

Article original

Phénotype psychiatrique des maladies neuromusculaires de l'enfant : revue de la littérature

Psychiatric phenotype of neuromuscular diseases in childhood: a literature review

M. Douniol^{a,b,*}, J. Xavier^a, A. Jacquette^c, A. Afenjar^c,
N. Angeard^c, D. Heron^c, D. Cohen^{a,b}

^a Département de psychopathologie de l'enfant et l'adolescent, groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75013 Paris, France

^b CNRS FRE 2987, laboratoire de psychologie et neurosciences cognitives, France

^c Fédération de Génétique, groupe hospitalier de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Résumé

Les maladies neuromusculaires ont longtemps été considérées comme des pathologies du système nerveux périphérique, pourtant de nombreuses études ont suggéré la présence d'une atteinte du système nerveux central se manifestant par des atteintes cognitives et psychiatriques. L'objectif de cette revue de la littérature est d'examiner le phénotype des maladies neuromusculaires de l'enfant pour lesquelles des données sont disponibles : dystrophinopathies (maladie de Duchenne, maladie de Becker), dystrophie myotonique de Steinert, mitochondriopathies, dystrophies musculaires des ceintures, dystrophies musculaires congénitales et myopathie fascioscapulo-humérale. Bien qu'il soit délicat de synthétiser des résultats, il nous apparaît néanmoins essentiel de distinguer : 1) les manifestations psychiatriques spécifiques de l'atteinte du système nerveux central et de son développement. C'est par exemple le cas quand une corrélation peut-être dégagée entre une déficience cognitive spécifique et une maladie neuromusculaire particulière (comme dans la dystrophie myotonique de Steinert ou la myopathie de Duchenne) ; 2) les manifestations psychiatriques non spécifiques et associées au caractère chronique et invalidant de ces pathologies comme les troubles de l'humeur, la mésestime de soi ; 3) les manifestations décrites dans des registres cliniques peu précis que nos collègues somaticiens rangent sous le vocable « phénotype comportemental » comme la lenteur, le trouble hyperactif avec déficit de l'attention, les troubles des apprentissages. En l'état actuel des connaissances, des recherches cliniques ciblées seraient les bienvenues pour préciser le statut de ces manifestations.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Abstract

Since their first description, neuromuscular disorders are considered as pathologies of the peripheral nervous system; nevertheless recent studies suggest the involvement of the central nervous system as well, manifesting in cognitive and psychiatric impairments. The aim of this literature review is to examine the phenotype of children neuromuscular disorders for which data are available: Duchenne Muscular Dystrophy, Myotonic Dystrophy type 1 (Steinert disease), the mitochondrial encephalomyopathies, limb-girdle muscular dystrophies, congenital muscular dystrophies and fascioscapulo-humeral dystrophies. Although summarizing the results is complex, the review suggests to distinguish: 1) the psychiatric manifestations that are specific of the central nervous system involvement. It is for example the case when a correlation can be demonstrated between a specific cognitive deficit and a particular neuromuscular disease (as in the Myotonic Dystrophy type 1 or the myopathy of Duchenne); 2) The non-specific psychiatric manifestations, associated to the chronic and invalidating character of these pathologies as mood disorders and the development of low self esteem; 3) The clinical symptoms described in no precise clinical terms which our somatic colleagues range under the word behavioural phenotype such as slowness, hyperactivity with attention deficit, and learning difficulties. In the current stage of knowledge, targeted clinical researches would be welcome to clarify the status of these symptoms according to their relevance as phenotypes.

© 2007 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Mots clés : Maladie neuromusculaire ; Phénotype psychiatrique ; Enfant ; Adolescent

Keywords: Neuromuscular disorders; Psychiatric phenotype; Child; Adolescent

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : marie.douniol@psl.aphp.fr (M. Douniol).

1. Introduction

Depuis plus de dix ans, de nombreuses recherches ont étudié la possible association entre les anomalies moléculaires responsables de maladies génétiques neuromusculaires, et des anomalies du phénotype comportemental témoignant alors de l'atteinte du système nerveux central. Même si nous préférons l'expression phénotype psychiatrique, le phénotype comportemental se définit comme la plus forte probabilité pour une population qui présente les mêmes anomalies génétiques de montrer des symptômes comportementaux ou anomalies développementales, comparées à une population normale. Le terme « phénotype comportemental », qui désigne l'ensemble des comportements, mais aussi des troubles émotionnels et affectifs d'un sujet, peut paraître flou ou réducteur et ne doit être confondu avec « symptôme comportemental », il n'en reste pas moins le terme consacré en clinique. Un phénotype comportemental peut trouver son déterminisme — au moins en partie — dans une anomalie génétique, cependant, tout symptôme comportemental n'est pas toujours directement lié à une anomalie génétique. En effet, il existe des aspects « spécifiques » du comportement que l'on pourra lier à une anomalie et d'autres, qui seront alors qualifiés de « non spécifiques » ou « partagés » car secondaires à la maladie chronique. Dans ce second cas, il s'agit le plus souvent, des troubles émotionnels et affectifs, apparaissant classiquement au décours d'une maladie chronique ; il s'agit de troubles dépressifs, dysthymiques et de troubles anxieux. L'apparition de ces troubles témoins d'un ajustement médiocre à la maladie relève de plusieurs déterminants qui selon Wallander et Varni [1] seraient de deux types : des facteurs de risque de mauvais ajustement tels des stress psychosociaux associés, une dépendance fonctionnelle importante ou encore des paramètres liés à la maladie (complications médicales, sévérité des incapacités associées) etc., qui viendraient être modulés par des facteurs de résistance à un ajustement médiocre comme le tempérament de l'enfant, ses capacités d'adaptation, la qualité de son environnement familial et social, son accessibilité à des stratégies cognitives d'adaptation. Le **Tableau 1** résume ce modèle écologique. En général, les équipes de psychologie médicale ou de psychiatrie de liaison sont bien au fait de ces conséquences secondaires. Pour autant, l'ensemble des manifestations psychiatriques que peut présenter un enfant porteur d'une mala-

die neuromusculaire d'origine génétique ne peut se résumer à ces aspects peu spécifiques qu'elle qu'en soit leur importance. L'objectif de ce travail est de proposer une revue synthétique sur les manifestations psychiatriques spécifiques des maladies neuromusculaires de l'enfant.

2. Méthodologie

Cet article fait une revue actualisée de l'ensemble des phénotypes comportementaux psychiatriques spécifiques de chaque pathologie neuromusculaire. Il s'appuie sur un recueil d'articles issus d'études effectuées lors des dix dernières années. Cette revue s'est exclusivement attachée à étudier les maladies neuromusculaires de l'enfant dans leurs différentes atteintes du fonctionnement cognitif et psychiatrique, en recherchant un lien avec une anomalie génétique ou une anomalie protéique sous-jacente. Les pathologies étudiées et retenues dans cette revue sont la maladie de Duchenne, la dystrophie myotonique de Steinert, les mitochondriopathies, les dystrophies musculaires des ceintures, les dystrophies musculaires congénitales et les dystrophies fascioscapulo-humérales. Ont été exclues les pathologies neuromusculaires apparaissant à l'âge adulte comme, entre autre, la sclérose latérale amyotrophique, mais aussi l'étude des symptômes comportementaux non spécifiques évoqués plus haut. Dans la mesure où nous n'avons pas retrouvé d'études corrélant spécifiquement troubles anxiodépressifs et anomalies moléculaires des maladies neuromusculaires, nous avons aussi exclu toutes les études rapportant la présence de troubles anxiodépressifs apparus secondairement après la maladie.

