

FILSLAN

Filière de Santé Maladies Rares
Sclérose Latérale Amyotrophique
et Maladies du Neurone Moteur

filière de santé



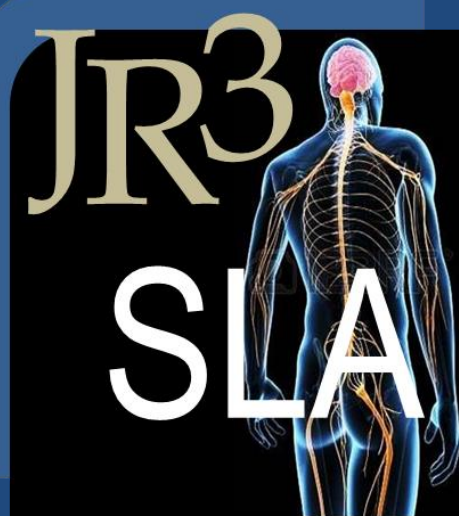
maladies rares

ARSLA

Association pour la Recherche sur
la Sclérose Latérale Amyotrophique
et autres Maladies du Motoneurone



3^{ème} Journées de la Recherche sur la SLA et les maladies du neurone moteur



PROGRAMME



PARIS, 16 et 17 Octobre 2017

Auditorium Le Monde

80, Bd Auguste Blanqui. Paris XIII

COMITE SCIENTIFIQUE et d'ORGANISATION

C. Desnuelle (FILSLAN), C. Tabuenca (ARSLA)

S. Boillée (Paris), P. Corcia (Tours), P. Couratier (Limoges), L. Dupuis (Strasbourg), P.F. Pradat (Paris)

Avec le soutien financier de

Avec le soutien institutionnel



**DIRECTION
GÉNÉRALE
DE L'OFFRE
DE SOINS**



ARSLA

Association pour la Recherche sur
la Sclérose Latérale Amyotrophique
et autres Maladies du Motoneurone



SANOFI GENZYME



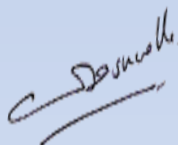
La Filière Nationale de Santé Maladies Rares FILSLAN et l'Association ARSLA organisent leurs 3^{èmes} Journées de la Recherche. Leur vocation est de promouvoir une recherche transversale dans le champ des maladies du neurone moteur entre les acteurs institutionnels et les cliniciens, de mettre en valeur l'implication nationale vers le développement de thérapies innovantes pour les personnes atteintes de cet ensemble de maladies rares dévastatrices. D'énormes avancées ont été réalisées ces dernières années amenant à considérer le rôle de l'accumulation de protéines mal conformées comme SOD1 ou TDP43 formant un germe vraisemblablement initiateur. Mais quels sont les caractères moléculaires qui permettraient de démembrer cet ensemble ? Comment ce processus diffuse-t-il tout au long du système nerveux ? Comment individualiser des biomarqueurs pour les différencier en pratiques et mieux cibler les thérapies pour chaque entité qui constitue ce groupe ? Autant de questions auxquelles il faut maintenant répondre. Les Journées précédentes ont permis de regrouper une audience d'acteurs experts, cette année, le nombre et la qualité croissants des contributions qui ont été soumises à l'appel à communication prouvent l'intérêt de notre communauté et donnent une vision optimiste pour avoir des réponses significatives dans un proche avenir.

Nous remercions les contributeurs qui ont accepté de coopérer au succès de ces Journées. Nous remercions les modérateurs et tous les participants dont nous attendons qu'ils contribuent largement par des discussions dynamiques et interactives à faire émerger de nouvelles pistes de travail avec pour but de soulager les malades.

Nous vous souhaitons d'excellentes JR3SLA à tous.

Pr. Claude Desnuelle

Animateur de la filière FILSLAN



Marie Léon

Présidente de l'ARSLA



Organisation



FILSLAN
Filière de Santé Maladies Rares
Sclérose Latérale Amyotrophique
et Maladies du Neurone Moteur

*Filière Nationale de Santé SLA
et Maladies du Neurone Moteur*

Animateur national de la Filière: C Desnuelle (Nice)

Chef de Projet FILSLAN : A. Chavasse (Nice)

Bureau FILSLAN : JP Camdessanché (Saint Etienne), W Camu (Montpellier), P Cintas (Toulouse), P Corcia (Tours), P Couratier (Limoges), L Dupuis (Strasbourg), J Pouget (Marseille), F Salachas (Paris), C Tabuenca (Paris), C Vial (Lyon).

COMITE SCIENTIFIQUE D'ORGANISATION : S Boillée (Paris), P Corcia (Tours), P Couratier (Limoges), C Desnuelle (Nice), L Dupuis (Strasbourg), PF Pradat (Paris).

ARSLA

Association pour la Recherche sur
la Sclérose Latérale Amyotrophique
et autres Maladies du Motoneurone



*Association pour la Recherche sur la SLA et autres
maladies du motoneurone*

Présidente: M Léon

Directrice générale : C Tabuenca

Membres du CA impliqués dans l'organisation:

MF Cazalière Fouquin

Informations pratiques :

Réservation sur : www.airfranceklm-globalmeetings.com

Code identifiant : **28762AF**



Contact Organisation :

Stéphane JACQUET

Tél : 09 81 39 08 15

Mobile : 06 50 46 46 53

Site Internet Inscription: <http://portail-sla.fr/>



TABLE DES MATIERES

Programme	5
Résumés des présentations invitées.....	14
Session 1 : Génétique et mécanismes moléculaires des maladies du neurone moteur	14
Conférencier invité : Vers la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la SLA.....	14
1.1. Cytoplasmic accumulation of truncated fus precipitates ftld-like phenotype in a new als-fus mouse model.....	14
1.2. Role of fus in post synaptic neuromuscular junction differentiation.....	15
1.3. Deciphering the function and mechanisms of c9orf72 in als.....	15
1.4. Mechanisms of translation and synergic toxicity of c9orf72 g4c2 repeats.....	16
1.5. TDP-43 régule l'expression et l'activité de l'ACHE : implications possibles dans la SLA.....	16
1.6. Identification de nouveaux modulateurs de la production de TDP-43 production en utilisant la drosophile comme animal modèle.....	17
Session 2 : Physiopathologie des maladies du neurone moteur	18
Conférencier invité : Neuropathologie de la SLA, maladie neurodégénérative et protéinopathie.....	18
2.1. Effet neuroprotecteur de la protéine X du Bornavirus dans un modèle murin de Sclérose Latérale Amyotrophique.....	18
2.2. Sécrétion de vésicules musculaires toxiques: rôle dans la pathogénèse de la SLA.....	19
2.3. Etude de la controverse de l'infiltration des monocytes/macrophages périphériques dans la Sclérose Latérale Amyotrophique.....	20
2.4. Défauts intrinsèques des motoneurones dérivés de cellules souches pluripotentes induites de patients SLA.....	20
2.5. L'analyse des mécanismes moléculaires qui sous-tendent la dégénérescence des neurones moteurs cortico-spinaux révèle de nouveaux acteurs de la SLA.....	21
2.6. Transcriptomic and lipidomic analysis identifies deregulation of sphingolipid metabolism in the spinal cord in an animal model of amyotrophic lateral sclerosis.....	21
Session ARSLA:	22
ARSLA 1. Modeling odeling and gene therapy strategies for als using recombinant aav vectors	22
ARSLA 2. Mécanismes hypothalamiques provoquant la perte de poids et l'hypermétabolisme dans la sclérose latérale amyotrophique.....	23
ARSLA 3. Contrecarrer les défauts mitochondriaux dans les protéinopathies TDP-43 : analyse génétique chez la drosophile.....	23
ARSLA 4. A new cis-acting motif is required for the axonal SMN-dependent ANXA2 MRNA localization	24
ARSLA 5. Neonatal perturbations in the spinal motor networks of the SOD1 ALS mouse model.....	24
ARSLA 6. Determining the role of TBK1 in motor neuron and microglial functions and how TBK1 mutations lead to ALS.....	25
Session 3 : Biomarqueurs et thérapies dans les maladies du neurone moteur	26
Conférencier invité : Amyotrophie spinale proximale : Nouveaux traitements d'aujourd'hui, nouveaux traitements de demain.....	26
3.1. Kynurenine pathway metabolites as progression markers for MND.....	27
3.2. Spinal cord MRI: is it an effective classification tool for the diagnosis of motor neuron disease conditions?.....	27
3.3. L'hypermétabolisme est un facteur pronostique délétère chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique	28
3.4. Dry mass slope is a predictive factor in amyotrophic lateral sclerosis	28
3.5 Conservative iron chelation as a neuroprotective strategy in amyotrophic lateral sclerosis	29
3.6. A Pharmacometabolomics approach in ALS: proof of concept in a clinical trial of olesoxime.....	30

Résumés sessions Posters.....	31
Poster N°1: Détermination du rôle des neurones moteurs corticospinaux dans le déclenchement et la progression de la SLA.....	31
Poster N°2: Crym-CreERT2 mice : a new tool to study the role of corticospinal motor neurons in als	31
Poster N°3: L'analyse de la dynamique spatiotemporelle de la perte des Neurones Moteurs Cortico-spinaux chez les souris Sod1 ^{G85R} indique une progression descendante de la neurodégénérescence, et une relation somatotopique entre les atteintes corticales et spinales	32
Poster N°4: Live imaging of ma dynamics for genetic forms of amyotrophic lateral sclerosis (als) in zebrafish	32
Poster N°5: developing vertebrate models to highlight the functional relevance of nefl and micro-mas in als pathogenesis.....	33
Poster N°6: L'inhibition de la SUMOylation réduit la formation d'agrégats tdp43 positifs dans des modèles in vitro de la SLA	33
Poster N°7: Les répétitions intermédiaires GGGGCC du gène C9ORF72 ne sont pas un facteur de risque de La SLA.	34
Poster N°8: Implications des récepteurs P2X4 de l'atp dans la pathogénèse de la SLA	34
Poster N°9: Inhibition of β -glucocerebrosidase activity preserves motor unit integrity in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis.	35
Poster N°10: Interactions between TAU, FUS and TDP-43 in neurodegenerative diseases.....	35
Poster N°11: Exogenous FUS fibrils are able to accumulate in cortical neurons in mouse brain.....	36
Poster N°12: Altérations Pathologiques de l'Appareil de Golgi dans les Maladies des Motoneurones.	37
Poster N°13: Exosomes musculaires : rôle dans la physiopathologie des motoneurones et de la jonction neuromusculaire dans la SLA.	37
Poster N°14: Etude des caractéristiques des macrophages dans les formes familiales et sporadiques de sclérose latérale amyotrophique...38	
Poster N°15: ANNULÉ	38
Poster N°16: Testing for synergy between loss and gain of fus function in causing motor neuron degeneration.	38
Poster N°17: Etude différentielle du transcriptome musculaire chez des patients souffrant de maladies neuromusculaires et des sujets contrôles.....	39
Poster N°18: Lipidomics reveals cerebrospinal-fluid signatures of als.	39
Poster N°19: Modéliser pour comprendre la neuroinflammation dans la SLA avec les cellules souches pluripotentes induites.	40
Poster N°20: Evaluation de la validité d'équations de dépense énergétique de repos dans la sclérose latérale amyotrophique, création d'une nouvelle équation.	41
Poster N°21: Etude de la dépense énergétique de repos de patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA) versus une population témoin.....	41
Poster N°22: Hypermétabolisme chez les patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique : confirmation par une étude versus contrôle et en utilisant différentes formules théoriques.	42
Poster N°23: Sclérose latérale amyotrophique en Afrique : étude multicentrique de cohorte hospitalière. collaboration sur la sla sous les tropiques (tropals).....	42
Poster N°24: L'alexithymie dans la sclérose latérale amyotrophique : comment les patients expérimentent-ils leurs propres émotions ? Mesure du niveau d'alexithymie et de ses corrélats neuro-anatomiques.....	43
Poster N°25: Impact of postural instability on gait initiation in ALS patients	44
Poster N° 26: Equilibre et toucher léger mobile chez des patients atteints de sla.....	45
Poster N°27: Etude exploratoire pour l'évaluation du handicap des patients atteints de sclérose latérale amyotrophique.	45

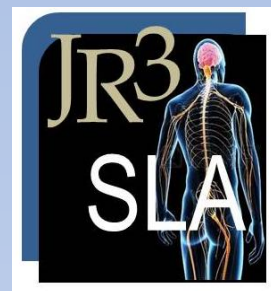
PROGRAMME

LUNDI 16 OCTOBRE 2017

9h00 Accueil des participants/Affichage des posters pour les deux jours

9h30 Introduction :

Claude Desnuelle (Animateur FILSLAN), Marie Léon (Présidente ARSLA),
Anne Paoletti (Directrice Scientifique du Secteur Biologie Santé, DGRI),
Anne Chevrier (Cheffe de Projet Maladies Rares, DGOS)



10h00 SESSION 1 : GENETIQUE ET MECANISMES MOLECULAIRES DES MALADIES DU NEURONE MOTEUR

Modérateurs : Maria Grazia Biferi (Paris), Philippe Corcia (Tours)

Conférence :

Vers la compréhension des mécanismes physiopathologiques de la SLA, Luc Dupuis (Inserm, UMR-S1118, Strasbourg et Faculté de Médecine, UMR-S1118, Université de Strasbourg, Strasbourg)

Présentations sélectionnées : 10 minutes + 5 minutes de discussion en français

1/ Cytoplasmic accumulation of truncated fus precipitates ftd-like phenotype in a new ALS-FUS mouse model.

Scekic-Zahirovic J (1), Sanjuan-Ruiz I (1), Cassel R (2), El Oussini H (1), Perez M (1), Dieterlé D (1), Boutillier AL (2), Cassel JC (2), Rouaux C (1) Storkebaum E (3), Lagier-Tourenne C (4) & Dupuis L (1).

(1) INSERM U1118, Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, Strasbourg, France (2) LNCA, UMR7364 CNRS Université de Strasbourg, Strasbourg, France (3) Molecular Neurogenetics Laboratory, Max Planck Institute, Muenster, Germany (4) Department of Neurosciences, Ludwig Institute for Cancer Research, University of California, San Diego, USA.

2/ Role of FUS in post synaptic neuromuscular junction differentiation.

Picchiarelli G (1), Mersmann S (2), Scekic-Zahirovic J (1), Dieterlé S (1), Lagier-Tourenne C (3), Demestre M (4) Storkebaum E (2), Dupuis L (1).

(1) INSERM U118 : Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, Faculté de médecine, Strasbourg, France (2) Molecular Neurogenetics Laboratory, Max-Planck Institute, Muenster, Germany (3) Massachusetts General Hospital, Boston, USA.

3/ Deciphering the function and mechanisms of c9orf72 in ALS.

De Calbiac H (1), Ciura S (1), Campanari ML (1), Demy DL (1), Sellier C (2), Charlet-Bergerand N (2), Kabashi E (1).

(1) UMR CNRS 1127 UPMC, INSERM U 1127, Sorbonne Universités Paris VI, ICM, Paris, France (2) IGBMC, INSERM U964, CNRS UMR7104, Université de Strasbourg, Illkirch, France.

4/ Mechanisms of translation and synergic toxicity of c9orf72 g4c2 repeats.

Sellier C (1), Campanari ML (2), Ciura S (2), Kabashi E (2), Charlet-Bergerand N (1).

(1) IGBMC, Strasbourg, France (2) ICM, Hôpital Salpêtrière, Paris, France.

5/ TDP-43 régule l'expression et l'activité de l'ACHE: implications possibles dans la SLA.

Campanari ML (1), Legay C (2), Kabashi E (3).

(1) ICM, Hôpital Salpêtrière, Paris, France (2) Centre de Neurophysique, Physiologie et Pathologie, CNRS UMR 8119, Université Paris Descartes Sorbonne, Paris, France (3) Sorbonne Université, UPMC, Paris 6, UMR CNRS 75 INSERM U1127, Paris, France.

6/ Identification de nouveaux modulateurs de la production de TDP-43 en utilisant la drosophile comme modèle animal.

Pons C (1), Miguel L (1), Miel C (1), Avequin T (1), Juge F (2), Frebourg T (1, 3), Campion C (1, 4), Lecourtois M (1).

(1) Normandie Univ, UNIROUEN, INSERM, U1245, IRIB, Rouen, France (2) IGMM, CNRS, Univ. Montpellier, France (3) Département de Génétique, CHU de Rouen, France (4) Centre Hospitalier du Rouvray, Sotteville-Lès-Rouen, France.

12h00 BUFFET

12h30 SESSION POSTERS

Les présentateurs sont tenus d'être présents à l'emplacement du poster

Modérateurs : *Severine Boillée (Paris), Claude Desnuelle (Nice)*

Conférence :

Neuropathologie de la SLA, maladie neurodégénérative et protéinopathie. *Danielle Seilhean (AP-HP, UPMC - Sorbonne Universités, GHU Pitié-Salpêtrière, Paris)*

Présentations sélectionnées : 10 minutes + 5 minutes de discussion en français

1/Effet neuroprotecteur de la protéine X du Bornavirus dans un modèle murin de Sclérose Latérale Amyotrophique.

Chevallier S (1), Irubetagoyena P (1), Faraldi M (1), Delavignat-Lavaud B (1), Cabelguen JM (1), Léger C (1), Klonjowski B (2), Gonzalez-Dunia D (3), Szelechowski M (1), Le Masson G (1).

(1) Neurocentre Magendie INSERM U1215, Université de Bordeaux, France (2) UMR 1161 Virologie, INRA, ANSES, Ecole Nationale Vétérinaire, Maisons-Alfort, France (3) Centre de Physiopathologie, INSERM U1043, CNRS UMR 5282, Université Paul Sabatier Toulouse 3, France.

2/ Sécrétion de vésicules musculaires toxiques : rôle dans la pathogénèse de la SLA.

Le Gall L (1,2), Roquevière S (3), Duddy WJ (1), Mariot V (4), Henriques A (3), Madji Hounoum B (5), Lainé J (2), Joubert R (6), Leblanc P (7), Ouandaogo G (2), Robelin L (8), Ratti F (7), Mejat A (7), Butler Browne G (2), Loeffler JP (8), Durieux AC (9), Blasco H (5), Dumonceaux J (4), Martinat C (3), Gonzalez De Aguilar JL (8), Duguez S (1), Pradat PF (10).

(1) Northern Ireland Center for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute, Londonderry, UK (2) Myologie Centre de Recherche, Université Sorbonne, UMRS 974 UPMC, INSERM, FRE 3617 CNRS, AIM, Paris, France (3) INSERM/UEVE UMR 861, I-STEM, AFM, Evry, France (4) NIHR Biomedical Research Centre, University College, London, UK (5) Université François-Rabelais, INSERM U930, CHRU de Tours, France (6) Unité Physiologie et Pathologie Moléculaires des Rétrovirus Endogènes et Infectieux, CNRS UMR 9196, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France (7) Laboratoire de Biologie Moléculaire de la cellule, ENS, Lyon, France (8) Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, INSERM U1118, Université de Strasbourg, France (9) LPE, Université Jean Monnet, Faculté de Médecine Jacques Lisfranc, Saint Etienne, France (10) Département des Maladies du Système Nerveux, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

3/ Etude de la controverse de l'infiltration des monocytes/macrophages périphériques dans la Sclérose Latérale Amyotrophique.

Chiot A (1), Zaïdi S (1), Iltis C (1), Calippe B (1), Bernard L (1), Schiaffino L (1,2), Bohl D (1), Millecamps S (1), Lobsiger CL (1), Boillée S (1).

(1) Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06 UMR S 1127, ICM, Paris, France (2) Dept. of Neurological, Biomedical and Movement Science; University of Verona, Italia.

4/ Défauts intrinsèques des motoneurones dérivés de cellules souches pluripotentes induites de patients SLA.

Lefebvre C (1), Dalle C (1), Lamotte d'Incamps B (2), Blanchard S (3), Tournaire G (3), Toli D (3), Nicaise C (4), Salachas F (1,5), Lacomblez L (5), Lobsiger C (1), Millecamps S (1), Boillée S (1), Bohl D (1).

(1) ICM- INSERM U 1127 - CNRS UMR-7225 - UPMC, Paris, France (2) Univ. Paris Descartes, Paris, France (3) INSERM U1117 - Institut Pasteur, Paris, France (4) URPhyMNARILIS, Univ. of Namur, Belgium (5) Centre SLA Ile de France, Hôpital Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France.

5/ L'analyse des mécanismes moléculaires qui sous-tendent la dégénérescence des neurones moteurs cortico-spinaux révèle de nouveaux acteurs de la SLA.

Marques C (1), Fischer M (1), Streit A (1), Keime C (2), Mendoza M. A. (2), Rouaux C (1).

(1) INSERM U1118, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France (2) INSERM U964, CNRS UMR7104, IGBMC, Université de Strasbourg, France.

6/ Transcriptomic and lipidomic analysis identifies deregulation of sphingolipid metabolism in the spinal cord in an animal model of amyotrophic lateral sclerosis.

Bouscary A (1) (2), Croixmarie V (3), Moshbach A (1) (2), Keime C (4), Walter B (3), Spedding M (5), Loeffler JP (1) (2), Henriques A (1) (2) (5).

(1) Fédération de Médecine Translationnelle, UMR_S 1118, Université de Strasbourg, France (2) INSERM U1118, Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, Strasbourg ; France (3) Technologie Servier, Orléans, France (4) IGBMC, INSERM, U964, CNRS, UMR7104, Université de Strasbourg, Illkirch, France (5) Spedding Research Solutions SAS, Le Vésinet, France.

Sélection de projets de recherche financés par l'ARSLA : 10 min de présentation sans discussion

Organisateur/modérateur : *William Camu (Montpellier – Président du CS ARSLA)*

1/ Modeling and gene therapy strategies for ALS using recombinant AAV vectors.

Biferi MG (1), Barkats M (1).

(1) UPMC, INSERM UMR S974 Sorbonne Université Paris 06, Centre de Recherche en Myologie, Institut de Myologie, GH Pitié Salpêtrière, Paris, France.

2/ Mécanismes hypothalamiques provoquant la perte de poids et l'hypermétabolisme dans la sclérose latérale amyotrophique.

Dupuis L (1).

(1) INSERM UMR-S1118, Faculté de Médecine de Strasbourg, France

3/ Contrecarrer les défauts mitochondriaux dans les protéinopathies TDP-43 : Analyse génétique chez la drosophile.

Khalil B (2), Cabirol-Pol M-J (2), Miguel L (3), Whitworth AJ (4), Lecourtois M (3) et Liévens J-C (1 et 2).

(1) MMDN INSERM U1198, Université de Montpellier, France (2) CNRS UMR 7286 Aix-Marseille Université, Centre de Recherche en Neurobiologie et Neurophysiologie, Marseille, France (3) RIB Institute for Research and Innovation in Biomedicine, INSERM U1079, Université de Rouen, France (4) MRC Mitochondrial Biology Unit, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, United Kingdom.

4/ A new cis-acting motif is required for the axonal SMN-dependent Anxa2 mRNA localization.

Rihan K (1), Antoine E (1), Maurin T (2), Bardoni B (2), Bordonné R (1), Soret J (1), Rage F (1).

(1) Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, UMR5535-CNRS, 1919 route de Mende 34000 Montpellier, France (2) Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Physiopathologie du Retard Mental, 660 Route des Lucioles, Sophia Antipolis 06560 Valbonne, France

5/ Neonatal perturbations in the spinal motor networks of the SOD1 ALS mouse model.

Supiot L, Martin E, Hodeib F, Laupénie A, Cazenave W, Cattaert D (1) and Branchereau P (2).

(1) Université de Bordeaux, CNRS UMR 5287, INCIA, Bordeaux, France (2) University of Bordeaux, CNRS UMR 5287, INCIA, Pessac, France.

6/ Determining the Role of TBK1 in Motor neuron and Microglial functions and how TBK1 Mutations lead to ALS.

Philibert C, Haddad AT, Keeley JJ, Schiaffino L, Millecamps S, Boillée S and Lobsiger CS.

ICM - Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, INSERM U1127, CNRS UMR-7225, UPMC, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

Modérateurs : *Philippe Couratier (Limoges), Luc Dupuis (Strasbourg)*

Conférence :

Amyotrophie spinale proximale : Nouveaux traitements d'aujourd'hui, nouveaux traitements de demain...

Laurent Servais (Pediatric Clinical Trials Department, I-Motion, Paris)

Présentations sélectionnées : 10 minutes + 5 minutes de discussion en français

1/ Kynurenine pathway metabolites as progression markers for MND.

Tan VX (1), Duhamel A (2), Li CK (1), Bourbon L (1), Meninger V (3), Lacomblez L (3), Kyheng M (2), Devos D (4), Lenglet T (3), Pradat PF (3), Guillemin GJ (1).

(1) Department of Biological Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Macquarie University, New South Wales, Australia (2) Santé Publique : Épidémiologie et Qualité des Soins EA 2694 Université Lille, CHU Lille, France (3) Département of Neurology, Reference Center for SLA, INSERM U1171, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, France (4) Pharmacologie Médicale & Neurologie, Université, Faculté de Médecine, CHU de Lille, France.

2/ Is spinal cord MRI an effective classification tool for the diagnosis of motor neuron disease conditions?

Querin G (1), El Mendili Mounir M (1,2), Delphine S (1,3), Lenglet T (4), Marchand-Pauvert V (1), Pradat PF (1,5).

(1) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, CNRS, INSERM, Sorbonne Universités Paris 06, UPMC, Paris, France (2) Department of Neurology, Icahn School of Medicine, Mount Sinai, NY, USA (3) Institut des Neurosciences Translationnelles, IHU-A-ICM, Paris, France (4) Département de Neurophysiologie, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France (5) Département des Maladies du Système Nerveux, Centre référent SLA, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière Paris, France.

