez les enfants atteints de pathologies mitochondriales, bien que ces résultats restent indirects et exclusivement liés au point de vue des adultes qui côtoient les enfants au quotidien.

9. Lien entre profil psychiatrique et profil neuropsychologique

Afin d'examiner les liens supposés entre FE et anxiété/dépression dans les pathologies mitochondriales, nous avons dans un premier temps étudié à l'échelle du groupe les corrélations entre l'anxiété et la dépression d'une part, et les indices de dysfonctionnement exécutif d'autre part, en incluant les évaluations parentales, et celles des enseignants. Dans un second temps, l'étude de ce lien a été réalisée à l'échelle inter et intra-individuelle, en analysant les profils des enfants un par un.

S'agissant de l'étude des corrélations, et concernant plus spécifiquement l'évaluation par les parents, une corrélation significative positive a été identifiée entre les scores de dépression (score à l'échelle CDI) et les indicateurs des FE (BRIEF) à partir des réponses des parents (ρ de Spearman: 0,742, $p < 0,01$ bilatéral). Une corrélation significative a été également retrouvée entre le score d'anxiété et le niveau de plaintes exécutives des parents (ρ de Spearman: 0,656, $p < 0,05$ bilatéral). En d'autres termes, plus les patients étaient déprimés ou anxieux dans notre cohorte, plus les parents rapportaient un dysfonctionnement exécutif important au domicile.

La corrélation la plus forte entre le niveau de dépression et le dysfonctionnement exécutif a été identifiée pour l'indice de régulation du comportement et les échelles de contrôle et d'inhibition. La corrélation la plus forte entre le niveau d'anxiété et le dysfonctionnement exécutif a été relevée, tout comme pour la dépression, pour l'inhibition et le contrôle. Cela concorde avec la littérature récente qui a mis en évidence une perturbation des FE dans la dépression et l'anxiété pendant l'enfance et l'adolescence (Han et al., 2016; Wagner et al., 2015) et plus particulièrement entre l'inhibition et les symptômes dépressifs (Willcutt et al., 2008).

En ce qui concerne l'appréciation des FE à l'école par les enseignants, ces liens n'ont pas été retrouvés de manière significative. Ces résultats suggèrent que les parents pourraient reconnaître des limitations fonctionnelles que les enseignants ne reconnaissent pas, ou que les parents pourraient avoir un biais de jugement dans l'évaluation de leurs enfants. Le fait que les liens identifiés chez les parents ne concernent pas toutes les échelles donne néanmoins du crédit à leur jugement.

Un déficit des aptitudes de contrôle renvoie à des difficultés à évaluer et vérifier son travail par l'enfant, afin de s'assurer qu'il correspond aux attentes. Un déficit à ce niveau pourra avoir pour conséquences des erreurs d'inattention, un travail en apparence bâclé et plus généralement des difficultés de prise de conscience des troubles. Les déficits d'inhibition sont quant à eux caractérisés par des difficultés pour « filtrer » les différentes sources de distraction présentes dans l'environnement, « supprimer » des informations qui ne sont plus pertinentes pour la tâche en cours, et/ou pour « bloquer » les réponses qui ne sont pas appropriées dans une situation donnée. Cela peut correspondre en pratique à une incapacité à stopper une activité, à rester assis à sa place, à ne pas répondre aux questions ou résoudre les problèmes sous le mode impulsif, à rester concentré et mobilisé sur une tâche sans être « happé » par les distracteurs environnementaux, ou encore à respecter les tours de parole et attendre son tour. Des déficits ont donc été retrouvés dans notre étude dans ces deux domaines par les parents des enfants plus déprimés et anxieux. Ces déficits ont des impacts évidents sur le fonctionnement de l'enfant, notamment dans la scolarité. Une étude a mis en évidence une corrélation positive entre les performances scolaires, et l'attention apportée aux symptômes anxieux et dépressif chez les adolescents atteints de maladie mitochondriale (Schreiber, 2012). Les auteurs avancent qu'une meilleure

reconnaissance de ces troubles pourrait conduire à une plus grande sensibilisation des enseignants et à des ajustements spécifiques à l'école.

L'étude des profils permet d'approfondir les résultats issus des études de corrélations à l'échelle du groupe. En observant spécialement le lien entre la dépression et les FE, un dysfonctionnement exécutif selon les parents a été trouvé pour trois des quatre patients présentant des symptômes de dépression, et était juste en dessous de la limite pour le quatrième patient (BRIEF $p = 64$). Malgré l'absence de corrélation significative, un dysfonctionnement exécutif selon les enseignants a été identifié pour deux des patients déprimés. Sur trois des enfants qui présentaient des symptômes anxieux, les parents et enseignants rapportaient des plaintes exécutives pour deux d'entre eux. Seuls les parents rapportaient une plainte exécutive pour le troisième d'entre eux.

Sept patients n'étaient ni déprimés, ni anxieux. Chez ces patients, les résultats sont hétérogènes, mais pour quatre d'entre eux, aucun dysfonctionnement exécutif n'a été trouvé dans l'évaluation des parents et des enseignants. Deux patients avaient un dysfonctionnement exécutif selon l'évaluation des parents. Ce résultat est intéressant et vient nuancer notre résultat de corrélation entre anxiété, dépression et troubles des FE. En effet, même si nos résultats retrouvent une corrélation positive entre anxiété, dépression et troubles des FE, cette analyse de profil de nos patients vient pondérer cette corrélation en montrant que certains patients ne présentent pas systématiquement ces comorbidités. En effet, des patients ni déprimés, ni anxieux présentent malgré tout un dysfonctionnement exécutif. Et des patients déprimés et/ou anxieux ne présentent pas de dysfonctionnement exécutif évalué par les parents et enseignants. Finalement, les dysfonctionnements exécutifs semblent donc pouvoir exister indépendamment de symptômes anxieux ou dépressifs, même si dans l'ensemble et à l'échelle du groupe, des relations significatives existent dans cette population.

10. Limites de l'étude et perspectives

10.1. Limites de l'étude

10.1.1. Taille de la cohorte

Le nombre de patients inclus était faible. Le nombre restreint d'inclusions est en lien avec la rareté des pathologies mitochondriales et le caractère unicentrique de l'étude, mais également en lien avec la période d'inclusion a malheureusement coïncidé avec la période de confinement en France, nous conduisant à annuler les inclusions de ces patients, considérés comme se rendant sur le Centre Hospitalier Universitaire pour des soins non urgents, mais également en lien avec la vulnérabilité des patients potentiellement incluables. Il a néanmoins permis une évaluation fine des symptômes psychiatriques et des FE chez ces patients. Le nombre faible de patients ne nous a pas permis de réaliser certaines études statistiques, notamment sur les éventuels liens entre anxiété et fonctionnement exécutif. Néanmoins, ces descriptions pourront être réalisées dans de futures études avec une plus large cohorte et un recrutement éventuellement multicentrique. Cette étude est une étude préliminaire, qui pourra servir d'étude pilote avant d'inclure davantage de patients lors d'études ultérieures. Les résultats pourront alors être affinés, par une inclusion plus large.

10.1.2. Évaluation psychiatrique et neuropsychologique

Nous pensons que les évaluations psychiatriques pourraient être plus complètes et aborder les symptômes psychiatriques de manière plus exhaustive, afin de ne pas omettre l'exploration fine de certaines dimensions de symptômes. Ainsi, nous avons pu repérer, dans la clinique de certains patients atteints de pathologies mitochondriales, mais trop âgés au moment de notre étude pour être inclus dans la cohorte, l'existence de symptômes de TOC très

Riquin Elise | Troubles des fonctions exécutives et
symptomatologie anxio-dépressive chez les enfants et adolescents atteints de pathologies mitochondriales

marqués, et nécessitant une prise en charge spécialisée. L'exploration de ce type de symptômes devra être réalisée dans une future étude. Nous pensons également que l'évaluation neuropsychologique n'associait pas dans notre étude des tests basés sur les performances, en plus des évaluations de vie quotidienne. Une telle évaluation pourrait avoir un intérêt afin d'affiner nos évaluations et nos résultats.

Nous nous interrogeons sur l'intérêt d'une évaluation psychiatrique et neuropsychologique systématique chez tout enfant avec une pathologie mitochondriale, voire une suspicion de pathologie mitochondriale. L'intérêt de cette évaluation, pour le repérage précoce, mais également dans l'aide au diagnostic nous semble évident, et permettrait de proposer une prise en charge plus individuelle et adaptée dans ces populations, au vu de l'intrication fréquente des troubles psychiatriques dans ce type de pathologies.

10.2. Perspectives

10.2.1. Des tableaux cliniques encore trop peu décrits

La description du phénotype psychiatrique doit être précisée dans les pathologies rares. En effet, ces pathologies, souvent protéiformes, se doivent d'être décrites sur le plan sémiologique de manière particulièrement fine et complète, en proposant une analyse de chacun des symptômes possiblement rencontrés dans ces troubles, afin de permettre une meilleure connaissance mais également un diagnostic plus précoce.