3. Résultats

3.1. Dystrophinopathie de Duchenne et de Becker

La maladie de Duchenne (DMD) est une maladie génétique récessive liée à l'X touchant environ une naissance mâle pour 3500 garçons nés, soit une prévalence de deux à trois cas pour 100 000 individus. La maladie est caractérisée par une faiblesse musculaire progressive apparaissant généralement vers l'âge de trois, quatre ans, due à la dégénérescence irréversible du muscle squelettique, et qui évolue vers une perte de la mobilité dans

Tableau 1
Facteurs de risques et de résistances associés à des difficultés d'adaptation lors d'une maladie chronique chez l'enfant (d'après Wallander et Varni)

Facteurs de risque d'un ajustement médiocre	
(1) Paramètres liés à la maladie	Diagnostic, sévérité des incapacités associées, complications médicales, qualités des remissions, prédictibilité, atteintes cognitives ou neurologiques associées
(2) Dépendance fonctionnelle dans les activités quotidiennes	Aide nécessaire pour les besoins de la vie quotidienne : toilette, déplacement, communication, alimentation, scolarisation. . .
(3) Stress psychosociaux	Évènements de vie majeurs concomitants, annonce du diagnostic, stress consécutifs aux handicaps (impossibilité de socialisation et/ou de scolarisation), tracas répétés liés aux soins (aspirations, mobilisations douloureuses. . .)
Facteurs de résistance à un ajustement médiocre	
(1) Caractéristiques personnelles	Tempérament, compétence individuelle et capacité d'adaptation propre, motivation
(2) Facteurs socioécologiques	Qualité de l'environnement psychofamilial, support social, capacité d'adaptation des membres de la famille, résonances pratiques au sein du groupe familial
(3) Facteurs de gestions du stress	Capacité d'appréciation des dangers, accessibilité de stratégies cognitives d'adaptation

la deuxième décennie de la vie jusqu'à une évolution fatale. La maladie est la conséquence de mutations sur le gène de la dystrophine, composant majeur d'un complexe protéique dont le rôle principal est d'articuler le cytosquelette de la fibre musculaire avec la membrane sarcolemmique. La dispersion de ce gène sur une grande étendue en Xp21 explique la grande fréquence et la variété des mutations qui touchent cette protéine. Les mutations touchant le gène de la dystrophine aboutissent soit à une absence totale de synthèse de la protéine soit à la création d'isoformes. Cette protéine exprimée dans le muscle squelettique mais aussi le muscle lisse, semble être aussi exprimée dans le néocortex cérébral et le cervelet, son absence pourrait donc aussi jouer un rôle important au niveau du système nerveux central. La maladie de Becker est une dystrophinopathie plus modérée, due à des mutations sur le gène de la dystrophine mais qui permettent la synthèse d'une protéine partiellement fonctionnelle. Le début de la maladie est donc plus tardif et l'évolution plus lente.

Le phénotype psychiatrique des enfants souffrant de la maladie de Duchenne est marqué, d'une part, par la relative fréquence d'un retard global du développement psychomoteur dès les premières années de vie. Smith et al. [2] retrouvaient dans une étude effectuée chez 33 enfants âgés en moyenne de 3,4 ans un retard global du développement atteignant préférentiellement les domaines du langage et la motricité. Le retard mental est présent de manière fréquente chez environ 20 % des enfants [3,4], mais certaines études retrouvent jusqu'à 50 % d'enfants ayant une efficacité intellectuelle inférieure à 70 [5,6]. En moyenne, l'efficacité intellectuelle (QI) est située dans la zone limite autour de 80 mais, il existe de très grandes variabilités individuelles avec un phénotype assez large s'étendant du retard sévère à l'efficacité normale [7]. L'atteinte intellectuelle n'est pas progressive [8]. D'autre part, sur le plan qualitatif, il existe une dissociation des performances verbales et non verbales avec une atteinte plus sévère des performances verbales. Le langage apparaît souvent pauvre, peu expressif, avec un déficit de la mémoire verbale de travail [9]. Un déficit de la mémoire à court terme a aussi été mis en évidence [10] ainsi que des difficultés dans l'apprentissage de la lecture, de l'écriture et le calcul. Wicksell et al. ont étudié chez 20 garçons âgés de 7 à 14 ans, des batteries de tests cognitifs (test de la figure complexe de Rey, test de la tour de Londres, test de mémoire spatiale, *Trail making test*, narration d'histoires, fluence verbale etc.). L'anomalie la plus fréquemment retrouvée fut un déficit en mémoire à court terme. Enfin, il est à noter que les anomalies de mémoire peuvent être présentes même lorsqu'il n'existe pas de déficit cognitif [9].

Les études effectuées en imagerie ou sur des autopsies de cerveau ont retrouvé la présence d'anomalies macroscopiques comme une réduction du poids du cerveau et un élargissement des ventricules mais ces résultats restent à confirmer [11–13]. Des anomalies microscopiques ont aussi été retrouvées à type de perte neuronale, d'architecture perturbée, d'anomalies dendritiques, de vacuolisation nucléaire mais leur lien de corrélation avec les difficultés cognitives n'est pas complètement élucidé [14]. L'étude en *Pet scann* du métabolisme cérébral a retrouvé un taux de recaptures du Fluoro déoxyglucose diminué témoignant d'un hypométabolisme indicateur d'une baisse de l'activité synaptique dans de nombreuses régions.

En dehors des troubles internalisés anxiodépressifs [15,16] peu spécifiques et probablement secondaires à toute pathologie chronique, les symptômes psychiatriques retrouvés sont rares. Ils appartiennent généralement au registre des troubles envahissants du développement, même si quelques cas de schizophrénie ont aussi été retrouvés. Il peut s'agir de troubles autistiques. Des cas isolés ont d'abord été rapportés. Komoto, en 1984 [17] fut un des premiers à relater le cas d'une association entre un syndrome autistique et une maladie de Duchenne chez un enfant âgé de 11 ans, dont la myopathie de Duchenne fut découverte à l'âge de deux ans. Zwaigenbaum [18] a rapporté chez deux enfants autistes ayant chacun une histoire de retard de langage mais aussi moteur, et des difficultés de socialisation, une maladie de Becker et une dystrophie musculaire congénitale. Par la suite, l'étude de Wu [19] effectuée sur un échantillon de 158 garçons souffrant de la maladie de Duchenne, a confirmé l'association maladie de Duchenne–troubles autistiques. En effet, 3,8 % des garçons souffrant de maladie de Duchenne présentaient des troubles autistiques soit un taux significativement plus élevé que le taux de prévalence connu en population générale (1,6/1000 $p=0,006$). Il est à noter qu'aucune étude n'a fait la recherche exhaustive et systématique des troubles psychiatriques chez l'enfant souffrant de la maladie de Duchenne. En résumé, les retards mentaux sont retrouvés de manière fréquente dans la maladie de Duchenne, et sont retrouvés plus rarement dans la maladie de Becker.

