

Année 2024/2025

N°

Thèse
Pour le
DOCTORAT EN MEDECINE
Diplôme d'État
par
Paul CHATAIGNER

Né le 21 janvier 1997 à Saint-Sébastien-sur-Loire (44)

EXPLORATION DE PATIENTS ATTEINTS DE CYTOPATHIES
MITOCHONDRIALES EN IRM CERVEBRALE PEDIATRIQUE A
L'AIDE DE LA SEQUENCE MP2RAGE

Présentée et soutenue publiquement le **04 avril 2025** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Jean-Philippe COTTIER, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine – Tours

Membres :

Docteur Marine GUICHARD, Neuropédiatrie - CRTLA, PH, CHU – Tours

Docteur Valentina FERNANDEZ, Radiologie et imagerie médicale, PHC, CHU – Tours

Docteur Hugo TARTARIN, Radiologie et imagerie médicale, Assistant spécialiste, CHU – Tours

Directeur de thèse :

Professeur Baptiste MOREL, Radiologie et imagerie médicale, Faculté de Médecine – Tours

RESUME

Introduction

Les cytopathies mitochondriales, maladies affectant principalement la phosphorylation oxydative, sont causées par des mutations de l'ADN mitochondrial ou nucléaire. Elles impactent particulièrement le système nerveux central et le système musculo-squelettique, en raison de leur forte consommation énergétique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est essentielle afin d'identifier des anomalies faisant suspecter le diagnostic. La séquence MP2RAGE, intégrant une analyse volumétrique et relaxométrique, permet une évaluation quantitative des structures cérébrales.

Matériel & Méthodes

Cette étude rétrospective monocentrique a inclus six patients pédiatriques atteints de cytopathies mitochondriales confirmées, ayant bénéficié d'une IRM cérébrale avec la séquence MP2RAGE entre 2020 et 2025. L'ensemble des régions cérébrales ont été regroupées en régions anatomiques (noyaux gris centraux, substance grise corticale, substance blanche, cervelet, autre). L'analyse volumétrique et relaxométrique a été réalisée et les valeurs ont été comparées aux normes établies. Les Z-scores ≥ 2 ou ≤ -2 ont été considérés pathologiques.

Résultats

Six patients ont été inclus âgés de 24 à 202 mois (moyenne = 125 mois). Les pathologies étudiées comprenaient : ataxie-COQ8A ; mutation GFM1 ; syndrome MELAS ; mutation DNM1L ; déficit CoA ; syndrome de Leigh.

Les résultats (clinique-IRM) concordent avec les descriptions classiques des cytopathies mitochondriales avec néanmoins mise en évidence de plusieurs anomalies peu décrites, élargissant le spectre des atteintes observées :

- Atteinte supratentorielle diffuse corticale et de la substance blanche chez un patient avec déficit en CoQ10, avec augmentation des temps de relaxométrie T1
- Anomalies relaxométriques diffuses du cortex chez un patient muté GFM1.
- Atrophie du tronc cérébral dans la mutation DNM1L.

Conclusion

La séquence MP2RAGE objective des atteintes volumiques connues des cytopathies mitochondriales tout en mettant en évidence des anomalies inédites, de volume ou de relaxométrie T1, renforçant son intérêt pour affiner le diagnostic et la compréhension de ces pathologies.

Mots Clés :

Radiologie, Neuropédiatrie, Cytopathie Mitochondriale, Imagerie par résonance magnétique, MP2RAGE, Relaxométrie, Volumétrie, COQ8A, GFM1, MELAS, LEIGH, CoA, DNM1L.

Quantitative MRI Analysis in Pediatric Mitochondrial Cytopathies Using MP2RAGE: A Retrospective Study

ABSTRACT

Introduction

Mitochondrial cytopathies, diseases affecting oxidative phosphorylation, are caused by mutations in mitochondrial or nuclear DNA. They particularly impact the central nervous system and the musculoskeletal system due to their high energy demand. Magnetic resonance imaging (MRI) is essential for identifying abnormalities that may suggest the diagnosis. The MP2RAGE sequence, integrating volumetric and relaxometric analysis, allows for a quantitative assessment of brain structures.

Materials & Methods

This retrospective monocentric study included six pediatric patients with confirmed mitochondrial cytopathies who underwent brain MRI with the MP2RAGE sequence between 2020 and 2025. All brain regions were grouped into anatomical regions (basal ganglia, cortical gray matter, white matter, cerebellum, and others). Volumetric and relaxometric analyses were performed, and the values were compared to established norms. Z-scores ≥ 2 or ≤ -2 were considered pathological.

Results

Six patients were included, aged 24 to 202 months (mean = 125 months). The studied pathologies included: ataxia-COQ8A; GFM1 mutation; MELAS syndrome; DNM1L mutation; CoA deficiency; Leigh syndrome.

The clinical-MRI findings were consistent with the classical descriptions of mitochondrial cytopathies while also revealing several less-described abnormalities, expanding the spectrum of observed impairments:

- Diffuse supratentorial cortical and white matter involvement in a patient with CoQ10 deficiency, with increased T1 relaxometry times.
- Diffuse cortical relaxometric abnormalities in a patient with a GFM1 mutation.
- Brainstem atrophy in the DNM1L mutation.

Conclusion

The MP2RAGE sequence objectively identifies known volumetric impairments in mitochondrial cytopathies while also highlighting novel abnormalities, in volume or T1 relaxometry, reinforcing its relevance in refining the diagnosis and understanding of these diseases.

Key Words :

Radiology, Pediatric Neurology, Mitochondrial Cytopathy, Magnetic Resonance Imaging, MP2RAGE, Relaxometry, Volumetry, COQ8A, GFM1, MELAS, LEIGH, CoA, DNM1L.

UNIVERSITE DE TOURS FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Denis ANGOULVANT

VICE-DOYEN

Pr David BAKHOS

ASSESSEURS

Pr Philippe GATAULT, *Pédagogie*

Pr Caroline DIGUISTO, *Relations internationales*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr Pierre-Henri DUCLUZEAU, *Formation Médicale Continue*

Pr Hélène BLASCO, *Recherche*

Pr Pauline SAINT-MARTIN, *Vie étudiante*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Carole ACCOLAS

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) - 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) - 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

Pr Patrice DIOT – 2014-2024

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Patrice DIOT

Pr Luc FAVARD

Pr Bernard FOUQUET

Pr Yves GRUEL

Pr Frédéric PATAT

Pr Loïc VAILLANT

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBEILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – D. BABUTY – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – J. CHANDENIER – A. CHANTEPIE – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – P. DUMONT – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – D. GOGA – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – O. HAILLOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – G. LORETTE – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – D. PERROTIN – L. POURCELOT – R. QUENTIN – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – P. ROSSET – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AMELOT Aymeric	Neurochirurgie
ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
APETOH Lionel.....	Immunologie
AUDEMARD-VERGER Alexandra.....	Médecine interne
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BACLE Guillaume.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle.....	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe.....	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Theodora.....	Pharmacologie clinique
BERHOUE Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédérique.....	Physiologie
BOULOUIS Grégoire	Radiologie et imagerie médicale
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNAUT Paul.....	Psychiatrie d'adultes, addictologie
BRUNEREAU Laurent.....	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias.....	Néphrologie
CAILLE Agnès	Biostat., informatique médical et technologies de communication
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DEQUIN Pierre-François	Thérapeutique
DESMIDT Thomas.....	Psychiatrie
DESOUBEAUX Guillaume	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DI GUISTO Caroline.....	Gynécologie obstétrique
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
ELKRIEF Laure	Hépatologie – gastroentérologie
ESPITALIER Fabien.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
FAUCHIER Laurent.....	Cardiologie
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
GATAULT Philippe	Néphrologie
GAUDY-GRAFFIN Catherine	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GUERIF Fabrice	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine	Médecine intensive – réanimation
GUILLON-GRAMMATICO Leslie	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel	Hématologie, transfusion
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe	Biologie cellulaire
IVANES Fabrice	Physiologie
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique.....	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LE NAIL Louis-Romée	Cancérologie, radiothérapie
LECOMTE Thierry	Gastroentérologie, hépatologie

LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LEVESQUE Éric.....	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LINASSIER Claude.....	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénéréologie
MAILLOT François.....	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie
MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénéréologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PARE Arnaud.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
PASI Marco.....	Neurologie
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophtalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénéréologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET-BIGOT Bénédicte.....	Thérapeutique
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

LIMA MALDONADO Igor.....Anatomie
MALLET Donatien.....Soins palliatifs

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

CANCEL Mathilde	Cancérologie, radiothérapie
CARVAJAL-ALLEGRIA Guillermo.....	Rhumatologie
CHESNAY Adélaïde.....	Parasitologie et mycologie
CLEMENTY Nicolas.....	Cardiologie
DE FREMINVILLE Jean-Baptiste.....	Cardiologie
DOMELIER Anne-Sophie.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....	Biophysique et médecine nucléaire
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
GARGOT Thomas.....	Pédopsychiatrie
GOUILLEUX Valérie.....	Immunologie
HOARAU Cyrille.....	Immunologie
KERVARREC Thibault.....	Anatomie et cytologie pathologiques
KHANNA Raoul Kanav.....	Ophtalmologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEDUCQ Sophie.....	Dermatologie
LEJEUNE Julien.....	Hématologie, transfusion
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOUMNEH Thomas.....	Médecine d'urgence
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
RAVALET Noémie.....	Hématologie, transfusion
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
STANDLEY-MIQUELESTORENA Elodie.....	Anatomie et cytologie pathologiques
STEFIC Karl.....	Bactériologie
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VAYNE Caroline.....	Hématologie, transfusion
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
BLANC Romuald.....	Orthophonie
EL AKIKI Carole.....	Orthophonie
NICOGLU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

AUMARECHAL Alain.....	Médecine Générale
BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
CHAMANT Christelle.....	Médecine Générale
ETTORI Isabelle.....	Médecine Générale
MOLINA Valérie.....	Médecine Générale
PAUTRAT Maxime.....	Médecine Générale
PHILIPPE Laurence.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRAE

BECKER Jérôme.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUAKAZ Ayache	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BOUTIN Hervé.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
BRIARD Benoît.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
CHALON Sylvie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GILOT Philippe	Chargé de Recherche Inrae – UMR Inrae 1282
GOMOT Marie	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
GOUILLEUX Fabrice	Directeur de Recherche CNRS – UMR Inserm 1100
GUEGUINOU Maxime	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
HAASE Georg.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
HENRI Sandrine	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Directrice de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
LABOUTE Thibaut.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LATINUS Marianne	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LAUMONNIER Frédéric.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
LE MERRER Julie	Directrice de Recherche CNRS – UMR Inserm 1253
MAMMANO Fabrizio	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1259
PAGET Christophe.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1069
SECHER Thomas.....	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche Inserm – UMR Inserm 1100
SUREAU Camille	Directrice de Recherche émérite CNRS – UMR Inserm 1259
TANTI Arnaud	Chargé de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253
WARDAK Claire	Chargée de Recherche Inserm – UMR Inserm 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'éthique médicale

BIRMELE Béatrice.....Praticien Hospitalier

Pour la médecine manuelle et l'ostéopathie médicale

LAMANDE Marc

Pour l'orthophonie

BATAILLE Magalie.....	Orthophoniste
CLOUTOUR Nathalie	Orthophoniste
CORBINEAU Mathilde	Orthophoniste
HARIVEL OUALLI Ingrid	Orthophoniste
IMBERT Mélanie	Orthophoniste
SIZARET Eva	Orthophoniste

Pour l'orthoptie

BOULNOIS Sandrine.....Orthoptiste

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des enseignants et enseignantes
de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits aux indigents,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis(e) dans l'intérieur des maisons, mes yeux
ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira
les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas
à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Respectueux(euse) et reconnaissant(e) envers mes Maîtres,
je rendrai à leurs enfants
l'instruction que j'ai reçue de leurs parents.

Que les hommes et les femmes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert(e) d'opprobre
et méprisé(e) de mes confrères et consœurs
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

J'ADRESSE MES SINCERES REMERCIEMENTS

Aux membres du jury :

Au Professeur Jean-Philippe COTTIER,

Je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse. Merci pour vos précieux enseignements, pour votre disponibilité tant en garde que lors des vacances passées à vos côtés durant ce semestre de neuroradiologie. Merci pour l'ensemble de votre implication tout au long de l'internat.

Au Professeur Baptiste MOREL,

Je vous remercie pour l'ensemble des connaissances que vous avez pu m'apporter durant le semestre de radiologie pédiatrique, pour votre patience et compréhension des difficultés parfois rencontrées ainsi que pour votre disponibilité et votre engagement au sein de ce service. Je vous remercie également de m'avoir proposé ce sujet qui, bien que peu connu, s'est avéré passionnant et enrichissant. C'est un plaisir d'avoir travaillé avec vous.

Au Docteur Valentina FERNANDEZ,

Je te remercie d'avoir accepté de participer à ce jury de thèse. Merci pour tout ce que tu m'as appris durant tout le semestre passé à tes côtés. Merci pour ta bienveillance, ta bonne humeur et tes précieux conseils.

Au Docteur Marine GUICHARD

Je vous remercie d'avoir accepté de juger cette thèse. Merci pour le regard clinique et pratique que vous porterez sur ce travail. Travailler en collaboration avec le service de neuropédiatrie a été un plaisir durant mon passage au CHRU de Clocheville.

Au Docteur Hugo TARTARIN

Je te remercie d'avoir accepté de prendre part à mon jury de thèse. Merci pour toutes les connaissances que tu m'apportes lors des vacances, merci de ton humilité et de ta bienveillance en toutes circonstances et enfin merci de faire de moi un meilleur joueur de squash.

A mes maîtres, confères, collègues :

Au **Docteur Stanislas HETIER**, merci pour tout ce que tu m'as transmis durant ces derniers mois. Ta bienveillance, ta grande disponibilité et ton calme en toutes circonstances sont pour moi une véritable source d'inspiration.

Au **Docteur Axel MASSON**, merci pour les connaissances transmises, tant en neurologie qu'en imagerie digestive. Ce sont tes cours qui m'ont inspiré et donné envie de m'orienter vers cette voie. Merci pour ta bienveillance durant l'ensemble de mon internat.

Au **Professeur Laurent BRUNEREAU**, je vous remercie de votre encadrement et de votre disponibilité lors de mon passage dans votre service.

Au **Professeur Éric FRAMPAS**, au **Docteur Jérémie MEYER**, au **Docteur Antoine LE GALL** et au **Docteur Alexis HERNANDEZ** pour votre accueil dans le service de Radiologie du CHU de NANTES et pour l'ensemble des connaissances que vous m'avez apportées en Imagerie Digestive, toujours dans la bienveillance.

Au **Docteur Valentin PATARIN**, merci pour tout ce que tu m'as appris lors des vacances d'Imagerie ostéoarticulaire et merci pour ta gentillesse et ta bonne humeur.

A l'ensemble des équipes médicales de Radiologie de BRETONNEAU, de TROUSSEAU, de CLOCHEVILLE et d'ORLEANS, merci pour ce que vous m'avez appris durant tout au long de mon internat.

A ma famille

A **mes parents**, merci pour votre soutien inconditionnel durant toutes ces années d'étude. Merci pour votre dévouement au bord des terrains de tennis et lors de mes premiers pas sur des skis. Merci d'avoir toujours été une source d'inspiration et de motivation pour moi. Cette thèse c'est aussi votre accomplissement d'un engagement total.

A **Juliette**, ma sœur qui a été un exemple depuis ma naissance et qui m'a toujours soutenu. Merci de ta patience quand tu devais m'expliquer pour la centième fois un même exercice de mathématique.

A **Mamie** et **Papy**, merci pour tous ces moments passés ensemble et ces nombreux autres à venir. Merci de votre soutien indéfectible, je vous dois beaucoup.

A **Mimie**, merci pour ton soutien et pour les souvenirs de vacances Bauloises. A **Pépé** qui a été le premier à me donner l'envie de m'orienter dans cette voie.

A mes amis

A toute la team des copains de Nantes sans qui ces années auraient été moins fun : merci à **Clément, Côte, Frouz, Marceau, Doud, Alex, Saunier, Romain, Maxpot, Jo, Alix, Cyrine** et **Eva**.

Aux Tourangeaux : merci à **Oliv', PA, Edo, Claire, Paul Cou**.

Merci à mes co-internes et amis **Sandra, Antoine, Fiona, Pauline, Jules** et **Nour** qui ont animé ces semestres.

A tous ceux que j'ai oublié, j'espère que vous ne m'en tiendrez pas rigueur.

A ma **Paula**, merci d'être à mes côtés dans les bons comme dans les mauvais moments. Merci de ton soutien sans faille, de ta bonne humeur et de ta joie de vivre. Merci de réussir à me supporter tous les jours et de rendre ma vie plus belle.