Les troubles psychiatriques sont fréquemment considérés comme des symptômes corollaires de la condition d'être malade, de surcroît lorsqu'il s'agit de maladie rare, et la dépression ou les troubles anxieux sont fréquemment considérés comme des comorbidités, et non comme des symptômes princeps des pathologies. Finalement, peu de troubles infectieux, ou métaboliques, associent dans leurs descriptions sémiologiques les symptômes dits somatiques aux symptômes psychiatriques. Lorsque c'est le cas, les tableaux psychiatriques décrits se résument souvent à description très lacunaires, associant des éventuels « troubles du comportement » sans préciser la teneur de ceux-ci, ou renvoyant à des manifestations épileptiques de tout ordre, dont on sait qu'elles sont particulièrement pourvoyeuses de signes psychiatriques atypiques.

Les raisons de ces absences, ou de ces limites dans les descriptions des symptômes psychiatriques nous semblent multiples. D'abord, il n'existe pas encore d'approche systématique dans l'évaluation et la prise en charge des troubles psychiatriques chez ces patients. Aussi, les pédopsychiatres ne sont pas présents continuellement dans les services de neuropédiatrie pour montrer une attention particulière à ce type de patients. Ensuite, les neurologues ne sont pas formés pour reconnaître ces troubles, et ne les repèrent donc pas, ou les considèrent comme des troubles typiques réactionnels au diagnostic ou à l'évolution de la pathologie, là où un regard plus spécialisé pourrait repérer des signes psychiatriques atypiques pouvant participer à la réflexion diagnostique. Les familles également, peu au fait de l'existence possible de symptômes psychiatriques associés à la pathologie de leur enfant, ont tendance également à minimiser ceux-ci, là où une meilleure connaissance de ce type de symptômes permet souvent une prise de parole libérée, en lien avec des évaluations systématiques par le médecin de l'enfant. Le silence des familles, et des enfants, entretient cette absence de recherche de symptômes de ce type de la part des médecins, et maintient alors l'absence de repérage, et donc l'absence de description. De fait, cette absence de description renforce le silence des familles et des enfants qui peuvent considérer le trouble psychiatrique comme un trouble honteux, gênant, dont il est parfois difficile de parler. Par conséquent, les troubles psychiatriques restent sous-traités dans ces populations.

L'étude que nous avons proposée a eu cet intérêt de proposer un repérage systématique afin de repérer des troubles, même en l'absence de plaintes des enfants ou des familles. Dans nos entretiens, il nous est apparu que l'élaboration autour des difficultés sur le plan psychiatrique était délicate pour ces familles et les enfants, comme si les symptômes psychiatriques rajoutaient à leur peine et qu'il était plus économique de les dissimuler, les minimiser, ou les porter en dérision, là où une réelle souffrance s'opérait parfois. Nous avons pu d'ailleurs l'observer dans les passations d'échelles psychiatriques, puisque la sous échelle « Mensonge » de la RCMAS était assez élevée, témoignant d'un souhait de ne pas tout dire des symptômes anxieux. Néanmoins, en expliquant aux familles et aux enfants l'existence de données de la littérature chez les adultes et les enfants venant confirmer l'existence de certains symptômes psychiatriques dans les pathologies mitochondriales, certaines familles ont pu s'exprimer sur les troubles qu'ils avaient repérés, et des prises en charge spécialisées ont pu être initiées, ou renforcées suite à l'étude. Nous avons dès lors pu observer une prise de parole franche de la part des familles et des enfants dans le cadre de cette étude, avec parfois un apaisement de la culpabilité de certains enfants ou de certaines familles, vis-à-vis des troubles présentés.

10.2.2. L'apport de la neuropsychologie et les liens entre dysfonctions exécutives et troubles psychiatriques chez l'enfant et l'adolescent

Des troubles des FE ont été observés dans la plupart des troubles mentaux, conduisant à la proposition selon laquelle ces troubles dysexécutifs pourraient être un facteur de risque transdiagnostique pour la psychopathologie (McTeague et al., 2016; Zelazo, 2020).

Tout d'abord, les liens entre dysfonctionnement exécutif et troubles psychiatriques, bien que démontrés, viennent interroger la direction de ces liens. En effet, le dysfonctionnement exécutif est-il une résultante d'un trouble psychopathologique ou plutôt un facteur de vulnérabilité pour développer certaines pathologies psychiatriques ? A l'heure actuelle, il semble que des données empiriques homogènes et probantes manquent afin de savoir si les altérations des FE observées sont des conséquences des troubles mentaux, ou constituent des facteurs de vulnérabilité antérieurs au trouble, ou encore des mécanismes de médiation augmentant le risque de développement de troubles mentaux. Aussi, cette conclusion selon laquelle les FE sont altérées dans un large spectre de pathologies neuropsychiatriques doit être tempérée, car elle repose en grande partie sur l'extrapolation d'études distinctes qui se sont concentrées sur des diagnostics uniques (McGrath et al., 2016), et portent sur des troubles mentaux regroupant des domaines psychopathologiques étroitement liés (Hatoum et al., 2018), essentiellement différents troubles d'extériorisation (Castellanos-Ryan et al., 2014), tel que TDAH, trouble des conduites et consommation de substances, ou différents types de troubles d'apprentissage (par exemple, TDAH et dyslexie).

Les nombreuses comorbidités entre les troubles psychopathologiques suggèrent également que la recherche de profils exécutifs distincts associés à un diagnostic psychopathologique singulier peut être difficile à mettre en évidence (Snyder et al., 2019) mais l'observation de dysfonctionnements exécutifs relativement généraux dans de si nombreux troubles en psychopathologie questionne à son tour la pertinence d'une approche catégorielle des troubles mentaux.

10.2.3. Intérêt de l'évaluation du fonctionnement exécutif chez les populations d'enfants et d'adolescents dans les maladies rares

Nous pensons que l'apport des évaluations neuropsychologiques est un élément clé pour améliorer la reconnaissance et la description des tableaux neuropsychiatriques dans les maladies rares.

D'abord, la présence des neuropsychologues dans les services de neurologie et neuropédiatrie est un atout. Ils sont ainsi sollicités régulièrement pour évaluer les enfants pour lesquels un trouble est suspecté. Leur regard est alors précieux, pour mieux décrire et affiner les éventuels symptômes cliniques de ces enfants. L'apport de tests normés est également un outil de grand intérêt. Outre le fait de passer un long temps avec les enfants et les familles durant les entretiens ou la passation des questionnaires/tests, permettant parfois de mieux repérer des symptômes variés, la réalisation de tests permet une analyse du fonctionnement de l'enfant via des outils écologiques, permettant de refléter au mieux le fonctionnement et les difficultés (ou forces) de l'enfant. La proposition d'une évaluation psychiatrique devant des troubles neuropsychologiques, et vice versa, doit être envisagée, et pourrait permettre une description sémiologique fine des tableaux cliniques de nos patients, notamment de nos patients atteints de pathologies rares et peu décrites sur le plan « psychique ». Enfin, l'évaluation neuropsychologique, et notamment l'évaluation des FE via des outils écologiques a un intérêt immédiat dans la prise en charge de l'enfant, avec la mise en place de mesures précises, consécutivement à l'évaluation.

Au vu de l'influence étendue du dysfonctionnement exécutif dans la survenue (et le maintien) des troubles mentaux chez l'enfant et l'adolescent, il peut être recommandé d'évaluer systématiquement le fonctionnement exécutif dans de telles pathologies afin de détecter d'éventuelles difficultés, et de faire des recherches pour savoir si leur réduction pourrait être une mesure utile de prévention et de prise en charge. Par ailleurs, l'omniprésence des difficultés de fonctionnement exécutif dans différents troubles psychopathologiques suggère que celles-ci puissent prendre source dans des perturbations développementales de divers ordres (épigénétiques, environnementales, socio-affectives, génétiques, etc.) dont les expériences infantiles négatives qu'il faudrait tout aussi systématiquement évaluer (Zelazo, 2020).

10.2.4. La spectroscopie par résonance magnétique

Nous pensons que la passation systématique d'une spectroscopie par résonance magnétique pourrait représenter un réel bénéfice pour ces patients dans une future étude. En effet, cette imagerie est déjà demandée dans cette population par les pédiatres, mais de manière non systématique. Elle correspond pourtant à un réel besoin et à un examen nécessaire dans le bilan de ces enfants. En effet, la spectroscopie par résonance magnétique permet de recueillir des facteurs diagnostiques et pronostiques de la maladie, en mesurant notamment les pics de lactates intra-cérébraux. Ces éléments permettent de repérer des risques de régression neurologique. Ils permettent également d'orienter le diagnostic en fonction des localisations des pics de lactates dans les différentes zones cérébrales. Enfin, cet examen permet d'éviter la réalisation de ponctions lombaires, pour vérifier notamment la présence de métabolites (lactates) dans le liquide céphalo rachidien. Ces éléments pronostiques n'induiraient pas de prise en charge thérapeutique particulière dans la limite des connaissances actuelles. Néanmoins, ils permettent de proposer aux familles une information plus claire et ajustée. L'imagerie en spectroscopie par résonance magnétique représente une contrainte de temps et la contrainte pour l'enfant de ne pas bouger pendant un temps maximal de 30 minutes. L'examen requiert simplement l'immobilité de la tête de l'enfant, néanmoins, son corps peut être en mouvement. L'équipe de radiologie est une équipe formée, connaissant les enfants et en capacité d'adapter leurs méthodes. L'enfant pourra ainsi apporter un film qui peut lui être diffusé durant l'examen afin de favoriser leur détente. Les parents peuvent rester à côté de l'enfant, lui donner la main, lui parler. Les enfants seraient préparés psychologiquement à la réalisation de

l'IRM par spectroscopie lors de la visite d'inclusion par des soignants habitués à accompagner les enfants et leurs familles pour ce type d'examen.

