



HAL
open science

Pénétrance incomplète et phénotype clinique étendu dans une mutation lorraine d'ATL1 (SPG3A) : étude couplée à la TEP-18FDG

Armand Hocquel

► **To cite this version:**

Armand Hocquel. Pénétrance incomplète et phénotype clinique étendu dans une mutation lorraine d'ATL1 (SPG3A) : étude couplée à la TEP-18FDG. Médecine humaine et pathologie. 2020. hal-03806041

HAL Id: hal-03806041

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-03806041>

Submitted on 7 Oct 2022

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE

FACULTE DE MEDECINE DE NANCY

2020

THESE

pour obtenir le titre de

DOCTEUR EN MEDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Hocquel Armand

le 03 Décembre 2020

Pénétrance incomplète et phénotype clinique étendu dans
une mutation Lorraine d'ATL1 (SPG3A), étude couplée à la
TEP-18FDG

Membres du jury :

Monsieur le Professeur Marc Debouverie, Nancy

Président du Jury

Monsieur le Professeur Luc Taillandier, Nancy

Juge

Monsieur le Professeur Antoine Verger, Nancy

Juge

Madame le Docteur Mathilde Renaud, Nancy

Directrice de Thèse

Madame le Docteur Céline Bonnet, Nancy

Juge



Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT

Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Marc BRAUN

Vice-doyenne
Pr Laure JOLY

Assesseurs :

Premier cycle : Dr Nicolas GAMBIER
Deuxième cycle : Pr Antoine KIMMOUN
Troisième cycle : Pr Laure JOLY
Formation à la recherche : Pr Nelly AGRINIER
Relations Grande Région : Pr Thomas FUCHS-BUDER
CUESim : Pr Stéphane ZUILY
SIDES : Dr Julien BROSEUS
Vie Facultaire : Dr Philippe GUERCI
Etudiant : Mme Audrey MOUGEL

Chargés de mission

Docimologie : Dr Jacques JONAS
Orthophonie : Pr Cécile PARIETTI-WINKLER
PACES : Pr Mathias POUSSEL
Relations internationales : Pr Jacques HUBERT

Présidente du Conseil de la Pédagogie : Pr Louise TYVAERT
Président du Conseil Scientifique : Pr Jean-Michel HASCOET

=====

DOYENS HONORAIRES

Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER - Professeur Henry COUDANE

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Etienne ALIOT - Jean-Marie ANDRE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY - Marc-André BIGARD - Patrick BOISSEL - Pierre BORDIGONI - Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Louis BOUTROY - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL - Claude CHARDOT - Jean-François CHASSAGNE - François CHERRIER - Henry COUDANE - Jean-Pierre CRANCE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Gilbert FAURE - Gérard FIEVE - Bernard FOLIGUET - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Jean-Luc GEORGE - Alain GERARD - Hubert GERARD - Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Gilles GROSDIDIER - François GUILLEMIN - Philippe HARTEMANN - Gérard HUBERT - Claude HURIET - Jean-Pierre KAHN - Gilles KÄRCHER - Michèle KESSLER - François KOHLER - Pierre LANDES - Pierre LASCOMBES - Marie-Claire LAXENAIRE - Michel LAXENAIRE - Alain LE FAOU - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Philippe MANGIN - François MARCHAL - Jean-Claude MARCHAL - Yves MARTINET - Pierre MATHIEU - Thierry MAY - Michel MERLE - Daniel MOLÉ - Pierre MONIN - Pierre NABET - Patrick NETTER - Jean-Pierre NICOLAS - Francis PENIN - Claude PERRIN - Luc PICARD - François PLENAT - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Francis RAPHAEL - Antoine RASPILLER - Denis REGENT - Jacques ROLAND - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT - Jean-Luc SCHMUTZ - Michel SCHWEITZER - Daniel SIBERTIN-BLANC - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT - Paul VERT - Hervé VESPIGNANI - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET - Jean-Pierre VILLEMOT - Michel WEBER - Denis ZMIROU - Faïez ZANNAD

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Etienne ALIOT - Laurent BRESLER - Serge BRIANÇON - Henry COUDANE - Gilbert FAURE - Alain LE FAOU - Thierry MAY Patrick NETTER - Luc PICARD - François PLENAT - Paul VERT - Jean-Pierre VILLEMOT - Faiez ZANNAD

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^e Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (*Anatomie*)

Professeur Marc BRAUN – Professeure Manuela PEREZ

2^e sous-section : (*Histologie, embryologie et cytogénétique*)

Professeur Christo CHRISTOV

3^e sous-section : (*Anatomie et cytologie pathologiques*)

Professeur Guillaume GAUCHOTTE

43^e Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDICALE

1^{re} sous-section : (*Biophysique et médecine nucléaire*)

Professeur Pierre-Yves MARIE – Professeur Pierre OLIVIER - Professeur Antoine VERGER

2^e sous-section : (*Radiologie et imagerie médicale*)

Professeur René ANXIONNAT - Professeur Alain BLUM - Professeur Serge BRACARD –

Professeure Valérie CROISÉ - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur Benjamin GORY –

Professeur Damien MANDRY - Professeur Pedro GONDIM TEIXEIRA

44^e Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (*Biochimie et biologie moléculaire*)

Professeur Jean-Louis GUEANT - Professeur David MEYRE - Professeur Bernard NAMOUR –

Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Abderrahim OUSSALAH

2^e sous-section : (*Physiologie*)

Professeur Christian BEYAERT - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Mathias POUSSEL

3^e sous-section (*Biologie cellulaire*)

Professeure Véronique DECOT-MAILLERET

4^e sous-section : (*Nutrition*)

Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT - Professeur Olivier ZIEGLER

45^e Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (*Bactériologie – virologie ; hygiène hospitalière*)

Professeur Alain LOZNIEWSKI – Professeure Evelyne SCHVOERER

2^e sous-section : (*Parasitologie et Mycologie*)

Professeure Marie MACHOUART

3^e sous-section : (*Maladies infectieuses ; maladies tropicales*)

Professeure Céline PULCINI - Professeur Christian RABAUD

46^e Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (*Épidémiologie, économie de la santé et prévention*)

Professeure Nelly AGRINIER - Professeur Francis GUILLEMIN

4^e sous-section : (*Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication*)

Professeure Eliane ALBUISSON - Professeur Nicolas JAY

47^e Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (*Hématologie ; transfusion*)

Professeur Pierre FEUGIER

2^e sous-section : (*Cancérologie ; radiothérapie*)

Professeur Thierry CONROY - Professeur Frédéric MARCHAL - Professeur Didier PEIFFERT –

Professeur Guillaume VOGIN

3^e sous-section : (*Immunologie*)

Professeur Marcelo DE CARVALHO-BITTENCOURT - Professeure Marie-Thérèse RUBIO

4^e sous-section : (*Génétique*)

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

48^e Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1^{re} sous-section : (*Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire*)

Professeur Gérard AUDIBERT - Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Thomas FUCHS-BUDER
Professeure Marie-Reine LOSSER - Professeur Claude MEISTELMAN

2^e sous-section : (*Médecine intensive-réanimation*)

Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Sébastien GIBOT - Professeur Bruno LÉVY –
Professeur Antoine KIMMOUN

3^e sous-section : (*Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie*)

Professeur Pierre GILLET - Professeur Jean-Yves JOUZEAU

4^e sous-section : (*Thérapeutique-médecine de la douleur ; addictologie*)

Professeur Nicolas GIRERD - Professeur François PAILLE - Professeur Patrick ROSSIGNOL

5^e sous-section : (*Médecine d'urgence*)

Professeur Tahar CHOUIHED

49^e Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

1^{re} sous-section : (*Neurologie*)

Professeur Marc DEBOUVERIE - Professeur Louis MAILLARD - Professeur Sébastien RICHARD –
Professeur Luc TAILLANDIER Professeure Louise TYVAERT

2^e sous-section : (*Neurochirurgie*)

Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS - Professeur Olivier KLEIN

3^e sous-section : (*Psychiatrie d'adultes ; addictologie*)

Professeur Vincent LAPREVOTE - Professeur Raymund SCHWAN

4^e sous-section : (*Pédopsychiatrie ; addictologie*)

Professeur Bernard KABUTH

5^e sous-section : (*Médecine physique et de réadaptation*)

Professeur Jean PAYSANT

50^e Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{re} sous-section : (*Rhumatologie*)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE - Professeur Damien LOEUILLE

2^e sous-section : (*Chirurgie orthopédique et traumatologique*)

Professeur Laurent GALOIS - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX

3^e sous-section : (*Dermato-vénéréologie*)

Professeure Anne-Claire BURSZTEJN

4^e sous-section : (*Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie*)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^e Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{re} sous-section : (*Pneumologie ; addictologie*)

Professeur Jean-François CHABOT - Professeur Ari CHAOUAT

2^e sous-section : (*Cardiologie*)

Professeur Edoardo CAMENZIND - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET –
Professeur Yves JUILLIERE -

Professeur Batric POPOVIC - Professeur Nicolas SADOUL

3^e sous-section : (*Chirurgie thoracique et cardiovasculaire*)

Professeur Juan-Pablo MAUREIRA - Professeur Stéphane RENAUD

4^e sous-section : (*Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire*)

Professeur Sergueï MALIKOV - Professeur Denis WAHL – Professeur Stéphane ZUILY

52^e Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (*Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie*)

Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI - Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

2^e sous-section : (*Chirurgie viscérale et digestive*)

Professeur Ahmet AYAV - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeure Adeline GERMAIN

3^e sous-section : (*Néphrologie*)

Professeur Luc FRIMAT - Professeure Dominique HESTIN

4^e sous-section : (*Urologie*)

Professeur Pascal ESCHWÈGE - Professeur Jacques HUBERT

53° Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET MÉDECINE GÉNÉRALE

1^{re} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; addictologie)

Professeur Athanase BENETOS - Professeur Jean-Dominique DE KORWIN - Professeure Gisèle KANNY
Professeure Christine PERRET-GUILLAUME – Professeur Roland JAUSSAUD – Professeure Laure JOLY

3° sous-section : (Médecine générale)

Professeur Jean-Marc BOIVIN - Professeur Paolo DI PATRIZIO

54° Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{re} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET - Professeur Jean-Michel HASCOET -
Professeur Cyril SCHWEITZER

2° sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU - Professeur Jean-Louis LEMELLE

3° sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Philippe JUDLIN - Professeur Olivier MOREL

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Bruno GUERCI - Professeur Marc KLEIN - Professeur Georges WERYHA

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI - Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER - Professeure Cécile RUMEAU

2° sous-section : (Ophtalmologie)

Professeure Karine ANGIOI - Professeur Jean-Paul BERROD

3° sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61° Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64° Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER - Professeur Pascal REBOUL

65° Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Professeure Céline HUSELSTEIN

66° Section : PHYSIOLOGIE

Professeur Nguyen TRAN

=====

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53° Section, 3° sous-section : (Médecine générale)

Professeure associée Sophie SIEGRIST

Professeur associé Olivier BOUCHY

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42° Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{re} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON

2° sous-section : (Histologie, embryologie, et cytogénétique)

Docteure Isabelle KOSCINSKI

44° Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{re} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA - Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN –

Docteure Catherine MALAPLATE - Docteur Marc MERTEN

2° sous-section : (Physiologie)

Docteure Silvia DEMOULIN-ALEXIKOVA - Docteur Jacques JONAS

45° Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{re} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Corentine ALAUZET - Docteure Hélène JEULIN - Docteure Véronique VENARD

2° sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Docteure Anne DEBOURGOGNE

46° Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{re} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Cédric BAUMANN - Docteure Frédérique CLAUDOT - Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE

Docteur Arnaud FLORENTIN - Docteur Jonathan EPSTEIN (stagiaire)

2° sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

47° Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{re} sous-section : (Hématologie ; transfusion)

Docteur Julien BROSEUS – Docteure Maud D’AVENI

2° sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie)

Docteure Lina BOLOTINE

3° sous-section : (Immunologie)

Docteure Alice AARNINK

4° sous-section : (Génétique)

Docteure Céline BONNET - Docteure Mathilde RENAUD (stagiaire)

48° Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D’URGENCE, PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE

1° sous-section : (Anesthésiologie-réanimation et médecine péri-opératoire)

Docteur Philippe GUERCI

3° sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Docteur Nicolas GAMBIER - Docteure Françoise LAPICQUE - Docteur Julien SCALA-BERTOLA

49° Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE, HANDICAP ET RÉÉDUCATION

2° sous-section : (Neurochirurgie)

Docteur Fabien RECH

3° sous-section : (Psychiatrie d’adultes ; addictologie)

Docteur Thomas SCHWITZER

4° sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Docteur Fabienne ROUYER-LIGIER (stagiaire)

50° Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

4° sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51° Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

3° sous-section : (Chirurgie thoracique et cardio-vasculaire)

Docteur Fabrice VANHUYSE

4° sous-section : (Chirurgie vasculaire ; Médecine vasculaire)

Docteure Nicla SETTEMBRE

52° Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{re} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Docteur Anthony LOPEZ

54° Section : DEVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L’ENFANT, GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1° sous-section : (Pédiatrie)

Docteure Cécile POCHON (stagiaire)

4° sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; Gynécologie médicale)

Docteure Éva FEIGERLOVA

5° sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Mikaël AGOPIANTZ

55° Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{re} sous-section : (Oto-Rhino-Laryngologie)

Docteur Patrice GALLET

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^e Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

7^e Section : SCIENCES DU LANGAGE : LINGUISTIQUE ET PHONETIQUE GENERALES

Madame Christine DA SILVA-GENEST

19^e Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

63^e Section : GÉNIE ÉLECTRIQUE, ÉLECTRONIQUE, PHOTONIQUE ET SYSTÈMES

Madame Pauline SOULET LEFEBVRE (stagiaire)

64^e Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS - Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^e Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Nathalie AUCHET - Madame Natalia DE ISLA-MARTINEZ - Monsieur Christophe NEMOS

69^e Section : NEUROSCIENCES

Madame Sylvie MULTON

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

53^e Section, 3^e sous-section : (*Médecine générale*)

Docteur Cédric BERBE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)

Brown University, Providence (U.S.A)

Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)

Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)

Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)

Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)

Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)

Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)

Université d'Helsinki (FINLANDE)

Professeur Duong Quang TRUNG (1997)

Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIËTNAM)

Professeur Daniel G. BICHET (2001)

Université de Montréal (Canada)

Professeur Marc LEVENSTON (2005)

Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)

Université de Dundee (Royaume-Uni)

Professeur Yunfeng ZHOU (2009)

Université de Wuhan (CHINE)

Professeur David ALPERS (2011)

Université de Washington (U.S.A)

Professeur Martin EXNER (2012)

Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

A mon Maître et Président du Jury

Monsieur le Professeur Marc Debouverie

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier dans le service de Neurologie de Nancy

Vous m'avez fait l'honneur d'accepter la présidence de ma thèse. Vos conseils et votre implication dans mon parcours pédagogique m'ont été précieux. Je vous remercie de m'avoir accueilli dès le premier jour de mon internat, avec sympathie, au sein de cette grande famille et d'avoir été à l'écoute tout au long de ces années. C'est en partie grâce à vous si je me suis épanoui en neurologie, je ne l'oublierai pas.

A mon Maître et Juge

Monsieur le Professeur Luc Taillandier

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier dans le service de neurologie de Nancy

Merci de me faire l'honneur de juger ce travail. Ce fut un plaisir et un privilège d'avoir pu travailler à tes côtés, d'avoir pu profiter de tes connaissances et de ton enseignement. Ton humanité et ta gentillesse m'ont beaucoup touché. Je garderai toujours un immense respect pour toi. Merci pour tout.

A mon Maître et Juge

Monsieur le Professeur Antoine Verger

Professeur des Universités et Praticien Hospitalier dans le service de médecine nucléaire de Nancy

Vous m'honorez de votre présence dans mon jury de thèse et je vous en remercie. Votre participation à ce travail nous a grandement aidés, et vos connaissances ont été un véritable atout dans ce projet. Merci de vous être rendu si facilement disponible. J'ai apprécié nos échanges, qui furent rares mais conviviaux.

A mon Maître et Directrice de Thèse

Madame le Dr Mathilde Renaud

Maître de conférences des universités et Praticien Hospitalier dans le service de génétique clinique de Nancy

Je te remercie de m'avoir pris sous ton aile pour ce travail. Ta grande gentillesse et ta bonne humeur ont rendu la réalisation de ce projet bien plus facile. Grâce à toi, j'ai découvert la génétique, un domaine qui m'était presque inconnu et qui m'a beaucoup intéressé. Merci pour ton soutien de chaque instant (notamment lorsque les patients ne se pointaient pas aux rendez-vous...) et ta bienveillance. J'espère que nous aurons de nouveau l'occasion de collaborer ensemble dans le futur. Ce fut un plaisir.

A mon Maître et Juge

Madame le Docteur Céline Bonnet

Maître de Conférences des universités et Praticien Hospitalier dans le service de génétique de Nancy

C'est un honneur et un plaisir de vous avoir au sein de mon jury de thèse. Je suis reconnaissant de l'intérêt que vous portez à ce travail. Vous rendez également un grand service à nos patients et à nous en facilitant les démarches et l'accès aux techniques de séquençage pour des résultats plus rapides et un suivi plus efficace. Merci pour votre disponibilité.

Aux personnes qui ont participé à la réalisation de cette étude

Jean marie, un artiste designer hors pair et véritable reverso vivant, merci pour ta précieuse aide pour les schémas et l'utilisation de la langue de Shakespeare.

Emmanuelle Schmitt, Liang Liao, François Zhu, pour vos analyses fines des IRM.

Céline et **Mylène** pour vos conseils et vos BNP plus que complets.

Les infirmières de la programmation, pour avoir organisé au mieux tous les examens.

Mais aussi **Laetitia Lambert, Carine Pourié, Guillaume Banneau**

Aux chefs de clinique et praticiens hospitaliers

Avec qui j'ai eu le plaisir de travailler

Ceux du CHU

Maud, pour ton enseignement de l'ENMG, pour m'avoir appris à optimiser mes poches de blouse. **Sophie**, pour m'avoir appris à piquer plus vite que mon ombre, **Patrick, Marie**, pour votre accompagnement et votre gentillesse durant mes séjours au 4B. **Solène, Lucie, Louise** pour les 1 milliard et demi de choses que vous m'avez apprises au 3A (puis au 5C quelques années plus tard). **Irina, Jacques, Louis, Olivier** pour votre expertise de l'EEG, **Jean pierre Vignal** pour ses anecdotes sur l'ancien temps et pour m'avoir appris que l'EEG ne servait finalement à rien. **Sébastien, Jean Christophe, Gioia, Lisa, Nolwenn, Mathieu** pour m'avoir formé au vasculaire à une époque où je ne connaissais que le paracétamol et le Keppra. **Guillaume**, pour tes mini cours sur la SEP en HDJ, toujours avec humour.

Et plus loin dans les périphéries

Nicolas pour ton accueil tout en détente à Epinal, **Sébastien Delassaux, Luciano** (« La pepita della neurologia »), **Bernard Huttin** avec qui « tout est géré », **Alexandrine**.

L'adorable **Basile, Anna, Cathy, PAB, Mr Wagner, Mr Ducrocq** pour votre accueil chaleureux à Metz.

Et nos assistantes parties encore plus loin

Claire, Jennifer, Anne Laure, merci d'avoir été si cool avec moi, et d'avoir (parfois) bien voulu rigoler à mes blagues. Merci Anne Laure pour ton aide sur les ENMG. Je vous souhaite à toutes le meilleur.

A l'ensemble du personnel des services de neurologie

Gaëlle, Viviane, Nathalie, Laetitia, Alison, Claudine, Manon, Marie, Noémie, Nabilla, Claire, Roseline, Nicaise, Tanguy, Pascale, Theresa, Cindy, Charlotte, Aline, Kathia, Rachelle, Aurélie, Amandine from Mercy...

Les filles de l'EEG/EMG, d'épilepto.

Mais également **Chantal, Maud, Martine** qui ont été des secrétaires en or (et un peu mes maman)

Et tous/toutes les autres qui ont été super cool avec moi, mais que je ne peux hélas énumérer en totalité, ou bien cette thèse ressemblerai à un annuaire.

A mes co-internes et amis

Ceux qui ont le même maillot mais pas la même passion

Hugo le seigneur du château féodal !!! et son fidèle compagnon **Pauline** aka le grand père écossais, **Charles et Marie** toujours en train de courir même s'il fait -10 °C et qu'il y a brunch. **Killian** et sa passion pour les chansons old school de fin de soirée, **Anne, Fabien** (pour sa tendresse dans le jacuzzi) et **Sarah. Pierre** qui pense que la Rhumato est une spécialité médicale. **François-mathieu** pour son enseignement de l'orthographe. **Alexis**, qui m'aura enseigné deux trois trucs de sémiologie psychiatrique fine entre deux tubes de Marie Laforêt. **Loic** (je sais que ce n'était pas des Polysomnos que tu regardais...) **Rodrigue** avec qui j'ai sorti des petits p de ouf, t'inquiète pas on était large niveau timing.