TABLE DES MATIÈRES

RESUME	2
ABSTRACT.....	3
INTRODUCTION.....	16
1) Généralités sur la mitochondrie.....	16
2) Classification génétique et moléculaire des maladies mitochondriales.....	17
3) Clinique et Imagerie - Caractéristiques générales.....	17
<i>Clinique</i>	17
<i>Imagerie</i>	19
4) Clinique et imagerie – Focus sur six pathologies mitochondriales.....	19
<i>Le syndrome MELAS</i>	19
<i>Mutation du gène DNM1L</i>	20
<i>Syndrome de Leigh</i>	23
<i>L'ataxie COQ8A – déficit en coenzyme Q10</i>	25
<i>Mutation du gène GFM1</i>	26
<i>Déficit en coenzyme A</i>	27
5) Séquence MP2RAGE	30
6) Connaissance actuelle sur la relaxométrie T1.....	30
METHODE	31
1) Population étudiée.....	31
2) Protocole IRM	31
3) Rapports et création des cartes de déviation	31
4) Acquisition et pré-traitement des données	32
5) Analyse des données.....	32
Volumétrie	32
Relaxométrie	32
Comparaison aux données de la littérature	33
RESULTATS.....	34
DISCUSSION	43
Analyse aux données de la littérature.....	43
1) Patient 1 - Ataxie COQ8A (déficit en CoQ10)	43
2) Patient 2 - Mutation du gène GFM1	43
3) Patient 3 – Syndrome MELAS.....	44
4) Patient 4 - Mutation DNM1L.....	44

5) Patient 5 – Déficit en Coenzyme A (CoA)	45
6) Patient 6 – Syndrome de Leigh	45
Apports théoriques de la relaxométrie T1	46
Limites de notre étude.....	47
CONCLUSION.....	48
FIGURES ET TABLEAUX	49
REFERENCES.....	50

LISTES DES ABREVIATIONS UTILISEES

ADC : Coefficient Apparent de Diffusion

ADNmt : ADN mitochondrial

ADNn : ADN nucléaire

AVC : Accident Vasculaire Cérébral

C1D : Déficit en Complexe I

CoA : Coenzyme A

CoQ10 : Coenzyme Q10

CPEO : Ophtalmoplégie Externe Progressive Chronique

DICOM : Digital Imaging and Communications in Medicine

DRP1 : Dynamine-Related Protein 1

DWI : Diffusion Weighted Images

EPC : Epilepsia Partialis Continua

FSPGR : Fast SPoiled Grass

IRM : Imagerie par Résonance Magnétique

KSS : Kearns-Sayre

LBSL : Leucoencéphalopathie avec atteinte du tronc cérébral et moelle

LHON : Neuropathie Optique Héréditaire de Leber

MELAS : Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes

MERRF : Épilepsie myoclonique avec fibres rouges déchiquetées

MNGIE : Encéphalopathie Mitochondriale Neuro-Gastro-Intestinale

MP2RAGE : Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echo

NAA : N-acétyl-aspartate

NGC : Noyaux Gris Centraux

OXPHOS : Oxydative Phosphorylation

PACS : Picture Archiving and Communication System

POLG : Polymérase Gamma

SB : Substance Blanche

SEP : Sclérose en Plaques

SG : Substance Grise

SNC : Système Nerveux Central

SMS : Système Musculo-Squelettique

SRM : Spectroscopie par Résonance Magnétique

SWI : Susceptibility Weighted Imaging

INTRODUCTION

1) Généralités sur la mitochondrie

La mitochondrie est un organe cytoplasmique à double membrane présent uniquement chez les eucaryotes et dans toutes les cellules en dehors des globules rouges. C'est une structure indépendante mais néanmoins indispensable à l'activité cellulaire. Son fonctionnement et son rôle sont désormais bien étudiés.

Chaque cellule contient entre 1000 et 3000 mitochondries selon le type cellulaire. La mitochondrie contient son propre ADN constitué de deux brins circulaires et synthétisant 5 à 10% des protéines mitochondriales, le reste étant produit par l'ADN nucléaire.

Cet organe est assimilé à la « central énergétique » du fonctionnement cellulaire. En effet, elle est à l'origine de la majeure partie de la synthèse de l'ATP cellulaire.

La production d'ATP au sein de la mitochondrie s'effectue par un mécanisme de phosphorylation oxydative mettant en jeu cinq complexes membranaires internes : complexes I à IV (chaîne de transport des électrons) et complexe V (ATP synthétase). (Figure 1)

La mitochondrie a également des rôles de synthèse (hormones stéroïdes, précurseurs des acides aminés non essentiels), d'homéostasie dans le métabolisme calcique ainsi que dans le mécanisme d'apoptose.

Les maladies mitochondriales résultent le plus souvent de troubles héréditaires du métabolisme énergétique causés par des mutations dans l'ADN mitochondrial (ADNmt) ou l'ADN nucléaire (ADNn) entraînant des dysfonctionnements de la phosphorylation oxydative mitochondriale. Toute atteinte de la chaîne de production d'ATP par la mitochondrie ou anomalie dans le fonctionnement de cet organe peut être à l'origine d'une maladie mitochondriale.

Figure 1 – Métabolisme énergétique mitochondrial (1)

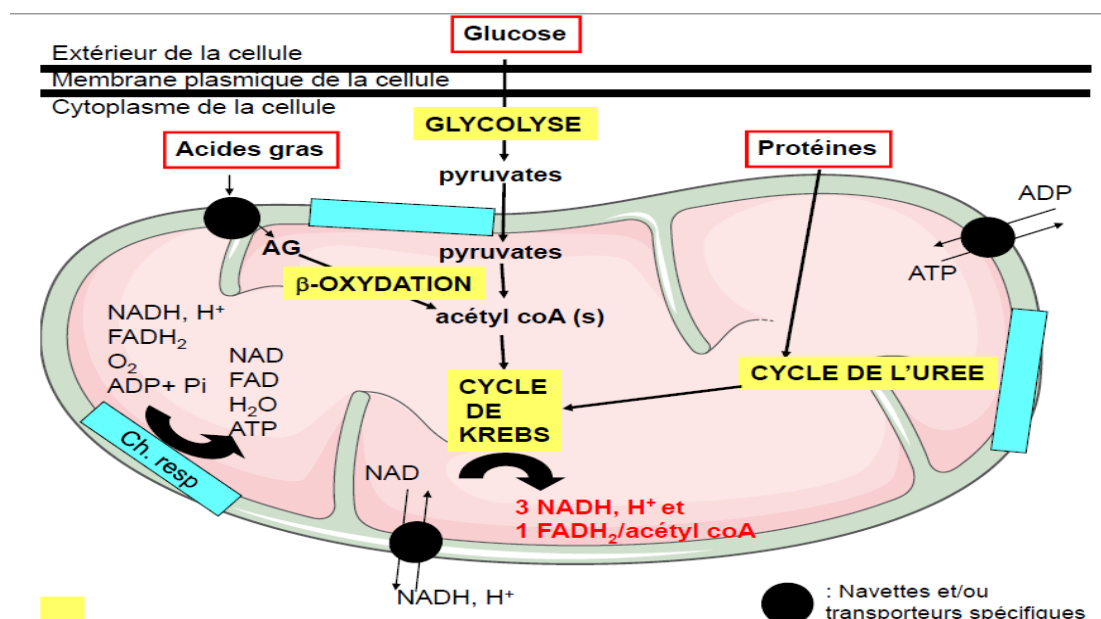
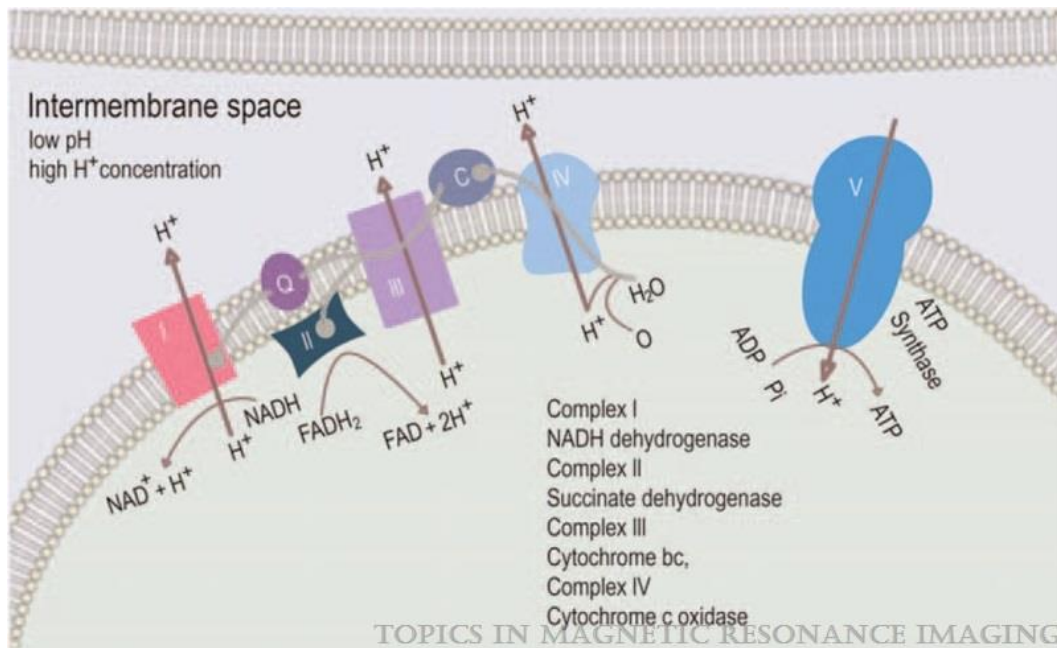


Figure 2 - Chaîne respiratoire mitochondriale (2)



2) Classification génétique et moléculaire des maladies mitochondriales

La classification génétique et moléculaire des cytopathies mitochondriales est basée sur l'implication des génomes de l'ADN mitochondrial (ADNmt) et/ou de l'ADN nucléaire (ADNn).

L'ADNmt est un ADN bicaténaire d'environ 16kb codant pour 13 protéines qui composent diverses sous-unités des complexes de la chaîne respiratoire, ainsi que pour les ARN nécessaires à la réplication et à la traduction de l'ADNmt. Des mutations ont été détectées dans les 37 gènes de l'ADNmt.

Les gènes nucléaires impliqués dans le fonctionnement mitochondrial, dont plus de 1100 ont été identifiés à ce jour (2), sont recensés dans la base de données MitoCarta.

L'ADNn joue un rôle essentiel dans le codage des sous-unités de la chaîne respiratoire, dans leurs facteurs d'assemblage, incluant la biosynthèse du Coenzyme Q10 (CoQ10), le maintien de l'environnement lipidique de la membrane mitochondriale interne ou encore le transport des solutés à travers cette dernière.

À ce jour, environ 300 gènes nucléaires ont été décrits dans la littérature établissant une corrélation entre des mutations pathogènes et des phénotypes de maladies.

3) Clinique et Imagerie - Caractéristiques générales

Clinique

Cliniquement, les maladies mitochondriales peuvent se manifester par l'atteinte d'un seul organe ou, plus fréquemment, par une atteinte multi-systémique (2).

Les systèmes les plus fréquemment affectés sont le système nerveux central (SNC) et le système musculo-squelettique (SMS) en raison de leur forte consommation énergétique et de leur densité mitochondriale élevée (3).

Lorsque les pathologies mitochondriales affectent le SNC, l'atteinte peut se situer électivement dans le cortex, la substance grise profonde (noyaux gris centraux), la substance blanche et/ou le cervelet. On retrouve alors des caractéristiques cliniques neurologiques plutôt typiques. (*Tableau 1*)

Tableau 1 – Caractéristiques cliniques classiques selon la région cérébrale atteinte

Structure cérébrale atteinte	Caractéristiques cliniques
<i>Substance grise corticale</i>	Crises d'épilepsie ; Encéphalopathie ; Démence
<i>Substance grise profonde</i>	Manifestations extrapyramidales (dystonie, chorée)
<i>Substance blanche</i>	Signes pyramidaux (spasticité, hyperréflexie) ; Troubles du champ visuel
<i>Cervelet et voies de connexion</i>	Ataxie à la marche ; Nystagmus ; Dysmétrie

En réalité, les atteintes sont rarement localisées à une zone spécifique du SNC générant des symptômes neurologiques complexes, parfois imitant des pathologies plus courantes comme la sclérose en plaque, les AVC ou les ataxies cérébelleuses héréditaires (2,4). (*Tableau 2*)

Tableau 2 – Caractéristiques Cliniques des pathologies mitochondriales courantes

Pathologie	Caractéristiques Cliniques
<i>MELAS</i>	Signes focaux AVC-like, épilepsie, myopathie
<i>Syndrome de Leigh</i>	Régression neurodéveloppementale, spasticité, troubles moteurs
<i>KSS (Kearns-Sayre)</i>	Ophtalmoplégie, rétinopathie pigmentaire, cardiomyopathie
<i>MNGIE</i>	Dysmotilité gastro-intestinale, neuropathie périphérique
<i>Syndrome d'Alpers</i>	Épilepsie réfractaire, encéphalopathie progressive, insuffisance hépatique
<i>Myopathie mitochondriale</i>	Faiblesse musculaire proximale, intolérance à l'exercice
<i>CPEO</i>	Ptosis bilatéral, limitation des mouvements oculaires

L'imagerie par résonance magnétique est un outil fondamental dans le diagnostic précoce des maladies mitochondriales. La reconnaissance des signes en neuro-imagerie contribue à améliorer la prise en charge des patients et permet aux cliniciens et chercheurs de mieux caractériser les anomalies cérébrales sous-jacentes ainsi que d'évaluer l'étendue et la gravité de la maladie.

À l'IRM, les pathologies mitochondriales se caractérisent par une atteinte globalement symétrique des structures cérébrales, de topographies variées et très diverses selon la pathologie. Notamment, la perte du volume cérébelleux est une anomalie fréquemment retrouvée, par exemple dans le syndrome de Kearns-Sayre (KSS) ou encore dans l'Encéphalomyopathie Mitochondriale avec Acidose Lactique et Episodes pseudo-ischémiques (MELAS) (5,6).

Cependant, il n'est pas rare que l'atteinte soit asymétrique notamment dans les cas de troubles liés à la Polymérase Gamma (POLG) et de Déficit en Complexe I (C1D), résultant de mutations soit dans l'ADNmt soit dans l'ADNn (2).

Des anomalies à la spectroscopie par résonance magnétique, se traduisant principalement par des pics de lactates augmentés dans les territoires pathologiques, sont souvent observées (5).

Enfin, l'ensemble de ces lésions apparaissent progressivement au cours de l'évolution de la maladie (2).

4) Clinique et imagerie – Focus sur six pathologies mitochondriales

Le syndrome MELAS

Le syndrome MELAS (Mitochondrial Encephalopathy, Lactic Acidosis, and Stroke-like Episodes) est une maladie mitochondriale rare causée majoritairement par une mutation du gène mitochondrial m.3243A>G dans le gène **MTTL1**, impliqué dans l'ARNtLeu (UUR). (2,6,7)

Cette pathologie, transmise selon un mode maternel, se manifeste généralement dans l'enfance ou l'adolescence (entre 2 et 10 ans) et associe des épisodes pseudo-AVC survenant avant 40 ans, souvent accompagnés de vomissements, de crises épileptiques focales, et d'une élévation des lactates sanguins ou céphalorachidiens.

Cliniquement, MELAS se manifeste par une grande hétérogénéité des symptômes : faiblesse musculaire, intolérance à l'effort, perte auditive neurosensorielle, petite taille, troubles cognitifs progressifs, et parfois encéphalopathie avec crises d'épilepsie continues. (7)

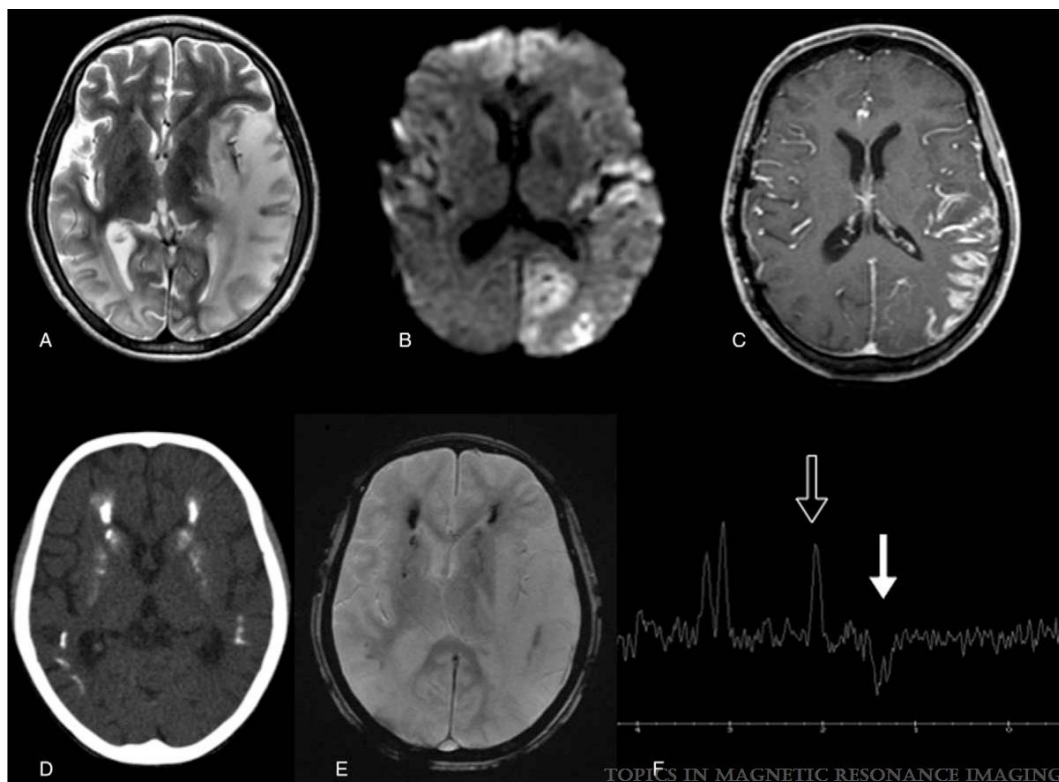
En IRM, les lésions observées sont de topographie lobaire occipitale, pariétale et temporale mais peuvent aussi toucher d'autres régions cérébrales. Elles ne sont pas conformes aux territoires vasculaires habituels, ce qui les distingue des accidents vasculaires cérébraux ischémiques classiques. En aigu, les images pondérées T2 et FLAIR montrent des hypersignaux associés à un œdème cytotoxique, évoluant souvent vers un œdème vasogénique au fil du temps. La diffusion (DWI) révèle en phase aiguë une

restriction et l'angiographie IRM montre généralement des vaisseaux intacts, confirmant l'origine non vasculaire des lésions. (2,5,6)

Un autre signe observé est la présence d'un pic de lactate en spectroscopie par résonance magnétique (SRM), souvent situé dans les zones lésées et parfois dans les régions cérébrales non atteintes. Ces anomalies métaboliques traduisent une altération de la chaîne respiratoire mitochondriale. À long terme, les lésions aiguës peuvent évoluer vers des cavitations corticales et sous-corticales. (5) (Figure 3)

Enfin, une atrophie cérébelleuse est fréquemment notée dans les stades avancés de la maladie.