L'étude de Kumagai et al. [20] est la plus aboutie pour tenter d'identifier le lien entre le phénotype psychiatrique et les anomalies moléculaires ; dans cette étude effectuée chez 94 garçons souffrant de maladie de Duchenne et 43 garçons souffrant de maladie de Becker, il retrouva respectivement 39 et 12 % de retard mental, 8,5 et 4,6 % de trouble envahissant du développement. Tous les patients ayant une délétion située à l'extrémité 5' du gène n'avaient pas de retard mental, alors que tous les patients qui avaient un retard mental et/ou une pathologie autistique avaient des délétions contenant l'extrémité 3' du gène, avec quelques exceptions. En effet, trois paires de jumeaux parmi huit avaient un phénotype différent pour une même mutation. Cette étude suggère donc que le produit transcrit en C terminal semble donc associé à la présence d'un retard mental ou d'une pathologie autistique chez les enfants souffrant de maladie de Duchenne ou de Becker. La présence d'exceptions suggère, en revanche que le phénotype psychiatrique n'est pas seulement déterminé par la mutation seule de la dystrophine mais aussi probablement par son interaction avec d'autres gènes ou avec des facteurs environnementaux encore inconnus. En résumé, les retards mentaux sont retrouvés de manière fréquente dans la maladie de Duchenne, ils existent mais de manière plus rare dans la maladie de Becker.

Enfin, il a aussi été noté une association entre la maladie de Duchenne ou de Becker et l'apparition de troubles schizophréniques, des cas familiaux ou uniques ont, en effet, été rapportés. Zatz [21] a rapporté la présence de quatre cas de troubles schizophréniques sur les cinq cas de Becker présents au sein d'une même famille. Melo et al. [22] a rapporté la présence d'un cas associant maladie de Duchenne et schizophrénie. Cependant ces cas restent rares et sont peu caractéristiques.

3.2. La myotonie dystrophique de Steinert

La dystrophie myotonique de Steinert de type 1 (DM1) est une maladie de transmission autosomique dominante due à une mutation sur le gène de la myotonine kinase (DMPK) situé sur le chromosome 19 [23]. La mutation consiste en une répétition d'un triplet CTG située sur une zone non codante du gène. Elle se transmet de manière instable avec une augmentation de la taille du triplet CTG d'une génération à une autre expliquant le phénomène d'anticipation observé. La présence de la répétition du triplet (une mutation complète pouvant comporter jusqu'à 3000 répétitions) entraînerait soit un phénomène de condensation de la chromatine gênant l'expression des gènes situés en cis' soit un effet toxique par accumulation des ARNm.

La prévalence, probablement sous-évaluée, de la mutation est estimée à un cas pour 8000 [24,25] ce qui en fait la pathologie neuromusculaire la plus fréquente parmi les maladies héréditaires non liées à l'X. Son expression clinique très complexe est caractérisée par une grande variation de symptômes neuromusculaires : lenteur, faiblesse musculaire, myotonie progressive, parésie avec mouvements lents et raides, renforcés au froid, amyotrophie intéressant surtout la musculature faciale, oropharyngée et distale des membres [26]. À cette atteinte neurologique s'associent des atteintes viscérales multiples : trouble de la conduction cardiaque, troubles endocriniens, troubles intestinaux, cataracte. Harley et al. [27] proposèrent une classification en quatre formes de la maladie selon l'âge de début de la maladie :

- La forme dite tardive ou modérée caractérisée par un début tardif à l'âge adulte, et se manifestant principalement par une cataracte, les symptômes neurologiques étant absents ou modérés ;
- la forme dite classique apparaissant à l'âge adulte (entre 12 et 50 ans) se manifestant par une symptomatologie neuromusculaire typique auxquels s'associent des troubles cardiaques, une atteinte des muscles lisses, des troubles cognitifs d'apparition progressive ;
- la forme dite juvénile [26] apparaissant après l'âge d'un an et avant l'âge de 12 ans où les symptômes cognitifs tels que les difficultés d'apprentissage sont au premier plan, tandis que les symptômes neuromusculaires sont légers voire absents au moment du diagnostic ;
- la forme dite congénitale ou néonatale [28], dont les symptômes débutent à la naissance ou in utero : hydramnios, diplégie faciale, hypotonie, troubles respiratoires et alimentaires sévères engageant le pronostic vital. Le retard mental est modéré à sévère pour les enfants survivants.

Cette large variation clinique est partiellement expliquée par des mécanismes moléculaires : une corrélation a été retrouvée entre la taille de la répétition du triplet nucléotidique et la sévérité clinique [29] ; la forme congénitale est causée par une transmission maternelle sauf pour quelques exceptions [30].

Dans la forme juvénile, les troubles cognitifs retrouvés chez l'enfant ont encore été peu évalués. Nous n'avons retrouvé dans la littérature que quatre publications issues de deux groupes,

l'un belge, l'autre français. Staeyert en 1997 [31] retrouva dans une étude effectuée sur 16 enfants une efficacité moyenne limite comprise entre 62 et 95 (moyenne = 79) sans dissociation significative entre le QI verbal et le QI de performance, et un lien de corrélation entre le nombre de triplets CTG et le niveau d'efficacité. Ces résultats ont été confirmés par l'étude de Goosens [32] du même groupe (2000) qui retrouve chez 24 patients un niveau d'efficacité intellectuelle situé entre 50 et 97 (moyenne = 72) et par l'étude d'Angeard et al. (2006) effectuée à la Pitié Salpêtrière sur 40 patients dont le QI était compris entre 46 et 93 (moyenne = 68). Dans cette étude, un lien entre le niveau de QI et un mode de transmission maternel a aussi été mis en évidence, ainsi qu'une dissociation QI verbal/QI performance chez les enfants d'intelligence normale [33].

Parallèlement à ces difficultés intellectuelles des difficultés dans les apprentissages sont présentes. Selon Goosens [32], 83,3 % des enfants DM1 suivent un programme scolaire spécial. Ces difficultés dans les apprentissages scolaires pourraient trouver leur fondement dans des difficultés dans les aptitudes visuospatiales et des difficultés spécifiques de l'apprentissage de la lecture, présentes chez 63 à 84 % des enfants qu'il y ait ou non un retard mental associé [34]. Ces difficultés d'apprentissage de la lecture ont montré certaines caractéristiques telles qu'une absence de trouble de la phonologie habituellement retrouvé chez les enfants dyslexiques, une préservation de meilleures capacités dans la compréhension de phrases courtes et complexes que de phrases longues et simples [34]. Notons que dans la forme de l'adulte, après plusieurs années d'évolution, on a décrit outre une efficacité intellectuelle diminuée [35,36], des troubles de la mémoire [37], des troubles attentionnels, des troubles de la vigilance, des troubles arithmétiques, et un déficit dans la construction visuospatiale [38].