Ceux de Neuro, ma deuxième famille

Les anciens :

Thomas, notre chorale allemande et ton appétence pour les carottes d'Epinal me manquent, **Mathilde, Nicolas** qui animait toujours nos trajets d'une anecdote sur l'élevage de perruches ou la vision binoculaire restreinte du poisson chat, et pour ta conduite auto très très très sécuritaire...**Arnaud**, des pintes et des sourcils qui bougent, je me souviens juste de ça le lendemain de nos soirées. **Morgan**, merci pour toutes les soirées/événements neuro que tu as organisés, merci aussi de me rappeler à 7h du matin par mail que je te dois 5€ sur Lydia. **Mickaël** qui a été mon interne, puis mon co interne, puis mon chef, ne t'inquiète pas je n'oublierai pas ton déhanché légendaire sur fond de Shakira à l'internat de Mercy 😊. **Marion** même parcours qu'avec Micka, mais en plus habillée et avec un peu plus de « t'es un boulet » « qu'il est con », je te souhaite le meilleur avec ta petite famille ! **Hélène** pour m'avoir guidé quand j'étais plus jeune, **Emmanuelle**, pour ta gentillesse, ta bonne humeur contagieuse et ton impassibilité face à mon humour noir. **Gabriel « de » Mijolla** merci pour toute ces victoires à Mario Kart, tu m'as permis d'avoir confiance en moi. **Pauline A**, pour ton incroyable accent Québécois même avec 3 grammes. **Ines**, mon immigrée préférée,

alsacienne, exotique et drôle...unique quoi ! **Lysiane**, pour ton calme, ton self contrôle, ta voix apaisante :-p mais je t'adore. **Chloé**, toujours la plus motivée pour un petit verre après une longue journée de DU, **Anaïs** et ta danse capillaire folklorique, **Salomé** notre New york times du potin de neurologie.

Les middle aged :

Dans la meilleure des promos : **Amory** pour toutes nos grandes conversations sur le terroir du bouchonnois, **Sarah H**, j'espère qu'on pourra continuer à se bagarrer, à se clasher mais sans prise de catch promis ! **Marian**, pour tous ces moments de grandes prouesses footballistiques, **Pauline D** pour tous ces bons moments au 3C et au 4B, **Jason**, pour ton dévouement sans faille, ta gentillesse digne du Dalaï-lama et ton miel probablement meilleur que le sien.

Les gens du dessous : **Louisa**, la plus fidèle, avec qui j'ai dû arpenter plus de la moitié des routes/chemins de la région. Pour notre prochain semestre de covoit je te promets d'aiguiser mes sens et de mieux percevoir ta voix à travers le brouhaha de la radio, **Guillemette** notre nouvelle référente et mac Gyver de la neuro, capable de faire des rideaux avec le PQ du CHU et qui ne paye probablement plus son électricité depuis un bon moment :-p. **Justine**, avec qui je partage à la fois ma passion pour les patients fonctionnels et une acuité visuelle basse. **Clélia** galmiche !!!! 1250ème du nom, mais la plus drôle, un boulet comme on en fait plus. **Hajar** merci pour ce défilé de mode « un jour, une robe » en épilépto et merci pour ton hébergement ****, tu n'as plus qu'à déménager maintenant, parole de bouffon.

Les piou piou :

Paul à qui il ne faut pas proposer de pain au raisin en lendemain de soirée, **Microgliome** qui est encore plus à l'ouest que Wallis-et-Futuna, **Cécile**, qui apporte un peu de tendresse dans cette promo de brutes, **Sarah L** (je l'ai ajoutée mais c'est la meuf de qui ?), **Auriane** pour m'avoir permis de m'échauffer au Babyfoot. **Maud**, **Solenn**, **Nabile**, **Maxime**, **Judith**, on ne se connaît pas encore beaucoup mais on va bien se marrer !

A mes amis

Arif collègue puis lycée, puis fac, puis co-externe, puis interne, tu m'auras suivi partout ! Prend bien soin de ton rotule Toshiba ! **Richard et Marine** pour s'être ridiculisés avec nous au premier cours de rock. **Simon** parce que c'est lui qui est attiré par l'organe le plus noble de la médecine... **Alix**, la meilleure quand il faut trouver des cadeaux ^^ **Gaetan et Alice**, pour toutes les supers vacances passées ensemble, **Sophie et Julien** pour votre super accueil même quand ce n'est pas chez vous, **JB** pour les entraînements de tarot et de foot pendant la D4 ! et **Emilie**.

Mais aussi mes plus vieux amis **Matthew**, **Titouan**, **Gautier**, **Quentin**, **Gabriel**, **Géraud Kortbi**, **Fabien Bof**, pour toutes les conneries qu'on a pu faire et qui ne m'ont pas aidé à être studieux...

A ma famille

Et plus particulièrement à mes parents **Sandrine** et **Florian**, pour leur amour, leur soutien et les valeurs qu'ils m'ont transmises, simples et essentielles. A ma grande sœur **Alice**, pour tous ses bons conseils, ses confidences et son magnifique couteau à huitre ergonomique pour étaler la confiture... à mon grand frère **Thibaut**, pour m' avoir montré l' exemple, emmené partout avec lui et pour m' avoir filé ses pogs et cartes DBZ il y a bientôt 20 ans... je les redonnerai à ton fils quand il arrêtera de manger avec ses doigts. Mon beau-frère **Lionel** et ma belle-sœur **Emilie** pour m' avoir laissé squatter chez vous quand j'étais en stage ou en DU.

A mes grands-parents **Stefan** qui m'a appris l'art de la cueillette aux champignons, **Luc** qui bricole des trucs improbables et **Paulette** pour avoir enchainé les parties de nain jaune, Rummikub jusqu' à ce que je gagne.

Et ceux qui nous ont quittés et qui m'ont élevé, **Tata Geneviève**, **Mamie Ginette**, **Monique**, en leur mémoire.

A Camille

Mon petit trésor, aussi brillante que Sirius A, aimante, attentionnée, et qui fait preuve d' une patience avec moi qui en aurait rebuté plus d' une...Merci pour tout ce que tu fais pour moi au quotidien, je sais que je ne te le dis pas assez. De ton addiction pour les reportages sur les requins, en passant par ta passion pour les voyages et pour finir ton rêve d'un dodo de 12h sur un matelas moelleux en toute circonstance ; ne change rien.

Enfin merci de me faire manger des légumes pour éviter que je ne gonfle comme un poisson-globe.

A nos projets futurs

(ps une page entière pour que tu fasses des petits dessins 😊)

SERMENT D'HIPPOCRATE

« Au moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions.

J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité.

Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés.

Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIERES

ABREVIATIONS	20
1. INTRODUCTION	21
1.1. Généralités sur les paraplégies spastiques héréditaires	21
1.1.1. Connaissances générales	21
1.1.2. Hétérogénéité clinique.....	22
1.1.3. Hétérogénéité génétique	24
1.1.4. Données en Lorraine	28
1.2. La paraplégie spastique héréditaire SPG3A	29
1.2.1. Physiopathologie	29
1.2.2. Données cliniques de SPG3A	31
1.2.3. Données paracliniques de SPG3A.....	32
1.2.4. Données génétiques de SPG3A.....	33
1.3. Objectifs de l'étude.....	34
2. ARTICLE	35
3. DISCUSSION	64
4. BIBLIOGRAPHIE (INTRODUCTION ET DISCUSSION)	68

ABREVIATIONS

AD : autosomique dominant

ADN : acide désoxyribonucléique

AR : autosomique récessif

ARN : acide ribonucléique

ARNm : acide ribonucléique messenger

ARNnc : acide ribonucléique non codante

ARNr : acide ribonucléique ribosomique

ARNt : acide ribonucléique de transfert

BNP : bilan neuropsychologique

DN4 : échelle douleur neuropathique 4

EMG : électromyogramme

EQ-5D-3L : échelle Euroqol 5 dimension 3 level

HAD : Hospital anxiety and depression scale

HSN : Neuropathie sensitive héréditaire

NGS : next generation sequencing

PSH : paraplégie spastique héréditaire

RCP : réunion de concertation pluri disciplinaire

RE : réticulum endoplasmique

SFN : small-fiber neuropathy

SNC : système nerveux central

SPRS : Spastic paraplegia rating scale

TEP-18FDG : tomo

WES : whole exome sequencing

WGS : whole genome sequencing

1. INTRODUCTION

1.1. Généralités sur les paraplégies spastiques héréditaires

1.1.1. Connaissances générales

Les paraplégies spastiques héréditaires (PSH) sont un groupe de maladies génétiques très hétérogènes ayant comme caractère commun une faiblesse motrice progressive des membres inférieurs avec atteinte pyramidale.

Leur première description remonte à la fin du XIX^{ème} siècle.

En 1880 le neurologue Allemand Adolf von Strümpell (1853-1925) effectue la première observation de paraplégie spastique héréditaire sur une autopsie de moelle épinière de deux frères Estoniens atteints de paralysie progressive des membres inférieurs. A l'œil nu, leurs moelles épinières paraissaient normales, mais au microscope Strümpell retrouvait une sclérose combinée du tractus pyramidal dans les régions dorsales et lombaires. Il n'y avait pas d'anomalies morphologiques cérébrales associées.

En 1898, le 03 mars, Maurice Lorrain soutient sa thèse et publie la première revue sur « la paraplégie spasmodique familiale ». Il y décrit les aspects cliniques de la paralysie comme Jean-Martin Charcot et Heinrich Erb l'ont fait plusieurs dizaines d'années avant lui et ajoute une démonstration du caractère héréditaire de la maladie en se basant sur 29 observations.¹

Il aura fallu attendre 1993, presque un siècle pour que les premiers gènes *LICAM* et *PLP1* (pour SPG1 et SPG2, 2 formes de paraplégies spastiques héréditaires liées à l'X) responsables de la maladie de Strümpell-Lorrain soit découverts^{2,3}. Actuellement en 2020, plus de 83 gènes sont directement impliqués dans les paraplégies spastiques héréditaires.

Ces maladies représenteraient entre 2 et 5 cas /100 000 habitants dans le monde⁴, avec une probable sous-estimation en raison de la présence de formes très hétérogènes sur le plan clinique (avec parfois des formes pauci-symptomatiques et d'une hétérogénéité dans l'utilisation d'outils diagnostiques génétiques en fonction des pays et de l'accessibilité).

En France la prévalence de ces maladies est mal étudiée. La prévalence est estimée à environ 1/20 000 personnes à l'échelle européenne⁵

Les Paraplégies spastiques héréditaires sont historiquement classées en deux formes cliniques: pures ou complexes.⁶

Les formes pures entraînent essentiellement une paraparésie spastique progressive, symétrique, des membres inférieurs liée à une dégénérescence du faisceau corticospinal. Il peut s'y associer une atteinte cordonale postérieure avec des troubles de l'équilibre modérés, une atteinte vésico sphinctérienne, une scoliose et des pieds creux. On les retrouve pour la plupart dans les PSH de transmission autosomique dominante (AD).

Les formes complexes entraînent en plus de l'atteinte motrice des membres inférieurs et du syndrome pyramidal un panel de signes neurologiques (neuropathies périphériques, retard des acquisitions, épilepsies, ataxie cérébelleuse...) et extra neurologiques (atteintes ophtalmologiques, surdité, dysmorphie...). Le tableau de paraplégie spastique peut parfois être au second plan. Ces formes sont plutôt l'apanage des PSH de transmission autosomique récessive (AR).

On peut aussi distinguer des formes qui apparaissent dans l'enfance (Juvénile) et des formes se révélant à l'âge adulte (forme tardive).

1.1.2. Hétérogénéité clinique

La diversité des symptômes neurologiques et extra neurologiques peut parfois rendre le diagnostic complexe. En effet s'il est facilement évoqué devant une forme pure et sévère de la maladie, il est bien plus difficile d'y penser devant un phénotype complexe ou un tableau pauci symptomatique.

De plus, un même gène muté peut donner des syndromes différents. Citons par exemple les mutations liées au gène *PLP1*. Il s'agit de mutations avec un mode de transmission lié à l'X, dont le gène code une protéine PLP ayant un rôle dans la myélinisation. En fonction du taux de protéines fonctionnelles résiduelles et donc du taux de myélinisation durant la petite enfance on observe des différences phénotypiques et différents stades de sévérité allant d'une hypotonie globale très sévère et rapidement fatale à un tableau plus tardif et modéré de paraplégie spastique SPG2.⁷ Même au sein des SPG2 on distingue des tableaux différents avec des formes précoces (2-10ans) de tétraparésies spastiques et des formes tardives (plutôt chez la femme) avec atteinte des membres inférieurs et un syndrome frontal ou parfois un tableau d'ataxie cérébelleuse.⁸

On retrouve également cette différence d'expression phénotypique avec les gènes codant pour la tubuline (*TUBB4A*) donnant des tableaux allant de la dystonie sévère à la paraplégie spastique.

Certains gènes de paraplégies spastiques sont alléliques d'autres syndromes. Il existe un lien génétique non négligeable entre Neuropathie sensitive héréditaire (HSN) et paraplégie spastique héréditaire.

Des gènes comme *ATL1*, *KIF1A*, *ARL6IP1*, *Cct5* peuvent entraîner en cas de mutations soit une paraplégie spastique soit une HSN^{9 10} soit les deux.

Ci-dessous les différentes caractéristiques cliniques et génétiques de 3 gènes impliqués à la fois dans les PSH et les HSN (tableau1).^{11 12 13}

Tableau1. Gènes impliqués à la fois dans les PSH et dans les HSN.

Gène	<i>ATL1</i>	<i>KIF1A</i>	<i>Cct5</i>
PSH	SPG3A	SPG 30	Pas de numéro
Clinique PSH	Forme pure, Evolution lente, hyperactivité vésicale, hypopallesthésie distale	Forme complexe avec ataxie cérébelleuse et neuropathie sensitive	Forme complexe associant PSH et HSN avec atteinte distale sensitive sévère/acromutilations
Age de début	80% <10 ans	Adolescence	Enfance
Mode de transmission	AD/AR (rare)	AR/AD	AR
Type de mutation	Faux sens>>délétion	Faux sens	Faux sens
HSN	HSN1D	HSN IIC	HSN with spastic paraplegia
Clinique HSN	Insensibilité distale des membres et amyotrophie des MI, troubles trophiques de la peau avec ulcérations, mutilations	Troubles sensitifs profonds, apallesthésie, arthropathie neurogène, pied en griffe, hypotonie, hypoguesie.	Association d'une paraplégie spastique et d'une atteinte de toutes les modalités sensitives distales sévère, complications infectieuses,
Age de début	Jeunes adultes	Enfance/adolescence	Enfance
Mode de transmission	AD	AR	AR
Type de mutation	2 Faux sens/1 délétion	Délétion	Faux sens

Au sein de la grande famille des PSH, on retrouve des formes complexes associant à la paraparésie des membres inférieurs des syndromes neurologiques variés comme l'ataxie cérébelleuse, les neuropathies périphériques, des troubles cognitifs, des atteintes du nerf optique, des mouvements anormaux, de l'épilepsie. Cette symptomatologie riche doit faire évoquer le diagnostic de PSH en cas d'atteinte progressive des membres inférieurs même si ce symptôme est au second plan. Voici différentes associations de syndromes neurologiques, et les diagnostics de PSH correspondant à évoquer (tableau2) .¹⁴

Tableau 2. PSH classées selon leurs syndromes cliniques complexes (*d'après John K.Fink.*)

Spastic paraplegia and peripheral neuropathy
HSP types SPG2, 3A, 5, 6, 7, 10, 25, 27, 30, 31, 55, 56, SPOAN, Cct5 (epsilon subunit), mutation), mitochondrial ATP6 gene mutation
Spastic paraplegia and distal amyotrophy
HSP types SPG3A (rare feature of), 4 (rare feature of), 5, 10, 14, 15, 17, 20, 26, 30, 38, 39, 41, 43, 55
Spastic paraplegia and mental retardation
HSP types SPG 1, 11, 14, 16,18, 20, 22, 26, 27, 32, 44, 45, 47, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 56, GAD1 mutation
Spastic paraplegia with dementia
SPG4, 15, 21, 35, 46, and Mitochondrial ATP6 gene mutation
Spastic paraplegia and vision impairment (including blindness)
HSP types SPG15, 16, 45, 46, 54, 55, and SPOAN syndrome
Spastic paraplegia and deafness
SPG29
Spastic paraplegia with skeletal abnormalities or dysmorphic features
HSP types SPG25, 49, 50, 51, 52, 53
Spastic paraplegia and extrapyramidal movement disorder
HSP types SPG21, 35, 56
Spastic paraplegia and epilepsy
HSP types SPG6, 35, 47, 51
Spastic paraplegia, short stature, seizures, retinal degeneration, ichthyosiform skin changes (Sjogren-Larsson syndrome); autosomal recessive ^{[117], [118]}
Spastic paraplegia and dysarthria
HSP types SPG7, 15, 22, 24, 27, 35, 43, 44, 54
Spastic paraplegia and ataxia
HSP types SPG7, 21, 22, 27, 30, 32, 46, 49
Spastic paraplegia and hematologic abnormality
Spastic paraplegia and May-Hegglin anomaly: cytoplasmic inclusions in leukocytes, giant platelets, and thrombocytopenia; autosomal dominant ^[84]
Spastic paraparesis and Evan's syndrome (Coombs-positive hemolytic anemia and immune thrombocytopenia without a known underlying etiology); probably autosomal recessive ^[4]
Spastic paraplegia and MRI brain abnormalities
HSP types SPG1, 2, 5, 7 (variably abnormal), 11, 15, 18, 21, 32, 35, 44, 46, 47, 49, 50, 54, 56

*Note that the "complicating feature" may be frequently or infrequently associated with a specific genetic type of HSP.

#see [Table 1](#) for reference

1.1.3. Hétérogénéité génétique

Tous les modes de transmission sont possibles dans les PSH : liés à l'X SPG1(*LICAM*) SPG2(*PLP1*), autosomique dominant SPG4 (*SPAST*),SPG3A(*ATL1*), SPG10(*KIF5A*) SPG31(*REEP1*)... autosomique récessif SPG5A (*CYP7B1*), SPG7 (*PGN*), SPG11 (*SPG11*), SPG15(*ZFYVE26*)... L'enquête familiale est indispensable pour essayer de déterminer le mode de transmission, même si le praticien peut être piégé par des phénomènes de pénétrance incomplète pouvant faire illusion sur le caractère dominant ou récessif de la mutation. Il en résulte des arbres généalogiques faussés si l'on ne s'en réfère qu'à la clinique et si l'ensemble des membres d'une famille n'a pas été testé génétiquement.

Les gènes impliqués dans les PSH codent pour des protéines dont le rôle est varié : développement de la myéline pour *LICAM* et *PLP1* (SPG1 et 2), transport axonal pour *KIF5A*, *SPASTIN*, *KIF1A* (respectivement SPG 10, 4 et 30), fonctionnement de la mitochondrie pour *SPG7* et *REEP 1* (SPG7 et 31), métabolisme des lipides avec entre autres *CYP7B1* et *B4GALNT1* (SPG 5 et 26) mais surtout des protéines impliquées dans le transport vésiculaire et la formation d'organelles comme par exemple le réticulum endoplasmique (plus de 15 SPG). Elles sont pour la plupart connectées entre elles, et entraînent en cas de défaillance une atteinte longueur dépendante du faisceau pyramidal.

Il existe un chevauchement (overlap) génotypique et phénotypique entre les PSH et diverses pathologies neurologiques avec une forte composante génétique, comme les ataxies cérébelleuses ou des formes de sclérose latérale amyotrophique.¹⁵

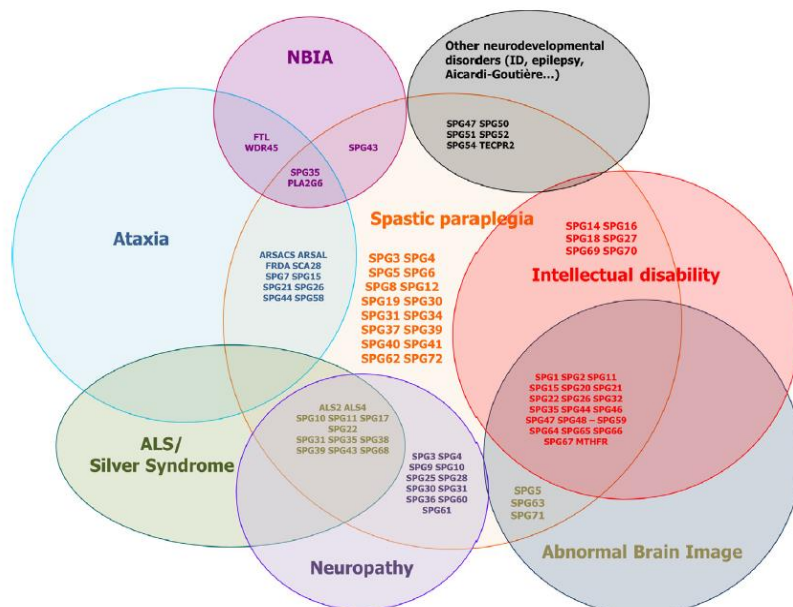


Figure 1. Recouvrement clinique et génétique entre les paralésies spastiques héréditaires et d'autres syndromes neurodégénératifs (*d'après Klebe et al.*)

Devant un nombre de gènes de plus en plus important impliqués dans les PSH, la variabilité de la sévérité clinique pour un même gène, et la présence de tableaux complexes, il devient très difficile de prédire le gène muté sur un simple tableau clinique associé à l'histoire familiale. Par argument de fréquence, en cas de mode de transmission AD et de forme pure de la maladie, on s'oriente sur une mutation du gène *SPAST* pour SPG4. En cas de tableau clinique plus complexe, ou de forme très précoce ou lorsque le mode de transmission n'est pas franc, il est recommandé d'effectuer en première intention un panel PSH.

