

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

5^{èmes} Journées de la Recherche sur la SLA et les Maladies du Neurone Moteur

Programme et résumés des communications



PARIS, 17 et 18 Octobre 2019



Auditorium ICM

Institut du Cerveau et de la Moelle Epinière

Hôpital Pitié - Salpêtrière Paris XIII

Avec le soutien financier de



MINISTÈRE
DES SOLIDARITÉS
ET DE LA SANTÉ



maladies rares

ARSLA



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

Avec le soutien institutionnel de



Contact Organisation :

Stéphane JACQUET

Tél : 09 81 39 08 15

Mobile : 06 50 46 46 53

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



Numéro d'agrément formateur : 11 75 17 79 875



SOMMAIRE

Programme	4
Jeudi 17 octobre	4
Vendredi 18 octobre	7
Résumés des présentations orales	13
Session 1	13
Session 2	17
Session ARSLA	22
Session 3	25
Conférence hors thèmes	30
Table ronde.....	30
Résumés de la session poster.....	32

PROGRAMME

JEUDI 17 OCTOBRE 2019

9h00 : Accueil des participants/affichage des posters pour les deux jours

9h30 : Ouverture

Claude Desnuelle (Animateur FILSLAN)

Marie Léon (Présidente ARSLA)

Anne Paoletti (Directrice Scientifique Secteur Biologie Santé, DGRI)

Anne-Sophie Lapointe (Cheffe de projet Adjoint Maladies Rares, DGOS)



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

MODERATION : Edor Kabashi (Paris), Philippe Corcia (Tours)

- **Conférence : G₄C₂ REPEAT EXPANSIONS IN C₉ORF₇₂ : LOST IN TRANSLATION ?**
Nicolas Charlet-Berguerand
IGBMC, CNRS UMR 7104, Inserm U 1258, Illkirch, France
- **Présentations sélectionnées dans le thème de la session à partir de l'appel à communications**
(10 minutes + 5 minutes de discussion)

1.1 - UN NOUVEAU MODELE CONDITIONNEL PERMETTANT LA SUPPRESSION DU DOMAINE PY-NLS DE LA PROTEINE FUS POUR ETUDIER LA SLA ET LA DFT

Cassel R (1), Dieterle S (1), De Tapia C (1), Perez M (1) and Dupuis L (1)

(1) INSERM U1118, Strasbourg, France

1.2 - GENERATION PAR KNOCK-IN ET CARACTERISATION D'UN MODELE DE SLA-DFT BASE SUR L'EXPRESSION CONDITIONNELLE DU MUTANT CHMP2B^{INTRON 5}

Liu H, Dirrig-Grosch S, Loeffler JP and René F

Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, INSERM U1118, Université de Strasbourg, France

1.3 - LE DOUBLE ROLE DU RECEPTEUR SIGMA-1 DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

Couly S (1)^a, Khalil B (2)^a, Viguier V (3), Roussel J (4), Maurice T (1) and Liévens J-C (1)

(1) MMDN, INSERM, EPHE, UMR_S1198, Université de Montpellier, France (2) Dpt of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA (3) Plateforme MEA, Université de Montpellier, Montpellier, France (4) IBMM, CNRS, UMR5247, Université de Montpellier, France

1.4 - LA REGULATION DE L'EPISSAGE DE L'ACETYLCHOLINESTERASE PAR L'INTERACTION AVEC TDP-43 ET LES FACTEURS D'EPISSAGE SRSF1 AND SRSF2 ET LES CONSEQUENCES SUR LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE

Campanari M-L (1), Marian A (1), González De Aguilar J-L (2), Ciura S (1), and Kabashi E (1)

(1) Sorbonne Université, UPMC Paris 06, INSERM U1127, UMR CNRS 7225, Imagine Institute, 75013, Paris, France

(2) UMR_S 1118, Université de Strasbourg, France

1.5 - PATHOGENICITY OF TDP-43 AND POST TRANSLATIONAL MODIFICATIONS IN ALS

Chami A (1), Hergesheimer R (1), Corcia P (1,3), Andres C (1,2), Martineau P (4), Blasco C (1,2), Vourc'h P (1,2)

(1) UMR 1253 Inserm, iBRAIN, Université de Tours, France (2) Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU de Tours, France (3) Service de Neurologie, CHU de Tours, France (4) IRCM Inserm, U896, Montpellier, France

11h45 INFORMATION BANQUE DE CERVEAUX : LE DON DE TISSU NERVEUX POUR LA RECHERCHE

Artaud-Botté MC (1), Leclère S (2,3), Plu I (4,5), Boluda S (3,4), Seilhean D (3,4,5), Duyckaerts C (2,3,4,5)

(1) Association Neuro-CEB, GH Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris France (2) PRB, GH Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France

(3) ICM, INSERM U1127, CNRS UMR, 7225, Paris, France (4) Département de neuropathologie, GH Pitié-Salpêtrière,

APHP, Paris France (5) Sorbonne Université, Paris, France

12h00 Buffet

14h00 SESSION 2 : PHYSIOPATHOLOGIE DES MALADIES DU NEURONE MOTEUR

MODERATION : *Caroline Rouaux (Strasbourg), Véronique Paquis (Nice)*

- **Conférence : VESICULES EXTRACELLULAIRES CIRCULANTES DANS LA SLA : LES UTILISER OU LES CIBLER ?**
Stéphanie Duguez
Northern Ireland Center for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute, Londonderry
- **Présentations sélectionnées dans le thème de la session à partir de l'appel à communications**
(10 minutes + 5 minutes de discussion)

2.1 - MITOCHONDRIAL DEFECT IN MUSCLE PRECEDES NEUROMUSCULAR JUNCTION DEGENERATION AND MOTOR NEURON DEATH IN CHCHD^{10s59L/+} MOUSE

Genin E.C (1), Madji Hounoum B* (2), Bannwarth S (1), Fragaki K (1), Lacas-Gervais S (3), Mauri-Crouzet A (1), Lespinasse F (1), Neveu J (1), Ropert B (1), Augé G (1), Cochaud C (1), Lefebvre-Omar C (4), Bigou S (4), Chiot A (4), Mochel F (5), Boillée S (4), Lobsiger C (4), Bohl D (4), Ricci J.E[§] (2), Paquis-Flucklinger V[§] (1)*

(1) UCA, Inserm U1081, CNRS UMR7284, IRCAN, CHU de Nice, France (2) UCA, Inserm U1065, C3M, Nice, France (3) UCA, Centre Commun de Microscopie Appliquée, Nice, France (4) ICM, Inserm U1127, CNRS UMR7225, Sorbonne Universités, Paris, France (5) Département de Génétique et CRMR Maladies Neurométaboliques de l'Adulte, APHP, Paris, France

* co-1st authors, [§] co-last authors

2.2 - MODULATION DE L'ACTIVATION DES MACROPHAGES PERIPHERIQUES POUR RALENTIR LA PROGRESSION DE LA SLA

Berriat F. (1), Chiot A. (1), Ribon M. (1), Seilhean D. (1,2), Millecamps S. (1), Bohl D. (1), Lobsiger C. (1), Boillée S. (1)

(1) ICM, Inserm U1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, Paris, France (2) Département de Neuropathologie, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

2.3 - CARACTERISATION DES MACROPHAGES DANS LES FORMES FAMILIALES ET SPORADIQUES DE SCLEROSES LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA).

Ribon M. (1), Hesters A*. (1,2), Chiot A. (1), Amador M.D.M. (2), Bruneteau G. (2), Lenglet T. (2), Pradat P.F. (2), Le Forestier N. (2,4), Couratier P. (3), Millecamps S. (1), Bohl D. (1), Lobsiger C.S. (1), Salachas F. (1,2), Boillée S. (1)*

(1) Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, UPMC Paris 06 UMR S 1127, ICM, Paris, France (2) CRMR SLA-IDF, Département de Neurologie, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris, France (3) Service de Neurologie, CRMR SLA, CHU Dupuytren, Limoges, France (4) Département de Recherche en Éthique, EA 1610: Etude des Sciences et Techniques, Université Paris Sud/Paris Saclay, Paris, France

* contributions égales

2.4 - RECHERCHE DES BASES MOLECULAIRES ET CELLULAIRES DE L'HYPEREXCITABILITE CORTICALE DANS UN MODELE MURIN DE SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Brunet A. (1), Scekcic-Zahirovic J. (1), Chavant V. (2), Goumon Y. (2), Rouaux C. (1)

(1) Inserm U1118, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France (2) Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, CNRS UPR3212, Université de Strasbourg, France

2.5 - MODELISER POUR COMPRENDRE LA NEUROINFLAMMATION DANS LA SLA AVEC LES CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES

Liu E (1), Lefebvre C (1), Salachas F (1,2), Lacomblez L (2), Peyrin JM (3), Courte J (3), Lobsiger C (1), Millecamps S (1), Boillée S (1), Bohl D (1)

(1) ICM- INSERM U1127 - CNRS UMR-7225 –Sorbonne Université, Paris, France (2) APHP, CRMR SLA Ile de France, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France (3) CNRS UMR 8246 NPS- IBPS- UPMC –Sorbonne Université, Paris, France

2.6 - ALTERATION DE L'INITIATION DE LA MARCHÉ ET DE LA PREPARATION MOTRICE DANS LA SLA

Abidi M(1), de Marco G (1,2), Couillandre A (1,2), Feron M (1), Mseddi E (1), Termoz N (1,2), Querin G (3,4), Bede P (3,4,5), Pradat PF (3,4)*†*

(1) CeRSM Laboratoire (EA-2931), UPL, Université Paris Nanterre, France (2) COMUE Paris Lumières Université, Paris, France (3) Département de Neurologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France (4) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Sorbonne University, Paris, France (5) Computational Neuroimaging Group, Trinity College Dublin, Ireland

* Ont contribué également en tant que co-derniers auteurs (principaux), † Auteur correspondant

16h30 SESSION ARSLA

Organisation : *William Camu (Président du CS ARSLA)*

Modération : *Cédric Raoul (Montpellier), Hélène Blasco (Tours)*

➤ **Sélection de présentations sur projets de recherche financés par l'ARSLA.**

(10 min + 5 minutes discussion)

A1 – MISE AU POINT ET VALIDATION D'UN SYSTEME DE STADIFICATION DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

Luna J (1), Couratier P (1,2), Lahmadi S (2), Penoty M (3), Fontana A (4), Preux P-M (1,3), Copetti M (4), Marin B (1)

(1) INSERM, Univ. Limoges, UMR_S 1094, Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale, CNRS FR 3503 GEIST, CHU Limoges, France (2) Service de Neurologie, CRM SLA, CHU Limoges, France (3) Centre d'Epidémiologie de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche, CHU Limoges, France (4) Unit of Biostatistics, IRCCS 'Casa Sollievo della Sofferenza', San Giovanni Rotondo, Italy

A2 – ETUDE DE L'INTERET DE LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE INCLUANT LA TECHNIQUE DE TRIPLE STIMULATION DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE, RESULTATS PRELIMINAIRES

Grapperon AM (1), Lenglet T (2), Delmont E (1), Danel V (3), Jomir L (4), Guy N (5), Parlanti A (1), Pradat PF (2), Bernard E (4), Devos D (5), Verschueren A (1), Attarian S (1)

(1) CRMR SLA, APHM, CHU Timone, Marseille (2) CRMR SLA, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris (3) CRMR SLA, CHU de Lille (4) CRC SLA, CHU de Lyon (5) CRC SLA, CHU de Clermont-Ferrand (6) Pharmacologie Médicale & Neurologie, INSERM U1171, CHU de Lille

A3 – L'ANALYSE NEUROPATHOLOGIQUE : UN SUPPORT PRECIEUX A L'INTERPRETATION DES RESULTATS GENETIQUES

Millecamps S.

ICM, Inserm U1127, CNRS UMR7225, UPMC Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

A4 – ANALYSE TRANSCRIPTOMIQUE LONGITUDINALE DE VOIES ALTEREES DANS UN MODELE DE SLA-DFT BASE SUR L'EXPRESSION DU MUTANT CHMP2B^{INTRON5}

Waegaert R (1), Dirrig-Grosch S (1), Parisot F (1), Keime C (2), Henriques A (1), Loeffler JP(1), René F (1)

(1) INSERM U1118 Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence, Université de Strasbourg, France. (2) IGBMC, INSERM U1258, CNRS, UMR7104, Université de Strasbourg, Illkirch-Graffenstaden, France

A5 – RECONNAISSANCE SELECTIVE DE CELLULES EN DEGENERESCENCE & DE PROTEINES AGREGES PAR PROPERDINE POUR CONTRER L'INFLAMMATION DANS LA SLA

Crabé R (1), Salsac C (1), Picot A (1), Challuau D (1), Scamps F (1), Soustelle L (1), Stover C (2), Vincent T (1,3), Raoul C (1)

(1) Institut des Neurosciences de Montpellier, Montpellier, France (2) Département d'infectiologie, immunologie et de l'inflammation, Université de Leicester, Leicester, UK (3) Département d'immunologie, Hôpital Universitaire de Montpellier, Montpellier, France

18h00 Conclusions 1ère journée

18h00 - 20h00 Poursuite des discussions autour d'un verre

- **Conférence : EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DE LA SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE : L'ORIGINE DES DIFFÉRENCES GÉOGRAPHIQUES**
Couratier P (1,2), Luna J (2), Preux PM (2)
(1) CRMR SLA et autres maladies du neurone moteur CHU Limoges (2) INSERM UMR 1094 Université Limoges
- **Présentations sélectionnées dans le thème de la session à partir de l'appel à communications**
(10 minutes + 5 minutes de discussion)

3.1- ASSESSMENT OF ALTERED CORTICAL CROSS-FREQUENCY COUPLING AS A BIOMARKER OF CORTICAL HYPEREXCITABILITY IN ALS

Scekic-Zahirovic J (1), Fischer M (1), Sinniger J (1), Pradat PF (2), Marchand-Pauvert V (2), Goutagny R (3)*, Rouaux C (1)**

(1) Inserm U1118, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France (2) Inserm, UMR7371, Sorbonne University, Paris, France (3) LNCA, CNRS UMR7364, Université de Strasbourg, France

* equal contribution

3.2 - SPINAL CORD MRI FOR EARLY DETECTION OF PRESYMPTOMATIC PATHOLOGY IN C9ORF72 MUTATION CARRIERS : A LONGITUDINAL NEUROIMAGING STUDY

Querin G (1,2), Bede P (3), El Mendili MM (2,4), Li M (2), Péllegriani-Issac M (2), Rinaldi D (5,6), Catala M (7), Saracino D (5), Salachas F (1), Camuzat A (5), Marchand-Pauvert V (2), Cohen-Adad J (8), Colliot O (5,9,10), Le Ber I (5,6,11), Pradat PF (1,2,12), for the Predict to Prevent Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis (PREV-DEMALS) Study Group

(1) APHP, Département de Neurologie, CRMR SLA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France (2) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, CNRS, INSERM, Sorbonne Université, Paris, France (3) Computational Neuroimaging Group, Academic Unit of Neurology, Trinity College Dublin, Ireland (4) Department of Neurology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA (5) ICM, Sorbonne Université, INSERM U1127, CNRS UMR 7225, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France (6) CRMR Démences Rares ou Précoces, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France (7) APHP, Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, CNRS UMR7622, INSERM ERL 1156, IBPS, Paris, France (8) NeuroPoly Lab, Institute of Biomedical Engineering, Polytechnique Montreal, Functional Neuroimaging Unit, CRIUGM, Université de Montreal, QC, Canada (9) Aramis Project Team, Inria Paris, France (10) Centre pour l'Acquisition et le Traitement des Images, ICM, Paris, France (11) Institute of Memory and Alzheimer's Disease, Center of Excellence of Neurodegenerative Disease, APHP, Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France, (12) Northern Ireland Centre for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute Ulster University, C-TRIC, Altnagelvin Hospital, Londonderry, Ireland

3.3 - L'AMBROXOL HYDROCHLORIDE AMÉLIORE LES FONCTIONS MOTRICES ET PROLONGE LA SURVIE DANS UN MODÈLE DE SOURIS DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Bouscary A (1,2), Quessada C (1,2), Mosbach A (1,2), Callizot N (3), Spedding M (4), 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) Neuro-sys Innovative Research, Gardanne, France (4) Spedding Research Solutions SAS, Le Vesinet, France (5) Neuro-sys Innovative Research, Gardanne, France