Dans l'étude de Goosens [32] 63,3 % des enfants présenteraient une pathologie psychiatrique. Parmi les troubles psychiatriques retrouvés, le trouble hyperactif avec déficit attentionnel (THADA) serait le plus fréquent avec 33 % des enfants atteints. Le Thada retrouvé est majoritairement de type mixte avec quelques cas de type trouble attentionnel pur. Les autres troubles retrouvés sont des troubles anxiodépressifs décrits classiquement chez les enfants souffrant de maladie chronique. Par ailleurs, des troubles émotionnels particuliers ont aussi été décrits à type de retrait ou de difficultés d'interaction sociale [32]. Ces résultats peuvent être mis en perspective avec des études plus poussées effectuées chez l'adulte où il fut retrouvé une fréquence importante de troubles de la personnalité de type évitante (20 %) caractérisée par une inhibition sociale, une anxiété importante, une grande sensibilité à la critique [39–41]. Enfin, il existe aussi chez l'enfant des troubles du sommeil très importants : 81 % se plaignent de fatigue ou de somnolence [42], 38 % présentent des mouvements périodiques des membres et 29 % ont un syndrome d'apnée du sommeil. Ces résultats sont concordants avec ceux retrouvés chez l'adulte puisqu'une hypersomnolence diurne [43], de la fatigue et un sommeil perturbé (apnée du sommeil) sont classiquement retrouvés le plus souvent après des années d'évolution de la maladie, [44,45]. L'hypersomnolence augmente parallèlement à l'atteinte musculaire, la fatigue quant à elle, fréquemment notée par les malades, existe

Tableau 2
Principales manifestations cliniques des maladies mitochondriales

Maladie	Principales manifestations somatiques	Manifestations psychiatriques
Syndrome de Leigh Syndrome de Kearns-Sayre	Ataxie convulsions hypotonie Ophtalmoplégie externe progressive avant 20 ans Rétinite pigmentaire Protéïnorachie à 1 g par litre Ataxie Trouble de la conduction cardiaque	Déficit intellectuel Régression
Syndrome MELAS	Encéphalopathie Acidose lactique Accidents vasculaires cérébraux	Hallucinations
Syndrome MERFF Syndrome NARP	Épilepsie myoclonique Neuropathie périphérique dans l'adolescence Ataxie Rétinite pigmentaire	Déficit intellectuel

qu'il y ait ou non une hypersomnolence. La fréquence de syndromes d'apnée du sommeil chez les enfants hyperactifs ainsi que le syndrome des jambes sans repos est significativement élevée chez ces enfants. Ces données suscitent un certain nombre d'hypothèses sur ces comorbidités et leur lien causal : en effet, les troubles des apprentissages pourraient trouver leur étiopathogénie :

- dans les difficultés cognitives spécifiques décrites ;
- dans les troubles du sommeil et l'asthénie qui y est secondaire ;
- dans les troubles de la vigilance et les troubles attentionnels retrouvés.

3.3. Encéphalomyopathies mitochondriales – maladies mitochondriales ou mitochondriopathies

Les maladies mitochondriales ou mitochondriopathies regroupent un ensemble disparate de maladies en rapport avec un trouble de la chaîne respiratoire mitochondriale. L'incidence estimée est de 1/4000 naissances, soit environ 200 nouveaux cas par an en France. Faute de données épidémiologiques précises, l'incidence réelle n'est pas connue mais il est vraisemblable qu'elle soit supérieure à ce chiffre. On connaît aujourd'hui environ 100 formes cliniques de maladies mitochondriales. Près de la moitié de ces formes mettent en jeu le pronostic vital dans les premiers mois de la vie, les autres formes débutent sinon dans l'enfance ou l'adolescence. Ces pathologies peuvent être secondaires à une mutation de l'ADN nucléaire ou mitochondrial. Ces mutations entraînent un défaut de la structure des mitochondries. Il existe alors un déficit de la phosphorylation oxydative à l'origine d'un défaut de la consommation d'oxygène et de la production d'énergie. Cet ensemble de pathologies multisystémiques est caractérisé par de nombreuses anomalies d'ordre biochimique (déficit en carnitine) ou génétique, dont le mode de transmission est lui aussi variable, transmission maternelle, mendélienne voire une combinaison des deux [46,47]. Les protéines mitochondriales proviennent de deux types de génome, nucléaire et mitochondrial, les anomalies de l'ADN mitochondrial se divisent en celles touchant l'une des 13 sous-unités des

chaînes respiratoires codées par l'ADN mitochondrial et celles qui touchent la synthèse globale des protéines. En conséquence, le phénotype des maladies mitochondriales est extrêmement variable, les tissus nécessitant beaucoup d'énergie comme le muscle, le système nerveux central, la rétine, l'épithélium tubulaire sont le plus sévèrement atteints et le phénotype clinique varie selon le degré d'implication de chaque tissu [48]. Les principales manifestations de maladies mitochondriales sont résumées dans le [Tableau 2](#).

3.3.1. Le Syndrome de Leigh (ou encéphalomyopathie nécosante subaiguë)

C'est une maladie apparaissant dans l'enfance transmise de manière autosomique récessive, se manifestant par une ataxie, des convulsions, une hypotonie, et un déficit intellectuel.

3.3.2. Le Syndrome de Kearns et Sayre (KSS)

Le Syndrome de Kearns et Sayre (KSS) associe une rétinite pigmentaire, une ophtalmoplégie externe, un ptosis, un strabisme, une myocardiopathie, un syndrome cérébelleux, une surdité, des troubles endocriniens, une petite taille et un déclin cognitif.

3.3.3. MELAS

MELAS (Mitochondrial encephalopathy, Lactic acidosis, Stroke like episodes) associe une encéphalopathie mitochondriale, une acidose lactique et des accidents vasculaires cérébraux.

3.3.4. MERRF

MERRF (Myoclonus Epilepsy with Ragged red Fibers) est une épilepsie myoclonique aux fibres rouges déchiquetées.

Sur le plan des fonctions cognitives, le tableau clinique est extrêmement variable mais il existe presque constamment une atteinte intellectuelle. Les anomalies cognitives existent sous la forme d'une détérioration intellectuelle progressive survenant parfois alors qu'un retard mental existe déjà au préalable. Le retard mental initial n'est pas systématique et existe dans un peu plus d'un cas sur deux lors de l'entrée dans la maladie [49,50]. La détérioration intellectuelle peut, elle, survenir soit de manière

brutale et sévère avec une évolution rapide globale de la maladie jusqu'au décès de l'enfant. L'étude de Nissenkorn portant sur 42 cas de maladies mitochondriales retrouvait alors 9,5 % d'enfants dans cette situation ; mais la détérioration peut être aussi brutale et évoluer par intermittence avec des intervalles libres où l'intelligence de l'enfant recouvre son niveau habituel. La détérioration peut être aussi progressive (28,6 % des cas) voire lente ou absente. Chez les enfants dont les signes neurologiques sont absents, l'intelligence peut être et rester normale (28,6 % des cas). Il apparaît que le mode de survenue et l'évolution de la détérioration cognitive restent très variables. Chez les adultes, cette détérioration peut exister et donner un tableau de démence mais peut aussi se limiter à des anomalies cognitives spécifiques comme des troubles de la mémoire à court terme ou un déficit des capacités visuospatiales [51].

Du point de vue psychiatrique, quelques cas d'autismes, ayant ou non précédé l'entrée dans la maladie ont été décrits [52–54], cependant ces cas restent exceptionnels.

3.4. Les dystrophies musculaires des ceintures

Les dystrophies musculaires des ceintures (LGMD) forment un groupe hétérogène de maladies, d'origine génétique, de gravité et de transmission variables et pouvant être divisé en deux groupes selon le mode d'hérédité : autosomique dominant (LGMD1, A-E) ou autosomique récessif (LGMD2, A-I). Les glycoprotéines associées à la dystrophine, dans l'articulation du cytosquelette avec la membrane sarcolemmique sont impliquées. Le complexe sarcoglycane constitue un premier sous-ensemble constitué de quatre protéines alpha, bêta, gamma, delta. La fonction précise des sarcoglycane n'est pas complètement élucidée : outre son rôle dans les tissus, le bêta sarcoglycane semblerait jouer un rôle dans la formation des synapses [55]. Cliniquement, cette pathologie est caractérisée par une faiblesse musculaire progressive touchant la musculature proximale et apparaît entre 5 et 15 ans. L'atteinte musculaire peut s'associer à une atteinte des muscles respiratoires, du système cardiovasculaire et gastro-intestinal.