Figure 3 - Garçon de 5 ans atteint d'un syndrome MELAS



Légende : L'image axiale en T2 montre des hypersignaux dans les régions temporo-occipitale et insulaire gauches (A). L'image axiale en DWI montre une restriction de diffusion au niveau du cortex (B). L'image axiale en T1 avec injection de produit de contraste montre un rehaussement cortical et des sillons profonds (C). Le scanner et l'imagerie SWI montrent plusieurs foyers calcifiés au niveau des structures nucléo-capsulaires et de la substance blanche juxta-corticale temporo-occipitale (D, E). La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) avec un temps d'écho de 144 ms, réalisée avec un voxel placé dans le lobe temporal gauche, montre un pic de lactate (flèche pleine, F) et une diminution du pic de NAA (flèche creuse, F), probablement en rapport avec une exacerbation aiguë du MELAS. (2)

Mutation du gène *DNM1L*

Le gène **DNM1L** code pour la dynamine-related protein 1 (DRP1), une GTPase indispensable au processus de fission mitochondriale et peroxysomale. Une altération de cette protéine perturbe la morphologie mitochondriale, entraînant une accumulation de mitochondries hypertrophiées et hyperpolarisées, un défaut de mitophagie allant jusqu'à un stress cellulaire conduisant à une neurodégénérescence progressive. (8–10)

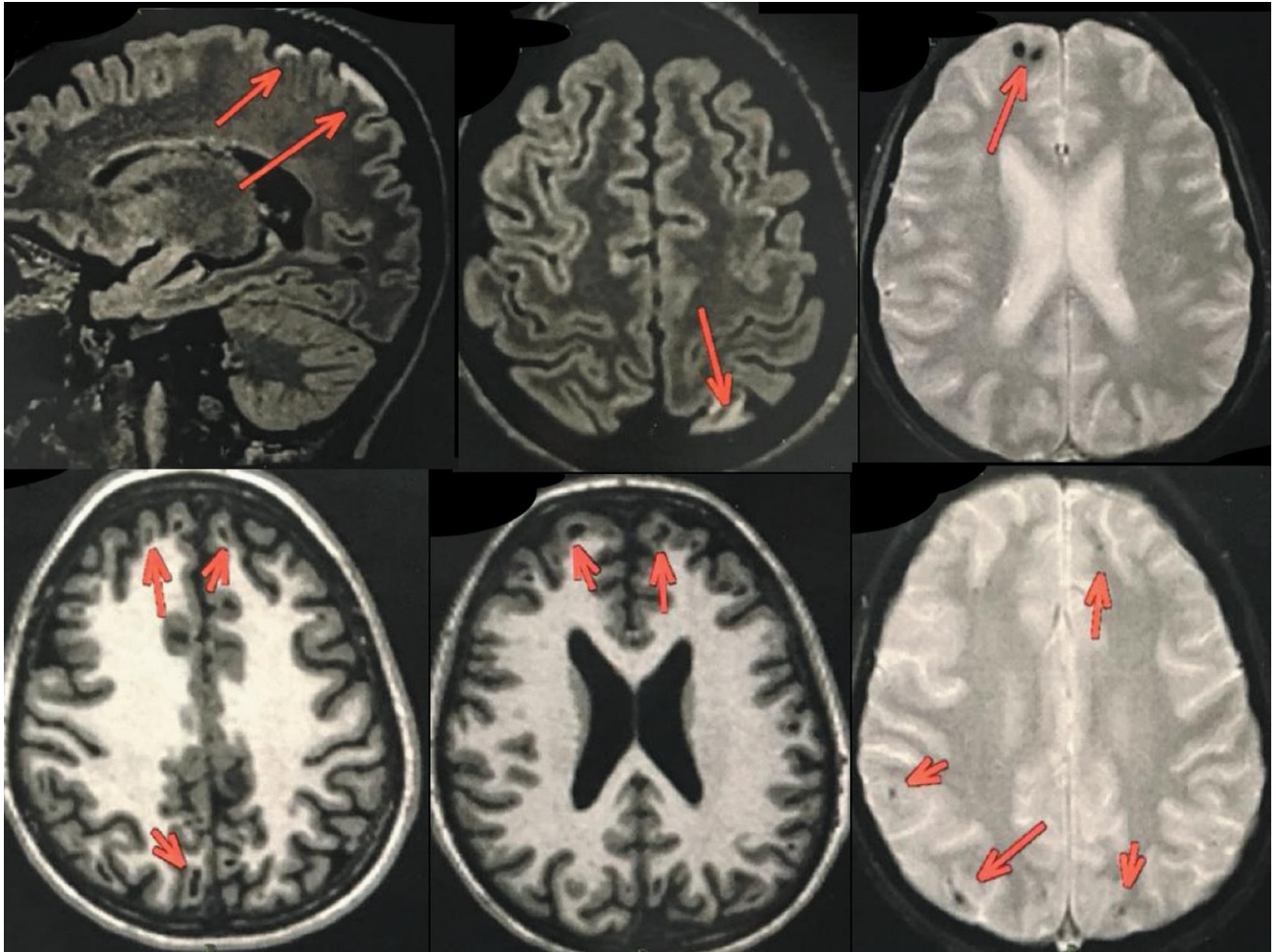
Cliniquement, les mutations DNM1L sont responsables d'un spectre phénotypique large, bien que dominé par une encéphalopathie épileptique sévère. Les premiers signes apparaissent généralement après une période de développement relativement normal ou parfois dans les suites de retard du neurodéveloppement suivi de l'installation d'une épilepsie polymorphe et réfractaire. Celle-ci peut se manifester sous forme de *status epilepticus* super-réfractaire, souvent déclenché par un stress métabolique (infection, fièvre, vaccination). Des épisodes d'épilepsie partielle continue (EPC) ont également été rapportés, marqués par des crises motrices focales persistantes.

Outre l'épilepsie, d'autres signes neurologiques sont fréquemment associés, notamment une dystonie paroxystique, exacerbée par l'exercice et le stress, ainsi que des myoclonies progressives. Certains patients développent des troubles de la coordination sous forme d'ataxie et, plus rarement, une neuropathie périphérique. L'évolution est généralement défavorable, avec un déclin cognitif rapide, une perte des fonctions motrices et, dans certains cas, une issue fatale en raison de l'aggravation des crises et de l'atrophie cérébrale. (8–13)

L'imagerie cérébrale met en évidence des anomalies suggérant une souffrance mitochondriale, bien que non spécifiques. L'IRM révèle fréquemment des hyperintensités en T2/FLAIR, touchant préférentiellement les noyaux gris centraux, le thalamus et l'hippocampe, parfois transitoires au cours de la maladie. Une atrophie cérébrale progressive est également observée (*Figure 5*), affectant à la fois le cortex et les structures sous-corticales, souvent associée à un élargissement ventriculaire secondaire. Dans certaines formes sévères, des lésions de nécrose corticale laminaire et des lésions vacuolaires sous-corticales ont été décrites (*Figure 4*). La spectroscopie IRM met parfois en évidence un pic de lactate au sein des structures en hypersignal T2. Il est important de noter que l'IRM peut être initialement normale, les anomalies apparaissant progressivement en fonction de l'évolution clinique. (8–13)

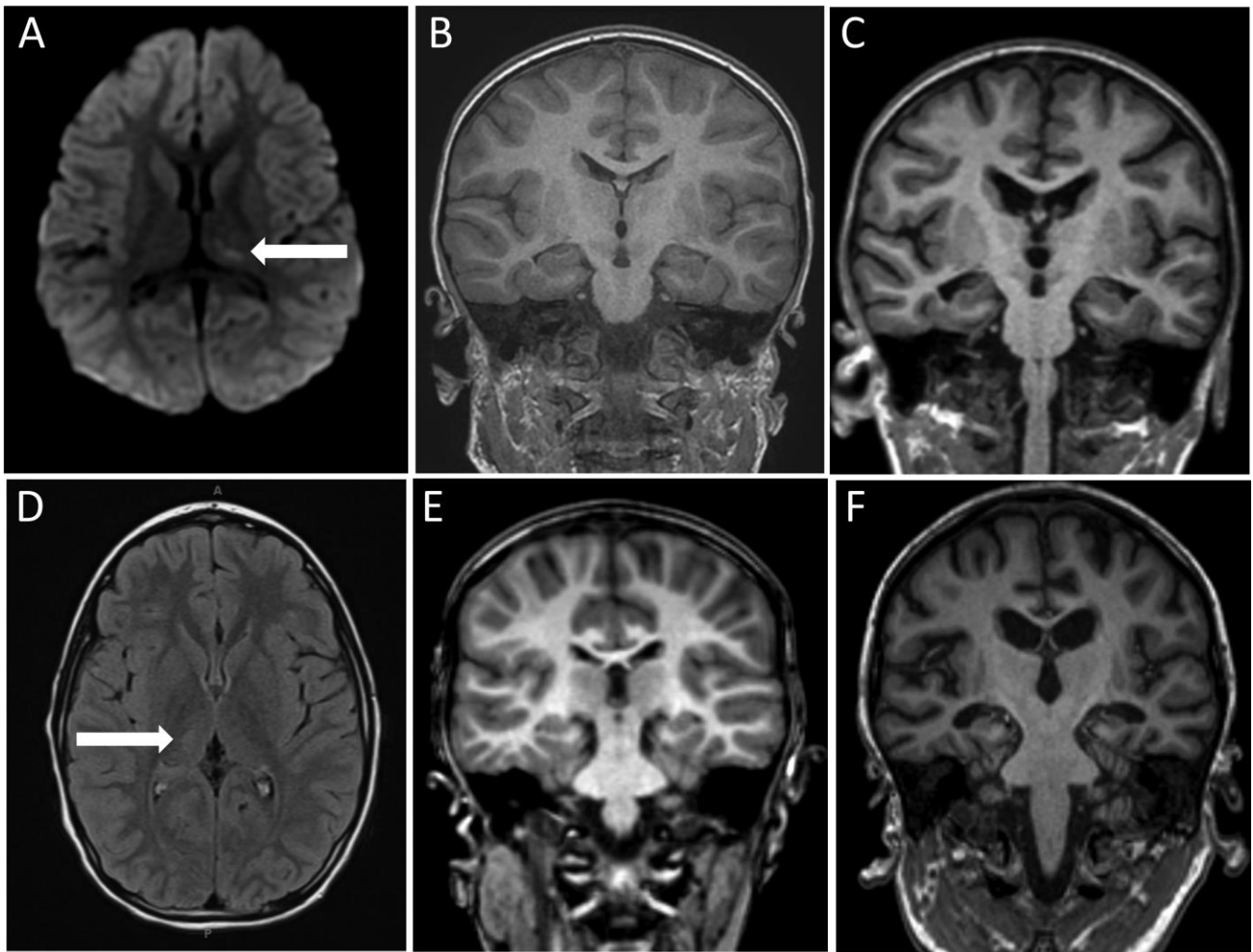
Parmi les mutations identifiées, la p.Arg403Cys est la plus fréquemment rapportée et est associée à une évolution particulièrement sévère, caractérisée par une épilepsie incontrôlable, une régression cognitive rapide et une atrophie cérébrale marquée. (8,12) D'autres mutations, comme p.G149R, semblent associées à des phénotypes plus progressifs, incluant un retard neurodéveloppemental, une ataxie et une neuropathie périphérique. (10)

Figure 4 - IRM cérébrale chez un patient présentant une mutation du gène DNMT1L (11)



Légende : Atrophie corticale et nécrose laminaire du cortex avec amincissement cortical sous-jacent (A, B), lésions vacuolaires sous-corticales dans les deux hémisphères cérébraux (C-F).

Figure 5 – Imagerie par résonance magnétique cérébrale des cas index 1 et 2 présentant une mutation DNMT1L de l'article (10)



Légende : (A) Image IRM pondérée en diffusion en coupe axiale avec une flèche blanche indiquant une intensité curviligne dans le thalamus gauche chez le cas index 1. (B, C) Images IRM coronales obtenues chez le cas index 1 lors de (B) la présentation initiale et (C) un mois après la résolution de l'état de mal épileptique, montrant une atrophie cérébrale progressive, particulièrement marquée au niveau des hippocampes (D) Image IRM pondérée en T2 FLAIR en coupe axiale avec une flèche blanche indiquant un hypersignal dans le thalamus droit chez le cas index 2, également faiblement hyperintense sur l'imagerie pondérée en diffusion. (E, F) Images IRM coronales obtenues chez le cas index 2 lors de (E) la présentation initiale et (F) un an après la résolution de l'état de mal épileptique, montrant une atrophie cérébrale progressive, impliquant particulièrement le putamen postérieur droit et les hippocampes bilatéraux (plus marqué à gauche qu'à droite).

Syndrome de Leigh

Le syndrome de Leigh (ou Encéphalomyélopathie Nécrasante Subaiguë) est la manifestation la plus fréquente des troubles mitochondriaux chez les enfants, avec une incidence d'environ 1 sur 40 000 naissances. Ce syndrome est lié à des mutations génétiques pouvant affecter l'ADN mitochondrial (ADNmt) ou l'ADN nucléaire (ADNn). Les mutations les plus courantes impliquent le complexe I de la chaîne respiratoire mitochondriale, mais des altérations du complexe IV (cytochrome c-oxydase) et du complexe V sont également fréquentes. (2)

L'héritage peut être maternel, autosomique récessif ou lié à l'X, et plus de 75 causes monogéniques ont été identifiées.

Les premiers signes cliniques apparaissent généralement entre 3 et 12 mois. Ils se manifestent par un retard moteur, une hypotonie, une dyskinésie, une ataxie ou encore des troubles cognitifs progressifs. (3,4)

Les atteintes du tronc cérébral entraînent fréquemment des dysfonctionnements respiratoires ou encore des troubles de la déglutition. Une dysautonomie, des anomalies ophtalmologiques et une thermorégulation perturbée peuvent également survenir. (4)

Les crises convulsives, souvent associées à une élévation des lactates dans le sang et le liquide céphalorachidien, sont fréquentes.

Les lésions à l'IRM incluent des anomalies symétriques et bilatérales, principalement dans les noyaux gris centraux, en particulier le putamen, mais également dans le thalamus, le tronc cérébral et le cervelet.