Ces panels sont réalisés chez un cas index par une méthode de séquençage de nouvelle génération (*Next Generation Sequencing* ou NGS) appliquée à plus d'une soixantaine de gènes pour le panel réalisé à la pitié salpêtrière, et près de 150 gènes pour le panel étendu réalisé au laboratoire de génétique du CHU de Lille.

Les méthodes de séquençage à haut débit par NGS permettent de séquencer un nombre important de bases en une seule réaction. Le principe repose sur l'amplification (en émulsion ou en milieu solide) de courtes séquences qui vont être lues simultanément (plusieurs milliers à la fois).

Ces nouvelles techniques ont permis une réduction drastique des coûts de séquençage en génétique. Sur le graphique ci-dessous, la cassure de la pente de la courbe en 2007-2008 correspond au passage des techniques Sanger aux techniques de seconde génération : Next generation sequencing

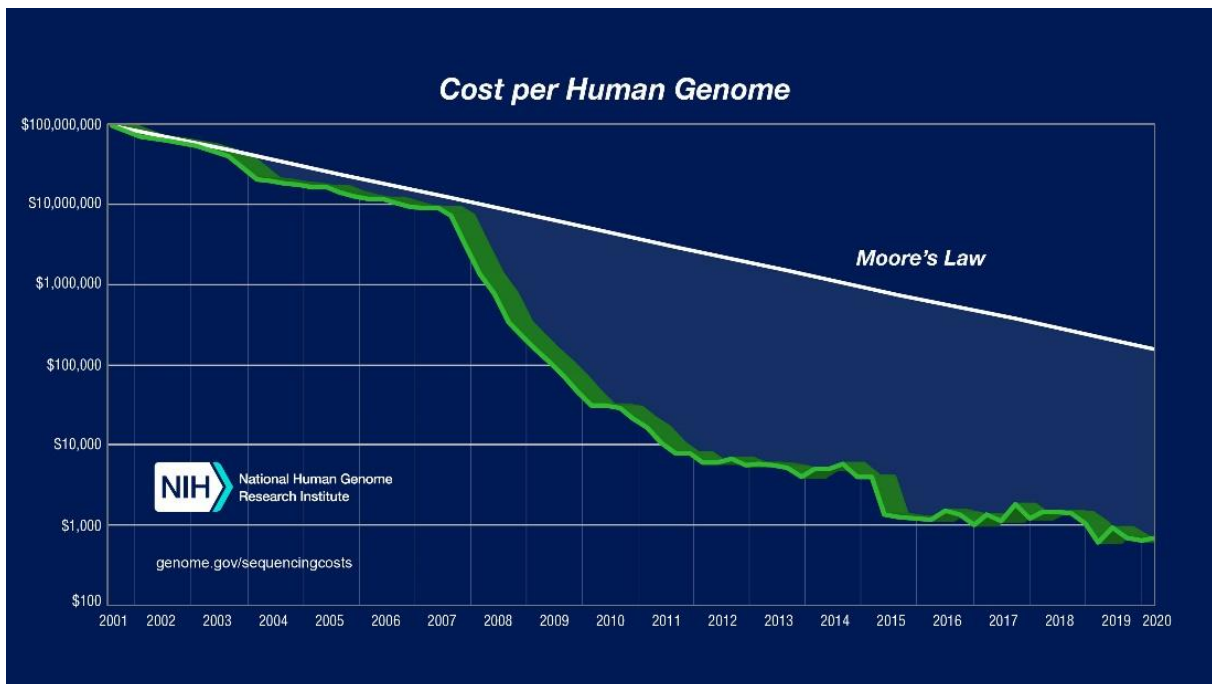


Figure 2. Evolution des coûts d' un génome humain au cours du temps (source *NHGRI Cost per genome data – 2020*)

Le séquençage haut débit est désormais la référence utilisée aussi bien pour les panels (Targeted-panel Sequencing) que pour le séquençage de l'ensemble des régions codantes du génome : l'exome (Whole Exome Sequencing (WES)). Plus rarement, cette technique permet également de séquencer l'ensemble du génome d'un individu (Whole Genome Sequencing (WGS)) (voir figure3). Les indications de WGS ont été revues récemment avec le plan France médecine génomique 2025, elles sont de plus en plus nombreuses : Leucodystrophies, ataxies héréditaires avec un début dans l'enfance ou à l'âge adulte, dystonies ou mouvements anormaux rares avec un début dans l'enfance ou à l'âge adulte, maladies neurodégénératives du sujet jeune (âge de début <55 ans) neurodégénérescence par accumulation intracérébrale de fer (Neurodegeneration with Brain Iron Accumulation = NBIA), paraparésies spastiques héréditaires avec un début dans l'enfance ou chez l'adulte jeune, Myopathies non étiquetées après résultats négatifs des panels thématiques correspondants. Ces indications doivent être au préalable validées par des filières de santé maladies rares encadrant le domaine de pathologie correspondant par le biais d'une RCP.

L'inconvénient global du NGS est qu'il peut poser des problèmes d'interprétation, notamment lors de la découverte de variants dont la pathogénie n'est pas certaine ou de mutation dans des gènes impliqués dans une autre pathologie mais ne correspondant pas avec la clinique. Les variants sont divisés en 5 classes : bénin (classe1) probablement bénin (classe2) de signification indéterminée (classe 3) probablement pathogène (classe 4) pathogène (classe 5). D'où la nécessité d'un phénotypage précis et détaillé par le clinicien.

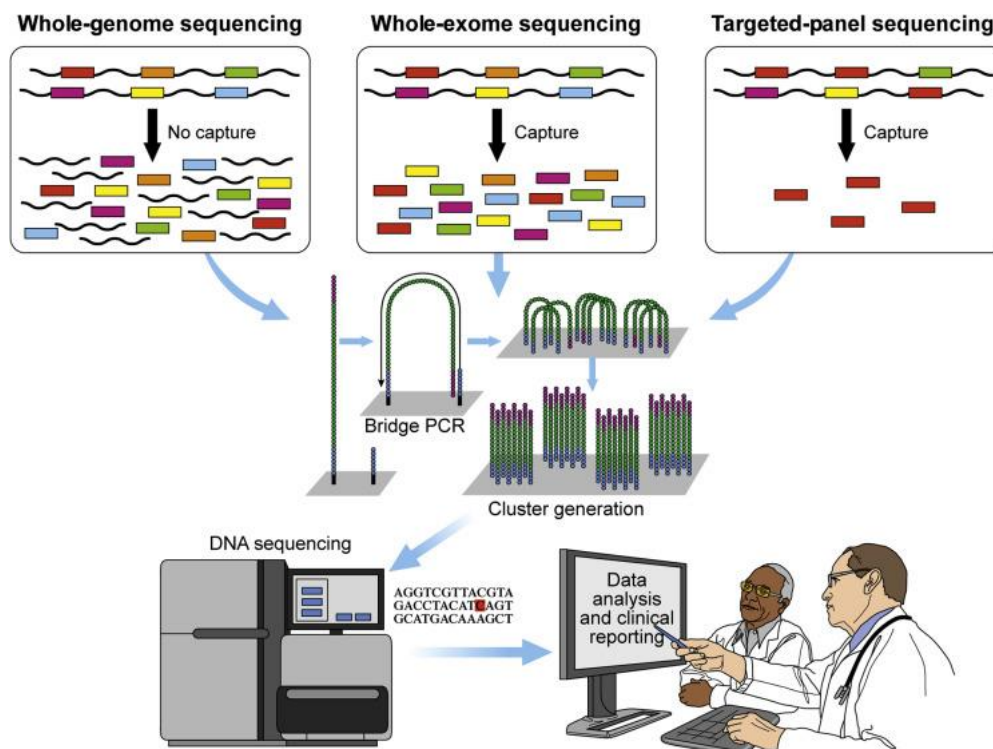


Figure 3. Méthodes utilisées dans le NGS (WGS, WES, Targeted-panel NGS). Dans le WGS, aucune étape de capture n'est nécessaire et toutes les régions du génome, codantes ou non, sont séquencées, tandis que le WES étudie uniquement les régions codantes avec l'utilisation de kits de capture d'exome. (Klein et al, 2017)

Pour le séquençage d'un seul gène et pour la vérification des variants pathogènes retrouvés en NGS, on utilise toujours des méthodes basées sur la technique sanger. Cette technique datant de 1976 consistait à utiliser un marqueur (radioactif à l'époque, désormais utilisation de la fluorescence) couplé à l'un des quatre didésoxyribonucléotides (ddTTP, ddCTP, ddATP, ddGTP). Ce didésoxyribonucléotide empêche la poursuite de la formation du nouveau brin d'ADN. En mélangeant en grande quantité et dans une certaine proportion des desoxyribonucléotides et des didésoxyribonucléotides du même type (A,T,G,C) on obtient de manière aléatoire des brins d'ADN de tailles différentes mais terminant tous par le même didésoxyribonucléotide. Les brins sont ensuite séparés en fonction de leur taille (à 1 nucléotide près) par une électrophorèse, ce qui permet de connaître la position de chaque didésoxyribonucléotide du même type. En réalisant l'opération sur 4 puits avec les 4 types de ddNTP on peut séquencer jusqu'à 1 000 bases en 1 opération.

A Nancy, en cas de suspicion de PSH, la stratégie consiste à réaliser dans un premier temps un panel de gènes, puis en cas de négativité nous pouvons réaliser un mini exome (OMIMome) depuis début 2020 sous la responsabilité du Dr Bonnet Céline.

Cet OMIMome permet de séquencer 4490 gènes dont 277 responsables de PSH. Une deuxième possibilité est de prescrire un génome entier (Auragen) réalisé sur Lyon.

Dans l'avenir des génomes entiers ou des OMIMomes chez les patients avec une forte suspicion clinique de PSH et un panel négatif seront plus largement réalisés. Ceci afin de mettre en évidence de nouveaux variants pathogènes dans des gènes connus de PSH ou pour mettre en évidence des variants dans de nouveaux gènes candidats.

1.1.4. Données en Lorraine

En Lorraine, nous avons répertorié les patients de juillet 2018 à juillet 2020 vus en consultations spécialisées de neurologie, neuropédiatrie et de neurogénétique au CHRU de Nancy pour une paraplégie spastique héréditaire afin d'avoir une idée de la représentation des différentes formes et mutations retrouvées sur le territoire.

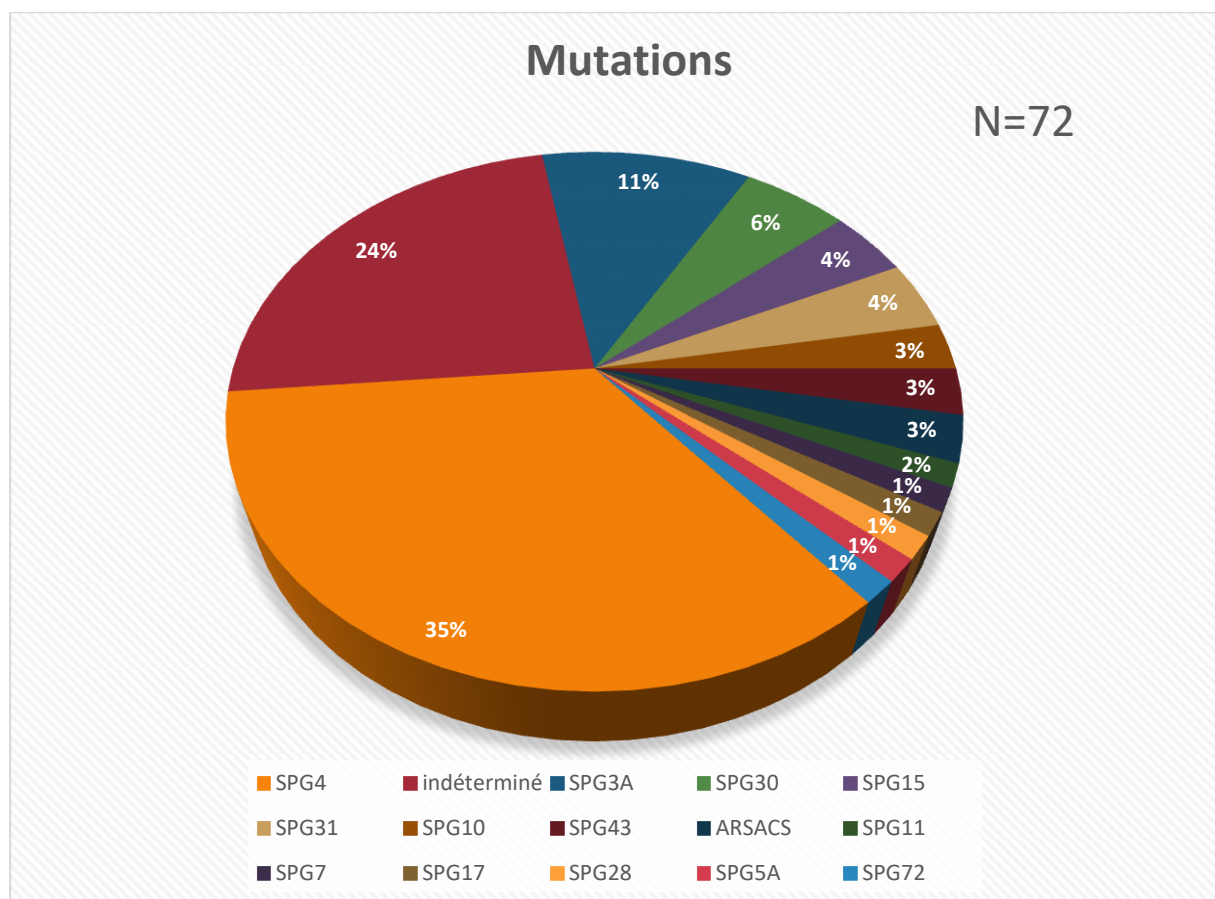


Figure 4. Représentations des différentes mutations retrouvées dans les PSH en Lorraine.

Sur les données génétiques confirmées, conformément à la littérature la majorité de ces patients présente une paraplégie spastique autosomique dominante 66.7% (n=36) contre environ 70% dans la littérature. Parmi les formes AD on retrouve en tête de liste SPG4 46.3%(n=25) contre 40% dans la littérature. 27.8% (n=15) des patients présentent une forme à transmission AR. Enfin malgré des résultats génétiques confirmés, 5.5% (n=3) des patients présentent une mutation confirmée mais avec un mode de transmission pas encore déterminé (en attente d'analyse de ségrégation familiale, ou ascendant non encore examiné¹⁶. Nous n'avons pas à ce jour de patients présentant une PSH lié à l' X. Le sexe-ratio de notre cohorte est équilibré 1.05H/F. 17 patients (24% de la cohorte) sont encore en attente de diagnostic. Ces patients sont pour la plupart en attente de résultats de mini exome, (OMIMome à Nancy) ou de prescription de génome (AURAGEN à Lyon).

Cette nouvelle cohorte fera l'objet d'une publication ultérieure lorsque les résultats de biologie moléculaire et les données cliniques/paracliniques seront plus complets. Le but de cette cohorte lorraine est d'avoir des données cliniques, génétiques et paracliniques exhaustives des patients atteints de paraplégie spastique héréditaire recueillies au cours de leur suivi au CHU de Nancy.

Parmi les différentes familles de patients ayant une PSH, nous avons rapidement identifié à l'automne 2018 trois cas particuliers de familles présentant une PSH de type SPG3A qui ont suscité l'intérêt de ce travail pour cette forme en particulier.

Parmi ces 3 familles, deux possèdent le même variant faux sens c.1483C>T dans *ATLI* et vivent dans une zone géographique proche, ce qui suppose un petit effet fondateur. Les membres de ces deux familles présentent des tableaux cliniques de sévérité extrêmement variable. La troisième famille soulève également la question intéressante du mode de transmission de la maladie, avec un cas probant issu d'une union consanguine ayant une mutation homozygote de type délétion dans *ATLI* et un tableau sévère de PSH, habituellement non décrit. Chez les deux parents a été détectée la même mutation à l'état hétérozygote, mais ces derniers n'ont pas de doléances particulières.

Nous nous sommes donc particulièrement intéressés aux phénotypes associés à SPG3A, à la pénétrance des mutations d'*ATLI*, et sur le(s) mode(s) de transmission(s) possible(s) de cette pathologie.

1.2. La paraplégie spastique héréditaire SPG3A

1.2.1. Physiopathologie

La Paraplégie spastique SPG3A est liée à une mutation du gène *ATLI* localisé sur le bras long du chromosome 14 : 14q22.1. Ce gène code pour une protéine appelé Atlastin-1. Il s'agit d'une protéine GTPase qui a un rôle déterminant dans le développement et l'allongement de l'axone et des dendrites¹⁷, dans la morphogénèse et le bon fonctionnement du réticulum endoplasmique (RE) ainsi que pour la maturation de l'appareil de Golgi et donc in fine un rôle dans la synthèse et le transport des protéines vers la périphérie de la cellule.

Le RE prend une forme particulière en fonction du type de cellule qui l'abrite. Dans les neurones, le RE prend la forme d'un réseau au niveau du soma de la cellule et au niveau des embranchements des dendrites mais plutôt une forme tubulaire lisse au sein de l'axone.¹⁸ C'est en outre l'Atlastin-1 qui permet la fusion des tubules du RE pour former un vaste réseau au niveau du soma des neurones et de ses dendrites nécessaires à la bonne synthèse protéique au sein du neurone.¹⁹

L'Atlastin est une protéine très conservée dans l'évolution, ce qui plaide en faveur de son rôle essentiel.

Sur des modèles animaux, une mutation de l'Atlastin provoque une déstructuration et une fragmentation du réseau du RE via une accélération de sa rétraction au niveau des dendrites distales et donc un appauvrissement structural du RE dans les branches distales²¹.

L'Atlastin est nécessaire au maintien de la longueur du RE au sein des dendrites et à la bonne distribution des microtubules dans les dendrites distales.²⁰ En effet, il existe une connexion étroite entre microtubule et RE au sein des dendrites, cette interaction permet au RE de s'allonger dans les dendrites. Des mutations d'ATL1 affectent la distribution des microtubules au sein des dendrites distales qui se retrouvent dépourvues de ces derniers.

Le rôle de l'Atlastin au niveau du RE ne se limite pas qu'à l'interaction avec le cytosquelette de la cellule. Le RE au sein des neurones joue un rôle sur la fission des mitochondries, et un dysfonctionnement de l'Atlastin entraîne une diminution du nombre de fissions des mitochondries.

Au sein du RE, l'Atlastin interagit avec de nombreuses protéines pour assurer la bonne modélisation du RE, notamment les protéines du groupe des réticulons, des protéines du groupe REEP. Elle interagit avec d'autres protéines en dehors du RE également responsables de PSH comme la Spastin.²¹

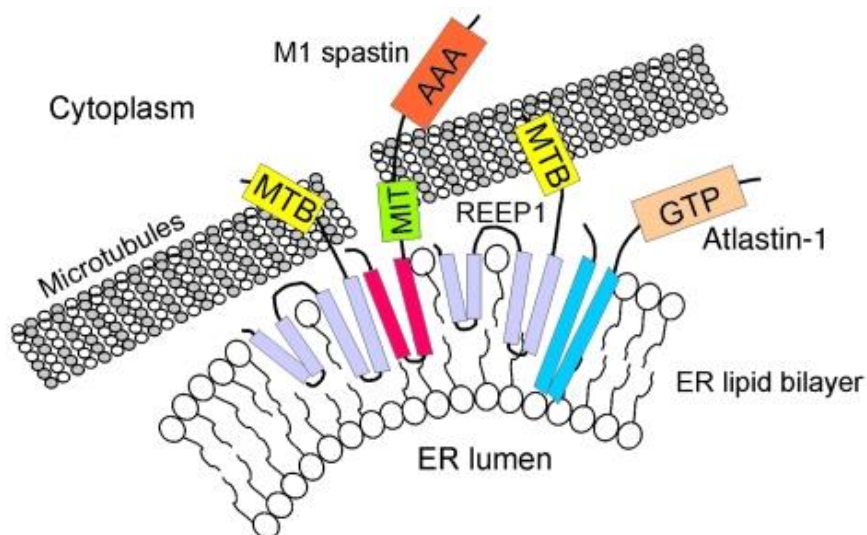


Figure 5. Atlastin et M1 spastin interagissent avec les protéines chaperonnes du RE dont REEP1. REEP1 et l'isoforme M1 de la Spastin sont en contact direct avec les microtubules (d'après Seong H.Park et al.).²²

Au niveau de l'appareil de Golgi, des mutations dans le domaine GTPase de l'Atlastin empêchent la maturation de celui-ci via l'absence de synthèse de vésicule de transport protéique du RE vers l'appareil de Golgi²³. Cette protéine a donc un rôle essentiel dans le transport vésiculaire et dans l'interface RE/appareil de Golgi.