3.4 - EXPLORATION OF THE REPOSITIONING POTENTIAL OF MARKETED DRUGS FOR NEUROPATHIES

Gide J (1), Barrault L (1), Polvèche H (1), Auboeuf D (2), Boland A (3), Deleuze JF (3), Tournais J (1), Roussange F (1), Kabashi E (1), Abramov AY (6), Peschanski M (1), Martinat C (4) and Baghdoyan S (4)

(1) CECS I-STEM, Corbeil-Essonnes, France (2) Laboratoire de Biologie et Modélisation de la Cellule, ENS Lyon, France (3) CEA/Centre National de Génotypage, Evry, France (4) U861 INSERM, I-STEM, Corbeil-Essonnes, France (5) Institut Imagine, Paris, France (6) Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology Queen Square, London, WC1N 3BG, UK

3.5 - LA STIMULATION PHRENIQUE INTRADIAPHRAGMATIQUE ALTERE LE DEVELOPPEMENT DE LA REINNERVATION DIAPHRAGMATIQUE DANS LA SLA

Guimarães-Costa R (1,2), Niérat MC (3), Rivals I (3,4), Morélot-Panzini C (3,5), Romero NB (6), Menegaux F (7), Salachas F (1), Gonzalez-Bermejo J (3,8), Similowski T (3,5), Bruneteau G* (1,9)*

(1) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Neurologie, CRM SLA, Paris, France (2) CIC 1422, ICM, Paris, France (3) Sorbonne Université, INSERM, UMR51158, Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique, Paris, France (4) Équipe de Statistique Appliquée, ESPCI Paris, PSL Research University, Paris, France (5) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Pneumologie, Médecine Intensive et Réanimation, Paris, France (6) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Unité de Morphologie Neuromusculaire, Institut de Myologie, Paris, France (7) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Chirurgie Générale et Endocrinologique, Paris, France (8) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Unité fonctionnelle SSR respiratoire, Paris, France (9) Sorbonne Université, Inserm UMR5974, Association Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, Paris, France
* contribution égale

3.6 - ÉTUDE DES FACTEURS PREDICTIFS DE SURVIE DES PATIENTS SLA AU MOMENT DE L'INDICATION D'UNE VENTILATION NON INVASIVE

Larricq A (1), Lautrette G (1), Lajoix L (2), Couratier P (1)

(1) CRM SLA, CHU Limoges, France (2) Alair-Avd, Limoges, France

11h00-11h30 Pause / Visite des posters

11h30 CONFERENCE HORS THEME : DEVELOPPEMENTS THERAPEUTIQUES DANS LA SEP : SUCCES ET OBSTACLES

Catherine Lubetzki

Sorbonne Université, APHP, ICM, Hôpital de la Salpêtrière, Paris France

12h15 Buffet

12h45 SESSION POSTERS

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

14h00-14h15 : Remise des prix ARSLA

Mme Marie Léon (Présidente), Mme Christine Tabuenca (Directrice générale)

Comité Scientifique : *Cédric Raoul (Montpellier), Hélène Blasco (Tours), Pascal Leblanc (Lyon)*

14h15 TABLE RONDE : THERAPIES CIBLEES DES SLA GENETIQUES ET AU-DELA POUR LES SLA SPORADIQUES

MODERATION : *Nathalie Cartier (Paris), Severine Boillée (Paris), Luc Dupuis (Strasbourg)*

Situation du thème : (3 X 20 min, questions intégrées dans le débat)

✓ AAV-MEDIATED GENE THERAPY STRATEGIES FOR MOTOR NEURON DISORDERS AND PERSPECTIVES FOR THE TREATMENT OF FAMILIAL ALS CASES

Cappella M. (1), Cohen-Tannoudji M. (1), Marais T. (1), Astord S. (1), Giroux B. (1), Besse A. (1), Bohl D. (2), Barkats M. (1), Biferi M.G. (1)

(1) Centre de Recherche en Myologie – Sorbonne Université – INSERM U974 – Association Institut de Myologie (AIM), Paris, France (2) Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) INSERM U 1127 – CNRS UMR-7225 – Sorbonne Université, Paris, France

✓ DES ANTICORPS CIBLANT LA PROTÉINE TDP-43 POUR LE TRAITEMENT DE LA SCLÉROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Pozzi S (1), Thammisetty SS (1), Codron P (2), Rahimian R (1), Plourde KV (1), Soucy G (1), Bareil C (1), Phaneuf D (1), Kriz J (1), Gravel C (1) and Julien J-P (1)

(1) Département de psychiatrie et neurosciences, Université Laval et centre de recherche CERVO, Québec, Canada G1J2G3 (2) MITOVASC Institute, Université d'Angers, France

✓ THERAPEUTIC DEVELOPMENT OF ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES (ASOs) IN FAMILIAL AND SPORADIC ALS

Clotilde Lagier-Tourenne

Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA

Débat avec les participants (1h30)

17h00 Fin des Journées / Conclusion Générale (Claude Desnuelle, Animateur FILSLAN)

Programme Session Posters

P01 : MODELISATION MICROFLUIDIQUE DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE POUR DECRIPTE LES MECANISMES MOLECULAIRES DE L'ATROPHIE MUSCULAIRE SPINALE.

Duc P (1), Malyshev E (2), Soret J (1), Pichon X (1), Carna G (3), Charlot B (2), Rage F (1)

(1) CNRS UMR5535, IGMM, Université de Montpellier, France (2) CNRS UMR5214, IES Montpellier, Université de Montpellier, France (3) Inserm U1046-UMR CNRS 9214, PHYMEDEXP, CHU A. De Villeneuve, Montpellier, France

P02 : REGULATION NON CELLULAIRE AUTONOME DE LA SURVIE DES MOTONEURONES PAR L'HOMEOPROTEINE ENGRAILED1

Leboeuf M (1,2), Vargas S (1), Moya K (1), Prochiantz A (1)

(1) Centre for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), Collège de France, CNRS UMR 7241 / INSERM U1050, Paris, France
(2) Platform BrainEver, Paris, France

P03 : TDP-43 OVEREXPRESSION INDUCES OXIDATIVE STRESS AND MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION FOLLOWED BY METABOLOMICS ALTERATIONS IN HEK293T CELLS

Lanznaster D (1), Bourgeois J (2), Bruno C (3), Herault O (2), Blasco H (1,3)

(1) INSERM UMR1253, Team 2, University of Tours, France (2) CNRS ERL7001, EA 7501 GICC, University of Tours, France
(3) CHU de Tours, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Tours, France

P04 : USE OF ZEBRAFISH FOR THE FUNCTIONAL VALIDATION OF ALS-ASSOCIATED GENETIC VARIANTS

Chudinova AV (1,2), Rossel M (3), Vergunst A (4), Le-Masson G (5), Camu W (2,6), Raoul C (2), Lumbroso S (1,2), Mouzat K (1,2)

(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) MMDN, Univ. Montpellier, EPHE, INSERM, U1198, PSL Research University, Montpellier, France (4) VBMI, INSERM, Université de Montpellier, Nîmes, France (5) Department of Neurology, Nerve-Muscle Unit and CRMR SLA CHU Pellegrin, University of Bordeaux, Bordeaux, France (6) CRMR SLA, Département de Neurologie, CHU Gui de Chauliac, Montpellier, France

P05 : RESTORING THE IRE1A-XBP1 BRANCH OF UNFOLDED PROTEIN RESPONSE IN SPINAL MUSCULAR ATROPHY STIMULATES SMN EXPRESSION.

D'Amico D (1), Biondi O (1), Sapaly D (1), Weill L* (1), Charbonnier F* (1)

(1) Université Paris Descartes INSERM UMR_S 1124 T3S, Degeneration and Plasticity of the locomotor system, Paris, France
*co- last authors

P06 : APPRENTISSAGE STATISTIQUE DU PRONOSTIC ET DE LA STRATIFICATION DE PATIENT DANS LE CADRE DE LA SLA

Grollemund V (1,2), Pradat-Peyre JF (1,3), Delbot F (1,3), Meininger V (4) Pradat PF (5,6)

(1) LIP 6, Sorbonne Université (2) FRS Consulting (3) Université de Nanterre (4) Hôpital des Peupliers. Ramsay/Générale de Santé, Paris (5) LIB, INSERM (6) Neurologie, APHP

P07 : AGREGATION PROTEIQUE DE TDP43 DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE ET VOIE DE LA SUMOYLATION

Maurel C (1), Chami A (1), Thépault RA (1), Marouillat S (1), Beltran S (1,2), Blasco H (1,2), Corcia P (1,3), Andres C (1,2), Vourc'h P (1,2)

(1) UMR iBRAIN, Inserm 1253, Université de Tours, France (2) Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU de Tours, France (3) CRMR SLA, Service de Neurologie, CHRU de Tours, France

P08 : EXOGENOUS RECOMBINANT FUS IS ABLE TO ACCUMULATE IN CORTICAL NEURONS IN MOUSE BRAIN

Perez M (1), Polymenidou M (2), Scekcic-Zahirovic J (1), Dirrig-Grosch S (1), 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, Switzerland (3) Max Planck Institute of Molecular Cell Biology and Genetics, Dresden, Germany

P09 : L'INHIBITION DE LA β -OXYDATION RALENTIT LE DEVELOPPEMENT DE LA SLA DANS LE MODELE MURIN SOD1G86R

Quessada C (1,2), Bouscary A (1,2), Ferri A (3), Valle C (3,4), Ngo ST (5,6,7), Loeffler JP (1,2), René F (1,2)

(1) UMR_S 1118, Fédération de Médecine Translationnelle, Université de Strasbourg, France (2) INSERM, U1118, Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, Strasbourg, France (3) Institute of Cell Biology and Neurobiology, CNR, Rome, Italy (4) IRCCS Fondazione Santa Lucia, Rome, Italy (5) Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia (6) Centre for Clinical Research, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia (7) Queensland Brain Institute, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia

P10 : L'ABSENCE DE NEURONES CORTICOSPINAUX AMELIORE LES PERFORMANCES MOTRICES ET PROLONGE LA DUREE DE VIE DES SOURIS SOD1G86R

Burg T (1), Bichara C (2), Scekic-Zahirovic J (1), Fischer M (1), Stuart-Lopez G (1), Levebre F (3), Cordero-Erausquin M (2), Rouaux C (1)

(1) Inserm U1118, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France (2) UPR 3212 CNRS, INCI, Université de Strasbourg, France (3) CHRU, Université de Strasbourg, France

P11 : PROMOUVOIR LA SURVIE DES NEURONES CORTICOSPINAUX N'AFECTE PAS L'APPARITION DES SYMPTOMES MOTEURS ET LA MORT PREMATUREE DES SOURIS SOD1^{G37R}

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

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

P12 : EFFET DIFFERENTIEL DU STRESS OXYDATIF ET DE L'EXCITOTOXICITE SUR LES SYSTEMES UBIQUITINE-PROTEASOME ET AUTOPHAGIE-LYSOSOME DANS UN MODELE DE SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE (SLA).

Nasser Y (1,2,3), Reynaud-Federspiel E (1,2), Guignandon A (5), Jeraiby M (3), Borg J (3), Antoine JC (1,2,4), Boutahar N (1,2,3)

(1) Laboratoire SYNATAC, Université de Saint-Etienne, F-42270 France (2) Institut NeuroMyogène, INSERM U1217/UMR CRS 5310, Université de Lyon, France (3) Laboratoire de Biochimie, CHU de Saint-Étienne, 42055, Saint-Étienne, France (4) Service de Neurologie, CHU de Saint-Étienne, 42055, Saint-Étienne, France (5) INSERM, U1059, SAINBIOSE, Saint-Etienne, F-42270 France

P13 : DYSFONCTIONNEMENTS DE LA MEMOIRE CHEZ LES SOURIS FUS^{ANLS/+} ET MODIFICATIONS EPIGENETIQUES ET TRANSCRIPTOMIQUES ASSOCIEES.

Tzeplaeff L (1,2), Seguin J (1), Cosquer B (1), Cassel JC (1), Dupuis L (2), Boutillier AL (1)

(1) LNCA, CNRS UMR 7364, Université de Strasbourg, France (2) Inserm, UMR-S1118, Université de Strasbourg, France

P14 : SERUM NFL AT TIME OF DIAGNOSIS: AN INDEPENDENT PROGNOSTIC FACTOR OF ALS

Esselin F (1), Thouvenot E (2), Demattei C (2), Lehmann S (3), Maceski-Maleska A (3), Hirtz C (3), Juntas-Morales R (1), Pageot N (1), Alphandéry S (1), Vincent T (4), Camu W (1)

(1) CRMR SLA, CHU et Univ Montpellier, France (2) CHU Nîmes, Univ Montpellier, France (3) Laboratoire de Biochimie et Plateforme de Protéomique Clinique, CHU et Univ Montpellier, France (4) Laboratoire d'Immunologie, CHU et Univ Montpellier, France

P15 : BIOMARQUEURS PREDICTIFS DE LA SEVERITE DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

Brodovitch A (1,2), Boucraut J (2), Delmont E (1), Parlanti A (1), Grapperon AM (1), Attarian S (1), Verschueren A (1)

(1) CRMR SLA et les maladies neuromusculaires. Hôpital de la Timone, AP-HM, Marseille, France (2) Laboratoire d'immunologie, Hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille, France

P16 : IMPROVEMENTS IN THE DEFINITION OF BIOMARKERS FOR SPINAL MUSCULAR ATROPHY (SMA) TYPE III AND IV : A MULTIMODAL LONGITUDINAL STUDY

Querin G (1,2), Hogrel JY (3), Debs R (2,4), Marchand-Pauvert V (1), Stojkovic T (3), Behin A (3), Laforet P (5), Salachas F (2), Bede P (1,2,6), Lenglet T (2,4), Pradat PF (1,2,7)

(1) Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Paris, France (2) Centre référent SLA, APHP, Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France (3) Institute of Myology, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France (4) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service d'Explorations Fonctionnelles, Paris, France (5) Service de neurologie, CRMR pathologie neuromusculaire Nord/Est/Île-de-France, Hôpital Raymond-Poincaré, APHP, Garches, France (6) Computational Neuroimaging Group, Academic Unit of Neurology, Trinity College Dublin, Ireland (7) Northern Ireland Centre for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute Ulster University, C-TRIC, Altnagelvin Hospital, Londonderry, Ireland

P17 : THE IDENTIFICATION OF SCFV BIOMOLECULES THAT BIND TO TDP-43 AND PREVENT ITS INDUCED AGGREGATION AS A POTENTIAL THERAPY FOR ALS

Hergesheimer R (1), Chami A (1), Haouari S (1), Vourc'h P (1,2), Andres C (1,2), Corcia P (1,3), Martineau P (4), Reis de Assis D (1), Lanznaster D (1), Blasco H (1,2)

(1) UMR 1253, iBRAIN, INSERM, Université de Tours, France (2) Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU de Tours, France (3) Service de Neurologie, CHU de Tours, France (4) UMR 1194, IRCM, INSERM, Montpellier, France

P18 : ANNULATION

P19 : DE NOUVELLES MUTATIONS DANS ANXA11 IDENTIFIEES PAR ANALYSE D'EXOMES CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SLA

Teyssou E (1)*, Ferrien M (1)*, Muratet F (1), Lautrette G (2), Nicol M (2), Machet S (2), Larmonier T (3), Saker S (3), Boillée S (1), S. Lobsiger C (1), Bohl D (1), Leguern E (4), Cazeneuve C (4), Cintas P (5), Meininger V (6,7), Le Forestier N (6,8), Amador M (1,6), Salachas F (1,6), Couratier P (2), Camu W (9), Seilhean D (1,10), Millecamps S (1)

(1) ICM, Inserm U1127, CNRS UMR7225, Sorbonne Université, Paris (2) Service de Neurologie, Centre de ressources et de compétences SLA, CHU Dupuytren, Limoges (3) Banque d'ADN et de cellules du Généthron, Evry (4) Département de Génétique et Cytogénétique, Unité Fonctionnelle de neurogénétique moléculaire et cellulaire, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris (5) Département de Neurologie, Centre de référence SLA, CHU Toulouse, Toulouse (6) Département de Neurologie, APHP, Centre de référence SLA Ile de France, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris (7) Hôpital des Peupliers, Ramsay Générale de Santé, Paris (8) Département de recherche en éthique, Université Paris Sud/Paris Saclay (9) Clinique du motoneurone, Centre de référence SLA, Hôpital Gui de Chauliac, Université de Montpellier, Montpellier (10) Département de Neuropathologie, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