Dans la majorité des cas l'atteinte reste périphérique et l'atteinte cognitive témoignant de l'atteinte du système nerveux central est plus rare et variable : un certain nombre de cas de retard mental léger ont été décrits dans les formes récessives [56–58] avec parfois une atteinte verbale spécifique associée à une hypoperfusion des lobes temporal et frontal gauches [58]. Enfin, des études ont retrouvé une intelligence normale avec la présence de troubles anxiodépressifs associés (baisse d'estime de soi, tristesse de l'humeur et culpabilité) [59].

3.5. Les dystrophies musculaires congénitales

Les dystrophies musculaires congénitales forment un groupe hétérogène de pathologies autosomiques récessives caractérisées par une hypotonie, une faiblesse musculaire, des rétractions, et un retard posturomoteur. Elles sont souvent repérables dès la naissance ou les premiers mois de vie. Les formes majeures entraînent un tableau de détresse paralytique néonatale avec arthrogrypose. Elles peuvent être associées à une pathologie

mentale avec ou sans anomalies structurelles du système nerveux central. Les patients peuvent donc être ainsi divisés en deux sous-groupes selon, ou non, la présence d'un déficit intellectuel. Sur le plan des signes somatiques on distingue deux entités principales :

- *La dystrophie musculaire avec déficit en mérosine* (chaîne $\alpha 2$ de la laminine) se présente le plus souvent comme une myopathie isolée : dès les premiers mois de vie voire à la naissance, on observe une hypotonie, des contractures, des troubles respiratoires et des difficultés d'alimentation, un retard du développement moteur. Un déficit partiel en chaîne $\alpha 2$ de la laminine peut conduire à un phénotype moins sévère avec des atteintes de la substance blanche et une neuropathie démyélinisante. Quelques cas de retards mentaux ont été rapportés associés à des anomalies cérébrales structurelles telles qu'une pachygyrie occipitale ou une agyrie [60]. Ces cas restent isolés, et ne sont pas représentatifs de cette dystrophie musculaire caractérisée plutôt par l'absence de troubles mentaux.
- *Les dystrophies musculaires congénitales syndromiques* sont principalement des syndromes cérébromusculaires ou oculocérébromusculaires remarquables par l'importance des retards mentaux. Ils comprennent principalement : le syndrome de Fukuyama ; le syndrome de Walker-Warburg, le MEB (pour Muscle, Eye, Brain). À l'inverse, ces dystrophies sont caractérisées par l'importance des retards mentaux associés. Le syndrome de Fukuyama associe une dystrophie musculaire majeure, une épilepsie, une encéphalopathie malformative avec microcéphalie. Les malformations cérébrales sont fréquentes : polymicrogyrie, kystes cérébelleux, hypoplasie cérébelleuse entraînant des retards mentaux sévères [61–63]. Dans le syndrome de Walker-Warburg, et le MEB, l'atteinte musculaire est souvent infraclinique, en revanche, des anomalies sévères malformatives cérébrales sont présentes telles qu'une micropolygyrie, des altérations de la substance blanche, une hypoplasie cérébelleuse pour le premier [64], une hypoplasie cérébropontine, lissencéphalie de type II, et une pachygyrie pour le second [65] et entraînent un retard mental sévère.

3.6. La dystrophie fascioscapulohumérale

Cette affection (prévalence 1/20 000) de transmission autosomique dominante est due à une microdélétion en 4q35. Cette maladie musculaire apparaît surtout dans la deuxième décennie et ne donne pas toujours de trouble psychiatrique. Néanmoins, dans les formes où la délétion est importante, on retrouve un début plus précoce de la maladie, un phénotype plus sévère comportant un retard mental léger à sévère ainsi qu'une épilepsie qui peut apparaître secondairement. Ces anomalies génétiques plus sévères sont rarement des cas sporadiques mais plus des cas hérités [66–71].

4. Discussion

La présence d'anomalies du système nerveux central est maintenant clairement établie dans un certain nombre des mala-

Tableau 3
Phénotype psychiatrique des maladies neuromusculaires de l'enfant

	Gène	Principaux signes psychiatriques spécifiques	Fréquence
<i>Duchenne</i>	Dystrophine	Retard mental Trouble du langage Troubles des apprentissages Déficit mémoire de travail Autisme	20 à 50 % 10 à 65 % Fréquent Fréquent 4 à 8,5 %
<i>Becker</i>	Dystrophine	Retard mental Autisme	< 20 % < 5 %
<i>Steinert (DM1)</i>	Myotonine kinase (DMPK)	Retard mental Profil dysharmonique si pas de RM Déficit mémoire de travail Trouble des apprentissages THADA Retrait social	50 % 50 % 83 % 33 % Fréquent
<i>Mitochondriopathies</i>	Multiples	Retard mental Autisme	> 50 % qq. cas
<i>Dystrophies musculaires des ceintures</i>	Complexe sarcoglycane	Pas d'atteinte centrale Langage Retard mental léger	qq. cas
<i>Dystrophies musculaires congénitales</i>			
Dystrophie musculaire avec déficit en mérosine	Chaîne $\alpha 2$ de la laminine	Pas d'atteinte centrale Retard mental	qq. cas
Dystrophies musculaires congénitales syndromiques	Déficit de la glycosylation de l' α dystroglycane (POMT1, Fukutine)	Retard mental sévère	100 %
<i>Dystrophie fascioscapulohumérale</i>	Inconnu	Retard mental	qq. cas

dies neuromusculaires de l'enfant, même si, habituellement, ces pathologies étaient considérées comme n'atteignant que le système nerveux périphérique. Ces maladies qui concernaient jusqu'à présent les neuropédiatres impliquent maintenant aussi les psychiatres de l'enfant et l'adolescent, qui se doivent donc de les connaître en dehors d'une perspective exclusive de psychiatrie de liaison. Les résultats principaux de la revue sont résumés dans le **Tableau 3** où sont colligés les signes cliniques ainsi que leur fréquence relative.

La maladie de Duchenne se caractérise par la présence possible d'une atteinte globale de l'efficacité intellectuelle mais aussi d'anomalies cognitives spécifiques comme une atteinte de la mémoire, ou des capacités verbales. L'étude des symptômes psychiatriques ne relève pour l'instant que quelques cas d'autisme ou de psychose à l'âge adulte mais il semble qu'aucune étude systématique n'ait été effectuée évaluant de manière exhaustive la présence d'autres troubles psychiatriques. Les maladies mitochondriales se caractérisent souvent par un déficit intellectuel progressif. Dans la dystrophie musculaire des ceintures ainsi que dans les dystrophies fascioscapulo-humérales et les dystrophies musculaires congénitales avec déficit en mérosine, les atteintes cognitives sont rares, principalement de retards mentaux légers. Dans les dystrophies musculaires congénitales dites syndromiques, des retards mentaux sévères associés à des malformations du système nerveux central sont retrouvés. La forme juvénile de la dystrophie myotonique type 1 (ou myotonie de Steinert), est certainement la pathologie neuromusculaire qui présente les intrications neuropsychiatriques les plus complexes. À côté de la forme néonatale toujours asso-