3/ L'hypermétabolisme est un facteur pronostique délétère chez les patients atteints de sclérose latérale amyotrophique.

Jésus P (1,2,3), Fayemendy P (1,2,3), Nicol M (2,3,4), Lautrette G (4), Sourisseau H (1), Preux PM (2,3,5), Desport JC (1,2,3), Marin B (2,3,5), Couratier P (2,3,4).

(1) Unité de Nutrition, CHU de Limoges, France (2) INSERM UMR 1094, Neuroépidémiologie Tropicale, Faculté de Médecine de Limoges, France (3) Institut de Neuroépidémiologie et Neurologie Tropicale, CNRS FR 3503 GEIST, Université de Limoges, France (4) Service de Neurologie, CHU de Limoges, France (5) Centre d'Epidémiologie, de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche, CHU de Limoges, France.

4/ Dry mass slope is a predictive factor in amyotrophic lateral sclerosis.

Patin F (1,2), Alrabiah A (3), Bakkouche SE (3), Bletran S (2,3), Andrès CR (1,2), Vourc'h P (1,2), Blasco H (1,2), Corcia P (2,3).

(1) Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, CHU Tours, France (2) UMR INSERM, Université François-Rabelais, Equipe Neurogénétique et Neurométabolomique, Tours, France (3) Centre SLA, Service de Neurologie, CHU Tours, France.

5/ Conservative iron chelation as a neuroprotective strategy in amyotrophic lateral sclerosis.

Danel V (1), Moreau C (1), Devedjian JC (2), Grolez G (2), Timmerman K (2), Petrault M (2), Laloux C (2), Jonneaux A (2), Gouel F (2), Lopes R (3), Delmaire C (3), Dupuis L (4), Auger F (5) Kyheng M (6), Defebvre L (1), Bordet R (1), Devos D (1).

(1) Department of Neurology INSERM UMR_S 1171, ALS Center University of Lille, CHU Lille, France (2) Department of Medical Pharmacology, INSERM UMR_S 1171 University of Lille, CHU Lille, France (3) Department of Neuroradiology, INSERM UMR_S 1171 University of Lille, CHU Lille, France (4) INSERM UMR_S 1118, UMR S692, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France (5) Department of Animal Neuroradiology, INSERM UMR_S 1171 University of Lille, CHU Lille, France (6) Department of Biostatistics, University of Lille, CHU Lille, France.

6/ A pharmacometabolomics approach in ALS: proof of concept in a clinical trial of olesoxime.

Blasco H (1,2), Patin F (1,2), Descat A (3), Garçon G (4), Corcia P (1, 5), Gelé P (7), Lenglet T (8), Meininger V (9), Devos D (6), Gossens JF (3), Pradat PF (8, 10).

(1) Université François-Rabelais, INSERM U930, Tours, France (2) Laboratoire de Biochimie, CHRU de Tours, France (3) Centre Universitaire de Mesures et d'Analyses, EA 7365, Université de Lille, France (4) EA4483-IMPECS, Université de Lille, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, France (5) Centre SLA, Service de Neurologie, CHRU Bretonneau, Tours, France (6) INSERM U1171, Pharmacologie Médicale & Neurologie, Université, Faculté de Médecine, CHU de Lille, France (7) CIC 1403, Université de Lille, France (8) Département des Maladies du Système Nerveux, Centre Référent SLA, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France (9) Ramsay, Hôpital des Peupliers, Paris, France (10) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, CNRS INSERM, UPMC, Sorbonne Universités Paris 06, France.

11h00 Pause / Visite des posters

11h30 CONFERENCE HORS THEME

Alpha-synucléine : interactions, rôles physiopathologiques dans les maladies du système nerveux *Ronald Melki (Institut des Neurosciences, CNRS, Université Paris-Saclay, Gif-sur-Yvette)*

12h15 BUFFET

12h30 SESSION POSTERS

Les présentateurs sont tenus d'être présents à l'emplacement du poster

14h00 REMISE DES PRIX ARSLA :

Marie Léon (Présidente), Christine Tabuenca (Directrice générale) : William Camu (Président CS ARSLA)

14h10 TABLE RONDE : MECANISMES DE PROPAGATION DE LA SLA

Modération/animation : *Pierre François Pradat (Paris), Peter Bede (Dublin)*

Situation du thème :

✓ **Arguments cliniques et d'imagerie de la propagation de la SLA**

Pierre François Pradat (Laboratoire d'imagerie biomédicale, CNRS, Inserm UPMC, Universités Sorbonne Paris 06, Paris, et Département des maladies du système nerveux, Hôpital Pitié-Salpêtrière, centre référent-SLA, Paris)

✓ **Les prions, leurs souches et leurs modalités de transmission chez l'homme**

Stéphane Haïk (Inserm U1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Universités, UPMC Université Paris VI UMR S 1127, ICM, Paris, et AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Cellule nationale de référence des MCI, Paris)

✓ **Propagation type prion-like dans la SLA**

Pascal Leblanc (CNRS UMR5239, LBMC, ENS, Lyon, et Institut NeuroMyoGène (INMG), CNRS UMR5310 - INSERM U1217, Université de Lyon - Université Claude Bernard, Lyon).

Débat avec les participants

Discutants : *P Bede, S Haïk, P Leblanc, R Melki, PF Pradat*

Quelques pistes, non exhaustives

- ✓ Mécanismes de propagation de la SLA : effet de mode ou réalité ?
- ✓ Propriétés infectieuses des protéines mal conformées : SOD1, DP43, FUS ... ?
- ✓ Rôle pathogène de l'accumulation protéique intracellulaire, mécanismes de propagation intercellulaire, rôle des exosomes et des nanotubes ?
- ✓ Concepts transposables dans la SLA venant d'autres maladies neurodégénératives ? Le phénomène de souche : transposition aux autres maladies neurodégénératives (DTA, Parkinson/AMS...),
- ✓ Implications diagnostiques des mécanismes de propagation : biomarqueurs spécifiques ?
- ✓ Moyens thérapeutiques permettant de cibler spécifiquement les mécanismes de propagation, biomarqueurs pharmacocinétiques pour en évaluer l'effet ?
- ✓ Transmission interhumaine des maladies neurodégénératives ? Données disponibles, prévention. Risques liés à la manipulation de matériel biologique provenant de patients ?
- ✓

16h30 Fin des Journées / Conclusion Générale

PRESENTATION POSTERS

POSTER N° 1: DETERMINATION DU ROLE DES NEURONES MOTEURS CORTICOSPINAUX DANS LE DECLENCHEMENT ET LA PROGRESSION DE LA SLA.

Burg T (1), Fischer M (1), Rouaux C (1).

(1) Inserm U1118, Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, Strasbourg, France.

POSTER N° 2: CRYM-CREER^{T2} MICE: A NEW TOOL TO STUDY THE ROLE OF CORTICOSPINAL MOTOR NEURONS IN ALS

Scekic-Zahirovic J (1), Fischer M (1) & Rouaux C (1)

(1) Inserm U1118, Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, Strasbourg, France.

POSTER N° 3: L'ANALYSE DE LA DYNAMIQUE SPATIOTEMPORELLE DE LA PERTE DES NEURONES MOTEURS CORTICO-SPINAUX CHEZ LES SOURIS SOD1^{G86R} INDIQUE UNE PROGRESSION DESCENDANTE DE LA NEURODEGENERESCENCE, ET UNE RELATION SOMATOTOPIQUE ENTRE LES ATTEINTES CORTICALES ET SPINALES.

Marques C (1), Fischer M (1), Burg T (1), Scekic-Zahirovic J (1), Rouaux C (1).

(1) Inserm U1118, Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, Strasbourg, France.

POSTER N° 4: LIVE IMAGING OF RNA DYNAMICS FOR GENETIC FORMS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS) IN ZEBRAFISH.

Munoz-Ruiz R, Demy DL, De Calbiac H, Ciura S, Kabashi E.

ICM, UMR CNRS 1127 UPMC Sorbonne Universités Paris VI, INSERM U 1127, CNRS UMR 7225, Paris, France.

POSTER N° 5: DEVELOPING VERTEBRATE MODELS TO HIGHLIGHT THE FUNCTIONAL RELEVANCE OF NEFL AND MICRO-RNAS IN ALS PATHOGENESIS.

Demy DL, Campanari ML, Munoz-Ruiz R, Kabashi E.

(1) ICM, UMR CNRS 1127 UPMC Sorbonne Universités Paris VI, INSERM U 1127, Paris, France.

POSTER N° 6: L'INHIBITION DE LA SUMOYLATION REDUIT LA FORMATION D'AGREGATS TDP43 POSITIFS DANS DES MODELES IN VITRO DE LA SLA.

Maurel C (1), Chami A (1), Marouillat S (1), Thépault R-A (1), Brulard C (1), Laumonnier F (1), Blasco H (1,2), Corcia P (1,3), Andres CR (1,2), Vourc'h P (1,2).

(1) UMR INSERM U930, Université François-Rabelais, Tours, France (2) Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHRU Tours, France (3) Service de Neurologie, CHRU de Tours, France.

POSTER N° 7: LES REPETITIONS INTERMEDIAIRES GGGGCC DU GENE C9ORF72 NE SONT PAS UN FACTEUR DE RISQUE DE SLA.

Mouzat K (1,2), Kantar J (1), Polge A (1), Blasco H (3,4), Corcia P (3,5), Couratier P (6), Clavelou P (7), Juntas-Morales R (2,8), Pageot N (2,8), Raoul C (2), Lumbroso S (1,2), Camu W (2,8).

(1) Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Nîmes et Université de Montpellier, France (2) INSERM UMR1051, Institut des Neurosciences de Montpellier, Hôpital Saint Eloi, Montpellier, France (3) Université François-Rabelais, INSERM U930 "Imagerie et Cerveau," CHRU Tours, France

(4) Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, Hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, Tours, France (5) Centre SLA, Service de Neurologie et Neurophysiologie Clinique, UMR INSERM U930, CHRU de Tours, France (6) Centre SLA, Service de Neurologie, CHU Limoges, France (7) Centre SLA, Service de Neurologie A, CHU Clermont-Ferrand, France, (8) Centre SLA, Département de Neurologie, CHU Gui de Chauliac, Montpellier, France.

POSTER N° 8: IMPLICATIONS DES RECEPTEURS P2X4 DE L'ATP DANS LA PATHOGENESE DE LA SLA.

Bertin E (1), Martinez A (1), Fayoux A (2), Fernagut PO (1), Bertrand S (2) et Boué-Grabot E (1).

(1) Institut des Maladies Neurodégénératives, CNRS UMR 5293 Université de Bordeaux, Bordeaux, France.

(2) INCIA, CNRS UMR 5287 Université de Bordeaux, France.

POSTER N° 9: INHIBITION OF B-GLUCOCEREBROSIDASE ACTIVITY PRESERVES MOTOR UNIT INTEGRITY IN A MOUSE MODEL OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS.

Henriques A (1, 2, 3), Huebecker M (4), Blasco H (5), (6), Keime C, (7), Andres CR (5,6), Corcia P (5,8), Priestman DA (4), Platt FM (4), Spedding M (3) and Loeffler J-P (1,2).

(1) Université de Strasbourg, UMR_S 1118, Fédération de Médecine Translationnelle, Strasbourg, France (2) Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, INSERM U1118, , Strasbourg, France (3) Spedding Research Solutions SAS, Le Vesinet, France (4) Department of Pharmacology, University of Oxford, UK (5) Neurogénétique et Neurométabolomique, INSERM U930, Université François-Rabelais, Tours, France (6) Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, CHRU de Tours, France (7) IGBMC, INSERM, U964, CNRS UMR7104, Université de Strasbourg, Illkirch, France (8) Centre SLA, CHRU de Tours, France.

POSTER N° 10: INTERACTIONS BETWEEN TAU, FUS AND TDP-43 IN NEURODEGENERATIVE DISEASES.

Bourefis AR (1), Dupuis L (2), Buée V (3), Kabashi E (1).

(1) ICM, INSERM U1127, Paris, France (2) Faculté de Médecine, INSERM U1118, Strasbourg, France (3) Université Artois, Faculté Jean Perrin, Lens, France.

POSTER N° 11: EXOGENOUS FUS FIBRILS ARE ABLE TO ACCUMULATE IN CORTICAL NEURONS IN MOUSE BRAIN.

Perez M (1) Polymenidou M (2), Alberti S (3), Dupuis L (1).

(1) Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence, INSERM U1118, Faculté de Médecine, Strasbourg, France (2) Institute of Molecular Life Sciences, University of Zurich, Switzerland (3) Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden, Germany.

POSTER N° 12: ALTERATIONS PATHOLOGIQUES DE L'APPAREIL DE GOLGI DANS LES MALADIES DES MOTONEURONES.

Haase G (1), Bellouze S (1), Schaller S (1), Alory S (1), Baillat G (1), Buttigieg D (1).

(1) Institut de Neurosciences de la Timone, CNRS UMR 7289 Aix-Marseille Université, Marseille, France.

POSTER N° 13: EXOSOMES MUSCULAIRES : ROLE DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DES MOTONEURONES ET DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE DANS LA SLA.

Lucas O (1), Scamps F (1), Hilaire C (1), Le Gall L (2), Salsac C (1), Pradat PF (3), Raoul C (1), Duguez S (2).

(1) Institut des Neurosciences de Montpellier, Déficits sensoriels et moteurs INSERM U1051, Montpellier, France (2) Northern Ireland Center for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute, Derry, Ireland (3) Département des Maladies du Système Nerveux, AP-HP Pitié Salpêtrière, Paris, France.

POSTER N° 14: ETUDE DES CARACTERISTIQUES DES MACROPHAGES DANS LES FORMES FAMILIALES ET SPORADIQUES DE SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE.

Hesters A* (1,2), Ribon M* (1), Amador MDM (2), Bruneteau G (2), Lenglet T (2), Millecamps S (1), Bohl D (1), Lobsiger CS (1), Salachas F (1,2), Boillée S (1).

(1) Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06 UMR S 1127, ICM, Paris, France (2) Centre de recours et de compétence SLA Ile-de France, Département de Neurologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

* contributions égales.

POSTER N° 15: ANNULÉ

POSTER N° 16: TESTING FOR SYNERGY BETWEEN LOSS AND GAIN OF FUS FUNCTION IN CAUSING MOTOR NEURON DEGENERATION.

Sanjuan-Ruiz I (1), Myers B (2), McAlonis-Downes M (2), Cleveland DW (2), Lagier-Tourenne C (3), Da Cruz S (2), Dupuis L (1)

(1) Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence INSERM U1118, Faculté de Médecine, Strasbourg, France (2) Laboratory for Cell Biology, Ludwig Institute for Cancer Research, University of California, San Diego, La Jolla, USA (3) Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02114, USA, Broad Institute of Harvard University and MIT, Cambridge, MA 02142, USA ; Broad Institute of Harvard and MIT, Cambridge, MA 02142, USA.

POSTER N° 17: Etude différentielle du transcriptome musculaire chez des patients souffrant de maladies neuromusculaires et des sujets contrôlés.

Henriques A (1), Duddy W (2), Ouandaogo G (3), Butler-Browne G (3), Pradat PF (4), Duguez S (2), Gonzalez De Aquilar JL* (1).*

(1) INSERM, UMR S 1118, Université de Strasbourg, France (2) Northern Ireland Center for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute, Londonderry, UK (3) Myologie Centre de Recherche, Sorbonne Universités, UMRs 974 UPMC, INSERM, FRE 3617 CNRS, AIM, Paris, France (4) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Maladies du Système Nerveux Hôpital Pitié-Salpêtrière AP-HP CNRS, INSERM & UPMC Sorbonne Universités Paris 06, Paris, France.

* Co-derniers auteurs.

POSTER N° 18: LIPIDOMICS REVEALS CEREBROSPINAL-FLUID SIGNATURES OF ALS.

Blasco H (1,2,3), Veyrat-Durebex C (3,4), Bocca C (3,4), Patin F (1,2), Vourc'h P (1,2), Kouassi Nzoughet J (4), Lenaers G (4), Andres CR (1,2), Simard G (3,5), Corcia P (1,6,7), Reynier P (3,4)*.*

(1) Université François-Rabelais, Inserm U930, Tours, France (2) Laboratoire de Biochimie, CHRU de Tours, France (3) Département de Biochimie et Génétique, CHU d'Angers, France (4) Institut MITOVASC, UMR CNRS6015-INSERM1083, Université d'Angers, France (5) INSERM U 1063, Université d'Angers, France (6) Centre de Ressources et de Compétences SLA, Service de Neurologie, CHRU Bretonneau, Tours, France (7) LITORALS Fédération des CRCSLA Tours et Limoges, France. *Equal contribution.

POSTER N° 19: MODELISER POUR COMPRENDRE LA NEUROINFLAMMATION DANS LA SLA AVEC LES CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES.

Liu E (1), Lefebvre C (1), Blanchard S (2), Tournaire G (2), Toli D (2), Salachas F (1,3), Lacomblez L (3), Lobsiger C (1), Millecamps S (1), Boillée S (1), Bohl D (1).

(1) ICM, INSERM U1127, CNRS UMR 7225, UPMC, Paris, France (2) INSERM U1127, Institut Pasteur, Paris, France (3) APHP, Ctr. de ressources et de compétences SLA Ile de France, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

POSTER N° 20: EVALUATION DE LA VALIDITE D'EQUATIONS DE DEPENSE ENERGETIQUE DE REPOS DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE, CREATION D'UNE NOUVELLE EQUATION.

Jésus P (1,2,3), Fayemendy P (1,2,3), Nicol M (2,3,4), Sourisseau H (1), Preux PM (2,3), Desport JC (1,2,3), Marin B (2,3), Couratier P (2,3,4).

(1) Unité de nutrition, CHU de Limoges, Limoges, France (2) Neuroépidémiologie tropicale INSERM UMR 1094, Faculté de Médecine de Limoges, France (3) Institut de Neuroépidémiologie et Neurologie Tropicale, CNRS FR 3503 GEIST, Université de Limoges, France (4) Service de Neurologie, CHU de Limoges, Limoges, France.

POSTER N° 21: ETUDE DE LA DEPENSE ENERGETIQUE DE REPOS DE PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE (SLA) VERSUS UNE POPULATION TEMOIN.

Fayemendy P (1,2,3), Nicol M (2,3,4), Labrunie A (5), Sourisseau H (1), Boirie Y (6,7), Walrand S (7), Coëffier M (8,9), Preux PM (2,3,5), Marin B (2,3,5), Couratier P (2,3,4), Desport JC (1,2,3), Jésus P (1,2,3).

(1) Unité de Nutrition, CHU de Limoges, France (2) Neuroépidémiologie tropicale, INSERM UMR 1094, , Faculté de Médecine de Limoges, France (3) Institut de Neuroépidémiologie et neurologie tropicale, CNRS FR 3503 GEIST, Université de Limoges, France (4) Service de Neurologie, CHU de Limoges, France (5) Centre d'épidémiologie, de biostatistique et de méthodologie de la recherche, CHU de Limoges, France (6) Unité de nutrition clinique, CHU de Clermont-Ferrand, France (7) Unité de Nutrition Humaine, INRA UMR 1019, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand, France (8) Unité de Nutrition Clinique, CHU de Rouen, France (9) Nutrition, inflammation et dysfonctionnement de l'axe du cerveau, INSERM UMR 1073, Faculté de Médecine de Rouen, France.

POSTER N° 22: HYPERMETABOLISME CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE : CONFIRMATION PAR UNE ETUDE VERSUS CONTROLE EN UTILISANT DIFFERENTES FORMULES THEORIQUES.

Jésus P (1,2,3), Fayemendy P (1,2,3), Nicol M (2,3,4), Sourisseau H (1), Boirie Y (5,6), Walrand S (6), Coëffier M (7,8), Preux PM (2,3), Marin B (2,3), Couratier P (2,3,4), Desport JC (1,2,3).

(1)Unité de nutrition, CHU de Limoges, France (2) Neuroépidémiologie tropicale, INSERM UMR 1094, Faculté de Médecine de Limoges, France (3) Institut de Neuroépidémiologie et Neurologie Tropicale, CNRS FR 3503 GEIST, Université de Limoges, France (4) Service de Neurologie, CHU de Limoges, France (5) Unité de nutrition clinique, CHU de Clermont-Ferrand, France (6) Unité de Nutrition Humaine, INRA UMR 1019, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand, France (7) Unité de Nutrition Clinique, CHU de Rouen, France (8) Nutrition, inflammation et dysfonctionnement de l'axe du cerveau, INSERM UMR 1073, Faculté de Médecine de Rouen, France.

POSTER N° 23: SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE EN AFRIQUE : ETUDE MULTICENTRIQUE DE COHORTE HOSPITALIERE. COLLABORATION SUR LA SLA SOUS LES TROPIQUES (TROPALS).

Luna J (1), Diagana M (1,2), Aissa L (3), Gouider R (4), Henning F (5), Basse A (6), Balogou A (7), Agba Thierry (8), Houinato D (1,9), Millogo A (1,10), Hamidou B (1), Preux PM (1), Couratier P (1,11), Marin B (1) & TROPALS Collaboration (12).

(1) Tropical Neuroepidemiology INSERM UMR1094, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, CNRS FR 3503 GEIST University of Limoges, France (2) Service de Neurologie, CHU de Nouakchott, Mauritanie (3) Laboratoire de recherche en Neurosciences, service de neurologie, CHU Mustapha, Algiers, Algérie (4) Department of Neurology Razi Hospital, La Manouba, Tunis, Tunisie (5) Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences; Centre for Research in Neurodegenerative Disease, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, South Africa (6) Departement of Neurology, CHNU Fann, UCAD Fann, UCAD, Dakar, Sénégal (7) Service de neurologie CHU, Campus Université de Lomé, Togo (8) Université de Lomé, Togo (9) Faculty of Health Sciences, Laboratory of Chronic and Neurologic Diseases Epidemiology, University of Abomey-Calavi; Neurology Unit, CNHU Cotonou, Bénin (10) Service de Neurologie, CHU Sourô Sanou, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso (11) Service de Neurologie, Centre SLA, CHU Limoges, France (12) TROPALS Collaboration (in alphabetic order of countries): Algeria-Alger: Meriem Tazir, Leila Ait aissa; Algeria-Annaba: Toubal Nadia; Benin: Dismand Houinato, Atokè Mendinatou Agbetou, Gilbert Avode, Constant Adjien; Burkina Faso: Athanase Milogo; France: Benoît Marin, Philippe Couratier, Pierre Marie Preux, Bello Hamidou, Marie Nicol, Jaime Luna; Gabon: Philomène Kouna Ndouongo, Yvonne Assegone Zeh, Gertrude Mouangue, Edgard Ngoungou; Guinea: Amara Cisse, Fode Abass Cisse, Lansana Laho Diallo; Mali: Youssoufa Maiga, Sara Diakite; Mauritania: Mouhamadou Diagana, Abderrahmane Moulaye, Cheikh Ould Hache; Senegal: Ndiaye Mansour, Amadou Gallo Diop, Anna Basse, Ousmane Cisse; South Africa: Frando Henning; Togo Lomé I: Agnon A Koffi Balogou, Kombate Damelan; Togo Lomé II: Thierry Agba, Mouftao Belo; Tunisia: Riadh Gouider, Imen Kacem, Amina Gargouri.

POSTER N° 24: L'ALEXITHYMIE DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE : COMMENT LES PATIENTS EXPERIMENTENT-ILS LEURS PROPRES EMOTIONS ? MESURE DU NIVEAU D'ALEXITHYMIE ET DE SES CORRELATS NEURO-ANATOMIQUES.

Benbrika S (1), Doidy F (1), Carlier L (1), Mondou A (1), Buhour B (1), Eustache F (1), Viader F (1), Desgranges B (1).

(1) Normandie Univ, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, U1077, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, CHU de Caen, France.

POSTER N° 25: IMPACT OF POSTURAL INSTABILITY ON GAIT INITIATION IN ALS PATIENTS.

Couillandre A* (1, 8), Feron M* (1), Welter ML (2, 3, 4, 5, 6), Termoz N (1, 8), Mseddi E (1), de Marco G* (1, 8), Pradat PF* (6, 7).

(1) Laboratoire CeRSM – EA 2931 Paris Ouest Nanterre, France (2) Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, ICM, UMR-S975, Paris, France (3) INSERM, U975, Paris, France (4) CNRS, UMR 7225, Paris, France (5) Plateforme d'Analyse du Mouvement (PANAM), ICM, Paris, France (6) Département de Neurologie, GH Pitié-Salpêtrière/Charles Foix, AP-HP, Paris, France (7) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale CNRS, INSERM Sorbonne Universités Paris 06, Paris, France (8) COMUE Université Paris Lumières, Paris, France.

* These authors contributed equally to this work.

POSTER N° 26: EQUILIBRE ET TOUCHER LEGER MOBILE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SLA

Kemlin C (1), Vérité F (2), Marchand-Pauvert V (3), Giron A (3), Pradat PF (3, 4), Bachta W (2)

(1) AP-HP, Service de Médecine Physique et Réadaptation, Hôpital Pitié Salpêtrière APHP, Paris, France (2) Institut des systèmes intelligents et de robotique UMR 7222, UPMC Sorbonne Universités, Paris 06, Paris, France (3) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, CNRS, INSERM, UPMC Sorbonne Universités Paris 06, Paris, France (4) Centre référent SLA, Département des Maladies du Système Nerveux, Hôpital Pitié Salpêtrière APHP, Paris, France.

POSTER N° 27: ETUDE EXPLORATOIRE POUR L'EVALUATION DU HANDICAP DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE.

S. El Farhane (1), V. Marchand-Pauvert (2), P. Pradat-Dieh (1,2), P.F. Pradat (2,3)

(1) Service de Médecine Physique et Réadaptation, AP-HP, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France (2) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, CNRS, INSERM, UPMC, Sorbonne Universités Paris 06, Paris, France (3) Département des Maladies du Système Nerveux, GH Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France.