* contribution équivalente

P20 : LA PARAPARESIE SPASTIQUE PEUT EVOLUER VERS UNE SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE MUTATIONS RECESSIVES OU DOMINANTES DANS LE GENE ERLIN2 (SPG18)

Amador MdM (1,2), Muratet F (1), Teyssou E (1), Banneau G (3), Danel-Brunaud V (4), Allart E (4), Antoine JC (5), Camdessanché JP (5), Anheim M (6), Rudolph G (6), Tranchant C (6), Fleury MC (6), Bernard E (7), Stevanin G (1,8), Millecamps S (1)

(1) Inserm U1127, CNRS UMR7225, Sorbonne Université, UPMC Paris 6 UMR51127, ICM, Paris, France (2) Département de Neurologie, APHP, CRMR SLA, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France (3) Département de Génétique et Cytogénétique, Unité Fonctionnelle de Neurogénétique moléculaire et cellulaire, AP-HP, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France (4) CRMR SLA, Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, CHRU de Lille, France (5) CRC SLA Service de Neurologie, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne (6) Hôpital de Hautepierre, CHU de Strasbourg, Strasbourg (7) CRC SLA, Hôpital Neurologique P. Wertheimer, CHU Lyon, Bron, France (8) Ecole Pratique des Hautes Etudes, Paris Sciences Lettres Research University, Paris, France

P21 : IMPACT D'UNE MUTATION INTRONIQUE FREQUENTE DE SOD1 DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

Muratet F (1), Teyssou E (1), Chiot A (1), Boillée S (1), Lobsiger CS (1), Bohl D (1), Larmonier T (2), Saker S (2), Jornea L (1), Salachas F (1,3), Meininger V (4), Bernard E (5), Antoine JC (6), Camdessanché JP (6), Camu W (7), Cazeneuve C (8), Leguern E (1,8), Lumbroso S (9), Corcia P (10,11), Vourc'h P (11,12), Grapperon AM (13), Attarian S (13), Verschueren A (13), Millecamps S (1)[#] et Seilhean D (1,14)[#]

(1) ICM, Inserm U1127, CNRS UMR7225, Sorbonne Université, Paris (2) Banque d'ADN et de cellules du Généthron, Evry (3) AP-HP, Département de Neurologie, Centre de référence SLA Ile de France, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris (4) Hôpital des Peupliers, Ramsay Générale de Santé, Paris (5) Centre de référence SLA, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, CHU de Lyon, Bron (6) Service de Neurologie, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne (7) Centre SLA, CHU Gui de Chauliac, Université de Montpellier, Montpellier (8) Département de Génétique et Cytogénétique, Unité Fonctionnelle de neurogénétique moléculaire et cellulaire, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris (9) Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Nîmes, Univ. Montpellier, Nîmes (10) Centre SLA, CHU Tours, Tours (11) UMR 1253, Université de Tours, Inserm, Tours (12) Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Tours, Tours (13) Service de Neurologie, CHU de Marseille, Hôpital de la Timone, Marseille (14) AP-HP, Département de Neuropathologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

[#]contribution équivalente.

P22 : ANNULATION

P23 : ETUDE MULTICENTRIQUE DU MOTOR UNIT NUMBER INDEX (MUNIX) DANS LA SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Grapperon AM (1), Lenglet T (2), Kyheng M (3), Danel V (4), Pradat PF (2), Parlanti A (1), Delmont E (1), Devos D (4,5), Verschueren A (1), Attarian S (1)

(1) CRMR SLA, APHM, CHU Timone, Marseille, France (2) CRMR SLA, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France (3) Unité de Méthodologie - Biostatistique et Data Management, CHU de Lille, France (4) CRMR SLA, CHU de Lille, France (5) Pharmacologie Médicale & Neurologie, INSERM U1171, CHU de Lille, France

P24 : TECHNOLOGIE INTERFACE CERVEAU ORDINATEUR POUR L'AUTONOMIE : DESIGN ERGONOMIQUE D'UN CASQUE EEG

Guy V (1,2), Guebba S (2), Bruno M (1,2), Papadopoulos T(2,3), Clerc M(2,3), Soriani M(1,2)

(1) CRMR SLA – Service de Neurologie, Hôpital Pasteur 2, CHU de Nice, France (2) UCA, Nice, France (3) Equipe Athena, INRIA Sophia-Antipolis, France

P25 : TRAITEMENT EMOTIONNEL ET STRATEGIES D'ADAPTATION DYADIQUES DES PATIENTS SLA ET DE LEUR CONJOINT

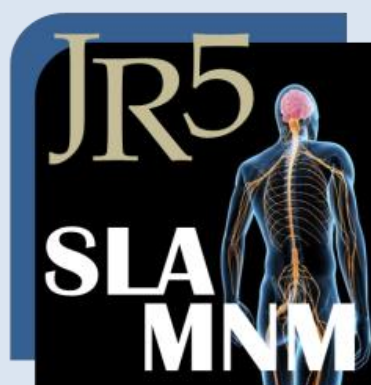
Unglik J (1), Lacomblez L (2,4), Salachas F (2), Bruneteau G (2,5), Lenglet T (3), Le Forestier N (2), Pradat PF (2,6), Bungener C (1)

(1) Université de Paris, LPPS, F-92100 Boulogne-Billancourt, France (2) AP-HP, Département des Maladies du Système Nerveux, Centre référent SLA, Hôpital de la Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France (3) AP-HP, Département de Neurophysiologie Clinique, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France (4) Sorbonne universités, UPMC université Paris 06, 4, place Jussieu, 75005 Paris; Inserm, UMR_S1146, Paris, France (5) 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 (6) Sorbonne Universités, UPMC université Paris 06, CNRS, Inserm, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, F-75013, Paris, France

POSTER SPECIAL : LA BIOBANQUE NEURO-CEB

Leclère S (1,2), Artaud-Botté MC (3), Letournel F (4), Martin-Négrier ML (4), Chapon F (4), Godfraind C(4), Maurage CA(4), Deramecourt V(4), Meyronnet D(4), Streichenberger N(4), Maues de Paula A(4), Rigau V(4), Vandenbos-Burel F(4), Duyckaerts C(4), Seilhean D(4), Boluda S (4), Plu I (4), Milin S(4), Chiforeanu DC(4), Laquerrière A(4), Lannes B(4)

(1) ICM, INSERM U1127, CNRS UMR-7225, Paris, France (2) Plateforme de Ressources Biologiques (PRB), GH Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France (3) Association Neuro-CEB, PRB, GH Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France (4) Réseau NeuroCEB





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

- Conférence invitée

G₄C₂ REPEAT EXPANSIONS IN C9ORF72: LOST IN TRANSLATION?

Charlet-Berguerand N.

IGBMC, CNRS UMR 7104, Inserm U 1258, Illkirch, 67400, France

An expansion of GGGGCC (G₄C₂) repeats within the first intron of the C9ORF72 gene is the most common genetic cause of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia (ALS/FTD). Despite large efforts in research, the molecular and cellular mechanisms by which these repeats are toxic are still unclear. Current hypothesis are: (1) Transcription of sense G₄C₂ and antisense C₄G₂ expansions into toxic RNA that bind and sequester specific RNA binding proteins. However, there is currently no consensus on the identity and degree of sequestration of these proteins. (2) A second proposed mechanism is the “repeat associated non-AUG (RAN)” translation of sense G₄C₂ and antisense C₄G₂ expanded repeats into toxic dipeptide repeat (DPR) proteins. However, while overexpression of DPR proteins under artificial ATG start codons is toxic in model cells or organisms, these proteins do not accumulate in the affected parts (spinal cord in ALS, frontal and temporal lobes in FTD) of the nervous system in patients, thus questioning their pathogenicity. (3) Thirdly, expanded repeats promote epigenetic changes that impair expression of C9ORF72, a protein involved in vesicles trafficking and that regulates autophagy. However, model organisms knockout for C9ORF72 neither develop ALS nor FTD. Furthermore, there is no ALS or FTD cases reported with mutations impairing the coding sequence of C9ORF72. We and others found that DPR proteins expressed under their native start codons are present at low levels as their accumulation is prevented by autophagy. Importantly, reduced expression of C9ORF72 leads to suboptimal autophagy that impairs clearance of DPR proteins leading to their toxic accumulation, ultimately resulting in neuronal cell death. These results suggest the existence of a double hit pathogenic mechanism in ALS/FTD where the reduced expression of C9ORF72 synergizes the accumulation and toxicity of DPR proteins. This model, its limitation and the latest data from literature will be discussed.

Mots clés : C9ORF72, Autophagy, RAN translation

Contact : ncharlet@igbmc.fr

- Présentations sélectionnées à partir de l'appel à communication

1.1 - UN NOUVEAU MODELE CONDITIONNEL PERMETTANT LA SUPPRESSION DU DOMAINE PY-NLS DE LA PROTEINE FUS POUR ETUDIER LA SLA ET LA DFT

Cassel R (1), Dieterle S (1), De Tapia C (1), Perez M (1) and Dupuis L (1)

(1) INSERM U1118, Strasbourg, France

FUS (Fused in Sarcoma) est une protéine de liaison à l'ARN impliquée dans de nombreux processus cellulaires. Elle est retrouvée sous forme d'agrégats cytoplasmiques chez certains patients atteints de SLA ou DFT tandis qu'elle est principalement nucléaire en condition physiologique. Pour modéliser cette délocalisation cytoplasmique de FUS, notre laboratoire a caractérisé un modèle de souris permettant la suppression complète du domaine responsable de l'import nucléaire de FUS, le bien nommé « PY-NLS domain ». Les souris homozygotes meurent à la naissance et montrent une perte marquée des neurones moteurs, tandis que les souris hétérozygotes développent des troubles moteurs légers et une apparition tardive de la neurodégénérescence. Pour analyser l'effet de la mutation homozygote chez la souris adulte, nous avons créé un nouveau modèle de souris, les *Fus* (*loxPΔNLS*) qui permet la troncation inducible de l'exon 15 du gène *Fus*, entraînant une perte du signal PY-NLS. Nous avons croisé ces souris avec les souris Thy1Cre ERT2 YFP (SLICK-H mice) afin de cibler la mutation de FUS dans les neurones à projections longues. Deux semaines après l'induction au tamoxifène, nous observons une recombinaison robuste dans le cortex et l'hippocampe (au niveau ADN, ARN ou protéique). L'analyse de FUS sur 2 épitopes différents montre que le niveau global de FUS est préservé tandis que le signal associé au domaine PY-NLS est drastiquement réduit.

Une étude de fractionnement nucléo-cytoplasmique nous a permis de remarquer que FUS était majoritairement nucléaire chez les souris WT alors que les souris mutées expriment FUS dans le cytoplasme. Que les souris soient homozygotes ou hétérozygotes, elles ne présentent pas ni de trouble moteur, ni de trouble cognitif deux mois après l'induction de la recombinaison. Nous avons créé un nouveau modèle murin permettant d'induire spécifiquement la délocalisation cytoplasmique de FUS dans les neurones adultes.

Mots clés : FUS troncation, SLA, modèle murin

Financements : ANR (ANR-16-CE92-0031)

Contact : raphaelle.cassel@inserm.fr

1.2 - GENERATION PAR KNOCK-IN ET CARACTERISATION D'UN MODELE DE SLA-DFT BASE SUR L'EXPRESSION CONDITIONNELLE DU MUTANT CHMP2B^{INTRON 5}

Liu H, Dirrig-Grosch S, Loeffler JP and René F

Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, INSERM U1118, Université de Strasbourg, France

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la démence fronto-temporale (DFT) sont deux maladies neurodégénératives fatales qui constituent les deux extrêmes d'un même continuum génétique, clinique et histopathologique. Bien que dans chacune de ces pathologies des populations neuronales distinctes dégénèrent sélectivement en début de maladie, il apparaît maintenant qu'elles présentent des mécanismes et des causes génétiques communes. En effet 15 à 20% des patients atteints de SLA développent une DFT et réciproquement. Parmi les gènes associés à ces deux maladies, des mutations du gène CHMP2B (Charged Multivesicular Body Protéine 2B) ont été observées chez des patients atteints de SLA, de FDT et de SLA-DFT. Trois modèles de souris transgéniques basés sur la surexpression du mutant CHMP2Bintron 5 sous contrôle de promoteurs hétérologues ont été générés [1-3]. Ces souris développent toutes, plus ou moins précocement, des phénotypes qui rappellent en partie la SLA et/ou la DFT en fonction du promoteur utilisé.

Afin de nous rapprocher de la situation observée chez l'homme et pour mieux comprendre les mécanismes qui sous-tendent ces deux maladies, nous avons généré par recombinaison homologue une souris exprimant de façon conditionnelle le mutant CHMP2Bintron5 au niveau d'un (i5/+) ou de 2 allèles (i5/i5) du gène Chmp2b. Les cellules exprimant le mutant co-expriment la YFP permettant leur visualisation directe. De plus, la séquence insérée est floxée pour permettre la restauration de l'allèle normal après recombinaison médiée par la CRE recombinase.

Les données préliminaires obtenues avec ce modèle montrent que les souris hétérozygote i5/+ sont viables, fertiles et ne présentent pas d'anomalies morphologiques évidentes. L'expression de la YFP confirme l'expression neuronale du mutant. Les analyses en cours des fonctions motrices et du comportement de ces souris montrent des changements qui apparaissent avec l'âge et s'apparentent à des symptômes décrits chez les patients porteurs de cette mutation.

Références :

- [1] Isaacs AM, Johannsen P, Holm I, Nielsen JE; FReJA consortium. Frontotemporal dementia caused by CHMP2B mutations. *Curr Alzheimer Res.* 2011 May;8(3):246-51
- [2] Vernay A, Therreau L, Blot B et al. A transgenic mouse expressing CHMP2Bintron5 mutant in neurons develops histological and behavioural features of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. *Hum Mol Genet.* 2016 Aug 1;25(15):3341-3360.
- [3] Gascon E, Lynch K, Ruan H et al. Alterations in microRNA-124 and AMPA receptors contribute to social behavioral deficits in frontotemporal dementia. *Nat Med.* 2014 Dec;20(12):1444-51.

Mots clés : continuum SLA-DFT, CHMP2B, modèle murin

Remerciements/financements : Ce travail a été financé par la Fondation Maladies Rares en partenariat avec Phenomin et par l'association France-Alzheimer.

Contact : liuh@etu.unistra.fr

1.3 - LE DOUBLE ROLE DU RECEPTEUR SIGMA-1 DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

Couly S (1)^o, Khalil B (2)^o, Viguier V (3), Roussel J (4), Maurice T (1) and Liévens J-C (1)

(1) MMDN, INSERM, EPHE, UMR_S1198, Université de Montpellier, France (2) Dpt of Neuroscience, Mayo Clinic, Jacksonville, FL, USA (3) Plateforme MEA, Université de Montpellier, France (4) IBMM, CNRS, UMR5247, Université de Montpellier, France

Il est admis qu'un dysfonctionnement des mitochondries conduisant à une déplétion en ATP et à un stress oxydant joue un rôle clé dans la SLA. Le récepteur Sigma-1 (S1R) est une protéine chaperon du réticulum endoplasmique (RE) qui régule la respiration mitochondriale et la réponse cellulaire au stress du RE et à l'accumulation de radicaux libres. Récemment, un variant de S1R (S1R^{E102Q}) a été rapporté chez quelques patients familiaux atteints de la SLA. Cependant, l'impact de S1R^{E102Q} n'a pas encore été exploré in vivo. Nos objectifs sont 1) de démontrer la toxicité de S1R^{E102Q} in vivo et 2) de déterminer si la surexpression de S1R natif aurait un impact sur TDP43, largement impliqué dans la pathogenèse de la SLA. Dans ce but, nous utilisons des approches génétiques chez la drosophile.