Dans les populations adultes, la présence de ces métabolites pourrait par ailleurs induire certains symptômes psychiatriques, notamment dans des zones telles que le noyau caudé, le cortex cingulaire, et l'hippocampe concernant la dépression et l'anxiété (Anglin et al., 2012; Anglin et al., 2013). Ces résultats nous semblent particulièrement intéressants et une telle méthodologie de recherche doit être dupliquée dans les populations pédiatriques afin de mieux comprendre les processus à l'œuvre dans les liens entre pathologies mitochondriales, présence et localisation des métabolites intracérébraux, et symptômes psychiatriques, voire neuropsychologiques. Une plus large population d'enfants, mais surtout une population témoin sera alors nécessaire, afin de pouvoir comparer ces populations et obtenir des résultats interprétables et généralisables. Cet apport dans une future étude pourrait permettre tant une évaluation pronostique de la pathologie, mais également la mise en place d'éventuelles mesures de prise en charge.

10.2.5. La métabolomique et la nutraceutique

Après des échanges avec nos collègues généticiens et spécialistes des pathologies mitochondriales travaillant dans le laboratoire Mitovasc à Angers, nous pensons que la métabolomique pourrait également être une perspective de recherche dans le domaine des pathologies mitochondriales.

La métabolomique est l'étude systématique de l'empreinte chimique unique laissée par les processus biologiques au cours du métabolisme. Ainsi, l'analyse des métabolites présents dans l'organisme ou rejetés avec les sécrétions naturelles, permettrait de constituer une signature métabolomique évoluant au cours de la vie, au rythme des mutations, des modifications de l'organisme et des maladies associées. Les trois principales sources de métabolites en biologie animale sont l'urine, le sang et les tissus, auxquelles s'ajoutent la salive, la respiration, les fluides cérébraux, les larmes et la transpiration, actuellement en cours d'exploration (Zhang et al., 2012). La présentation hétérogène des troubles psychiatriques est le résultat non seulement d'une hétérogénéité phénotypique, biologique et génétique, mais aussi le résultat d'interactions complexes entre des facteurs environnementaux et biologiques. Un manque de compréhension claire de la psychopathologie complexe contribuant à chaque trouble conduit à une stratégie de traitement inadéquate ou inefficace. Une stratégie prometteuse pour surmonter les obstacles en psychiatrie clinique est la «médecine de précision», une approche émergente qui vise à améliorer la santé et à faire progresser les soins individualisés en tenant compte de «la variabilité de chaque personne dans les gènes, l'environnement et le mode de vie» (Shih, 2019). Plusieurs études ont été menées sur les liens entre métabolomique et maladies psychiatriques et retrouvent des résultats de grand intérêt.

Certains auteurs ont par exemple souligné l'utilité supplémentaire d'une approche métabolomique pour identifier les patients psychiatriques à risque de développer des comorbidités métaboliques (Suvitaival et al., 2016). D'autres études étudient les profils métabolomiques des patients avant et après traitements antipsychotiques. Les résultats suggèrent un changement global des métabolites après le traitement antipsychotique et des perturbations du métabolisme énergétique, des systèmes de défense antioxydants, du métabolisme des neurotransmetteurs, de la biosynthèse des acides gras et du métabolisme des phospholipides dans la schizophrénie, qui pourraient être partiellement normalisés par le traitement (Xuan et al., 2011). Dans les populations de personnes avec une dépression, l'analyse métabolomique du plasma d'adultes âgés avec et sans dépression a révélé des niveaux inférieurs de plusieurs neurotransmetteurs et d'acides gras à chaîne moyenne dans la dépression. De plus, le profil des personnes en rémission de la dépression était sensiblement similaire à celui des témoins non déprimés comparativement aux personnes

déprimées (J.-J. Chen et al., 2017). Le pronostic des patients avec dépression pourraient également être médié par l'étude de leur profil métabolomique (Czysz et al., 2019). Des résultats probants ont été également retrouvés dans les populations de populations bipolaires concernant des marqueurs métabolomiques urinaires de bipolarité (J. Chen et al., 2014).

Ces avancées dans le domaine de la métabolomique au service des troubles psychiatrique ouvre la porte au développement d'une approche nutraceutique (contraction de « nutrition » et de « pharmaceutique ») en thérapeutique psychiatrique. Alors que les progrès de la spectrométrie de masse ont élargi nos connaissances sur les modèles de perturbation métabolomique dans les troubles psychiatriques, les facteurs de risque non génétiques tels que l'alimentation jouent un rôle majeur dans le développement structurel cérébral (Conklin et al., 2007; Pottala et al., 2014; S. N. Young, 1991). Les acides gras essentiels représentent un facteur de risque modifiable pour les processus neuropathophysiologiques (Grosso et al., 2014; Messamore et al., 2017). Il a été également récemment démontré que l'inflammation joue un rôle dans les troubles mentaux courants tels que la dépression (J. J. Young et al., 2014) et la schizophrénie (Tanaka et al., 2017).

Bien qu'il reste encore de nombreux défis à relever et que des études supplémentaires soient nécessaires pour élucider les rôles complexes de chacun de ces processus dans la psychopathologie des troubles psychiatriques, la métabolomique associée à d'autres approches peut fournir des informations plus approfondies sur les fondements biologiques des troubles psychiatriques, être utilisée comme biomarqueurs puissants de diagnostic, de surveillance de la maladie et de réponse au traitement, et rapprocher la psychiatrie de précision de la réalité en permettant d'améliorer les processus de découverte et de développement de médicaments. Il nous semble que les pathologies mitochondriales pourraient ouvrir une voie prometteuse sur les dysfonctionnements mitochondriaux, la présence de métabolites intra cérébraux et les troubles psychiatriques associés.

Conclusion

Cette étude, menée au CHU d'Angers auprès d'un petit échantillon d'enfants et d'adolescents atteints de pathologies mitochondriales confirme nos hypothèses. En effet, les enfants et les adolescents atteints de pathologies mitochondriales dans notre cohorte présentent des symptômes psychiatriques et des troubles des fonctions exécutives d'après les adultes qui les côtoient.

Il semble que la dépression est un symptôme fréquent dans ce type de population, tant chez l'enfant que chez l'adulte. L'anxiété est également retrouvée dans notre cohorte, à une fréquence néanmoins moins importante.

Nos résultats confirment également notre hypothèse selon laquelle que les enfants et adolescents atteints de pathologies mitochondriales présentent des troubles des fonctions exécutives. Un score global composite exécutif élevé a été ainsi retrouvé pour les parents (environ 6 fois plus que prévu) et les enseignants (environ 3 à 4 fois plus). Cette plainte se retrouvait dans le domaine métacognitif dans les deux contextes (maison et école) mais les difficultés apparaissaient un peu plus sévères à domicile (4 échelles cliniques significatives sur 5 contre 1 seulement à l'école). Les difficultés de régulation comportementale semblaient plus sévères à domicile (2 échelles significatives sur 3 contre aucune pour les enseignants, mais des fréquences accrues ont été retrouvées dans les deux cas).

Enfin, notre hypothèse selon laquelle de haut niveau de dépression et d'anxiété sont associés à de plus importants troubles des fonctions exécutives a été également confirmée par cette étude.

Nous pensons que des études complémentaires sont nécessaires pour affiner ces résultats préliminaires. Elles permettront d'augmenter la taille de la cohorte, mais également de renforcer l'évaluation psychiatrique par des questionnaires plus complets et plus exhaustifs. L'évaluation neuropsychologique pourra également associer aux questionnaires de vie quotidienne des tests basés sur la performance. Ainsi, et en lien avec des observations cliniques de patients jeunes atteints de pathologies mitochondriales, nous nous interrogeons sur une évaluation différente des troubles anxieux, mais également sur l'évaluation d'autres type de symptômes, tels que les symptômes de type psychotique, souvent retrouvés dans les populations adultes.

Le repérage précoce et la prise en charge de ces troubles sont capitaux dans ces populations, tant pour améliorer le diagnostic que dans l'accompagnement individualisé de ces enfants. Une meilleure connaissance des troubles psychiatriques et neuropsychologiques dans les pathologies mitochondriales pourra également permettre de mieux comprendre leurs co occurrences et leur interactions mutuelles. Il pourrait également être pertinent de questionner le sens de ces occurrences, dans une volonté d'améliorer la compréhension des liens entre dysfonctionnements mitochondriaux et troubles psychiatriques et neuropsychologiques, voie de recherche prometteuse.