Session 1 : Génétique et mécanismes moléculaires des maladies du neurone moteur

Conférencier invité : VERS LA COMPREHENSION DES MECANISMES PHYSIOPATHOLOGIQUES DE LA SLA.

Dupuis L

(Inserm, UMR-S1118, Strasbourg et Faculté de Médecine, UMR-S1118, Université de Strasbourg, Strasbourg)

Les dix dernières années ont démontré la complexité de la sclérose latérale amyotrophique, sur les plans génétiques, physiopathologiques et cliniques. La découverte des agrégats de TDP-43 comme lésion anatomo-pathologique majeure puis de plusieurs gènes majeurs associés à la SLA, et notamment C9ORF72 et FUS, ont clarifié les liens entre SLA et démence fronto-temporale. Les études anatomo-pathologiques, confirmées par l'imagerie, suggèrent une propagation stéréotypée de la maladie par les connexions monosynaptiques à partir du cortex moteur. Sur le plan physiopathologique, les nouveaux modèles murins conditionnels ont permis de mieux comprendre les bases cellulaires de la mort du motoneurone, mais aussi des autres symptômes de la SLA comme la spasticité ou la perte de poids. De nombreuses questions restent cependant ouvertes, plus particulièrement sur les mécanismes de la toxicité des expansions 4G2C dans le gène C9ORF72. Cet exposé présente les différentes causes génétiques associées à la SLA, résume les données actuelles et ouvre sur des pistes thérapeutiques potentielles.

1.1. CYTOPLASMIC ACCUMULATION OF TRUNCATED FUS PRECIPITATES FTLD-LIKE PHENOTYPE IN A NEW ALS-FUS MOUSE MODEL.

Scekic-Zahirovic J (1), Sanjuan-Ruiz I (1), Cassel R (2), El Oussini H(1), Perez M(1), Dieterlé S (1), Boutillier AL (2), Cassel JC (2), Rouaux C(1) Storkebaum E(3), Lagier-Tourenne C(4) & Dupuis L(1).

(1) INSERM U1118, Université de Strasbourg, Faculté de médecine, Strasbourg, France. (2) LNCA, UMR7364 CNRS Université de Strasbourg, Strasbourg, France. (3) Molecular Neurogenetics laboratory, Max Planck Institute, Muenster, Germany. (4) Department of Neurosciences, Ludwig Institute for Cancer Research, University of California, San Diego, USA

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and Frontotemporal dementia (FTLD) are now considered as a unique clinicopathological spectrum referred to as ALS/FTLD. Cytoplasmic aggregation of the physiologically nuclear FUS protein is a hallmark feature of a subset of ALS/FTLD cases. To unravel whether the critical pathogenic event relies on a loss of FUS normal nuclear functions, a toxic gain of function of FUS in the cytoplasm, or a combination of both, we have generated a conditional mouse model expressing truncated FUS without nuclear localization signal (NLS), *Fus^{ΔNLS}*. Our data showed that complete cytoplasmic mislocalization of truncated FUS protein in *Fus^{ΔNLS/ΔNLS}* mice within spinal motor neurons, is a major determinant of motor neuron degeneration via toxic gain of function [1]. As well, partial mislocalization of truncated FUS protein was sufficient to trigger key features of ALS in *Fus^{ΔNLS/+}* mice [2]. Since FUS mislocalization and aggregation are also observed in a subset of FTLD patients, we asked here whether *Fus^{ΔNLS/+}* mice might develop FTLD-like phenotype. Our results indicate that partial cytoplasmic mislocalization of FUS, in *Fus^{ΔNLS/+}* mice, triggers impairment in sociability at young age, including social disinhibition, increased aggressivity, and increased spontaneous activity. This could recapitulate some of the clinical symptoms of bvFTD. In addition, it leads to barely normal anxiety levels. To further explore the possibility that *Fus^{ΔNLS/+}* mice display frontal lobe dysfunction, we tested spatial reference memory in the Morris water maze. *Fus^{ΔNLS/+}* mice displayed normal, hippocampal dependent, acquisition in this task. However, *Fus^{ΔNLS/+}* mice showed blunted memory retention 18 days after the last training session, suggesting disrupted (fronto)cortico-hippocampal dialog. Consistently, we observed significant progressive frontotemporal lobe atrophy. Histopathological analysis of these brains is currently ongoing to characterize the neuroanatomical substrate of this atrophy. Our results demonstrate that the partial cytoplasmic mislocalization of FUS triggers behavioural and anatomical impairments suggestive of FTLD.

[1] Scekic-Zahirovic J, et al. Toxic gain of function from mutant FUS protein is crucial to trigger cell autonomous motor neuron loss

[2] Scekic-Zahirovic J, et al. Motor neuron intrinsic and extrinsic mechanisms contribute to the pathogenesis of *FUS*-associated amyotrophic lateral sclerosis

Key words: FUS, cytoplasmic mislocalization, ALS/FTLD

Acknowledgment: Supported by the ALS association, the Frick foundation to ALS research, the AFM-Telethon

Contact: jelenascekic1979@gmail.com, jelena.scekic-ahirovic@etu.unistra.fr

1.2. ROLE OF FUS IN POST SYNAPTIC NEUROMUSCULAR JUNCTION DIFFERENTIATION.

Picchiarelli G (1), Mersmann S(2), Dieterle S(1), Scekcic-Zahirovic J(1), Lagier-Tourenne C(3), Storkebaum E(2), Dupuis L(1).

(1) INSERM U118: Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence, Faculté de médecine, Strasbourg, France (2) Molecular neurogenetics laboratory, Max-Planck Institute, Muenster, Germany. (3) Massachussetts General Hospital, Boston USA

A subset of ALS cases is caused by dominantly inherited mutations in the gene encoding FUS, a RNA-binding protein involved in multiple steps of RNA metabolism. ALS-linked FUS mutations cause typical ALS, with young onset and rapid disease progression. Most of the known FUS mutations alter the import of FUS in the nucleus, and the mutations leading to the most severe clinical pictures are truncating mutations deleting the C-terminal nuclear localization signal (NLS). Our laboratory previously developed a conditional Fus Knock-In model of ALS [1]. These mice display a constitutive deletion of NLS that can be rescued to the wild type situation upon CRE-mediated recombination. We observed that the complete cytoplasmic mislocalization of FUS in homozygous Knock In mice leads to perinatal death, accompanied by motor neuron degeneration. Interestingly, rescuing FUS localization in motor neurons rescued motor neuron degeneration, yet perinatal death was not rescued. Here we hypothesized that cytoplasmic mislocalization of FUS leads to defects in neuromuscular junction (NMJ) development. Indeed, mice with complete Fus mislocalization showed ultrastructural presynaptic defects at the NMJ and abnormal post-synaptic acetylcholine receptor clusters. This was associated with defects in expression of a number of NMJ-related genes in muscles. Furthermore, adult heterozygous Fus knock-in mice, showing partial cytoplasmic mislocalization of FUS, display smaller endplates and decreased expression of NMJ related genes. We investigated the mechanism underlying this effect in a cell model and we showed that wild type FUS, but not mutant Fus, is necessary and sufficient to drive expression of NMJ genes. In addition, mutant Fus has a dominant negative effect on Fus WT that prevents increase of NMJ genes expression. So, proper FUS function is required for the NMJ differentiation. The understanding of the role of FUS in NMJ structure and function could be instrumental in designing therapeutic strategies for FUS-ALS.

[1] Scekcic-Zahirovic J, Sendscheid O, El Oussini H et al., Toxic gain of function from mutant FUS protein is crucial to trigger cell autonomous motor neuron loss, EMBO J, 2016, 35, (1077-1097)

Keywords : ALS, FUS, neuromuscular junction

Acknowledgements: I would like to thanks all instituts that provide funds for research: ALSRLA, Fondation Thierry Latran, Frick foundation for ALS research, AFM telethon, ALS association and Strasbourg university (MENESR)

Contact: gina.picchiarelli@etu.unistra.fr

1.3. DECIPHERING THE FUNCTION AND MECHANISMS OF C9ORF72 IN ALS.

De Calbiac H (1), Ciura S (1), Campanari ML (1), Demy DL (1), Sellier C (2), Charlet-Berguerand N (2), Kabashi E (1).

(1) Sorbonne Universités Paris VI, UMR CNRS 1127 UPMC, INSERM U 1127, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière – ICM, Paris, France ; (2) Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire (IGMBC), INSERM U964, CNRS UMR7104, Strasbourg University, Illkirch, France

The most common genetic abnormality of ALS is the GGGGCC hexanucleotide repeat expansion (HRE) in the C9ORF72 gene. Proposed mechanisms concerning this mutation are loss and gain of function including aggregation of dipeptide repeats (DPR). Also a role in autophagy for C9ORF72 has been advanced. Interestingly, autophagy is also linked with other ALS genes: VCP, UBQLN2, OPTN and TBK1. SQSTM1/p62 is another gene mutated in ALS patients and is essential in the initiation of the autophagy pathway. p62-positive inclusions have been detected in patients carrying the C9ORF72 HRE leading to the hypothesis of a functional common purpose between these genes. To investigate the pathogenic mechanisms induced by C9ORF72 and SQSTM1 mutations, we developed zebrafish models for these genes. Loss of function of the Sqstm1 and C9orf72 zebrafish orthologues leads to specific motor phenotypes associated with shorter motor neuron axons and reduced swimming capacity. To elucidate the common cellular mechanisms underlying autophagy dysregulation in motor neuron degeneration, C9orf72 and Sqstm1 zebrafish models were used to analyze their epistatic interactions. We found that C9orf72 can rescue the phenotype obtained with Sqstm1 knockdown indicating that C9orf72 acts downstream of Sqstm1. Also, we found that C9orf72 depletion in mouse primary motor neurons cultures leads to their early death associated with their inability to product autophagosomes. We expressed plasmids containing GFP-tagged expanded repeats for all DPR. We found out that the loss of function of C9orf72 is necessary to trigger DPR accumulation in zebrafish. Inclusions of DPR happening under C9orf72 knockdown are associated with motor neuronal loss and abnormalities. Fish lose their capability to swim and have shortened motor axons. Thus, DPR inclusions and C9orf72 knockdown act in a common mechanism, suggesting that both gain and loss of function synergize in the C9ORF72 HRE pathogenicity and thus opening novel avenues for potential treatment of ALS.

Key words : C9ORF72, DPR, autophagy

Study funding : Financement Fondation pour la Recherche Médicale (FRM : PLP20141031462)

Contact : Hortense de Calbiac : decalbiac.hortense@gmail.com

1.4. MECHANISMS OF TRANSLATION AND SYNERGIC TOXICITY OF C9ORF72 G4C2 REPEATS.

Sellier C (1), Campanari ML (2), Ciura S (2), Kabashi E (2), Charlet-Berquerand N (1).

(1) IGBMC, Strasbourg, France (2) ICM, Hôpital Salpêtrière, Paris, France.

An expansion of GGGGCC (G4C2) repeats in the first intron of the C9ORF72 gene is the most common genetic cause of Amyotrophic Lateral Sclerosis and Frontotemporal Dementia (ALS/FTD). This expansion reduces the expression of the C9ORF72 protein that controls autophagy, resulting in suboptimal protein degradation capacity. Furthermore, G4C2 repeats are translated into toxic dipeptide repeat (DPR) proteins. However, very little is known on how these repeats are translated in absence of any ATG start codon. Using mutagenesis and proteomic analysis, we identified that G4C2 repeats are mainly translated into polyGlycine-Alanine (polyGA) DPR using a near cognate CUG codon located upstream of the expansion. This polyGA protein is prone to aggregation and constantly degraded by autophagy. Interestingly, the decrease expression of C9ORF72 leads to limited autophagy capacity, which results in accumulation and toxicity of the polyGA protein. Overall, these data provide a mechanism to the translation of the G4C2 repeats in absence of ATG. Furthermore, these results suggest a two hits mechanism in ALS-FTD where reduce expression of C9ORF72 may synergize the polyGA DPR toxicity to induce neuron dysfunction and cell death.

Mots clés : C9ORF72, RAN translation, G4C2 repeats, autophagy

Contact : ncharlet@igbmc.fr

1.5. TDP-43 REGULE L'EXPRESSION ET L'ACTIVITE DE L'ACHE : IMPLICATIONS POSSIBLES DANS LA SLA.

Campanari ML (1), Legay C (2), Kabashi E (3)

(1) Institut du Cerveau et de la Moelle Épineuse (ICM), Paris, FRANCE (2) Centre de Neurophysique, Physiologie et Pathologie, Centre CNRS, UMR 8119, Université Paris Descartes, Sorbonne Paris Cité, Paris, FRANCE (3) Sorbonne Université, Université Pierre et Marie Curie (UPMC), Université de Paris 06, Unité Mixte 75, Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM) Unité 1127, Centre National de la Recherche Scientifique (CNRS) Unité Mixte de Recherche, Paris, France.

TAR DNA-binding protein 43 (TDP-43) est une protéine de liaison à l'ARN multifonctionnelle, principalement localisée dans le noyau, où elle est impliquée dans plusieurs étapes de maturation de l'ARN. TDP-43 étant associée à de nombreuses maladies neurodégénératives, il est crucial d'identifier les cibles, protéines ou ARN, qui permettraient de comprendre l'origine et la progression de ces maladies [1]. Nous montrons ici que TDP-43 interagit avec l'acétylcholinestérase (AChE), une protéine multi-facettes avec un large éventail de fonctions vitales, aussi très fortement impliquée dans la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) et la maladie d'Alzheimer (MA). Nous avons modulé l'expression de TDP-43 grâce à un knockdown par siRNA ou une sur-expression de TDP-43 normale ou mutée dans des cellules SH-SY5Y. Les sur- et sous- expression de TDP-43 ont toutes deux induites une baisse significative de l'activité de l'AChE ainsi que de la quantité de protéines. Nous démontrons que cette baisse est liée à une déstabilisation des ARNm de l'AChE. Nous décrivons aussi que 3 des 5 mutations de TDP-43 identifiées chez les patients atteints de SLA mènent à des changements de la quantité de protéines et d'ARNm de l'AChE ainsi que de son activité. Bien que l'impact des interactions AChE/TDP-43 dans le développement des pathologies reste à déterminer, nos résultats peuvent partiellement expliquer les changements de l'AChE observés chez les patients MA [2] et les déficiences de jonctions neuromusculaires chez les patients SLA [3].

1.Kabashi, E. et al. FUS and TARDBP but Not SOD1 Interact in Genetic Models of Amyotrophic Lateral Sclerosis. PLoS Genet. 2011; 7(8):e1002214.

2.Campanari, ML. et al. Increased Expression of Readthrough Acetylcholinesterase Variants in the Brains of Alzheimer's disease Patients. J. Alzheimer's Dis. 2015; 4, 1-11.

3. Sakowski, S. a et al. Neuromuscular effects of G93A-SOD1 expression in zebrafish. Mol. Neurodegener. 2012; 7, 4.

Mots clés : Acétylcholinestérase (AChE); Sclérose latérale Amyotrophique (SLA); axonopathie; jonction neuromusculaire

Financement : Atip/Avenir de l'Inserm, Career Integration Grant (Actions Marie Curie), Fondation Robert Packard, E-rare ERA-NET program, AFM, ARSLA, Association France-Alzheimer et le programme "Investissements d'avenir" ANR-10-IAIHU-06 (EK)

Conflits d'intérêts : Les auteurs déclarent que les travaux de recherche ont été conduits en absence d'intérêts commerciaux ou financiers et en déclarent aucun conflits d'intérêts

Contact : Maria-Letizia Campanari : maria.campanari@icm-institute.org

1.6. IDENTIFICATION DE NOUVEAUX MODULATEURS DE LA PRODUCTION DE TDP-43 PRODUCTION EN UTILISANT LA DROSOPHILE COMME ANIMAL MODELE.

Pons C (1), Miguel L (1), Miel C (1), Avequin T (1), Juge F (2), Frebourg T (1, 3), Campion C (1, 4), and Lecourtois M (1)

(1) Normandie Univ, UNIROUEN, Inserm, U1245, IRIB, Rouen, France. (2) IGMM, CNRS, Univ. Montpellier, Montpellier, France (3) Rouen University Hospital, Department of Genetics, Rouen, France. (4) Centre Hospitalier du Rouvray, Sotteville-Lès-Rouen, France

TDP-43 est une protéine hautement conservée à travers l'évolution faisant partie de la famille des hnRNPs. Elle est impliquée dans de très nombreuses étapes du métabolisme de l'ARN. TDP-43 se fixe sur les ARN et les ADN, et est normalement localisée principalement dans le noyau des cellules. Dans les conditions physiologiques, le niveau d'accumulation de cette protéine est très finement contrôlé pour assurer les fonctions physiologiques des cellules. TDP-43 régule sa propre expression par un mécanisme d'autorégulation impliquant une modulation au niveau de la transcription, de l'épissage et de la sélection des sites de clivages et de poly-adénylations. Une distribution cellulaire et des modifications post-traductionnelles anormales de la protéine sont des marqueurs dans des pathologies telle que la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la dégénérescence lobaire fronto-temporal (DLFT). Plusieurs études ont mis en évidence un niveau d'expression élevé de TDP-43 dans les tissus des patients, suggérant qu'une augmentation du niveau de production de TDP-43 pourrait contribuer aux mécanismes physiopathologiques dans ces maladies. Une modulation des niveaux d'accumulation de la protéine TDP-43 pourrait donc constituer une nouvelle voie thérapeutique. Dans le but d'identifier des modulateurs génétiques de la production de TDP-43 *in vivo*, nous avons récemment développé un nouveau modèle Drosophile de protéinopathies TDP-43. Ce modèle animal présente la particularité de reproduire l'essentiel des processus d'autorégulation de TDP-43 précédemment décrits chez les mammifères. L'utilisation de ce nouvel outil nous a permis d'identifier plusieurs facteurs d'épissage, parmi lesquels SF2, Rbp1 et Sf3b1, comme étant des modulateurs génétiques de la production de TDP-43. Ces trois facteurs modulent la production et la toxicité de la TDP-43 *in vivo*.

Références : Pons, M., Miguel, L., Miel, C., Avequin, T., Juge, F., Frebourg, T., Campion, D., and Lecourtois, M. (2017) Splicing factors act as genetic modulators of TDP-43 production in a new autoregulatory TDP-43 Drosophila model. HUMAN MOLECULAR GENETICS (in press)

Mots clés : TDP-43, drosophile, production

Financements : ARSLA, l'Union Européenne et la Région Normandie

Contact : magalie.lecourtois@univ-rouen.fr

Session 2 : Physiopathologie des maladies du neurone moteur



CONFERENCIER INVITE : NEUROPATHOLOGIE DE LA SLA, MALADIE NEURODEGENERATIVE ET PROTEINOPATHIE.

Danielle Seilhean (AP-HP, UPMC - Sorbonne Universités, GHU Pitié-Salpêtrière, Paris).

Le nom de sclérose latérale amyotrophique, donné par Charcot dans ses descriptions initiales entre 1865 et 1869, résume en quelques mots les principales lésions anatomo-pathologiques et l'hypothèse physiopathologique qui était celle de l'auteur.

Il faudra attendre les années 1990 pour que les développements conjoints de la génétique et de l'immunohistochimie déplacent l'attention des observateurs vers les dépôts de protéines anormales. Des anticorps dirigés contre des molécules impliquées dans la dégradation protéiques telles que l'ubiquitine ou p62 ont alors permis de localiser des dépôts anormaux sans que l'on connaisse d'emblée leur nature.

L'identification de TDP43 dans les lésions de la SLA et dans celles des Dégénérescences Lobaires Fronto-Temporales a ouvert un nouveau champ d'investigation physiopathologique.

D'autant que l'implication d'autres protéines nucléaires aux propriétés voisines, telles que FUS a rapidement été mise en évidence.

L'analyse morphologique, conjointement à la génétique et à la biologie cellulaire et moléculaire, continue de révéler des mécanismes essentiels de la maladie.

Contact : danielle.seilhean@upmc.fr

2.1. EFFET NEUROPROTECTEUR DE LA PROTEINE X DU BORNAVIRUS DANS UN MODELE MURIN DE SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE.

Chevallier S (1), Irubetagoyena P (1), Faraldi M (1), Delavignat-Lavaud B (1), Cabelguen JM (1), Léger C (1), Klonjowski B (2), Gonzalez-Dunia D (3), Szelechowski M (1), Le Masson G (1).

(1) Neurocentre Magendie INSERM U1215, Université de Bordeaux, France (2) UMR 1161 Virologie, INRA, ANSES, Ecole Nationale Vétérinaire, Maisons-Alfort, France (3) Centre de Physiopathologie, INSERM U1043, CNRS UMR 5282, Université Paul Sabatier Toulouse 3, France.

La SLA est une maladie neurodégénérative incurable caractérisée par une perte sélective et progressive des motoneurones. A ce jour, la cause de la maladie reste inconnue, toutefois des anomalies mitochondriales précoces sont observées chez les patients comme dans plusieurs modèles animaux. Ces anomalies conduisent à des dysfonctionnements de la chaîne respiratoire mitochondriale. Nous avons montré sur des souris G93A qu'il existe une baisse significative de la production d'ATP au sein des motoneurones. Une étude théorique réalisée sur un modèle réaliste de motoneurone et de son métabolisme suggère qu'une telle baisse peut être rapidement fatale et que les motoneurones y sont particulièrement sensibles. Suite à ces données, nous avons étudié une protéine d'origine virale originale (la protéine X du Borna virus) capable de réduire ce stress énergétique en améliorant la production mitochondriale d'ATP. Nous avons étudié le potentiel neuroprotecteur de cette protéine chez des souris G93A. La protéine X a été administrée par injections intramusculaires d'un vecteur viral capable de transporter et d'exprimer la protéine X dans les motoneurones et / ou par inhalations intranasales d'un peptide dérivé de la protéine X. L'évolution de la maladie a été suivie par différentes techniques : Tests comportementaux moteurs, enregistrements électromyographiques, marquages immuno-histochimiques des motoneurones spinaux. Les résultats obtenus confirment les propriétés neuroprotectrices de cette protéine, puisqu'on constate un retard net d'apparition des déficits moteurs chez les animaux traités, une préservation relative des fibres motrices en EMG, la survie motoneuronale dans la moelle et surtout un accroissement de la survie globale des animaux pouvant aller jusqu'à 15%. Ces résultats précliniques démontrent l'intérêt thérapeutique que pourrait représenter cette protéine dans le traitement de la SLA.

Mots Clés : Sclérose Latérale Amyotrophique, Etude préclinique, Protéine X du Borna Virus

Contact : gwendal.le-masson@chu-bordeaux.fr

2.2. SECRETION DE VESICULES MUSCULAIRES TOXIQUES: ROLE DANS LA PATHOGENESE DE LA SLA.

Le Gall L (1,2), Roquevière S (3)*, Duddy WJ (1), Mariot V (4), Henriques A (3), Madji Hounoum B (5), Lainé J (2), Joubert R (6), Leblanc P (7), Ouandaogo G (2), Robelin L (8), Ratti F (7), Mejat A (7), Butler Browne G (2), Loeffler JP (8), Durieux AC (9), Blasco H (5), Dumonceaux J (4), Martinat C (3), Gonzalez De Aguilar JL (8), Duguez S (1)^{‡§}, Pradat PF (10)[‡]*

*Co-premiers auteurs - ‡ Co-derniers auteurs - § Correspondant scientifique : s.duguez@ulster.ac.uk

(1) Northern Ireland Center for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute, Londonderry, UK. (2) Myologie Centre de Recherche, Université Sorbonne, UMRS 974 UPMC, INSERM, FRE 3617 CNRS, AIM, Paris, France. (3) I-Stem, INSERM/UEVE UMR 861, I-STEM, AFM, Evry, France. (4) NIHR Biomedical Research Centre, University College London, Great Ormond Street Institute of Child Health and Great Ormond Street Hospital NHS Trust, London, UK. (5) Université François-Rabelais, INSERM U930 "Imagerie et Cerveau", CHRU de Tours, 10 Bv Tonnellé, 37044 Tours, France. (6) Unité Physiologie et Pathologie Moléculaires des Rétrovirus Endogènes et Infectieux, CNRS UMR 9196, Institut Gustave Roussy, Villejuif, France. (7) Laboratory of Molecular Biology of the Cell, Ecole Normale Supérieure de Lyon, Lyon, France. (8) Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, Université de Strasbourg, INSERM U1118, Strasbourg, France. (9) LPE, Université Jean Monnet de Saint Etienne, Faculté de Médecine Jacques Lisfranc, Saint Etienne, France. (10) Département des Maladies du Système Nerveux, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

Bien que l'implication du muscle dans la pathologie de la SLA soit controversée, plusieurs études réalisées sur des modèles murins, ainsi que sur des biopsies musculaires de patients montrent une atteinte axonale antérieure au processus de dégénération des motoneurones¹. Par ailleurs, plusieurs données de la littérature suggèrent une perturbation des voies impliquées dans la biogénèse et la sécrétion de vésicules appelées exosomes, aussi bien au niveau des formes sporadiques que familiales. Ces vésicules contenant des protéines et ARN fonctionnels, peuvent délivrer leur contenu à d'autres cellules cibles et modifier leur comportement. Ces vésicules jouent donc un rôle important dans la communication intercellulaire. Dans ce contexte, nous émettons l'hypothèse que la sécrétion de vésicules par les cellules musculaires de patients SLA est altérée, phénomène pouvant modifier la communication entre la cellule musculaire et le nerf, et pouvant être un élément clé de la progression de la pathologie.