ciée à un retard mental, dans la forme juvénile on retrouve dans un cas sur deux un retard mental léger ou modéré et dans les autres cas une intelligence normale avec un profil dysharmonique, le QI verbal étant supérieur au QI de performance. De fortes corrélations entre des particularités cognitives et les anomalies de l'expression du gène ou du mode de transmission ont été retrouvées. Cependant, toutes les études ont été effectuées sur de petits échantillons, il semblerait donc intéressant de pouvoir répliquer ces résultats sur une population plus importante. Certaines études ont retrouvé pour un tiers des cas la présence d'un trouble hyperactif avec déficit de l'attention (THADA). D'autres études ont insisté sur la présence d'un trouble de la vigilance avec une somnolence diurne et une fatigue. Le sommeil est lui aussi perturbé avec une fréquence importante de mouvements périodiques (ou syndrome des jambes sans repos) et d'apnées du sommeil. Plusieurs questions sont soulevées par ces données préliminaires. La première est celle du lien entre trouble attentionnel, trouble de la vigilance et troubles du sommeil chez ces enfants. On peut, en effet, s'interroger si le trouble hyperactif avec déficit attentionnel n'est pas une forme mal diagnostiquée de trouble de la vigilance ou l'inverse, ou bien encore si ces deux troubles ne sont pas issus d'une même anomalie. Cette association suggère, par ailleurs, la possibilité de perspectives thérapeutiques par psychostimulant type modafinil, thérapeutique actuellement en cours d'évaluation chez les enfants THADA, d'une part, [72], et chez les adultes DM 1 avec fatigue et hypersomnolence d'autre part [73]. Deuxièmement, se pose la question de l'association entre un THADA et les anomalies du sommeil. Cette association est déjà connue

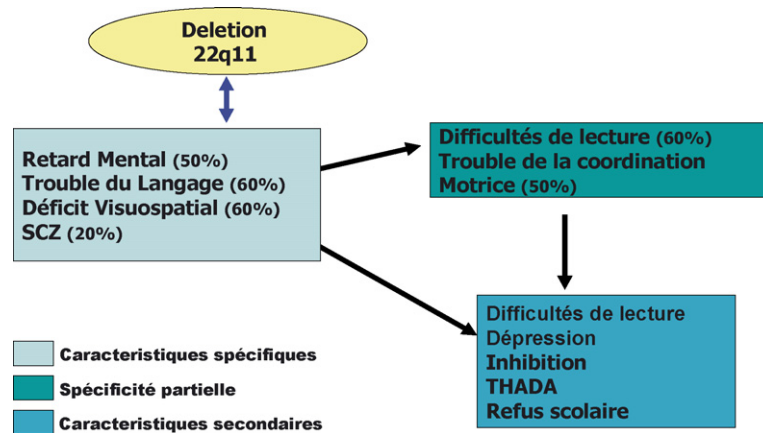


Fig. 1. Phénotype psychiatrique de la délétion 22q11.

des pédopsychiatres, puisqu'une revue récente de la littérature retrouvait que certains enfants THADA présentent des anomalies du sommeil comme une hyper-somnolence, un syndrome d'apnée du sommeil et des mouvements périodiques ou syndrome des jambes sans repos [74]. L'ensemble de ces données mériterait donc d'être plus précisément explorées. Enfin, la dystrophie myotonique de type 1 se caractérise aussi par la présence de symptômes à type d'inhibition ou de difficultés sociales, qui pourraient être les prémisses de la présence à l'âge adulte du trouble de la personnalité type évitant fréquemment retrouvé chez les patients DM1 [39–41]. Là encore ces données suscitent des interrogations. En effet, ces signes peuvent s'interpréter comme un signe non spécifique lié à la présence de la maladie chronique dont la souffrance entrave l'enfant à développer ses interactions sociales ; mais ce symptôme peut aussi être interprété différemment. En effet, il a été retrouvé chez l'enfant une association possible entre le développement de ce type de la personnalité chez des patients qui présentaient initialement des difficultés dans la coordination motrice et des troubles visuospatiaux. Il sera donc intéressant d'évaluer chez les enfants souffrant de la forme infantile de myotonie de Steinert leurs compétences en termes de coordination motrice, la présence d'une éventuelle dyspraxie et/ou d'un déficit visuo spatial.

Dans une perspective plus générale, l'ensemble de ces données questionne sur les liens de causalité entre les différents symptômes repérés mais aussi sur les liens entre l'expression directe d'anomalies génétiques et les symptômes observés en psychiatrie de l'enfant. D'un point de vue du déterminisme, l'ensemble des symptômes retrouvés chez un enfant porteur d'une anomalie génétique peut s'interpréter selon les anomalies moléculaires, selon les signes considérés et selon la configuration environnementale et familiale particulière de l'enfant :

- comme la résultante directe de l'anomalie génétique au travers de ses conséquences physiologiques ;
- comme une conséquence à spécificité partielle lorsqu'un endophénotype intermédiaire peut être repéré ;

- mais aussi comme une conséquence non spécifique résultant des vicissitudes développementales liées à l'adaptation de l'enfant et de sa famille à l'existence d'une maladie le plus souvent grave, chronique et évolutive.

À ce titre, l'exemple de la microdélétion 22q11 constitue une anomalie génétique particulièrement illustrative du questionnement actuel en psychiatrie de l'enfant et de l'adolescent sur les liens entre génétique et phénotype comportemental (Fig. 1). Quel que soit le niveau de compréhension, la présence d'une anomalie génétique ne doit pas laisser pour négligeable les facteurs environnementaux du fait de leur importance en clinique et des possibilités de modulation phénotypique bien établis dans les modèles animaux.

5. Conclusion

Les maladies neuromusculaires de l'enfant rassemblent un nombre important de pathologies dont beaucoup présentent des anomalies témoignant d'une atteinte du système nerveux central. L'étude du phénotype psychiatrique montre, outre une atteinte globale de l'efficacité intellectuelle des anomalies cognitives qu'il serait nécessaire d'explorer plus finement ainsi qu'une sur-représentation de troubles envahissants du développement ou de troubles psychotiques de l'adolescent pour lesquels, là encore, des explorations plus avancées pourraient parfois dégager des pistes thérapeutiques.

Remerciements

Les auteurs remercient le CARPIJ et l'AFM pour le soutien qu'ils apportent aux recherches dans le domaine des maladies neuromusculaires (N°11 839).

Références

- [1] Wallander JL, Varni JW. Effects of Pediatric Chronic Physical Disorders on Child and Family Adjustment. *J Child Psychol Psychiatr* 1998;39(1):29–46.