Références

- Abramovitch, A., Abramowitz, J. S., Mittelman, A., Stark, A., Ramsey, K., & Geller, D. A. (2015). Research Review : Neuropsychological test performance in pediatric obsessive-compulsive disorder--a meta-analysis. *Journal of Child Psychology and Psychiatry, and Allied Disciplines*, 56(8), 837-847. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12414>
- Afzali, M. H., O'leary-Barrett, M., Séguin, J. R., & Conrod, P. (2018). Effect of depressive symptoms on the evolution of neuropsychological functions over the course of adolescence. *Journal of Affective Disorders*, 229, 328-333. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.11.060>
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.).
- American Psychiatric Association, Crocq, M.-A., Guelfi, J.-D., Boyer, P., Pull, C.-B., & Pull, M.-C. (2015). *DSM-5—Manuel diagnostique et statistique des troubles mentaux* (5e édition). Elsevier Masson.
- Anderson, S. A., Yang, H., Gallagher, L. M., O'Callaghan, S., Forshee, R. A., Busch, M. P., McKenna, M. T., Williams, I., Williams, A., Kuehnert, M. J., Stramer, S., Kleinman, S., Epstein, J., & Dayton, A. I. (2009). Quantitative estimate of the risks and benefits of possible alternative blood donor deferral strategies for men who have had sex with men. *Transfusion*, 49(6), 1102-1114. <https://doi.org/10.1111/j.1537-2995.2009.02124.x>
- Anglin, R. E., Rosebush, P. I., Noseworthy, M. D., Tarnopolsky, M., & Mazurek, M. F. (2012). Psychiatric symptoms correlate with metabolic indices in the hippocampus and cingulate in patients with mitochondrial disorders. *Translational Psychiatry*, 2, e187. <https://doi.org/10.1038/tp.2012.107>
- Anglin, R. E. S., Mazurek, M. F., Tarnopolsky, M. A., & Rosebush, P. I. (2012). The mitochondrial genome and psychiatric illness. *American Journal of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 159B(7), 749-759. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32086>
- Anglin, R.E., Garside, S. L., Tarnopolsky, M. A., Mazurek, M. F., & Rosebush, P. I. (2012). The psychiatric manifestations of mitochondrial disorders : A case and review of the literature. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 73(4), 506-512. <https://doi.org/10.4088/JCP.11r07237>
- Anglin, Rebecca E., Rosebush, P. I., Noseworthy, M. D., Tarnopolsky, M., Weber, A. M., Soreni, N., & Mazurek, M. F. (2013). Metabolite measurements in the caudate nucleus, anterior cingulate cortex and hippocampus among patients with mitochondrial disorders : A case-control study using proton magnetic resonance spectroscopy. *CMAJ Open*, 1(1), E48-55. <https://doi.org/10.9778/cmajo.20120020>
- Anglin, Rebecca E., Tarnopolsky, M. A., Mazurek, M. F., & Rosebush, P. I. (2012). The psychiatric presentation of mitochondrial disorders in adults. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 24(4), 394-409. <https://doi.org/10.1176/appi.neuropsych.11110345>
- Ardila, A. (2005). Cultural values underlying psychometric cognitive testing. *Neuropsychology Review*, 15(4), 185-195. <https://doi.org/10.1007/s11065-005-9180-y>
- Bansal, Y., & Kuhad, A. (2016). Mitochondrial Dysfunction in Depression. *Current Neuropharmacology*, 14(6), 610-618. <https://doi.org/10.2174/1570159x14666160229114755>
- Barch, D. M., Tillman, R., Kelly, D., Whalen, D., Gilbert, K., & Luby, J. L. (2019). Hippocampal volume and depression among young children. *Psychiatry Research. Neuroimaging*, 288, 21-28.

<https://doi.org/10.1016/j.psychresns.2019.04.012>

Barrett, P. M., Dadds, M. R., & Rapee, R. M. (1996). Family treatment of childhood anxiety : A controlled trial. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 64(2), 333-342. <https://doi.org/10.1037//0022-006x.64.2.333>

Beesdo, K., Knappe, S., & Pine, D. S. (2009). Anxiety and anxiety disorders in children and adolescents : Developmental issues and implications for DSM-V. *The Psychiatric Clinics of North America*, 32(3), 483-524. <https://doi.org/10.1016/j.psc.2009.06.002>

Breton, J.-J., Labelle, R., Huynh, C., Berthiaume, C., St-Georges, M., & Guilé, J.-M. (2012). Caractéristiques cliniques des jeunes déprimés en pédopsychiatrie. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 21(1), 16-22.

Brooks, S. J., Krulewicz, S. P., & Kutcher, S. (2003). The Kutcher Adolescent Depression Scale : Assessment of its evaluative properties over the course of an 8-week pediatric pharmacotherapy trial. *Journal of Child and Adolescent Psychopharmacology*, 13(3), 337-349. <https://doi.org/10.1089/104454603322572679>

Burstein, M., He, J.-P., Kattan, G., Albano, A. M., Avenevoli, S., & Merikangas, K. R. (2011). Social Phobia and Subtypes in the National Comorbidity Survey–Adolescent Supplement : Prevalence, Correlates, and Comorbidity. *Journal of the American Academy of Child & Adolescent Psychiatry*, 50(9), 870-880. <https://doi.org/10.1016/j.jaac.2011.06.005>

Campiglia, M., Seegmuller, C., Le Gall, D., Fournet, N., Roulin, J.-L., & Roy, A. (2014). Assessment of everyday executive functioning in children with frontal or temporal epilepsies. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 39, 12-20. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.07.023>

Castellanos-Ryan, N., Struve, M., Whelan, R., Banaschewski, T., Barker, G. J., Bokde, A. L. W., Bromberg, U., Büchel, C., Flor, H., Fauth-Bühler, M., Frouin, V., Gallinat, J., Gowland, P., Heinz, A., Lawrence, C., Martinot, J.-L., Nees, F., Paus, T., Pausova, Z., ... Conrod, P. J. (2014). Neural and cognitive correlates of the common and specific variance across externalizing problems in young adolescence. *The American Journal of Psychiatry*, 171(12), 1310-1319. <https://doi.org/10.1176/appi.ajp.2014.13111499>

Cataldo, M. G., Nobile, M., Lorusso, M. L., Battaglia, M., & Molteni, M. (2005). Impulsivity in depressed children and adolescents : A comparison between behavioral and neuropsychological data. *Psychiatry Research*, 136(2-3), 123-133. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2004.12.012>

Chai, X. J., Hirshfeld-Becker, D., Biederman, J., Uchida, M., Doehrmann, O., Leonard, J., Salvatore, J., Kenworthy, T., Brown, A., Kagan, E., de los Angeles, C., Gabrieli, J. D. E., & Whitfield-Gabrieli, S. (2016). Altered Intrinsic Functional Brain Architecture in Children at Familial Risk of Major Depression. *Biological psychiatry*, 80(11), 849-858. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2015.12.003>

Chamberlain, S. R., Menzies, L., Hampshire, A., Suckling, J., Fineberg, N. A., del Campo, N., Aitken, M., Craig, K., Owen, A. M., Bullmore, E. T., Robbins, T. W., & Sahakian, B. J. (2008). Orbitofrontal dysfunction in patients with obsessive-compulsive disorder and their unaffected relatives. *Science (New York, N.Y.)*, 321(5887), 421-422. <https://doi.org/10.1126/science.1154433>

Charbonnier, V., Roy, A., Seegmuller, C., Gautier, A., & Gall, D. L. (2011). Étude d'un cas de syndrome dysexécutif

à prédominance cognitive chez un enfant présentant une épilepsie frontale symptomatique. *Revue de neuropsychologie*, Volume 3(1), 11-22.

Chen, J., Liu, Z., Fan, S., Yang, D., Zheng, P., Shao, W., Qi, Z., Xu, X., Li, Q., Mu, J., Yang, Y., & Xie, P. (2014). Combined application of NMR- and GC-MS-based metabonomics yields a superior urinary biomarker panel for bipolar disorder. *Scientific Reports*, 4, 5855. <https://doi.org/10.1038/srep05855>

Chen, J.-J., Zhou, C.-J., Zheng, P., Cheng, K., Wang, H.-Y., Li, J., Zeng, L., & Xie, P. (2017). Differential urinary metabolites related with the severity of major depressive disorder. *Behavioural Brain Research*, 332, 280-287. <https://doi.org/10.1016/j.bbr.2017.06.012>

Chevignard, M. P., Soo, C., Galvin, J., Catroppa, C., & Eren, S. (2012). Ecological assessment of cognitive functions in children with acquired brain injury: A systematic review. *Brain Injury*, 26(9), 1033-1057. <https://doi.org/10.3109/02699052.2012.666366>

Chinnery, P. F. (1993). Mitochondrial Disorders Overview. In M. P. Adam, H. H. Ardinger, R. A. Pagon, S. E. Wallace, L. J. Bean, K. Stephens, & A. Amemiya (Éds.), *GeneReviews®*. University of Washington, Seattle. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1224/>

Conklin, S. M., Gianaros, P. J., Brown, S. M., Yao, J. K., Hariri, A. R., Manuck, S. B., & Muldoon, M. F. (2007). Long-chain omega-3 fatty acid intake is associated positively with corticolimbic gray matter volume in healthy adults. *Neuroscience Letters*, 421(3), 209-212. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2007.04.086>

Copeland, W. E., Shanahan, L., Costello, E. J., & Angold, A. (2009). Childhood and adolescent psychiatric disorders as predictors of young adult disorders. *Archives of General Psychiatry*, 66(7), 764-772. <https://doi.org/10.1001/archgenpsychiatry.2009.85>

Creswell, C., & Cartwright-Hatton, S. (2007). Family treatment of child anxiety: Outcomes, limitations and future directions. *Clinical Child and Family Psychology Review*, 10(3), 232-252. <https://doi.org/10.1007/s10567-007-0019-3>

Czysz, A. H., South, C., Gadad, B. S., Arning, E., Soyombo, A., Bottiglieri, T., & Trivedi, M. H. (2019). Can targeted metabolomics predict depression recovery? Results from the CO-MED trial. *Translational Psychiatry*, 9(1), 11. <https://doi.org/10.1038/s41398-018-0349-6>

Davis, T. E., Ollendick, T. H., & Öst, L.-G. (2009). Intensive Treatment of Specific Phobias in Children and Adolescents. *Cognitive and behavioral practice*, 16(3), 294-303. <https://doi.org/10.1016/j.cbpra.2008.12.008>

Denis, H., & Baghdadli, A. (2016). *Trouble anxieux chez l'enfant et l'adolescent*. 13(2), 1-10.