Pour répondre à cette question, nous avons extrait des cellules souches musculaires à partir de biopsies de patients SLA sporadiques (n=18), SMA (n=12), SBMA (n=12) et de sujets sains (n=21). Nos analyses transcriptomique, immunomarquage, RT-PCR quantitative, et microscopie électronique confirment une accumulation d'exosomes in vivo et in vitro au sein des cellules musculaires de patients SLA. Ces exosomes sécrétés en excès ont un effet autocrine (sur les cellules musculaires) et paracrine (sur les motoneurones sains primaires et iPSCs) toxique. Nous sommes en train de déterminer si les exosomes SLA peuvent provoquer l'agrégation de protéines saines et propager leur effet toxique de manière exponentielle, à la manière d'un effet prion.

Référence : 1. C Tallon et al, Neuroscience 312 (2016) 179-189

Mots clés : Exosome musculaire SLA, sécrétome musculaire, communication intercellulaire

Remerciements / financements : ces travaux ont été financés par l'Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres maladies du motoneurone (ARSLA), par L'INSERM et la Direction Générale de l'Organisation des Soins (DGOS), par l'Association Française contre les myopathies (AFM) et par l'association TARGET-ALS.

Contact : Laura Le Gall, laura.legall@etu.upmc.fr

2.3. ETUDE DE LA CONTROVERSE DE L'INFILTRATION DES MONOCYTES/MACROPHAGES PERIPHERIQUES DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE.

Chiot A. (1), Zaïdi S. (1), Iltis C. (1), Calippe B. (1), Bernard L. (1), Schiaffino L. (1,2), Bohl D. (1), Millecamps S. (1), Lobsiger C. L. (1), Boillée S. (1)

(1) Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06 UMR S 1127, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, ICM, F-75013, Paris, France. (2) Dept. of Neurological, Biomedical and Movement Science; University of Verona; Strada Le Grazie 8 - 37134 Verona, Italia.

L'inflammation et particulièrement les cellules microgliales/macrophages participent à la dégénérescence des motoneurones au cours de la SLA. Cependant, à ce jour, l'implication et le site d'action des macrophages périphériques entourant l'axone du motoneurone ne sont pas connus. En effet, la possible infiltration de ces monocytes/macrophages de la périphérie dans le SNC au cours de la maladie reste débattue. Le but de notre étude était donc de montrer si une telle infiltration se produisait et si elle dépendait de la vitesse d'évolution de la maladie en utilisant trois approches expérimentales complémentaires. Puisque l'irradiation, souvent utilisée dans les études, entraîne une infiltration non spécifique des cellules de la périphérie dans le SNC, nous avons utilisé, comme alternative, le Busulfan (un composé de chimiothérapie), dont nous avons montré en condition contrôle, qu'il n'entraînait pas d'infiltration artificielle contrairement à l'irradiation. Ceci nous a permis de remplacer les cellules de la périphérie par des cellules contrôles exprimant la GFP, dans deux modèles de souris SLA, à progression rapide (SOD1^{G93A}) ou lente (SOD1^{G37R}), puis de suivre le devenir de ces cellules GFP en périphérie et dans le SNC au cours de la maladie. Après avoir mesuré un haut taux de remplacement des cellules en périphérie, nos résultats montrent que l'infiltration des cellules périphériques (GFP+) dans le SNC est minimale et transitoire au cours de la maladie. L'évaluation de l'infiltration dans la moelle épinière des souris a ensuite été étudiée histologiquement avec le marqueur CD169 (supposé spécifique des monocytes). Enfin, les souris SOD1^{G93A} et SOD1^{G37R} ont été croisées avec des souris exprimant la GFP ou la RFP dans les cellules CCR2+ (monocytes/lymphocytes). L'ensemble de ces résultats suggère une infiltration mineure de la périphérie et donc une implication majoritairement périphérique des monocytes /macrophages dans la SLA.

Financements : Thierry Latran Foundation, ALSA, ERANET-Neuron, ARSLA.

Contact: aude.chiot@hotmail.fr

2.4. DEFECTS INTRINSEQUES DES MOTONEURONES DERIVES DE CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES DE PATIENTS SLA.

Lefebvre C (1), Dalle C (1), Lamotte d'Incamps B (2), Blanchard S (3), Tournaire G (3), Toli D (3), Nicaise C (4), Salachas F (1,5), Lacomblez L (5), Lobsiger C (1), Millecamps S (1), Boillée S (1), Bohl D (1).

(1) ICM- INSERM U 1127 - CNRS UMR-7225 – UPMC, Paris, France; (2) Univ. Paris Descartes, Paris, France; (3) INSERM U1117 - Institut Pasteur, Paris, France ; (4) URPhyMNARILIS, Univ. of Namur, Namur, Belgium; (5) APHP, Ctr. de ressources et de compétences SLA Ile de France, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

Aujourd'hui les mécanismes conduisant à la mort sélective des motoneurones dans la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) restent encore peu connus. Afin de développer des nouveaux modèles d'étude et analyser l'impact de différentes mutations SLA directement dans des motoneurones de patients, nous avons généré des cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSc) à partir de fibroblastes de sujets contrôles et de patients porteurs de mutations dans trois principaux gènes responsables de la maladie (C9ORF72^{(G4C2)n}, SOD1^{N139D}, TARDBP^{G348C}). Alors que la plupart des publications modélisant la SLA dans des motoneurones dérivés d'iPSc ne se focalisent que sur une seule mutation, notre projet a pour objectif de comparer différentes formes de SLA dans un même contexte expérimental pour nous permettre d'identifier des mécanismes de dégénérescence communs ou différents aux différentes formes de SLA. La perspective est de pouvoir cibler ces voies de façon personnalisée en vue de prévenir ou de ralentir la dégénérescence des motoneurones.

Les iPSc de sujets contrôles et de patients ont été différenciées en motoneurones et nous n'avons pas observé de défaut de genèse des motoneurones. Nos analyses électrophysiologiques à deux temps de maturation suggèrent que l'excitabilité des motoneurones SLA est différente entre les motoneurones mutés dans le gène SOD1^{N139D} et C9ORF72^{(G4C2)n} par rapport aux motoneurones mutés dans le gène TARDBP^{G348C}. En parallèle, nous observons que les motoneurones mutés SOD1^{N139D} et C9ORF72^{(G4C2)n} possèdent des accumulations de neurofilaments qui ne sont pas présentes dans les motoneurones mutés TARDBP^{G348C}. De façon intéressante, ces accumulations sont localisées au niveau du segment proximal de l'axone, important pour la maintenance de l'identité axonale et le déclenchement des potentiels d'action. Pris dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que différentes voies de dégénérescence seraient suivies dans les motoneurones porteurs de différentes mutations et qu'une perturbation du segment proximal de l'axone pourrait altérer l'intégrité des motoneurones de patients.

Mots clés : SLA, iPSc, motoneurones

Financements : Inserm, CNRS, LaBex Revive, AFM, Fondation T. Latran, ARSLA, ARMC, IHU-A-ICM

Contact : cynthia.lefebvre@icm-institute.org

2.5. L'ANALYSE DES MECANISMES MOLECULAIRES QUI SOUS-TENDENT LA DEGENERESCENCE DES NEURONES MOTEURS CORTICO-SPINAUX REVELE DE NOUVEAUX ACTEURS DE LA SLA.

Marques C (1), Fischer M (1), Streit A (1), Keime C (2), Mendoza M. A. (2) and Rouaux C (1)

(1) Inserm U1118, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France. (2) Inserm U964, CNRS UMR7104, IGBMC, Université de Strasbourg, France.

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) émane de la dégénérescence conjointe des neurones moteurs cortico-spinaux (NMCS) et des motoneurones bulbaires et spinaux (MnBS). Contrairement aux MnBS qui ont fait l'objet de nombreuses études précliniques, les mécanismes moléculaires qui sous-tendent la dégénérescence sélective des NMCS demeurent complètement inconnus.

Afin de mettre en avant les voies de signalisations impliquées dans le dysfonctionnement initial et la perte ultime des NMCS au cours de la SLA, nous avons développé une méthode de purification, depuis le cortex cérébral de souris adultes sauvages ou transgéniques, les souris *Sod1*^{G86R} [1], des NMCS ainsi que des Neurones à Projection Calleuse (NPC) des couches corticales II/III, utilisés comme contrôles car ne dégénérant pas au cours de la SLA. Les purifications ont été réalisées à 30 et 60 jours (pré-symptomatiques), et, 90 et 105 jours (symptomatiques). Nous avons soumis ces populations neuronales au séquençage de leurs ARN et réalisé des analyses différentielles afin de mettre en évidence les gènes dont l'expression est modifiée sélectivement dans les NMCS, et non dans les NPC.

Nos résultats mettent en avant un petit nombre de gènes dérégulés aux âges pré-symptomatiques, et un plus grand nombre aux âges symptomatiques, qui correspondent au moment où l'on enregistre une perte importante des NMCS. Les analyses d'enrichissement conduites aux âges symptomatiques révèlent des mécanismes attendus dans un contexte de neurodégénérescence. En revanche, les analyses conduites aux âges pré-symptomatiques dévoilent des gènes qui, pour la majorité, n'ont jamais été mis en cause dans un contexte de SLA. Des études sont en cours pour caractériser le rôle de ces candidats dans le fonctionnement et la survie des NMCS, ainsi que leur pertinence dans la pathologie humaine. A terme, ces travaux sont destinés à informer le développement de stratégies thérapeutiques visant à promouvoir le maintien d'une population de NMCS sains et fonctionnels.

[1] Ripps ME, Huntley GW, Hof PR, et al. Transgenic mice expressing an altered murine superoxide dismutase gene provide an animal model of amyotrophic lateral sclerosis, PNAS, 1995; 92 (689–693).

Mots clés : Neurones moteurs cortico-spinaux, Cortex cérébral, Transcriptomique

Remerciements : Ces travaux ont été financés par les actions Marie Skłodowska-Curie, l'AFM-Téléthon et une ERC Starting Grant (CR), ainsi qu'un cofinancement de thèse Inserm/Région Alsace (CM)

Contact : christine.marques@etu.unistra.fr

2.6. TRANSCRIPTOMIC AND LIPIDOMIC ANALYSIS IDENTIFIES DEREGULATION OF SPHINGOLIPID METABOLISM IN THE SPINAL CORD IN AN ANIMAL MODEL OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS.

Bouscary A (1) (2), Croixmarie V (3), Moshbach A (1) (2), Keime C (4), Walter B (3), Spedding M (5), Loeffler JP (1) (2), Henriques A (1) (2) (5) **

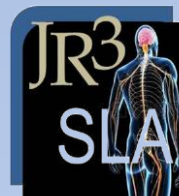
(1) Université de Strasbourg, UMR_S 1118, Fédération de Médecine Translationnelle, Strasbourg, France. (2) INSERM U1118, Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, Strasbourg, France. (3) Technologie Servier, Orléans, France (4) IGBMC (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire), INSERM, U964, CNRS, UMR7104, Université de Strasbourg, 67404 Illkirch, France. (5) Spedding Research Solutions SAS, Le Vesinet, France.

Lipid metabolism is drastically dysregulated in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and impacts prognosis of patients. Animal models recapitulate alterations in the energy metabolism, including hypermetabolism and severe loss of adipose tissue. To gain insight into the molecular mechanisms responsible for the dysregulation of lipids in ALS, we have performed RNA sequencing and lipidomic profiling in spinal cord of early symptomatic SOD1 mice. Spinal transcriptome of SOD1 mice was mainly characterized by differential expression of genes related to cytokine signalling and immune system. Lipid metabolites, particularly phospholipids and sphingolipids, showed profound reorientation. Joint-analysis revealed that the metabolism of glycosphingolipids was significantly enriched in SOD1 mice, and particularly their recycling in lysosome. Involvement of this pathway has been confirmed by complementary approaches. Our results suggest that complex lipids play a critical role during the first phase of motor symptoms in an animal model of ALS.

Keywords: ALS, transcriptomic, lipidomic.

Acknowledgements: The work was funded by Target ALS, the European Community's Health Seventh Framework Programme under grant agreement No. 259867 (Euro-MOTOR), "André combat la SLA" , and "Association pour la Recherche et le Développement de Moyens de Lutte contre les Maladies Neurodégénératives" (AREMANE). Sequencing was performed by the IGBMC Microarray and Sequencing platform, a member of the 'France Génomique' consortium (ANR-10-INBS-0009).

Contact: alexandra.bouscary@etu.unistra.fr



ARSLA 1. MODELING AND GENE THERAPY STRATEGIES FOR ALS USING RECOMBINANT AAV VECTORS

Biferi MG (1), Barkats M (1)

(1) Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Inserm UMRS974, Centre of Research in Myology (CRM), Institut de Myologie, GH Pitié-Salpêtrière, Paris 75013, France.

Gene therapy vectors derived from Adeno-Associated Virus (AAV) hold a unique therapeutic potential in the setting of global gene transfer to the central nervous system (CNS) following systemic delivery. We previously demonstrated that a single intravenous injection of a survival of motor neurons (SMN) - expressing AAV vector in the severe mouse model of Spinal Muscular Atrophy (SMA) resulted in an unprecedented rescue of the disease phenotype. This strategy is currently tested in a phase I/II clinical trial for SMA (NCT02122952) in patients with SMA Type 1.

We took advantage of AAV potential to develop a new gene therapy strategy for one form of familial ALS, linked to SOD1 mutations. Specifically, we suppressed mutant human SOD1 expression by exon skipping through AAV-delivered antisense construct. We co-injected AAV vectors in the CNS and the bloodstream of SOD1^{G93A} mice and we observed therapeutic effects that exceeded any reported results from previous SOD1 silencing approaches. We are currently planning the clinical translation of this technology for the treatment of ALS patients with SOD1 mutations.

Furthermore, we used AAV-mediated gene transfer to generate a mouse model of Ubiquilin 2 – linked ALS/FTD, as alternative method to the classical transgenesis. We expressed mutant human Ubiquilin 2 in wild-type mice to induce the disease. AAV injected mice simultaneously recapitulates the histological alterations, the cognitive impairment, and the motor defects typical of ALS/FTD. Interestingly, we were able to reproduce *in vivo* one of ALS principal pathological hallmarks, the formation of protein aggregates. Thus, this model will be useful to dissect the molecular mechanisms of this complex pathology and to test new therapeutic solutions.

In conclusion, AAV vectors can be engineered for ALS gene therapy but can also be converted to a tool for the understanding of disease processes.

Références:

1- Dominguez, E.; Marais, T.; Chatauret, N.; *et al.* Intravenous scAAV9 delivery of a codon-optimized SMN1 sequence rescues SMA mice. *Hum Mol Genet* 20, 681-693 (2011).

2- Biferi, M.G.; Cohen-Tannoudji, M.; Cappelletto, A.; *et al.* A New AAV10-U7-Mediated Gene Therapy Prolongs Survival and Restores Function in an ALS Mouse Model. *Mol Ther* (2017)

Keywords: AAV, Gene Therapy, Mouse Models

Acknowledgements: AFM, UPMC, INSERM, CNRS, AIM, ARSLA

Contact: mg.biferi@institut-myologie.org

ARSLA 2. MECANISMES HYPOTHALAMIQUES PROVOQUANT LA PERTE DE POIDS ET L'HYPERMETABOLISME DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

Luc Dupuis (1)

(1) Inserm UMR-S1118, Faculté de médecine, 11 rue Humann, 67085 Strasbourg Cedex

La SLA est associée à une perte de poids et une augmentation de la dépense énergétique. L'objectif du projet soutenu par l'ARSLA était de comprendre le rôle potentiel d'anomalies de l'hypothalamus, une région cérébrale clé dans le contrôle de la prise alimentaire et de la dépense énergétique, dans la perte de poids. Nous avons développé plusieurs approches complémentaires, cliniques et expérimentales. Le volume hypothalamique déterminé par imagerie à résonance magnétique est très diminué chez les patients SLA, mais aussi chez les porteurs asymptomatiques¹. De plus, le volume hypothalamique est positivement corrélé avec l'indice de masse corporelle, en particulier chez les patients de forme familiale¹. Pour caractériser fonctionnellement cette atteinte hypothalamique, nous avons ensuite pris avantage d'un essai clinique précédent auquel nous avons participé et avons obtenu des évidences indirectes d'une atteinte fonctionnelle de l'hypothalamus, que nous avons ensuite démontré directement dans les modèles animaux². Les souris *Sod1*^{G86R} présentent une diminution du nombre de neurones POMC, et une augmentation des neurones AgRP dans le noyau arqué de l'hypothalamus². Nous avons ensuite réalisé une étude plus systématique de la pathologie hypothalamique. Chez les patients SLA, nous avons observé une augmentation de la fréquence des inclusions TDP-43 dans l'hypothalamus latéral. De plus, nous montrons une diminution pré-symptomatique du nombre de neurones immunopositifs pour le MCH dans l'hypothalamus latéral des souris *Sod1*^{G86R} et l'administration intra-cérébroventriculaire de MCH via cannulation cérébrale et mini-pompes osmotiques a aboli complètement la perte de poids des souris *Sod1*^{G86R}. En conclusion, l'hypothalamus latéral est sélectivement affecté par la maladie, chez l'homme et la souris, et compenser la perte de MCH ralentit la perte de poids. Notre objectif est maintenant d'utiliser ces résultats pour concevoir de façon rationnelle des stratégies thérapeutiques pour traiter pharmacologiquement la perte de poids et augmenter la survie des patients SLA.

Mots clés : hypothalamus, IRM, melanin-concentrating hormone

Références (remerciant l'ARSLA) :

1. Gorges M, Vercruysse P, Muller HP, et al. Hypothalamic atrophy is related to body mass index and age at onset in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2017 Jun 08.

2. Vercruysse P, Sinniger J, El Oussini H, et al. Alterations in the hypothalamic melanocortin pathway in amyotrophic lateral sclerosis. *Brain*. 2016 Apr;139(Pt 4):1106-22.

Contact : ldupuis@unistra.fr

ARSLA 3. CONTRECARRER LES DEFAUTS MITOCHONDRIAUX DANS LES PROTEINOPATHIES TDP-43 : ANALYSE GENETIQUE CHEZ LA DROSOPHILE

Khalil B (2), Cabirol-Pol M-J (2), Miguel L (3), Whitworth AJ (4), Lecourtois M (3) et Liévens J-C (1 et 2)

(1) Université de Montpellier, Montpellier F-34095, France; Inserm U1198 MMDN, Montpellier F-34095, France; EPHE, Paris F-75014, France, Montpellier. (2) Aix-Marseille Université, CNRS, Centre de Recherche en Neurobiologie et Neurophysiologie de Marseille, UMR 7286, CS80011, Boulevard Pierre Dramard, F-13344 Marseille Cedex 15, France. (3) RIB Institute for Research and Innovation in Biomedicine, University of Rouen, INSERM U1079, 76183 Rouen, France. (4) MRC Mitochondrial Biology Unit, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, CB22 2LY, United Kingdom

TDP-43 est une ribonucléoprotéine régulant l'épissage, le transport et la stabilité des transcrits. Des mutations de TDP-43 sont non seulement responsables de cas familiaux rares de la sclérose latérale amyotrophique mais aussi la forme native de TDP-43 est délocalisée dans le cytoplasme chez les patients sporadiques. Les mécanismes par lesquels TDP-43 induit un dysfonctionnement et la mort des neurones sont encore mal connus. En utilisant les outils génétiques chez la drosophile, nous avons étudié l'importance de la dynamique mitochondriale dans la pathologie liée à TDP-43. L'expression de TDP-43 humaine native dans les neurones de drosophile induit une fragmentation anormale des mitochondries. Les mécanismes contrôlant la fusion et la fission des mitochondries sont maintenant bien connus. OPA1 et mitofusine (Mfn) permettent la fusion respectivement des membranes mitochondriales internes et externes, tandis que DRP1 contrôle la fission. Nous avons démontré qu'en présence de TDP-43, les transcrits et la protéine Mfn de drosophile sont sous-exprimés alors que l'expression de OPA1 et DRP1 reste inchangée. Ainsi cette perte de Mfn induite par TDP-43 perturberait la balance entre la fusion et la fission mitochondriale en faveur d'une fragmentation. Ensuite, nous avons examiné si la manipulation des gènes régulant la dynamique peut avoir un impact sur la toxicité de TDP-43. La surexpression de Mfn ou l'inactivation partielle de DRP1 réduit les défauts locomoteurs des drosophiles exprimant TDP-43. De plus, TDP-43 perturbe la transmission au niveau de la jonction neuromusculaire au cours d'une stimulation répétée des neurones moteurs qui contrôlent les muscles de l'aile. En revanche la surexpression de Mfn diminue cette perte progressive d'efficacité à la jonction neuromusculaire. Un effet protecteur semblable est observé pour les drosophiles exprimant un variant muté de TDP-43 (TDP43^{G298S}). Ainsi, nous démontrons que la balance entre fusion et fission mitochondriale joue un rôle significatif dans les protéinopathies TDP-43.

Mots clés : Tar DNA-binding protein 43 kDa, mitochondrie, mitofusine

Ce travail est financé par l'Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres Maladies du Motoneurone

Contact : jean-charles.lievens@umontpellier.fr

ARSLA 4. A NEW CIS-ACTING MOTIF IS REQUIRED FOR THE AXONAL SMN-DEPENDENT ANXA2 MRNA LOCALIZATION

Rihan K (1)., Antoine E (1)., Maurin T (2)., Bardoni B (2)., Bordonné R (1)., Soret J (1). and Rage F (1).

(1) Institut de Génétique Moléculaire de Montpellier, UMR5535-CNRS, 1919 route de Mende 34000 Montpellier, France. (2) Institut de Pharmacologie Moléculaire et Cellulaire, Physiopathologie du Retard Mental, 660 Route des Lucioles, Sophia Antipolis 06560 Valbonne, France.

Spinal muscular atrophy (SMA) is caused by mutations and/or deletions of the survival motor neuron gene (SMN1). Besides its function in the biogenesis of spliceosomal snRNPs, SMN might possess a motor neuron specific role and could function in the transport of axonal mRNAs and in the modulation of local protein translation. Accordingly, SMN colocalizes with axonal mRNAs of differentiated NSC-34 motor neuron-like cells. We recently showed that SMN depletion gives rise to a decrease in the axonal transport of the mRNAs encoding Annexin A2 (Anxa2). In this work, we have characterized the structural features of the Anxa2 mRNA required for its axonal targeting by SMN. We found that a G-rich motif located near the 3'-UTR is essential for axonal localization of Anxa2 transcript. We also show that mutations in the motif sequence abolish targeting of Anxa2 reporter mRNAs in axon-like structures of differentiated NSC-34 cells. Finally, localization of both wild-type and mutated Anxa2 reporters is restricted to the cell body in SMN depleted cells. Altogether, our studies show that this G-motif represents a novel and essential determinant for axonal localization of the Anxa2 mRNA mediated by the SMN complex.

Acknowledgment : This work was supported by the CNRS and by grants of the ARSLA to F.R. and the AFM (no. 17760) to J.S. We thank Edouard Bertrand and members of his team for helpful discussions. We also thank the Montpellier RIO Imaging facility for help with the imaging experiments. K.R. was supported by a fellowship of the Lebanese Association.

Keywords : SMA, mRNA localization, motoneurons

Contact : Florence.rage@igmm.cnrs.fr

ARSLA 5. NEONATAL PERTURBATIONS IN THE SPINAL MOTOR NETWORKS OF THE SOD1 ALS MOUSE MODEL

Supiot L, Martin E, Hodeib F, Laupénie A, Cazenave W, Cattaert D (1) and Branchereau P (2)

(1) University of Bordeaux & CNRS, INCIA, UMR 5287, 33076 Bordeaux cedex, France. (2) University of Bordeaux & CNRS, INCIA, UMR 5287, 33615 Pessac Cedex, France

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease characterized by progressive motor neuron degeneration and muscle paralysis. The comparatively early presymptomatic onset of abnormal processes is indicative of cumulative defects that ultimately lead to a late manifestation of clinical symptoms and fast overt disease progression. Associated cellular defects, protein aggregates and oxidative stress have been studied in some detail, however unambiguous causal relationships have been difficult to establish. It remains therefore of paramount importance to identify the primary defects that underlie this condition and to determine how these lead to the cycle of deterioration. In the recent past years, we have accumulated lines of evidence indicating that ALS could stem from deficits taking place during development. We discovered that foetal E17.5 motoneurons (MNs) from the SOD1^{G93A} ALS mouse model (SOD1) are hyperexcitable and exhibit a reduced dendritic tree. Using computer simulation, we demonstrated that this over excitability relies on a reduced length of dendritic terminal segments [1]. The SOD1 mouse ALS model also revealed that foetal spinal lumbar MNs exhibit a clear alteration in chloride homeostasis likely leading to deficits in GABA/glycine inhibition. We recently found that E17.5 spinal SOD1 MNs receive less excitatory synaptic terminals compare to WT MNs from the same littermate while the density of inhibitory synaptic terminals was unchanged. This anatomical observation was supported by the reduced frequency of EPSCs recorded in E17.5 SOD1 MNs. Interestingly, the frequency of synaptic IPSCs was also reduced in SOD1 MNs, revealing a putative compensatory mechanism to the altered chloride homeostasis. We are now looking at natal and post-natal stages in order to follow the time-course of chloride homeostasis changes. Altogether, our data should allow us to identify SOD1 ALS as a neuro-developmental disease with early synaptic and MN changes leading to later manifestations.

[1] Martin E, Cazenave W, Cattaert D, Branchereau P. Embryonic alteration of motoneuronal morphology induces hyperexcitability in the mouse model of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Neurobiology of Disease* (2013) 54:116-26.

Key words : SOD1^{G93A} mouse, electrophysiology, IHC

Grant sponsor: Univ. Bordeaux, CNRS, FRC, ARSLA.