La surexpression de S1R^{E102Q} dans les neurones de drosophile induit des déficits locomoteurs de manière dose-dépendante. Ils sont accompagnés d'une plus grande fatigabilité au niveau de la jonction neuromusculaire suite à une stimulation répétée des neurones. L'expression de S1R^{E102Q} induit une fragmentation plus élevée des mitochondries et une perte d'ATP, suggérant une dysfonction mitochondriale. Tandis que S1R^{E102Q} exacerbe les défauts locomoteurs des drosophiles exprimant TDP43, la surexpression de S1R natif améliore plutôt leurs performances locomotrices. Cette neuroprotection est associée à une production augmentée d'ATP et une meilleure résistance au stress oxydant. Nos données démontrent in vivo que S1R est à la fois impliqué directement dans la SLA et peut servir de cible thérapeutique potentielle.

Mots clés : Tar DNA-binding protein 43 kDa, Sigma-1 récepteur, mitochondrie

Financement : Ce travail a été financé par l'Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique et autres Maladies du Motoneurone

Contact : jean-charles.lievens@umontpellier.fr

1.4 - LA REGULATION DE L'ÉPISSAGE DE L'ACÉTYLCHOLINESTÉRASE PAR L'INTERACTION AVEC TDP-43 ET LES FACTEURS D'ÉPISSAGE SRSF1 AND SRSF2 ET LES CONSÉQUENCES SUR LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE

Campanari M-L (1), Marian A (1), González De Aguilar J-L (2), Ciura S (1), and Kabashi E (1)

(1) Sorbonne Université, UPMC Paris 06, INSERM U1127, UMR CNRS 7225, Imagine Institute, Paris, France

(2) UMR_S 1118, Université de Strasbourg, France

Une des plus précoces et fréquentes caractéristiques de la SLA est l'apparition d'anomalies structurales et fonctionnelles de la jonction neuromusculaire (JNM) [1]. L'identification des composants moléculaires participant à la stabilisation de la JNM est donc essentielle pour développer des thérapies ciblées chez les patients atteints de SLA. La protéine de liaison à l'ARN et à l'ADN TDP-43 est considérée comme le marqueur pathologique de la SLA puisqu'elle représente le principal composant des inclusions protéiques retrouvées dans les 95% des cas familiaux et sporadiques de SLA [2]. Plus d'une décennie après la découverte de l'implication de TDP-43 dans la SLA, son rôle spécifique dans la pathogenèse de la SLA reste encore à élucider. À l'aide de données transcriptomiques uniques provenant de biopsies musculaires de patients atteints de SLA, nous avons identifié un ensemble de facteurs de transcription et d'épissage jouant un rôle clé dans le maintien de la JNM et précocement atteint au cours de la maladie, comme l'acétylcholinestérase (AChE) et son partenaire d'ancrage à la JNM, la sous-unité ColQ. En particulier, la présence d'AChE est fondamentale dans la stabilité de la JNM. En effet, une perte de son activité enzymatique entraîne une fragmentation des agrégats de récepteurs à l'acétylcholine [3]. Dans les résultats préliminaires, nous avons étudié le rôle de TDP-43 dans la régulation de la transcription de l'AChE. En utilisant des modèles in vitro et in vivo, nous avons démontré pour la première fois que TDP-43 interagissait fonctionnellement avec les facteurs d'épissage SRSF1 et SRSF2 pour contrôler un changement de variants d'épissage du transcrite de l'AChE, affectant ainsi son niveau et rôle dans la JNM. L'ensemble de nos données aide à mieux définir le rôle de TDP-43 et pourrait avoir un impact translationnel important sur le développement des thérapies spécifiques pour la SLA et les troubles neuromusculaires associés.

Références :

[1] M.-L. Campanari, M.-S. García-Ayllón, S. Ciura, J. Sáez-Valero, and E. Kabashi, "Neuromuscular Junction Impairment in Amyotrophic Lateral Sclerosis: Reassessing the Role of Acetylcholinesterase," *Front. Mol. Neurosci.*, vol. 9, p. 160, Dec. 2016.

[2] I. R. Mackenzie, R. Rademakers, and M. Neumann, "TDP-43 and FUS in amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia," *Lancet Neurol.*, vol. 9, no. 10, pp. 995–1007, Oct. 2010.

[22] E. Krejci, I. Martinez-Pena Y Valenzuela, R. Ameziane, and M. Akaaboune, "Acetylcholinesterase dynamics at the neuromuscular junction of live animals," *J. Biol. Chem.*, vol. 281, no. 15, pp. 10347–10354, Apr. 2006

Mots clés : Sclérose latérale amyotrophique (SLA), jonction neuromusculaire (JNM), épissage.

Remerciements/financements : «Dotation de recherche scientifique 2019 » : on tient à remercier le programme ARSLA pour le financement du projet.

Contact : maria-letizia.campanari@institutimagine.org

1.5 - PATHOGENICITY OF TDP-43 AND POST TRANSLATIONAL MODIFICATIONS IN ALS

Chami A (1), Hergesheimer R (1), Corcia P (1,3), Andres C (1,2), Martineau P (4), Blasco C (1,2), Vourc'h P (1,2)

(1) UMR 1253 Inserm, iBRAIN, Université de Tours, France (2) Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU de Tours, France (3) Service de Neurologie, CHU de Tours, France (4) IRCM Inserm, U896, Montpellier, France

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disease characterized by a progressive and irreversible loss of motor neurons. The formation of protein aggregates in these motor neurons is involved in the pathogenesis of ALS. Transactivation response (TAR) DNA-binding protein (TDP-43) is identified as a major protein in these aggregates. This nuclear protein is delocalized in the cytoplasm in motor neurons in ALS, where it forms insoluble, ubiquitinated and hyperphosphorylated aggregates. Post-mortem studies in ALS also identified several truncated forms of TDP-43. Fragment generation appears to be involved in aggregate formation and might increase cytotoxicity. The biochemical properties and the functional roles of these TDP-43 fragments on neurodegeneration remain poorly understood. First we listed the 7 cleavage sites responsible for the truncated forms of TDP-43 identified in post-mortem brains of ALS patients. Interestingly we identified in an ALS patient a new mutation in one of these sites position, p.N291, which is cleaved by an Asparaginyl EndoPeptidase (AEP). The cleavage of TDP-43 at each of the five sites resulting in two fragments (N- and C-terminal regions), we cloned the ten TDP-43 fragments into plasmids. The consequence of their expression on protein aggregation, neurite length and cell viability are studied in motor neuronal cell lines (NSC-34) and in primary cultures of motor neurons. In order to study the pathogenicity of these truncated forms of TDP-43 in relation with aggregation, we searched for intrabodies (scFv) able to bind TDP-43 protein and to prevent protein aggregation. This phage display protocol was done in partnership with the IRCM. The aim of this study is to provide a better understanding of the role of TDP-43 fragments in the pathophysiology of ALS, and to open new therapeutic perspectives.

Key-words : TDP-43, aggregates, truncated forms.

Acknowledgments & Financial support : ARD2020 program, Centre Val-de-Loire Region and Labex MabiImprove.

Contact : anna.chami23@gmail.com

INFORMATION BANQUE DE CERVEAUX : LE DON DE TISSU NERVEUX POUR LA RECHERCHE

Artaud-Botté MC (1), Leclère S (2,3), Plu I (4,5), Boluda S (3,4), Seilhean D (3,4,5), Duyckaerts C (2,3,4,5)

(1) Association Neuro-CEB, GH Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris France (2) PRB, GH Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France (3) ICM, INSERM U1127, CNRS UMR, 7225, Paris, France (4) Département de neuropathologie, GH Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France (5) Sorbonne Université, Paris, France

La recherche sur la sclérose latérale amyotrophique (SLA) nécessite l'utilisation de tissu humain post mortem. Corrélée à l'analyse génétique, l'immunohistochimie a ainsi montré que la maladie est liée à des dépôts de protéines anormales dans le système nerveux central (TDP43, dans la plupart des cas; SOD1 ou FUS, dans certaines formes familiales). Mais les mécanismes par lesquels les protéines accumulées sont toxiques pour le système nerveux ne sont pas encore complètement connus. L'étude du tissu pathologique reste donc indispensable. Depuis janvier 2018, l'ARSLA soutient le Neuro-CEB, banque nationale de tissus pour la recherche sur les maladies neurologiques. Cette biobanque, initiée et soutenue par des associations de malades, a pour but de collecter des tissus prélevés post mortem chez des patients ou des sujets sains, afin de les mettre à disposition de la recherche. Le rôle de Neuro-CEB est d'informer les associations, les cliniciens, les patients et leurs familles, de l'intérêt et des modalités du don. La coordinatrice recueille les consentements et organise la logistique des prélèvements en collaboration avec un réseau de 15 centres hospitaliers.

Le corps est transporté vers le centre le plus proche dans les 48h qui suivent le décès et l'encéphale et la moelle épinière sont prélevés. Les neuropathologistes du réseau précisent le diagnostic en suivant un protocole établi. La moitié des échantillons prélevés est congelée et conservée à la PRB de la Pitié-Salpêtrière à Paris. Les échantillons sont mis à la disposition des équipes de recherche sur la base d'un projet approuvé par un comité d'attribution.

Avec plus de 25 projets de recherche bénéficiaires par an, 35 publications, 700 cas prélevés et une certification qualité (NFS 96-900), la biobanque Neuro-CEB a acquis une renommée internationale.

Elle est aujourd'hui un outil de médecine translationnelle indispensable à la dynamisation de la recherche sur la SLA et les maladies neurodégénératives.

Référence : site internet de la biobanque : www.neuroceb.org

Mots clés : biobanque – recherche – donateurs

Remerciements/financements : les associations de malades et fondations de recherche (ARSLA, France DFT, Fondation Vaincre Alzheimer, France Parkinson, Fondation ARSEP, CSC) ; l'APHP ; le réseau de neuropathologistes (CHUs de : Angers, Bordeaux, Caen, Clermont-Ferrand, Lille, Limoges, Lyon, Marseille, Montpellier, Nice, Paris, Poitiers, Rennes, Rouen, Strasbourg).

Contact : marie-claire.artaud@neuroceb.org

Session 2 : Physiopathologie des maladies du neurone moteur

- **Conférence invitée**

CONFERENCE : VESICULES EXTRACELLULAIRES CIRCULANTES DANS LA SLA : LES UTILISER OU LES CIBLER ?

Duguez S (1)

(1) Northern Ireland Center for Stratified Medicine, Ulster University, Londonderry, UK

La sécrétion de vésicules extracellulaires joue un rôle dans la communication intercellulaire de proximité mais également à distance. Les microvésicules et exosomes sont largement étudiés par la communauté scientifique à cause de leur contenu fonctionnel en ADN, ARN et protéines, de leur capacité à circuler via les différents fluides de l'organisme, et de leur capacité à interagir avec des cellules à proximité ou à distance. Les exosomes sont connus pour participer à la physiologie normale du système nerveux, mais également pour être impliqués dans la propagation de protéines neurotoxiques. Dans le contexte de la SLA, notre équipe a pu mettre en évidence que les cellules musculaires de patients secrètent des exosomes neurotoxiques, pouvant ainsi participer à la dégénérescence des motoneurones. De manière intéressante, d'autres études réalisées à partir de modèles murins ont montré que les exosomes sécrétés par les astrocytes ou oligodendrocytes pouvaient contenir des protéines associées à la SLA (eg p-TDP43, DPR, SOD1, etc). L'ensemble de ces études suggèrent que les exosomes véhiculeraient donc des molécules novices et pourraient ainsi participer à la propagation de la pathologie.

Parce que ces vésicules peuvent se retrouver dans le sang, de nombreux groupes tentent d'exploiter le contenu de ces vésicules circulantes afin d'identifier des biomarqueurs spécifiques de la SLA. En fonction des sous populations de vésicules circulantes étudiées, (eg. exosomes issus de leukocytes, ou d'astrocytes etc), divers biomarqueurs potentiels pour le diagnostic ou la progression de la SLA ont été suggéré (eg. IL-6, p- TP43 etc). Au sein de notre équipe, nous avons (1) réussi à mettre au point une stratégie pour exploiter les vésicules musculaires circulantes, et (2) mis en évidence différents biomarqueurs potentiels de la SLA dans ces vésicules musculaires.

La poursuite de ces études du contenu des vésicules circulantes originaires de différents tissus sera informative quant à la compréhension des mécanismes associés à la SLA et à l'identification de cibles thérapeutiques.

Acknowledgment : This work was financed by TARGET-ALS (ViTAL consortium, PI: S Duguez), ARSLA (TEAM consortium, PI: S Duguez). This work was also supported by Invest NI (PI: Professor T Bjourson).

- Présentations sélectionnées à partir de l'appel à communication

2.1 - MITOCHONDRIAL DEFECT IN MUSCLE PRECEDES NEUROMUSCULAR JUNCTION DEGENERATION AND MOTOR NEURON DEATH IN CHCHD^{10S59L/+} MOUSE

*Genin E.C** (1), *Madji Hounoum B** (2), *Bannwarth S* (1), *Fragaki K* (1), *Lacas-Gervais S* (3), *Mauri-Crouzet A* (1), *Lespinasse F* (1), *Neveu J* (1), *Robert B* (1), *Augé G* (1), *Cochaud C* (1), *Lefebvre-Omar C* (4), *Bigou S* (4), *Chiot A* (4), *Mochel F* (5), *Boillée S* (4), *Lobsiger C* (4), *Bohl D* (4), *Ricci J.E^S* (2), *Paquis-Flucklinger V^S* (1)

(1) UCA, Inserm U1081, CNRS UMR7284, IRCAN, CHU de Nice, France (2) UCA, Inserm U1065, C3M, Nice, France (3) UCA, Centre Commun de Microscopie Appliquée, Nice, France (4) ICM, Inserm U1127, CNRS UMR7225, Sorbonne Universités, Paris, France (5) Département de Génétique et CRMR Maladies Neurométaboliques de l'Adulte, APHP, Paris, France

* co-1st authors, ^S co-last authors

Recently, we provided genetic basis showing that mitochondrial dysfunction can trigger motor neuron disease (MND). We reported patients, carrying the p.Ser59Leu heterozygous mutation in CHCHD10, from a large family with a mitochondrial myopathy associated with MND [1]. Rapidly, our group and others reported CHCHD10 mutations in amyotrophic lateral sclerosis (ALS), frontotemporal dementia (FTD)-ALS and other neurodegenerative diseases. We generated knock-in (KI) mice, carrying the p.Ser59Leu mutation, that mimic the mitochondrial myopathy with mtDNA instability displayed by the patients from our original family. Before 14 months of age, all KI mice developed a fatal mitochondrial cardiomyopathy associated with enhanced mitophagy. CHCHD10S59L/+ mice also displayed neuromuscular junction (NMJ) and motor neuron degeneration with hyper-fragmentation of the motor end plate and moderate but significant motor neuron loss in lumbar spinal cord at the end stage of the disease. At this stage, we observed TDP-43 cytoplasmic aggregates in spinal neurons. We also showed that motor neurons differentiated from human iPSC carrying the p.Ser59Leu mutation were much more sensitive to Staurosporine or glutamate-induced caspase activation than control cells. CHCHD10 is highly expressed in the NMJ post-synaptic part and we observed CHCHD10 abnormal expression in CHCHD10S59L/+ mice. Furthermore, we found OXPHOS deficiency in muscle of CHCHD10S59L/+ mice at 3 months of age in the absence of neuron loss in spinal cord. Our data confirm that mitochondrial deficiency associated with CHCHD10 mutations can be at the origin of MND. The pathological effects of the p.Ser59Leu mutation target the muscle prior to NMJ and motor neurons and, likely lead to OXPHOS deficiency, loss of cristae junctions and destabilization of internal membrane structure within mitochondria at motor end plate of NMJ, impairing neurotransmission. Our results are in favor with a key role for muscle in MND associated with CHCHD10 mutations [2].

References :

[1] Bannwarth S*, Ait-El-Mkadem S*, Chausseot A et al. A mitochondrial origin for frontotemporal dementia and amyotrophic lateral sclerosis through CHCHD10 involvement. *Brain*, 2014 Aug;137(Pt8):2329-45.