Les séquences pondérées T2/FLAIR montrent des hypersignaux correspondant à des zones de nécrose, de gliose et de démyélinisation. Ces lésions sont souvent accompagnées d'une restriction de diffusion, en particulier dans les phases aiguës, et peuvent évoluer vers des atrophies. Le tronc cérébral est fréquemment touché, avec des anomalies visibles dans les tractus tegmentaux centraux et la substance noire. Les noyaux dentés du cervelet sont également souvent impliqués. (*Figure 6*)

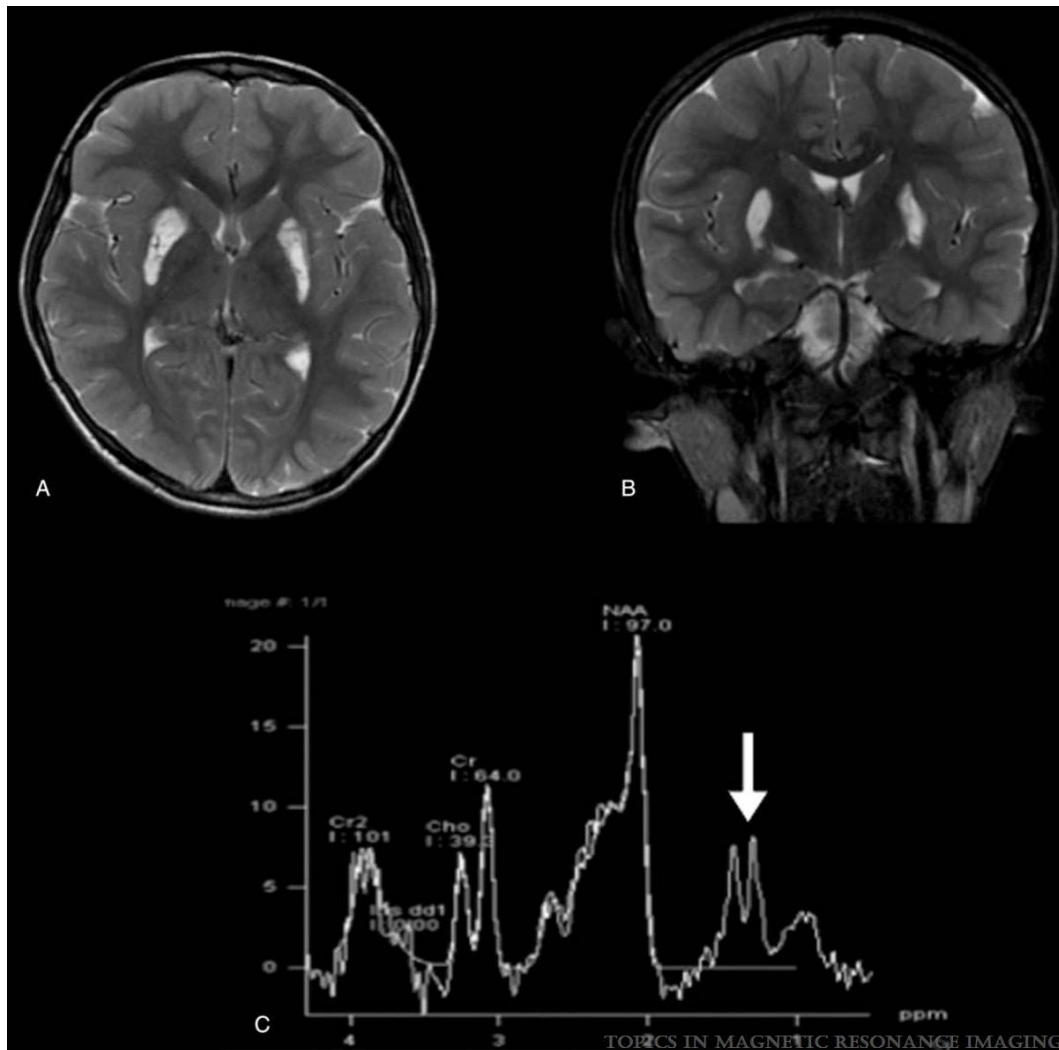
Des anomalies de la substance blanche, incluant la moelle cervicale et parfois le cortex cérébral, sont moins fréquentes mais peuvent être présentes dans certains cas.

Les calcifications intracrâniennes, bien que plus rares, peuvent également être identifiées, notamment dans les noyaux gris, et sont mieux visualisées par le scanner ou les séquences T2*. (2–4)

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) permet de détecter un pic de lactate dans les zones atteintes.

En fonction des mutations impliquées, les lésions peuvent présenter des particularités : par exemple, les mutations du gène ***SURF1***, associées au complexe IV, sont souvent liées à des atteintes prédominantes du tronc cérébral et des noyaux sous-thalamiques.

Figure 6 - fillette de 3 ans atteinte du syndrome de Leigh.



Légende : Les images axiales et coronales pondérées en T2 montrent des hypersignaux bilatéraux au niveau du putamen (A, B). La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) avec un temps d'écho de 35 ms, réalisée avec un voxel placé dans le putamen droit, met en évidence un pic de lactate (flèche pleine, C). (2)

L'ataxie COQ8A – déficit en coenzyme Q10

Le CoQ10, ou ubiquinone, est un composant essentiel de la chaîne respiratoire mitochondriale. Il agit comme un transporteur d'électrons entre les complexes I et II vers le complexe III. Les déficits peuvent être primaires, dus à des mutations dans des gènes impliqués dans sa synthèse (par exemple, ADCK3), ou secondaires, résultant de troubles génétiques affectant d'autres fonctions mitochondriales.

L'ataxie COQ8A (anciennement ADCK3) est une ataxie cérébelleuse autosomique récessive impliquant des mutations du gène COQ8A qui joue un rôle dans la biosynthèse du coenzyme Q10.

La présentation clinique est variable avec une ataxie cérébelleuse précoce comme caractéristique principale. Les autres manifestations associées sont l'épilepsie, des troubles cognitifs, une intolérance à l'effort, des troubles du mouvement hyperkinétiques et notamment des dystonies et myoclonies. (14,15)

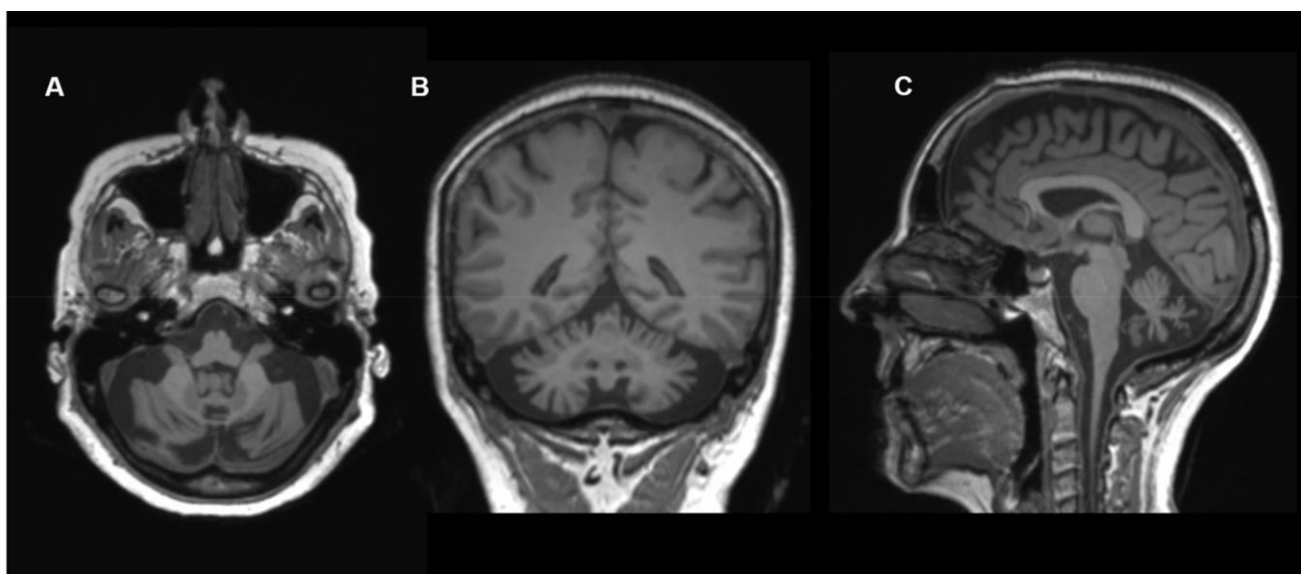
Les anomalies observées à l'IRM montrent fréquemment une atrophie cérébelleuse marquée (Figure 7). L'imagerie T2/FLAIR révèle un cortex cérébelleux hyperintense, caractéristique du « bright cerebellum », qui est considéré comme un signe spécifique de cette pathologie. (2)

On peut retrouver également des lésions symétriques des NGC et du tronc cérébral.

Il peut également exister une augmentation du pic de lactate dans les régions affectées.

Le traitement par supplémentation en CoQ10 peut améliorer de manière significative les symptômes, en particulier dans les formes secondaires à des troubles génétiques identifiés.

Figure 7 - Neuroimagerie dans le déficit en COQ8A



Légende : IRM cérébrale (images pondérées en T1, (A) vue axiale ; (B) vue coronale ; (C) vue sagittale) d'une femme de 60 ans atteinte d'un déficit en COQ8A. Les images montrent une atrophie cérébelleuse. (15)

Mutation du gène GFM1

Les mutations du gène GFM1, codant pour le facteur d'élongation mitochondrial mtEFG1, sont associées à des déficiences combinées des complexes de la chaîne respiratoire (OXPHOS). Elles se transmettent selon un mode autosomique récessif. (16,17)

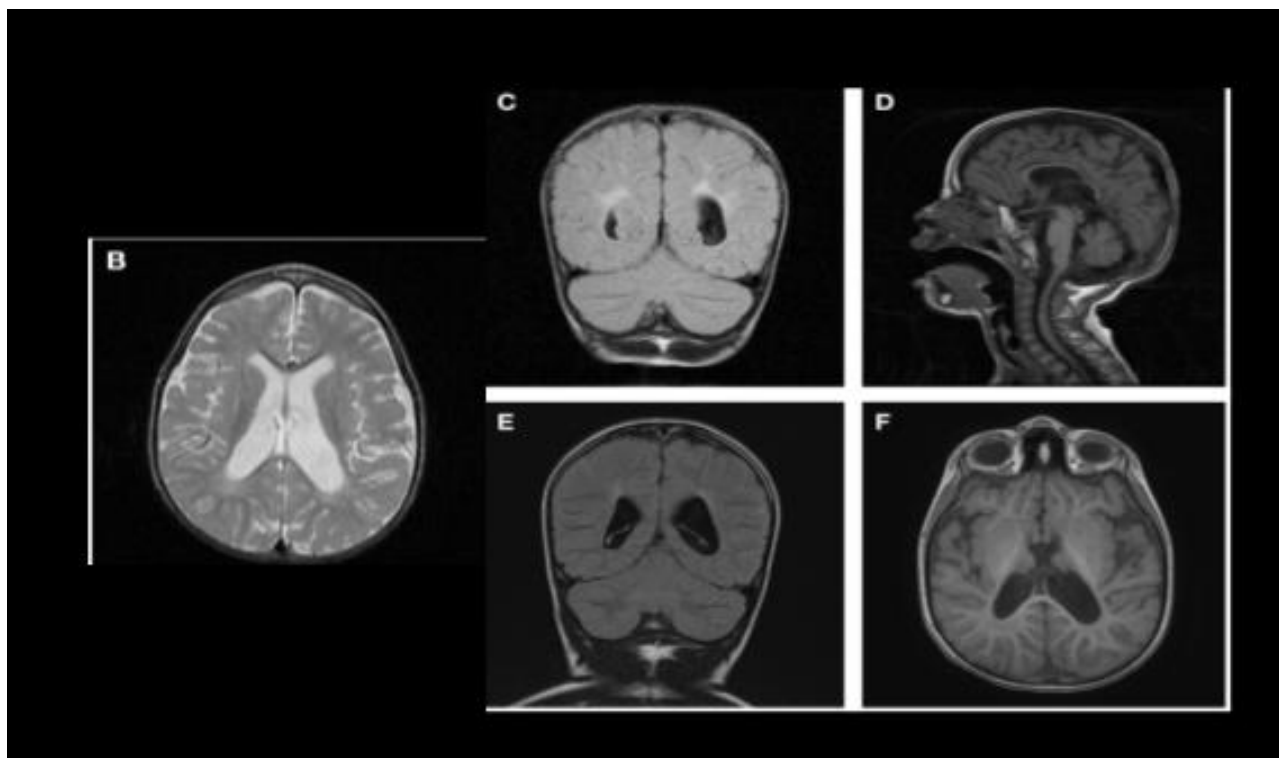
Ces anomalies entraînent des phénotypes neurologiques et hépatiques graves, avec des manifestations variées en fonction des mutations.

Cliniquement, les patients atteints présentent des symptômes sévères dès les premiers mois de vie, se traduisant par une hypotonie axiale sévère, une spasticité, des mouvements dystoniques, des crises d'épilepsie ainsi qu'un retard moteur et cognitif important. Une irritabilité persistante apparaît souvent dès l'âge de deux mois, accompagnée d'une acidose lactique chronique caractérisée par des taux élevés de lactate et de pyruvate. (16)

L'imagerie cérébrale, particulièrement l'IRM (*Figure 8*), met en évidence un amincissement du corps calleux et des modifications diffuses du signal de la substance blanche, visibles dès les premiers mois de vie. (16,18)

Les séquences T1 montrent des hyposignaux, tandis que les séquences T2/FLAIR révèlent des hypersignaux symétriques localisés dans les NGC (putamen, pallidum) et la substance blanche, avec une prédilection pour les lobes frontaux, temporaux et les centres semi ovales. (16–18)

Figure 8 – IRM cérébral dans la mutation du gène GFM1 (16)



Légende :

(B) Image axiale pondérée T2 à l'âge de 29 mois, révélant une dilatation des ventricules latéraux.

(C) Image coronale T2-FLAIR à 29 mois, montrant un signal anormal de la substance blanche avec une distribution périventriculaire.

(D) Image médio-sagittale T1-FLAIR à 29 mois, mettant en évidence un amincissement du corps calleux avec une augmentation de l'espace sous-arachnoïdien.

(E) Image coronale T2-FLAIR à 5 ans et 6 mois, montrant un signal anormal en région péri-atriale ainsi qu'une dilatation des ventricules latéraux.

(F) Image axiale 3D FSPGR à 5 ans et 6 mois, révélant un signal anormal dans la région postérolatérale du noyau putamen.

Déficit en coenzyme A

Le coenzyme A (CoA) joue un rôle central dans le métabolisme mitochondrial, en intervenant comme transporteur essentiel de groupes acyles sous forme de thioesters riches en énergie. Il occupe une place clé dans le carrefour métabolique mitochondrial, notamment via la formation de l'acétyl-CoA, point d'entrée majeur du cycle de Krebs, où il alimente la production d'ATP.

Le CoA est également indispensable à la β -oxydation des acides gras, en permettant leur activation sous forme d'acyl-CoA avant leur dégradation progressive en acétyl-CoA. Il intervient aussi dans le

métabolisme des acides aminés précurseurs de la néoglucogenèse et cétoènes, dont certains intermédiaires sont directement convertis en dérivés du CoA, comme le succinyl-CoA.

Au-delà de son rôle métabolique, le rapport entre acétyl-CoA et CoA libre constitue un signal métabolique important, impliqué dans la régulation de plusieurs enzymes clés, notamment la pyruvate déshydrogénase, contribuant ainsi à l'adaptation du métabolisme énergétique en fonction des besoins cellulaires.

Une diminution du CoA affecte gravement ces processus, entraînant une réduction de la production énergétique, une accumulation de métabolites toxiques et un stress oxydatif accru.

Il n'existe pas encore suffisamment de données pour établir des lésions caractéristiques à l'imagerie.

Tableau 3 - Résumé des principales anomalies selon le type de mutation

Syndrome mitochondrial	Mutation(s)	Origine génétique	Complexe mitochondrial	Anomalies neuroimagerie
MELAS (encéphalomyopathie, acidose lactique et AVC-like)	A3243G (tRNA-Leu), ND1	ADN mitochondrial	Complexe I	Lésions de type AVC hors territoires vasculaires, hyperS T2, atrophie cérébrale et cérébelleuse.
LHON (neuropathie optique héréditaire de Leber)	G11778A, G3460A, T14484C	ADN mitochondrial	Complexe I	Atrophie des nerfs optiques, hyperS T2 des voies visuelles, réduction du volume cortical visuel.
KSS (syndrome de Kearns-Sayre)	Délétion large dans l'ADN mitochondrial	ADN mitochondrial	Complexes I-V	HyperS T2 dans les fibres en U sous-corticales, atrophie cérébrale et cérébelleuse.
MERRF (épilepsie myoclonique avec fibres rouges déshiquetées)	A8344G (tRNA-Lys)	ADN mitochondrial	Complexe I	Atrophie cérébrale et cérébelleuse, hyperS T2 dans les noyaux gris centraux.
Syndrome de Leigh	SURF1, ND1, ND5	ADN nucléaire	Complexes I, IV	HyperS T2 symétriques dans les noyaux gris centraux et le tronc cérébral, pics de lactate en MRS.
MNGIE (encéphalomyopathie neuro-gastro-intestinale mitochondriale)	TYMP (thymidine phosphorylase)	ADN nucléaire	Complexe IV	Lésions symétriques T2 de la substance blanche profonde, épargne des fibres en U sous-corticales.
Déficit en Coenzyme Q10	PDSS1, PDSS2, ADCK3	ADN nucléaire	Complexe III	Atrophie cérébelleuse avec cortex hyperS T2 ('cérébellum brillant').
POLG (syndrome d'Alpers-Huttenlocher)	POLG	ADN nucléaire	Non spécifié	Atrophie cérébrale progressive, hyperS T2 dans les thalami, tronc cérébral, et cervelet.
LBSL (leucoencéphalopathie avec atteinte du tronc cérébral et moelle)	DARS2	ADN nucléaire	Non spécifié	Anomalies de la substance blanche, atteinte pyramidal, cordons dorsaux, tractus corticospinal.
Déficit en complexe IV (SURF1)	SURF1	ADN nucléaire	Complexe IV	Leucoencéphalopathie diffuse, atteinte du tronc cérébral, dans la substance blanche, atteinte du thalamus et des noyaux dentelés.
Complexe V (NARP/MILS)	MT-ATP6	ADN mitochondrial	Complexe V	Lésions des noyaux gris centraux, atrophie cérébelleuse.
Déficit en pyruvate carboxylase	PC	ADN nucléaire	Non spécifié	Atrophie cérébrale diffuse, hyperS T2 symétriques dans les noyaux gris centraux.
Déficits des sous-unités de la chaîne respiratoire	NDUFS1, COX10, autres gènes nucléaires	ADN nucléaire	Complexes I–V	Lésions variées de la substance grise et blanche, avec atteinte corticale et sous-corticale selon le complexe impliqué.