Contact : pascal.branchereau@u-bordeaux.fr

ARSLA 6. DETERMINING THE ROLE OF TBK1 IN MOTOR NEURON AND MICROGLIAL FUNCTIONS AND HOW TBK1 MUTATIONS LEAD TO ALS

Clémentine Philibert, Andrei T. Haddad, John J. Keeley, Lorenzo Schiaffino, Stéphanie Millecamps, Séverine Boillée and Christian S. Lobsiger.

ICM - Institut du Cerveau et de la Moelle épinière, INSERM U1127, CNRS UMR-7225, UPMC, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

The recent discovery, to which we contributed, of FALS-linked dominant non-sense mutations in TBK1, provide a unique opportunity for our team to deepen our understanding of motor neuron (MN) degeneration in ALS: ***On one hand***, TBK1 is an ubiquitously expressed kinase implicated in autophagy and immune-signaling, but little data exists on CNS functions of TBK1. With our focus on pathological neuro-immune interactions in ALS, the analysis of TBK1 becomes of high interest, and could expand on what we know from mutant SOD1 linked ALS. As TBK1 plays roles in normal leukocyte functions, mutations in TBK1 could lead to MN degeneration by both cell-autonomous, but also non-cell autonomous mechanisms via deregulated microglia/macrophages responses. ***On the other hand***, while for most ALS genes gain- or loss-of-function (GoF/LoF) mechanisms remain debated, mutations in TBK1 strongly suggest haploinsufficient LoF. This could facilitate the understanding of the toxic mechanism, as compared to unknown GoF actions. ***Our goal*** was to use mice to assess how loss of Tbk1 could lead to MN degeneration and whether this implicates contributions from microglia. As Tbk1-KO mice are lethal, we have used conditional Tbk1 mice. ***The first aim*** was to delete Tbk1 from MNs, to assess whether this disturbs their normal functions and is sufficient to induce MN degeneration. ***The second aim*** was to delete systemically one copy of Tbk1, to simulate the human condition. ***The third aim*** was to delete Tbk1 from microglia and test whether this perturbs their normal reactive responses and could lead to reduced support for MNs, suggesting disease contribution in ALS. ***Lastly***, we have also assessed whether Tbk1 expression could hint at age-dependent, selective vulnerability of MNs. ***I will present our unpublished data on the ongoing analysis***, which could lead to a better understanding of MN degeneration and provide a new mouse model of ALS.

Key Words : Motor neurons, Microglia, Neuroinflammation, TBK1

Financing : ARSLA, ARMC, INSERM, ICM

Contact : christian.lobsiger@icm-institute.org



CONFERENCIER INVITE : AMYOTROPHIE SPINALE PROXIMALE : NOUVEAUX TRAITEMENTS D'AUJOURD'HUI, NOUVEAUX TRAITEMENTS DE DEMAIN...

Servais L (*Pediatric Clinical Trials Department, I-Motion, Paris*).

Le traitement de l'amyotrophie spinale proximale est amené à changer considérablement dans les années à venir. En effet, un nouveau médicament, le Spinraza a récemment été approuvé aux USA et en Europe, et de nombreux autres développements cliniques avec des résultats préliminaires très encourageants sont aujourd'hui en cours.

L'amyotrophie spinale proximale est liée à une délétion homozygote de l'exon 7 du gène SMN1, dans 5% des cas à une délétion hétérozygote et à une mutation ponctuelle générant une perte de fonction. L'existence en nombre de copie variable d'un gène très semblable, SMN2, explique la variabilité du phénotype. En effet, la modification d'une paire de base dans l'exon 7 du gène SMN2 mène à l'épissage quasi systématique du gène SMN2, dont la lecture complète s'effectue de manière occasionnelle, donnant ainsi naissance à une protéine SMN de longueur complète, qui atténue le phénotype et en explique en partie la variation du type 1 (forme infantile) au type 4 (forme adulte).

Un nouvel antisens administré par voie intrathécale, le nusinersen (ou Spinraza), visant à permettre l'expression complète de SMN2 a récemment démontré son efficacité dans la SMA type 1 et 2 dans deux études internationales randomisées contre placebo. Des données en ouvert sur 3 ans sont disponibles également dans le type 3. Le traitement pré-symptomatique, sur lequel nous avons encore aujourd'hui très peu de recul, semble s'accompagner d'une quasi normalisation du phénotype. Le Spinraza a reçu l'AMM en juin 2016 et est disponible en France pour les types 1 et 2 dans le cadre d'une ATU de cohorte.

Il est également possible d'interférer avec l'épissage de SMN2 au moyen de petites molécules absorbées par voie orale, développées par les laboratoires Roche et Novartis, et actuellement en phase I à III.

Enfin, la thérapie génique par AAV9 dont le but est d'introduire une copie intacte du gène SMN1 a montré des résultats très encourageants dans une étude monocentrique de phase 1-2 dans la SMA1. Une étude de phase 3 va incessamment commencer.

Il semble dès lors assez évident d'une part que la question qui se posera inévitablement dans les années à venir est comment combiner ces traitements, en séquentiel ou en association, d'autre part comment réaliser le diagnostic le plus précoce, idéalement pré-symptomatique, afin d'en maximiser l'efficacité. Dans cette optique, le Missouri est le premier état américain ayant officiellement inclus la SMA dans le panel du screening néonatal.

Contact : l.servais@institut-myologie.org

3.1. KYNURENINE PATHWAY METABOLITES AS PROGRESSION MARKERS FOR MND

Tan VX (1), Duhamel A (2), Li CK (1), Bourbon L (1), Meninger V (3), Lacomblez L (3), Kyheng M (2), Devos D (4), Lenglet T (3), Pradat PF (3), Guillemin GJ (1).

(1) Department of Biological Sciences, Faculty of Medicine and Health Sciences, Macquarie University, New South Wales, Australia (2) Santé Publique : Épidémiologie et Qualité des Soins EA 2694 Université Lille, CHU Lille, France (3) Département of Neurology, Reference Center for SLA, INSERM U1171, APHP, Hospital Pitié-Salpêtrière, France (4) Pharmacologie Médicale & Neurologie, Université, Faculté de Médecine, CHU de Lille, France.

A lack of suitable biomarkers for amyotrophic lateral sclerosis (ALS) hampers monitoring of disease progression, furthermore, limits assessment of therapy efficiency during clinical trials. In a pilot study of 66 ALS patients from a clinical trial, we use biochemical chromatography analyses to longitudinally characterize patient serum Kynurenine Pathway (KP) profiles to determine if the KP is a suitable candidate as an objective biomarker or prognostic indicator of ALS. The KP is activated by inflammation, and has been shown to be dysregulated in ALS [1], [2]. We show that together with clinical outcomes, ALS Functional Rating Scale (ALSFRS) and Manual Muscle Testing (MMT), KP metabolite 3hydroxyanthranilic acid is increased over time (-1.20, -3.74, and -0.46 units over time). Tryptophan and Kynurenine are both positively associated with ALSFRS; and Kynurenic Acid and Quinaldic Acid are associated with MMT, indicating that they are good candidates as biomarkers for ALS. Lastly, we show that neopterin is a significant prognostic marker for disease progression, with an increased neopterin level being associated with slower disease progression. These findings suggest that the KP may be a useful marker of disease progression and prognosis in ALS, and that further research to integrate the KP with other known biomarkers, and larger datasets may produce a clinically relevant and specific biomarker for ALS.

The KP shows potential for tracking of disease development in ALS. This will allow for a biochemical technique that will allow definitive monitoring of progression. This data has also allowed an in depth analysis of the KP changes through the course of disease. The role of immune modulating KP may be applied towards therapeutic considerations by using KP altering drugs that may lead to new therapeutic options for alleviating the clinical effects of MND.

[1]Y. Chen *et al.*, "The Kynurenine Pathway and Inflammation in Amyotrophic Lateral Sclerosis," *Neurotox. Res.*, vol.18, no. 2, pp. 132–142, 2010.

[2]J. Ilzecka, T. Kocki, Z. Stelmasiak, and W. A. Turski, "Endogenous protectant kynurenic acid in amyotrophic lateral sclerosis," *Acta Neurol Scand*, vol. 107, no. 6, pp. 412–418, Jun. 2003.

Keywords : Biomarker, Longitudinal, Tryptophan

The authors thank patients and their families for their generous participation and support in this study. VXT is supported by a Research Excellence Scholarship from Macquarie University. Prof Guillemin was a recipient of the Australian Research Council Future Fellowship Award (FT120100397). This work was partly funded by Motor Neuron Disease Research Australia, and the Association pour la recherche sur la SLA.

Contact : Prof Gilles Guillemin; Gilles.guillemin@mq.edu.au

3.2. SPINAL CORD MRI: IS IT AN EFFECTIVE CLASSIFICATION TOOL FOR THE DIAGNOSIS OF MOTOR NEURON DISEASE CONDITIONS?

Querin G (1), El Mendili Mounir M (1,2), Delphine S (1,3), Lenglet T (4), Marchand-Pauvert V (1), Pradat PF (1,5)

(1) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, CNRS, INSERM, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, Paris, France. (2) Department of Neurology, Icahn School of Medicine, Mount Sinai, NY, USA. (3) Institut des Neurosciences Translationnelles, Institut Du Cerveau Et De La Moelle Épinière - IHU-A-ICM, Paris, France. (4) Département de Neurophysiologie, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France. (5) Département des Maladies du Système Nerveux, Centre référent SLA, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière Paris, Paris, France.

Background: ALS is a neurodegenerative disease involving both upper and lower motor neurons (LMN). Diagnosis remains basically clinical and is frequently long delayed from symptom's onset. Moreover, symptoms may overlap with those of ALS-mimic syndromes, such as pure LMN diseases, making diagnosis even more challenging. SMA, which is an autosomal recessive, is a LMN disease mainly presenting as a childhood pathology, but with existing adult-appearing forms. Recent studies outline possible diagnostic applications based on automated machine learning, which could make the diagnostic process more effective.

Objective: Aim of this study was to use a classification approach based on cervical spinal cord (SC) MRI metrics to differentiate ALS from SMA patients and from controls.

Methods: We studied 56 ALS patients, 17 adult SMA patients (type 3-4) and 47 healthy controls (HC) matched for sex and age. Each subject underwent cervical SC MRI using a 3T MRI system. SC cross-sectional area at each vertebral level was computed. DTI metrics were measured (FA, MD, AD, RD). Magnetization transfer ratio was extracted. Patients were subdivided in three groups for age normalization (18-40, 40-60 and 60-80 years).

A random forest classifier algorithm with bootstrap technique was applied. ROC curve and Area under the curve (AUC) were computed to test diagnostic abilities.

Results: This algorithm gave a diagnostic ability between ALS and HC with AUC of 0.99 and between ALS and SMA of 0.99. FA was the best classification feature both between ALS and healthy controls and between ALS and SMA patients.

Conclusions: FA resulted to be a reliable classification feature between ALS and SMA patients and between patients and controls. Such result is interesting under a pathological point of view, and at the same time opens the road to the use of automated diagnostic applications based on SC imaging.

3.3. L'HYPERMETABOLISME EST UN FACTEUR PRONOSTIQUE DELETERE CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE.

Jésus P (1,2,3), Fayemendy P (1,2,3), Nicol M (2,3,4), Lautrette G (4), Sourisseau H (1), Preux PM (2,3,5), Desport JC (1,2,3), Marin B (2,3,5), Couratier P (2,3,4).

(1) Unité de Nutrition, CHU de Limoges, Limoges, France. (2) INSERM UMR 1094, Neuroépidémiologie Tropicale, Faculté de Médecine de Limoges, Limoges, France. (3) Institut de Neuroépidémiologie et Neurologie Tropicale, CNRS FR 3503 GEIST, Université de Limoges, Limoges, France. (4) Service de Neurologie, CHU de Limoges, Limoges, France. (5) Centre d'épidémiologie, de biostatistique et de méthodologie de la recherche, CHU de Limoges, Limoges, France

Introduction : L'hypermétabolisme (HM) est défini comme un niveau excessif de dépense énergétique de repos (DER) d'un patient. Il est retrouvé au cours de la SLA dans 50 à 60% des cas. L'objectif de ce travail était d'étudier chez des patients SLA, le statut évolutif nutritionnel et neurologique ainsi que la survie en fonction du statut métabolique.

Méthode : 315 patients ont bénéficié d'une mesure de la DER par calorimétrie indirecte moins d'un an après le diagnostic. Les évaluations nutritionnelles (DER prédite par Harris et Benedict, [HM si variation (Δ) de DER mesurée-prédite >10%], masse grasse (MG) en impédancemétrie), neurologiques (ALSFRS-R) étaient réalisées après le diagnostic et avant le décès. L'analyse statistique utilisait les tests t de Student, du Chi2, la méthode de Kaplan-Meier et le modèle multivarié de Cox.

Résultats : L'âge médian de diagnostic était de 65,9 ans. 55,2% des patients avaient un HM à +18,3% de la valeur prédite. Selon le niveau métabolique (Δ DER $\leq$ 10%, 10-20% et >20%), les patients avec une Δ DER > 20% avaient initialement une MG diminuée à 29,7% vs 32,1% si Δ DER $\leq$ 10% (p=0,005). Au cours du suivi, la pente médiane de l'ALSFRS-R avait tendance à évoluer plus sévèrement chez les patients avec une Δ DER >20% de -1,4 points/mois vs -1,0 points/mois si Δ DER $\leq$ 10% (p=0,07). La survie médiane depuis le diagnostic était de 18,4 mois. Une Δ DER >20% avait tendance à augmenter le risque de décès par rapport à une Δ DER $\leq$ 10% (HR = 1,33, p=0,055). En analyse multivariée, un ratio DER / MG augmenté était associé au risque de décéder (HR = 1,005, p=0,001).

Conclusion : L'HM était présent dans plus de la moitié des patients SLA. Il modifiait la composition corporelle au moment du diagnostic et les patients avec un HM >20% avaient un moins bon pronostic.

Mots clés : Hypermétabolisme, ALSFRS-R, survie.

Contact: Pierre Jésus : p.jesus@wanadoo.fr

3.4. DRY MASS SLOPE IS A PREDICTIVE FACTOR IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Patin F (1,2), Alrabiah A (3), Bakkouche SE (3), Bletran S (2,3), Andrès CR (1,2), Vourc'h P (1,2), Blasco H (1,2), Corcia P (2,3)

(1) Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, CHU Tours, France (2) UMR INSERM, Université François-Rabelais, Equipe Neurogénétique et Neurométabolomique, Tours, France (3) Centre SLA, Service de Neurologie, CHU Tours, France.

Introduction: Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a fatal neurodegenerative disease, associated to a metabolic impairment. Bioelectrical Impedance Analysis (BIA) of ALS patients showed that body fat, lean mass, or angle phase are potential biomarker of the disease. These variables are linked to some biochemical variables of interest in ALS (plasma cholesterol or creatinine).

Objective: To determine the variation of BIA parameters, and their link to the biological and clinical variables in ALS.

Material and methods: Biological, BIA, and clinical data of ALS patients were collected every 3 months over the 18 months following the diagnosis. Repeated measures ANOVA was performed to determine within-patient variation of BIA variables over time. A cox model was used to perform univariate and multivariate analysis of patients survival.

Results: At baseline, a positive correlation between forced vital capacity and lean mass was observed (p=0.0002). Lean mass also correlated with plasma creatinine levels (p=0.0022). During the follow-up, a decrease of total metabolism (p<0.0001) and dry mass was observed (p=0.0015). The variation of dry mass was associated with survival, even after correction for BMI variation and diagnostic delay (HR=0.81 per kg of annual decrease; p=0.0040).

Discussion: This work shows for the first time the high importance of dry mass in ALS patients follow-up. It is also the first study to shed light on the relationships between biochemical and bioimpedance biomarkers in this disease. Finally, it provides novel data on the longitudinal evolution of bioimpedance analysis variables over ALS evolution.

Conclusion: In this study, dry mass annual variation was an independent factor of survival. Bioimpedance analysis may thus be a valuable tool for follow-up of ALS patients, appropriately completing the biological follow-up.

Mots-Clés : bioimpédance, nutrition, biomarqueur

Contact : Pr Philippe Corcia, corcia@med.univ-tours.fr

3.5 CONSERVATIVE IRON CHELATION AS A NEUROPROTECTIVE STRATEGY IN AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS

Danel V (1), Moreau C* (1), Devedjian JC (2), Grolez G (1), Timmerman K (2), Laloux C (2), Petrault M (2), Gouel F (2), Jonneaux A (2) Dutheil M (2), Lachaud C (2), Lopes R (3), Kuchcinski G (3), Auger F (5), Kyheng M (6), Duhamel A (5), Jissendi P(6), Pradat PF (7), Blasco H (8), Veyrat-Durebex C (8), Corcia P (8), Dupuis L (4), Garçon G (10), Defebvre L (1), Duce J (11), Bordet R (2), Devos D (1, 2).*

*Authors contributed equally

(1) Lille University, INSERM UMRS_1171, CHU of Lille, Department of Neurology, ALS center, LICEND COEN Center, France (2) Lille University, INSERM UMRS_1171, CHU of Lille, Department of Medical Pharmacology, LICEND COEN Center, France (3) Lille University, INSERM UMRS_1171, CHU of Lille, Department of Neuroradiology LICEND COEN Center, France (4) Lille University, INSERM UMRS_1171, CHU of Lille, Department of preclinical radiology LICEND COEN Center, France (5) Lille University, CHU of Lille, Department of biostatistics, France (6) Université Libre de Bruxelles, Belgique (7) Département des Maladies du système nerveux, centre référent SLA, APHP Hôpital Pitié-Salpêtrière, Laboratoire d'imagerie biomédicale CNRS, INSERM Sorbonne Université Paris 06 UPMC Paris, France (8) Université François Rabelais INSERM U930 Laboratoire de biochimie CHRU Tours France (9) INSERM UMR-S1118 Faculté de Médecine de Strasbourg France (10) Laboratoire de toxicologie Université Lille, France (11) School of Biomedical Sciences, Faculty of Biological Sciences, University of Leeds, Leeds, West Yorkshire, UK, Oxidation Biology Unit, The Florey Institute of Neuroscience and Mental Health, The University of Melbourne, Parkville, Victoria, Australia

Background: Iron metabolism alteration is reported in genetic models (SOD1 and C9orf72). Iron chelators allowed neuroprotection in SOD1 mice. Post mortem and MRI examinations in patients have shown iron deposits in central motor pathways. High level of serum ferritin is associated with a poorer prognosis.

Objective: We assessed the proof of concept of a new concept of conservative iron chelation (iron chelation and redistribution to avoid depletion).

Methods: 240 male and female transgenic mice carrying the SOD1^{86R} gene were given deferiprone at dosages of 50, 100, or 200 mg/kg/day or placebo, from disease onset until death (24 groups of 10 mice). In the clinical study, 23 patients received no treatment for 3 months followed by 12 months of deferiprone at a dosage of 30 mg/kg/day.

Results: In mice, deferiprone increases the mean life span in female at 50 mg/kg/day and in male at 200 mg/kg/day. In the clinical trial, the patients displayed a very good safety profile and none developed anaemia. Mean progression per month on the ALSFRS was -0.96 during the 12 months of deferiprone treatment, which was significantly lower than the mean of -1.64 seen during the 3 previous months and also significantly lower than that seen in an independent cohort of 512 patients (Mitotarget study). Patients lost a mean of only 2.5 kg of body weight during the treatment. A concomitant reduction in iron overload was measured in the cervical spinal cord, medulla oblongata and the precentral and central motor cortex (R2* MRI sequence) together with reduced oxidative stress parameters.

Discussion: Deferiprone removed excess iron from brain regions, reduced oxidative damage and cell death associated with regional iron deposition without negative impact on iron levels where it is needed. These promising results allow a large randomized double-blind placebo-controlled study to assess efficacy with reliable biomarkers.

Key words: Iron chelator, oxidative stress, neuroprotection

Study funding: The authors have no financial disclosures to make or potential conflicts of interest to report in relation to this study. The paper is referring to an academic study "Etude pilote d'efficacité et de tolérance de la déféripone (traitement chélateur de fer) sur la surcharge cérébrale dans la sclérose latérale amyotrophique: (SAFE-FAIR-ALS-I)". Protocol ID: 2013-001228-21; ClinicalTrials.gov: NCT02164253. The study was funded by grants from ARSLA and from DN2M (Contrat Projet Etat Région Nord/Pas-de-Calais). ApoPharma provided deferiprone, the placebo and advices on the molecule.

Contact : david.devos@chru-lille.fr

3.6. A PHARMACOMETABOLOMICS APPROACH IN ALS: PROOF OF CONCEPT IN A CLINICAL TRIAL OF OLESOXIME

Blasco H (1,2), Patin F (1,2), Descat A (3), Garçon G(4), Corcia P(1, 5), Gelé P (7), Lenglet T(8), Meininger V (9), Devos D (6), Gossens JF (3), Pradat PF (8, 10).

(1) Université François-Rabelais, INSERM U930, Tours, France (2) Laboratoire de Biochimie, CHRU de Tours, France (3) Centre Universitaire de Mesures et d'Analyses, EA 7365, Université de Lille, France (4) EA4483-IMPECS, Université de Lille, CHU Lille, Institut Pasteur de Lille, France (5) Centre SLA, Service de Neurologie, CHRU Bretonneau, Tours, France (6) INSERM U1171, Pharmacologie Médicale & Neurologie, Université, Faculté de Médecine, CHU de Lille, France (7) CIC 1403, Université de Lille, France (8) Département des Maladies du Système Nerveux, Centre Référent SLA, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France (9) Ramsay, Hôpital des Peupliers, Paris, France (10) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, CNRS INSERM, UPMC, Sorbonne Universités Paris 06, France.

Background

As a proof of concept of pharmacometabolomics in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), we analysed some plasma samples collected during the therapeutic trial of TRO19622 (olesoxime) in ALS. The main objective was to investigate the link between metabolome modifications, from the early beginning of the study, and late clinical outcomes.

Material and methods

Patients included in the trial received riluzole and were randomized to one of two groups: Group O receiving olesoxime (n=38) and Group P receiving placebo (n=36). The metabolome was assessed at one (V1) and 12 months (V12) after the initiation of the treatment. High performance liquid chromatography coupled with tandem mass spectrometry was used to quantify 188 metabolites (Biocrates® commercial kit). Multivariate analysis based on different learning machine methods (*i.e.* Biosigner algorithm) was performed.

Results

Metabolome profiles at V1 and V12 and variation of metabolomes between V1 and V12 correctly discriminated between Groups O and P ($p < 5 \times 10^{-6}$), with glycine, kynurenine and citrulline/arginine as the most discriminant metabolites. Changes in metabolome profiles were closely linked with clinical progression, with a significant correlation between glutamine levels in Group P and amino acids, lipids and spermidine levels in Group O. Multivariate models correctly predicted disease progression from the V1 metabolome, including the discriminant role of sphingomyelins (SM C22:3 or SM C24:1) when pooling data from both groups.

Conclusion

This study provides proof of concept that the metabolome may be of use in assessing the biological effect of an investigational drug and of interest as a secondary outcome measure in clinical trials.

Classification of evidence : This study provides Class III evidence that pharmacometabolomics is useful in clinical trials as a blood metabolic profile was associated with the treatment and also with patients' progression.

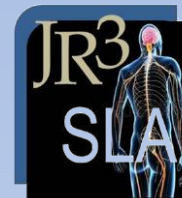
Mots clés: pharmacométabolique, olesoxime, biomarqueurs

Financement/conflit d'intérêt :

Study Funded by ARSLA

Pas de conflits d'intérêt

Contact: Helene.blasco@univ-tours.fr



POSTER N°1: DETERMINATION DU RÔLE DES NEURONES MOTEURS CORTICOSPINAUX DANS LE DÉCLENCHEMENT ET LA PROGRESSION DE LA SLA

Burg T (1), Fischer M (1), Rouaux C (1)

(1) Inserm U1118, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France

La dégénérescence conjointe des Neurones Moteurs Corticospinaux (NMCS) et des Motoneurones Bulbaires et Spinaux (MnBS) permet de poser le diagnostic de SLA, et confère à la maladie un caractère particulièrement grave et létal, en comparaison aux maladies dans lesquelles une seule de ces deux populations neuronales est affectée.

Les récentes études génétiques, fonctionnelles et histopathologiques menées sur les patients atteints de SLA familiale ou sporadique suggèrent un rôle potentiellement initiateur du cortex cérébral dans la SLA. Dans ce contexte, il apparaît nécessaire de déterminer le rôle des NMCS, intermédiaires directs entre le cortex cérébral et la moelle épinière, dans le déclenchement et la progression de la SLA.

Pour évaluer la contribution des NMCS à la SLA, nous avons généré un modèle murin surexprimant un mutant du gène *Sod1*, condition suffisante pour modéliser la SLA, dépourvu de NMCS et de connexion directe entre le cortex cérébral et la moelle épinière. Ce modèle a été obtenu en croisant les souris *Sod1^{G86R}* [1] aux souris *Fezf2^{-/-}* [2], dépourvues du gène encodant FEZF2, un facteur de transcription nécessaire [3] à la génération et la spécification des NMCS. Actuellement, nous suivons quotidiennement les souris *WT/Fezf2^{+/+}* ; *Sod1^{G86R}/Fezf2^{+/+}* ; *WT/Fezf2^{-/-}* et *Sod1^{G86R}/Fezf2^{-/-}*, et évaluons de manière hebdomadaire leurs capacités motrices. Des analyses fonctionnelles (EMG) et histologiques (évaluation de l'état des MnBS et des jonctions neuromusculaires) sont également prévues à différents âges pré-symptomatiques et symptomatiques.

L'analyse du déclenchement et de la durée de la maladie, des performances motrices et de l'état des MnBS et de leurs connexions aux muscles striés squelettiques nous permettra de déterminer la contribution des NMCS à SLA, et la pertinence de cette population neuronale en qualité de cible thérapeutique potentielle.