Cependant cette pathogénie n'est pas totalement élucidée. Certains auteurs ont mis en évidence que certains variants pathologiques parmi les plus fréquemment observés dans SPG3A ont une activité GTPase de l'Atlastin qui semble préservée. Tout comme son rôle dans la formation du réseau tubulaire dans les dendrites, et dans ses autres fonctions notamment les interactions avec les autres protéines comme REEP1 (impliqué dans SPG31). L'ensemble de ces fonctions est retrouvé au même niveau que les variants sauvages d'ATL1.²⁴

1.2.2. Données cliniques de SPG3A

SPG3A est une forme de PSH entraînant un tableau plutôt pur de la maladie. L'âge de début est précoce avec 80% de patients présentant les premiers symptômes durant la première décennie.²⁵ Il pourrait s'agir de la première cause de PSH autosomique dominant à début précoce.²⁶

Dans une méta analyse récente regroupant plus de 13 700 patients atteints de PSH, il semblerait que la prévalence de SPG3A parmi les PSH AD soit de 8% dans la population caucasienne contre 4% dans les populations américaines et asiatiques.²⁷ 65% des patients porteurs de SPG3A sont des hommes.

La clinique correspond dans la plupart des cas à une parésie spastique isolée des membres inférieurs de sévérité très variable mais prédominant en distalité (dorsiflexion du pied) et d'évolution très lente. S'y associent dans certains cas une hyperactivité vésicale (16%), une hypopallesthésie distale ou encore des pieds creux. Le recours au fauteuil roulant est rare et l'espérance de vie ne semble pas être diminuée.

Cependant, 14% des SPG3A ont un phénotype complexe²⁸. L'anomalie la plus fréquemment décrite semble être une neuropathie axonale à prédominance motrice.^{29,30,31} On ne retrouve pas beaucoup d'éléments cliniques décrits dans la littérature concernant ces neuropathies axonales à prédominance motrice mais 2/3 d'entre elles seraient associées à des pieds creux. Des cas exceptionnels d'ataxies cérébelleuses modérées associées à une paraparésie spastique ont été décrits, ainsi qu'un cas de révélation tardive « SLA-like » avec une atteinte des membres supérieurs et inférieurs asymétrique accompagnée de fasciculations et une évolution rapide³². Un cas a également été rapporté avec dysautonomie sévère et troubles vésico-sphinctériens au premier plan.³³

Il existe également des cas remarquables de PSH sévères et précoces avec un phénotype complexe. Ces cas peuvent mimer des paralysies cérébrales infantiles type Diplégie spastique/Syndrome de Little. Il peut y avoir une atteinte des membres supérieurs donnant un tableau de quadriplégie spastique, associée à des troubles du langage type dysarthrie/anarthrie et dysphagie ainsi qu'une neuropathie axonale sévère. Trois cas sont décrits dans la littérature

avec 3 mutations faux sens entraînant une modification d'acide aminé située à proximité ou dans le faisceau de trois hélices de la protéine (three helix bundle) montrant l'importance de ce domaine pour le bon fonctionnement de l'Atlastin.³⁴³⁵³⁶

Les atteintes cognitives dans la SPG3A sont rares et mal définies. Elles sont rapportées dans un cas de forme précoce et complexe,³⁸ un patient sud-africain avec atrophie du corps calleux et chez deux jumelles japonaises avec une BREF modérément altérée mais un MMSE normal témoignant peut-être d'un trouble des fonctions exécutives.

Cependant, plus récemment une autre étude brésilienne multicentrique cas/contrôle de patients atteints de PSH (dont seulement 2 SPG3A) ne retrouvait pas d'atteinte cognitive chez ces 2 derniers qui avaient même des scores supérieurs au groupe contrôle.³⁹ L'atteinte cognitive chez les patients SPG3A reste donc à ce jour peu étudiée.

1.2.3. Données paracliniques de SPG3A

Les explorations paracliniques rapportées dans les études comportent surtout de l'électrophysiologie et de l'imagerie. Il n'y a actuellement pas de marqueurs biologiques sanguins ou dans le LCR spécifique ou même évocateur de la SPG3A.

Les données électrophysiologiques concernent principalement l'ENMG réalisé à la recherche de neuropathies axonales à prédominance motrice. Ces ENMG retrouvent principalement une perte d'amplitude des potentiels moteurs des membres inférieurs avec parfois une dispersion temporelle et une relative épargne des vitesses de conduction motrice qui lorsqu'elles sont diminuées, sont en rapport avec la perte axonale. Il est moins souvent retrouvé une atteinte axonale sensitive sur les nerfs suraux. Il ne semble pas y avoir de critères de démyélinisation mais il manque des données comme la latence des ondes F, les latences distales, et peu de données sur les membres supérieurs.

Il existe un cas décrit avec confirmation de cette neuropathie par biopsie nerveuse avec une atteinte axonale diffuse modérée à sévère qui affecte les petites et les grosses fibres myélinisées, pas de signe de démyélinisation active ou de remyélinisation. La biopsie musculaire retrouvait une atrophie musculaire d'origine neurogène, la présence d'amas nucléaires et une augmentation du tissu conjonctif.

Des potentiels évoqués moteurs ont été réalisés et montrent chez certains patients une augmentation de temps de conduction au niveau central (médullaire ou cortical) aux niveaux des membres inférieurs, mais pas au niveau des membres supérieurs. Les potentiels évoqués sensitifs sont la plupart du temps normaux, quelques cas exceptionnels de patients où il est retrouvé un allongement du temps de réponse cortical sur les PES des membres inférieurs.²⁶

Concernant l'imagerie, l'IRM cérébrale et médullaire est le plus souvent normale. Dans l'article de *Hedera et al.*⁴⁰ (une étude cas/contrôle) une atrophie médullaire modérée était retrouvée avec des résultats significatifs sur les mesures de surface médullaire en coupe axiale en C2 et T9 comparativement aux patients contrôles.

Des cas exceptionnels d'atrophie cérébelleuse (vermis) ou d'atrophie du corps calleux sont également décrits.⁴¹

Les dernières données paracliniques concernent le Pet scanner au 18-FDG. Seulement trois cas avec des anomalies sont rapportés dans la littérature. L'article italien de *de Leva et al* montre un cas avec phénotype complexe, un hypométabolisme cérébelleux et un hypométabolisme du cortex frontal dorsolatéral. Le deuxième article de *Terada et al* présente deux patientes japonaises jumelles avec syndrome dysexécutif et un hypométabolisme au niveau du cortex frontal médial et dorsolatéral⁴³. Il n'y a pas d'autres données dans la littérature.

1.2.4. Données génétiques de SPG3A

Le gène *ATL1* responsable de la paraplégie spastique SPG3A fut découvert en 2001 par l'équipe américaine de Zhao⁴⁴. Ce gène comporte 14 exons et fait une taille d'environ 69 kilobases. Au moins 61 mutations du gène *ATL1* entraînent une PSH. Au moins 3 mutations entraînent une HSN1D. Les principaux sites de mutations (Hotspots) sont les exons 4, 7, 8, 12.

Pour les mutations responsables du phénotype SPG3A, on retrouve 54 mutations faux sens (91.5% des cas), 4 courtes insertions (4.2%), 2 courtes délétions (2.8%), une délétion d'exon (0.7%) et une mutation d'épissage avec un phénotype particulier de dysautonomie (0.7%).

Il n'existe pas de corrélation bien établie à l'heure actuelle entre génotype et phénotype liée aux mutations d'*ATL1*¹⁶, pas de corrélations par exemple entre le site de la mutation et la présence ou non et la sévérité d'une neuropathie axonale associée.

La pénétrance des variants pathogènes est estimée entre 80 et 90%. On retrouve dans la littérature, des cas au sein de familles possédant un variant pathogène de *ATL1*, ne présentant pas de symptôme, même à un âge avancé. Ce phénomène de pénétrance incomplète brouille le mode de transmission de la maladie qui peut parfois prendre l'aspect d'une pathologie de transmission liée à l'X ou autosomique récessive.⁴⁵

Cependant, certaines ombres demeurent quant au mode de transmission de ce gène. Une étude de *Khan et al.*⁴⁶ rapporte le cas d'une famille avec un mode de transmission autosomique récessif. *ATL1* pourrait ainsi comme certains autres gènes devenir pathogène à la fois sur des mutations de transmission autosomique dominante et sur des mutations de transmission autosomique récessive. Même si cela a déjà été soulevé par certains auteurs, il ne semble pas y avoir de preuve actuelle d'un phénomène d'anticipation d'*ATL1*.⁴⁷

1.3. Objectifs de l'étude

Les études décrivant des patients SPG3A sont souvent de grandes cohortes hétérogènes incluant d'autres types de PSH. De plus le peu d'études qui se sont intéressées spécifiquement à SPG3A ne se sont focalisées que sur un symptôme/examen paraclinique particulier.

L'objectif principal de notre étude était de rapporter les données de suivi clinique/paracliniques standardisées et complètes dans 2 familles porteuses de la même mutation faux sens c.1483C>T SPG3A, donc homogène sur le plan du génotype et de mettre en évidence des différences phénotypiques nouvelles ou peu décrites.

Les objectifs secondaires étaient :

- De confirmer la pénétrance incomplète de SPG3A en comparant des scores cliniques entre les individus de 2 familles présentant la même mutation faux sens dans le gène *ATLI*.
- De faire une description phénotypique précise et complète pour chaque individu atteint avec des données d'imagerie et d'électrophysiologie.
- De rechercher des anomalies à la TEP 18 FDG cérébrale et de la mettre en corrélation avec un bilan neuropsychologique complet.

Dans le but d'établir dans un second temps les mécanismes génétiques et/ou environnementaux sous tendant ces différences phénotypiques et cette pénétrance incomplète.

2. ARTICLE

Reduced penetrance of an eastern French mutation in *ATL1* autosomal dominant inheritance (SPG3A): extend phenotypic spectrum coupled with brain 18F-FDG PET.

Armand Hocquel ¹, Jean-Marie Ravel ^{2,3}, Laetitia Lambert ⁴, Céline Bonnet ^{2,4}, Guillaume Banneau⁵, Mylène Meyer¹, Céline Dillier¹, Maud Michaud¹, Arnaud Lardin¹, Anne-Laure Kaminsky¹, Emmanuelle Schmitt⁶, Liang Liao⁶, François Zhu⁶, Carine Pourié ³, Antoine Verger⁷, Mathilde Renaud^{1,4}

1 Service de Neurologie, CHRU Nancy, Nancy, France

2 Laboratoire de génétique médicale, CHRU Nancy, Nancy, France

3 Université de Lorraine, Inserm, NGERE, F-54000 Nancy, France

4 Service de génétique médicale, CHRU de Nancy, Nancy, France

5 Département de génétique, neurogénétique moléculaire et cellulaire, Hôpitaux universitaires Pitié-Salpêtrière Charles Foix, APHP, Paris, France

6 Service de Neuroradiologie, CHRU Nancy, Nancy, France

7 Service de médecine nucléaire, CHRU Nancy, Nancy, France

Corresponding author:

Dr Mathilde Renaud

Postal address: Service de génétique médicale, Hôpitaux de Brabois - CHRU de Nancy

Rue du Morvan, 54500 Vandoeuvre-lès-Nancy

E-mail: m.renaud2@chru-nancy.fr

Telephone: + 33 3 83 15 36 22

Fax: + 33 3 83 15 46 47

Abstract

Background: *ATL1*-related Spastic paraplegia SPG3A is a pure form of hereditary spastic paraplegia with incomplete penetrance. Rare complex phenotypes with notable neuropathies have been described, but few data concerning functional imaging or cognitive evaluation of these patients is available.

Methods: We relate retrospective collection of patients with SPG3A in the Neurology Department of Nancy University Hospital, France. A Positron Emission Tomography (PET) - 18FDG of the brain, a cerebral and spinal cord MRI (magnetic resonance imaging), an EMG (electromyography), a sudoscan®, a complete neuropsychological assessment for each patient were carried out. Measurements of medullary, cervical, and thoracic surfaces were taken and compared to medullary MRI scans of control subjects of similar age. The PET scans were analysed in comparison with healthy age-matched subjects.

Results: Here, we report complete and standardised clinical and paraclinical data of five patients from two unrelated east-France families carrying the same recurrent false sense pathogenic variation, c.1483C>T (p.Arg495Trp), in *ATL1*. The mean age at onset was 14±15.01 years, and the mean age at evaluation was 39.6±15.3 years. The mean SPRS (Spastic paraplegia rating scale) score was 13.4±7.92. PET scans showed a significant cerebellar and upper or mild temporal hypometabolism in semi-quantitative analysis in all four adult patients and hypometabolism of the prefrontal cortex or precuneus in 3 of these patients. In two patients, neuropsychological tests revealed a dysexecutive syndrome. Cervical and thoracic patients' spinal cords were significantly thinner than matched-control, respectively 71±6.59mm² (p=0.01) and 35.64±4.35mm² (p=0.015). Sudoscan® showed signs of small-fiber neuropathy in 3 patients.

Conclusion: While adding new clinical and paraclinical signs associated with *ATL1* pathogenic variations, we insist on the variable penetrance and expressivity. We particularly report the first cases of small fiber damage and dysexecutive syndromes associated with SPG3A patients. These cognitive impairments and PET findings may be related to a cortico-

cerebellar bundle axonopathy described in the cerebellar cognitive affective syndrome (CCAS).

Keywords

Hereditary spastic paraplegias; *ATL1*; SPG3A; cerebellar hypometabolism; dysexecutive syndrome; small fiber neuropathy

Introduction

Hereditary spastic paraplegias (HSP) form a heterogeneous group of neurodegenerative diseases characterized by progressive lower extremities spasticity and weakness, with length-dependent axonal degeneration of the pyramidal tracts. The pathogenic mechanism, associated clinical features, and imaging abnormalities vary substantially according to the affected gene. Up to now, 83 forms of hereditary spastic paraplegia have been described named from SPG1 to SPG83 (1–5).

The pure form is characterised by pyramidal signs, and the complex form by adding various neurological and extra neurological symptoms. However, this classification is not entirely satisfying as complex phenotypes can occur in patients with pathogenic variants in genes involved in a classical pure HSP (6).

HSPs-SPG3A is the second most common subtype, which accounts for approximately 5-10% of autosomal dominant HSPs (7) (8) and is caused by pathogenic variations in *ATL1* (atlastin GTPase 1), which encodes for atlastin-1 (9). Atlastin-1 localizes predominantly to the endoplasmic reticulum (ER) and the Golgi complex but is also found in axonal growth cones (10).

SPG3A symptoms often appear in the first decade of life (80% of cases) (11), with a slow progression and late walking assistance usage. Most SPG3A patients appear with a pure form, sometimes with a mild decrease of vibration sense or bladder disturbance (16%), scoliosis, and *pes cavus*.

Rare cases with intellectual disability and/or severe neonatal onset have already been published. More specifically, sparse data is available regarding possible cognitive impairment in SPG3A patients. These findings suggest other anatomical structures affected than pyramidal tracts (12–15). Studies have shown that specific HSPs like SPG4, SPG5, SPG7, and SPG11, are associated with altered cognitive function, but it is not clearly stated for patients with SPG3A (16,17). Furthermore, few studies had focused on functional imaging intending to explain these cognitive disturbances. (18)

Rarely, some complex phenotypes have been reported with, essentially, an axonal sensorimotor neuropathy in 17% of SPG3A patients (12). Otherwise, we know that *Atlastin-1* is also associated with Hereditary sensory neuropathy type 1 (HSAN 1D), a severe hereditary sensitive neuropathy that leads to insensitivity to pain in childhood. (13)

Thus, the clinical phenotype associated with SPG3A could be broader than that usually described, which may be limiting for management in clinical practice. Although several large cohorts of patients, including some *ATL1* pathogenic variants, were reported, the existence of a genotype-phenotype correlation remains unclear. Furthermore, incomplete penetrance has been notified and estimated around 80-90% (19,20).

Here, we report five patients of two non-related French families with SPG3A caused by the same recurrent missense mutation NM_015915.4: c.1483C>T p.Arg495Trp in *ATL1* and harboring heterogeneous phenotypes. We aimed to provide a standardised and complete clinical and paraclinical characterisation of these patients using electrophysiology, Pet 18FDG of the brain, and neuropsychological tests to extend and explain the phenotypic spectrum of SPG3A.

Material and methods

Patients

Patients were identified within a cohort of patients with HSP who had consulted in our neurology department. The same investigator collected data. Patients gave written agreement for anonymous data collection and written consent for DNA analysis, photo, and clinical examination video.

Genetic analysis

During routine care, peripheral blood was collected from the patients, and genomic DNA was extracted. Proband underwent targeted multi-gene sequencing to investigate the coding exons and flank intronic regions of 65 genes linked to HSP. Alignment and variant annotation were carried out by GenoDiag. Variation was subsequently confirmed by Sanger sequencing. When available, the DNA of family members were then studied by Sanger sequencing (99% sensibility).

Clinical and biological analysis

Patients underwent neurological examination by the same neurologist.

We used the spastic paraplegia rating scale (SPRS) to evaluate the severity of the clinical symptoms (score from 0 to 52), with a higher score indicating severe impairment. This scale quantifies various symptoms such as limbs' spasticity (using Modified Ashworth Scale), gait, pain, bladder function, and is commonly used in HSPs studies (21). we also used other scores/scales like HAD (Hospital anxiety and depression scale), EQ-5D-3L (Euroqol-5dimension-3level) for quality of life, and DN4 (douleur neuropathique 4) for neuropathic pain. The EQ-5D-3L descriptive system comprises five dimensions divided into three levels of perceived problems: 1: no problem, 2: some problems, 3: severe problems (22). EQ-VAS is a vertical visual analog scale that takes values between 100 (best imaginable health) and 0 (worst imaginable health).

We also collected data from standard blood tests with blood and platelet count, B9, B12 vitamins, homocysteine, glucose, and renal function to exclude common causes of axonal neuropathy.

Brain 18 F-FDG PET

The brain ¹⁸F-FDG PET scans were recorded over 15 minutes in a one-bed acquisition, after a resting-state period, and 30 minutes after the injection of 150 MBq of ¹⁸F-FDG with a digital PET/CT (Vereos, Philips®). All subjects had fasted at least 6 hours before receiving the injection and had blood glucose levels < 10 mmol/L. All PET images were reconstructed with iterative methods and corrected for scattering, random, and attenuation with a CT scan (23). Both visual and semi-quantitative analyses with statistical parametric mapping (SPM) comparisons to healthy age-matched subjects were performed.

Electrophysiological and SUDOSCAN data

We used standardized electromyography's protocol for all patients. All exams were performed by the same neurologist on the same EMG machine. We measured motor and/or sensitive nerve conduction velocity (NCV), response amplitude, distal latency on tibial, peroneal, sural nerves for the lower limb and median, ulnar, and radial nerves for the upper limb. We also measured F-waves on ulnar and tibial nerves. If the study of sensitive large nerve fibers was normal, we used the Sudoscan® tool to evaluate small fibers' possible disturbance. Sudoscan® (Impeto Medical, Paris, France) allows the measurement of sweat gland function by applying a small direct current to both hand and foot sensor plates (24). Degeneration of small nerve fibers indeed reduces sweat gland innervation. Normative values for electrochemical skin conductance (ESC) have been established before this study, and the impact of sex, body mass index and age on the measurement is negligible (25).

MRI analysis

Using a 1.5-T magnet, we performed a brain MRI with coronal 3D Bravo, Sagittal cube FLAIR, Sagittal T2, axial posterior fossa T2, and Spinal cord MRI with sagittal T1, T2, and axial T2. We deemed two measurement methods for medullar atrophy: one qualitative consisted of visual neuroradiologist estimations and the other quantitative for which we calculated the spinal cord area by drawing his outlines at C2 and T5 levels on T2 weighted sequence, using Volume viewer vox tool. Healthy volunteer acquisitions were carried out as part of the "METHODO" study (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02887053). The latter was approved by Nancy University Hospital's review board. We obtained spinal cord 3-T MRI with sagittal and axial cervico-dorsal T2 and made the same measurement with Volume viewer vox tool. Quantitative data were compared using a Mann-Whitney test. Age and sex characteristics were compared between patients and controls using the Mann-Whitney test and Fisher's exact test.

Neuropsychological assessment

Cognitive assessments were performed by two neuropsychologists from the neurology department at the Nancy University Hospital. We tested every cognitive function with standardized tests previously validated: (1) Montreal cognitive assessment MOCA: screening test with global cognitive function evaluation (score under 26 is pathologic) (26); (2) Gruber and Bushke test to evaluate verbal memory, controls attention and acquisition, using 16 words and providing category cues in the learning process (27); (3) Rey complex figure to evaluate visual-constructional ability or Brief visuospatial memory test (28) (4) Benton Judgement of lines orientation short form for instrumental function (29) (5) "Test de dénomination orale d' image DO80" (Deloche and. Hannequin 1997) and "Batterie brève d' évaluation des praxies gestuelles" for assessing praxies (30). (6) Executive functions were evaluated by Frontal assessment battery (FAB), Trail making test, Stroop Test, WAIS-4 (31), Verbal fluency with phonological restriction (naming words beginning by the letter S in one minute) and Verbal categorical fluency (variation of the verbal fluency test and it is restricted

to a semantic category). (7) We also screened social cognition with mini SEA (32,33) to detect behavioral problems. Pathological values were interpreted, taking into account the educational level. We evaluated depression symptoms using the Beck depression inventory (BDI) to verify if they act as a confounding factor for cognitive performance.