5) Séquence MP2RAGE

Comme décrit précédemment, les anomalies visibles à l'imagerie sont variées et ne sont pas toujours spécifiques d'une pathologie mitochondriale.

En revanche, savoir détecter ces signes et évoquer le diagnostic permet d'améliorer la prise en charge chez des patients souvent jeunes chez qui il existe une errance diagnostique parfois prolongée.

En IRM, la mesure volumétrique manuelle des différentes structures cérébrales requiert des méthodes standardisées et normalisées, chronophages, avec nécessité d'un opérateur entraîné pour assurer leur reproductibilité.

Ainsi, il est fréquemment possible pour le radiologue de méconnaître une anomalie volumétrique cérébrale de par l'analyse à l'œil nu et la faible connaissance de ces pathologies.

Pour résoudre en partie ce problème, une segmentation automatisée par IRM des structures du cerveau, s'appuyant sur la séquence MP2RAGE (Magnetization Prepared 2 Rapid Acquisition Gradient Echo), a été développée. (19)

Cette méthode permet de fournir une volumétrie de l'ensemble des structures cérébrales (lobes, corps calleux, cervelet ...) ainsi qu'une cartographie T1, cette dernière offrant des indications sur l'état microstructural des tissus. (20)

En outre, cette méthode intègre une comparaison avec des valeurs normatives des volumes et des valeurs T1, incluant une visualisation spatiale des écarts par rapport à la norme sous forme de cartes de scores Z.

6) Connaissance actuelle sur la relaxométrie T1

Le temps de relaxation T1 est une mesure quantitative correspondant au temps requis pour que les protons, alignés par un champ magnétique, retrouvent leur état d'équilibre après excitation par une impulsion de radiofréquence.

Cette valeur est influencée par l'interaction des protons avec leur environnement moléculaire. Elle fournit des mesures absolues permettant une évaluation objective des modifications tissulaires, qu'elles soient physiologiques ou pathologiques.

Il est par exemple établi que les temps de relaxation T1 varient avec l'âge : ils diminuent pendant l'enfance en raison de la myélinisation cérébrale, puis augmentent de manière linéaire à l'âge adulte. (19,21)

Le temps de relaxation longitudinale (T1) est considéré comme un indicateur des propriétés microstructurales du tissu, notamment en raison de sa sensibilité à plusieurs paramètres tels que la teneur en eau (22), la fraction de masse macromoléculaire (23), le degré de myélinisation (24), ainsi que la concentration en ferritine (25) et en fer (22,23).

METHODE

1) Population étudiée

Étude rétrospective monocentrique incluant tous les patients ayant une IRM cérébrale pédiatrique avec la séquence MP2RAGE entre le 1er janvier 2020 et le 13 janvier 2025 avec une cytopathie mitochondriale génétiquement prouvée.

Les critères d'exclusion étaient le refus de participation des parents.

L'approbation du comité d'éthique local pour la recherche sur l'être humain (n° 2025_041) a été obtenue.

2) Protocole IRM

Les patients sélectionnés ont passé au moins une fois dans leur parcours de soin une IRM de 1,5 T (MAGNETOM Sola, Siemens Healthineers, Erlangen, Allemagne) utilisant une antenne tête standard 20 canaux.

Du Pentobarbital intra-rectal (5mg/kg) a été administré aux enfants de moins de 20 kg nécessitant une sédation.

L'acquisition simultanée de l'imagerie pondérée T1 de l'ensemble du cerveau et de la cartographie T1 ont été réalisées à l'aide de la séquence MP2RAGE utilisant des paramètres d'acquisition adaptés aux applications pédiatriques (résolution spatiale $1,33 \times 1,33 \times 1,33 \text{ mm}^3$; champ de vue $256 \times 192 \text{ mm}^2$; temps d'inversion1/temps d'inversion2 643/1 960 ms ; angles de bascule 5° , 6° ; temps de répétition 5 000 ms ; temps d'écho 2,83 ms ; temps d'acquisition 5 minutes).

3) Rapports et création des cartes de déviation

Une segmentation automatisée du cerveau a été effectuée à l'aide d'une séquence de post-traitement dédiée MP2RAGE, basée sur l'application de recherche MorphoBox avec adaptation préalable de ses modèles.

Une segmentation volumétrique de 38 structures anatomiques cérébrales a été obtenue selon la nomenclature anatomique standard.

Ce modèle MorphoBox adapté, associé à l'analyse régionale de cartographie T1 rapportée dans la référence (19), a été intégré dans une application de recherche dénommée "QuantiFIRE".

Cette intégration a permis un traitement entièrement automatisé des données d'entrée, produisant un rapport volumétrique et de cartographie T1 régionale intégré dans un fichier DICOM, transféré automatiquement au PACS. (20)

L'indice de qualité de segmentation figurait sur la première page du rapport d'analyse, permettant de vérifier la qualité de la segmentation avec une plage de valeurs allant de 0 à 1.

Une valeur inférieure à 0,7 est généralement considérée comme insuffisante.

Les résultats de la volumétrie cérébrale automatisée et de la relaxométrie T1 ont été comparés à des plages normatives et affichés sous forme de cartes colorées de déviation et de rapport tabulé DICOM, disponibles sur notre système d'archivage et de communication d'images (PACS). Les valeurs Z supérieures ou égales à 2 et inférieures ou égales à -2 ont été considérées comme pathologiques. (19)

4) Acquisition et pré-traitement des données

Les données incluaient :

- Paramètres volumétriques (volumes absolus et relatifs) pour plusieurs régions anatomiques.
- Paramètres de relaxométrie T1 comprenant les valeurs moyennes et médianes par région.
- Z-scores associés permettant d'évaluer les écarts par rapport aux valeurs normales, avec des seuils d'anomalies définis comme $Z \geq 2$ (augmentation) ou $Z \leq -2$ (diminution).

L'ensemble des régions a été regroupé en régions anatomiques classiques :

- Noyaux gris centraux (Thalamus, Putamen, Caudé, Striatum).
- Substance grise corticale (Frontal, Temporal, Pariétal, Occipital, Insulaire, Cingulaire)
- Substance blanche lobaire (Frontal, Temporal, Pariétal, Occipital, Insulaire, Cingulaire)
- Cervelet
- Les structures non identifiées explicitement dans ces catégories ont été marquées sous la nomenclature "AUTRE".

5) Analyse des données

Volumétrie

Les Z-scores des volumes ont été extraits et regroupés par patient et région anatomique.

Les anomalies volumétriques ($Z \geq 2$ ou $Z \leq -2$) ont été identifiées et comparées aux régions classiquement impliquées dans les pathologies mitochondriales décrites dans la littérature.

Relaxométrie

Les valeurs de Z-score T1 ont été filtrées pour détecter les régions présentant des anomalies significatives ($Z \geq 2$ ou $Z \leq -2$).

Comparaison aux données de la littérature

Les régions identifiées avec des anomalies volumétriques et de relaxométrie T1 ont été comparées aux régions classiquement impliquées dans les cytopathies mitochondriales étudiées dans notre revue de cas.

RESULTATS

Les principales caractéristiques des patients sont rapportées dans le tableau 4. Les résultats des anomalies significatives ($Z \geq 2$ ou $Z \leq -2$) en termes de volume, de relaxométrie et de signal sont exprimées dans le tableau 5.

Tableau 4 – Caractéristiques des patients

Cytopathie Mitochondriale	Sexe	Âge (mois)	Poids (kg)	Taille (cm)	IMC
Patient 1 : Ataxie-COQ8A	M	158	59	148	27
	M	202	61	170	21
Patient 2 : GFM1	F	169	40	149	18
Patient 3 : MELAS	M	24	14	96	15
Patient 4 : DNM1L	F	177	40	166	14,5
Patient 5 : CoA	M	35	13	90	16
Patient 6 : Leigh	M	110	23	121	15,5

Légende : Les unités sont exprimées comme suit : âge en mois, poids en kilogrammes (kg), taille en centimètres (cm) et IMC (kg/m^2).

Six patients ont été inclus avec un âge moyen des participants de $125,0 \pm 66,5$ mois, avec une médiane de 158 mois (min : 24 mois ; max : 202 mois). Le poids moyen est de $35,7 \pm 19,9$ kg, avec une médiane de 40 kg (min : 13 kg ; max : 61 kg). La taille moyenne est de $134,3 \pm 32,4$ cm, avec une médiane de 148 cm (min : 90 cm ; max : 170 cm). L'IMC moyen est de $18,1 \pm 4,5$ avec une médiane de 16,0 (min : 14,5 ; max : 27,0). Il y avait 71,4 % de participants de sexe masculin et 28,6 % de sexe féminin.

Le patient 1 présente une ataxie cérébelleuse statique et dynamique. On identifie sur l'IRM une atrophie cérébelleuse s'accroissant entre deux IRM réalisées à environ 3,5 ans d'intervalle (Z-score IRM1 = -2,9 ; Z-score IRM2 = -3,8) (Figures 9 et 10).

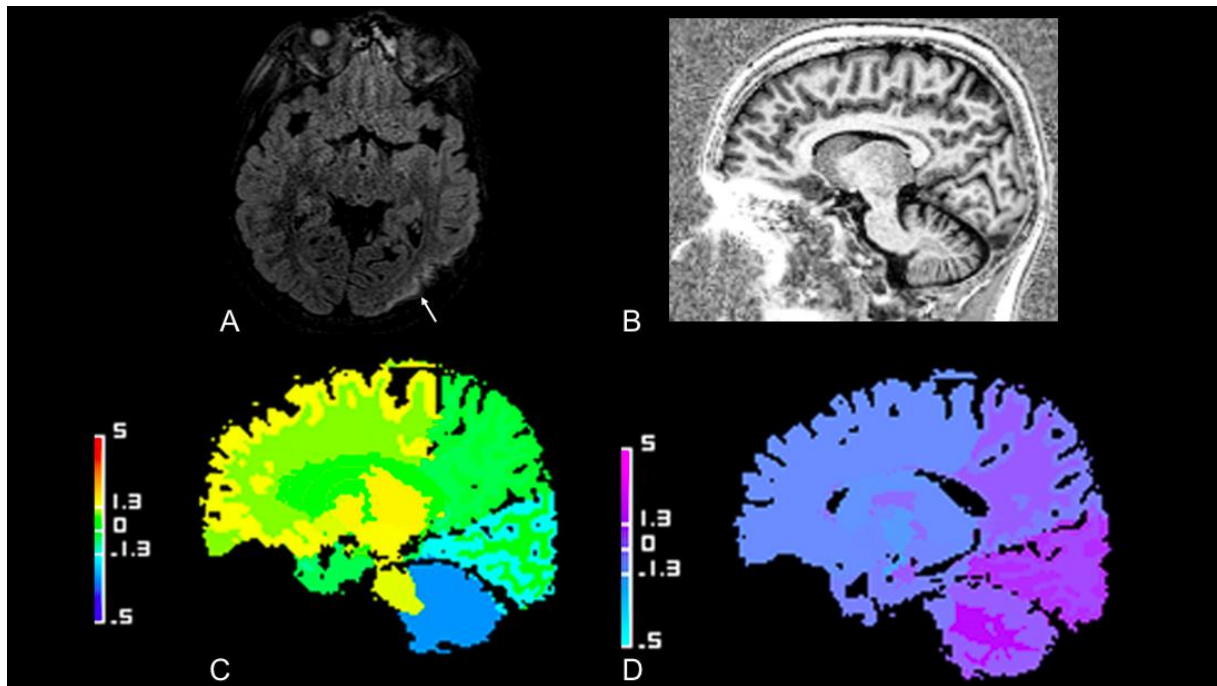
L'atteinte supratentorielle est observée seulement sur la deuxième IRM et ne se manifeste que par des anomalies diffuses de relaxométrie T1 (cortex, NGC, SB). L'atteinte est prédominante sur le lobe occipital (cortico-sous-corticale) avec des Z-scores de 4,1 (SG) et de 2,7 (SB) chez ce patient, chez qui ont également été décrits des crises d'épilepsie, un épisode pseudo-ischémique et des troubles cognitifs.

Tableau 5 – Résumé des anomalies de signal, volumétriques et relaxométriques identifiées en imagerie chez six patients atteints de cytopathie mitochondriale

		Anomalie de signal	Anomalie Volumétrique (Z -score)					Anomalie relaxométrique (Z -score)				
			SGc	NGC	SBI	Cervelet	Autres	SGc	NGC	SBI	Cervelet	Autres
Patient 1 : Ataxie- COQ8A	IRM 1	HyperS T2 cortical (T, P, O)				-2,9						
	IRM 2	HyperS T2 cortical (P, O)				-3,8	LCR : 2,9	O : 4,1 P : 2 :6 C : 2,0	Pu : 2	P : 2,5 O : 2,7 T : 2,6	LD : - SG : 2,4 - SB : 2,7	HPC : 2,1
Patient 2 : GFM1		HyperS T2 SB péri- ventriculaire	I : -2,6	Th : -3,6 Cd : -2	F : -3 P : -2,5 T : -2,3			C : 2 F : 2,2 P : 2,8 O : 2,5	Pu : 2,2 Pa : 2,3		-2,1	CC : 5,7
Patient 3 : MELAS		<u>SBI</u> : HyperS T2/FLAIR/ DWI Restriction ADC					LCR : 4,4					
Patient 4 : DNM1L		HyperS T2 FLAIR : - NGC (Pu) - HPC	F : -2,8 P : -2,1 O : -2,9 T : -2,7 C : -2,3 I : -2,3	Th : -2,6		-2,5	LCR : 2,1 Mes : -2,4 Pont : -2,3 HPC : -2,3	O : 2,1			SG : 2,3	
Patient 5 : CoA		Aucune		Th : -2,2	P : -2		CC : -2,9			F : 2,1 T : 2,1 P : 2,0	SB : 2,8	Pont : 2,3 CC : 3,2
Patient 6 : Leigh		HyperS T2 FLAIR : - MA - PC	P : 2,6 T : 2,6 C : 3,2	Th : 2,9 Cd : 2,4 Pal : 2,7	O : 2,2	-3,8	LCR : 3,8				SG : 2,2	MA : 4,0

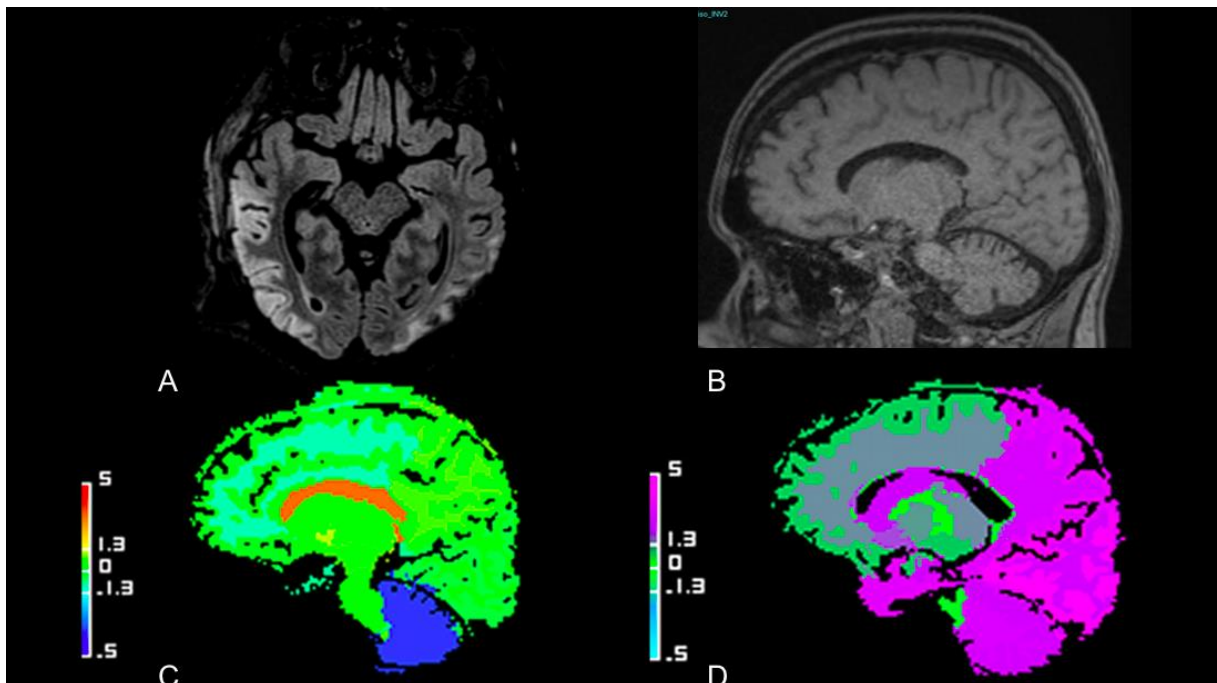
Légende : C : cingulum | Cd : caudé | CC : corps calleux | F : frontal | HPC : hippocampe | HyperS : hypersignal | LCR : liquide céphalo-rachidien | LD : lobe droit | MA : moelle allongée | Mes : mésencéphale | NGC : noyaux gris centraux | O : occipital | P : pariétal | Pa : pallidum | PC : pédoncule cérébelleux | Pu : putamen | SBI : substance blanche lobaire | SGc : substance grise corticale | T : temporal | Th :