[1] Ripps ME, Huntley GW, Hof PR, et al. Transgenic mice expressing an altered murine superoxide dismutase gene provide an animal model of amyotrophic lateral sclerosis, *PNAS*, **92**, 689-693 (1995).

[2] Hirata, T. et al. Zinc finger gene *Fezf2* functions in the formation of subplate neurons and thalamocortical axons. *Dev. Dyn.* **230**, 546-556 (2004).

[3] Molyneaux, B. J., Arlotta, P., Hirata, T., Hibi, M. & Macklis, J. D. Fezl is required for the birth and specification of corticospinal motor neurons. *Neuron* **47**, 817-831 (2005).

Mots clefs: Neurones Moteurs Corticospinaux ; *Fezf2* ; *Sod1^{G86R}*

Remerciements: Ces travaux sont financés par une ERC Starting Grant (CR), ainsi qu'un contrat doctoral du MENESR (TB).

Contact: thibaut.burg@etu.unistra.fr

POSTER N°2: CRYM-CREERT2 MICE : A NEW TOOL TO STUDY THE ROLE OF CORTICOSPINAL MOTOR NEURONS IN ALS

Scekic-Zahirovic J (1), Fischer M (1) & Rouaux C (1)

(1) Inserm U1118, Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, Strasbourg, France.

While evidence of combined degeneration of spinal and bulbar motoneurons together with corticospinal motor neurons (CSMN) is required to diagnose Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), preclinical studies have so far mostly concentrated on the motoneurons, leaving aside the CSMN and their contribution to ALS onset and progression. This seeming disinterest may arise, at least partly, from a lack of tools to selectively label CSMN within the cerebral cortex and to assess their function or dysfunction in animal models.

To start deciphering the role of CSMN in ALS, we generated a *Crym-CreER^{T2}* mouse line, in which the inducible *CreER^{T2}* recombinase gene is knocked-in within the endogenous *Crym* locus, downstream of the gene coding sequence. *Crym* gene was selected for its almost exclusive expression within the cortical layer V where UMN reside, and its absence of expression from the spinal cord or the skeletal muscle. The design of the mouse line enables to maintain the endogenous *Crym* expression, while driving a spatial and temporal expression *CreER^{T2}* similar to that of *Crym*.

To test whether *Crym-CreER^{T2}* expression reproduces the endogenous *Crym* expression, we first revealed CRE protein expression by immunofluorescence, and then crossed the *Crym-CreER^{T2}* mice with the *Rosa-EYFP* reporter mice. Our results show that CRE expression faithfully recapitulates *Crym* expression. EYFP-positive cells are found only in Tamoxifen-injected animals. Within the cerebral cortex, EYFP-positive cells are found almost exclusively within the layer V (with few scattered cells in layer VI), and co-express the cortical deep layer marker CTIP2. Importantly, no EYFP expression could be detected in the spinal cord of Tamoxifen-injected animals.

Altogether, the data suggest that the *Crym-CreER^{T2}* mice represent a potentially useful tool to start investigating the role of CSMN in ALS.

Key words : CSMN, Crym, Cre

Acknowledgment : Ces travaux ont été financés par les actions Marie Skłodowska-Curie, l'AFM-Téléthon et une ERC Starting Grant (CR).

Contact : jelena.scekic-zahirovic@etu.unistra.fr

POSTER N°3: L'ANALYSE DE LA DYNAMIQUE SPATIOTEMPORELLE DE LA PERTE DES NEURONES MOTEURS CORTICO-SPINAUX CHEZ LES SOURIS $SOD1^{G86R}$ INDIQUE UNE PROGRESSION DESCENDANTE DE LA NEURODEGENERESCENCE, ET UNE RELATION SOMATOTOPIQUE ENTRE LES ATTEINTES CORTICALES ET SPINALES

Marques C (1), Fischer M (1), Burg T (1), Scekic-Zahirovic J (1), and Rouaux C (1)

(1) Inserm U1118, Université de Strasbourg, Faculté de Médecine, Strasbourg, France

Selon Jean-Martin Charcot, la SLA résulterait d'une neurodégénérescence progressive, initiée au sein du cortex moteur et s'étendant à la moelle épinière (ME) puis aux jonctions neuromusculaires (JNM). Deux scénarios alternatifs ont ensuite été proposés : une dégénérescence simultanée et indépendante des neurones moteurs cortico-spinaux (NMCS) et des motoneurones bulbaires et spinaux (MnB et MnS), et une progression rétrograde, depuis la périphérie. Cependant, les récentes études génétiques, fonctionnelles et histopathologiques menées sur les patients suggèrent un rôle potentiellement initiateur du cortex cérébral, et un renouveau de l'hypothèse antérograde.

Afin de tester cette hypothèse, nous avons comparé les dynamiques spatiotemporelles de perte des NMCS, des MnS et de dénervation musculaire chez les souris $Sod1^{G86R}$, un modèle murin de SLA. Ces animaux présentent des symptômes moteurs à partir de 90 jours, qui débute systématiquement par une atteinte des pattes arrières, innervées par la partie lombaire de la ME. Pour évaluer l'état des NMCS, nous avons effectué deux séries de marquages rétrogrades au Fluorogold, depuis les parties cervicales (population totale, $NMCS_{Tot}$) ou lombaires ($NMCS_{Lomb}$) de la ME de souris sauvages et $Sod1^{G86R}$. La quantification des $NMCS_{Tot}$ indique une perte progressive chez les souris $Sod1^{G86R}$, significative à partir de 90 jours. La quantification des $NMCS_{Lomb}$ indique une perte plus importante et plus précoce que le reste de la population, significative dès 75 jours. Par ailleurs, la perte des $NMCS_{Lomb}$ intervient bien avant l'atteinte des MnS lombaires, évaluée par le biais d'analyses fonctionnelles (EMG) et histologiques (MnS et JNM).

Dans leur ensemble, ces résultats montrent que les souris $Sod1^{G86R}$ récapitulent la relation somatotopique entre les atteintes corticale et spinale décrite chez les patients atteints de SLA, et indiquent que, chez ces animaux, la dégénérescence suit une progression descendante, du cortex cérébral vers la moelle épinière et les muscles.

Mots clés : Neurones moteurs cortico-spinaux, dégénérescence descendante, somatotopie

Remerciements : Ces travaux ont été financés par les actions Marie Skłodowska-Curie, l'AFM-Téléthon et une ERC Starting Grant (CR), ainsi qu'un cofinancement de thèse Inserm/Région Alsace (CM).

Contact: mathieu.fischer@inserm.fr

POSTER N°4: LIVE IMAGING OF RNA DYNAMICS FOR GENETIC FORMS OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS (ALS) IN ZEBRAFISH

Raphael Munoz-Ruiz, Doris Lou Demy, Hortense de Calbiac, Sorana Ciura, Edor Kabashi

Sorbonne Universités Paris VI, UMR CNRS 1127 UPMC, INSERM U 1127, CNRS UMR 7225, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière – ICM, Paris, France

The recent identification of mutations in TDP-43, FUS, two RNA-binding proteins, altogether with C9orf72 and SOD1 representing more than half of genetic cases, and also SQSTM1 and VCP, seems to unveil a global mechanism of alteration of both protein and RNA homeostasis leading to toxicity and cell death in ALS. The lab has specialized in studying and developing ALS models in zebrafish. This project aims to study key ALS transcripts such as Sqstm1, VCP or C9orf72 in order to potentially comprehend their implication in the pathology through the use of zebrafish disease models already established in the lab. Two in vivo techniques will be developed to do so :

-a modified Crispr system targeting specific transcripts using an inactive Cas9 protein, fused with a fluorescent protein ("dead Cas9-eGFP") [1].

-tiny molecular beacons (LNA/2'-O-methyl RNA chimeric probes) to bind and visualize target mRNAs [2].

The localization of transcripts through live-imaging will allow us the characterization of key ALS RNA species metabolism and their defects in pathological mechanisms. All together with complementary experiments such as in situ colocalization with proteins, quantification of RNA levels, pull-down of interacting partners, novel aspects of disease pathogenesis leading to neuronal death would be unveiled. We believe a detailed study of RNA metabolism, especially through in vivo experiments, has the potential to durably impact our understanding of ALS and to a certain extent, other pathologies.

[1] D. Nelles et al 2016. "Programmable RNA Tracking in Live Cells with CRISPR/Cas9." Cell. Elsevier Inc., 1–9. doi:10.1016/j.cell.2016.02.054.

[2] I. Catrina et al 2012. "Tiny Molecular Beacons: LNA/2'-O-Methyl RNA Chimeric Probes for Imaging Dynamic mRNA Processes in Living Cells." ACS Chemical Biology 7 (9): 1586–95. doi:10.1021/cb300178a.

Keywords : ALS / RNA / zebrafish

POSTER N°5: DEVELOPING VERTEBRATE MODELS TO HIGHLIGHT THE FUNCTIONAL RELEVANCE OF NEFL AND MICRO-RNAS IN ALS PATHOGENESIS

Demy DL, Campanari ML, Munoz-Ruiz R, Kabashi E.

(1) ICM, UMR CNRS 1127 UPMC Sorbonne Universités Paris VI, INSERM U 1127, Paris, France

A striking number of genes implicated in ALS pathogenesis encode proteins with functions in RNA metabolism. Also, preliminary results suggest that miRNAs are aberrantly expressed in spinal motor neurons in ALS, and that mRNAs encoding neurofilament proteins are a disease relevant target. In order to address the mechanisms involved and identify common therapeutic targets, we decided to take advantage of the zebrafish model, which allows large-scale drug screening and *in vivo* assessment of biological processes using gene overexpression, knock-down or knock out, and fluorescent transgenic lines. Therefore, we are developing models to study *in vivo* the functions of these RNA-binding proteins, miRNAs and neurofilament proteins, as well as the consequences of their disruption. First of all, we identified and characterized the zebrafish homologues for the low molecular weight neurofilament protein (Nefl) and its expression within physiological and ALS conditions. We also established that down regulation of a specific Nefl isoform in zebrafish using morpholinos results in a strong ALS-like motor phenotype (motor axon atrophy and paralysis of the fish). We are currently developing long-term Nefl KO using the CRISPR/Cas9 genome editing tools. We also assessed by Western Blot the expression of Nefl within ALS zebrafish models, and revealed that TDP43 knock-down leads to a strong decrease in Nefl protein. In parallel, we are performing down regulations of miRNAs that have been identified by our collaborators as aberrantly expressed in ALS patients, in zebrafish embryos *in vivo* to assess their biological consequences. So far, inhibition of two of these miR gave a strong ALS-like motor phenotype in zebrafish larvae, associated with a strong disruption of Nefl. Establishing these animal models will allow a better understanding of the role of these key actors in ALS pathogenesis, and will provide relevant endpoints for future studies to identify novel therapeutic targets for ALS.

Key words : Zebrafish, Nefl, microRNAs

Thanks : We acknowledge our collaborators on this project, the Durham lab, Hornstein lab and Strong lab, as well as the funding from ERA-Net (E-RARE)

Contact : dorislou.demy@icm-institute.org

POSTER N°6: L'INHIBITION DE LA SUMOYLATION REDUIT LA FORMATION D'AGREGATS TDP43 POSITIFS DANS DES MODELES IN VITRO DE LA SLA.

Maurel C (1), Chami A (1), Marouillat S (1), Thépault R-A (1), Brulard C (1), Laumonnier F (1), Blasco H (1,2), Corcia P (1,3), Andres C R (1,2), Vourc'h P (1,2)

(1) UMR INSERM U930, Université François-Rabelais, 37032 Tours, France. (2) CHRU de Tours, Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, 37044 Tours, France. (3) CHRU de Tours, Service de Neurologie, CHRU de Tours, 37044 Tours, France

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative caractérisée par la présence d'agrégats protéiques dans le cytoplasme des motoneurones en dégénérescence. Elle implique des facteurs génétiques dont les gènes *SOD1* et *TARDBP*. Notre équipe a récemment montré l'implication du mécanisme post-traductionnel de SUMOylation dans la formation des agrégats dans un modèle *in vitro* sur-exprimant *SOD1* mutée [1]. Ce travail porte sur l'étude du rôle de la voie de SUMOylation dans la formation des agrégats TDP43 positifs, présents chez plus de 90% des patients SLA, qu'ils soient porteurs ou non d'une mutation du gène *TARDBP* codant TDP43.

Nous avons surexprimé les protéines GFP-TDP43 sauvage (WT) ou GFP-TDP43^{K136R}, mutée pour son unique site de SUMOylation, dans une lignée motoneuronale de souris (NSC34) et dans des motoneurones d'embryons de souris en culture. Les cellules GFP-TDP43^{WT} présentaient, comme attendu, de nombreux agrégats GFP positifs dans le cytoplasme. De manière très intéressante, nous avons observé que les cellules GFP-TDP43^{K136R} présentaient des agrégats nucléaires et non cytoplasmiques. La surexpression de la forme mutée GFP-TDP43^{K136R} était également associée à une neuritogenèse augmentée et à une réduction de toxicité par rapport à la condition TDP43^{WT}. Nous avons ensuite étudié l'effet d'une molécule inhibitrice de l'étape d'activation de la voie de la SUMOylation, l'acide anacardique, sur des cultures NSC34 reproduisant les agrégats caractéristiques de la SLA (surexpression de TDP43^{WT} ou d'un mutant SLA TDP43^{A315T}). Les premiers résultats montrent une réduction d'agrégats dans les cellules traitées avec 25 µM d'acide anacardique.

Ces résultats supportent l'idée d'un rôle de la voie de la SUMOylation dans la régulation du transport nucléocytoplasmique de TDP43 et dans la formation des agrégats protéiques cytoplasmiques dans la SLA. Ils font de cette voie une cible thérapeutique intéressante et de l'acide anacardique une molécule d'intérêt pour de futurs travaux dans des modèles *in vivo* de SLA.

[1] A. Dangoumau *et al.*, "Inhibition of Pathogenic Mutant SOD1 Aggregation in Cultured Motor Neuronal Cells by Prevention of Its SUMOylation on Lysine 75," *Neurodegener. Dis.*, Nov. 2015.

Mots-clés : TDP43, agrégats, SUMO

Financements : ARSLA, projet européen STRENGTH

Contact : cindy.maurel@etu.univ-tours.fr

POSTER N°7: LES REPETITIONS INTERMEDIAIRES GGGGCC DU GENE C9ORF72 NE SONT PAS UN FACTEUR DE RISQUE DE LA SLA.

Mouzat K (1,2), Kantar J (1), Polge A (1), Blasco H (3,4), Corcia P (3,5), Couratier P (6), Clavelou P (7), Juntas-Morales R (2,8), Pageot N (2,8), Raoul C (2), Lumbroso S (1,2), Camu W (2,8).

(1) Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Nîmes et Université de Montpellier, France. (2) INSERM UMR1051, Institut des Neurosciences de Montpellier, Hôpital Saint Eloi, Montpellier, France. (3) Université François-Rabelais, INSERM U930 "Imagerie et Cerveau," CHRU de Tours, Tours, France. (4) Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, Hôpital Bretonneau, CHRU de Tours, Tours, France. (5) Centre SLA, Service de Neurologie et Neurophysiologie Clinique, CHRU de Tours, UMR INSERM U930, France. (6) Centre SLA, Service de Neurologie, CHU Limoges, France. (7) Centre SLA, Service de Neurologie A, CHU Clermont-Ferrand, France. (8) Centre SLA, Département de Neurologie, CHU Gui de Chauliac, Montpellier, France

Introduction : La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une des maladies du motoneurone les plus dévastatrices chez l'adulte. Une répétition d'hexanucléotides GGGGCC dans le premier intron du gène *C9ORF72* est la mutation génétique la plus fréquente dans les formes de SLA d'origine génétique. Les premières études ont suggéré un seuil pathogénique de 30 répétitions, qui n'a pas été remis en cause depuis. Par ailleurs, quelques études ont suggéré une association entre les nombres intermédiaires de répétitions (entre 16 et 30) et le risque de développer une SLA. Cependant, peu d'études ont réellement pris en compte le génotype *C9ORF72* chez des individus sains. Nous avons donc mené une étude cas-témoin dans une cohorte française pour préciser l'implication de ces répétitions intermédiaires sur le risque de développer la maladie.

Méthodes : Dans une cohorte de 404 patients atteints de SLA non mutés dans *C9ORF72* et 327 témoins sains, nous avons mesuré le nombre de répétitions *C9ORF72* par *Repeat-Primed PCR*.

Résultats : Les allèles les plus fréquents sont 2, 5 et 8 répétitions dans les deux groupes. Les nombres de répétitions le plus élevé sont 22 chez les témoins et 26 chez les patients. La distribution des allèles ne varie pas significativement entre les deux groupes.

Conclusions : Ces résultats montrent que les nombres intermédiaires de répétitions GGGGCC du gène *C9ORF72* ne sont pas associés au risque de SLA. Ces données confirment la pertinence de conserver le seuil pathogénique actuel de 30 répétitions.

Mots clés : Génétique, *C9ORF72*, Répétitions intermédiaires.

Remerciements : Nous remercions tous les participants, patients et témoins ayant accepté de participer à cette étude ainsi que tous les techniciens du Laboratoire de Biochimie et Biologie Moléculaire du CHU de Nîmes.

Contact : Kevin Mouzat: kevin.mouzat@inserm.fr

POSTER N°8: IMPLICATIONS DES RECEPTEURS P2X4 DE L'ATP DANS LA PATHOGENESE DE LA SLA.

Bertin E (1), Martinez A (1), Fayoux A (2), Fernagut PO (1), Bertrand S (2) et Boué-Grabot E (1).

(1) Université de Bordeaux, Institut des Maladies Neurodégénératives, CNRS UMR 5293, Bordeaux, France. (2) Université de Bordeaux, INCIA, CNRS UMR 5287, Bordeaux, France

La SLA est une maladie neurodégénérative fatale pour laquelle aucun traitement n'est à ce jour disponible. Il a été montré récemment que les récepteurs-canaux P2X de l'ATP présents dans le système nerveux central étaient impliqués dans de nombreuses maladies neurodégénératives et présentaient une augmentation de leur expression membranaire dans les motoneurons chez le modèle murin de la SLA (les souris hSOD1G93A). Dans ce contexte, notre objectif est donc de comprendre le rôle de P2X4 dans la pathogénèse de la SLA. Pour cela, nous avons créé de nouvelles lignées de souris transgéniques SOD1 chez qui l'expression des P2X4 a été modifiée : une lignée portant la mutation hSOD1G93A et n'exprimant plus le gène P2X4 (SOD1G93A/P2X4KO) et une autre lignée exprimant une forme non-intériorisée de P2X4 (SOD1G93A/P2X4mcherryIN) en substituant sur le gène de P2X4 la séquence responsable de l'internalisation constitutive de ces récepteurs par la protéine mCherry. L'analyse de l'apparition et de la progression des symptômes chez les souris SOD1G93A/P2X4WT et SOD1G93A/P2X4KO révèle que la suppression de P2X4 augmente la durée de vie et améliore les performances motrices des animaux. L'analyse en cours des souris SOD1G93A/P2X4mcherryIN nous renseignera sur les effets de l'augmentation de P2X4 sur les symptômes de la SLA.

Les immunomarquages réalisés sur des coupes de moelle épinière de souris SOD1G93A et sauvages à l'aide de *nanobodies* anti-P2X4 ou d'anti-mCherry confirment l'expression de P2X4 dans les motoneurones. Durant la progression de la SLA chez les souris SOD1G93A, on observe une augmentation de l'expression de P2X4 dans les motoneurones mais aussi dans les cellules gliales. En outre, des expériences de biotinylation/western blot effectuées à partir de macrophages péritonéaux révèlent que l'expression de surface de P2X4 est augmentée chez les souris SOD1G93A par rapport aux souris WT. Cette augmentation pourrait s'expliquer par l'altération du mécanisme d'internalisation de P2X4 par la protéine SOD1G93A.

Mots clés: P2X, SOD1G93A, modèle transgénique

Financement/conflit d'intérêt : Ce projet est financé par l'ARSLA FRC et le LabEx Brain.

Contact: eleonore.bertin@u-bordeaux.fr

POSTER N°9: INHIBITION OF B-GLUCOCEREBROSIDASE ACTIVITY PRESERVES MOTOR UNIT INTEGRITY IN A MOUSE MODEL OF AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS.

Henriques A (1) (2) (3), Huebecker M (4), Blasco H (5), (6), Keime C, (7), Andres CR (5), (6), Corcia P (5),(8), Priestman DA (4), Platt FM (4), Spedding M (3) and Loeffler J-P (1),(2)

(1) Université de Strasbourg, UMR_S 1118, Fédération de Médecine Translationnelle, Strasbourg, France. (2) INSERM, U1118, Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, Strasbourg, France. (3) Spedding Research Solutions SAS, Le Vésinet, France. (4) Department of Pharmacology, University of Oxford, Oxford, UK. (5) INSERM, Université François-Rabelais, U930, Neurogénétique et Neurométabolisme, Tours, France. (6) CHRU de Tours, Laboratoire de Biochimie et de Biologie Moléculaire, Tours, France. (7) IGBMC (Institut de Génétique et de Biologie Moléculaire et Cellulaire), INSERM, U964, CNRS, UMR7104, Université de Strasbourg, 67404 Illkirch, France. (8) CHRU de Tours, Centre SLA, Tours, France

Recent metabolomic reports connect dysregulation of glycosphingolipids, particularly ceramide and glucosylceramide, to neurodegeneration and to motor unit dismantling in amyotrophic lateral sclerosis at late disease stage. We report here altered levels of gangliosides in the cerebrospinal fluid of amyotrophic lateral sclerosis patients in early disease stage. Conduritol B epoxide is an inhibitor of acid beta-glucosidase, and lowers glucosylceramide degradation. Glucosylceramide is the precursor for all of the more complex glycosphingolipids. In SOD1G86R mice, an animal model of amyotrophic lateral sclerosis, conduritol B epoxide preserved ganglioside distribution at the neuromuscular junctions, delayed disease onset, improved motor functions and preserved motor neurons as well as neuromuscular junctions from degeneration. Conduritol B epoxide mitigated gene dysregulation in the spinal cord and restored the expression of genes involved in signal transduction and axonal elongation. Inhibition of acid beta-glucosidase promoted faster axonal elongation in an in vitro model of neuromuscular junctions and hastened recovery after peripheral nerve injury in wild type mice. Here, we provide evidence that glycosphingolipids play an important role in muscle innervation, which degenerates in amyotrophic lateral sclerosis from the early disease stage. This is a first proof of concept study showing that modulating the catabolism of glucosylceramide may be a therapeutic target for this devastating disease.

Keywords : Sphingolipids, therapy, neuromuscular junction

Acknowledgements : The work was funded by TargetALS, the European Community's Health Seventh Framework Programme under grant agreement No. 259867 (Euro-MOTOR), "André combat la SLA" , and "Association pour la Recherche et le Développement de Moyens de Lutte contre les Maladies Neurodégénératives" (AREMANE). Sequencing was performed by the IGBMC Microarray and Sequencing platform, a member of the 'France Génomique' consortium (ANR-10-INBS-0009).

Contact: Henriques.a@gmx.com

POSTER N°10: INTERACTIONS BETWEEN TAU, FUS AND TDP-43 IN NEURODEGENERATIVE DISEASES

Bourefis AR (1), Dupuis L (2), Buée V (3), Kabashi E (1).

(1) Institut du Cerveau et de la Moelle, U1127, Paris, France. (2) Faculté de Médecine, INSERM U1118, Strasbourg, France. (3) Université Artois, Faculté Jean Perrin, F-62307, Lens, France

Three mutually exclusive neuropathological inclusions are found in ALS/FTD patients: cytoplasmic inclusions of TDP-43 (TDP-43 proteinopathy), FUS (FUSopathy) or TAU proteins (TAUopathy). TDP-43 and FUS are RNA-binding proteins involved in multiple steps of RNA metabolism, from transcription to alternative splicing and transport. TAU protein is a cytoskeletal protein that is critical for the stability of microtubule structure and functions in neurons. Further strengthening the link between these three proteins and ALS/FTD, mutations in TDP-43 and FUS genes have been identified in ALS and mutations in TAU are associated with a significant proportion of familial FTD. In all, pathology and genetics converge to ascribe a predominant pathogenic role for TDP-43, TAU and FUS in the development of ALS/FTD.

In order to define the relationships between these proteins, we will focus our work on the TAU/FUS epistatic interaction in zebrafish models and our major objective is to evaluate the contribution of FUS to TAUopathies, and of TAU to FUSopathies. In parallel, we will explore possible interactions between TAU and TDP-43. For this, we plan to co-express mutant and WT TAU alongside mutant FUS or WT FUS and/or mutant TDP-43 or WT TDP-43 and score for phenotypic features, including swimming trajectories following escape response test and axonal projections from spinal motor neurons. We also intend to develop and characterize deletion mutant lines of FUS and TDP-43 using CRISPR/Cas9 technology and to determine phenotypic features associated with loss of function of these factors. Also, we will cross these transgenic animals with mutant TAU transgenic zebrafish lines. Finally, bioactive compounds will be tested to determine the neuroprotective properties of these drugs and to define novel therapeutic strategies for ALS and FTD.

We expect to confirm genetic interactions between FUS, TDP-43 and TAU in order to have a better understanding of the pathogenic mechanisms in ALS-FTD.

Keywords : ALS, zebrafish, genetics

Financement : ANR (Agence Nationale de la Recherche)

Contact: annisrayan.bourefis@icm-institute.org

POSTER N°11: EXOGENOUS FUS FIBRILS ARE ABLE TO ACCUMULATE IN CORTICAL NEURONS IN MOUSE BRAIN.

Perez M (1) Polymenidou M (2), Alberti S (3), Dupuis L (1).