- [2] Smith RA, Sibert JR, Harper PS. Early development of boys with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1990;32:519–927.
- [3] Benson BA, Hunter B. Physical handicaps. In: Frame CL, Matson JL, editors. *Handbook of Assessment in Childhood Psychopathology*. New York: Plenum Press; 1987.
- [4] Kim TW, Wu K, Xu JL, Black IB. Detection of dystrophin in the postsynaptic density of rat brain and deficiency in a mouse model of Duchenne muscular dystrophy. *Proc Natl Acad Sci USA* 1992;1;89(23):11642–4.
- [5] Huard J, Cote P, Bouchard J, Richards CL, Tremblay JP. Localization of dystrophin in human and monkey brain. *Society for neuroscience Abstracts* 1992;18:1083.
- [6] Rapaport D, et al. A deletion including the brain promoter of the Duchenne Muscular Dystrophy gene is not associated with mental retardation. *Neuromuscul Disord* 1992;2:117–20.
- [7] Culligan KG, Mackey AJ, Finn DM, Maguire PB, Ohlendieck K. Role of dystrophin isoforms and associated proteins in muscular dystrophy. *Int J Mol Med* 1998;2:639–48.
- [8] Pereira CC, Kiyomoto BH, Cardoso R, Oliveira AS. Duchenne muscular dystrophy: alpha-dystroglycan immunorexpression in skeletal muscle and cognitive performance. *Arq Neuropsiquiatr* 2005;63(4):974–9.
- [9] Hinton VJ, De Vivo DC, Nereo NE, Goldstein E, Stern Y. Poor verbal working memory across intellectual level in boys with Duchenne Dystrophy. *Neurology* 2000;54(11):2127–32.
- [10] Wicksell RK, Kihlgren M, Melin L, Eeg-Olofsson O. Specific cognitive deficits are common in children with Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 2004;46(3):154–9.
- [11] Bresolin N, et al. Cognitive impairment in Duchenne muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1994;4:359–69.
- [12] Dubowitz V. *Specila Centennial workshop_101st ENMC International Workshop: Therapeutic possibilities in Duchenne muscular dystrophy*. *Neuromuscul Disord* 2002;12:421–31.
- [13] Rae C, Scott RB, Thompson CH, Dixon RM, Dumughn I, Kemp GJ, et al. Brain biochemistry in Duchenne muscular dystrophy: a 1H magnetic resonance and neuropsychological study. *J Neurol Sci* 1998;160:148–57.
- [14] Koenig M, et al. The molecular basis for Duchenne versus Becker muscular dystrophy: correlation of severity with type of deletion. *Am J Hum Genet* 1989;45:498–506.
- [15] Fitzpatrick C, Barry C, Garvey C. Psychiatric disorders among with boys Duchenne muscular dystrophy. *Dev Med Child Neurol* 1986;28(5):589–95.
- [16] Rocella M, Pace R, De Gregorio MT. Psychological assessment in children affected by Duchenne de Boulogne muscular dystrophy. *Minerva Pediatr* 2003;55(3):267–77.
- [17] Komoto J, Usui S, Otsuki S, Terao A. Infantile autism and Duchenne muscular Dystrophy. *J Autism Dev Disord* 1984;14(2):191–5.
- [18] Zwaigenbaum L, Tarnopolsky M. Two children with muscular dystrophies ascertained due to referral for diagnosis of autism. *J Autism Dev Disord* 2003;33(2):193–9.
- [19] Wu JY, Kulban KC, Allred E, Shapiro F, Darras BT. Association of Duchenne muscular dystrophy with autism spectrum disorder. *J Child Neurol* 2005;20(10):790–5.
- [20] Kumagai T, Miura K, Ohki T, Matsumoto A, Miyazaki S, Nakamura M, et al. Central nervous system involvements in Duchenne/Becker muscular dystrophy. *No To Hattatsu* 2001;33(6):480–6.
- [21] Zatz M, Vallada H, Melo MS, Passos-Bueno MR, Vieira AH, Vainzof M, et al. Cosegregation of schizophrenia with Becker muscular dystrophy: susceptibility locus for schizophrenia at Xp21 or an effect of the dystrophin gene in the brain? *J Med Genet* 1993;30(2):131–4.
- [22] Melo M, et al. Becker and limb girdle muscular dystrophies: a psychiatric and intellectual level comparative study. *Am J Med Genet* 1995;27(1):33–8 (60).
- [23] Harper PS. Myotonic dystrophy as a trinucleotide repeats disorder- a clinical perspective. In: Wells RD, Warren ST, editors. *Genetic instabilities and hereditary neurological diseases*. San Diego: Academic Press; 1998. p. 115–29.
- [24] Hunter A, Tsilfidis C, Mettler G, Jacob P, Mahadevan M, Surh L, et al. The correlation of age of onset with CTG trinucleotide repeat amplification in myotonic dystrophy. *J Med Genet* 1992;29(11):774–9.
- [25] Wieringa B. Myotonic dystrophy reviewed: back to the future? *Hum Mol Genet* 1994;3(1):1–7.
- [26] Harper PS. *Myotonic dystrophy*. Philadelphia: WB Saunders; 1989 (2nd edition).
- [27] Harley HG, Rundle SA, MacMillan JC, Myring J, Brook JD, Crow S, et al. Size of the unstable CTG repeat sequence in relation to phenotype and parental transmission in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet* 1993;52(6):1164–74.
- [28] Héron D. in *Pédiatrie3 – Maladies neuromusculaires*. Dystrophie myotonique de Steinert. 1998. Pp. 155-162.
- [29] Harley HG, Brook JD, Rundle SA, Crow S, Reardon W, Buckler AJ, et al. Expansion of an unstable DNA region and phenotypic variation in myotonic dystrophy. *Nature* 1992;355(6360):545–6.
- [30] Ashizawa T, Anvret M, Baiget M, Barcelo JM, Brunner H, Cobo AM, et al. Characteristics of intergenerational contractions of the CTG repeat in myotonic dystrophy. *Am J Hum Genet* 1994;54(3):414–23.
- [31] Steyaert J, de Die-Smulders C, Fryns JP, Goossens E, Willekens D. Behavioral phenotype in childhood type of dystrophia myotonica. *Am J Med Genet* 2000;96(6):888–9.
- [32] Goossens E, Steyaert J, De Die-Smulders C, Willekens D, Fryns JP. Emotional and behavioural profile and child psychiatric diagnosis in the childhood type of myotonic dystrophy. *Genet Couns* 2000;11(4):317–27.
- [33] Angeard-Durand N, Héron D, Gargiulo M, Eymard B. Dystrophie myotonique de Steinert: approche génétique et cognitive. *Neuropsychiatr Enf* 2004;52:175–80.
- [34] Cohen D, Plaza M, Angeard N, Lanthier-Gazzano O, Baraud P, Rivière JP, et al. Reading and spelling impairments in children and adolescents with infantile myotonic dystrophy. *J Neurolinguistics* 2006;19(6):455–65.
- [35] Turnpenny P, Clark C, Kelly K. Intelligence quotient profile in myotonic dystrophy, intergenerational deficit, and correlation with CTG amplification. *J Med Genet* 1994;31(4):300–5.
- [36] Marchini C, Lonigro R, Verriello L, Pellizzari L, Bergonzi P, Damante G. Correlations between individual clinical manifestations and CTG repeat amplification in myotonic dystrophy. *Clin Genet* 2000;57(1):74–82.
- [37] Modoni A, Silvestri G, Pomponi MG, Mangiola F, Tonali PA, et al. Characterization of the pattern of cognitive impairment in myotonic dystrophy type 1. *Arch Neurol* 2004;61:1943–7.
- [38] Winblad S, Lindberg C, Hansen S. Cognitive deficits and CTG repeat expansion size in classical myotonic dystrophy type 1 (DM1). *Behav Brain Funct* 2006;15(2):16.
- [39] Meola G, Sansone V, Perani D, Scarone S, Cappa S, et al. Executive dysfunction and avoidant personality trait in myotonic dystrophy type 1 (DM61) and in proximal myotonic myopathy (PROMM/DM2). *Neuromuscular Disord* 2003;13:813–21.
- [40] Delaporte C. Personality patterns in patients with myotonic dystrophy. *Arch Neurol* 1998;55:635–40.
- [41] Winblad S, Lindberg C, Hansen S. Temperament and character in patients with classical myotonic dystrophy type 1 (DM-1). *Neuromuscul Disord* 2005;15(4):287–92 (Epub 2005 Jan 28).
- [42] Quera Salva MA, Blumen M, Jacqueline A, Durand MC, Andre S, De Villiers M, et al. Sleep disorders in childhood-onset myotonic dystrophy type 1. *Neuromuscul Disord* 2006;16(9-10):564–70 (Epub 2006 Aug 23).
- [43] Rubinsztein JS, Rubinsztein DC, Goodburn S, Holland AJ. Apathy and hypersomnia are common features of myotonic dystrophy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998 Apr;64(4):510–5.
- [44] Broughton R, Stuss D, Kates M, Roberts J, Dunham W. Neuropsychological deficits and sleep in myotonic dystrophy. *Can J Neurol Sci* 1990;17(4):410–5.
- [45] Gibbs 3rd JW, Ciafaloni E, Radtke RA. Excessive daytime somnolence and increased rapid eye movement pressure in myotonic dystrophy. *Sleep* 2002 Sep 15;25(6):662–5.
- [46] Di Mauro S, et al. Mitochondrial myopathies. *Ann Neurol* 1985;17:521–38.
- [47] Morgan-Hughes JA. Mitochondrial diseases. In: Engel AG, Bunker BQ, editors. *Myology*, New York: Mac Graw-Hill; 1995. p. 1610–60.
- [48] Holt JJ, et al. Mitochondrial myopathies: clinical biochemical features in 30 cases with major deletions of muscle mitochondrial DNA. *Ann Neurol* 1989;26:699–708.