Results

Patients and clinical evaluation

Five patients, three males and two females, aged 16 to 54, belonging to two unrelated French families with a confirmed molecular diagnosis of SPG3A, were followed up in our service between 2018 and 2020. These two families come from a nearby geographical area, suggesting a founder effect (figure 1). Patients' characteristics are described in Table 1. The mean age was 39.6 ± 15.3 years (range, 16 to 54). Age at onset was 14 ± 15.01 years with high variability (range 5 to 40). The delay between the first symptoms and the genetic diagnosis was 22.2 ± 17.7 years. No patient needed walking aids, and only one patient had a walking distance inferior to one kilometer. They all presented tendon hyperreflexia of lower limbs, but none had hyperreflexia of upper limbs. SPRS score at examination was $13.4/52 \pm 7.92$ (range 0-21). Member 1 of Family A had no apparent symptoms and an SPRS score of 0, suggesting incomplete penetrance. Quality of life was lower than expected regarding the general French population (EQ-VAS). 60% of patients reported problems in mobility; no patient had problems with self-care. 60% of patients reported pain and/or discomfort. All biological results were normal (data not shown).

Table 1. Clinical, demographic and genetic features of patients.

<i>Family Patient n°</i>	<i>A (c.1483C>T)</i>			<i>B(c.1483C>T)</i>		<i>Mean</i>
	<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>	<i>5</i>	
<i>Genotype</i>	<i>W/M</i>	<i>W/M</i>	<i>W/M</i>	<i>W/M</i>	<i>W/M</i>	
<i>Sex</i>	<i>F</i>	<i>M</i>	<i>M</i>	<i>F</i>	<i>M</i>	
<i>Current Age (years)</i>	46	49	16	33	54	39.6
<i>Age at first symptom (years)</i>	40	14	5	5	6	14
<i>Age at diagnosis (years)</i>	44	47	14	23	53	36.2
<i>Duration before genetic diagnosis (years)</i>	4	33	9	18	47	22.2
<i>Duration of disease progression (years)</i>	6	35	11	28	48	25.6
<i>Walking distance (meter)</i>	∞	6000	2000	100	1000	
<i>SPRS (/52)</i>	0	14	16	21	16	13.4
<i>SPRS/Duration of disease progression</i>	0	0.4	1.45	0.75	0.33	0.59
<i>Walking assistance</i>	-	-	-	-	+	
<i>Spastic Gait</i>	-	+	+	+	+	
<i>LL spasticity</i>	-	+	+	+	+	
<i>LL distal weakness</i>	-	+	+	+	+	
<i>LL distal atrophy</i>	-	-	+	-	+	
<i>UL spasticity</i>	-	-	-	-	-	
<i>Babinski's sign</i>	-	+	+	+	+	
<i>Hyperactive tendon reflexe</i>	+	+	+	+	+	
<i>Clonus (ankle)</i>	-	-	+	-	-	
<i>Stifness/Cramp</i>	+/-	+/+	+/-	+/+	+/+	
<i>Hypopallesthesia</i>	-	+	-	-	+	
<i>Superficial sensitivity</i>	-	-	-	-	-	
<i>Pain perception</i>	-	-	-	-	-	
<i>Urinary blader /erectile dysfunction</i>	-	+	-	-	-	

<i>Dysautonomia</i>	-	-	-	-	-	
<i>Epilepsy</i>	-	-	-	-	-	
<i>Scoliosis</i>	-	-	-	-	-	
<i>Pes cavus</i>	-	-	+	-	-	
<i>DN4</i>	0	2	3	1	3	1.8
<i>HAD</i>						
-Anxiety	4	5	2	11	15	7.4
-Depression	1	6	3	4	7	4.2
<i>EQ-5D-3L</i>						
-Mobility	1	2	2	1	2	1.6
-Self care	1	1	1	1	1	1
-Usual activities	1	2	1	1	2	1.4
-Pain/discomfort	1	2	2	1	2	1.6
-Anxiety/depression	1	1	1	1	1	1
-EQ VAS /100**	75(78)	45(78)	75(84)	80(83)	40(78)	63
<i>Intellectual disability</i>	-	-	-	-	-	
<i>Over diseases</i>	+	-	-	-	-	
<i>Botulism toxin</i>	-	-	+	-	+	
<i>Physical therapy (sessions per week)</i>	0	1	1	2	1	

W=wild; M=mutant; LL=Lower limbs; UL=Upper Limbs; DN4=Neuropathic pain diagnosis test; HAD= hospital anxiety and depression scale; EQ-5D-3L: descriptive system comprises the following five dimensions, each dimension has three levels of severity; EQ VAS: records the patient's self-rated health on a vertical visual analogue scale where the endpoints are labelled 'Best imaginable health state' and 'Worst imaginable health state'.

*Patient reported thyroid cancer treated by surgery in 2018

**EQ 5D visual analogue scale 100 means the best health patient can imagine.0 means the worst health. Standard French score for each age category are noted in brackets

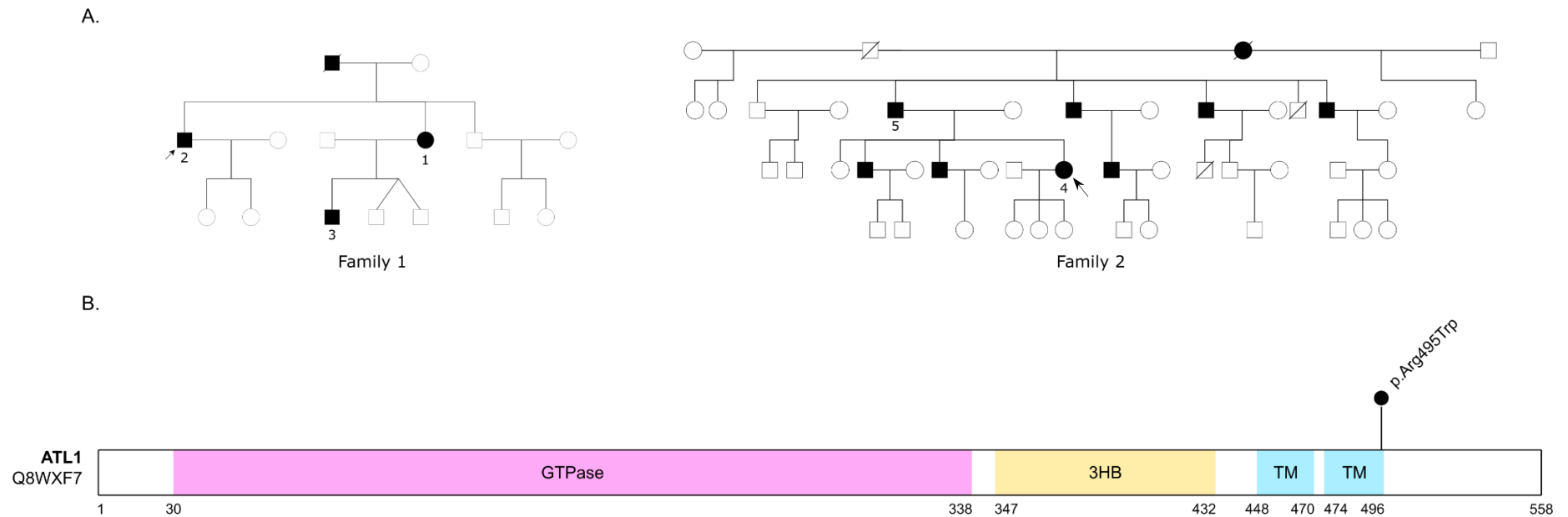


Figure 1. Pedigree and ATL1 domains representation. **(A)** Pedigree of *SPG3A* families with missense c.1483C>T pathogenic variation in *ATL1*. Proband is indicated with arrows. Confirmed genetic subject showed in this paper are noticed with numbers. Family 2 count numerous members without medical monitoring or molecular confirmation but have a spastic gait. **(B)** Schema of Atlastin-1 protein with the enzymatic domain (GTPase), three helix bundle domain (3HB) and two transmembrane domains (TM). Residue 495 affected by c.1483C>T is indicated.

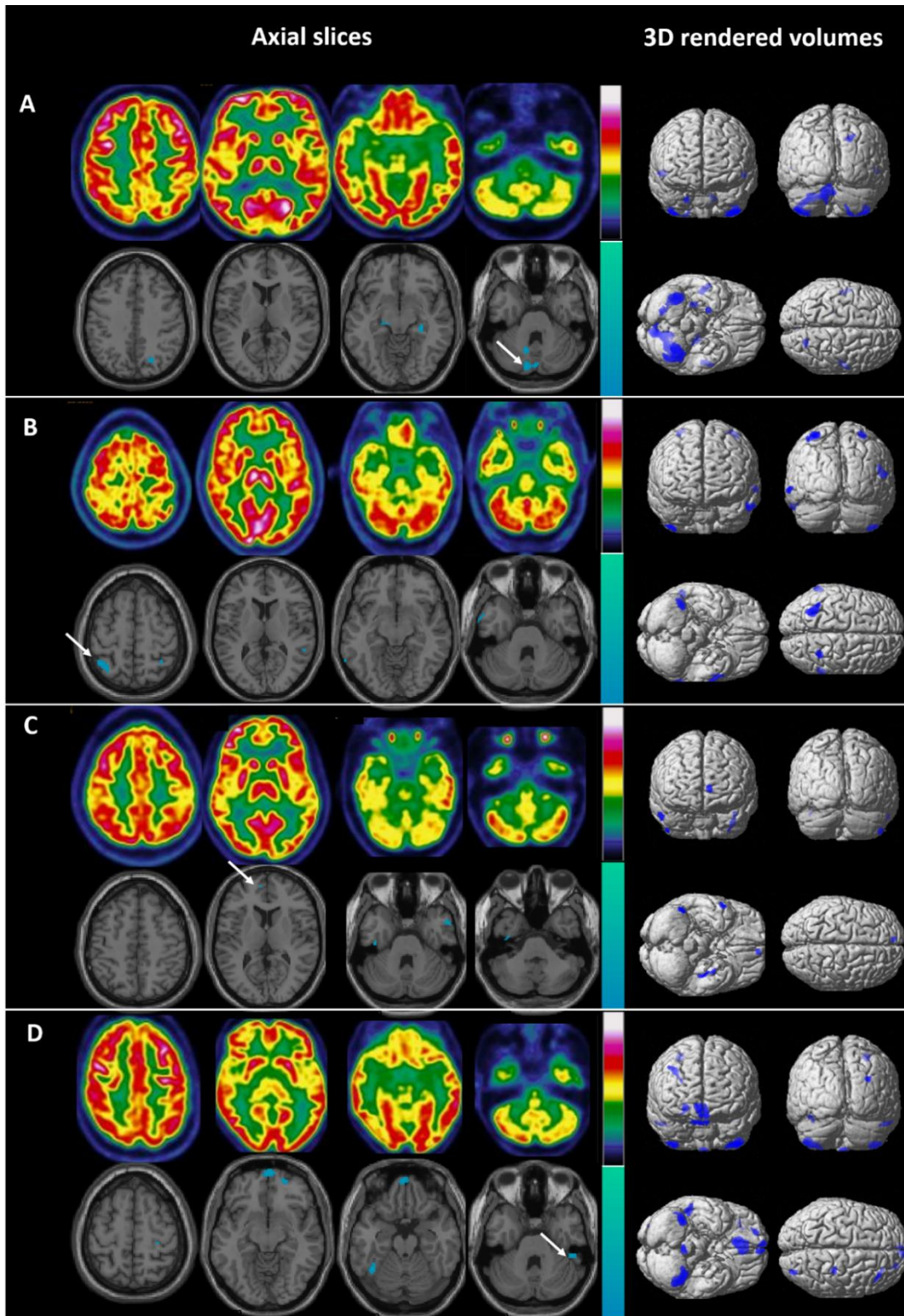


Figure 2. Brain ^{18}F -FDG PET axial slices for visual (first row, left panel), SPM comparisons (second row, left panel) and 3D rendered volumes of SPM comparisons (right panel) for: (A) a 49-years-old-man (patient 2) for whom the brain ^{18}F -FDG PET showed diffuse cerebellar hypometabolism (T-max voxel at 5.7, white arrow), associated with hypometabolisms of the *precuneus*, bilateral superior temporal gyrus and bilateral hippocampus after visual as well as semi-quantitative analysis against 20 healthy controls ($p < 0.005$ for the voxel, expected cluster volume corrected); (B) a 54-years-old-man (patient 5) for whom the brain ^{18}F -FDG PET showed bilateral superior parietal gyrus hypometabolism (T-max voxel at 5.1, white arrow), associated with hypometabolisms of the cerebellum, right superior temporal gyrus and bilateral middle temporal gyrus after visual as well as semi-quantitative analysis against 31 healthy controls ($p < 0.005$ for the voxel, expected cluster volume corrected); (C) a 33-years-old-woman (patient 4) for whom the brain ^{18}F -FDG PET showed mesial prefrontal hypometabolism (T-max voxel at 6.2, white arrow), associated with hypometabolisms of the cerebellum, right middle temporal gyrus and bilateral inferior temporal gyrus after visual as well as semi-quantitative analysis against 13 healthy controls ($p < 0.005$ for the voxel, expected cluster volume corrected); (D) a 46-years-old-woman (patient 1) for whom the brain ^{18}F -FDG PET showed diffuse cerebellar hypometabolism (T-max voxel at 7.8, white arrow), associated with hypometabolisms of the mesial and orbital prefrontal cortex, right pre and post-central gyrus and right superior temporal gyrus after visual as well as semi-quantitative analysis against 19 healthy controls ($p < 0.005$ for the voxel, expected cluster volume corrected).

Electrophysiological and Sudoscan data

All EMG were normal (Table 2 of the appendix). Sudoscan® showed pathologic ESC in 60% of patients. Values were modestly reduced (Figure 3).

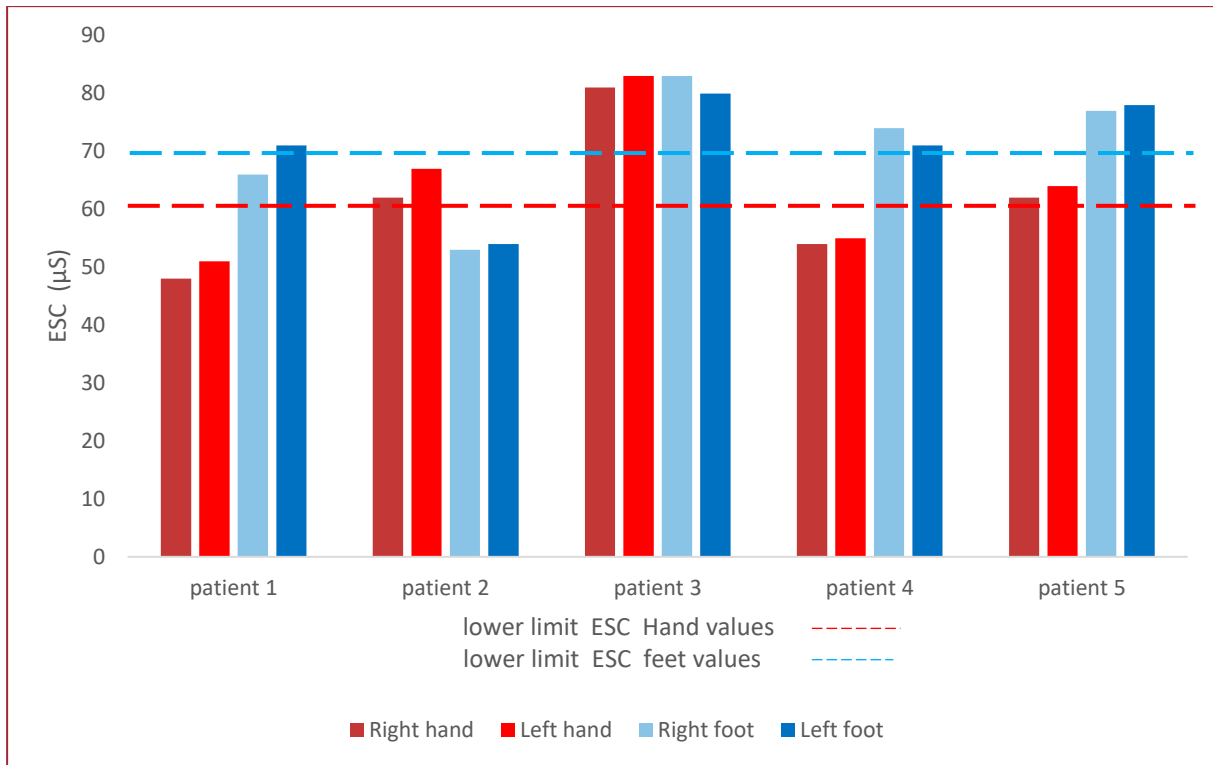


Figure 3. Electrochemical skin conductance. Hands and feet ESC value in microsiemens. Lower limit conductance for either hands (orange) or foot (blue) is modelled with colour dotted lines. Patient 1,2 and 4 had substandard values.

MRI analysis

Mild white matter abnormalities were noted in corona radiata in patient 1 and 2 in axial Flair (Figure 4).

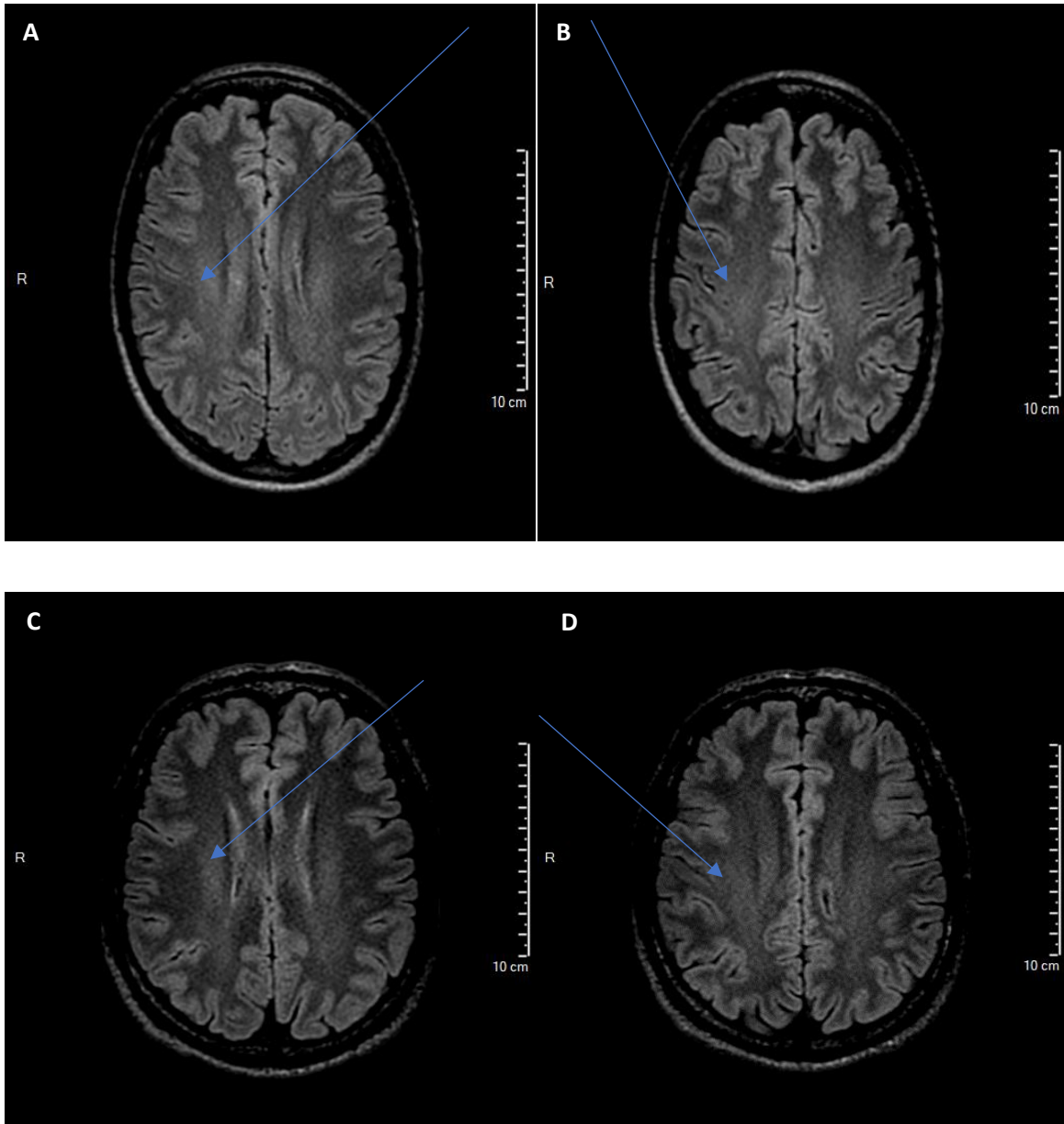


Figure 4. Brain MRI with abnormal signals of white matter in axial Flair (blue arrows). Patient 1: corona radiata (A) and precentral/postcentral gyrus (B) Patient 2 corona radiata (C and D)

Spinal cord MRI evaluation was done with qualitative and quantitative investigation. One patient (patient 3) had a qualitative-diagnosed thin cervical spinal cord. Regarding the quantitative assessment, the area of eight volunteer spinal cords measured by MRI was

analysed. There was no difference between the age of the patients and ages of the controls ($p=0.94$) and no difference between sex proportion in both groups ($p=1$). (Figure 5) A significant decrease of the cross-sectional area of SPG3A subjects was measured in C2 $71\pm 6.59\text{mm}^2$ ($p=0.01$) and T5 $35.64\pm 4.35\text{mm}^2$ compared to healthy control at the same level respectively $82,16\pm 5.88\text{mm}^2$ and $43.81\pm 5.23\text{mm}^2$ ($p=0,015$). Each patient value is shown in the appendix (Table 3).