Denny, S., de Silva, M., Fleming, T., Clark, T., Merry, S., Ameratunga, S., Milfont, T., Farrant, B., & Fortune, S. A. (2014). 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. *The Journal of Adolescent Health: Official Publication of the Society for Adolescent Medicine*, 54(4), 410-415. <https://doi.org/10.1016/j.jadohealth.2013.09.010>

Diamond, A. (2013). Executive Functions. *Annual Review of Psychology*, 64(1), 135-168. <https://doi.org/10.1146/annurev-psych-113011-143750>

Didsbury, M. S., Kim, S., Medway, M. M., Tong, A., McTaggart, S. J., Walker, A. M., White, S., Mackie, F. E., Kara, T., Craig, J. C., & Wong, G. (2016). Socio-economic status and quality of life in children with chronic disease: A

- systematic review. *Journal of Paediatrics and Child Health*, 52(12), 1062-1069. <https://doi.org/10.1111/jpc.13407>
- DiMauro, S., & Schon, E. A. (2003). Mitochondrial respiratory-chain diseases. *The New England Journal of Medicine*, 348(26), 2656-2668. <https://doi.org/10.1056/NEJMra022567>
- Eckshtain, D., Marchette, L. K., Schleider, J., & Weisz, J. R. (2018). Parental Depressive Symptoms as a Predictor of Outcome in the Treatment of Child Depression. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 46(4), 825-837. <https://doi.org/10.1007/s10802-017-0323-4>
- Eom, S., & Lee, Y.-M. (2017a). Long-term Developmental Trends of Pediatric Mitochondrial Diseases: The Five Stages of Developmental Decline. *Frontiers in Neurology*, 8, 208. <https://doi.org/10.3389/fneur.2017.00208>
- Eom, S., & Lee, Y.-M. (2017b). Preliminary Study of Neurodevelopmental Outcomes and Parenting Stress in Pediatric Mitochondrial Disease. *Pediatric Neurology*, 71, 43-49.e1. <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2017.01.019>
- Er Rafiqi, M., Roukoz, C., Roy, A., & Le Gall, D. (2018). Fonctions exécutives, environnement et contexte chez l'enfant. In Roy, A., Guillery-Girard, B., Aubin, G., & Mayor, C. *Neuropsychologie de l'enfant* (De Boeck supérieur, p. 201-218).
- Esbjørn, B. H., Normann, N., Christiansen, B. M., & Reinholdt-Dunne, M. L. (2018). The efficacy of group metacognitive therapy for children (MCT-c) with generalized anxiety disorder: An open trial. *Journal of Anxiety Disorders*, 53, 16-21. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2017.11.002>
- Eslinger, P. J., Flaherty-Craig, C. V., & Benton, A. L. (2004). Developmental outcomes after early prefrontal cortex damage. *Brain and Cognition*, 55(1), 84-103. [https://doi.org/10.1016/S0278-2626\(03\)00281-1](https://doi.org/10.1016/S0278-2626(03)00281-1)
- Fava, M. (2003). Symptoms of fatigue and cognitive/executive dysfunction in major depressive disorder before and after antidepressant treatment. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 64 Suppl 14, 30-34.
- Fenesy, M. C., & Lee, S. S. (2017). Association of ADHD and Executive Functioning With Childhood Depression. *Journal of Attention Disorders*, 1087054717723983. <https://doi.org/10.1177/1087054717723983>
- Flament, M. F., Daoust, J.-P., Churchill, A. M., & Hudek, N. (2014). 27. Troubles anxieux chez l'enfant et aspects liés au développement. In *Les troubles anxieux* (p. 290-308). Lavoisier. <https://www.cairn.info/les-troubles-anxieux--9782257204080-page-290.htm>
- Fond, G., & Franc, N. (2013). Traiter la phobie spécifique de l'enfant en une séance ? Une revue systématique de la littérature. *L'Encéphale*, 39(2), 109-114. <https://doi.org/10.1016/j.encep.2012.04.002>
- Gaffrey, M. S., Luby, J. L., Repovš, G., Belden, A. C., Botteron, K. N., Luking, K. R., & Barch, D. M. (2010). Subgenual cingulate connectivity in children with a history of preschool-depression. *Neuroreport*, 21(18), 1182-1188. <https://doi.org/10.1097/WNR.0b013e32834127eb>
- Gioia, G. A., Isquith, P. K., Guy, S. C., & Kenworthy, L. (2000). TEST REVIEW Behavior Rating Inventory of Executive Function. *Child Neuropsychology*, 6(3), 235-238. <https://doi.org/10.1076/chin.6.3.235.3152>
- Girotti, M., Adler, S. M., Bulin, S. E., Fucich, E. A., Paredes, D., & Morilak, D. A. (2018). Prefrontal cortex executive processes affected by stress in health and disease. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 85, 161-179. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2017.07.004>
- Gohier, B., Ferracci, L., Surguladze, S. A., Lawrence, E., El Hage, W., Kefi, M. Z., Allain, P., Garre, J.-B., & Le Gall,

- D. (2009). Cognitive inhibition and working memory in unipolar depression. *Journal of Affective Disorders*, 116(1-2), 100-105. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.10.028>
- Goldbeck, L., Besier, T., Hinz, A., Singer, S., & Quittner, A. L. (2010). Prevalence of Symptoms of Anxiety and Depression in German Patients With Cystic Fibrosis. *Chest*, 138(4), 929-936. <https://doi.org/10.1378/chest.09-2940>
- Gorlyn, M., Keilp, J. G., Grunebaum, M. F., Taylor, B. P., Oquendo, M. A., Bruder, G. E., Stewart, J. W., Zalsman, G., & Mann, J. J. (2008). Neuropsychological characteristics as predictors of SSRI treatment response in depressed subjects. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 115(8), 1213-1219. <https://doi.org/10.1007/s00702-008-0084-x>
- Grosso, G., Pajak, A., Marventano, S., Castellano, S., Galvano, F., Bucolo, C., Drago, F., & Caraci, F. (2014). Role of omega-3 fatty acids in the treatment of depressive disorders : A comprehensive meta-analysis of randomized clinical trials. *PloS One*, 9(5), e96905. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0096905>
- Han, G., Helm, J., Iucha, C., Zahn-Waxler, C., Hastings, P. D., & Klimes-Dougan, B. (2016). Are Executive Functioning Deficits Concurrently and Predictively Associated with Depressive and Anxiety Symptoms in Adolescents? *Journal of Clinical Child and Adolescent Psychology: The Official Journal for the Society of Clinical Child and Adolescent Psychology, American Psychological Association, Division 53*, 45(1), 44-58. <https://doi.org/10.1080/15374416.2015.1041592>
- Hatoum, A. S., Rhee, S. H., Corley, R. P., Hewitt, J. K., & Friedman, N. P. (2018). Do executive functions explain the covariance between internalizing and externalizing behaviors? *Development and Psychopathology*, 30(4), 1371-1387. <https://doi.org/10.1017/S0954579417001602>
- Haute Autorité de Santé. (2014). *Manifestations dépressives à l'adolescence : Repérage, diagnostic et prise en charge en soins de premier recours*. Haute Autorité de Santé. https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2014-12/manifestations_depressives_recommandations.pdf
- Hikmat, O., Vederhus, B. J., Benestad, M. R., Engeset, I. M. E., Klingenberg, C., Rasmussen, M., Tallaksen, C. M., Brodtkorb, E., Elgen, I. B., & Bindoff, L. A. (2020). Mental health and health related quality of life in mitochondrial POLG disease. *Mitochondrion*, 55, 95-99. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2020.09.005>
- Holt, I. J., Harding, A. E., & Morgan-Hughes, J. A. (1988). Deletions of muscle mitochondrial DNA in patients with mitochondrial myopathies. *Nature*, 331(6158), 717-719. <https://doi.org/10.1038/331717a0>
- Hosenbocus, S., & Chahal, R. (2012). A Review of Executive Function Deficits and Pharmacological Management in Children and Adolescents. *Journal of the Canadian Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 21(3), 223-229.
- Houdé, O. (2007). Le rôle positif de l'inhibition dans le développement cognitif de l'enfant. *Le Journal des psychologues*, n° 244(1), 40-42.
- Hua, A., & Major, N. (2016). Selective mutism. *Current Opinion in Pediatrics*, 28(1), 114-120. <https://doi.org/10.1097/MOP.0000000000000300>
- Hybel, K. A., Mortensen, E. L., Lambek, R., Højgaard, D. R. M. A., & Thomsen, P. H. (2017). Executive function predicts cognitive-behavioral therapy response in childhood obsessive-compulsive disorder. *Behaviour Research and Therapy*, 99, 11-18. <https://doi.org/10.1016/j.brat.2017.08.009>