[2] Genin E.C*, Madji Hounoum B*, Bannwarth S et al. Mitochondrial defect in muscle precedes neuromuscular junction degeneration and motor neuron death in CHCHD10S59L/+ mouse. *Acta Neuropathologica*, 2019 Mar 14, doi: 10.1007/s00401-019-01988-z.

Keywords : CHCHD10, SLA, mitochondria

Acknowledgements : This work was made possible by grants from the ANR (N°16-CE16-0024-01) and from the AFM.

Contact : Emmanuelle.GENIN@univ-cotedazur.fr

2.2 – MODULATION DE L'ACTIVATION DES MACROPHAGES PERIPHERIQUES POUR RALENTIR LA PROGRESSION DE LA SLA

Berriat F. (1), Chiot A. (1), Ribon M. (1), Seilhean D. (1,2), Millecamps S. (1), Bohl D. (1), Lobsiger C. (1), Boillée S. (1)

(1) ICM, Inserm U1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, Paris, France (2) Département de Neuropathologie, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Les cellules non neuronales participent à la progression de la SLA. En particulier, la suppression de la SOD1 mutée toxique dans les cellules microgliales, macrophages du système nerveux central, augmente la survie de souris modèles de SLA. Cependant, ces études n'ont pas permis de distinguer l'effet spécifique de la microglie (au contact du corps cellulaire des motoneurones) par rapport aux macrophages périphériques au contact des axones des motoneurones spinaux. Les cellules microgliales et les macrophages périphériques ont des origines développementales distinctes et sont très sensibles à leur environnement. Nous avons donc émis l'hypothèse que leur réaction à la progression de la pathologie pourrait être différente. Nous avons effectué une analyse transcriptomique des cellules microgliales et des macrophages périphériques tout au long de la maladie des souris SOD1^{G93A}. Les données préliminaires montrent que les deux types cellulaires ont des profils d'expression significativement différents.

En effet, l'écrasante majorité des gènes exprimés par les macrophages périphériques sont également exprimés par la microglie, en revanche la microglie exprime des gènes spécifiques. De plus, la plupart des gènes régulés entre deux phases de la maladie dans l'un des deux types cellulaires ne le sont pas dans l'autre. Ces résultats confortent l'idée que les macrophages périphériques sont une cible spécifique distincte de la microglie. Notre hypothèse est que les macrophages pourraient avoir initialement une réponse trophique bénéfique au début de la perte axonale, puis basculeraient vers un profil d'expression plus neurotoxique. Nous recherchons donc des gènes dont la régulation varie au cours de la maladie dans les macrophages périphériques et utiliserons un protocole de greffe de moelle osseuse modifiée pour ces candidats afin d'étudier leur impact sur la progression de la SLA. L'objectif de ce travail est l'identification de cibles thérapeutiques à réguler dans les macrophages à la périphérie pour ralentir la dégénérescence des motoneurones.

Mots clés : Neuroinflammation, macrophages périphériques, transcriptomique

Financements : ARSLA, Fondation Thierry Latran, ERA-NET NEURON, NRJ-Institut de France, ARMC, S.L.A.F.R., La longue route des malades de la SLA.

Contact : felix.berriat@icm-institute.org

2.3 – CARACTERISATION DES MACROPHAGES DANS LES FORMES FAMILIALES ET SPORADIQUES DE SCLEROSIS LATÉRALE AMYOTROPHIQUE (SLA)

Ribon M. (1), Hesters A*. (1,2), Chiot A. (1), Amador M.D.M. (2), Bruneteau G. (2), Lenglet T. (2), Pradat P.F. (2), Le Forestier N. (2,4), Couratier P. (3), Millecamps S. (1), Bohl D. (1), Lobsiger C.S. (1), Salachas F. (1,2), Boillée S. (1)*

(1) Inserm U 1127, CNRS UMR 7225, Sorbonne Université, UPMC Paris 06 UMR S 1127, ICM, Paris, France (2) CRMR SLA-IDF, Département de Neurologie, Hôpital Universitaire Pitié-Salpêtrière, Paris, France (3) Service de Neurologie, CRMR SLA, CHU Dupuytren, Limoges, France (4) Département de Recherche en Éthique, EA 1610: Etude des Sciences et Techniques, Université Paris Sud/Paris Saclay, France

* contributions égales

Les mécanismes physiopathologiques responsables de la mort motoneuronale au cours de la SLA ne sont pas encore élucidés. Néanmoins les études de l'équipe sur des modèles murins ont montré que les cellules environnant les motoneurones jouaient un rôle important dans la dégénérescence, en particulier les cellules microgliales et les macrophages. Cependant le rôle des macrophages périphériques est bien moins décrit chez l'humain. Notre hypothèse est que les macrophages périphériques et notamment ceux au contact des axones des motoneurones pourraient contribuer directement à la neurodégénérescence. L'objectif de notre étude est de caractériser les macrophages différenciés à partir de monocytes circulants de patients comparés à des contrôles afin de mettre en évidence un profil spécifique des macrophages SLA et un éventuel défaut de ces cellules lié aux gènes mutés responsables de la SLA chez certains patients.

Les monocytes de 21 patients (3 patients portant une mutation dans SOD1, 4 dans C9ORF72, 3 dans UBQLN2 et 11 formes sporadiques) ont été différenciés en macrophages puis activés par différents stimuli afin de les orienter vers un phénotype pro- ou anti-inflammatoire. L'expression de marqueurs exprimés à la surface des cellules, les cytokines sécrétées et les gènes exprimés en réponse aux stimuli ont été étudiés. Nos résultats préliminaires montrent que les macrophages de patients, bien que capables de se différencier et de s'activer comme les macrophages des individus contrôles, présentent des différences de réponses aux stimuli pro- et anti-inflammatoires au niveau transcriptomique. Des analyses protéiques sont en cours pour confirmer l'implication des macrophages dans la pathologie. Les macrophages périphériques étant plus facilement accessibles que les macrophages du système nerveux central, la microglie, ils pourraient constituer une cible privilégiée pour le développement de nouvelles thérapies.

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

Financements : ARSLA, Fondation Thierry Latran, ERA-NET NEURON, NRJ-Institut de France, ARMC, S.L.A.F.R., La longue route des malades de la SLA.

Contact : matthieu.ribon@icm-institute.org

2.4 – RECHERCHE DES BASES MOLECULAIRES ET CELLULAIRES DE L’HYPEREXCITABILITE CORTICALE DANS UN MODELE MURIN DE SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

Brunet A. (1), Scekcic-Zahirovic J. (1), Chavant V. (2), Goumon Y. (2), Rouaux C. (1)

(1) Inserm U1118, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France (2) Institut des Neurosciences Cellulaires et Intégratives, CNRS UPR3212, Université de Strasbourg, France

Chez de nombreux patients atteints de sclérose latérale amyotrophique (SLA), une hyperexcitabilité corticale est retrouvée de façon précoce. Négativement corrélée à la survie, elle pourrait être déterminante dans le déclenchement et la progression de la maladie. S’il est bien établi qu’elle découle à la fois d’une augmentation de l’excitation et d’une baisse de l’inhibition corticales, ses origines cellulaires et moléculaires sont encore mal comprises. Dans un contexte de regain d’intérêt pour le cortex cérébral dans la SLA, et en lien avec l’hypothèse corticofuge de la maladie, élucider l’origine de l’hyperexcitabilité corticale dans la SLA permettrait de dégager potentiellement de nouvelles cibles thérapeutiques. Récemment, notre laboratoire a mis en évidence une altération très précoce de l’activité électrique du cortex cérébral des souris Sod1G86R, un modèle murin de SLA [1]. Pour étudier l’origine de ces altérations fonctionnelles, nous combinons histologie, biochimie, spectrométrie de masse et expression génique, notamment après sélection de gènes candidats à partir de notre base de données transcriptomiques de neurones corticospinaux (neurones moteurs supérieurs) (NCS) purifiés à partir du cortex cérébral de souris adultes sauvages ou Sod1G86R [2]. Nos premiers résultats d’immunofluorescence et d’hybridation in situ indiquent que les sous-types d’interneurones corticaux inhibiteurs ne sont pas affectés dans leur nombre ou dans leur répartition. Parallèlement, les niveaux de GABA, et de Glutamate demeurent inchangés entre souris Sod1G86R et sauvages. Cependant, les données RNAseq indiquent une augmentation de l’expression des gènes codant pour certaines des sous-unités du récepteur GABAA, par les NCS des souris Sod1G86R comparées aux sauvages, des résultats validés par qPCR. D’autres pistes comme celle d’une modification des co-transporteurs des ions chlorures KCC et NKCC, la modulation des canaux ioniques et l’effet de neuromodulateurs sont actuellement en cours d’étude.

Références :

[1] Ripps ME, 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] Marques C et al., Early alterations of RNA metabolism and splicing from adult corticospinal neurons in an ALS mouse model, bioRxiv, doi 10.1101/667733.

Mots clés : SLA, hyperexcitabilité corticale, interneurones

Financements : Ces travaux sont financés par une ERC Starting Grant (CR) et un contrat doctoral du MENESR (AB).

Contact : aurore.brunet@etu.unistra.fr

2.5 - MODELISER POUR COMPRENDRE LA NEUROINFLAMMATION DANS LA SLA AVEC LES CELLULES SOUCHES PLURIPOTENTES INDUITES

Liu E (1), Lefebvre C (1), Salachas F (1,2), Lacomblez L (2), Peyrin JM (3), Courte J (3), Lobsiger C (1), Millecamps S (1), Boillée S (1), Bohl D (1)

(1) ICM- INSERM U1127 - CNRS UMR-7225 –Sorbonne Université, Paris, France (2) APHP, CRMR SLA Ile de France, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France (3) CNRS UMR 8246 NPS- IBPS- UPMC –Sorbonne Université, Paris, France

Dans la SLA, alors que l’initiation de la maladie est intrinsèque aux motoneurones, la progression de la maladie implique d’autres cellules telles que les cellules myéloïdes. Une particularité du motoneurone spinal consiste en sa double appartenance: (i) au système nerveux central, par son corps cellulaire au contact direct avec des cellules microgliales, et (ii) au système nerveux périphérique, par la présence de son axone se projetant vers le muscle et étant en contact avec des macrophages. Mais les effets respectifs et potentiellement néfastes de ces cellules sur les motoneurones sont encore peu connus. Ainsi, pour comprendre le rôle respectif des macrophages et des cellules microgliales sur la dégénérescence des motoneurones de patients SLA, nous avons généré des cellules souches pluripotentes induites humaines (iPSc) de patients porteurs de mutations dans les trois principaux gènes (C9orf72, SOD1, TARDBP) et nous avons mis au point des protocoles permettant l’obtention de motoneurones, de macrophages et de cellules microgliales à partir de ces différentes lignées d’iPSc SLA et contrôles. Ensuite, afin d’étudier les interactions directes entre d’une part les cellules microgliales et les somas des motoneurones, et d’autre part les macrophages et les axones des motoneurones, nous avons développé des co-cultures dans des puces microfluidiques. A présent nous étudions la réponse inflammatoire, la toxicité des macrophages et celle des cellules microgliales au contact des motoneurones en réalisant des cultures croisées entre les différentes mutations et les contrôles.

Les niveaux de sécrétion de cytokines, la mort des motoneurones et les profils transcriptomiques des différents types cellulaires sont en cours d'analyse. In fine, moduler la réponse inflammatoire pourrait avoir un effet bénéfique pour la survie des patients SLA.

Mots clés : iPS, SLA, neuroinflammation

Remerciements/financements : AFM, Fondation T.Latran, ARSLA, LABEX REVIVE, ARMC, S.L.A.F.R., La longue route des malades de la SLA.

Contact : elise.liu@icm-institute.org

2.6 - ALTERATION DE L'INITIATION DE LA MARCHÉ ET DE LA PRÉPARATION MOTRICE DANS LA SLA

Abidi M(1), de Marco G (1,2), Couillandre A (1,2), Feron M (1), Mseddi E (1), Termoz N (1,2), Querin G (3,4), Bede P (3,4,5), Pradat PF (3,4)*†*

(1) CeRSM Laboratoire (EA-2931), UPL, Université Paris Nanterre, France (2) COMUE Paris Lumières Université, Paris, France (3) Département de Neurologie, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France (4) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Sorbonne University, Paris, France (5) Computational Neuroimaging Group, Trinity College Dublin, Ireland

* Ont contribué également en tant que co-derniers auteurs (principaux)

† Auteur correspondant

L'initiation de la marche, la préparation motrice ainsi que l'altération de la stabilité posturale ont rarement été étudiées dans la SLA, malgré leur importance clinique démontrée dans les études antérieures (1,2,3). Notre hypothèse est que les patients SLA, présentant une atteinte des prédominante des motoneurones centraux (UMNp), présentent des déficiences lors de l'initiation de la marche et une altération de la préparation motrice, comparativement aux patients SLA présentant une atteinte prédominante des motoneurones périphériques (LMNp) et des sujets contrôles.

Dix-sept patients LMNp, 14 patients UMNp et 14 sujets contrôles ont participé à l'étude. Des évaluations cliniques, motrices et cognitives ainsi que des enregistrements d'initiation de la marche ont été réalisés. Une tâche de préparation motrice auto-initiée en IRM fonctionnelle a été également effectuée.

Comparativement aux patients LMNp et aux sujets contrôles, les patients UMNp présentent une altération des ajustements posturaux anticipateurs (APA) et un déficit du contrôle postural dynamique avec un indice de freinage diminué. Les résultats IRMf ont montré une diminution de l'activité du cortex préfrontal dorsolatéral et de l'aire motrice supplémentaire, ainsi qu'une augmentation de l'activation du cervelet chez les patients UMNp comparativement aux sujets contrôles lors de la préparation du mouvement. Une augmentation de l'activation du cervelet a été également observée chez les patients UMNp comparativement aux patients LMNp.

Globalement, nos résultats mettent clairement en évidence une altération de l'initiation de la marche et de la préparation motrice chez les patients UMNp. Ces déficits sont associés à la coexistence de circuits présentant à la fois une augmentation et une diminution des activités cérébrales suggérant des modifications concomitantes neurodégénératives et adaptative de la SLA. Nos résultats pourraient avoir des implications cliniques pour l'adaptation de stratégies de réadaptation visant à améliorer l'initiation et la préparation de la marche chez les patients atteints de SLA.

Références :

[1] Thorns, J., et al., Movement initiation and inhibition are impaired in amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Neurol*, 2010. 224(2): p. 389-94.

[2] Abrahams, S., et al., Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. A PET study. *Brain*, 1996. 119 (Pt 6): p. 2105-2120.

[3] Desai J, Swash M (1999) Extrapyrarnidal involvement in amyotrophic lateral sclerosis: backward falls and retropulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 67:214–216

Mots clés : IRM fonctionnelle, instabilité, préparation motrice, initiation motrice, SLA.

Conflits d'intérêt : les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer

Contact : malekwi@hotmail.fr

- Présentations invitées sur projets financés par l'ARSLA

ARSLA 1 : MISE AU POINT ET VALIDATION D'UN SYSTEME DE STADIFICATION DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

Luna J (1), Couratier P (1,2), Lahmadi S (2), Penoty M (3), Fontana A (4), Preux P-M (1,3), Copetti M (4), Marin B (1)

(1) INSERM, Univ. Limoges, UMR_S 1094, Institut d'Epidémiologie Neurologique et de Neurologie Tropicale, CNRS FR 3503 GEIST, CHU Limoges, France (2) Service de Neurologie, CRM SLA, CHU Limoges, France (3) Centre d'Epidémiologie de Biostatistique et de Méthodologie de la Recherche, CHU Limoges, France (4) Unit of Biostatistics, IRCCS 'Casa Sollievo della Sofferenza', San Giovanni Rotondo, Italy

Introduction : Deux systèmes de stadification ont été proposés pour la sclérose latérale amyotrophique (SLA) : système King [1] et système MITOS [2]. Les systèmes sont basés sur la détermination d'étapes clés au cours de l'évolution clinique de la maladie. Toutefois la recherche dans ce champ clinique est encore très préliminaire et la stadification n'est pas encore utilisée en pratique clinique.

Objectif : Développer et valider un système de stadification dans la SLA.