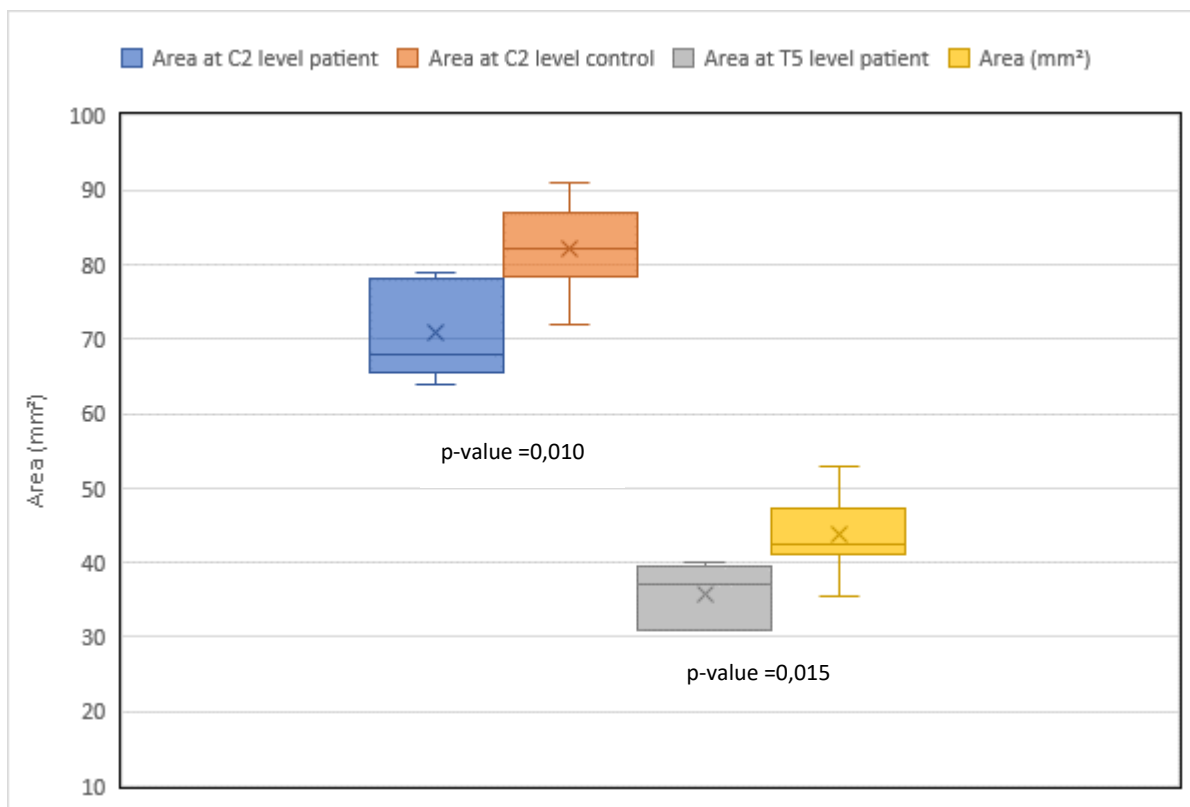


Figure 5. Areas at axial spinal cord levels C2 and T5. Measurement were done on T2 weighted imaging. Box plot shows significant difference between patient cross sectional areas and controls.

Cognitive evaluation

Cognitive performance for each subject is shown on Table 4. All SPG3A patients had mean scores in both verbal and visuospatial memories. Patient 4 had difficulties with instrumental functions. Four patients had at least one low or deficit score in executive functions. Two patients (4 and 5) had a dysexecutive syndrome.

Table 4. Individual performances in cognitive tests.

Patients	1	2	3	4	5
Educational level	NSC3	NSC3	NSC2	NSC2	NSC2
<u>Cognitive screening test</u>					
<i>MOCA</i>	30	29	30	25*	26
<u>Verbal Memory</u>					
<i>Grober & Buschke</i>					
TFR /48	39	31	41	33	29
TCR /48	48	47	48	46	48
DFR /16	15	13	14	14	12
DCR /16	16	16	16	16	16
<u>Visuo-spatial Memory</u>					
<i>Rey complex figure</i>					
FR /36			31		
DFR /36			31		
Reco /24			24		
<i>BVMT-R</i>					
TFR /36	25	28		25	29
DFR /12	12	11		11	12
Reco /6	6	6		6	6
<u>Instrumental functions</u>					
<i>BJLO /15</i>	12	15	13	9**	10
<i>DO 80</i>	79	79	76	78(165'')**	79
<i>Batterie brève d'évaluation des praxies /23</i>	23	22	23	23	22
<u>Executive functions</u>					
<i>FAB /18</i>	18	18	18	16	15
<i>TMT</i>					
Trail A	21	25	20	30	57*
Trail B	35	55	54	68	129*
<i>WAIS-4 (span)</i>					
Forward	6	7	6	3**	5
Backward	6	5	4**	3**	4
<i>Stroop</i>					
denomination	57	56	49	78*	95**
reading	43	36	42	58**	60*
interference	110	82	91	132*	155**

<i>Verbal fluencies 1min</i>					
S	18	11	12	6**	11
Animals	27	18*	23	12**	14**
<u>Social Cognition</u>					
<i>Mini SEA</i>					
« Faux pas » test /15	13.5	13.5	13.87	14.62	13.87
Facial emotion recognition /15	13.3	13.3	12.42	12	12.42
Total score /30	26.8	26.8	26.3	26.6	26.3
<u>Neuropsychiatric</u>					
<i>BDI-II /63</i>	3	13	4	13	16

For educational level: NSC1 ≤primary leaving certificate, NSC2 ≤high school graduation
 NSC3 ≥high school graduation. MOCA: Montreal cognitive assessment. TFR (Total free recall) = total of the three free recall trials, TCR (total cued recall)= total of the three cued recall trials, DFR (delayed free recall), DCR (delayed cued recall), FR(free recall) Reco(recognition), BVMT-R: Brief Visuo-spatial memory test, DO (oral denomination) , BJLO (Benton Judgement of lines orientation short form), FAB (Frontal assessment battery), TMT(Trail making test) WAIS-4 Wechsler adult intelligence scale, miniSEA: Social Cognition and Emotional assessment, BDI-II Beck depression inventory second version : ≤13 indicates no depression,14-19 indicates mild depression, 20-28 indicates moderate depression, ≥29 indicates severe depression.

* low score <-1σ or <10 percentile

** deficit score <-2σ or <5 percentile

Discussion

Here, we report five patients of two non-related French families with SPG3A caused by the same recurrent missense mutation c.1483C>T, p.Arg495Trp, in *ATL1*. We highlighted incomplete penetrance and enlarged clinical and paraclinical spectrum with cerebral and cerebellar hypometabolism, a possible dysexecutive syndrome, and inconstant small fiber abnormalities, not yet described in this pathology.

For the first time, we provide a correlation between functional imaging with 18F-FDG PET and a complete neuropsychological evaluation with standardized scales in SPG3A patients. Two patients (1 and 4) had hypometabolism of the prefrontal cortex, while patient 1 had a dysexecutive syndrome. Patient 4 had no cognitive complaints, and neuropsychologic tests were regular. However, she reported irritability and personality change for some years. Interestingly, all adult SPG3A patients had hypometabolism in temporal gyri (especially superior and middle gyri) and a cerebellar hypometabolism without cerebellar motor syndrome associated at the moment of the examination. Our small cohort's functional imaging findings are similar to those found in SPG4, with cerebellar hypometabolism and temporal hypometabolism (6,34). Very few reports are available according to functional imaging in SPG3A patients. Only one case showed frontal glucose hypometabolism with low scores in FAB (35).

For a few years, some studies demonstrated that pure HSP like SPG4 could be associated with cognitive impairment, but it's not reported for SPG3A (16). According to our data, SPG3A patients may have some executive dysfunctions similar to some SPG4 patients. (17,36)

Atlastin-1 is a ubiquitous protein with a GTPase function. This function plays a role in the formation and maintenance of the ER system, maturation of the Golgi, mitochondrial fission, microtubules' distribution in dendritic branches, and finally in axonal and dendritic growth (37–40). Atlastin-1 interacts with other HSP proteins like spastin (encoded by *SPAST*) and receptor expression-enhancing protein 1 (encoded by *REEP1*), respectively, associated with

SPG4 and SPG31. These interactions suggest similarity in the pathological mechanism of these diseases (10,41).

Atlastin-1 is predominantly expressed in pyramidal cells' brain in experimental studies (42). These cells have rich dendritic arborizations and big axons. This preferential expression could explain corticospinal degeneration by length-dependent axonopathy. GTEx RNA-seq shows a higher expression of ATL1 in the Frontal Cortex (Figure 7, in appendix), contributing to possibly explain dysexecutive syndrome and cerebral hypometabolism found in our cohort. Indeed, constant cerebellar hypometabolism found in our cohort could be related to the marked connection between the cerebellum and cerebral cortex, notably prefrontal, posterior parietal, superior temporal, and limbic cortices (43,44). So, corresponding cognitive impairment in SPG3A patients could be close to those related with cerebellum described as Schmahmann syndrome or cerebellar cognitive, affective syndrome (CCAS) (45,46).

SPG3A is known as a pure form of HSP (47), but previous studies reported complex phenotype dominated by axonal motor neuropathy (48–50). One patient with the same mutation as our cohort has been reported with axonal neuropathy (48). In our cohort, we didn't found axonal neuropathy, but we performed for the first time sudoscan® on HSP patients to detect small fiber neuropathy (SFN). SFN is responsible for chronic neuropathic pain in 7% of the general population (51). Results suggest the presence of subclinical damage on small-fiber with sudomotor dysfunction. Sudoscan® has a low sensitivity (60%) but a good specificity (89%) for SFN (52). We recommend seeking SFN with at least a good anamnesis and clinical exam for HSP in routine care. Interestingly, *ATL-1* is responsible for SPG3A and HSN1D. It could be a consequence of the possible overlapping between these two pathologies.

In the literature, MRI in SPG3A patients is mostly normal. Some exceptional cases have yet been reported with brain abnormality: a thin corpus callosum (12) and mild vermis atrophy (53). A previous study has reported mild medullar atrophy in three patients with SPG3A (54). We conquer this observation as our SPG3A patients had significantly thinner spinal cord than control subjects of the same age and sex. As these anomalies can go undetected with non-

objective analyses, discrete abnormality of white matter signal could be more frequent than expected.

In the light of these results, cognitive evaluation, screening of big and small fiber neuropathy in SPG3A and other pure HSP could be proposed in the follow-up.

Our patients present deterioration of quality of life with a lower EQ-VAS score than the French population, but no one declares severe problems on EQ-5D-3L.

Penetrance of *ATL1* pathogenic variants is known to be incomplete. Some authors depicted family with reduced penetrance and incorrectly labeled family tree, making the diagnosis harder (55). The missense pathogenic variation c.1483C>T substitute arginine for tryptophan (p.Arg495Trp). This variant, one of the most frequent in SPG3A, is considered as one of the most pathogenic variants in *ATL1*, with a significant functional impact on Atlastin-1 in an experimental in silico study (56). However, our cohort confirms that incomplete penetrance can occur even with this high pathogenic variant. Phenotypic variability could be explained by interference with other factors as a pathogenic variation on other genes as *RTN1*. In the PVD model, *RET1* mutations (orthologue with *RTN1*) potentialized *ATL1*-associated defect of ER (40). As whole exome sequencing has already been used as a more common practice, it would be interesting to use the whole genome sequencing approach to detect co-pathogenic variant.

More recently, transcriptome has been used to increased diagnostic rate in patients for which whole genome or whole exome sequencing had failed to make a genetic diagnosis (57). It could be interesting to perform transcriptome analyses in HSP patients with the same pathogenic variant. But transcriptome needs to have access to disease-relevant tissue with a high level of RNA linked to the specific gene.

In closing, incomplete penetrance, variable expressivity, and non-correlation between genotype and phenotype make genetic counseling harder. It requires expertise in genetic and diagnosis announcement.

References

1. Shribman S, Reid E, Crosby AH, Houlden H, Warner TT. Hereditary spastic paraplegia: from diagnosis to emerging therapeutic approaches. *Lancet Neurol.* 1 déc 2019;18(12):1136-46.
2. Farazi Fard MA, Rebelo AP, Buglo E, Nemati H, Dastsooz H, Gehweiler I, et al. Truncating Mutations in UBAP1 Cause Hereditary Spastic Paraplegia. *Am J Hum Genet.* 4 avr 2019;104(4):767-73.
3. Ahmed MY, Al-Khayat A, Al-Murshedi F, Al-Futaisi A, Chioza BA, Pedro Fernandez-Murray J, et al. A mutation of EPT1 (SELENOI) underlies a new disorder of Kennedy pathway phospholipid biosynthesis. *Brain.* 1 mars 2017;140(3):547-54.
4. Vaz FM, McDermott JH, Alders M, Wortmann SB, Kölker S, Pras-Raves ML, et al. Mutations in PCYT2 disrupt etherlipid biosynthesis and cause a complex hereditary spastic paraplegia. *Brain.* 1 nov 2019;142(11):3382-97.
5. Husain RA, Grimm M, Wagner M, Hennings JC, Marx C, Feichtinger RG, et al. Bi-allelic HPDL Variants Cause a Neurodegenerative Disease Ranging from Neonatal Encephalopathy to Adolescent-Onset Spastic Paraplegia. *Am J Hum Genet.* 6 août 2020;107(2):364-73.
6. Nielsen JE, Johnsen B, Koefoed P, Scheuer KH, Grønbech-Jensen M, Law I, et al. Hereditary spastic paraplegia with cerebellar ataxia: a complex phenotype associated with a new SPG4 gene mutation. *Eur J Neurol.* 2004;11(12):817-24.
7. Erfanian Omidvar M, Torkamandi S, Rezaei S, Alipoor B, Omrani MD, Darvish H, et al. Genotype-phenotype associations in hereditary spastic paraplegia: a systematic review and meta-analysis on 13,570 patients. *J Neurol.* 19 nov 2019;
8. Zhao G, Liu X. Clinical features and genotype-phenotype correlation analysis in patients with ATL1 mutations: A literature reanalysis. *Transl Neurodegener* [Internet]. 4 avr 2017 [cité 1 mars 2020];6. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5379717/>
9. Zhao X, Alvarado D, Rainier S, Lemons R, Hedera P, Weber CH, et al. Mutations in a newly identified GTPase gene cause autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Nat Genet.* nov 2001;29(3):326-31.
10. Park SH, Zhu P-P, Parker RL, Blackstone C. Hereditary spastic paraplegia proteins REEP1, spastin, and atlastin-1 coordinate microtubule interactions with the tubular ER network. *J Clin Invest.* 1 avr 2010;120(4):1097-110.
11. Mészárosová AU, Grečmalová D, Brázdilová M, Dvořáčková N, Kalina Z, Čermáková M, et al. Disease-Causing Variants in the ATL1 Gene Are a Rare Cause of Hereditary Spastic Paraplegia among Czech Patients. *Ann Hum Genet.* 2017;81(6):249-57.
12. Orlacchio A, Montieri P, Babalini C, Gaudiello F, Bernardi G, Kawarai T. Late-onset hereditary spastic paraplegia with thin corpus callosum caused by a new SPG3A mutation. *J Neurol.* juill 2011;258(7):1361-3.

13. Yonekawa T, Oya Y, Higuchi Y, Hashiguchi A, Takashima H, Sugai K, et al. Extremely Severe Complicated Spastic Paraplegia 3A With Neonatal Onset. *Pediatr Neurol*. 1 nov 2014;51(5):726-9.
14. Fusco C, Frattini D, Farnetti E, Nicoli D, Casali B, Della Giustina E. Very early onset and severe complicated phenotype caused by a new spastic paraplegia 3A gene mutation. *J Child Neurol*. oct 2012;27(10):1348-50.
15. Haberlová J, Claeys KG, Zámečník J, De Jonghe P, Seeman P. Extending the clinical spectrum of SPG3A mutations to a very severe and very early complicated phenotype. *J Neurol*. juin 2008;255(6):927-8.
16. Jacinto-Scudeiro LA, Dariva Machado G, Ayres A, Burguêz D, Polese-Bonato M, González-Salazar C, et al. Are Cognitive Changes in Hereditary Spastic Paraplegias Restricted to Complicated Forms? *Front Neurol* [Internet]. 24 mai 2019 [cité 29 mars 2020];10. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6558376/>
17. Chamard L, Ferreira S, Pijoff A, Silvestre M, Berger E, Magnin E. Cognitive Impairment Involving Social Cognition in SPG4 Hereditary Spastic Paraplegia. *Behav Neurol* [Internet]. 2016 [cité 9 oct 2020];2016. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5027053/>
18. da Graça FF, de Rezende TJR, Vasconcellos LFR, Pedroso JL, Barsottini OGP, França MC. Neuroimaging in Hereditary Spastic Paraplegias: Current Use and Future Perspectives. *Front Neurol*. 2018;9:1117.
19. Ming L. [SPG3A-hereditary spastin paraplegia with genetic anticipation and incomplete penetrance]. *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi Chin J Med Genet*. févr 2007;24(1):15-8.
20. Luo Y, Chen C, Zhan Z, Wang Y, Du J, Hu Z, et al. Mutation and clinical characteristics of autosomal-dominant hereditary spastic paraplegias in China. *Neurodegener Dis*. 2014;14(4):176-83.
21. Trummer B, Haubenberger D, Blackstone C. Clinical Trial Designs and Measures in Hereditary Spastic Paraplegias. *Front Neurol* [Internet]. 21 déc 2018 [cité 29 mars 2020];9. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6309810/>
22. Rabin R, de Charro F. EQ-5D: a measure of health status from the EuroQol Group. *Ann Med*. juill 2001;33(5):337-43.
23. Varrone A, Asenbaum S, Vander Borght T, Booij J, Nobili F, Någren K, et al. EANM procedure guidelines for PET brain imaging using [18F]FDG, version 2. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*. déc 2009;36(12):2103-10.
24. Mayaudon H, Miloche P-O, Bauduceau B. A new simple method for assessing sudomotor function: relevance in type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. déc 2010;36(6 Pt 1):450-4.
25. Vinik AI, Smith AG, Singleton JR, Callaghan B, Freedman BI, Tuomilehto J, et al. Normative Values for Electrochemical Skin Conductances and Impact of Ethnicity on Quantitative Assessment of Sudomotor Function. *Diabetes Technol Ther*. 2016;18(6):391-8.

26. Nasreddine ZS, Phillips NA, Bédirian V, Charbonneau S, Whitehead V, Collin I, et al. The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: a brief screening tool for mild cognitive impairment. *J Am Geriatr Soc.* avr 2005;53(4):695-9.
27. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology.* juin 1988;38(6):900-3.
28. Benedict RHB, Schretlen D, Groninger L, Dobraski M, Shpritz B. Revision of the Brief Visuospatial Memory Test: Studies of normal performance, reliability, and validity. *Psychol Assess.* 1996;8(2):145-53.
29. Benton AL, Varney NR, Hamsner K deS. Visuospatial Judgment: A Clinical Test. *Arch Neurol.* 1 juin 1978;35(6):364-7.
30. Mahieux-Laurent F, Fabre C, Galbrun E, Dubrulle A, Moroni C. Validation d'une batterie brève d'évaluation des praxies gestuelles pour consultation mémoire. évaluation chez 419 témoins, 127 patients atteints de troubles cognitifs légers et 320 patients atteints d'une démence. [Validation of a brief screening scale evaluating praxic abilities for use in memory clinics. Evaluation in 419 controls, 127 mild cognitive impairment and 320 demented patients.]. *Rev Neurol (Paris).* 2009;165(6-7):560-7.
31. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale--Fourth Edition. 2008;
32. The SEA (Social cognition and Emotional Assessment): a clinical neuropsychological tool for early diagnosis of frontal variant of frontotemporal lobar degeneration - PubMed [Internet]. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bases-doc.univ-lorraine.fr/21895376/>
33. Social Cognition and Emotional Assessment differentiates frontotemporal dementia from depression - PubMed [Internet]. [cité 17 oct 2020]. Disponible sur: <https://pubmed-ncbi-nlm-nih-gov.bases-doc.univ-lorraine.fr/22291219/>
34. Scheuer KH, Nielsen JE, Krabbe K, Simonsen C, Koefoed P, Sørensen SA, et al. Reduced regional cerebral blood flow in SPG4-linked hereditary spastic paraplegia. *J Neurol Sci.* 15 août 2005;235(1):23-32.
35. Terada T, Kono S, Ouchi Y, Yoshida K, Hamaya Y, Kanaoka S, et al. SPG3A-linked hereditary spastic paraplegia associated with cerebral glucose hypometabolism. *Ann Nucl Med.* avr 2013;27(3):303-8.
36. Faber I, Branco LMT, França Júnior MC. Cognitive dysfunction in hereditary spastic paraplegias and other motor neuron disorders. *Dement Neuropsychol.* 2016;10(4):276-9.
37. Zhu P-P, Soderblom C, Tao-Cheng J-H, Stadler J, Blackstone C. SPG3A protein atlastin-1 is enriched in growth cones and promotes axon elongation during neuronal development. *Hum Mol Genet.* 15 avr 2006;15(8):1343-53.
38. Yalçın B, Zhao L, Stofanko M, O'Sullivan NC, Kang ZH, Roost A, et al. Modeling of axonal endoplasmic reticulum network by spastic paraplegia proteins. *Bellen HJ, éditeur. eLife.* 25 juill 2017;6:e23882.