- James, A., Soler, A., & Weatherall, R. (2005). Cognitive behavioural therapy for anxiety disorders in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 4, CD004690. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004690.pub2>
- Joseph, C. I., Evans, S., Youssef, G. J., Silk, T., Anderson, V., Efron, D., & Sciberras, E. (2019). Characterisation of depressive symptoms in young children with and without attention deficit hyperactivity disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 28(9), 1183-1192. <https://doi.org/10.1007/s00787-018-01274-5>
- Ju Seok Ryu, null, Sook Joung Lee, null, In Young Sung, null, Tae Sung Ko, null, & Han Ik Yoo, null. (2009). Depressive episode with catatonic features in a case of mitochondrial myopathy, encephalopathy, lactic acidosis, and stroke-like episodes (MELAS). *Journal of Child Neurology*, 24(10), 1307-1309. <https://doi.org/10.1177/0883073809334380>
- Keilp, J. G., Gorlyn, M., Russell, M., Oquendo, M. A., Burke, A. K., Harkavy-Friedman, J., & Mann, J. J. (2013). Neuropsychological function and suicidal behavior : Attention control, memory and executive dysfunction in suicide attempt. *Psychological medicine*, 43(3), 539-551. <https://doi.org/10.1017/S0033291712001419>
- Kendall, P. C., & Chansky, T. E. (1991). Considering cognition in anxiety-disordered children. *Journal of Anxiety Disorders*, 5(2), 167-185. [https://doi.org/10.1016/0887-6185\(91\)90027-Q](https://doi.org/10.1016/0887-6185(91)90027-Q)
- Koene, S., Kozicz, T. L., Rodenburg, R. J. T., Verhaak, C. M., de Vries, M. C., Wortmann, S., van de Heuvel, L., Smeitink, J. a. M., & Morava, E. (2009). Major depression in adolescent children consecutively diagnosed with mitochondrial disorder. *Journal of Affective Disorders*, 114(1-3), 327-332. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2008.06.023>
- Lan, X., Legare, C. H., Ponitz, C. C., Li, S., & Morrison, F. J. (2011). Investigating the links between the subcomponents of executive function and academic achievement : A cross-cultural analysis of Chinese and American preschoolers. *Journal of Experimental Child Psychology*, 108(3), 677-692. <https://doi.org/10.1016/j.jecp.2010.11.001>
- Lucey, J. V., Burness, C. E., Costa, D. C., Gacinovic, S., Pilowsky, L. S., Ell, P. J., Marks, I. M., & Kerwin, R. W. (1997). Wisconsin Card Sorting Task (WCST) errors and cerebral blood flow in obsessive-compulsive disorder (OCD). *The British Journal of Medical Psychology*, 70 (Pt 4), 403-411. <https://doi.org/10.1111/j.2044-8341.1997.tb01916.x>
- Mack, C., & Moor, L. (1970). Versions françaises d'échelles d'évaluation de la dépression. II. Les échelles DCI et ISC de Maria Kovacs. / French versions of the Evaluation of Depression Scale : II. CDI and ISC scales of Maria Kovacs. *Neuropsychiatrie de l'Enfance et de l'Adolescence*, 627-652.
- McGrath, L. M., Braaten, E. B., Doty, N. D., Willoughby, B. L., Wilson, H. K., O'Donnell, E. H., Colvin, M. K., Ditmars, H. L., Blais, J. E., Hill, E. N., Metzger, A., Perlis, R. H., Willcutt, E. G., Smoller, J. W., Waldman, I. D., Faraone, S. V., Seidman, L. J., & Doyle, A. E. (2016). Extending the 'cross-disorder' relevance of executive functions to dimensional neuropsychiatric traits in youth. *Journal of Child Psychology and Psychiatry*, 57(4), 462-471. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12463>
- McNamara, J. P. H., Reid, A. M., Balkhi, A. M., Bussing, R., Storch, E. A., Murphy, T. K., Graziano, P. A., Guzik, A. G., & Geffken, G. R. (2014). Self-Regulation and Other Executive Functions Relationship to Pediatric OCD Severity and Treatment Outcome. *Journal of Psychopathology and Behavioral Assessment*, 36(3), 432-442. <https://doi.org/10.1007/s10862-014-9408-3>

- McTeague, L. M., Goodkind, M. S., & Etkin, A. (2016). Transdiagnostic impairment of cognitive control in mental illness. *Journal of Psychiatric Research*, *83*, 37-46. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.08.001>
- Merz, E. C., He, X., Noble, K. G., & Pediatric Imaging, Neurocognition, and Genetics Study. (2018). Anxiety, depression, impulsivity, and brain structure in children and adolescents. *NeuroImage. Clinical*, *20*, 243-251. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.07.020>
- Messamore, E., Almeida, D. M., Jandacek, R. J., & McNamara, R. K. (2017). Polyunsaturated fatty acids and recurrent mood disorders : Phenomenology, mechanisms, and clinical application. *Progress in Lipid Research*, *66*, 1-13. <https://doi.org/10.1016/j.plipres.2017.01.001>
- Micco, J. A., Henin, A., Biederman, J., Rosenbaum, J. F., Petty, C., Rindlaub, L. A., Murphy, M., & Hirshfeld-Becker, D. R. (2009). Executive functioning in offspring at risk for depression and anxiety. *Depression and Anxiety*, *26*(9), 780-790. <https://doi.org/10.1002/da.20573>
- Mogg, K., Salum, G. A., Bradley, B. P., Gadelha, A., Pan, P., Alvarenga, P., Rohde, L. A., Pine, D. S., & Manfro, G. G. (2015). Attention network functioning in children with anxiety disorders, attention-deficit/hyperactivity disorder and non-clinical anxiety. *Psychological medicine*, *45*(12), 2633-2646. <https://doi.org/10.1017/S0033291715000586>
- Morava, E., Gardeitchik, T., Kozicz, T., de Boer, L., Koene, S., de Vries, M. C., McFarland, R., Roobol, T., Rodenburg, R. J. T., & Verhaak, C. M. (2010). Depressive behaviour in children diagnosed with a mitochondrial disorder. *Mitochondrion*, *10*(5), 528-533. <https://doi.org/10.1016/j.mito.2010.05.011>
- Moret, A., & Mazeau, M. (2013). *Le syndrome dys-exécutif chez l'enfant et l'adolescent*. <https://www.decitre.fr/livres/le-syndrome-dys-executif-chez-l-enfant-et-l-adolescent-9782294729423.html>
- Murphy, Y. E., Luke, A., Brennan, E., Francazio, S., Christopher, I., & Flessner, C. A. (2018). An Investigation of Executive Functioning in Pediatric Anxiety. *Behavior Modification*, *42*(6), 885-913. <https://doi.org/10.1177/0145445517749448>
- Nakao, T., Okada, K., & Kanba, S. (2014). Neurobiological model of obsessive-compulsive disorder : Evidence from recent neuropsychological and neuroimaging findings. *Psychiatry and Clinical Neurosciences*, *68*(8), 587-605. <https://doi.org/10.1111/pcn.12195>
- Ornstein, T. J., Arnold, P., Manassis, K., Mendlowitz, S., & Schachar, R. (2010). Neuropsychological performance in childhood OCD : A preliminary study. *Depression and Anxiety*, *27*(4), 372-380. <https://doi.org/10.1002/da.20638>
- Öst, L.-G., Riise, E. N., Wergeland, G. J., Hansen, B., & Kvale, G. (2016). Cognitive behavioral and pharmacological treatments of OCD in children : A systematic review and meta-analysis. *Journal of Anxiety Disorders*, *43*, 58-69. <https://doi.org/10.1016/j.janxdis.2016.08.003>
- Pao, M., & Bosk, A. (2011). Anxiety in medically ill children/adolescents. *Depression and Anxiety*, *28*(1), 40-49. <https://doi.org/10.1002/da.20727>
- Pataki, C., & Carlson, G. A. (2016). Major Depressive Disorder Among Children and Adolescents. *Focus: Journal of Life Long Learning in Psychiatry*, *14*(1), 10-14. <https://doi.org/10.1176/appi.focus.20150037>
- Pottala, J. V., Yaffe, K., Robinson, J. G., Espeland, M. A., Wallace, R., & Harris, W. S. (2014). Higher RBC EPA + DHA corresponds with larger total brain and hippocampal volumes : WHIMS-MRI study. *Neurology*, *82*(5), 435-442.

<https://doi.org/10.1212/WNL.000000000000080>

Pujol, J., Torres, L., Deus, J., Cardoner, N., Pifarré, J., Capdevila, A., & Vallejo, J. (1999). Functional magnetic resonance imaging study of frontal lobe activation during word generation in obsessive-compulsive disorder. *Biological Psychiatry*, 45(7), 891-897. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(98\)00099-7](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(98)00099-7)

Rabner, J., Mian, N. D., Langer, D. A., Comer, J. S., & Pincus, D. (2017). The Relationship Between Worry and Dimensions of Anxiety Symptoms in Children and Adolescents. *Behavioural and Cognitive Psychotherapy*, 45(2), 124-138. <https://doi.org/10.1017/S1352465816000448>

Rapee, R. M. (2012). *Anxiety disorders in children and adolescents : Nature, development, treatment and prevention*. 20.