Méthodes : Une étude de cohorte représentée par les cas incidents de SLA diagnostiqués et suivis au centre de référence SLA de Limoges entre 2007 et 2016 avec une durée minimale du suivi de 18 mois. Les temps médians standardisés pour chaque stade ont été calculés. Nous avons testé la validité des systèmes en utilisant un modèle multi-états dans le cadre d'un modèle de Cox. Les hazard ratios et leurs intervalles de confiance (IC 95%) étaient calculés pour chaque stade. La discrimination de chaque système, rapporté sous la forme d'un index de concordance [3], était évaluée.

Résultats : Au total, 298 cas ont été inclus. Concernant les temps médians standardisés pour le système King, les stades ont été atteints de manière progressive. Dans le système MITOS, les stades ont été franchis à des moments plus tardifs au cours de la progression de la maladie. On observe une augmentation du risque de décès au fil des stades dans les systèmes King et MITOS. Les discriminations ont été évaluées avec l'index de concordance à 0,759 dans le système King et à 0,792 dans le système MITOS.

Conclusion : Les résultats obtenus permettent d'améliorer notre compréhension sur la progression de la SLA. Cependant, une meilleure caractérisation est envisageable. L'intérêt d'intégrer le dosage de neurofilaments aux systèmes de stadification pour prédire la progression de la maladie sera évalué dans une cohorte prospective.

Références :

- [1] Roche JC, Rojas-Garcia R, Scott KM, Scotton W, Ellis CE, Burman R, et al. A proposed staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *Brain J Neurol.* 2012;135:847–52.
- [2] Chiò A, Hammond ER, Mora G, Bonito V, Filippini G. Development and evaluation of a clinical staging system for amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2015;86:38–44.
- [3] Uno H, Cai T, Pencina MJ, D'Agostino RB, Wei LJ. On the C-statistics for evaluating overall adequacy of risk prediction procedures with censored survival data. *Stat Med.* 2011;30:1105–17.

Mots clés : stratification ; progression ; modèle de prédiction.

Remerciements/financements : Remerciements à l'association pour la recherche sur la SLA (ARSLA) pour son soutien.

Contact : jaimeandreslunam@gmail.com

ARSLA 2 : ETUDE DE L'INTERET DE LA STIMULATION MAGNETIQUE TRANSCRANIENNE INCLUANT LA TECHNIQUE DE TRIPLE STIMULATION DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE, RESULTATS PRELIMINAIRES

Grapperon AM (1), Lenglet T (2), Delmont E (1), Danel V (3), Jomir L (4), Guy N (5), Parlanti A (1), Pradat PF (2), Bernard E (4), Devos D (5), Verschuere A (1), Attarian S (1)

(1) CRMR SLA, APHM, CHU Timone, Marseille (2) CRMR SLA, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris (3) CRMR SLA, CHU de Lille (4) CRC SLA, CHU de Lyon (5) CRC SLA, CHU de Clermont-Ferrand (6) Pharmacologie Médicale & Neurologie, INSERM U1171, CHU de Lille

Introduction : L'atteinte des neurones moteurs centraux (NMC) dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) peut être difficile à mettre en évidence cliniquement car elle peut manquer en début de maladie ou être masquée par l'atteinte du neurone moteur périphérique. Les techniques électrophysiologiques par stimulation magnétique transcrânienne (SMT) telle que la technique de triple stimulation (TST) peuvent permettre de quantifier la dysfonction des NMC. L'objectif de notre étude multicentrique est de tester la SMT selon un protocole standardisé incluant la TST chez des patients SLA lors de leur bilan initial.

Méthodes : Les données cliniques et électrophysiologiques ont été obtenues dans le cadre du protocole PULSE (NCT02360891). Trois centres ont réalisé une étude des potentiels évoqués moteurs par SMT sur le muscle abductor digiti minimi en technique conventionnelle et en TST.

Résultats : 59 patients SLA ont été inclus. Le ratio d'amplitude en technique conventionnelle (RA) moyen était de 57 ± 29 % à droite et 56 ± 30 % à gauche (normale >30%). La latence corticale moyenne était de 23 ± 4 ms à droite et 23 ± 3 ms à gauche (normale <30ms). Le ratio d'amplitude en TST (RA_TST) moyen était de 75 ± 34 % à droite et 71 ± 35 % à gauche (normale >90%). Les patients avaient un résultat anormal sur au moins un côté dans 28% des cas en technique conventionnelle et dans 72% des cas en TST ($p < 0,001$). Le RA_TST (côté le plus faible) était corrélé avec l'ALSFRS-R ($p < 0,01$, $r = 0,36$) et le score MRC ($p = 0,04$, $r = 0,35$). Le RA n'était pas corrélé aux données cliniques. Le RA_TST était corrélé au RA ($p < 0,01$, $r = 0,7$ à droite et $r = 0,5$ à gauche).

Conclusion : Cette étude montre la faisabilité de la TST de façon multicentrique sur un grand nombre de patients atteints de SLA et sa supériorité par rapport à la technique conventionnelle de SMT.

Mots clés : SLA, stimulation magnétique transcrânienne, triple stimulation

Remerciements/financements : cette étude a été financée par l'ARSLA (Association pour la recherche sur la SLA)

Contact : aude-marie.grapperon@ap-hm.fr

ARSLA 3 : L'ANALYSE NEUROPATHOLOGIQUE : UN SUPPORT PRECIEUX A L'INTERPRETATION DES RESULTATS GENETIQUES

Millecamps S.

ICM, Inserm U1127, CNRS UMR7225, UPMC Sorbonne Université, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Les progrès dans le domaine de la génétique ont permis des avancées considérables pour la Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) en identifiant de nombreux gènes qui, lorsqu'ils sont mutés, sont responsables de la survenue de la maladie. Plusieurs voies cellulaires ont ainsi émergées et sont activement étudiées car elles sont devenues des cibles thérapeutiques privilégiées. La cohorte d'ADN de patients atteints de formes familiales (FALS) que nous avons réunie depuis 2009 ne cesse de croître grâce au dynamisme des centres de références SLA français. L'analyse d'exomes permet aujourd'hui, dans un budget raisonnable, d'établir un aperçu des mutations présentes dans les gènes de SLA, d'autres maladies motoneuronales (comme la paraplégie spatique) ou de démence frontotemporale. Ces analyses permettent aussi de retrouver des liens de parentés ignorés ou de mettre en évidence des modes de transmission particuliers. Malgré ces avancées, la cause génétique de près d'un tiers des familles françaises atteintes de SLA (soit 150 familles de notre cohorte) n'est pas encore élucidée. L'un des problèmes majeurs reste l'interprétation des nombreux variants identifiés chez un individu donné. L'analyse neuropathologique détaillée des tissus port-mortem permet de vérifier, directement dans les motoneurons et les cellules qui les entourent, la localisation, l'accumulation, l'agrégation des protéines portant des mutations au caractère pathogène incertain et d'argumenter en faveur de leur toxicité. La récente implication de l'ARSLA à l'association NeuroCeb devrait permettre d'élargir la collecte de tissu nerveux central (cerveau et moelle épinière) de patients atteints de SLA qui souhaitent en faire don pour la recherche. Ces tissus sont un apport très précieux pour la recherche. Ils nous permettront de prouver la pathogénécité de certains variants d'intérêt, d'élucider la cause génétique de familles françaises et pourront être mis à la disposition des scientifiques qui en feront la demande pour faire avancer leur projet.

Mots clés : exomes, mutations pathogènes, variants incertains

Financements : ARSLA

Contact : stephanie.millecamps@upmc.fr

ARSLA 4 : ANALYSE TRANSCRIPTOMIQUE LONGITUDINALE DE VOIES ALTEREES DANS UN MODELE DE LA SLA-DFT BASE SUR L'EXPRESSION DU MUTANT CHMP2B^{INTRON5}

Waegaert R (1), Dirrig-Grosch S (1), Parisot F (1), Keime C (2), Henriques A (1), Loeffler JP (1), René F (1)

(1) INSERM U1118 Mécanismes centraux et périphériques de la neurodégénérescence, Université de Strasbourg, France.

(2) IGBMC, INSERM U1258, CNRS, UMR7104, Université de Strasbourg, Illkirch-Graffenstaden, France

La sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la démence fronto-temporale (DFT) constituent les deux extrêmes d'un même continuum génétique, clinique et histopathologique. En effet 15 à 20% des patients atteints de SLA développent une DFT et réciproquement. Des mutations dans le gène *CHMP2B* (Charged Multivesicular Body Protéine 2B) ont été trouvées chez des patients atteints de SLA, de DFT et de SLA-DFT. Cependant, on sait peu de choses quant aux modifications transcriptionnelles associées aux mutations *CHMP2B* conduisant à la maladie. Afin d'identifier les mécanismes dérégulés lors de la progression de la maladie nous avons réalisé une étude transcriptomique sur la moelle épinière de souris *CHMP2B^{intron5}*, un modèle qui développe des altérations motrices progressives associées à des symptômes de démence rappelant à la fois la SLA et la DFT [1].

Notre analyse fournit un instantané des événements transcriptomiques caractérisant la maladie à trois moments différents : avant l'apparition des symptômes moteurs nous donnant ainsi accès aux changements d'expression génique très précoces, mais également lorsque les symptômes moteurs deviennent détectables puis lorsque les souris sont paralysées. Nos résultats mettent en évidence une dérégulation précoce du système immunitaire et du métabolisme lipidique au stade asymptomatique bien que l'expression du transgène soit limitée aux neurones. L'apparition de symptômes moteurs est associée à la dérégulation de gènes liés au système neuronal avec en particulier des gènes impliqués dans le transport des ions et le transport des neurotransmetteurs. Enfin, la comparaison de la signature transcriptionnelle des souris CHMP2B^{intron5} avec celles des souris SOD1^{G86R} au stade symptomatique permet de mettre en évidence des voies dérégulées communes aux deux mutants. Cette étude fournit une base de données pour explorer les gènes candidats impliqués dans la pathogenèse de la SLA. Comprendre les mécanismes sous-jacents à ces altérations est d'une importance primordiale pour définir de nouvelles stratégies thérapeutiques.

Références :

[1] Vernay A, Therreau L, Blot B *et al* A transgenic mouse expressing CHMP2Bintron5 mutant in neurons develops histological and behavioural features of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Hum Mol Genet. 2016; 25 : 3341-3360. 10.1093/hmg/ddw182.

Mots clés : SLA-DFT, CHMP2B, transcriptome

Remerciements : Ce projet a été financé par l'Association pour la recherche sur la sclérose latérale amyotrophique et autres maladies du motoneurone (FR), l'Association pour la recherche et le développement des moyens de lutte contre les maladies neurodégénératives (RW), «André Combat la SLA »(JPL) et Région Alsace (RW). Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts

Contact : Frederique.rene@unistra.fr

ARSLA 5 : RECONNAISSANCE SELECTIVE DE CELLULES EN DEGENERESCENCE & DE PROTEINES AGREGÉES PAR PROPERDINE POUR CONTRER L'INFLAMMATION DANS LA SLA

Crabé R (1), Salsac C (1), Picot A (1), Challuau D (1), Scamps F (1), Soustelle L (1), Stover C (2), Vincent T (1,3), Raoul C (1)

(1) Institut des Neurosciences de Montpellier, Montpellier, France (2) Département d'infectiologie, immunologie et de l'inflammation, Université de Leicester, Leicester, UK (3) Département d'immunologie, Hôpital Universitaire de Montpellier, Montpellier, France

La Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) est une maladie neurodégénérative induisant une paralysie progressive et une atrophie musculaire. Au-delà de la mort motoneuronale, principale caractéristique de la maladie, les composantes histologiques de la SLA sont l'inflammation et l'agrégation de diverses protéines. De nombreuses études ont démontré l'importance des mécanismes cellulaires non-autonomes dans l'installation et le développement de la maladie, dirigés essentiellement par la glie réactive et l'infiltration de cellules immunitaires. Nous avons entrepris d'étudier le rôle de la properdine, une glycoprotéine circulante majoritairement produite par les leucocytes, dans le modèle murin SLA SOD1^{G93A}. Alors que son rôle comme seul régulateur positif connu de la voie alternative du système du complément est largement étudié, la properdine peut également servir de signal de reconnaissance pour la phagocytose des cellules apoptotiques et nécrotiques. Nous avons montré que la properdine est exprimée dans la moelle épinière de souris SOD1^{G93A} à un stade symptomatique sous la forme de gros agrégats. Ces agrégats co-localisent avec des agrégats de la protéine mutante SOD1 mal repliées et sont souvent enveloppés par des cellules microgliales CD68+. D'autres données préliminaires indiquent que la properdine s'associe aux astrocytes présentant une chromatine décondensée. Ces deux observations suggèrent un rôle potentiel de la properdine dans la clairance d'événements pro-inflammatoires tels que l'agrégation protéique et la mort cellulaire. Nous souhaiterions explorer plus en détail le rôle de la properdine dans la SLA *in vivo* à l'aide de souris SOD1^{G93A} déficiente en Properdine. En 2017, une étude a révélé que properdine est le ligand endogène du récepteur de cytotoxicité naturelle 1 (NCR1) [1]. Nous avons mis en évidence que les astrocytes réactifs GFAP+ expriment NCR1 du début des symptômes au stade symptomatique chez la souris SOD1^{G93A}. Une étude *in vivo* est actuellement en cours pour mieux comprendre son incidence sur la maladie.

Référence :

[1] Narni-Mancinelli E *et al.*, "Complement factor P is a ligand for the natural killer cell-activating receptor NKp46", Sci. Immunol, Vol 2, Issue 10, eaam9628, 2017.

Mots clés : Glie - Inflammation – Immunité

Remerciements/financements : Ce travail est réalisé grâce au soutien de l'ARSLA, l'INSERM et du ministère de l'enseignement supérieur, de la recherche et de l'innovation. Les auteurs n'ont aucun conflit d'intérêt à déclarer.

Contact : roxane.crabe@inserm.fr

- **Conférence invitée**

EPIDEMIOLOGIE DESCRIPTIVE DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE : L'ORIGINE DES DIFFERENCES GEOGRAPHIQUES

Couratier P (1,2), Luna J (2), Preux PM (2)

(1) CRMR SLA et autres maladies du neurone moteur CHU Limoges (2) INSERM UMR 1094 Université Limoges

L'épidémiologie de la sclérose latérale amyotrophique (SLA) s'est rapidement développée au cours des 30 dernières années, parallèlement à l'évolution des concepts dans le domaine de la clinique et aux propositions récentes d'un nouveau système de classification des maladies du motoneurone. Un grand nombre de ces changements ont été déterminés à partir des résultats d'études de population sur la SLA menées au cours des 20 dernières années, principalement en Europe. Toutes les preuves convergent pour montrer que le risque de SLA est différent selon les continents et les ethnies. Dans un consortium de registres européens dénommé EURALS, les cas d'incidents de SLA provenaient d'une population source comprenant près de 24 millions de personnes en Europe et l'incidence estimée était de 2,2 pour 100 000 années-personnes pour la population en général. En revanche, d'autres études en population ont mesuré que l'incidence la plus faible en Asie de l'Est était de 0,89 pour 100 000 habitants et de 0,79 pour 100 000 en Asie du Sud. Une grande partie de l'Afrique, de l'Amérique latine et de l'Asie ne dispose d'aucune étude populationnelle. L'origine de la différence géographique de l'incidence de la SLA fait l'objet d'un débat. Elle est probablement expliquée en partie par une susceptibilité différente à des gènes (C9ORF72) et en partie à des facteurs de risque environnementaux. La disparition rapide des foyers de SLA à Guam, dans le Kii et dans l'Ouest de la Guinée souligne l'importance des changements de mode de vie et des facteurs environnementaux. Le projet Global Burden of Disease, qui vise à décrire la charge de toutes les maladies dans tous les pays du monde avec un protocole normalisé, a rassemblé des sources de données hétérogènes pour estimer la charge des maladies du motoneurone. Les changements démographiques liés à l'augmentation de l'espérance de vie et à la croissance de la population mondiale indiquent que la charge de la maladie du motoneurone se déplace rapidement vers 400 000 cas prévalents. Le fardeau devrait se déplacer vers l'Asie et l'Afrique au cours des prochaines décennies en raison de l'augmentation rapide l'espérance de vie des pays à fort impact démographique.