39. Orso G, Pendin D, Liu S, Tosetto J, Moss TJ, Faust JE, et al. Homotypic fusion of ER membranes requires the dynamin-like GTPase Atlastin. *Nature*. août 2009;460(7258):978-83.
40. Liu X, Guo X, Niu L, Li X, Sun F, Hu J, et al. Atlastin-1 regulates morphology and function of endoplasmic reticulum in dendrites. *Nat Commun*. 4 févr 2019;10(1):568.
41. Sanderson CM, Connell JW, Edwards TL, Bright NA, Duley S, Thompson A, et al. Spastin and atlastin, two proteins mutated in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia, are binding partners. *Hum Mol Genet*. 15 janv 2006;15(2):307-18.
42. Zhu P-P, Patterson A, Lavoie B, Stadler J, Shoeb M, Patel R, et al. Cellular localization, oligomerization, and membrane association of the hereditary spastic paraplegia 3A (SPG3A) protein atlastin. *J Biol Chem*. 5 déc 2003;278(49):49063-71.
43. Schmahmann JD, Sherman JC. The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain J Neurol*. avr 1998;121 (Pt 4):561-79.
44. Krienen FM, Buckner RL. Segregated Fronto-Cerebellar Circuits Revealed by Intrinsic Functional Connectivity. *Cereb Cortex N Y NY*. oct 2009;19(10):2485-97.
45. Hoche F, Guell X, Vangel MG, Sherman JC, Schmahmann JD. The cerebellar cognitive affective/Schmahmann syndrome scale. *Brain J Neurol*. 01 2018;141(1):248-70.
46. Mariën P, Ackermann H, Adamaszek M, Barwood CHS, Beaton A, Desmond J, et al. Consensus Paper: Language and the Cerebellum: an Ongoing Enigma. *Cerebellum Lond Engl*. juin 2014;13(3):386-410.
47. Klebe S, Stevanin G, Depienne C. Clinical and genetic heterogeneity in hereditary spastic paraplegias: From SPG1 to SPG72 and still counting. *Rev Neurol (Paris)*. 1 juin 2015;171(6):505-30.
48. Ivanova N, Claeys KG, Deconinck T, Litvinenko I, Jordanova A, Auer-Grumbach M, et al. Hereditary spastic paraplegia 3A associated with axonal neuropathy. *Arch Neurol*. mai 2007;64(5):706-13.
49. Al-Maawali A, Rolfs A, Klingenhaeger M, Yoon G. Hereditary spastic paraplegia associated with axonal neuropathy: a novel mutation of SPG3A in a large family. *J Clin Neuromuscul Dis*. mars 2011;12(3):143-6.
50. Fusco C, Frattini D, Farnetti E, Nicoli D, Casali B, Fiorentino F, et al. Hereditary spastic paraplegia and axonal motor neuropathy caused by a novel SPG3A de novo mutation. *Brain Dev*. 1 août 2010;32(7):592-4.
51. Sène D. Small fiber neuropathy: Diagnosis, causes, and treatment. *Joint Bone Spine*. 2018;85(5):553-9.
52. Fabry V, Gerdelat A, Acket B, Cintas P, Rousseau V, Uro-Coste E, et al. Which Method for Diagnosing Small Fiber Neuropathy? *Front Neurol [Internet]*. 5 mai 2020 [cité 11 oct 2020];11. Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7214721/>
53. de Leva MF, Filla A, Criscuolo C, Tessa A, Pappatà S, Quarantelli M, et al. Complex phenotype in an Italian family with a novel mutation in SPG3A. *J Neurol*. mars 2010;257(3):328-31.

54. Hedera P, Eldevik OP, Maly P, Rainier S, Fink JK. Spinal cord magnetic resonance imaging in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia. *Neuroradiology*. oct 2005;47(10):730-4.
55. Do Not Trust the Pedigree: Reduced and Sex-Dependent Penetrance at a Novel Mutation Hotspot in ATL1 Blurs Autosomal Dominant Inheritance of Spastic Paraplegia - Varga - 2013 - Human Mutation - Wiley Online Library [Internet]. [cité 29 févr 2020]. Disponible sur: <https://onlinelibrary-wiley-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/doi/epdf/10.1002/humu.22309>
56. Mustafa MI, Murshed NS, Abdelmoneim AH, Abdelmageed MI, Elfadol NM, Makhawi AM. Extensive In Silico Analysis of ATL1 Gene : Discovered Five Mutations That May Cause Hereditary Spastic Paraplegia Type 3A. *Scientifica*. 2020;2020:8329286.
57. Cummings BB, Marshall JL, Tukiainen T, Lek M, Donkervoort S, Foley AR, et al. Improving genetic diagnosis in Mendelian disease with transcriptome sequencing. *Sci Transl Med* [Internet]. 19 avr 2017 [cité 14 nov 2020];9(386). Disponible sur: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5548421/>

Appendix

Table 2.

Patient	Sensory nerves															Motor nerves														
	Radial (R)			Median (R)			Ulnar (R)			Sural (R)			Sural(L)			Peroneal(R)			Peroneal(L)			Tibial(R)			Median (R)			Ulnar(R)		
	Amp	NCV	LAT	Amp	NCV	LAT	Amp	NCV	LAT	Amp	NCV	LAT	Amp	NCV	LAT	Amp	NCV	LAT	Amp	NCV	LAT	Amp	NCV	LAT	Amp	NCV	LAT	Amp	NCV	LAT
1	30	56	1.52	13.5	46	2.63	9.1	44	2.29	29.5	51	1.88	19.8	43	1.96	3.3	47	4.48	3.5	48	4.69	9.6	-	4.75	13.1	60	3.65	12.1	63	3.15
2	21	45	1.75	17.8	59	2.25	5.9	59	2.00	8.9	44	1.95	6.3	32*	2.85	4.9	38*	3.50	7.7	45	4.30	6.7	-	5.15	13.1	51	3.55	12.8	53	3.15
3	35	57	1.85	19.3	44*	2.94	7.8	45	2.35	9.8	40	2.40	9.5	42	2.58	8.0	46	4.69	6.0	43	4.23	9.9	-	4.17	8.4	55	4.29*	11.7	58	2.56
4	38	55	1.21	15.3	47	2.54	9.0	43	2.44	22	47	1.79	8.9	40	2.29	4.1	50	4.38	3.7	48	4.79	10.1	-	4.04	9.9	53	3.02	10.8	64	2.90
5	15	52	2.03	11.8	53	2.50	5.0	53	2.08	12.4	42	1.72	14.5	47	1.77	3.8	37*	3.13	5.5	44	3.96	4.5*	-	4.06	5.5	55	3.80	6.9	52	2.92

Nerves conduction study for each patient.

Minor abnormalities were found but no sign of axonal neuropathy. Patient 3 probably have discreet signs of right carpal tunnel syndrome.

Amp (distal amplitude of action potential) in millivolts for motor nerves and microvolts for sensory nerves, NCV (nerve conduction velocity) in metres per second, LAT (distal latencies) in milliseconds. For motor nerves, NCV was measured at the forearm or at the leg.

*Abnormal value

Table 3. Individual patient areas compared to group control

Patient	Age (y)	Gender	mutation	SPRS	Duration of disease progression	Area at C2 level	Relative to control groupe(%)	Area at T5 level	Relative to control groupe(%)
1	46	F	c.1483C>T	0	6	77	93,71	37,2	84,90
2	49	M	c.1483C>T	14	35	79	96,15	39	89,01
3	16	M	c.1483C>T	16	11	64	77,89	31	70,75
4	33	F	c.1483C>T	21	28	68	82,76	40	91,29
5	54	M	c.1483C>T	16	48	67	81,54	31	70,75



Figure 6. Pes cavus (patient 3)

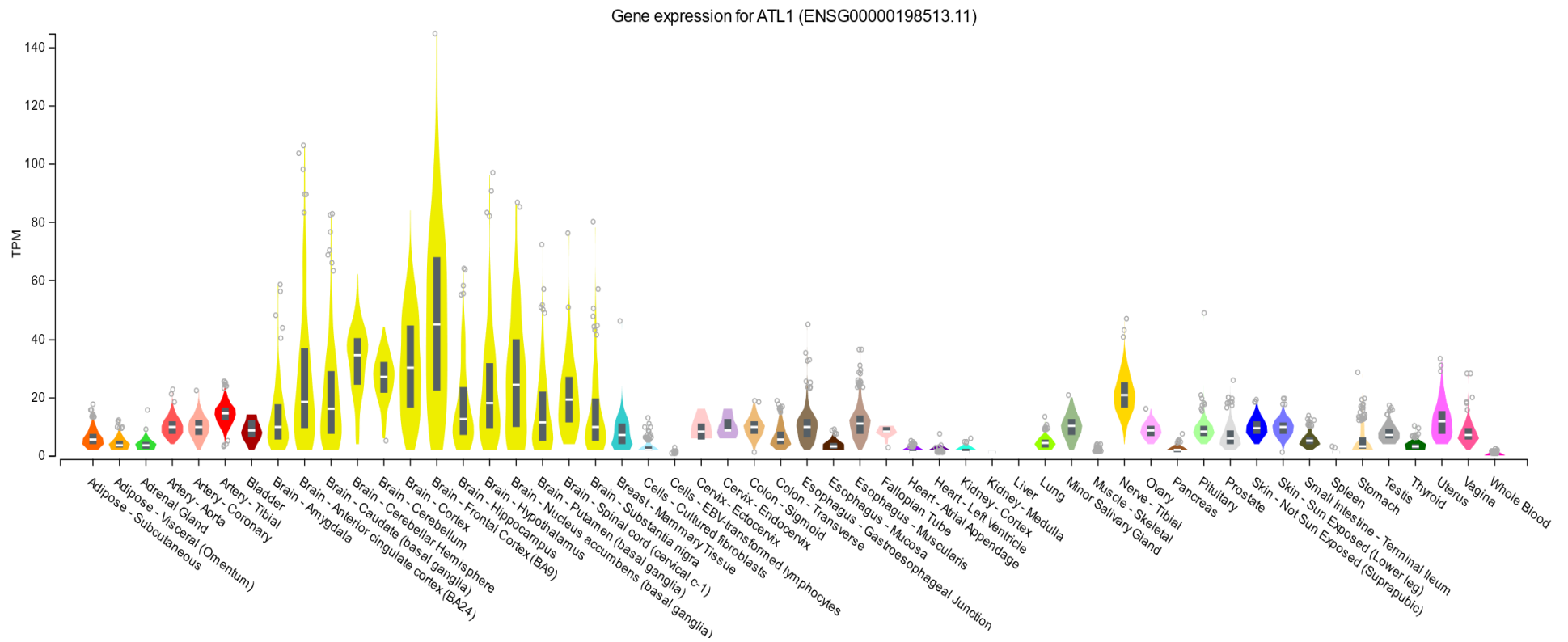


Figure 7. ATL1 Gene expression. Data obtained from the NIH Genotype-Tissue Expression (GTEx) project. Data Source: GTEx Analysis Release V8 (dbGaP Accession phs000424.v8.p2)

3. DISCUSSION

Nous voulions à travers cette étude rapporter le cas de ces deux familles particulières au sein de notre cohorte et en dresser le portrait le plus précis possible. Nous avons pu mettre en évidence des signes cliniques et paracliniques nouveaux chez ces patients. Du fait du faible effectif de notre étude et de l'hétérogénéité des phénotypes, les résultats sont difficilement extrapolables. La reproductibilité de certains patterns cliniques/paracliniques nouvellement décrits ici reste donc à prouver.

Nos données restent malgré tout intéressantes car elles montrent un phénotype de SPG3A plus étendu que la forme pure habituellement décrite. Cela suggère une axonopathie plus diffuse, qui n'intéresse pas uniquement le faisceau pyramidal, mais peut être également d'autres faisceaux connectant le cervelet à certaines zones corticales cérébrales (pré-frontales, pariétales postérieures, limbiques et temporales supérieures). Cette axonopathie semble également pouvoir toucher le système nerveux périphérique sur les grosses et petites fibres. Il serait cependant nécessaire de phénotyper plus de patients pour préciser ces atteintes.

Nous avons mis en évidence une expressivité et une pénétrance variable de la mutation. Cette pénétrance incomplète est d'autant plus surprenante que le variant étudié est décrit comme un des plus pathogènes dans *ATLI*⁴⁸ dans une étude récente in silico. Cette pénétrance incomplète ne serait-elle pas plutôt « pseudo-incomplète » ? En effet, notre patiente numéro 1 qui ne présente aucune anomalie à l'examen clinique en dehors de réflexes ostéotendineux un peu vifs aux membres inférieurs, a une TEP cérébrale 18-FDG pathologique et un sudoscan® pathologique. Peut-être est-elle simplement au début de l'évolution de sa maladie avec des signes cliniques encore frustrés. D'autres cas de pénétrance incomplète ont été rapportés dans la littérature mais ni le profil cognitif de ces individus, ni leur devenir jusqu'à un âge avancé n'étaient connus. Difficile donc de trancher entre une pénétrance incomplète ou une expressivité très variable avec des formes paucisymptomatiques possiblement cognitives ou avec une neuropathie.

Il nous paraît donc important de dépister d'éventuels troubles cognitifs chez ces patients ainsi que des signes cliniques de neuropathie en s'évertuant à rechercher des signes dysautonomiques, des douleurs neuropathiques des extrémités compatibles avec une atteinte des petites fibres.

L'hypothèse d'un phénotype étendu lié à *ATLI* a pu être confortée avec l'étude de la troisième famille de notre cohorte.

Il s'agit d'une famille Lorraine d'origine Turque avec de multiples liens de consanguinité, suivie dans le service de génétique clinique du CHU de Nancy. Trois cas de SPG3A y ont été diagnostiqués.

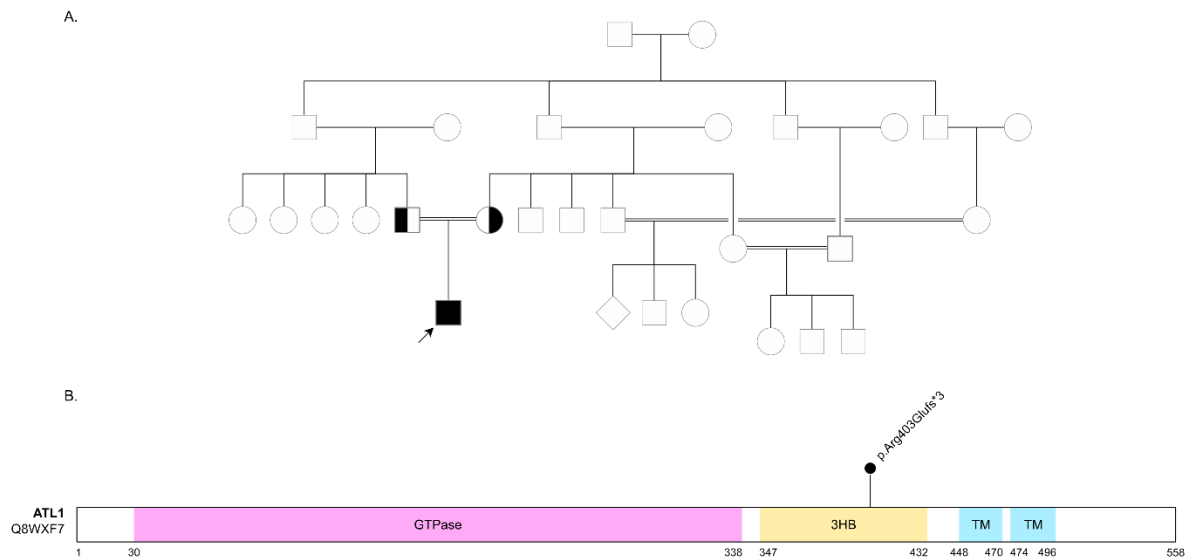


Figure 6. (A) Arbre généalogique de la famille avec le cas index homozygote pour la mutation c.1207del, montré par la flèche, et ses deux parents hétérozygotes pour la même mutation. (B) Schéma de la protéine Atlastin-1 où l'on retrouve l'anomalie protéique localisée dans le domaine triple hélice. Des variants pathogènes dans ce domaine ont déjà été rapportés dans des cases reports avec un phénotype néonatal sévère et complexe.

La mutation retrouvée chez cette famille est une délétion qui n'a jamais été rapportée dans la littérature. Elle entraîne un décalage du cadre de lecture et un codon stop prématuré entraînant l'absence probable de la protéine Atlastin-1. L'analyse de la ségrégation et un prélèvement effectué chez les parents a permis de confirmer que ces derniers étaient porteurs de la même mutation à l'état hétérozygote.

Les 2 parents sont asymptomatiques avec un SPRS à 0/52 suggérant la présence d'une protéine résiduelle fonctionnelle par le biais de l'allèle sauvage. L'enfant homozygote n'exprime donc probablement plus du tout la protéine Atlastin-1. Ces résultats génétiques sont corrélés à un phénotype bien plus sévère qui se caractérise, chez cet enfant âgé de 8 ans, par une déficience intellectuelle, un retard des acquisitions notamment du langage, une microcéphalie, une épilepsie et une paraplégie spastique sévère. Il n'a jamais acquis la marche. Son score SPRS réalisé en juin 2020 était de 39/52 soit le score le plus élevé chez nos patients SPG3A. Sur son IRM cérébrale réalisée en 2017 (figure 7) on retrouvait des signes d'hypomyélinisation avec des hypersignaux T2 de la substance blanche sans hypersignaux T1.

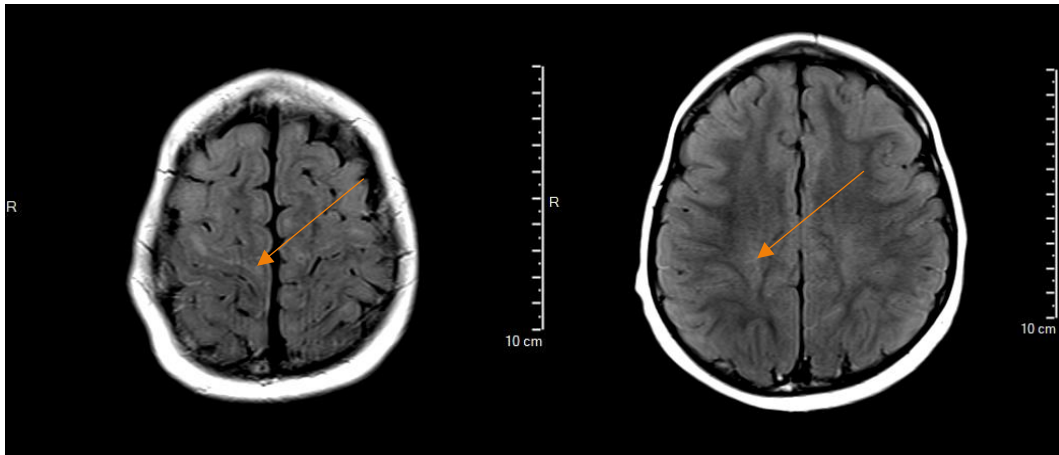


Figure 7. 2 coupes axiales d'IRM en séquence Flair retrouvant des hypersignaux de la substance blanche

C'est en découvrant ces signes d' hypomyélinisation chez ce patient homozygote que nous avons voulu rechercher s'il existait des discrètes anomalies de signal de la substance blanche dans notre groupe de patients hétérozygotes.

Le mode de transmission chez cette famille n'est pas non plus clairement élucidé. Il pourrait s'agir d'une forme autosomique dominante à pénétrance très variable, mais l'hypothèse la plus probable est celle d'une transmission autosomique récessive.

En effet, il ne semble pas y avoir d'autre membre atteint dans la famille malgré les multiples liens de consanguinité et il est peu probable que tous les autres membres de la famille n'aient aucun allèle muté. Une seule famille avec une transmission SPG3A autosomique récessive a déjà été décrite dans la littérature ⁴⁷. Mais nous savons que de nombreux gènes comme KIF1A, STUB1 peuvent également se transmettre à la fois sur le mode autosomique dominant et à la fois sur le mode autosomique récessif.

Malheureusement, en raison de la pandémie à SARS-CoV2, cette famille a interrompu son suivi médical pour le moment, et nous n'avons donc pas encore récupéré les données électrophysiologiques, d'imagerie et neuropsychologiques des parents afin de vérifier qu'ils n'aient pas d'atteintes liées à la mutation d' *ATL1*.

Afin de mieux comprendre cette pénétrance incomplète et cette expressivité très variable de la maladie, plusieurs pistes pourraient être explorées dans le futur.

La réalisation de génomes permettrait de rechercher des co-variants pathogènes qui codent pour des protéines en lien étroit avec l'atlastine (par exemple les réticulons). En effet il a été montré, dans des modèles animaux, que ces protéines avaient des fonctions redondantes. Une co-pathogénie avec *ATL1* pourrait donc potentialiser les anomalies du réticulum endoplasmique ^{21 49}. Des panels plus récents et plus étendus comme l'OMIMome permettent l'analyse de certains de ces gènes (*RTN2*).