Rezin, G. T., Amboni, G., Zugno, A. I., Quevedo, J., & Streck, E. L. (2009). Mitochondrial dysfunction and psychiatric disorders. *Neurochemical Research*, 34(6), 1021-1029. <https://doi.org/10.1007/s11064-008-9865-8>

Rich, P. R., & Maréchal, A. (2010). The mitochondrial respiratory chain. *Essays in Biochemistry*, 47, 1-23. <https://doi.org/10.1042/bse0470001>

Riquin, E., Duverger, P., Cariou, C., Barth, M., Prouteau, C., Van Bogaert, P., Bonneau, D., & Roy, A. (2020). Neuropsychological and Psychiatric Features of Children and Adolescents Affected With Mitochondrial Diseases : A Systematic Review. *Frontiers in Psychiatry*, 11. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2020.00747>

Rosebush, P. I., Anglin, R. E., Rasmussen, S., & Mazurek, M. F. (2017). Mental illness in patients with inherited mitochondrial disorders. *Schizophrenia Research*, 187, 33-37. <https://doi.org/10.1016/j.schres.2017.05.010>

Rötig, A., Rio, M., & Munnich, A. (2010). *Maladies mitochondriales*. <http://campus.cerimes.fr/genetique-medicale/enseignement/genetique9/site/html/cours.pdf>

Roy, A. (2015). Approche neuropsychologique des fonctions exécutives de l'enfant : État des lieux et éléments de prospective. *Revue de neuropsychologie*, Volume 7(4), 245-256.

Roy, A., Fournet, N., Le Gall, D., & Roulin, J.-L. (2013). *Adaptation et validation en français de l'inventaire comportemental d'évaluation des fonctions exécutives (BRIEF: Behavior Rating Inventory of Executive Function)*. (Paris : Hogrefe.).

Roy, A., Gall, D. L., Roulin, J.-L., & Fournet, N. (2012). Les fonctions exécutives chez l'enfant : Approche épistémologique et sémiologie clinique. *Revue de neuropsychologie*, Volume 4(4), 287-297.

Roy, A., & Lancelot, C. (2013). La prise de décision affective chez l'enfant. *Revue de neuropsychologie*, Volume 5(2), 106-118.

Roy, A., Lodenos, V., Fournet, N., Le Gall, D., & Roulin, J.-L. (2017). *Le syndrome dysexécutif chez l'enfant : Entre avancées scientifiques et questionnements*. 146, 001-012.

Schreiber, H. (2012). Pilot study on executive function and adaptive skills in adolescents and young adults with mitochondrial disease. *Journal of Child Neurology*, 27(12), 1506-1516. <https://doi.org/10.1177/0883073812442589>

Shih, P. (Betty). (2019). Metabolomics Biomarkers for Precision Psychiatry. *Advances in experimental medicine and biology*, 1161, 101-113. https://doi.org/10.1007/978-3-030-21735-8_10

Shin, M.-S., Choi, H., Kim, H., Hwang, J.-W., Kim, B.-N., & Cho, S.-C. (2008). A study of neuropsychological deficit

- in children with obsessive-compulsive disorder. *European Psychiatry: The Journal of the Association of European Psychiatrists*, 23(7), 512-520. <https://doi.org/10.1016/j.eurpsy.2008.03.010>
- Shurtleff, H., Barry, D., Chanprasert, S., Firman, T., Warner, M., & Saneto, R. P. (2018). Cognitive characteristics of mitochondrial diseases in children. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 88, 235-243. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.09.013>
- Silverman, W. K., & Moreno, J. (2005). Specific phobia. *Child and Adolescent Psychiatric Clinics of North America*, 14(4), 819-843, ix-x. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2005.05.004>
- Snyder, H. R. (2013). Major Depressive Disorder is Associated with Broad Impairments on Neuropsychological Measures of Executive Function: A Meta-Analysis and Review. *Psychological bulletin*, 139(1), 81-132. <https://doi.org/10.1037/a0028727>
- Snyder, H. R., Friedman, N. P., & Hankin, B. L. (2019). Transdiagnostic mechanisms of psychopathology in youth: Executive functions, dependent stress, and rumination. *Cognitive Therapy and Research*, 43(5), 834-851. <https://doi.org/10.1007/s10608-019-10016-z>
- Suvitaival, T., Mantere, O., Kiesepää, T., Mattila, I., Pöhö, P., Hyötyläinen, T., Suvisaari, J., & Orešič, M. (2016). Serum metabolite profile associates with the development of metabolic co-morbidities in first-episode psychosis. *Translational Psychiatry*, 6(11), e951. <https://doi.org/10.1038/tp.2016.222>
- Tanaka, T., Matsuda, T., Hayes, L. N., Yang, S., Rodriguez, K., Severance, E. G., Yolken, R. H., Sawa, A., & Eaton, W. W. (2017). Infection and inflammation in schizophrenia and bipolar disorder. *Neuroscience Research*, 115, 59-63. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2016.11.002>
- Tchikviladzé, M., Gilleron, M., Maisonobe, T., Galanaud, D., Laforêt, P., Durr, A., Eymard, B., Mochel, F., Ogier, H., Béhin, A., Stojkovic, T., Degos, B., Gourfinkel-An, I., Sedel, F., Anheim, M., Elbaz, A., Viala, K., Vidailhet, M., Brice, A., ... Lombès, A. (2015). A diagnostic flow chart for POLG-related diseases based on signs sensitivity and specificity. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 86(6), 646-654. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2013-306799>
- THURM, A., FARMER, C., FARHAT, N. Y., WIGGS, E., BLACK, D., & PORTER, F. D. (2016). Cohort study of neurocognitive functioning and adaptive behavior in children and adolescents with NPC1. *Developmental medicine and child neurology*, 58(3), 262-269. <https://doi.org/10.1111/dmcn.12970>
- Tubío Fungueiriño, M., Fernández Prieto, M., Carvalho, S., Leite, J., Carracedo, Á., & Gonçalves, Ó. F. (2020). Executive impairments in Obsessive Compulsive Disorder: A systematic review with emotional and non-emotional paradigms. *Psicothema*, 32(1), 24-32. <https://doi.org/10.7334/psicothema2019.187>
- van de Loo, K. F. E., Custers, J. A. E., Koene, S., Klein, I.-L., Janssen, M. C. H., Smeitink, J. A. M., & Verhaak, C. M. (2020). Psychological functioning in children suspected for mitochondrial disease: The need for care. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, 15. <https://doi.org/10.1186/s13023-020-1342-8>
- van Adel, B. A., & Tarnopolsky, M. A. (2009). Metabolic myopathies: Update 2009. *Journal of Clinical Neuromuscular Disease*, 10(3), 97-121. <https://doi.org/10.1097/CND.0b013e3181903126>
- Vaughan, J., Coddington, J. A., Ahmed, A. H., & Ertel, M. (2017). Separation Anxiety Disorder in School-Age Children: What Health Care Providers Should Know. *Journal of Pediatric Health Care: Official Publication of*

- National Association of Pediatric Nurse Associates & Practitioners*, 31(4), 433-440.
<https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2016.11.003>
- Verbitsky, M., Kogon, A. J., Matheson, M., Hooper, S. R., Wong, C. S., Warady, B. A., Furth, S. L., & Gharavi, A. G. (2017). Genomic Disorders and Neurocognitive Impairment in Pediatric CKD. *Journal of the American Society of Nephrology : JASN*, 28(8), 2303-2309. <https://doi.org/10.1681/ASN.2016101108>
- Vilgis, V., Silk, T. J., & Vance, A. (2015). Executive function and attention in children and adolescents with depressive disorders: A systematic review. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 24(4), 365-384. <https://doi.org/10.1007/s00787-015-0675-7>
- Wagner, S., Müller, C., Helmreich, I., Huss, M., & Tadić, A. (2015). A meta-analysis of cognitive functions in children and adolescents with major depressive disorder. *European Child & Adolescent Psychiatry*, 24(1), 5-19. <https://doi.org/10.1007/s00787-014-0559-2>
- Wante, L., Mezulis, A., Van Beveren, M.-L., & Braet, C. (2017). The mediating effect of adaptive and maladaptive emotion regulation strategies on executive functioning impairment and depressive symptoms among adolescents. *Child Neuropsychology: A Journal on Normal and Abnormal Development in Childhood and Adolescence*, 23(8), 935-953. <https://doi.org/10.1080/09297049.2016.1212986>
- Wehry, A. M., Beesdo-Baum, K., Hennelly, M. M., Connolly, S. D., & Strawn, J. R. (2015). Assessment and treatment of anxiety disorders in children and adolescents. *Current Psychiatry Reports*, 17(7), 52. <https://doi.org/10.1007/s11920-015-0591-z>
- Weissman, M. M., Wolk, S., Wickramaratne, P., Goldstein, R. B., Adams, P., Greenwald, S., Ryan, N. D., Dahl, R. E., & Steinberg, D. (1999). Children with prepubertal-onset major depressive disorder and anxiety grown up. *Archives of General Psychiatry*, 56(9), 794-801. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.56.9.794>
- White, L. K., McDermott, J. M., Degan, K. A., Henderson, H. A., & Fox, N. A. (2011). Behavioral inhibition and anxiety: The moderating roles of inhibitory control and attention shifting. *Journal of Abnormal Child Psychology*, 39(5), 735-747. <https://doi.org/10.1007/s10802-011-9490-x>
- Willcutt, E. G., Sonuga-Barke, E. J. S., Nigg, J. T., & Sergeant, J. A. (2008). Recent Developments in Neuropsychological Models of Childhood Psychiatric Disorders. *Biological Child Psychiatry*, 24, 195-226. <https://doi.org/10.1159/000118526>
- World Health Organization. (1994). *CIM-10/ICD-10 : Classification internationale des maladies. Dixième révision. Chapitre V(F), Troubles mentaux et troubles du comportement : descriptions cliniques et directives pour le diagnostic*. Genève : Organisation mondiale de la Santé. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/43316>
- Xuan, J., Pan, G., Qiu, Y., Yang, L., Su, M., Liu, Y., Chen, J., Feng, G., Fang, Y., Jia, W., Xing, Q., & He, L. (2011). Metabolomic profiling to identify potential serum biomarkers for schizophrenia and risperidone action. *Journal of Proteome Research*, 10(12), 5433-5443. <https://doi.org/10.1021/pr2006796>
- Yamaguchi, K., Wakimizu, R., & Kubota, M. (2017). Difficulties in Daily Life and Associated Factors, and QoL of Children with Inherited Metabolic Disease and Their Parents in Japan: A Literature Review. *JIMD Reports*, 33, 1-10. https://doi.org/10.1007/8904_2016_573