Mots clés : Epidémiologie descriptive, Registres, Origine ethnique

Pas de déclaration de conflit d'intérêt

Contact : philippe.couratier@unilim.fr

- **Présentations sélectionnées à partir de l'appel à communication**

3.1- ASSESSMENT OF ALTERED CORTICAL CROSS-FREQUENCY COUPLING AS A BIOMARKER OF CORTICAL HYPEREXCITABILITY IN ALS

Scekic-Zahirovic J (1), Fischer M (1), Sinniger J (1), Pradat PF (2), Marchand-Pauvert V (2), Goutagny R (3)*, Rouaux C (1)**

(1) Inserm U1118, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France (2) Inserm, UMR7371, Sorbonne University, Paris, France (3) LNCA, CNRS UMR7364, Université de Strasbourg, France

* equal contribution

Cortical hyperexcitability (CtHEx) is an early feature of sporadic and familial ALS, along with other neurodegenerative diseases that affect the brain. Importantly, CtHEx is not found in neurodegenerative diseases that affect only the spinal cord (Kennedy's disease and SMA) [1] and represent the main confounding diseases in ALS diagnosis. CtHEx could thus represent a useful biomarker for ALS differential diagnosis. However, CtHEx has only been demonstrated using the threshold tracking method of the paired-pulse transcranial magnetic stimulation (ttTMS) [1], a method that proves difficult to use with disease progression, and whose cost and complex implementation strongly limit its use in clinics. Consequently, there is a crucial need for new approaches to monitor CtHEx. Electroencephalography (EEG) can be used to investigate brain oscillatory activity, and in particular cross-frequency coupling (CFC), which is highly dependent on proper excitation-inhibition balance [2] and early altered in numerous neuropsychiatric disorders [3]. We therefore started assessing whether CFC characterization might prove useful to investigate early network alterations in ALS.

To this aim, we first ran longitudinal 24 hr-long ElectroCorticoGraphic-ElectroMyoGraphic-Video (ECoG-EMG-V) recordings with 15 days intervals, on the Sod1G86R mouse model of the disease. Our results indicate that theta-gamma and theta-fast gamma CFC were significantly decreased in the Sod1G86R mice, selectively during Rapid Eye Movement (REM) sleep. This phenotype was present as early as 45 days of age, long before first signs of neuromuscular junction denervation, and remained present until disease end stage. Similar results were obtained on the Floxed SOD1G37R mouse model. Work is in progress to determine whether altered CFC arises from cortical excitation/inhibition imbalance in the Sod1G86R mice. Finally, patients are being enrolled and recorded to evaluate the biomarker potential of CFC. Preliminary CFC analysis of one ALS patient reveals strong theta-gamma uncoupling compared to control.

References :

- [1] Vucic, S. & Kiernan, M. C. Transcranial Magnetic Stimulation for the Assessment of Neurodegenerative Disease. *Neurotherapeutics* 1–16 (2017).
- [2] Buzsáki, G. & Wang, X.-J. Mechanisms of Gamma Oscillations. *Annu. Rev. Neurosci.* 35, 203–225 (2012).
- [3] Goutagny, R. et al. Alterations in hippocampal network oscillations and theta-gamma coupling arise before A β overproduction in a mouse model of Alzheimer's disease. *Eur J Neurosci* 37, 1896–1902 (2013).

Key words : Cortical HyperExcitability (CtHEX), ElectroCorticoGraphy (ECoG), Cross-Frequency Coupling (CFC).

Acknowledgments : 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

3.2 - SPINAL CORD MRI FOR EARLY DETECTION OF PRESYMPTOMATIC PATHOLOGY IN C9ORF72 MUTATION CARRIERS : A LONGITUDINAL NEUROIMAGING STUDY

Querin G (1,2), Bede P (3), El Mendili MM (2,4), Li M (2), Péllegriani-Issac M (2), Rinaldi D (5,6), Catala M (7), Saracino D (5), Salachas F (1), Camuzat A (5), Marchand-Pauvert V (2), Cohen-Adad J (8), Colliot O (5,9,10), Le Ber I (5,6,11), Pradat PF (1,2,12), for the Predict to Prevent Frontotemporal Lobar Degeneration and Amyotrophic Lateral Sclerosis (PREV-DEMALS) Study Group

(1) APHP, Département de Neurologie, CRMR SLA, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France (2) Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, CNRS, INSERM, Sorbonne Université, Paris, France (3) Computational Neuroimaging Group, Academic Unit of Neurology, Trinity College Dublin, Ireland (4) Department of Neurology, Icahn School of Medicine at Mount Sinai, New York, USA (5) ICM, Sorbonne Université, INSERM U1127, CNRS UMR 7225, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France (6) CRMR Démences Rares ou Précoces, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France (7) APHP, Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Sorbonne Université, CNRS UMR7622, INSERM ERL 1156, IBPS, Paris, France (8) NeuroPoly Lab, Institute of Biomedical Engineering, Polytechnique Montreal, Functional Neuroimaging Unit, CRIUGM, Université de Montreal, QC, Canada (9) Aramis Project Team, Inria Paris, France (10) Centre pour l'Acquisition et le Traitement des Images, ICM, Paris, France (11) Institute of Memory and Alzheimer's Disease, Center of Excellence of Neurodegenerative Disease, APHP, Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France, (12) Northern Ireland Centre for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute Ulster University, C-TRIC, Altnagelvin Hospital, Londonderry, Ireland

Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and Frontotemporal dementia (FTD) are neurodegenerative conditions with a large portion of familial cases due to c9orf72 gene mutations. Brain imaging studies in asymptomatic c9orf72 carriers have demonstrated white (WM) and grey matter (GM) degeneration before the age of 401.

The objective of this study was to investigate whether cervical spinal cord (SC) degeneration can be detected in asymptomatic c9orf72 hexanucleotide carriers using multimodal quantitative imaging.

Methods: 72 asymptomatic individuals were enrolled in a prospective study of first-degree relatives of ALS and FTD patients carrying the c9orf72 mutation. 40 (C9+) were carriers. Each subject underwent a 3T cervical SC MRI. Quantitative measures of GM and WM atrophy and DTI parameters were evaluated at baseline, after 18 and after 36 months.

Results: No significant difference was observed between C9+ and C9- subjects younger than 40 years of age regarding morphometric and DTI parameters at each time point. At baseline, significant WM atrophy was detected in C9+ subjects older than 40 years of age (p-value < 0.05) without associated changes in GM and DTI parameters. At 18 and 36-month follow-up, WM atrophy in C9+ subjects older than 40 years was accompanied by significant progressive corticospinal tract fractional anisotropy (FA) reduction (p-value = 0.031). Intriguingly, asymptomatic C9+ subjects older than 40 years with a family history of ALS exhibited significant global CSA and CST FA reduction on their baseline scans.

Discussion: Cervical SC imaging of c9orf72 hexanucleotide carriers does not detect degeneration in subjects younger than 40 years, but WM atrophy is observed in C9+ subjects older than 40. While WM atrophy remains stable, progressive pyramidal tract FA reduction can be detected on follow-up acquisitions.

SC MRI in c9orf72 related conditions is a powerful tool to characterise presymptomatic pathological changes and to predict phenotypic conversion to ALS versus FTD.

Référence :

[1] Bertrand A et al. Early Cognitive, Structural, and Microstructural Changes in Presymptomatic C9orf72 Carriers Younger Than 40 Years. *JAMA Neurol* 2018;75:236–45.

Key words : c9orf72, presymptomatic, spinal cord MRI

Acknowledgments : This study was supported by the Assistance Publique – Hôpitaux de Paris, the ANR (Agence nationale de la recherche), the Centre d'Investigation Clinique, and the Centre pour l'Acquisition et le Traitement des Images (CATI), Paris, France. Peter Bede is supported by the Health Research Board, the Andrew Lydon scholarship, the Irish Institute of Clinical Neuroscience IICN–Novartis Ireland Research Grant, and the Iris O'Brien Foundation.

Contact : giorgia.querin@gmail.com

3.3 - L'AMBROXOL HYDROCHLORIDE AMELIORE LES FONCTIONS MOTRICES ET PROLONGE LA SURVIE DANS UN MODELE DE SOURIS DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

Bouscary A (1,2), Quessada C (1,2), Mosbach A (1,2), Callizot N (3), Spedding M (4), 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) Neuro-sys Innovative Research, Gardanne, France (4) Spedding Research Solutions SAS, Le Vesinet, France (5) Neuro-sys Innovative Research, Gardanne, France

De nombreuses données expérimentales suggèrent un lien entre le métabolisme des sphingolipides et la physiopathologie de la sclérose latérale amyotrophique [1]. Le glucosylceramide (GlcCer) est un sphingolipide précurseur des gangliosides. La dégradation du GlcCer est réalisée par les enzymes GBA1 et GBA2, qui sont deux beta-glucocérébrosidases (GBA). Nos précédents résultats ont montré qu'inhiber GBA2 est bénéfique dans le modèle de souris SLA SOD1G86R [2]. L'ambroxol hydrochloride, connu pour inhiber l'activité GBA2, est un médicament vendu en Europe avec une sécurité de l'emploi. Lorsque les souris SOD1G86R sont traitées à l'ambroxol, elles présentent des jonctions neuromusculaires préservées de la dénervation, des motoneurons préservés de la dégénérescence, mais également une amélioration des fonctions motrices et une augmentation de la durée de vie. Ainsi, nos données suggèrent que l'ambroxol est une approche pharmacologique prometteuse et font de l'ambroxol un candidat médicament potentiel pour la sclérose latérale amyotrophique.

Références :

[1] Henriques A, Croixmarie V, Bouscary A et al., Sphingolipid metabolism is dysregulated at transcriptomic and metabolic levels in the spinal cord of an animal model of amyotrophic lateral sclerosis, *Frontiers in Mol neuroscience* 2018;10:433

[2] Henriques A, Huebecker M, Blasco H et al., Inhibition of β -Glucocerebrosidase Activity Preserves Motor Unit Integrity in a Mouse Model of Amyotrophic Lateral Sclerosis, *Scientific Reports* 2017; 7(1):5235

Mots clés : SLA; Beta-glucocérébrosidase; Approche thérapeutique

Remerciements/financements : Le travail a été financé par « TargetALS », « André combat la SLA », « Association pour la recherche et le développement de moyens de lutte contre les maladies neurodégénératives » (AREMANE) et la fondation « Fight MND ».

Contact : alexandra.bouscary@etu.unistra.fr

3.4 - EXPLORATION OF THE REPOSITIONING POTENTIAL OF MARKETED DRUGS FOR NEUROPATHIES

Gide J (1), Barrault L (1), Polvèche H (1), Auboeuf D (2), Boland A (3), Deleuze JF (3), Tournois J (1), Roussange F (1), Kabashi E (1), Abramov AY (6), Peschanski M (1), Martinat C (4) and Baghdoyan S (4)

(1) CECS I-STEM, Corbeil-Essonnes, France (2) Laboratoire de Biologie et Modélisation de la Cellule, ENS Lyon, France (3) CEA/Centre National de Génotypage, Evry, France (4) U861 INSERM, I-STEM, Corbeil-Essonnes, France (5) Institut Imagine, Paris, France (6) Department of Molecular Neuroscience, UCL Institute of Neurology Queen Square, London, WC1N 3BG, UK

Nous avons exploré le potentiel de repositionnement de médicaments pour le traitement de maladie neuromusculaires rares. Dans ce but, nous avons traité des dérivés de cellules souches pluripotentes par 50 médicaments à la dose unique de 10 μ M pendant 24 heures et avons analysé par une approche de séquençage à haut débit les perturbations moléculaires induites afin d'identifier celles qui pourraient présenter un potentiel thérapeutique. Par cette approche, nous avons mis en évidence un composé capable d'augmenter l'expression du gène SQSTM1 /p62 dont la perte de fonction a été associée à des cas de Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) mais aussi de démence Fronto-temporale (FTD). Par des expériences d'immunofluorescence et de Western blot réalisées dans des fibroblastes de patients, nous avons validé la capacité de ce composé à induire le niveau d'expression de SQSTM1 et stimuler le flux autophagique mesuré par modification de la protéine LC3. Ces résultats ont été confirmés dans des motoneurons différenciés à partir de cellules souches embryonnaires humaines.

Pour explorer davantage le potentiel thérapeutique de ce composé, nous avons généré des cellules souches pluripotentes humaines SQSTM1+/- par la technologie CRISPR-Cas9 que nous pourrions différencier en motoneurons. Parallèlement à ces expériences réalisées in vitro, l'effet de la molécule a été testé dans un modèle de perte de fonction de SQSTM1 chez le Zebrafish. Les expériences de TEER (Touch-Evoked Escape Response) test montrent que le composé identifié présente un effet bénéfique sur la mobilité des poissons sans induire de toxicité. En conclusion, nous avons identifié une molécule qui semble présenter des propriétés de repositionnement pour des pathologies associées à une perte de fonction du gène SQSTM1. Des expériences réalisées sur des formes d'ALS causées par accumulation d'agrégats TDP-43 cytotoxiques nous permettront de déterminer s'il peut également présenter un intérêt pour d'autres mutations causales de la maladie.

Mots clés : Cellules souches pluripotentes, SQSTM1/p62, Repositionnement thérapeutique

Contact : sbaghdoyan@istem.fr

3.5 - LA STIMULATION PHRÉNIQUE INTRADIAPHRAGMATIQUE ALTERE LE DEVELOPPEMENT DE LA REINNERVATION DIAPHRAGMATIQUE DANS LA SLA

Guimarães-Costa R (1,2), Niérat MC (3), Rivals I (3,4), Morélot-Panzini C (3,5), Romero NB (6), Menegaux F (7), Salachas F (1), Gonzalez-Bermejo J (3,8), Similowski T (3,5), Bruneteau G* (1,9)*

(1) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Neurologie, CRMR SLA, Paris, France (2) CIC 1422, ICM, Paris, France

(3) Sorbonne Université, INSERM, UMRS1158, Neurophysiologie respiratoire expérimentale et clinique, Paris, France (4) Équipe de Statistique Appliquée, ESPCI Paris, PSL Research University, Paris, France (5) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service de Pneumologie, Médecine Intensive et Réanimation, Paris, France (6) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Unité de Morphologie Neuromusculaire, Institut de Myologie, Paris, France (7) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Département de Chirurgie Générale et Endocrinologique, Paris, France (8) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Unité fonctionnelle SSR respiratoire, Paris, France

(9) Sorbonne Université, Inserm UMRS974, Association Institut de Myologie, Centre de Recherche en Myologie, Paris, France

*contribution égale

Contexte : La stimulation phrénique intradiaphragmatique a été associée à une surmortalité significative lors de deux essais récents, contrôlés et randomisés, dans la SLA (étude DiPALS [2], étude Respistim-ALS [1]).

Objectifs : L'objectif de cette étude était d'identifier si l'effet délétère de la stimulation phrénique dans la SLA pourrait être en rapport avec une action négative de la stimulation intramusculaire sur la réinnervation compensatrice du diaphragme.

Méthodes : Les caractéristiques histologiques du diaphragme ont été déterminées chez 19 patients dans le groupe « stimulation active » et 20 patients dans le groupe « stimulation factice » (« sham »), à partir d'échantillons biopsiques obtenus au cours de l'intervention chirurgicale pour implantation des électrodes. L'activité électrique du diaphragme a été enregistrée en respiration spontanée, à l'aide des électrodes implantées, de 0 à 31 mois après l'implantation (n=9 dans le groupe « actif » et n=10 dans le groupe « sham ») et les amplitudes maximales moyennes des potentiels d'unité motrice (PUMs) ont été déterminées.

Résultats : La proportion de fibres musculaires atrophiques et de fibres « groupées » (conséquence du phénomène de dénervation-réinnervation) étaient similaire dans les deux groupes au départ. L'amplitude maximale moyenne des PUMs augmentait nettement au fil du temps après l'implantation – reflétant l'augmentation de la taille de l'unité motrice en rapport avec un processus de réinnervation compensatrice efficace – chez les patients du groupe « sham », mais pas dans le groupe « actif ». Alors que les ordonnées à l'origine ne différaient pas significativement, la pente de la relation entre l'amplitude maximale des PUMs et le temps était environ 6,4 fois plus forte dans le groupe « sham » (p = 0,013).

Conclusions

Nos résultats suggèrent que la stimulation phrénique a empêché le développement de la réinnervation diaphragmatique, entraînant une détérioration plus rapide de la fonction respiratoire et une réduction de la survie.