- [49] Nissenkorn A, et al. Multiple presentation of mitochondrial disorders. *Arch Dis Child* 1999;81:209–15.
- [50] Nissenkorn A, et al. Neurological presentations of mitochondrial disorders. *J Child Neurol* 2000;15:44–8.
- [51] Turconi AC, et al. Focal cognitive impairment in mitochondrial encephalomyopathies: a neuropsychological and neuroimaging study. *J Neurol Sci* 1999;170:57–63.
- [52] Gillberg C, Coleman M. Metabolic Disorders. In: Gillberg C, Coleman M, editors. *The Biology of the Autistic syndromes*, 2nd ed. London: Mac Keith Press; 1992. p. 203–17.
- [53] Oliveira G, Diogo L, Grazina M, Garcia P, Ataide A, Marques C, et al. Mitochondrial dysfunction in autism spectrum disorders: a population-based study. *Dev Med Child Neurol* 2005;47(3):185–9.
- [54] Poling JS, Frye RE, Shoffner J, Zimmerman AW. Developmental regression and mitochondrial dysfunction in a child with autism. *J Child Neurol* 2006;21(2):170–2.
- [55] Guglieri M, Magri F, Comi GP. Molecular ethiopathogenesis of limb girdle muscular and congenital muscular dystrophies: boundaries and contiguities. *Clin Chim Acta* 2005;361:54–79.
- [56] Balci B, et al. An autosomal recessive limb girdle muscular dystrophy (LGMD2) with mild mental retardation is allelic to Walker-Warburg syndrome (WWS) caused by a mutation in the POMT1 gene. *Neuromuscul Disord* 2005;15(4):271–5.
- [57] Melo M, Vieira AH, Passos-Bueno MR, Zaty M. Association of schizophrenia and Duchenne muscular dystrophy. *Br J Psychiatry* 1993;162:711–2.
- [58] Cagliari R, et al. Primary beta-sarcoglycanopathy manifesting as recurrent exercise-induced myoglobinuria. *Neuromuscul Disord* 2001;11:389–94.
- [59] Miladi N, Bourguignon JP, Hentati F. Cognitive and psychological profile of a Tunisian population of limb girdle muscular dystrophy. *Neuromuscul Disord* 1999;9(5):352–4.
- [60] Jones KJ, Morgan G, Johnston H, Tobias V, Ouvrier RA, et al. The expanding phenotype of laminin alpha 2 chain merosin abnormalities: case series and review. *J Med Genet* 2001;38:649–57.
- [61] Longman C, et al. Mutations in the human LARGE gene cause MDC1D, a novel of congenital muscular dystrophy with severe mental retardation and abnormal glycosylation of alpha-dystroglycan. *Hum Mol Genet* 2003;12:2853–61.
- [62] Mercuri E, et al. Phenotype spectrum associated with mutations in the fukutin-related gene. *Ann Neurol* 2003;58:537–42.
- [63] Fukuyama Y, Osawa Suzuki H. Congenital progressive muscular dystrophy of the Fukuyama type—clinical genetic and pathological considerations. *Brain Dev* 1981;3:1–29.
- [64] Dobyns WB, Pagon RA, Armstrong D, Curry CJ, Greenberg F, Grix A, et al. Diagnostic criteria for Walker-Warburg syndrome. *Am J Med Genet* 1989;32:195–210.
- [65] Santavuori P, Somer H, Sainio K, Rapola J, Kruus S, Nikitin T, et al. Muscle–Eye–Brain disease (MEB). *Brain Dev* 1989;11:147–53.
- [66] Funakoshi M, Goto K, Arhata K. Epilepsy and mental retardation in a subset of early onset 4q35 fscioscapulohumeral muscular dystrophy. *Neurology* 1998;50:1791–4.
- [67] Miura K, Kumagai T, Matsumoto A, Iryiama E, Watanabe K, Goto K, et al. Two cases of chromosome 4q35-linked early onset fscioscapulohumeral dystrophy with mental retardation and epilepsy. *Neuropediatrics* 1998;29:239–41.
- [68] Saito Y, Miyashita S, Yokoyama A, Komaki H, Seki A, Maegaki Y, Ohno K. Facioscapulohumeral muscular dystrophy with severe mental retardation and epilepsy. *Brain Dev* 2006 September.
- [69] Bindoff LA, Mjelle N, Sommerfelt K, Krossnes BK, Roberts F, Krohn J, et al. Severe facioscapulohumeral muscular dystrophy presenting with Coats' disease and mental retardation. *Neuromuscul Disord* 2006;16(9-10):559–63 (Epub 2006 Aug 28).
- [70] Hobson-Webb LD, Caress JB. Facioscapulohumeral muscular dystrophy can be a cause of isolated childhood cognitive dysfunction. *J Child Neurol* 2006;21(3):252–3.
- [71] Yamanaka G, Goto K, Hayashi YK, Miyajima T, Hoshika A, Arahata K. Clinical and genetical features of Japanese early-onset facioscapulohumeral muscular dystrophy. *No To Hattatsu* 2002;34(4):318–24.
- [72] Greenhill LL, Biederman J, Boellner SW, Rugino TA, Sangal RB, Earl CQ, et al. A randomized double-Blind, placebo-controlled study of modafinil film coated tablets in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2006;45(5):503–11.
- [73] Mc Donald JR, Hill JD, Tarnopolsky MA. Modafinil reduces excessive somnolence and enhances mood in patients with myotonic dystrophy. *Neurology* 2002;59(12):1876–80.
- [74] Cortese S, Konofal E, Yateman N, Mouren MC, Lecendreux M. Sleep and alertness in children with attention-deficit/hyperactivity disorder: a systematic review of the literature. *Sleep* 2006;29(4):504–11 (1).