- Young, J. J., Bruno, D., & Pomara, N. (2014). A review of the relationship between proinflammatory cytokines and major depressive disorder. *Journal of Affective Disorders, 169*, 15-20. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2014.07.032>
- Young, S. N. (1991). The 1989 Borden Award Lecture. Some effects of dietary components (amino acids, carbohydrate, folic acid) on brain serotonin synthesis, mood, and behavior. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology, 69*(7), 893-903. <https://doi.org/10.1139/y91-136>
- Zelazo, P. D. (2020). Executive Function and Psychopathology : A Neurodevelopmental Perspective. *Annual Review of Clinical Psychology, 16*(1), 431-454. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-072319-024242>
- Zelazo, P. D., & Müller, U. (2002). Executive function in typical and atypical development. *Handbook of Childhood Cognitive Development, 445-469*.
- Zhang, A., Sun, H., Wang, P., Han, Y., & Wang, X. (2012). Recent and potential developments of biofluid analyses in metabolomics. *Journal of Proteomics, 75*(4), 1079-1088. <https://doi.org/10.1016/j.jprot.2011.10.027>
- Zlotowicz, M. (1963). La question de l'anxiété chez les enfants d'âge scolaire. Méthodologie et essai expérimental. *Enfance, 16*(3), 263-276. <https://doi.org/10.3406/enfan.1963.2326>

Table des illustrations

Figure 1 : Schéma de principe de la phosphorylation oxydative dans une mitochondrie illustrant les complexes I, II, III et IV ainsi que le cytochrome c.....	7
--	---

Table des tableaux

Tableau 1 : Symptômes les plus fréquemment observés dans les maladies mitochondriales	9
Tableau 2 : Les principales fonctions exécutives.....	20
Tableau 3 : Échelles cliniques et indices évaluées par la BRIEF	24
Tableau 4 : Tests utilisés dans l'étude menée au CHU d'Angers.....	38

RÉSUMÉ

Les avancées des neurosciences permettent de mettre en lien maladies psychiatriques, symptômes neuropsychologiques et dysfonctionnements cérébraux. Le fonctionnement cérébral requérant une grande quantité d'énergie, les mitochondries, organites essentiels dans les processus énergétiques cellulaires, sont considérées comme une voie de recherche de grand intérêt en neurologie et en psychiatrie. Un nombre croissant de travaux décrivent des liens potentiels entre dysfonctionnement mitochondrial et symptomatologie psychiatrique. Bien décrite sur le plan neurologique et somatique, la symptomatologie de ces troubles l'est nettement moins dans ses aspects psychiatriques. Pourtant, des symptômes psychiatriques sont fréquemment associés et cette sémiologie a déjà fait l'objet d'une description chez les patients adultes. L'hypothèse d'une atteinte des fonctions de contrôle exécutif chez l'enfant atteint d'une maladie mitochondriale est justifiée, compte tenu des indices de dysfonctionnement identifiés dans certaines zones cérébrales et la présence de métabolites intra-cérébraux (lactates, etc.) susceptibles de perturber le développement des réseaux frontaux-sous-corticaux chez ces enfants. Il s'agirait donc d'appréhender les mécanismes à l'origine des symptômes cliniques dans les pathologies mitochondriales de l'enfant et de l'adolescent en axant l'analyse sur le profil psychiatrique et plus spécifiquement l'anxiété et de la dépression, le profil neuropsychologique et plus spécifiquement l'étude des fonctions exécutives.

mots-clés : pathologies mitochondriales, fonctions exécutives, anxiété, dépression, BRIEF, enfants, adolescents

ABSTRACT

Advances in neuroscience make it possible to link psychiatric illnesses, neuropsychological symptoms and cerebral dysfunctions. Since brain function requires a large amount of energy, mitochondria, organelles essential in cellular energy processes, are described as a line of research of great interest in neurology and psychiatry. A growing body of work describes potential links between mitochondrial dysfunction and psychiatric symptomatology. Well described neurologically and somatically, the symptomatology of these disorders is much less in its psychiatric aspects. However, psychiatric symptoms are frequently associated and this semiology has already been described in adult patients. The hypothesis of an impairment of executive control functions in children with mitochondrial disease is justified, given the signs of dysfunction identified in certain areas of the brain and the presence of intracerebral metabolites (lactates, etc.) likely to disrupt the development of the frontal-subcortical networks in these children. It would therefore be a question of understanding the mechanisms at the origin of clinical symptoms in mitochondrial pathologies in children and adolescence by focusing the analysis on the psychiatric profile and more specifically anxiety and depression, the neuropsychological profile and more precisely the study of executive functions.

keywords : mitochondrial diseases, executive function, BRIEF, anxiety, depression, children, adolescents



université
angers

Présidence de l'université
40 rue de rennes – BP 73532
49035 Angers cedex
Tél. 02 41 96 23 23 | Fax 02 41 96 23 00

Titre : Troubles des fonctions exécutives et symptomatologie anxio-dépressive chez les enfants et adolescents atteints de pathologies mitochondriales

Mots clés : maladie mitochondriale, fonctions exécutives, BRIEF, anxiété, dépression, enfants, adolescents

Résumé : Les avancées des neurosciences permettent de mettre en lien maladies psychiatriques, symptômes neuropsychologiques et dysfonctionnements cérébraux. Le fonctionnement cérébral requérant une grande quantité d'énergie, les mitochondries, organites essentiels dans les processus énergétiques cellulaires, sont considérées comme une voie de recherche de grand intérêt en neurologie et en psychiatrie. Un nombre croissant de travaux décrivent des liens potentiels entre dysfonctionnement mitochondrial et symptomatologie psychiatrique. Bien décrite sur le plan neurologique et somatique, la symptomatologie de ces troubles l'est nettement moins dans ses aspects psychiatriques. Pourtant, des symptômes psychiatriques sont fréquemment associés et cette sémiologie a déjà fait l'objet d'une description chez les patients adultes.

L'hypothèse d'une atteinte des fonctions de contrôle exécutif chez l'enfant atteint d'une maladie mitochondriale est justifiée, compte tenu des indices de dysfonctionnement identifiés dans certaines zones cérébrales et la présence de métabolites intra-cérébraux (lactates, etc.) susceptibles de perturber le développement des réseaux frontaux-sous-corticaux chez ces enfants. Il s'agirait donc d'appréhender les mécanismes à l'origine des symptômes cliniques dans les pathologies mitochondriales de l'enfant et de l'adolescent en axant l'analyse sur le profil psychiatrique et plus spécifiquement l'anxiété et de la dépression, le profil neuropsychologique et plus spécifiquement l'étude des fonctions exécutives.

Title : Executive function disorders and anxiety-depressive symptoms in children and adolescents with mitochondrial diseases

Keywords : mitochondrial disorders, executive function, BRIEF, anxiety, depression, children, adolescents

Abstract : Advances in neuroscience make it possible to link psychiatric illnesses, neuropsychological symptoms and cerebral dysfunctions. Since brain function requires a large amount of energy, mitochondria, organelles essential in cellular energy processes, are described as a line of research of great interest in neurology and psychiatry. A growing body of work describes potential links between mitochondrial dysfunction and psychiatric symptomatology. Well described neurologically and somatically, the symptomatology of these disorders is much less in its psychiatric aspects. However, psychiatric symptoms are frequently associated and this semiology has already been described in adult patients.

The hypothesis of an impairment of executive control functions in children with mitochondrial disease is justified, given the signs of dysfunction identified in certain areas of the brain and the presence of intracerebral metabolites (lactates, etc.) likely to disrupt the development of the frontal-subcortical networks in these children. It would therefore be a question of understanding the mechanisms at the origin of clinical symptoms in mitochondrial pathologies in children and adolescence by focusing the analysis on the psychiatric profile and more specifically anxiety and depression, the neuropsychological profile and more precisely the study of executive functions.