De nombreux facteurs viennent modifier l'expression d'un gène et peuvent donc expliquer les variations phénotypiques intrafamiliales. La présence d'éléments cis régulateurs et trans

peuvent faire varier l'expression d'un gène. Les éléments cis régulateurs sont des séquences d'ADN dans le voisinage d'un gène (souvent en amont de la séquence d'initiation) capables de moduler son expression. Les facteurs trans sont des protéines qui vont venir se fixer sur les séquences cis pour contrôler de manière indirecte la transcription du gène.

L'analyse des modifications épigénétiques permettrait une meilleure compréhension des mécanismes responsables des différents symptômes en regardant dans chaque tissu l'expressivité du variant pathogène d'*ATLI*. La méthylation de l'ADN, la modification des histones, ou l'intervention de microARNs comme régulateurs post transcriptionnels sont des options à explorer.

Si malgré l'analyse du génome entier nous ne retrouvons pas de co-variants pathogènes ou alors uniquement des variants de signification indéterminée, nous pourrions analyser les transcriptomes de nos patients. Cette analyse des transcrits de l'ADN (ARNm, ARNr, ARNt, ARNnc) a déjà permis dans certaines études de mettre en évidence des déséquilibres alléliques, des épissages aberrants, ou de nouveaux variants notamment dans les introns. Dans l'étude de *Beryl B. Cummings et al.* la réalisation d'un transcriptome à partir de cellules de fibres musculaires striées a permis de trouver des variants pathogènes chez 35% des malades qui n'avaient pas eu de diagnostic après WES ou WGS⁵⁰. La principale problématique liée à cette technique et que le transcriptome est variable en fonction du type cellulaire et de l'état environnemental de la cellule. Dans les PSH, il paraît donc difficile de récupérer des neurones du SNC in vivo. Si nous nous basons sur l'expressivité d'*ATLI* dans les différents tissus humains sur GTE_x, (figure7 appendice), un transcriptome ne pourrait pas être réalisé sur un prélèvement sanguin. En revanche, il pourrait éventuellement être réalisé sur des fibres nerveuses périphériques car elles sont le site préférentiel d'expression d'*ATLI* en dehors du SNC, et elles correspondent à une atteinte clinique objectivée dans SPG3A.

L'utilisation du méthylome pourrait également être une piste de compréhension. Des modifications de la méthylation de l'ADN pourraient être impliquées dans le développement et le vieillissement cérébral. Des études du méthylome ont déjà été réalisées dans le cadre de maladies neurodégénératives⁵¹. Cette méthylation de l'ADN varie au cours de la vie et est directement en lien avec les facteurs environnementaux. Cependant son analyse reste complexe car il existe plusieurs formes différentes de méthylation et le méthylome varie beaucoup en fonction des cellules. De plus, il n'est pas clairement établi qu'une hyperméthylation conduit systématiquement à une restriction transcriptionnelle.

L'utilisation de nouveaux marqueurs en TEP scanner pourrait être un moyen non invasif d'analyser la quantité et la répartition des protéines impliquées dans la formation du RE.

Enfin, cet exemple montre l'importance et la difficulté du conseil génétique. Il devient difficile de prédire le handicap d'un patient en début de maladie. De plus, la pénétrance incomplète donne une place importante au dépistage familial systématique y compris chez les personnes asymptomatiques qui pourraient transmettre la mutation à leur descendance. Annoncer et faire comprendre à un patient qu'il a un variant pathogène dont l'expression et la pénétrance est variable représente un véritable challenge qui nécessite à la fois une expertise génétique et une expertise de l'annonce diagnostique.

4. BIBLIOGRAPHIE (INTRODUCTION ET DISCUSSION)

¹ O. Walusinski, « A Historical Approach to Hereditary Spastic Paraplegia », *Revue Neurologique*, 3 janvier 2020, <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2019.11.003>.

² Monique Jouet et al., « X-Linked Spastic Paraplegia (SPG1), MASA Syndrome and X-Linked Hydrocephalus Result from Mutations in the L1 Gene », *Nature Genetics* 7, n° 3 (juillet 1994): 1, <https://doi.org/10.1038/ng0794-402>.

³ D. Bonneau et al., « X Linked Spastic Paraplegia (SPG2): Clinical Heterogeneity at a Single Gene Locus. », *Journal of Medical Genetics* 30, n° 5 (1 mai 1993): 2, <https://doi.org/10.1136/jmg.30.5.381>.

⁴ Samuel Shribman et al., « Hereditary Spastic Paraplegia: From Diagnosis to Emerging Therapeutic Approaches », *The Lancet Neurology* 18, n° 12 (1 décembre 2019): 1136-46, [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(19\)30235-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(19)30235-2).

⁵ « Orphanet: PSH », consulté le 4 octobre 2020, [https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=655&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=685&Maladie\(s\)/groupes%20de%20maladies=PSH&title=PSH&search=Disease_Search_Simple](https://www.orpha.net/consor/cgi-bin/Disease_Search.php?lng=FR&data_id=655&Disease_Disease_Search_diseaseType=ORPHA&Disease_Disease_Search_diseaseGroup=685&Maladie(s)/groupes%20de%20maladies=PSH&title=PSH&search=Disease_Search_Simple).

⁶ Craig Blackstone, « Chapter 41 - Hereditary Spastic Paraplegia », in *Handbook of Clinical Neurology*, éd. par Daniel H. Geschwind, Henry L. Paulson, et Christine Klein, vol. 148, Neurogenetics, Part II (Elsevier, 2018), 633-52, <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-64076-5.00041-7>.

⁷ Nicole I. Wolf et al., « PLP1 Disorders », in *GeneReviews*[®], éd. par Margaret P. Adam et al. (Seattle (WA): University of Washington, Seattle, 1993), <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1182/>.

⁸ Ken Inoue, « PLP1-Related Inherited Dysmyelinating Disorders: Pelizaeus-Merzbacher Disease and Spastic Paraplegia Type 2 », *Neurogenetics* 6, n° 1 (1 février 2005): 1-16, <https://doi.org/10.1007/s10048-004-0207-y>.

⁹ Arito Yozu et al., « Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Types 4 and 5: Review and Proposal of a New Rehabilitation Method », *Neuroscience Research*, Body representation in the brain, 104 (1 mars 2016): 105-11, <https://doi.org/10.1016/j.neures.2015.10.011>.

¹⁰ Coreen Schwartzlow et Mohamed Kazamel, « Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathies: Adding More to the Classification », *Current Neurology and Neuroscience Reports* 19, n° 8 (20 juin 2019): 52, <https://doi.org/10.1007/s11910-019-0974-3>.

¹¹ Jean-Baptiste Rivière et al., « KIF1A, an Axonal Transporter of Synaptic Vesicles, Is Mutated in Hereditary Sensory and Autonomic Neuropathy Type 2 », *American Journal of Human Genetics* 89, n° 2 (12 août 2011): 219-30, <https://doi.org/10.1016/j.ajhg.2011.06.013>.

¹² « Targeted High-Throughput Sequencing Identifies Mutations in atlastin-1 as a Cause of Hereditary Sensory Neuropathy Type I », consulté le 29 février 2020, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3014370/>.

-
- ¹³ A. Bouhouche et al., « Mutation in the Epsilon Subunit of the Cytosolic Chaperonin-Containing t-Complex Peptide-1 (Cct5) Gene Causes Autosomal Recessive Mutilating Sensory Neuropathy with Spastic Paraplegia », *Journal of Medical Genetics* 43, n° 5 (mai 2006): 5, <https://doi.org/10.1136/jmg.2005.039230>.
- ¹⁴ John K. Fink, « Hereditary spastic paraplegia: clinico-pathologic features and emerging molecular mechanisms », *Acta neuropathologica* 126, n° 3 (septembre 2013): 307-28, <https://doi.org/10.1007/s00401-013-1115-8>.
- ¹⁵ S. Klebe, G. Stevanin, et C. Depienne, « Clinical and Genetic Heterogeneity in Hereditary Spastic Paraplegias: From SPG1 to SPG72 and Still Counting », *Revue Neurologique* 171, n° 6 (1 juin 2015): 505-30, <https://doi.org/10.1016/j.neurol.2015.02.017>.
- ¹⁶ Elsevier Masson, « Paraplégies spastiques héréditaires », EM-Consulte, consulté le 25 juillet 2020, <https://www.em-consulte.com/article/1017741/paraplegies-spastiques-hereditaires>.
- ¹⁷ Peng-Peng Zhu et al., « SPG3A Protein Atlastin-1 Is Enriched in Growth Cones and Promotes Axon Elongation during Neuronal Development », *Human Molecular Genetics* 15, n° 8 (15 avril 2006): 1343-53, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddl054>.
- ¹⁸ Belgin Yalçın et al., « Modeling of axonal endoplasmic reticulum network by spastic paraplegia proteins », éd. par Hugo J Bellen, *eLife* 6 (25 juillet 2017): e23882, <https://doi.org/10.7554/eLife.23882>.
- ¹⁹ Genny Orso et al., « Homotypic Fusion of ER Membranes Requires the Dynamin-like GTPase Atlastin », *Nature* 460, n° 7258 (août 2009): 978-83, <https://doi.org/10.1038/nature08280>.
- ²⁰ Xianzhuang Liu et al., « Atlastin-1 Regulates Morphology and Function of Endoplasmic Reticulum in Dendrites », *Nature Communications* 10, n° 1 (4 février 2019): 568, <https://doi.org/10.1038/s41467-019-08478-6>.
- ²¹ Christopher M. Sanderson et al., « Spastin and atlastin, two proteins mutated in autosomal dominant hereditary spastic paraplegia, are binding partners », *Human molecular genetics* 15, n° 2 (15 janvier 2006): 307-18, <https://doi.org/10.1093/hmg/ddi447>.
- ²² Seong H. Park et al., « Hereditary spastic paraplegia proteins REEP1, spastin, and atlastin-1 coordinate microtubule interactions with the tubular ER network », *The Journal of Clinical Investigation* 120, n° 4 (1 avril 2010): 1097-1110, <https://doi.org/10.1172/JCI40979>.
- ²³ M. Namekawa et al., « Mutations in the SPG3A Gene Encoding the GTPase Atlastin Interfere with Vesicle Trafficking in the ER/Golgi Interface and Golgi Morphogenesis », *Molecular and Cellular Neuroscience* 35, n° 1 (1 mai 2007): 1-13, <https://doi.org/10.1016/j.mcn.2007.01.012>.
- ²⁴ Idil Ulengin, John J. Park, et Tina H. Lee, « ER network formation and membrane fusion by atlastin1/SPG3A disease variants », *Molecular Biology of the Cell* 26, n° 9 (1 mai 2015): 1616-28, <https://doi.org/10.1091/mbc.E14-10-1447>.
- ²⁵ Anna Uhrová Mészárosóvá et al., « Disease-Causing Variants in the ATL1 Gene Are a Rare Cause of Hereditary Spastic Paraplegia among Czech Patients », *Annals of Human Genetics* 81, n° 6 (2017): 249-57, <https://doi.org/10.1111/ahg.12206>.

-
- ²⁶ Alexandra Dürr et al., « Atlantin1 Mutations Are Frequent in Young-Onset Autosomal Dominant Spastic Paraplegia », *Archives of Neurology* 61, n° 12 (décembre 2004): 1867-72, <https://doi.org/10.1001/archneur.61.12.1867>.
- ²⁷ Maryam Erfanian Omidvar et al., « Genotype-Phenotype Associations in Hereditary Spastic Paraplegia: A Systematic Review and Meta-Analysis on 13,570 Patients », *Journal of Neurology*, 19 novembre 2019, <https://doi.org/10.1007/s00415-019-09633-1>.
- ²⁸ Guo-hua Zhao et Xiao-min Liu, « Clinical features and genotype-phenotype correlation analysis in patients with ATL1 mutations: A literature reanalysis », *Translational Neurodegeneration* 6 (4 avril 2017), <https://doi.org/10.1186/s40035-017-0079-3>.
- ²⁹ Neviana Ivanova et al., « Hereditary Spastic Paraplegia 3A Associated with Axonal Neuropathy », *Archives of Neurology* 64, n° 5 (mai 2007): 706-13, <https://doi.org/10.1001/archneur.64.5.706>.
- ³⁰ Carlo Fusco et al., « Hereditary Spastic Paraplegia and Axonal Motor Neuropathy Caused by a Novel SPG3A de Novo Mutation », *Brain and Development* 32, n° 7 (1 août 2010): 592-94, <https://doi.org/10.1016/j.braindev.2009.08.003>.
- ³¹ Almundher Al-Maawali et al., « Hereditary Spastic Paraplegia Associated with Axonal Neuropathy: A Novel Mutation of SPG3A in a Large Family », *Journal of Clinical Neuromuscular Disease* 12, n° 3 (mars 2011): 143-46, <https://doi.org/10.1097/CND.0b013e318209efc6>.
- ³² Maria Fulvia de Leva et al., « Complex Phenotype in an Italian Family with a Novel Mutation in SPG3A », *Journal of Neurology* 257, n° 3 (mars 2010): 328-31, <https://doi.org/10.1007/s00415-009-5311-3>.
- ³³ Jung-Won Shin et al., « Novel Mutation in the ATL1 with Autosomal Dominant Hereditary Spastic Paraplegia Presented as Dysautonomia », *Autonomic Neuroscience* 185 (1 octobre 2014): 141-43, <https://doi.org/10.1016/j.autneu.2014.06.001>.
- ³⁴ Carlo Fusco et al., « Very Early Onset and Severe Complicated Phenotype Caused by a New Spastic Paraplegia 3A Gene Mutation », *Journal of Child Neurology* 27, n° 10 (octobre 2012): 1348-50, <https://doi.org/10.1177/0883073811435245>.
- ³⁵ J. Haberlová et al., « Extending the Clinical Spectrum of SPG3A Mutations to a Very Severe and Very Early Complicated Phenotype », *Journal of Neurology* 255, n° 6 (juin 2008): 927-28, <https://doi.org/10.1007/s00415-008-0598-z>.
- ³⁶ Takahiro Yonekawa et al., « Extremely Severe Complicated Spastic Paraplegia 3A With Neonatal Onset », *Pediatric Neurology* 51, n° 5 (1 novembre 2014): 726-29, <https://doi.org/10.1016/j.pediatrneurol.2014.07.027>.
- ³⁸ Fusco et al., « Very Early Onset and Severe Complicated Phenotype Caused by a New Spastic Paraplegia 3A Gene Mutation ».
- ³⁹ Laís Alves Jacinto-Scudeiro et al., « Are Cognitive Changes in Hereditary Spastic Paraplegias Restricted to Complicated Forms? », *Frontiers in Neurology* 10 (24 mai 2019), <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00508>.
- ⁴⁰ P. Hedera et al., « Spinal Cord Magnetic Resonance Imaging in Autosomal Dominant Hereditary Spastic Paraplegia », *Neuroradiology* 47, n° 10 (octobre 2005): 730-34, <https://doi.org/10.1007/s00234-005-1415-3>.

-
- ⁴¹ Antonio Orlacchio et al., « Late-Onset Hereditary Spastic Paraplegia with Thin Corpus Callosum Caused by a New SPG3A Mutation », *Journal of Neurology* 258, n° 7 (juillet 2011): 1361-63, <https://doi.org/10.1007/s00415-011-5934-z>.
- ⁴³ Tatsuhiro Terada et al., « SPG3A-Linked Hereditary Spastic Paraplegia Associated with Cerebral Glucose Hypometabolism », *Annals of Nuclear Medicine* 27, n° 3 (avril 2013): 303-8, <https://doi.org/10.1007/s12149-012-0673-5>.
- ⁴⁴ Xinping Zhao et al., « Mutations in a Newly Identified GTPase Gene Cause Autosomal Dominant Hereditary Spastic Paraplegia », *Nature Genetics* 29, n° 3 (novembre 2001): 326-31, <https://doi.org/10.1038/ng758>.
- ⁴⁵ « Do Not Trust the Pedigree: Reduced and Sex-Dependent Penetrance at a Novel Mutation Hotspot in ATL1 Blurs Autosomal Dominant Inheritance of Spastic Paraplegia - Varga - 2013 - Human Mutation - Wiley Online Library », consulté le 29 février 2020, <https://onlinelibrary-wiley-com.bases-doc.univ-lorraine.fr/doi/epdf/10.1002/humu.22309>.
- ⁴⁶ Tahir Naeem Khan et al., « Evidence for Autosomal Recessive Inheritance in SPG3A Caused by Homozygosity for a Novel ATL1 Missense Mutation », *European Journal of Human Genetics: EJHG* 22, n° 10 (octobre 2014): 1180-84, <https://doi.org/10.1038/ejhg.2014.5>.
- ⁴⁷ Lei Ming, « [SPG3A-hereditary spastin paraplegia with genetic anticipation and incomplete penetrance] », *Zhonghua Yi Xue Yi Chuan Xue Za Zhi = Zhonghua Yixue Yichuanxue Zazhi = Chinese Journal of Medical Genetics* 24, n° 1 (février 2007): 15-18.
- ⁴⁸ Mujahed I. Mustafa et al., « Extensive In Silico Analysis of ATL1 Gene : Discovered Five Mutations That May Cause Hereditary Spastic Paraplegia Type 3A », *Scientifica* 2020 (2020): 8329286, <https://doi.org/10.1155/2020/8329286>.
- ⁴⁹ Yvonne S Yang et Stephen M Strittmatter, « The reticulons: a family of proteins with diverse functions », *Genome Biology* 8, n° 12 (2007): 234, <https://doi.org/10.1186/gb-2007-8-12-234>.
- ⁵⁰ Beryl B. Cummings et al., « Improving genetic diagnosis in Mendelian disease with transcriptome sequencing », *Science translational medicine* 9, n° 386 (19 avril 2017), <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aal5209>.
- ⁵¹ Hans-Ulrich Klein et Philip L. De Jager, « Uncovering the Role of the Methylome in Dementia and Neurodegeneration », *Trends in Molecular Medicine* 22, n° 8 (2016): 687-700, <https://doi.org/10.1016/j.molmed.2016.06.008>.

RESUME DE LA THESE

La paraplégie spastique SPG3A liée à *ATLI*, fait partie du groupe très hétérogène des paraplégies spastiques héréditaires. Il s'agit de la deuxième PSH autosomique dominante la plus fréquente. La clinique correspond à une atteinte spastique progressive des membres inférieurs. La pénétrance de la maladie est incomplète et il existe une sévérité clinique variable qui semble indépendante du génotype. De rares phénotypes complexes avec neuropathies ont été décrits, mais peu de données concernant l'imagerie fonctionnelle ou l'évaluation cognitive de ces patients sont disponibles.

L'objectif de notre étude était de rapporter les données de suivi cliniques/paracliniques standardisées dans 2 familles lorraines porteuses de la même mutation faux sens c.1483C>T dans *ATLI*, et de mettre en évidence des différences phénotypiques nouvelles ou peu décrites notamment grâce à l'utilisation du TEP-18FDG.

Nous avons réalisé un suivi clinique et paraclinique comportant un TEP-18FDG, une IRM cérébrale et médullaire, un ENMG, un sudoscan® et un bilan neuropsychologique complet pour chaque patient. Des mesures de surfaces médullaires, cervicales et thoraciques ont été réalisées et comparées à des IRM médullaires de sujet contrôles d'âge similaire. Les PET TDM ont été analysés visuellement puis en semi-quantitatif via une cartographie statistique paramétrique qui se basait sur des sujets sains appareillés sur l'âge.

5 patients issus des 2 familles ont réalisé l'ensemble de ces examens. L'expressivité de leur maladie était extrêmement hétérogène (SPRS 0-21). On retrouvait un hypométabolisme cérébelleux et temporal supérieur ou moyen en analyse semi quantitative chez tous les patients adultes et au niveau du cortex pré frontal chez 2 patients. Les BNP mettaient en évidence chez certains patients un syndrome dysexécutif. Leurs moelles étaient significativement plus fines en cervical et thoracique que celles du groupe contrôle. Les sudoscan® montraient des signes de neuropathie des petites fibres chez 3 patients.

Ces résultats montrent une atteinte plus complexe du phénotype lié à *ATLI* avec une expressivité très variable de la maladie. Il semble important d'effectuer une évaluation neuropsychologique, et de dépister des signes de neuropathie des grosses ou petites fibres chez ces patients. Ils suggèrent l'implication de boucles cortico-cérébelleuses dans la pathogénèse liée à *ATLI*. La recherche de mutations ou de phénomènes épigénétiques pour expliquer cette hétérogénéité phénotypique, par la réalisation de génomes et de transcriptomes, serait une approche pour répondre à ces questions.

TITRE EN ANGLAIS : Reduced penetrance of an eastern French mutation in *ATLI* autosomal dominant inheritance (SPG3A): extend phenotypic spectrum coupled with brain ¹⁸F-FDG PET.

THESE : Neurologie, année 2020

MOTS CLES : SPG3A, *ATLI*, pénétrance incomplète, hypométabolisme cérébelleux, phénotype étendu

INTITULE ET ADRESSE :

Université de Lorraine
Faculté de Médecine de Nancy
9 Avenue de la Forêt de Haye
54505 Vandœuvre-lès-Nancy Cedex