(1) INSERM U1118 : Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence, Faculté de Médecine, Strasbourg, France. (2) Institute of Molecular Life Sciences, University of Zurich, Zurich, Switzerland. (3) Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden, Germany

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease which affects primarily upper and lower motoneurons, leading to paralysis and death. At least 5% of ALS cases display family history, and mutations in five major genes (*TARDBP*, *FUS*, *SOD1*, *TBK1* and *C9ORF72*). ALS cases show typical proteinopathy with TDP-43 (encoded by *TARDBP* gene) aggregates as the major lesion found. In ALS-*FUS* cases, the FUS protein is cytoplasmically mislocalized and forms aggregates, and such pathology is also found in a significant proportion of patients with fronto-temporal dementia. Recent pathological work suggested that TDP-43 aggregates propagate through monosynaptic tracts from motor cortex to subcortical regions. This “prion-like” hypothesis of ALS propagation is consistent with clinical and imaging data [1]. While TDP-43 recombinant fibrils could be transmitted *in vitro* in cultured neurons, no evidence that such spreading of protein aggregates occurs *in vivo* has been provided. Furthermore, there exists, to our knowledge, no evidence of FUS proteinopathy propagation.

The goal of the present study is to investigate this “prion-like” hypothesis for FUS proteinopathy. To this end, we produced recombinant FUS-GFP protein that formed insoluble FUS-GFP fibrils after 3 days of incubation at room temperature [2]. Stereotaxic injections of minute amounts of FUS-GFP fibrils in the cerebral cortex of wild type mice demonstrated that these fibrils persisted at injection sites at least two weeks after injection in wild type mice. Moreover, GFP- immunoreactivity was consistently observed in NeuN positive cortical neurons, suggesting that FUS fibrils are able to penetrate in mouse neurons *in vivo*. We further injected separate cohorts of wild type mice and mice carrying a truncating *Fus* knock-in mutation [3], and will describe the fate of these FUS fibrils and of endogenous FUS protein after injection, and the potential facilitating effect of an at-risk genotype.

Funded by the ARSLA (call 2016).

[1] Braak H, Brettschneider J, Ludolph AC, et al. Amyotrophic lateral sclerosis--a model of corticofugal axonal spread. *Nat Rev Neurol*. 2013 Dec;9(12):708-14.

[2] Patel A, Lee HO, Jawerth L, et al. A Liquid-to-Solid Phase Transition of the ALS Protein FUS Accelerated by Disease Mutation. *Cell*. 2015 Aug 27;162(5):1066-77.

[3] Scekic-Zahirovic J, Oussini HE, Mersmann S, et al. Motor neuron intrinsic and extrinsic mechanisms contribute to the pathogenesis of FUS-associated amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol*. 2017 Jun;133(6):887-906.

Key words: ALS-FUS; proteinopathy; prion-like

Contact: mattia.perez@etu.unistra.fr

POSTER N°12: ALTERATIONS PATHOLOGIQUES DE L'APPAREIL DE GOLGI DANS LES MALADIES DES MOTONEURONES.

Haase G (1), Bellouze S (1), Schaller S (1), Alory S (1), Baillat G (1), Buttigieg D (1).

(1) Institut de Neurosciences de la Timone, CNRS UMR 7289 Aix-Marseille Université, Marseille, France.

More than 30 gene mutations and many defective cellular pathways have been associated with ALS. Our studies focus on structural and functional alterations of the Golgi apparatus, the central sorting and processing station of the secretory pathway. Pathological alterations of the Golgi apparatus such as fragmentation or atrophy are indeed an early and constant feature of human ALS, as well as animal and cellular models of ALS but their underlying molecular mechanisms have only recently gained attention (Haase and Rabouille, 2015).

To study the mechanisms of Golgi pathology, we have investigated three independent motor neuron disease models, one carrying classical SOD1 mutations (Bellouze et al, 2016) and two carrying mutations in the Golgi-localized tubulin chaperone TBCE (*pmn* mice: Bellouze et al, 2014; human distal SMA (dSMA): Sferra et al, 2016). As a result, we have unraveled that their nucleation and polymerization of Golgi-nucleated microtubules is defective. This leads to alterations in COPI vesicle dynamics, subcellular mislocalization of Golgi tethers and accumulation of specific Golgi v-SNARE proteins. These three molecular signatures are at the basis of the pathological Golgi fragmentation in these ALS and dSMA models.

Our data, together with recently published findings in C9orf72-linked ALS, may help to better understand the functional relevance of Golgi pathology to the degeneration of motor neurons in ALS characterized by progressive loss of synaptic vesicles, axons and cell bodies.

References

1. S. Bellouze, M.K. Schaefer, D. Buttigieg, G. Baillat, C. Rabouille, G. Haase (2014), **Hum. Mol. Genet.** 15: 5961-75.
2. G. Haase, and C. Rabouille (2015), **Front. Neurosci.** doi 10.3389/fnins.2015.00448
3. S. Bellouze, G. Baillat, D. Buttigieg, P. dela Grange, C. Rabouille, and G. Haase (2016), **Mol. Neurodegen.**, 1, 11:43. doi: 10.1186/s13024-016-0111-6.
4. Sferra, A., Baillat, G., Rizza, T., Barresi, S., Flex, E., Tasca, G., D'Amico, A., Bellacchio, A., Ciolfi, A., Caputo, V., Cecchetti, S., Torella, A., Zanni, G., Diodato, D., Piermarini, E., Niceta, M., Coppola, A., Martinelli, D., Dionisi-Vici, C., Nigro, V., Dallapiccola, B., Compagnucci, C., Tartaglia*, M., Haase, G.*, Bertini, E.* (2016), **Am. J. Hum. Genet.** 99, 974-983

Mots-clés : Golgi alterations, microtubules, tubulin chaperone, vesicles, SNAREs, stathmins

Contact : georg.haase@univ-amu.fr

POSTER N°13: EXOSOMES MUSCULAIRES : ROLE DANS LA PHYSIOPATHOLOGIE DES MOTONEURONES ET DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE DANS LA SLA.

Lucas O. (1) ; Scamps F. (1) ; Hilaire C. (1) ; Le Gall L. (2) ; Salsac C. (1) ; Pradat P.-F. (3) ; Raoul C. (1) ; Duguez S. (2).

(1) INSERM U1051-Institut des Neurosciences de Montpellier - Déficits sensoriels et moteurs, Montpellier, France. Northern Ireland Center for Stratified Medicine - Biomedical Sciences Research Institute, Derry, Irland. Département des Maladies du Système Nerveux, AP-HP Pitié Salpêtrière, Paris, France

De nombreuses évidences expérimentales ont démontré que le démantèlement des jonctions neuromusculaires (JNM) est l'une des premières étapes de la sclérose latérale amyotrophique. Ceci laisse penser que le muscle pourrait jouer un rôle prépondérant dans l'initiation de la pathologie. Les données de la littérature suggèrent que les voies de biogénèse et de sécrétion musculaire des exosomes, vésicules d'exocytose jouant un rôle majeur dans la communication cellulaire sont altérées au cours de la pathologie. Les exosomes sont capables de transférer à des cellules cibles de nombreux composés tels que des protéines et des ARNm. Partant de ce constat, notre travail vise, pour la première fois, à déterminer si les exosomes musculaires, purifiés à partir de biopsies humaines (donneurs sains et patients atteints de la SLA) et de souris SOD1^{G93A}, mimant une grande partie des symptômes de la pathologie, ont des effets sur les motoneurones et leur capacité à maintenir des jonctions neuromusculaires fonctionnelles. Pour répondre à cette question, nous développons un modèle *in vitro* de jonctions neuromusculaires pour une analyse dynamique de leur fonctionnalité et une compréhension des mécanismes moléculaires qui sous-tendent leur dysfonctionnement au cours de la maladie. Ainsi, aux moyens de cultures et co-cultures primaires de motoneurones spinaux et/ou de myotubes et d'une approche électrophysiologique, nous étudions l'effet des exosomes musculaires sains et pathologiques sur 1) la survie des motoneurones spinaux en culture, 2) leur capacité à former et maintenir des JNM fonctionnelles et 3) leurs propriétés électriques, paramètre primordial reflétant la capacité des motoneurones à induire des contractions musculaires adéquates. Notre travail devrait permettre la mise en évidence de nouvelles voies impliquées dans le développement de la pathologie et fournir des pistes thérapeutiques inédites et prometteuses pour le traitement de la SLA.

Mots clés : SLA, exosomes, électrophysiologie.

Remerciements : Nous remercions tous les membres de l'équipe pour leur aide sur ce projet. Ces travaux sont supportés par des financements de l'Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (Inserm), l'association Target-ALS (USA) l'Association Française pour la Recherche sur la SLA (ARSLA) et la région Occitanie.

Contact : Dr Olivier LUCAS, PhD – olivier.lucas@inserm.fr

POSTER N°14: ETUDE DES CARACTERISTIQUES DES MACROPHAGES DANS LES FORMES FAMILIALES ET SPORADIQUES DE SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE.

Hesters A (1,2), Ribon M* (1), Amador MDM (2), Bruneteau G (2), Lenglet T (2), Millecamps S (1), Bohl D (1), Lobsiger CS (1), Salachas F (1,2), Boillée S (1).*

(1) Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06 UMR S 1127, ICM, Paris, France (2) Centre de recours et de compétence SLA Ile-de France, Département de Neurologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France.

* contributions égales.

Bien que les mécanismes physiopathologiques de la mort motoneuronale dans la SLA ne soient pas encore élucidés, un rôle des cellules environnantes sur la dégénérescence des motoneurons par un mécanisme « cellulaire non-autonome » a été mis en évidence. Les études de l'équipe sur des modèles murins ont en effet permis de montrer le rôle délétère des cellules microgliales dans l'évolution de la maladie. L'hypothèse de l'implication des monocytes a été émise mais celle des macrophages en périphérie, notamment chez l'humain, est encore inconnue. Or, ces macrophages, qui sont au contact de l'axone des motoneurons, pourraient également intervenir dans l'évolution de la pathologie. L'objectif de notre projet est de caractériser les monocytes et macrophages de patients SLA, de formes sporadiques et familiales, afin d'identifier un profil spécifique de ces cellules chez ces patients en les comparant à des sujets sains. Dix-sept patients SLA (3 patients portant une mutation dans SOD1, 4 dans C9ORF72, 3 dans UBQLN2 et 7 formes sporadiques) ainsi que 7 sujets sains ont été étudiés. Les monocytes ont été isolés à partir de sang et caractérisés par cytométrie en flux, avant d'être différenciés en macrophages puis activés par différents stimuli afin de les orienter vers un phénotype plutôt pro- (M1) ou anti-inflammatoire (M2). Nos études montrent la possibilité d'obtenir un phénotype M1 et M2 chez les patients SLA et les sujets sains. Ces analyses seront complétées par l'étude du profil transcriptomique et sécrétoire des macrophages afin de mettre en évidence une éventuelle altération de la réponse de ces cellules chez les patients SLA. Ces résultats permettront de montrer l'implication des macrophages dans la physiopathologie de la SLA. De plus, ces cellules étant plus facilement accessibles que les macrophages du système nerveux central, la microglie, elles pourraient constituer une cible privilégiée pour le développement de nouvelles thérapies.

Mots clés: Neuro-inflammation, Macrophages, patients SLA.

Financements: Fondation Thierry Latran, ARMC, EraNet Neuron, ARSLA.

Contact: ADELE.HESTERS@GMAIL.COM

POSTER N°15: ANNULÉ

POSTER N°16: TESTING FOR SYNERGY BETWEEN LOSS AND GAIN OF FUS FUNCTION IN CAUSING MOTOR NEURON DEGENERATION.

Sanjuan-Ruiz I (1), Myers B (2), McAlonis-Downes M (2), Cleveland DW (2), Lagier-Tourenne C (3), Da Cruz S (2) & Dupuis L (1)

(1) Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence INSERM U1118, Faculté de Médecine, Strasbourg, France (2) Laboratory for Cell Biology, Ludwig Institute for Cancer Research, University of California, San Diego, La Jolla, USA (3) Department of Neurology, Massachusetts General Hospital, Harvard Medical School, Boston, MA 02114, USA ; Broad Institute of Harvard University and MIT, Cambridge, MA 02142, USA ; Broad Institute of Harvard and MIT, Cambridge, MA 02142, USA.

FUS is an RNA-binding protein involved in the regulation and transport of proteins from the nucleus to the cytoplasm. Mutations in this gene have been linked to ALS with early onset and short life expectancy. Mutations in the *FUS* gene disrupt FUS nuclear localization and the most severe FUS mutations lead to the C-terminal truncation of the protein thereby deleting the nuclear localization sequence. The analysis of the pathophysiological mechanisms of FUS-ALS is complicated by the severe toxicity of FUS overexpression, and the tight mechanisms of autoregulation of FUS protein levels. To overcome these issues, we have generated and characterized conditional knock-in mice expressing mislocalized cytoplasmic FUS (1,2). Using these mice, we have shown that complete FUS cytoplasmic mislocalization leads to motor neuron degeneration, while loss of FUS does not, thus demonstrating that the full toxicity mediated by this mutant truncated FUS requires it to be present in the cytoplasm. To determine whether loss of nuclear FUS contributes to motor neuron degeneration, we crossed our knock-in mice to transgenic mice expressing the human *FUS* gene (either wild type or carrying an ALS-linked R521H mutation). Both wild type and ALS-linked mutant of FUS rescue the lethality of homozygous knock-in mice expressing cytoplasmically localized FUS.

Histological and molecular characterization of these compound transgenic mice are ongoing. These studies have important consequences for potential therapeutics targeting the *FUS* gene.

[1] Scekkic-Zahirovic J, Sendscheid O, El Oussini H et al., Toxic gain of function from mutant FUS protein is crucial to trigger cell autonomous motor neuron loss, *EMBO J*, 2016, 35, (1077-1097)

[2] Scekkic-Zahirovic J, El Oussini H et al., Motor neuron intrinsic and extrinsic mechanisms contribute to the pathogenesis of *FUS*-associated amyotrophic lateral sclerosis, *Acta Neuropathol*, 2017, 133 (887-906)

Keywords: ALS, FUS, motor neuron

Acknowledgements: This work was funded by the ALSA and Région d'Alsace

Contact : sanjuan-ruiz.inmaculada@etu.unistra.fr

POSTER N°17: ETUDE DIFFERENTIELLE DU TRANSCRIPTOME MUSCULAIRE CHEZ DES PATIENTS SOUFFRANT DE MALADIES NEUROMUSCULAIRES ET DES SUJETS CONTROLES.

Henriques A (1), Duddy W (2), Ouandaogo G (3), Butler-Browne G (3), Pradat PF (4), Duguez S (2), Gonzalez De Aguilar JL* (1)*

(1) Université de Strasbourg, INSERM, UMR_S 1118, Strasbourg. (2) Northern Ireland Center for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute, Londonderry. (3) Myologie Centre de Recherche, Sorbonne Universités, UMRS 974 UPMC, INSERM, FRE 3617 CNRS, AIM, Paris. (4) AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Maladies du Système Nerveux & Sorbonne Universités, UPMC Université Paris 06, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Paris. * Co-derniers auteurs

La SLA se caractérise par la perte des neurones moteurs corticaux et des motoneurones spinaux et bulbaires, entraînant une paralysie progressive. L'atrophie des muscles squelettiques induite par cette neurodégénérescence est une caractéristique commune à la SLA et à d'autres maladies du motoneurone. Cependant, plusieurs études suggèrent que les muscles peuvent aussi être endommagés *per se* par des mécanismes spécifiques à chacune de ces maladies. Notre hypothèse est qu'il est possible à partir de l'analyse du transcriptome musculaire d'établir une signature moléculaire des différents sous-types de maladies du motoneurone. L'objectif de cette étude est d'isoler un groupe de gènes dont l'expression est sélectivement modifiée au cours de la SLA. Pour cela, le profil d'expression génique musculaire est comparé entre des patients souffrant de SLA, de différentes maladies du motoneurone (syndrome de Kennedy et amyotrophie spinale liée au gène SMN1), et des contrôles ne souffrant pas de pathologies neurologiques. De plus, nous savons que les cellules satellites du tissu musculaire, véritables cellules souches susceptibles de régénérer un muscle endommagé, sont également affectées par le processus dégénératif. Nous avons donc comparé entre les signatures transcriptionnelles de biopsies musculaires issues des différents groupes d'individus et celles de cellules musculaires développées *in vitro* à partir de cellules satellites isolées de ces mêmes sujets. Cette étude conduira à l'identification de marqueurs biologiques de la SLA pouvant être appliqués pour le diagnostic précoce de la maladie. Elle permettra également de progresser dans la compréhension de la physiopathologie des maladies du motoneurone et de définir de nouvelles cibles thérapeutiques.

Mots clés: maladie du motoneurone, cellule satellite, transcriptome

Remerciements: ARSLA, AP-HP, AFM, INSERM-DGOS, FP7 (Euro-MOTOR, grant No. 259867)

Contact: gonzalez@unistra.fr

POSTER N°18: LIPIDOMICS REVEALS CEREBROSPINAL-FLUID SIGNATURES OF ALS.

Blasco H (1,2,3), Veyrat-Durebex C (3,4), Bocca C (3,4), Patin F (1,2), Vourc'h P (1,2), Kouassi Nzoughet J (4), Lenaers G (4), Andres CR (1,2), Simard G (3,5), Corcia P (1,6,7), Reynier P (3,4)*.*

(1) Université François-Rabelais, Inserm U930, Tours, France (2) Laboratoire de Biochimie, CHRU de Tours, France (3) Département de Biochimie et Génétique, CHU d'Angers, France (4) Institut MITOVASC, UMR CNRS6015-INSERM1083, Université d'Angers, France (5) INSERM U 1063, Université d'Angers, France (6) Centre de Ressources et de Compétences SLA, Service de Neurologie, CHRU Bretonneau, Tours, France (7) LITORALS Fédération des CRCSLA Tours et Limoges, France. *Equal contribution.

Importance

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), the most common adult-onset motor neuron disorder, is characterized by a survival span of only 2-5 years after onset. Relevant biomarkers would provide powerful tools for the management of ALS.

Objectives

The main objectives of this study were to investigate the cerebrospinal fluid (CSF) lipidomic signature of ALS patients to evaluate the diagnostic and predictive values of the profile.

Design, setting, participants

An untargeted lipidomic analysis was performed in 40 ALS patients and 45 controls. We robustly determined 122 lipids by liquid chromatography coupled to high-resolution mass spectrometry. Parameters of disease progression were collected. Lipidome profiles were then subjected to powerful statistical modelling based on training and test sets, to compare ALS and controls and to model the rate of progression.

Main outcome and measures: CSF lipidomics profile, clinical findings at baseline and again one year later (ALSFRS-r, FVC, BMI), as well as survival.

Results

ALS displayed a highly significant specific CSF lipidomic signature. Phosphatidylcholine PC(36:4), higher in ALS ($p=0.0003$) was the most strongest biomarker. Analysis of lipids in the brain cortex of ALS mice confirmed the role of some discriminant lipids such as PC. We also obtained very performant models from baseline lipidome for predicting the variation of the ALSFRS-r score on the test sets (accuracy at 71%). Significant predictions of clinical evolution were found to be correlated to sphingomyelins and triglycerides with long-chain fatty acids.

Conclusion and relevance

Our study, which shows extensive lipid remodelling in the CSF of ALS patients, provides new biomarkers of the disease and its evolution with good performances of prediction on test sets. These findings highlighted phosphatidylcholines, that merit to be further explored.

Key words: Lipidomics, biomarkers, amyotrophic lateral sclerosis,

Potential conflicts of interest: Nothing to report

Acknowledgments: We are grateful to Kanaya Malkani for critical reading and comments on the manuscript. We also wish to thank the patients who have contributed to this study.

Fundings: We thank the association of French ALS patients (*Association pour la recherche sur SLA – ARSLA*) for financial support of the various projects of metabolic research in ALS currently under way. We acknowledge support for this work from the *INSERM*, *CNRS*, the *University of Angers*, the *University Hospital of Angers*, the *Région Pays de Loire* and *Angers Loire Métropole*.

Contact : Dr Hélène BLASCO, helene.blasco@univ-tours.fr

POSTER N°19: MODELISER POUR COMPRENDRE LA NEUROINFLAMMATION DANS LA SLA AVEC LES CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES.

Liu E (1), Lefebvre C (1), Blanchard S (2), Tournaire G (2), Toli D (2), Salachas F (1,3), Lacomblez L (3), Lobsiger C (1), Millecamps S (1), Boillée S (1), Bohl D (1).

(1) ICM, INSERM U1127, CNRS UMR 7225, UPMC, Paris, France (2) INSERM U1127, Institut Pasteur, Paris, France (3) APHP, Ctr. de ressources et de compétences SLA Ile de France, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Tandis que l'initiation de la SLA est intrinsèque aux motoneurones, la progression de la maladie implique les cellules non-neuronales environnantes. Une particularité de la SLA est la vulnérabilité du motoneurone spinal qui a son corps cellulaire dans le système nerveux central au contact des cellules microgliales tandis que l'axone moteur réside en périphérie, au contact des macrophages. Notre objectif est de développer de nouveaux modèles permettant la compréhension des rôles respectifs des macrophages et des cellules microgliales, porteurs de différentes mutations de la SLA, sur la dégénérescence des motoneurones. Pour cela nous avons généré des cellules souches pluripotentes induites (iPSc) à partir de fibroblastes de sujets contrôles ou de patients porteurs de mutations dans l'un des trois principaux gènes responsables de la maladie (C9ORF72^{(G4C2)ⁿ}, SOD1^{N139D}, ou TARDBP^{G348C}). Des protocoles ont également été établis afin de générer, à partir de ces iPSc, des motoneurones, des macrophages, et plus récemment, des cellules microgliales en adaptant le protocole de Muffat et al. (2016). Nous avons obtenu des cultures contenant plus de 60% de cellules ayant des caractéristiques morphologiques de cellules microgliales et exprimant des marqueurs spécifiques. Ces cellules sont en cours de caractérisation fonctionnelle. Afin de modéliser les interactions spécifiques entre d'une part les somas des motoneurones et les cellules microgliales, et d'autre part les axones moteurs et les macrophages, nous allons utiliser des puces microfluidiques. Ces dispositifs sont constitués de deux chambres, séparées par des micro-canaux coniques imposant la croissance unidirectionnelle de l'axone d'un compartiment à l'autre. Après ensemencement de motoneurones dans une des deux chambres, nous avons observé la croissance des axones dans l'autre compartiment sans migration des corps cellulaires, démontrant la faisabilité de cette approche. Nos objectifs sont à présent d'étudier les toxicités respectives des cellules macrophagiques et microgliales de patients envers les motoneurones.

Mots clés : SLA, iPSc, neuroinflammation, puces microfluidiques

Financements : Inserm, CNRS, LaBex Revive, AFM, Fondation T. Latran, ARSLA, ARMC, IHU-A-ICM.

Contact : eliseliu6@gmail.com

POSTER N°20: EVALUATION DE LA VALIDITE D'EQUATIONS DE DEPENSE ENERGETIQUE DE REPOS DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE, CREATION D'UNE NOUVELLE EQUATION.

Jésus P (1,2,3), Fayemendy P (1,2,3), Nicol M (2,3,4), Sourisseau H (1), Preux PM (2,3), Desport JC (1,2,3), Marin B (2,3), Couratier P (2,3,4).

(1) Unité de nutrition, CHU de Limoges, Limoges, France. (2) INSERM UMR 1094, Neuroépidémiologie tropicale, Faculté de Médecine de Limoges, Limoges, France. (3) Institut de Neuroépidémiologie et Neurologie Tropicale, CNRS FR 3503 GEIST, Université de Limoges, Limoges, France. (4) Service de Neurologie, CHU de Limoges, Limoges, France

Introduction : Les formules de dépense énergétique de repos (DER) sont utilisées pour calculer la DER (DERc) des patients SLA, mais ne sont pas validées. Le but de cette étude était de comparer la DER mesurée (DERm) en calorimétrie indirecte (CI) et la DERc avec six formules puis de créer une formule adaptée à ces patients.

Méthode : La DER a été mesurée en CI et calculée avec les formules Harris Benedict (HB) 1919, HB 1984, World Schofield (WSchofield), De Lorenzo, Johnstone et Mifflin St. Jeor (Mifflin). La masse maigre (MM) et masse grasse (MG) ont été mesurées en impédancemétrie. Une analyse de Bland et Altman a été effectuée. Le pourcentage de bonne prédiction $\pm 10\%$ par rapport à la DERm a été calculé. Après régression linéaire multiple, une nouvelle formule de DER a été construite sur la moitié de l'échantillon après randomisation puis testée sur la deuxième moitié.

Résultats : 315 patients ont eu une CI. Le pourcentage de bonne prédiction $\pm 10\%$ était à 45,1%, 49,8%, 43,8%, 50,2%, 36,9 % et 27,3% pour HB 1919, HB 1984, WSchofield, De Lorenzo, Johnstone et Mifflin, respectivement. La sous-estimation était de 51,7%, 45,4%, 43,8%, 45,4%, 60,3% et 71,4% pour HB 1919, HB 1984, WSchofield, De Lorenzo, Johnstone et Mifflin, respectivement. Une formule a donc été construite : $DERc \text{ (kcal/24h)} = 901,34 - (5,82 * \text{âge [an]}) + (15,65 * MM \text{ [kg]}) + (8,88 * MG \text{ [kg]}) + 145,21$ si homme. Le pourcentage de bonne prédiction $\pm 10\%$ avec cette formule augmentait à 65,0% avec 17,5% de sous-estimation.

Conclusion : les formules prédictives sous-estiment la DER des patients SLA par rapport à DERm. La nouvelle formule proposée améliore la prédiction de la DER, elle permettrait d'évaluer plus facilement la DER de ces patients en l'absence de CI.

