

Introduction

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par une atteinte progressive des motoneurones. Plus de 30 gènes ont été impliqués dans sa physiopathologie, soulignant l'hétérogénéité génétique de la maladie. Le gène *FIG4* a été associé à plusieurs maladies neurologiques, dont certaines formes de SLA. Nous rapportons ici une étude sur une cohorte de patients atteints de SLA (analyse génétique au LBMR du CHU de Tours). Les caractéristiques cliniques et génétiques de certains de ces patients sont présentées et discutées au regard des données de la littérature.

Resultats

Principaux gènes impliqués dans la SLA

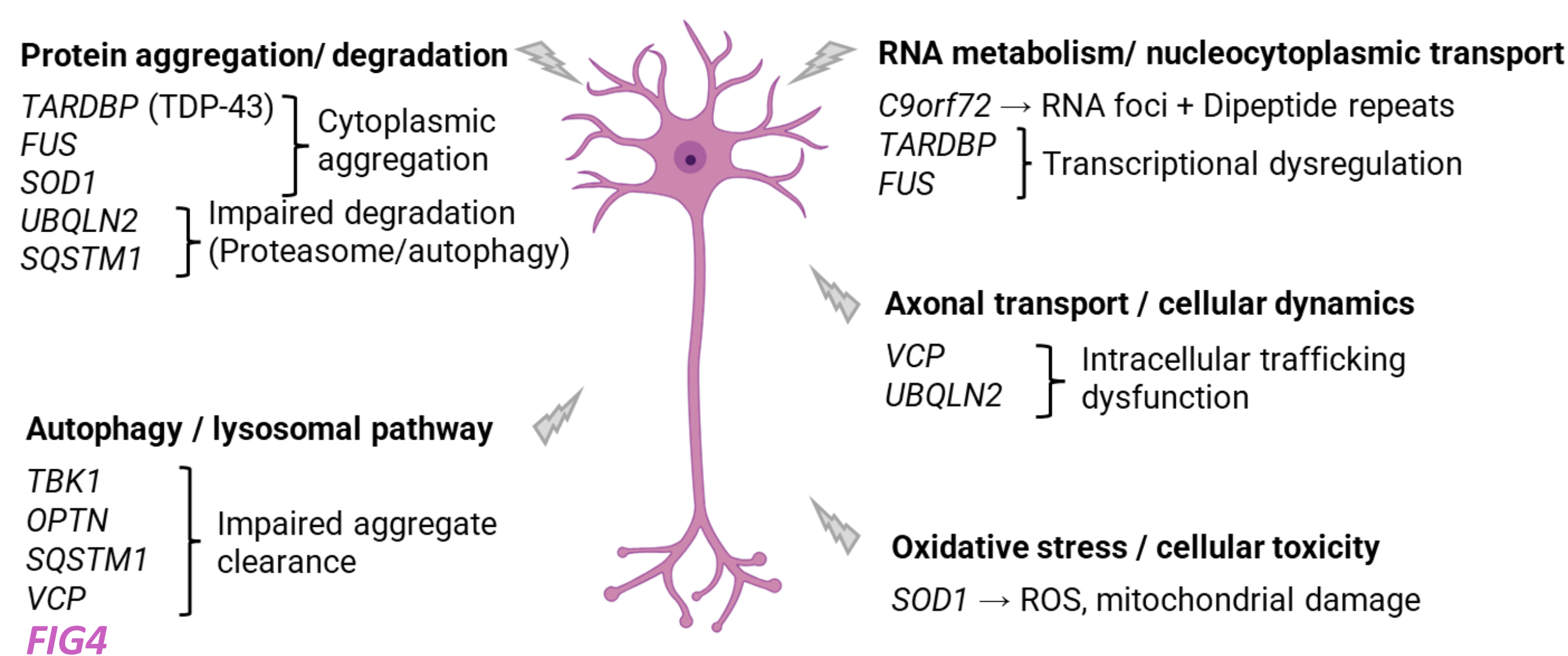


Figure 1. Mécanismes physiopathologiques des principaux genes impliqués dans la SLA, dont *FIG4*. Adapté de Richard E, Al-Hajj Vourc'h S, et al, 2026

FIG4, une protéine de la voie lysosomale

FIG4 code une phosphatidylinositol phosphatase (FIG4)

- Joue un rôle important dans le Trafic endosomal
- S'exprime en particulier au cours de la neurogenèse et de la myélinisation
- Participe à l'assemblage d'un complexe protéique