Figure 9- IRM 1 du patient 1 (Ataxie-COQ8A)



Légende : A) Coupe axial T2 FLAIR avec hypersignal cortical temporo-occipital (flèche) ; B) Coupe sagittale T1 MP2RAGE ; C) Cartographie couleur volumétrique cérébrale exprimée selon un Z-score D) Cartographie couleur relaxométrique cérébrale exprimée selon un Z-score

Figure 10- IRM 2 du patient 1 (Ataxie-COQ8A)

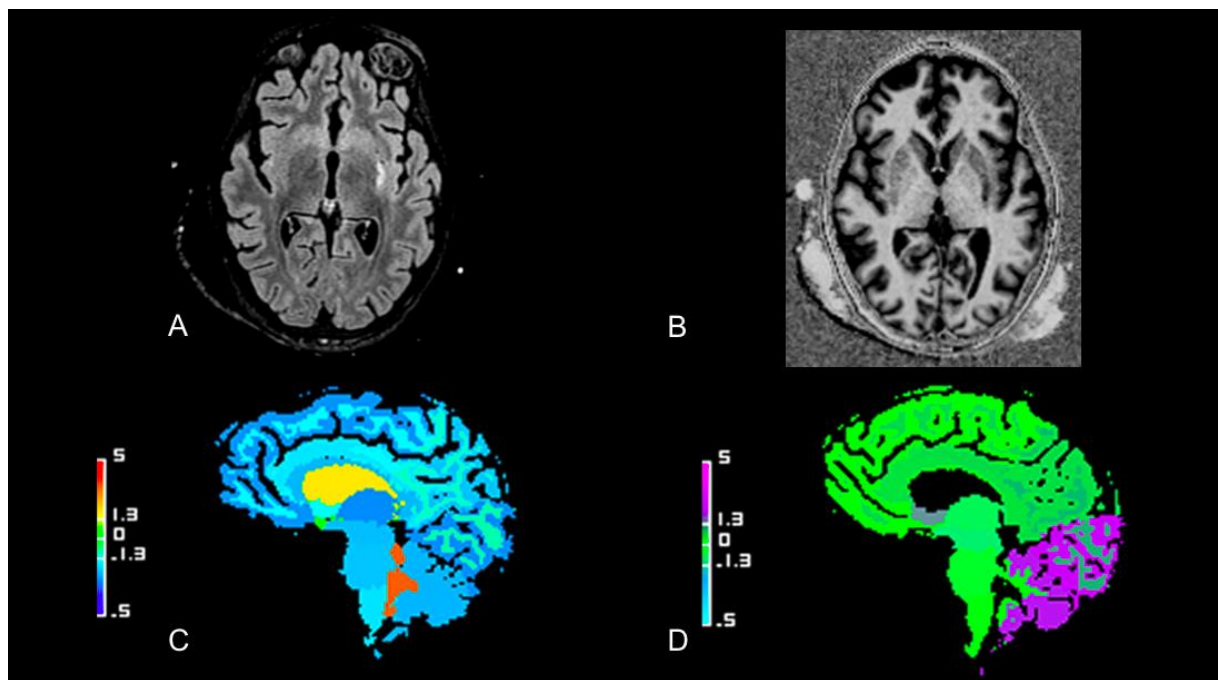


Légende : A) Coupe axial T2 FLAIR avec hypersignal cortical temporo-occipital ; B) Coupe sagittale T1 MP2RAGE ; C) Cartographie couleur volumétrique cérébrale exprimée selon un Z-score D) Cartographie couleur relaxométrique cérébrale exprimée selon un Z-score

Aussi, des crises d'épilepsie généralisées tonico-cloniques, résistant au traitement et ayant entraîné le décès ont été décrites chez le patient 4. Les anomalies retrouvées à l'IRM sont principalement volumétriques et de localisation corticale (Z-score lobe occipital = -2,9) mais touchent également les noyaux gris centraux (Z-score thalamus = -2,6), le cervelet (Z-score = -2,5) ou encore le tronc cérébral (Z-score = -2,4) (Figure 11).

Les anomalies de relaxométrie T1 du patient 4, suivi pour une mutation DNM1L, sont moins diffuses. Des valeurs significatives sont individualisées au sein du lobe occipital (Z-score = 2,1) et du cervelet (Z-score = 2,3).

Figure 11– IRM du patient 4 (DNM1L)



Légende : A) Coupe axial T2 FLAIR avec hypersignal du putamen gauche ; B) Coupe sagittale T1 MP2RAGE ; C) Cartographie couleur volumétrique cérébrale exprimée selon un Z-score D) Cartographie couleur relaxométrique cérébrale exprimée selon un Z-score

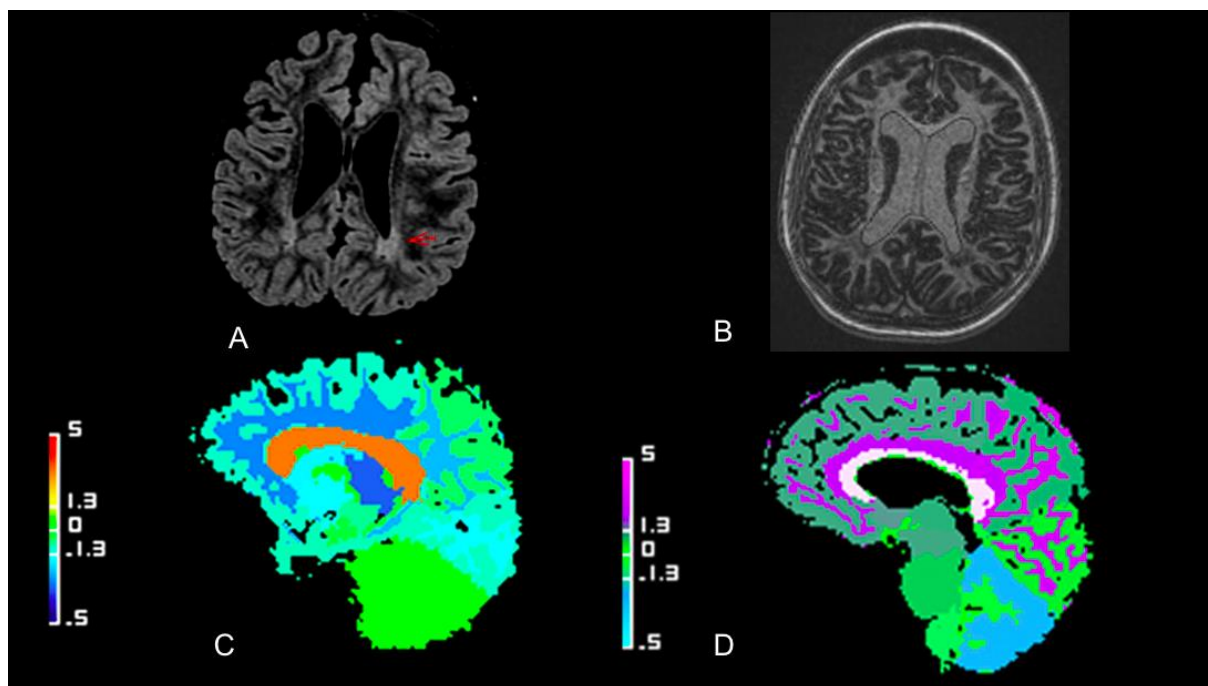
Cliniquement, il a été observé chez le patient 2 des dystonies et des mouvements dyskinésiques majeurs avec à l'imagerie une atteinte à la fois de la substance grise (corticale et profonde) et de la substance blanche.

L'atteinte prédominante concerne le corps calleux dont la relaxométrie T1 est significativement allongée (Z-score = 5,7) tout en conservant une trophicité dans les limites de la normale (Figure 12).

Le reste des anomalies de la substance blanche sont d'ordre volumétrique (fronto-temporo-pariétal) tandis que celles de la substance grise corticale sont principalement des augmentations significatives des temps de relaxométrie T1 bien qu'une atrophie insulaire soit à signaler. Une atteinte mixte est observée pour les NGC : hypotrophie thalamique et du noyau caudé ; augmentation relaxométrique lenticulaire.

On notera à nouveau une atteinte cérébelleuse avec une relaxométrie pathologique (Z-score = -2,1), mais cette fois-ci avec une valeur significativement négative, une particularité absente de toutes les autres données.

Figure 12– IRM du patient 2 (GFM1)



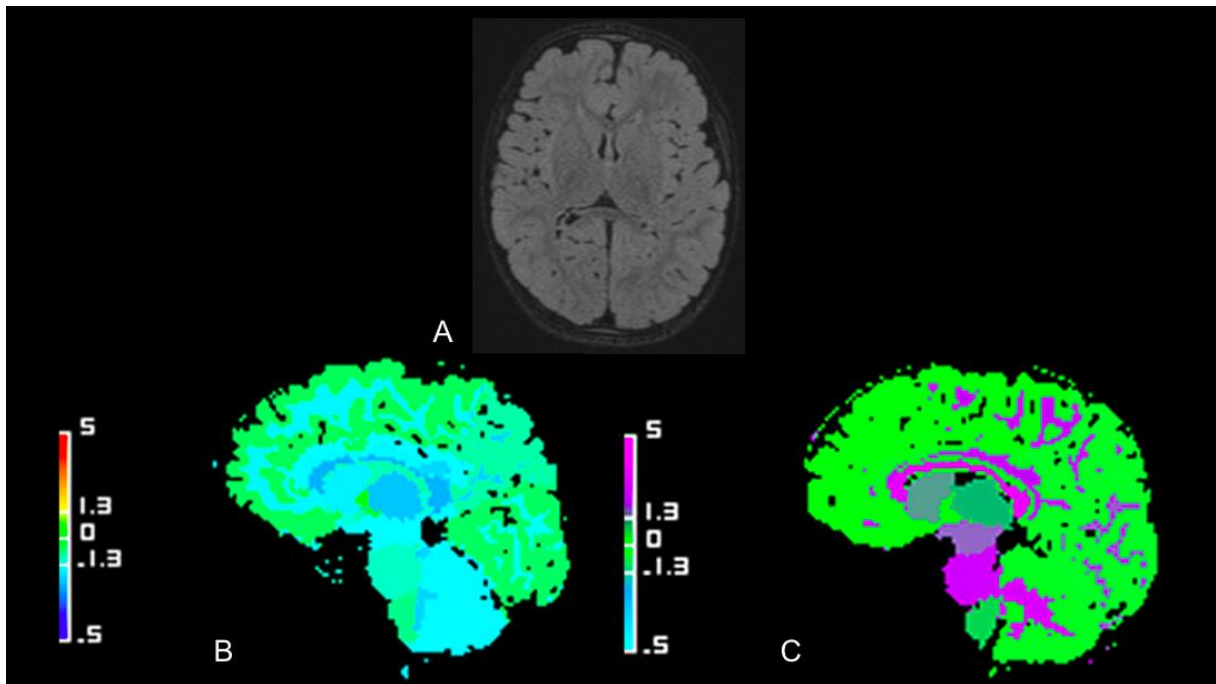
Légende : A) Coupe axiale T2 FLAIR avec hypersignal périventriculaire (flèche) ; B) Coupe axiale T1 MP2RAGE ; C) Cartographie couleur volumétrique cérébrale exprimée selon un Z-score D) Cartographie couleur relaxométrique cérébrale exprimée selon un Z-score

Les patients 5 et 6 ont pour symptomatologie respective des troubles du développement psychomoteur et des troubles de la motricité mais présentent des anomalies peu semblables à l'IRM.

Les anomalies observées chez le patient 5 (CoA) intéressent principalement la substance blanche. L'atteinte du corps calleux est significative tant sur l'atrophie que sur l'allongement du temps de relaxation T1. On retrouve par ailleurs une atteinte diffuse de la substance blanche, atrophiée au sein du lobe pariétal et contenant des anomalies de relaxométrie au sein des lobes fronto-temporo-pariétaux et du pont

Une atrophie thalamique et une anomalie relaxométrique du cervelet sont également identifiées chez le patient 5 (Figure 13).

Figure 13– IRM du patient 5 (CoA)

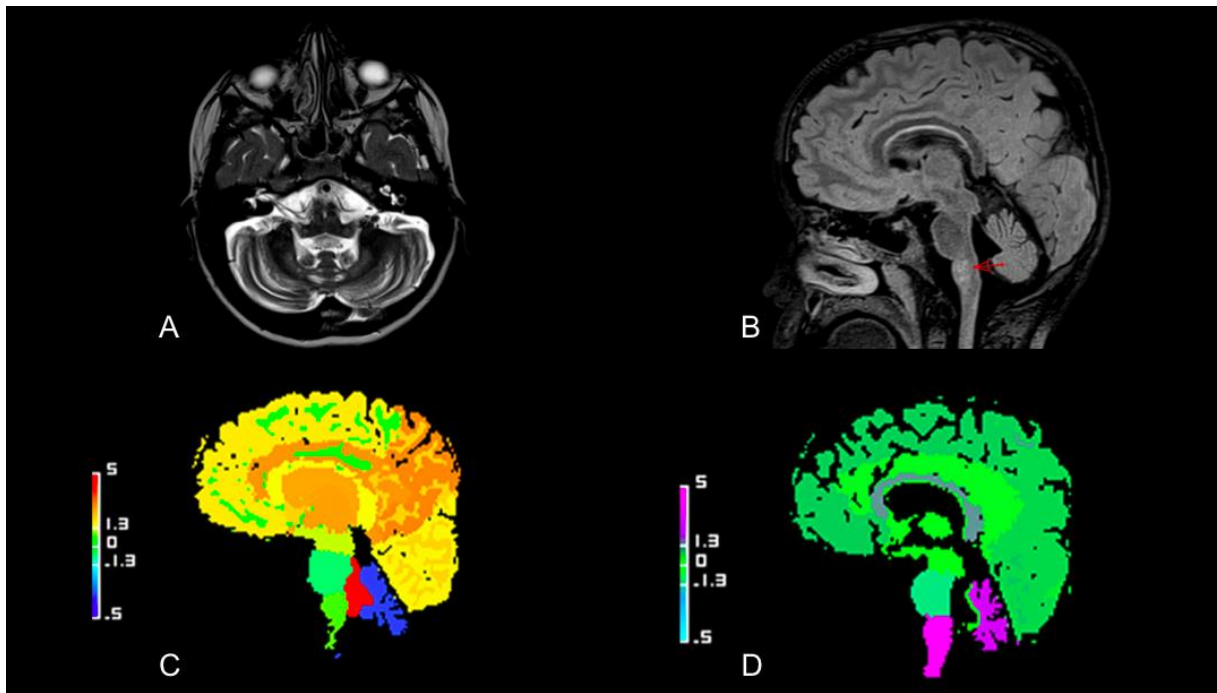


Légende : A) Coupe axial T2 FLAIR ; B) Coupe sagittal T1 MP2RAGE ; C) Cartographie couleur volumétrique cérébrale exprimée selon un Z-score D) Cartographie couleur relaxométrique cérébrale exprimée selon un Z-score

A l'inverse des autres patients, on observe chez le patient 6 une augmentation significative de volume de la substance grise des lobes pariétaux, temporaux et cingulaires (Z-score = 3,2), des noyaux gris centraux et particulièrement du thalamus (Z-score = 2,9) ainsi que de la substance blanche du lobe occipital (Z-score = 2,2). En revanche le cervelet est très atrophique (Z-score = -3,8) (Figure 14).

Les anomalies de relaxométrie intéressent la substance grise du cervelet (Z-score = 2,2) et la moelle allongée (Z-score = 4).