Mots clés : Dépense énergétique de repos, formules prédictives, nouvelle formule.

Contact : Pierre Jésus : p.jesus@wanadoo.fr

POSTER N°21: ETUDE DE LA DEPENSE ENERGETIQUE DE REPOS DE PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE (SLA) VERSUS UNE POPULATION TEMOIN.

Fayemendy P (1,2,3), Nicol M (2,3,4), Labrunie A (5), Sourisseau H (1), Boirie Y (6,7), Walrand S (7), Coëffier M (8,9), Preux PM (2,3,5), Marin B (2,3,5), Couratier P (2,3,4), Desport JC (1,2,3), Jésus P (1,2,3).

(1) Unité de Nutrition, CHU de Limoges, Limoges, France. (2) INSERM UMR 1094, Neuroépidémiologie tropicale, Faculté de Médecine de Limoges, Limoges, France. (3) Institut de Neuroépidémiologie et neurologie tropicale, CNRS FR 3503 GEIST, Université de Limoges, Limoges, France. (4) Service de Neurologie, CHU de Limoges, Limoges, France. (5). Centre d'épidémiologie, de biostatistique et de méthodologie de la recherche, CHU de Limoges, Limoges, France. (6) Unité de nutrition clinique, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France. (7) INRA UMR 1019, Unité de Nutrition Humaine, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France. (8) Unité de Nutrition Clinique, CHU de Rouen, Rouen, France. (9) INSERM UMR 1073, Nutrition, inflammation et dysfonctionnement de l'axe du cerveau, Faculté de Médecine de Rouen, Rouen, France.

Introduction : L'hypermétabolisme (HM) est défini par une variation (Δ) $> +10\%$ entre la dépense énergétique de repos mesurée (DERm) et calculée. L'objectif principal de l'étude était de confirmer l'existence de l'HM lors de la SLA par rapport à des témoins sains. Les objectifs secondaires étaient de préciser s'il existait une augmentation de DER chez les patients en l'absence d'HM, et quel était le niveau de ΔDER par rapport aux témoins.

Méthodes : Les patients et les témoins avaient des mesures de la DER par calorimétrie indirecte et de la masse maigre [MM] par impédancemétrie. L'analyse statistique utilisait les tests t de Student, de Mann-Withney et du Chi2. L'analyse multivariée comportait une régression logistique, et des modèles linéaires généralisés.

Résultats : 315 patients et 80 témoins étaient comparés. Un HM était retrouvé chez 55,2% des patients SLA versus 13,7% chez les témoins ($p < 0,0001$). L'HM était fortement et positivement associé à la présence d'une SLA (Odds Ratio ajusté = 9,50 [4,49 - 20,10], $p < 0,0001$). Le DERm médiane était plus élevée chez les patients SLA à 1503 kcal/j [1290-1696] vs 1220 kcal/j [938-1450] chez les témoins ($p < 0,0001$), même en l'absence d'HM (1339 kcal/j [1154-1543] vs 1200 kcal/j [1005-1461], $p < 0,0001$). Le ΔDER et le rapport DER/MM étaient plus élevés chez les patients avec ou sans HM par rapport aux témoins. En l'absence d'HM, l'effet du groupe sur la ΔDER ne concernait que les sujets de plus de 67 ans ($\beta_{\text{ajusté}} > 0$ et $p < 0,05$) et l'élévation du ratio DER/MM n'intéressait que les hommes (différence de moyenne du rapport DER/MM entre SLA et témoins à 1,99 kcal/kg/j [0,22-3,75] ; $p = 0,027$).

Conclusion : L'HM concerne plus d'un patient sur deux et est fortement associé à la SLA. Ce travail confirme une très fréquente altération métabolique lors de cette maladie et ce même en l'absence d'HM.

Mots clefs : Sclérose latérale amyotrophique, hypermétabolisme, nutrition

Contact : Philippe Fayemendy : philippe.fayemendy@chu-limoges.fr

POSTER N°22: HYPERMETABOLISME CHEZ LES PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE : CONFIRMATION PAR UNE ÉTUDE VERSUS CONTRÔLE ET EN UTILISANT DIFFÉRENTES FORMULES THÉORIQUES.

Jésus P (1,2,3), Fayemendy P (1,2,3), Nicol M (2,3,4), Sourisseau H (1), Boirie Y (5,6), Walrand S (6), Coëffier M (7,8), Preux PM (2,3), Marin B (2,3), Couratier P (2,3,4), Desport JC (1,2,3).

(1) Unité de nutrition, CHU de Limoges, Limoges, France. (2) INSERM UMR 1094, Neuroépidémiologie tropicale, Faculté de Médecine de Limoges, Limoges, France. (3) Institut de Neuroépidémiologie et Neurologie Tropicale, CNRS FR 3503 GEIST, Université de Limoges, Limoges, France. (4) Service de Neurologie, CHU de Limoges, Limoges, France. (5) Unité de nutrition clinique, CHU de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France. (6) INRA UMR 1019, Unité de Nutrition Humaine, Faculté de Médecine de Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, France. (7) Unité de Nutrition Clinique, CHU de Rouen, Rouen, France. (8) INSERM UMR 1073, Nutrition, inflammation et dysfonctionnement de l'axe du cerveau, Faculté de Médecine de Rouen, Rouen, France.

Introduction : Un hypermétabolisme est retrouvé dans 50 à 60% des cas lors de la SLA. Il est défini comme un niveau de dépense énergétique de repos (DER) >10% de la valeur théorique, obtenue principalement avec la formule d'Harris et Benedict de 1919 (HB 1919). Cependant, d'autres formules peuvent être utilisées. L'objectif de l'étude était de comparer la DER mesurée (DER_m) de patients SLA à celle de témoins et à la DER calculée (DER_c) par six formules prédictives.

Méthode : Chez des patients SLA et des témoins sans hypermétabolisme (personnes âgées en bonne santé), la DER_m était obtenue par calorimétrie indirecte, et la DER_c grâce aux formules HB 1919, HB 1984, World Schofield, De Lorenzo, Johnstone et Mifflin St. Jeor. Les tests de Mann-Whitney et du Chi² étaient utilisés pour l'analyse statistique.

Résultats : 315 patients atteints de SLA et 80 témoins étaient analysés. La DER_m était de 1503 kcal/24h chez les patients SLA vs 1220 kcal/24h chez les témoins (p <0,0002). Chez les patients SLA, la DER_m était aussi plus élevée par rapport à la DER_c avec chaque formule (p <0,0001). Selon l'équation prédictive utilisée, un hypermétabolisme était trouvé chez 46,7% à 73,7% des patients SLA, avec une variation de DER de + 8,1% à + 19,0%. Le pourcentage d'hypermétabolisme et la variation de DER avec les six formules étaient plus élevés chez les patients SLA par rapport aux témoins (p <0,0001). La formule de Mifflin St. Jeor donnait la plus faible DER_c, et le pourcentage d'hypermétabolisme et de variation de DER les plus élevés.

Conclusion : Par rapport aux témoins, l'hypermétabolisme est confirmé chez les patients atteints de SLA. Il est retrouvé avec les six formules prédictives de DER utilisées, mais l'équation de Mifflin St. Jeor semble la moins adaptée.

Mots clés: Hypermétabolisme, formules prédictives, dépense énergétique de repos.

Contact: Pierre Jésus : p.jesus@wanadoo.fr

POSTER N°23: SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE EN AFRIQUE : ÉTUDE MULTICENTRIQUE DE COHORTE HOSPITALIÈRE. COLLABORATION SUR LA SLA SOUS LES TROPIQUES (TROPALS).

Luna J (1), Diagana M (1,2), Aissa L (3), Gouider R (4), Henning F (5), Basse A (6), Balogou A (7), Agba Thierry (8), Houinato D (1,9), Millogo A (1,10), Hamidou B (1), Preux PM (1), Couratier P (1,11), Marin B (1) & TROPALS Collaboration (12).

(1) INSERM UMR1094, Tropical Neuroepidemiology, 2 Rue du Dr Marcland, 87025 Limoges, France ; University of Limoges, School of Medicine, Institute of Neuroepidemiology and Tropical Neurology, CNRS FR 3503 GEIST, Limoges, France. (2) CHU de Nouakchott, Service de Neurologie, Nouakchott, Mauritanie. (3) Laboratoire de recherche en Neurosciences, service de neurologie, CHU Mustapha, Algiers, Algeria. (4). Department of Neurology Razi Hospital - La Manouba, Tunis, Tunisia. (5). Division of Neurology, Department of Medicine, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, South Africa; Centre for Research in Neurodegenerative Disease, Faculty of Medicine and Health Sciences, Stellenbosch University, South Africa. (6) Department of Neurology, CHNU Fann, UCAD, Dakar, Sénégal (7) Service de neurologie CHU, Campus Université de Lomé. (8) Université de Lomé, Togo. (9) Faculty of Health Sciences, Laboratory of Chronic and Neurologic Diseases Epidemiology, University of Abomey-Calavi, Cotonou, Bénin; Neurology Unit, CNHU Cotonou, Cotonou, Bénin. (10) Service de Neurologie, CHU Sourô Sanou, Bobo-Dioulasso, Burkina Faso. (11) CHU Limoges, Service de Neurologie, Centre expert ALS, Limoges, France. (12) TROPALS Collaboration (in alphabetic order of countries): Algeria-Alger: Meriem Tazir, Leila Ait aissa; Algeria-Annaba: Toubal Nadia; Benin: Dismand Houinato, Atokè Mendinatou Agbetou, Gilbert Avode, Constant Adjien; Burkina Faso: Athanase Milogo; France: Benoît Marin, Philippe Couratier, Pierre Marie Preux, Bello Hamidou, Marie Nicol, Jaime Luna; Gabon: Philomène Kouna Ndouongo, Yvonne Asségone Zeh, Gertrude Mouangue, Edgard Ngoungou; Guinea: Amara Cisse, Fode Abass Cisse, Lansana Laho Diallo; Mali: Youssoufa Maiga, Sara Diakite; Mauritanie: Mouhamadou Diagana, Abderrahmane Moulaye, Cheikh Ould Hace; Senegal: Ndiaye Mansour, Amadou Gallo Diop, Anna Basse, Ousmane Cisse; South Africa: Franclo Henning; Togo Lomé I: Agnon A Koffi Balogou, Kombate Damelan; Togo Lomé II: Thierry Agba, Mouftao Belo; Tunisia: Riadh Gouider, Imen Kacem, Amina Gargouri.

Introduction : La littérature sur la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) en Afrique est limitée (1). La variabilité épidémiologique et phénotypique dans différentes populations suscite un intérêt croissant (2,3).

Objectif : Décrire et comparer les facteurs sociodémographiques, cliniques, la prise en charge et la survie des patients atteints de SLA en Afrique.

Méthodes : Une étude multicentrique de cohorte hospitalière a été mise en place dans des pays d'Afrique. Les patients des différents centres, dont le diagnostic a été réalisé de 2005 à 2017 ont été inclus. Les critères d'El Escorial révisés ont été utilisés pour catégoriser les patients et des suivis ont été réalisés. Les analyses en sous-groupes ont été réalisées selon la classification en sous-continent (ONU). L'estimation de la survie est effectuée par la méthode de Kaplan-Meier.

Résultats : Dix centres de huit pays africains ont participé. 185 patients ont été inclus : 114 en Afrique du Nord, 30 en Afrique Australe et 41 en Afrique de l'Ouest. On remarque une prédominance masculine nette (sex-ratio : 2,9), un âge médian de début de 54 ans. Les patients d'Afrique de l'Ouest ont eu un âge plus jeune de début par rapport à ceux de l'Afrique du Nord et de l'Afrique Australe, $p = 0,0001$. Le début bulbaire est présent dans 22.7% des cas. La médiane du ALS/FRS-R était de 38 au diagnostic. Peu de patients ont eu accès au Riluzole (26%), et la plupart était en Afrique du Nord. La survie médiane était de 14 mois. Une survie plus longue a été observée en Afrique du Nord par rapport à l'Afrique Australe et à l'Afrique de l'Ouest, log rang $p = 0,001$.

Conclusion : C'est la première étude multicentrique de cohorte hospitalière en Afrique qui contribuera à améliorer la compréhension clinique et de la survie de la SLA en Afrique.

Références

1. Marin B, Kacem I, Diagana M, et al. Juvenile and adult-onset ALS/MND among Africans: incidence, phenotype, survival: a review. *Amyotroph Lateral Scler Off Publ World Fed Neurol Res Group Mot Neuron Dis*. 2012 May;13(3):276–83.
2. Marin B, Logroscino G, Boumédiène F, et al. Clinical and demographic factors and outcome of amyotrophic lateral sclerosis in relation to population ancestral origin. *Eur J Epidemiol*. 2016 Mar;31(3):229–45.
3. Luna J, Logroscino G, Couratier P, et al. Current issues in ALS epidemiology: Variation of ALS occurrence between populations and physical activity as a risk factor. *Rev Neurol (Paris)*. 2017 May 3.

Mots clés

Facteurs cliniques ; survie ; Afrique

Remerciements/financements

Nous remercions les cliniciens, les chercheurs et les participants impliqués en la collaboration TROPALS.

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Contact : jaimeandreslunam@gmail.com

POSTER N°24: L'ALEXITHYMIE DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE : COMMENT LES PATIENTS EXPERIMENTENT-ILS LEURS PROPRES EMOTIONS ? MESURE DU NIVEAU D'ALEXITHYMIE ET DE SES CORRELATS NEURO-ANATOMIQUES.

Benbrika S (1), Doidy F (1), Carluer L (1), Mondou A (1), Buhour B (1), Eustache F (1), Viader F (1), Desgranges B (1)

(1) Normandie Univ, UNICAEN, PSL Research University, EPHE, INSERM, U1077, CHU de Caen, Neuropsychologie et Imagerie de la Mémoire Humaine, 14000 Caen, France

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) est une pathologie neuro-dégénérative avec manifestations motrices et extra-motrices. Ces dernières comportent une atteinte cognitive chez de nombreux patients avec altération de la reconnaissance des émotions des autres (1). Peu d'études se sont intéressées à sa propre perception des émotions dans la SLA alors même que des perturbations dans ce domaine pourraient expliquer le faible retentissement psychologique observé chez les patients.

Méthode : Nous proposons d'évaluer le niveau d'alexithymie en utilisant le questionnaire TAS-20 chez 28 patients en comparaison à un groupe contrôle. Afin de mieux préciser le type d'atteinte de sa propre perception émotionnelle, nous avons distingué un score total et trois sous scores correspondant aux trois dimensions de l'alexithymie évaluée par la TAS-20 : Difficulté à Identifier ses Emotions ; Difficulté à Décrire ses Emotions et Pensée Orientée vers l'Extérieur. Les patients ont également eu un examen en IRM. Nous avons recherché des corrélations entre les scores obtenus à la TAS-20 et les volumes de substance grise à l'aide du logiciel SPM.

Résultats: Les patients SLA ont un niveau d'alexithymie global significativement plus élevé et plus de difficultés à identifier les émotions que les sujets sains. Les scores totaux d'alexithymie et ceux de la dimension « Difficulté à Identifier les Emotions » corrélaient négativement et significativement avec le volume des régions du cortex préfrontal et des aires temporales.

Discussion : Les patients SLA semblent avoir un déficit émotionnel global incluant une altération de leur propre perception émotionnelle. Les zones cérébrales corrélées aux scores d'alexithymie sont des régions connues pour être d'une part impliquées dans le traitement de ses propres émotions (2) et d'autre part affectées par la maladie (3). Ces résultats confortent l'idée selon laquelle la SLA est une maladie affectant plusieurs fonctions et nécessitant par conséquent une prise en charge plurielle neurologique et neuropsychologique.

Références:

- (1) Lulé D1, Kurt A, Jürgens R, et al. Emotional responding in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol*. 2005 Dec;252(12):1517-24. Epub 2005 Jun 24.
- (2) Ihme K1, Dannlowski U, Lichev V, et al. Alexithymia is related to differences in gray matter volume: a voxel-based morphometry study. *Brain Res*. 2013 Jan 23;1491:60-7. doi: 10.1016/j.brainres.2012.10.044. Epub 2012 Nov 1.
- (3) Cosottini M1, Pesaresi I, Piazza S, et al. Structural and functional evaluation of cortical motor areas in Amyotrophic Lateral Sclerosis. *Exp Neurol*. 2012 Mar;234(1):169-80. doi: 10.1016/j.expneurol.2011.12.024. Epub 2011 Dec 27.

Mots clés: Sclérose latérale amyotrophique, alexithymie, émotions

Financement/conflit d'intérêt: Aucun conflit d'intérêt

Travail issu de données recueillies dans le cadre du PHRCI, 2008, n°ID-RCB A01150-55

Contact : Benbrika S : benbrika.soumia@gmail.com

POSTER N°25: IMPACT OF POSTURAL INSTABILITY ON GAIT INITIATION IN ALS PATIENTS

Couillandre A* (1, 8), **Feron M*** (1), **Welter ML** (2, 3, 4, 5, 6), **Termoz N** (1, 8), **Mseddi E** (1), **de Marco G*** (1, 8), **Pradat PF*** (6, 7)

(1) Laboratoire CeRSM – EA 2931 Paris Ouest Nanterre, France. (2) Université Pierre et Marie Curie-Paris 6, Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM), UMR-S975, F-75013 Paris, France. (3) Inserm, U975, F-75013 Paris, France (4) CNRS, UMR 7225, F-75013 Paris, France. (5) Plateforme d'Analyse du Mouvement (PANAM), Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière, F-75013 Paris, France. (6) Département de Neurologie, Hôpitaux Universitaires Pitié-Salpêtrière/Charles Foix, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, F75-013 Paris, France. (7) Sorbonne Universités, UPMC Univ Paris 06, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, F-75013, Paris, France (8) COMUE Université Paris Lumières. * These authors contributed equally to this work

Postural instability is a common occurrence in Amyotrophic Lateral Sclerosis patients (ALS) and has been identified as part of the clinical spectrum in ALS patients. In addition to motor weakness, this abnormality contributes to disability and impaired quality of life [1]. However, postural instability in ALS patients remains largely unknown and its impact on gait initiation further more. To better understand the coordination between posture-balance and movement in ALS patients, we analyzed the process of gait initiation [2], which includes an anticipatory postural adjustment phase (APA) and an execution phase with dynamic postural control, in 14 ALS patients with postural instability, 17 ALS patients without postural instability, and 14 healthy controls. Evaluations included standardized clinical scores, biomechanical parameters of gait initiation. Compared with both ALS patients without postural instability and the controls, ALS patients with postural instability exhibited an altered APA and deficit of the dynamic postural control with a profoundly decreased braking index. Conversely, compared with controls, gait initiation was not significantly altered in ALS patients without postural instability. These results indicate that postural instability has an incidence on gait initiation and balance control in ALS patients. ALS patients displaying postural instability might present different impairments of neural mechanisms (specific brain regions and networks) involved in gait initiation and balance control than ALS patients without postural instability. To better understand the pathophysiology underlying postural instability in ALS patients, it would be interesting to analyze the relationship of brain anatomy with the process of gait initiation and balance control.

References

[1] Desai J, Swash M. Extrapyramidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: backward falls and retropulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1999; 67 :214-6.

[2] Breniere Y, Do MC, Sanchez J. A biomechanical study of the gait initiation process. *J Biophys Med Nucl*. 1981; 5: 197-205.

Keywords Amyotrophic Lateral Sclerosis - Gait initiation - Postural instability.

Financial Disclosure

Marie-Laure Welter received research support from the 'Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière' (ICM) Foundation and the Agence Nationale de la Recherche.

Nicolas Termoz received research support from the Laboratoire CeRSM – EA 2931.

Pierre-François Pradat received research support from the French Association for Research in ALS (ARSLa), the Institute for Research in Spinal Cord and Brain (IRME), the French Association for Myopathie (AFM-Telethon), Paris Institute of Translational Neuroscience (IHU-A-ICM), the Thierry Latran foundation, the Target ALS foundation and the Institut National pour la Santé et la Recherche Médicale (INSERM).

Giovanni de Marco received research support from the Laboratoire CeRSM – EA 2931 and COMUE Université Paris Lumières.

Conflict of Interest

The authors have no actual or potential conflict of interest to disclose; including any financial, personal, or other relationships with other individuals or organizations within three years of beginning the submitted work that could inappropriately influence, or be perceived to influence, their work.

Contact : Annabelle Couillandre : annabelle.couillandre@parisnanterre.fr

POSTER N° 26: EQUILIBRE ET TOUCHER LEGER MOBILE CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SLA

Kemlin C (1), Vérité F (2), Marchand-Pauvert V (3), Giron A (3), Pradat PF (3, 4), Bachta W (2)

(1) AP-HP, Service de Médecine Physique et Réadaptation, Hôpital Pitié Salpêtrière APHP, Paris, France (2) Institut des systèmes intelligents et de robotique UMR 7222, Sorbonne Universités, UPMC Paris 06, Paris, France (3) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, CNRS, INSERM, Sorbonne Universités, UPMC Paris 06, Paris, France (4) Centre référent SLA, Département des Maladies du Système Nerveux, Hôpital Pitié Salpêtrière APHP, Paris, France.

En position debout, le toucher léger (LT) (<1 Newton) d'une surface fixe diminue les oscillations posturales chez des sujets avec et sans troubles posturaux [1, 2]. Chez des sujets sains, un toucher léger appliqué sur une surface mobile contrôlée par une commande en boucle fermée permet de déplacer le centre de pression des sujets selon une trajectoire désirée dans le plan antéropostérieur [2]. L'objectif de l'étude était d'évaluer les effets du toucher léger fixe et mobile chez des patients atteints de SLA.

Onze patients atteints de SLA et 20 sujets contrôles ont participé à l'étude. Les effets du LT fixe ont été étudiés en comparant 3 paramètres de stabilométrie en conditions sans toucher léger (NT) et avec toucher léger fixe (LT). Les participants ont également réalisé 4 essais en condition de toucher-léger mobile en boucle fermée (BF) dans le plan antéropostérieur. Les effets de la BF ont été étudiés grâce à 4 scores.

Les effets du groupe (SLA vs. contrôle), de la taille et du ratio d'amélioration lié au LT fixe sur les différents paramètres ont été déterminés grâce à des modèles linéaires mixtes.

En condition de LT fixe, les oscillations posturales de tous les participants ont diminuées. En boucle fermée, 86% et 67% des essais ont présenté une trajectoire attendue du centre de pressions respectivement chez les sujets contrôles et SLA. Pour ces essais et après prise en compte des facteurs confondants, il n'y avait pas de différence entre les patients et les sujets contrôles.

Cette étude a montré l'efficacité du toucher léger chez des patients atteints de SLA et ouvre la voie au développement de nouvelles techniques ou aides techniques visant à diminuer l'impact fonctionnel des troubles posturaux.

[1] Jeka, J, & Lackner, J, Fingertip contact influences human postural control, *Experimental Brain Research*, 1994 ; 100(3): 495–502

[2] Baldan, A et al., Effect of light touch on postural sway in individuals with balance problems: A systematic review, *Gait & Posture*, 2014 ; 40(1): 1–10

[3] Verite, F, Bachta, W, & Morel, G, Closed loop kinesthetic feedback for postural control rehabilitation, *IEEE Transactions on Haptics*, 2014 ; 7(2): 150–160

Mots-clés : Toucher léger, boucle fermée, oscillations posturales

Contact : claire.kemlin@gmail.com

POSTER N°27: ETUDE EXPLORATOIRE POUR L'EVALUATION DU HANDICAP DES PATIENTS ATTEINTS DE SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE.

El Farhane S (1), Marchand-Pauvert V (2), Pradat-Dieh P (1,2), Pradat PF (2,3)

(1) Service de Médecine Physique et Réadaptation, AP-HP, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France (2) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, CNRS, INSERM, UPMC, Sorbonne Universités Paris 06, Paris, France (3) Département des Maladies du Système Nerveux, GH Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France.

L'évaluation du handicap des patients atteints de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est usuellement testée par le questionnaire *Amyotrophic Lateral Sclerosis Functional Rating Scale-Revised* (ALSFRS-R). Ce questionnaire est un gold standard de par sa rapidité et sa simplicité d'utilisation mais ne permet pas d'avoir une évaluation exhaustive du handicap et n'apporte que peu de données cliniques pour l'ajustement de la prise en charge des patients. Pour pallier ces limites, la Mesure des HABitudes de VIE (MHAVIE), questionnaire évaluant la réalisation des activités courantes et la participation sociale, a été appliquée chez 30 patients atteints de SLA. Les objectifs principaux de cette étude exploratoire étaient d'évaluer les caractéristiques suivantes de l'échelle : 1) faisabilité de passation ; 2) validité et complémentarité par rapport à l'échelle de référence (ALSFRS-R) ; 3) apports en clinique. Les résultats de cette étude sont : 1) la MHAVIE est une échelle dont la passation est faisable et adaptée à la population de patients SLA ; 2) Les scores MHAVIE et ALSFRS sont fortement corrélés et les échelles sont complémentaires pour l'évaluation du handicap ; 3) la MHAVIE apporte au clinicien des informations sur l'importance et le ressenti du handicap. Ce travail exploratoire, qui devra être confirmé dans des séries plus larges de patients, ouvre la voie vers une utilisation de la MAHVIE dans un contexte clinique de routine, afin de mieux évaluer le handicap et donc d'adapter plus finement la prise en charge des patients atteints de SLA.

Références: Fougereyrollas P, Noreau L (2013) La mesure des habitudes de vie (MHAVIE). Version 3.1. In : Réseau International sur le Processus de Production du Handicap.

Mots clés: SLA ; évaluation fonctionnelle globale ; évaluation multidisciplinaire du handicap.

Contact: soraya.elfarhane@gmail.com