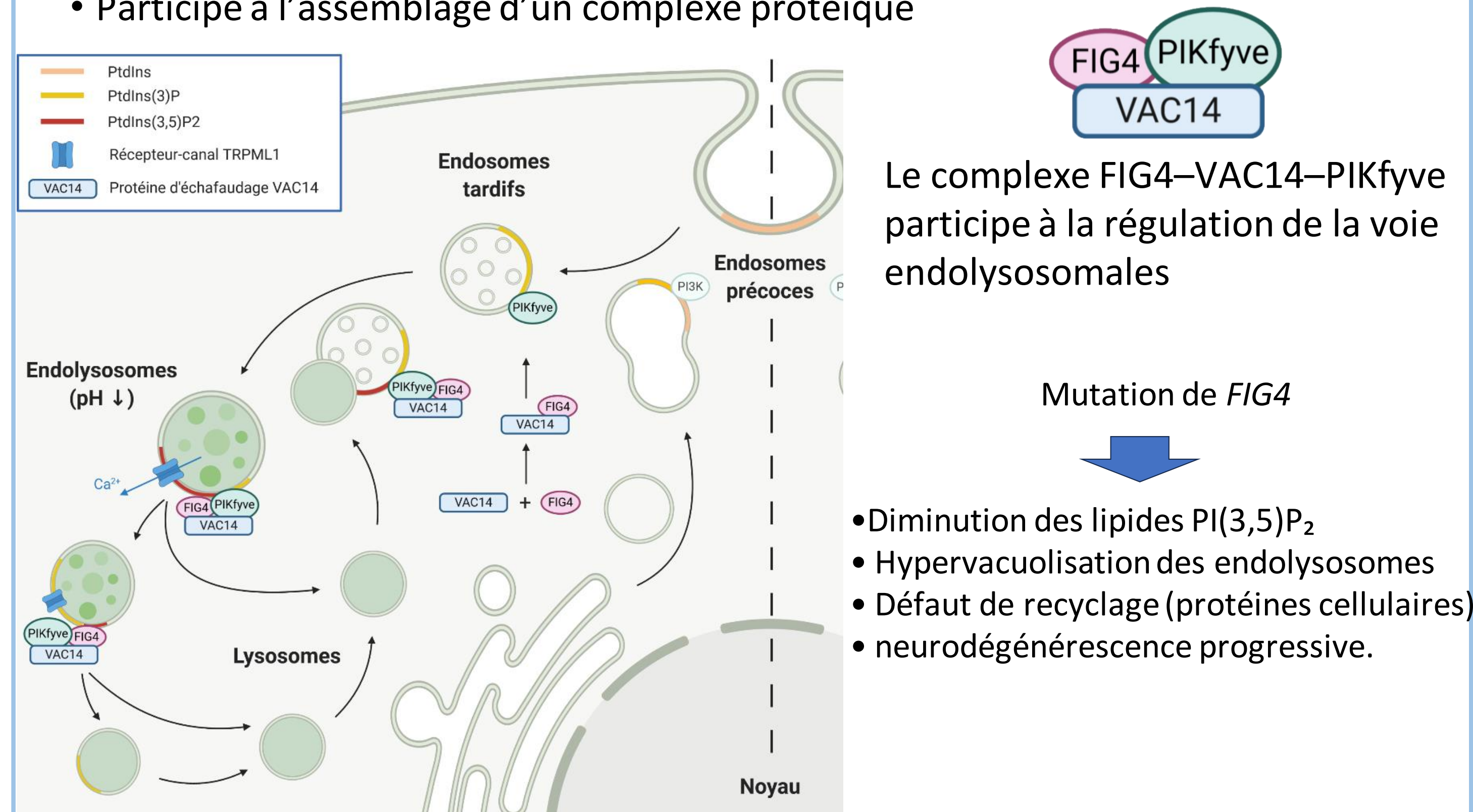
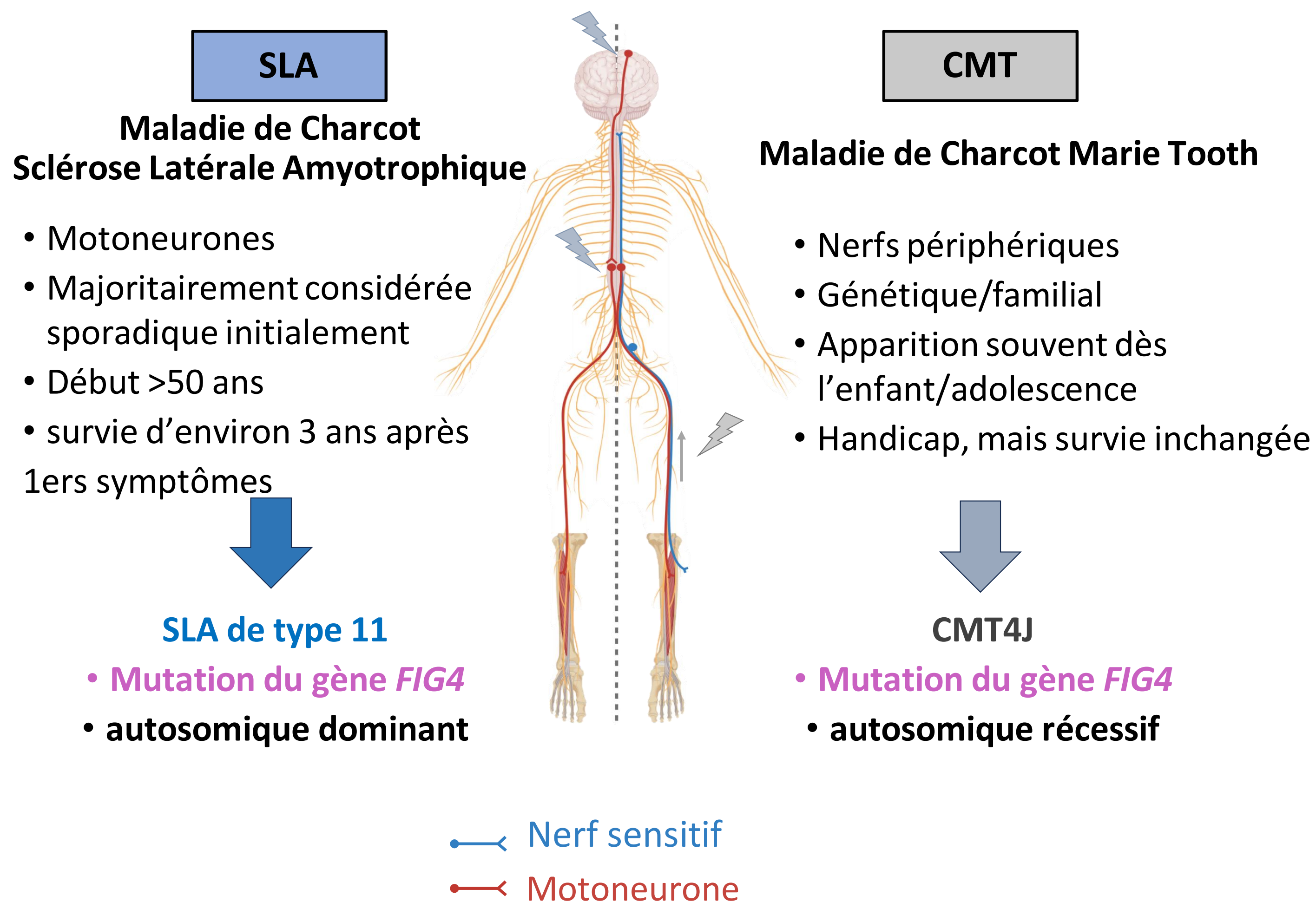