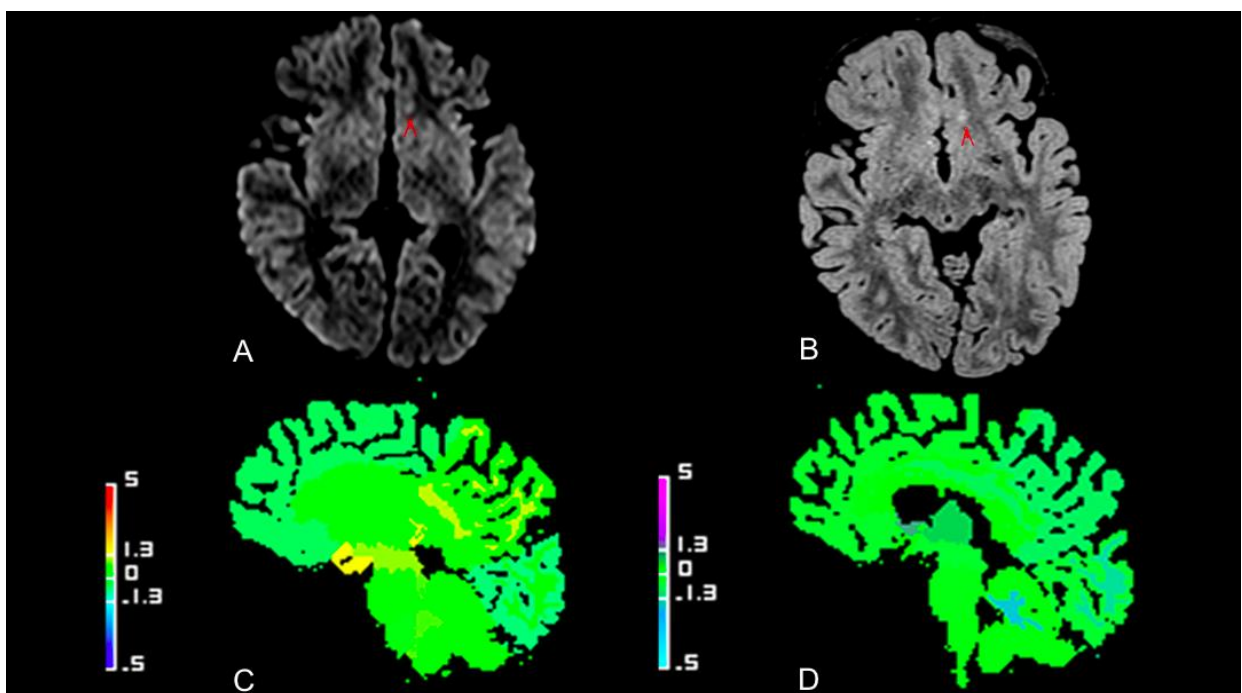
Figure 14– IRM du patient 6 (LEIGH)



Légende : A) Coupe axial T2 ; B) Coupe sagittale T2 FLAIR avec hypersignal du tronc cérébral (flèche) ; C) Cartographie couleur volumétrique cérébrale exprimée selon un Z-score D) Cartographie couleur relaxométrique cérébrale exprimée selon un Z-score

Aucune anomalie volumétrique ou de relaxométrie n'a été identifiée pour le patient suivi pour un syndrome MELAS (patient 3) (Figure 15).

Figure 15- IRM du patient 3 (MELAS)



Légende : A) Coupe axiale Diffusion avec hypersignal cortical Frontal (tête de flèche) ; B) Coupe axiale T2 FLAIR avec hypersignal cortical Frontal (tête de flèche) ; C) Cartographie couleur volumétrique cérébrale exprimée selon un Z-score D) Cartographie couleur relaxométrique cérébrale exprimée selon un Z-score

Les anomalies de signal retrouvées chez l'ensemble de nos patients s'expriment principalement par des hypersignaux T2/FLAIR.

Le patient 1 présente une anomalie de signal de la substance grise corticale (pariétal, temporal et occipital). La substance grise est également atteinte chez le patient 4 avec une localisation cette fois-ci au sein des noyaux gris centraux (putamen).

Une atteinte de la substance blanche est décrite chez les patients 2, 3 et 6, de topographie variée : périventriculaire (patient 2), lobaire frontal (patient 3) ainsi qu'au sein des pédoncules cérébelleux et de la moelle allongée (patient 6).

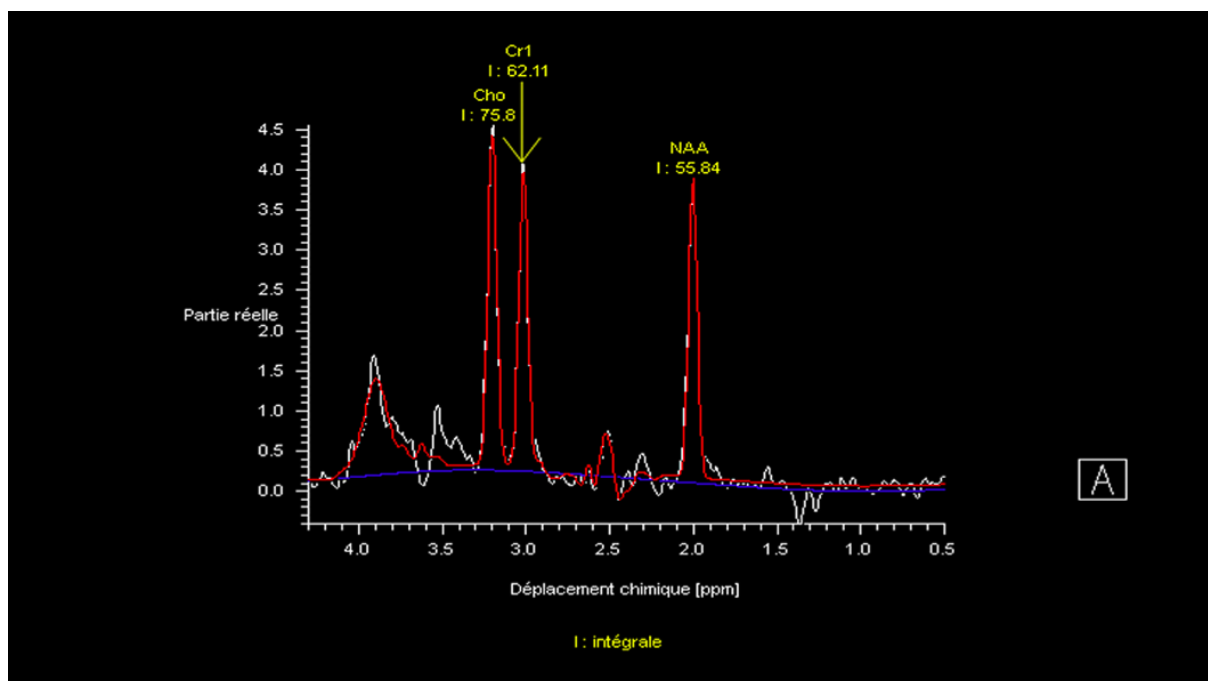
Chez le patient 3, on observe un hypersignal Diffusion avec restriction d'ADC qui s'associe à l'hypersignal T2/FLAIR au sein du lobe frontal gauche.

Aucune anomalie de signal n'a été décrite pour le patient 5.

Il n'a pas été réalisé de spectroscopie pour les patients 1 et 5.

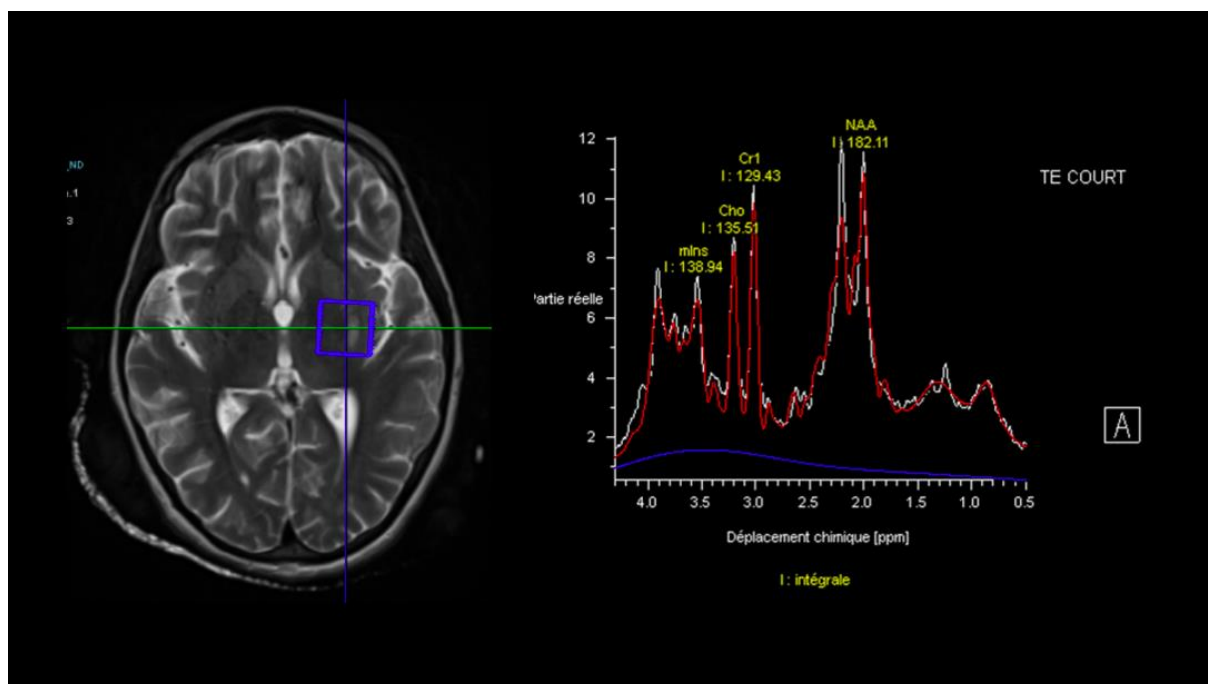
Seuls les patients 4 et 6 présentent des anomalies en spectroscopie se traduisant par un pic de choline et une diminution du pic NAA (*Figures 16 et 17*) : putamen (patient 4) ; pédoncules cérébelleux (patient 6).

Figure 16 - Spectroscopie du patient 6 (syndrome de Leigh)



Légende : augmentation du pic de Choline et diminution du pic de NAA (Moelle Allongée)

Figure 17 - Spectroscopie du patient 4 (DNM1L)



Légende : augmentation du pic de Choline et diminution du pic de NAA (Putamen gauche)

DISCUSSION

Les anomalies cliniques et radiologiques observées chez les six patients de cette étude sont concordantes avec les descriptions classiques des cytopathies mitochondriales, tout en mettant en évidence des particularités spécifiques.

Analyse comparative aux données de la littérature

1) Patient 1 - Ataxie COQ8A (déficit en CoQ10)

L'ataxie cérébelleuse associée à une atrophie cérébelleuse, observée sur notre IRM, constitue une anomalie bien décrite et représente l'atteinte principale dans l'ataxie-COQ8A. Les crises d'épilepsie ainsi que les troubles cognitifs du patient 1 sont également des manifestations cliniques bien reconnues de cette pathologie. (2,14,15)

Une évolution des lésions a été observée avec aggravation de l'atrophie cérébelleuse (Z-score passant de -2,9 à -3,8) et l'apparition d'anomalies de relaxation T1 dans le lobe gauche du cervelet, reflétant une progression de la maladie, également bien décrite dans la littérature. (14,15)

Cependant, des anomalies de relaxométrie de topographie peu classique localisées au sein de la substance blanche profonde (régions pariéto-occipito-temporales) et de la substance grise corticale (régions pariéto-occipitales) ont été retrouvées chez notre patient.

Une autre divergence est à noter : les anomalies de signal (hypersignal T2) cortical, habituellement décrites en infratentorial (pont et noyaux dentés) (14) sont observées à l'étage supratentorial pour le patient 1.

Ces observations pourraient constituer de nouvelles atteintes jusqu'alors pas ou peu décrites dans cette pathologie.

2) Patient 2 - Mutation du gène GFM1

Des crises d'épilepsie précoces, une dystonie et des mouvements dyskinésiques observés chez ce patient sont des manifestations cliniques classiques des mutations GFM1. (16,17)

En IRM, l'atteinte des noyaux gris centraux, parfois décrite dans cette pathologie (18), se manifeste par une atrophie du thalamus et du noyau caudé et une augmentation significative des temps de relaxométrie T1 du noyau lenticulaire.

Aussi, l'atteinte de la substance blanche observée chez ce patient concorde avec les anomalies attendues chez les patients mutés (16,18). Le corps calleux, généralement atrophié chez ces patients, a un volume normal dans notre cas mais présente en revanche une franche augmentation des temps de relaxométrie T1 (Z-score = 5,7).

Toutefois, il est intéressant de noter une atteinte diffuse de la substance grise corticale, marquée par un allongement des temps de relaxométrie T1 dans les régions fronto-pariéto-occipitales, ce qui n'est pas une anomalie classiquement retrouvée dans cette pathologie.

Enfin, l'atrophie cérébelleuse déjà décrite chez certains patients mutés GFM1 (17) n'est pas observée dans notre cas, malgré une IRM réalisée à l'adolescence (14 ans).

3) Patient 3 – Syndrome MELAS

Les caractéristiques cliniques du patient, incluant des troubles neurosensoriels (baisse d'acuité visuelle et perte auditive) ou encore des troubles cognitifs, correspondent en partie aux descriptions du syndrome MELAS dans la littérature (4,7,26). Les lésions sont exclusivement visibles sous forme d'anomalies de signal mimant des AVC, ce qui renforce les descriptions classiques en IRM de ce syndrome. (1,5,6)

On note l'absence totale d'anomalies volumétriques ou de relaxométrie en IRM chez ce patient, restant compatible avec les connaissances actuelles.

Une atrophie cérébelleuse est fréquente dans les stades avancés de la maladie mais non observée chez le patient 3 probablement en lien avec un âge précoce au moment de l'IRM (24 mois).

4) Patient 4 - Mutation DNM1L

Le tableau clinique du patient 4 est marqué par un retard du neurodéveloppement avec apparition à l'âge de 14 ans d'une myoclonie suivie d'une première crise épileptique généralisée. L'évolution est marquée, dans un contexte de fébricule, par une épilepsie généralisée résistante aux traitements et évoluant vers le décès. Bien que peu de cas soient rapportés dans la littérature, il est fréquemment rapporté une épilepsie d'évolution souvent sombre. (9,12)

En IRM, des atrophies cérébrales et cérébelleuses avec élargissement du système ventriculaire ainsi que des hypersignaux des NGC sont observés, en accord avec les données rapportées, bien que celles-ci soient encore mal connues. Une IRM cérébrale normale (réalisée plus précocement dans le suivi) a été observée dans notre cas, ce qui est également en accord avec les connaissances actuelles. (8–13)

Une particularité notable chez ce patient est l'atrophie du tronc cérébral, qui est rarement mentionnée dans la littérature, mais pourrait constituer une caractéristique sous-décrite du syndrome.

Il est intéressant de noter qu'on retrouve une anomalie en spectroscopie au sein d'un hypersignal du putamen, en faveur d'une corrélation entre l'imagerie et les désordres métaboliques et concordant avec les revues de cas de ce syndrome.

5) Patient 5 – Déficit en Coenzyme A (CoA)

Les anomalies radiologiques dans cette pathologie restent peu décrites.

Nous observons à l'IRM une atteinte prédominant au sein de la substance blanche, caractérisée par une atrophie pariétale et des anomalies de relaxométrie, particulièrement marquées au niveau du corps calleux. Ces observations diffèrent des descriptions classiques des autres cytopathies mitochondriales explorées dans cette étude. (2)

Cependant, des atteintes plus typiques notamment des noyaux gris centraux (atrophie thalamique) et cérébelleuse, sont également présentes. Les données de neuroimagerie disponibles dans la littérature se référant aux déficits en CoA étant limitées, ces résultats pourraient participer à enrichir les connaissances actuelles, bien que cette pathologie (principalement métabolique) présente des origines très variées.

6) Patient 6 – Syndrome de Leigh

Les atteintes cliniques et radiologiques de ce patient sont globalement en accord avec les connaissances actuelles sur le syndrome de Leigh. (2)

Il présente une atteinte clinique motrice et cognitive typique. Les anomalies observées à l'IRM incluent une hypertrophie des noyaux gris centraux (thalamus, noyaux caudés, pallidum) et de la substance grise corticale, une atrophie cérébelleuse, ainsi que des anomalies de signal et de relaxométrie au niveau du tronc cérébral.

Ces résultats confirment les atteintes topographiques classiques du syndrome de Leigh et confortent la pertinence des critères diagnostiques IRM pour cette pathologie. En revanche, le caractère hypertrophique de la substance grise profonde et corticale n'est pas attendu dans les pathologies mitochondriales et dans cette cytopathie en particulier. On ne peut expliquer ces valeurs par une croissance au-dessus de la norme chez ce patient.

On note également que la spectroscopie est anormale au sein du pédoncule cérébelleux, lui-même apparaissant en hypersignal T2 FLAIR, l'ensemble étant en faveur d'une bonne concordance avec les anomalies attendues et décrites dans la littérature. (2–4) (27,28)

L'analyse des résultats confirme en grande partie les atteintes classiquement décrites dans la littérature pour ces cytopathies mitochondriales. On retrouve, pour l'ensemble des patients étudiés, des atteintes dans des régions caractéristiques mais néanmoins non spécifiques des pathologies explorées. Ces atteintes se reflètent par des anomalies de signal et de volume (connues et décrites) mais également par des anomalies des temps de relaxométrie T1 (donnée nouvelle) et valident en partie les critères diagnostiques existants.

Ce travail révèle toutefois plusieurs anomalies peu ou non décrites dans la littérature. Celle-ci semblent inédites de par leur topographie, élargissant ainsi le spectre des atteintes observées :

- Une atteinte supratentorielle diffuse intéressant le cortex et la substance blanche chez le patient suivi pour une Ataxie-COQ8A, caractérisée par une augmentation des temps de relaxométrie T1 et des hypersignaux T2 corticaux fronto-pariéto-temporaux.
- Des anomalies relaxométriques diffuses du cortex pour le patient porteur d'une mutation GFM1.
- Une atrophie du tronc cérébral dans la mutation DNM1L.

Par ailleurs, si l'atteinte du corps calleux dans la mutation GFM1 et l'atteinte du tronc cérébral dans le syndrome de Leigh sont attendus, leurs expressions chez nos patients est particulièrement singulière : elle se manifeste par une augmentation significative du temps de relaxométrie T1 plutôt que par un processus atrophiant, ce qui constitue une observation inédite.

Cette observation tend à suggérer une superposition des signes visibles à l'IRM et renforcer l'intérêt de l'analyse relaxométrique grâce à la détection d'anomalie non discernable sur les séquences traditionnelles.

Enfin, les connaissances actuelles d'imagerie cérébrale disponibles dans la littérature se référant aux déficits en CoA étant limitées, les résultats de notre cas permettent de les enrichir. Il faut néanmoins noter que cette pathologie, principalement métabolique, présente des phénotypes très divers rendant difficile l'établissement d'un pattern de signe en imagerie.

Apports théoriques de la relaxométrie T1

Les applications cliniques de la relaxométrie T1 sont en cours d'exploration dans diverses pathologies et notamment en neurologie.

Dans le domaine tumoral, une étude a observé qu'une augmentation des valeurs des temps de relaxation T1 permettait de prédire la présence de tissu tumoral dans les glioblastomes avec une sensibilité de 86 % et une spécificité de 80 %. (29)

Dans la sclérose en plaques (SEP), plusieurs articles ont mis en évidence une augmentation des Z-scores de relaxométrie T1 dans les lésions, ont pu détecter des anomalies dès les premiers stades de la maladie et ont établi des cartes personnalisées d'anomalies qT1, en corrélation avec le degré de handicap des patients. (21,30)

Par ailleurs, une augmentation des temps de relaxation T1 a été observée dans les tissus pathologiques de maladies neurodégénératives, notamment dans la substance noire pour la maladie de Parkinson. (31)

Nos propres observations confirment une augmentation des temps de relaxation T1 chez les patients étudiés. Ces valeurs accrues pourraient être secondaires à des processus de démyélinisation, à des altérations structurales ou encore à la présence d'infiltrations œdémateuses dans les tissus cérébraux.

Les anomalies de relaxométrie identifiées chez nos patients ne sont pas systématiquement superposables aux anomalies de signal ou de volume détectées sur les séquences IRM standard. Cela

suggère l'existence de lésions non visibles sur les séquences conventionnelles. En effet, chez certains patients, des anomalies de relaxométrie sont retrouvées dans des territoires classiquement atteints par la pathologie initiale, sans autre anomalie associée (ni de volume, ni de signal), comme dans les NGC pour le patient 1 (ataxie COQ8A) et dans le cervelet pour le patient 2 (GFM1).

Limites de notre étude

Un facteur limitant de cette étude est la taille réduite de la cohorte, due à la rareté des pathologies étudiées. Bien que certaines atteintes, notamment cérébelleuses, soient considérées comme classiques, chaque pathologie mitochondriale présente des singularités liées au complexe mitochondrial impacté, influençant à la fois la clinique et l'imagerie. En l'absence d'autres individus atteints de la même pathologie dans notre cohorte, nous avons comparé nos observations aux données actuelles de la littérature.

Il serait intéressant, dans le suivi des patients étudiés, de refaire des séquences MP2RAGE afin de les comparer et d'explorer l'évolution des pathologies.

Enfin, les connaissances actuelles sur ces pathologies, en particulier en imagerie, restent limitées. Ainsi, si la comparaison pour le patient présentant un déficit en CoA demeure restreinte, elle souligne néanmoins la contribution de notre travail et son intérêt pour les recherches futures.

CONCLUSION

Cette revue de cas a étudié six patients atteints de cytopathies mitochondriales : un syndrome de Leigh, un syndrome MELAS, une mutation du gène GFM1, une mutation du gène DNM1L, une ataxie COQ8A et un déficit en CoA.

Ces pathologies ont été explorées par une IRM comprenant la séquence MP2RAGE, spécifique au centre de Radiologie de Clocheville à Tours. Elle permet une analyse quantitative de la volumétrie et de la relaxométrie T1 selon des Z-scores.

Nous avons observé des atteintes bien connues dans ces pathologies. Néanmoins, certaines de ces anomalies se révèlent particulières :

- Soit par leur topographie peu ou non décrites dans la littérature,
- Soit par des anomalies de la relaxométrie T1 dans des régions classiquement atteintes mais s'exprimant par une donnée nouvelle.

Ces nouvelles observations ouvrent la voie à de nouvelles pistes pour affiner les critères radiologiques et physiopathologiques des cytopathies mitochondriales.

On peut à nouveau noter l'importance de la séquence MP2RAGE réalisée dans notre centre pour l'étude de ces pathologies, permettant une étude volumétrique majoritairement fiable et rapide mais également une analyse quantitative des temps de relaxation T1.

Ces observations pourraient également guider les futures études dans l'exploration des cytopathies mitochondriales.

FIGURES ET TABLEAUX

Figure 1 – Métabolisme énergétique mitochondrial (1)	16
Figure 2 - Chaîne respiratoire mitochondriale (2)	17
Figure 3 - Garçon de 5 ans atteint d'un syndrome MELAS	20
Figure 4 - IRM cérébrale chez un patient présentant une mutation du gène DNM1L (11)	22
Figure 5 – Imagerie par résonance magnétique cérébrale des cas index 1 et 2 de l'article (10)	23
Figure 6 - fillette de 3 ans atteinte du syndrome de Leigh.	25
Figure 7 - Neuroimagerie dans le déficit en COQ8A	26
Figure 8 – IRM cérébral dans la mutation du gène GFM1 (16)	27
Figure 9- IRM 1 du patient 1 (Ataxie-COQ8A)	36
Figure 10- IRM 2 du patient 1 (Ataxie-COQ8A)	36
Figure 11– IRM du patient 4 (DNM1L)	37
Figure 12– IRM du patient 2 (GFM1)	38
Figure 13– IRM du patient 5 (CoA)	39
Figure 14– IRM du patient 6 (LEIGH)	40
Figure 15- IRM du patient 3 (MELAS)	40
Figure 16 - Spectroscopie du patient 6 (syndrome de Leigh)	41
Figure 17 - Spectroscopie du patient 4 (DNM1L)	42
Tableau 1 – Caractéristiques cliniques classiques selon la région cérébrale atteinte	18
Tableau 2 – Caractéristiques Cliniques des pathologies mitochondriales courantes.....	18
Tableau 3 - Résumé des principales anomalies selon le type de mutation	28
Tableau 4 – Caractéristiques des patients	34
Tableau 5 – Résumé des anomalies de signal, volumétriques et relaxométriques identifiées en imagerie chez six patients atteints de cytopathie mitochondriale	35

REFERENCES

1. Rachidi DW. Les mitochondries : Description structurale et fonctionnelle.
2. Alves CAPF, Gonçalves FG, Grieb D, Lucato LT, Goldstein AC, Zuccoli G. Neuroimaging of Mitochondrial Cytopathies. *Top Magn Reson Imaging TMRI*. août 2018;27(4):219-40.
3. Muñoz A, Mateos F, Simón R, García-Silva MT, Cabello S, Arenas J. Mitochondrial diseases in children: neuroradiological and clinical features in 17 patients. *Neuroradiology*. déc 1999;41(12):920-8.
4. Valanne L, Ketonen L, Majander A, Suomalainen A, Pihko H. Neuroradiologic findings in children with mitochondrial disorders. *AJNR Am J Neuroradiol*. févr 1998;19(2):369-77.
5. Saneto RP, Friedman SD, Shaw DWW. Neuroimaging of Mitochondrial Disease. *Mitochondrion*. déc 2008;8(5-6):396-413.
6. Kim IO, Kim JH, Kim WS, Hwang YS, Yeon KM, Han MC. Mitochondrial myopathy-encephalopathy-lactic acidosis-and strokelike episodes (MELAS) syndrome: CT and MR findings in seven children. *AJR Am J Roentgenol*. mars 1996;166(3):641-5.
7. Lu J, Huang Y. Childhood mitochondrial encephalomyopathies: clinical course, diagnosis, neuroimaging findings, mtDNA mutations and outcome in six children. *Ital J Pediatr*. 26 sept 2013;39:60.
8. Ladds E, Whitney A, Dombi E, Hofer M, Anand G, Harrison V, et al. De novo DNM1L mutation associated with mitochondrial epilepsy syndrome with fever sensitivity. *Neurol Genet*. 2 août 2018;4(4):e258.
9. Ryan CS, Fine AL, Cohen AL, Schiltz BM, Renaud DL, Wirrell EC, et al. De Novo DNM1L Variant in a Teenager With Progressive Paroxysmal Dystonia and Lethal Super-refractory Myoclonic Status Epilepticus. *J Child Neurol*. sept 2018;33(10):651-8.
10. Fahrner JA, Liu R, Perry MS, Klein J, Chan DC. A novel de novo dominant negative mutation in DNM1L impairs mitochondrial fission and presents as childhood epileptic encephalopathy. *Am J Med Genet A*. août 2016;170(8):2002-11.
11. De Souza Crippa AC, Franklin GL, Takeshita BT, Ghizoni Teive HA. DNM1L mutation presenting as progressive myoclonic epilepsy associated with acute febrile infection-related epilepsy syndrome. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 1 oct 2022;24(5):976-8.
12. Minghetti S, Giorda R, Mastrangelo M, Tassi L, Zanotta N, Galbiati S, et al. Epilepsia partialis continua associated with the p.Arg403Cys variant of the DNM1L gene: an unusual clinical progression with two episodes of super-refractory status epilepticus with a 13-year remission interval. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 1 févr 2022;24(1):176-82.
13. Wei Y, Qian M. Case Report: A Novel de novo Mutation in DNM1L Presenting With Developmental Delay, Ataxia, and Peripheral Neuropathy. *Front Pediatr*. 26 févr 2021;9:604105.

14. Traschütz A, Schirinzi T, Laugwitz L, Murray NH, Bingman CA, Reich S, et al. Clinico-Genetic, Imaging and Molecular Delineation of COQ8A-Ataxia: A Multicenter Study of 59 Patients. *Ann Neurol.* août 2020;88(2):251-63.
15. Münch J, Prasuhn J, Laugwitz L, Fung CW, Chung BHY, Bellusci M, et al. Neuroimaging in Primary Coenzyme-Q10-Deficiency Disorders. *Antioxidants.* 14 mars 2023;12(3):718.
16. Brito S, Thompson K, Campistol J, Colomer J, Hardy SA, He L, et al. Long-term survival in a child with severe encephalopathy, multiple respiratory chain deficiency and GFM1 mutations. *Front Genet.* 2015;6:102.
17. Aleksic D, Jankovic MG, Todorovic S, Kovacevic M, Borkovic M. The first case of combined oxidative phosphorylation deficiency-1 due to a GFM1 mutation in the Serbian population: a case report and literature review. *Turk J Pediatr.* 2023;65(6):1018-24.
18. Su C, Wang F. Clinical and molecular findings in a family expressing a novel heterozygous variant of the G elongation factor mitochondrial 1 gene. *Exp Ther Med.* déc 2020;20(6):173.
19. Morel B, Piredda GF, Cottier JP, Tauber C, Destrieux C, Hilbert T, et al. Normal volumetric and T1 relaxation time values at 1.5 T in segmented pediatric brain MRI using a MP2RAGE acquisition. *Eur Radiol.* mars 2021;31(3):1505-16.
20. Mandine N, Tavernier E, Hülnhagen T, Maréchal B, Kober T, Tauber C, et al. Corpus callosum in children with neurodevelopmental delay: MRI standard qualitative assessment versus automatic quantitative analysis. *Eur Radiol Exp.* 13 oct 2023;7(1):61.
21. Chen X, Schädelin S, Lu PJ, Ocampo-Pineda M, Weigel M, Barakovic M, et al. Personalized maps of T1 relaxometry abnormalities provide correlates of disability in multiple sclerosis patients. *NeuroImage Clin.* 2023;37:103349.
22. Gelman N, Gorell JM, Barker PB, Savage RM, Spickler EM, Windham JP, et al. MR Imaging of Human Brain at 3.0 T: Preliminary Report on Transverse Relaxation Rates and Relation to Estimated Iron Content. *Radiology.* 1999;210(3):759-67.
23. Rooney WD, Johnson G, Li X, Cohen ER, Kim SG, Ugurbil K, et al. Magnetic field and tissue dependencies of human brain longitudinal 1H2O relaxation in vivo. *Magn Reson Med.* 2007;57(2):308-18.
24. Lutti A, Dick F, Sereno MI, Weiskopf N. Using high-resolution quantitative mapping of R1 as an index of cortical myelination. *NeuroImage.* 1 juin 2014;93:176-88.
25. Brooks RA, Vymazal J, Goldfarb RB, Bulte JWM, Aisen P. Relaxometry and magnetometry of ferritin. *Magn Reson Med.* 1998;40(2):227-35.
26. Pia S, Lui F. Melas Syndrome. In: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2025 [cité 18 févr 2025]. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532959/>
27. Finsterer J. Multimodal MRI in Leigh syndrome due to m.13513G > A. *Metab Brain Dis.* oct 2022;37(7):2257-9.

28. Baertling F, Rodenburg RJ, Schaper J, Smeitink JA, Koopman WJH, Mayatepek E, et al. A guide to diagnosis and treatment of Leigh syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. mars 2014;85(3):257-65.
29. Hattingen E, Müller A, Jurcoane A, Mädler B, Ditter P, Schild H, et al. Value of quantitative magnetic resonance imaging T1-relaxometry in predicting contrast-enhancement in glioblastoma patients. *Oncotarget*. 27 juin 2017;8(32):53542-51.
30. Neema M, Stankiewicz J, Arora A, Dandamudi VSR, Batt CE, Guss ZD, et al. T1- and T2-Based MRI Measures of Diffuse Gray Matter and White Matter Damage in Patients with Multiple Sclerosis. *J Neuroimaging*. 2007;17(s1):16S-21S.
31. Filip P, Vojtíšek L, Baláž M, Mangia S, Michaeli S, Šumec R, et al. Differential diagnosis of tremor syndromes using MRI relaxometry. *Parkinsonism Relat Disord*. 1 déc 2020;81:190-3.

Vu, le Directeur de Thèse


C.H.R.U TOURS
Hôpital Gatien de Clotureville
Service d'Imagerie Pédiatrique
Professeur B. MOREL

Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le

CHATAIGNER Paul

55 pages – 5 tableaux – 17 figures

Résumé :

Introduction : Les cytopathies mitochondriales, maladies affectant principalement la phosphorylation oxydative, sont causées par des mutations de l'ADN mitochondrial ou nucléaire. Elles impactent particulièrement le système nerveux central et le système musculo-squelettique, en raison de leur forte consommation énergétique. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est essentielle afin d'identifier des anomalies faisant suspecter le diagnostic. La séquence MP2RAGE, intégrant une analyse volumétrique et relaxométrique, permet une évaluation quantitative des structures cérébrales.

Matériel & Méthodes : Cette étude rétrospective monocentrique a inclus six patients pédiatriques atteints de cytopathies mitochondriales confirmées, ayant bénéficié d'une IRM cérébrale avec la séquence MP2RAGE entre 2020 et 2025. L'ensemble des régions cérébrales ont été regroupées en régions anatomiques (noyaux gris centraux, substance grise corticale, substance blanche, cervelet, autre). L'analyse volumétrique et relaxométrique a été réalisée et les valeurs ont été comparées aux normes établies. Les Z-scores ≥ 2 ou ≤ -2 ont été considérés pathologiques.

Résultats : Six patients ont été inclus âgés de 24 à 202 mois (moyenne = 125 mois). Les pathologies étudiées comprenaient : ataxie-COQ8A ; mutation GFM1 ; syndrome MELAS ; mutation DNM1L ; déficit CoA ; syndrome de Leigh. Les résultats (clinique-IRM) concordent avec les descriptions classiques des cytopathies mitochondriales avec néanmoins mise en évidence de plusieurs anomalies peu décrites, élargissant le spectre des atteintes observées : Atteinte supratentorielle diffuse corticale et de la substance blanche chez un patient avec déficit en CoQ10, avec augmentation des temps de relaxométrie T1 ; anomalies relaxométriques diffuses du cortex chez un patient muté GFM1 ; atrophie du tronc cérébral dans la mutation DNM1L.

Conclusion : La séquence MP2RAGE objective des atteintes volumiques connues des cytopathies mitochondriales tout en mettant en évidence des anomalies inédites, de volume ou de relaxométrie T1, renforçant son intérêt pour affiner le diagnostic et la compréhension de ces pathologies.

Mots Clés : Radiologie, Neuropédiatrie, Cytopathie Mitochondriale, Imagerie par resonance magnétique, MP2RAGE, Relaxométrie, Volumétrie, COQ8A, GFM1, MELAS, LEIGH, CoA, DNM1L.

Jury :

Président du Jury : Professeur Jean-Philippe COTTIER

Directeur de thèse : Professeur Baptiste Morel

Membres du Jury : Docteur Marine GUICHARD

Docteur Valentina FERNANDEZ

Docteur Hugo TARTARIN

Date de soutenance : 04 avril 2025