Figure 2. Voie endolysosomale dans le cytoplasme (d'après Faizant A)

Un même gène *FIG4*, plusieurs maladies neurodégénératives

2 maladies neurodégénératives et neuromusculaires



Patients SLA porteurs de variants du gène *FIG4*

- 12 patients SLA/1000 (LBMR Tours) sont porteurs de variants de *FIG4*
- p.Ile41Thr à l'état hétérozygote est le variant le plus fréquent dans notre population de patient SLA. Ce variant est le plus fréquent dans le CMT4J, mais à l'état hétérozygote composite Ile41Thr/allèle nul

Exemple de 2 patients SLA

Patient(âge) Forme	Position ADNc	Position Protéique	Zygosité	Autres Variants 30 gènes SLA	Evolution SLA	Survie (années)
N°1 (64 ans) sporadique	c.122T>C	p.Ile41Thr (I41T)	Hétérozygotie	Absence	Début bulbaire; Tétraparésie; amyotrophie diffuse, fausses routes, dénutrition, mise en place d'une VNI permanente et d'une nutrition parentérale	3,3
N°2 (74 ans) familiale	c.1051G>C	p.Asp351His (D351H)	Hétérozygotie	Absence	Début bulbaire; fausses routes, gastrostomie, aphonie, spasticité des MS, amyotrophie diffuse, Tétraplégie. Décès sur pneumopathie d'inhalation.	1,2

Conclusion

- Le gène *FIG4* montre l'existence de liens génétiques entre mutations et certaines maladies neuromusculaires ou neurodégénératives.
- Dans la SLA11, les variants hétérozygotes de *FIG4* sont rares, le variant p.Ile41Thr (I41T) étant le plus fréquemment rapporté. Ce variant hypomorphe entraîne une diminution de la stabilité de la protéine *FIG4* et réduit sa disponibilité au sein du complexe FIG4-VAC14-PIKfyve, essentiel à l'homéostasie endolysosomale. Cette anomalie perturbe le trafic vésiculaire et la fonction neuronale.
- Cliniquement, les patients SLA type11 présentent le plus souvent une atteinte prédominante du motoneurone supérieur.