Références :

[1] McDermott CJ, Bradburn MJ, Maguire C, et al. Safety and efficacy of diaphragm pacing in patients with respiratory insufficiency due to amyotrophic lateral sclerosis (DiPALS): a multicentre, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Neurol.* 2015; 14:883-892.

[2] Gonzalez-Bermejo J, Morelot-Panzini C, Tanguy ML, et al. Early diaphragm pacing in patients with amyotrophic lateral sclerosis (RespiStimALS): a randomised controlled triple-blind trial. *Lancet Neurol.* 2016; 15:1217-1227.

Mots clés : stimulateur implanté, diaphragme, réinnervation

Remerciements : L'étude RespiStimALS a été financée par le Ministère Français de la Santé, l'Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, l'Association pour la recherche sur la SLA (ARSLa), la fondation Thierry Latran, et a bénéficié du soutien de l'Agence Nationale pour la Recherche (ANR-10-AIHU 06).

Contact : raquelgcosta@yahoo.com

3.6 - ETUDE DES FACTEURS PREDICTIFS DE SURVIE DES PATIENTS SLA AU MOMENT DE L'INDICATION D'UNE VENTILATION NON INVASIVE

Larricq A (1), Lautrette G (1), Lajoix L (2), Couratier P (1)

(1) CRMRL SLA, CHU Limoges, France (2) Alair-Avd, France

Le but de cette étude était d'évaluer la survie globale des patients SLA au stade 4b du King's staging (indication à la mise en place d'une VNI) en fonction de sa mise en place ou non et de la compliance. Les objectifs secondaires étaient de décrire les critères ayant permis de définir le stade 4b, les critères opérationnels et le délai de mise en place de la VNI en pratique clinique, les facteurs de bonne compliance ainsi que les raisons d'absence de ventilation. 251 patients suivis entre 2010 et 2016 et remplissant les critères du stade 4b ont été inclus. Leur médiane de survie au stade 4b était de 14 mois et les facteurs de mauvais pronostic étaient un âge avancé et un score ALSFRS-R faible. La survie médiane des 125 patients ventilés et compliants (> 4h à 1 mois) était évaluée à 17 mois, significativement supérieure à la médiane des 54 patients ventilés non compliants (11 mois) elle-même supérieure à la médiane des 72 patients non ventilés (7,2 mois). Le critère définissant le stade 4b était le plus souvent la dégradation du SNIP, alors qu'en pratique clinique, la dégradation de la CVP était le plus utilisé pour proposer une VNI. Parmi les causes d'absence de VNI, dans 50% des cas elle n'était pas proposée par les cliniciens et dans 25% des cas elle était refusée par les patients. Ces résultats confirment qu'une ventilation d'au moins 4h/j améliore la survie des patients SLA. Une analyse comparative de la survie post-VNI, proposée sur la dégradation du SNIP versus la pratique actuelle, pourrait permettre de démontrer qu'une mise en place plus précoce de la VNI chez les patients SLA améliore leur survie.

Mots clés : Stade 4b du King's staging, VNI, survie

Pas de conflit d'intérêt

Contact : philippe.couratier@unilim.fr

DEVELOPPEMENTS THERAPEUTIQUES DANS LA SEP : SUCCES ET OBSTACLES

Lubetzki C.

Sorbonne Université, APHP, ICM, Hôpital de la Salpêtrière, Paris France

Table ronde

THERAPIES CIBLEES DES SLA GENETIQUES ET AU-DELA POUR LES SLA SPORADIQUES

AAV-MEDIATED GENE THERAPY STRATEGIES FOR MOTOR NEURON DISORDERS AND PERSPECTIVES FOR THE TREATMENT OF FAMILIAL ALS CASES

Cappella M. (1), Cohen-Tannoudji M. (1), Marais T. (1), Astord S. (1), Giroux B. (1), Besse A. (1), Bohl D. (2), Barkats M. (1), Biferi M.G. (1)

(1) Centre de Recherche en Myologie – Sorbonne Université – INSERM U974 – Association Institut de Myologie (AIM), Paris, France (2) Institut du Cerveau et de la Moelle épinière (ICM) INSERM U 1127 – CNRS UMR-7225 – Sorbonne Université, Paris, France

A virus-based gene therapy product recently received FDA approval for the treatment of pediatric forms of Spinal Muscular Atrophy, a motor neuron (MN) disease. This achievement opens perspectives for the application of similar methods in Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) and in particular in SOD1 or C9ORF72 (C9)-linked ALS forms.

Viral vectors derived from Adeno-Associated virus (AAV) serotype 9 or 10 with a double-stranded genome can stably transduce MNs in the central nervous system. AAV9 vectors have been thus used to deliver short hairpin RNA (shRNA) to silence SOD1 expression in ALS mice after intravenous (IV) administration, prolonging lifespan of treated mice [1]. Other groups used AAV10 particles to deliver artificial microRNA into SOD1 animal models, including non-human primates, following different administration routes [2]. These different approaches are currently under preclinical development for clinical translation.

Our group used an AAV10 to deliver antisense sequences (AS) to silence SOD1 expression in SOD1-mice. The AS were designed to induce the skipping of exon 2 of human SOD1 pre-mRNA in order to produce an mRNA with a premature stop codon activating RNA degradation. The AS sequences were delivered using a U7 small nuclear RNA and were injected through combined IV and intracerebroventricular administration of the AAV10 in SOD1 mice. This approach mediated survival increase in SOD1 mice injected either at birth or at 50 days of age (by 92% and 58%, respectively) [3]. The pre-clinical work to support the clinical translation of this gene therapy is ongoing. In parallel, we are testing a similar approach for C9-ALS *in vitro* and *in vivo*. Specifically, we produced U7-AS constructs to reduce RNA foci, toxic dipeptide and to simultaneously preserve C9 expression. The AAV-U7-AS strategy combines the properties of AS sequences and AAV vectors and is viable alternative to the other silencing methods for an efficient gene therapy for ALS.

References :

[1] K. D. Foust et al., Therapeutic AAV9-mediated suppression of mutant SOD1 slows disease progression and extends survival in models of inherited ALS. *Mol Ther* 21, 2148-2159 (2013).

[2] B. van Zundert, R. H. Brown, Jr., Silencing strategies for therapy of SOD1-mediated ALS. *Neurosci Lett* 636, 32-39 (2017).

[3] M. G. Biferi et al., A New AAV10-U7-Mediated Gene Therapy Prolongs Survival and Restores Function in an ALS Mouse Model. *Mol Ther* 25, 2038-2052 (2017).

Key words : Gene Therapy – AAV – familial ALS

Acknowledgments : This work is supported by the Association Française contre les Myopathies (AFM), the Association Institut de Myologie (AIM), the Sorbonne University (SU), the Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale (INSERM), the Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique (ARSLA) and the Thierry Latran Foundation.

Conflicts of interest : The authors declare no competing financial interests.

Contact : mg.biferi@institut-myologie.org

DES ANTICORPS CIBLANT LA PROTEINE TDP-43 POUR LE TRAITEMENT DE LA SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Pozzi S (1), Thammisetty SS (1), Codron P (2), Rahimian R (1), Plourde KV (1), Soucy G (1), Bareil C (1), Phaneuf D (1), Kriz J (1), Gravel C (1) and Julien J-P (1)

(1) Département de psychiatrie et neurosciences, Université Laval et centre de recherche CERVO, Québec, Canada G1J2G3 (2) MITOVASC Institute, Université d'Angers

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder characterized by the progressive degeneration of motor neurons. A landmark was the discovery of trans-activation response DNA-binding protein of 43 kDa (TDP-43) as a major component of ubiquitinated inclusions found in most ALS cases. Some years ago, our group discovered that TDP-43 pathology is associated with deregulation of nuclear factor-kappa B (NF- κ B) activity and that there is an interaction between p65 NF- κ B and the RNA recognition motif 1 (RRM1) of TDP-43, a domain which is also involved in abnormal TDP-43 aggregation. These findings led us to develop antibodies (Abs) with the dual action to block the TDP-43 interaction with p65 NF- κ B and to attenuate cytoplasmic aggregation of TDP-43. We selected one Ab called E6 that was the most effective at interfering with the binding of p65 NF- κ B to TDP-43. From the E6 hybridoma cells, we also derived scFv antibodies. Expression of scFv antibodies in cultured cells was found to drive excess cytoplasmic TDP-43 to proteasome- and autophagy-mediated degradation. Of particular importance was the finding that antibody against the RRM1 domain did not interfere with the nuclear function of TDP-43. AAV-mediated delivery of a scFv antibody against TDP-43 was able to reduce cytoplasmic levels of TDP-43 and to alleviate behavioural deficits in transgenic mice expressing TDP-43A315T or TDP-43G348C mutants. Seeking an alternative to the use of AAV vectors, we recently discovered that there was efficient intra-neuronal penetration of full length antibodies after their injection into the cerebrospinal fluid (CSF). Moreover, we also found that chronic intrathecal injection of our full length monoclonal antibody against RRM1 domain reduced the cytoplasmic to nuclear ratio of TDP-43 in transgenic mice expressing TDP-43A315T mutant. These results provided a proof of concept that antibodies targeting the TDP-43 RRM1 domain might provide therapeutic avenues for TDP-43 proteinopathies.

Reference : Pozzi S, Thammisetty SS, Codron P, Rahimian R, Plourde KV, Soucy G, Bareil C, Phaneuf D, Kriz J, Gravel C, Julien JP. (2019) Virus-mediated delivery of antibody targeting TAR DNA-binding protein-43 mitigates associated neuropathology. *J Clin Invest.* 129(4):1581-1595.

THERAPEUTIC DEVELOPMENT OF ANTISENSE OLIGONUCLEOTIDES (ASOs) IN FAMILIAL AND SPORADIC ALS

Lagier-Tourenne C

Massachusetts General Hospital and Harvard Medical School, Boston, USA

Expanded GGGGCC repeats in a non-coding region of the C9ORF72 gene represent the most common genetic cause of amyotrophic lateral sclerosis and frontotemporal dementia. Several pathogenic mechanisms have been proposed including loss of function from reduced expression of C9ORF72 and/or toxicity derived from the expansion-containing RNAs. By generating several mouse models, we identified gain of toxicity as a central disease mechanism and established antisense oligonucleotides (ASO)-mediated degradation of expanded RNAs as a significant therapeutic approach for ALS/FTD linked to C9ORF72. ASOs are short, single-stranded oligonucleotides that can be designed to hybridize to specific RNAs and modulate gene expression through a variety of mechanisms. Depending on chemical modifications, ASOs can either induce RNase H mediated degradation of RNA targets or modulate RNA splicing by differential recruitment of RNA binding proteins. ASO based therapies are now being brought to bear in several neurodegenerative disorders including familial ALS due to SOD1 mutations or C9ORF72 expansions. Remarkably, ASO mediated therapeutic strategies are also in development to tackle sporadic ALS either by lowering ataxin 2, a modifier of TDP-43 toxicity, or by alleviating the abnormal splicing and premature polyadenylation of the transcript encoding stathmin 2, a major RNA target of TDP-43.

Mots clés : Antisense oligonucleotides; TDP-43; C9ORF72

Contact : clagier-tourenne@mgh.harvard.edu

SESSION POSTERS

P01 : MODELISATION MICROFLUIDIQUE DE LA JONCTION NEUROMUSCULAIRE POUR DECRIPTE LES MECANISMES MOLECULAIRES DE L'ATROPHIE MUSCULAIRE SPINALE.

Duc P (1), Malyshev E (2), Soret J (1), Pichon X (1), Carna G (3), Charlot B (2), Rage F (1)

(1) CNRS UMR5535, IGMM, Université de Montpellier, France (2) CNRS UMR5214, IES Montpellier, Université de Montpellier, France (3) Inserm U1046-UMR CNRS 9214, PHYMEDEXP, CHU A. De Villeneuve, Montpellier, France

L'atrophie musculaire spinale (SMA) est une maladie génétique qui affecte une personne sur 6000 et constitue la deuxième cause de mort infantile après la mucoviscidose. La SMA résulte de délétions/mutations du gène SMN1 codant la protéine SMN. Cette maladie se caractérise par la perte des motoneurons (MN) alpha de la moelle épinière et l'atrophie des muscles antérieurs, associés à un défaut de la jonction neuromusculaire (JNM). Pour comprendre les mécanismes moléculaires qui mènent aux défauts de la JNM et à la perte des MN dans la SMA, nous avons entrepris de recréer une JNM humaine avec une co-culture de MN dérivés de cellules souches pluripotentes (iPSC) et de myoblastes issus de biopsies dans des chambres micro-fluidiques sur MEA. Nous avons pu mettre au point un modèle optimisé de JNM présentant tous les critères de maturation de la synapse (clusters de récepteurs cholinergiques, synapses actives et potentiels d'action évoqués associés à des variations de calcium intracellulaires). Dans la mesure où la déplétion de SMN entraîne un défaut de localisation axonale d'ARNm essentiels pour le développement du MN, un tel modèle nous permet donc d'étudier les mécanismes moléculaires de transport d'ARNm et de leur traduction locale au cours de la formation de la JNM dans des conditions normales ou pathologiques. Pour ce faire nous utiliserons la stratégie CRISPR-CAS9 pour insérer des cassettes SunTag et MS2 dans les gènes d'intérêt et étudier sur cellules vivantes les dynamiques de transport et de traduction.

Mots clés : SMA, NMJ, transport d'ARNm

Remerciements/financements : Ce travail est supporté par l'ARSLA et l'iSITE-Muse (MUSE NMJ on chip AAP2018 MUSE).

Contact : pauline.duc@igmm.cnrs.fr

P02 : REGULATION NON CELLULAIRE AUTONOME DE LA SURVIE DES MOTONEURONES PAR L'HOMEOPROTEINE ENGRAILED1

Leboeuf M (1,2), Vargas S (1), Moya K (1), Prochiantz A (1)

(1) Centre for Interdisciplinary Research in Biology (CIRB), Collège de France, CNRS UMR 7241 / INSERM U1050 (2) Platform BrainEver, Paris, France

Les homéoprotéines sont des facteurs de transcription impliqués dans le développement mais également exprimés à l'âge adulte. Elles ont la propriété d'être transférées entre les cellules et ont un effet neuroprotecteur [1]. ENGRAILED1 (EN1) est une homéoprotéine exprimée dans les interneurons inhibiteurs V1 dans la moelle épinière. Nous travaillons sur des souris hétérozygotes pour EN1 (EN1-HET) et étudions leur comportement afin d'évaluer la force musculaire de ces souris. Les souris EN1-het et WT montrent une force musculaire similaire à 1 mois. En revanche, les souris hétérozygotes montrent des faiblesses musculaires à partir de 2 mois qui s'empirent jusqu'à 15 mois et demi. Le nombre de neurones de grande taille (>300µm²) identifiés comme étant des larges motoneurons alpha, est similaire de 1 à 3 mois dans les deux groupes. En revanche, chez les souris EN1-het, on observe une neurodégénérescence progressive de ces neurones à partir de 4 mois et demi jusqu'à 15 mois et demi. La faiblesse musculaire observée chez les souris EN1-het est restaurée après injection intrathécale de la protéine humaine recombinante. De plus, l'injection de la protéine humaine protège les motoneurons contre la dégénérescence. EN1 étant exprimée dans les interneurons inhibiteurs V1 et non dans les motoneurons, nous avons cherché à étudier l'effet non cellulaire autonome de cette homéoprotéine. Pour cela, nous avons fait exprimer, dans les astrocytes de la moelle épinière de souris WT, un anticorps simple chaîne dirigé contre EN1. Cet anticorps est sécrété et séquestre EN1 dans le compartiment extra-cellulaire, ce qui provoque une faiblesse musculaire chez les souris. L'ensemble des résultats obtenus montrent, dans un premier temps, que EN1 pourrait être une protéine thérapeutique dans le cadre de maladies causées par la dégénérescence des motoneurons alpha telle que la SLA, et également qu'EN1 a une activité non cellulaire autonome dans la moelle épinière.

Référence : [1] Di Nardo, A. et al. The physiology of homeoprotein transduction, *Physiological reviews*, 2018; 98(4): 1943-1982.

Mots-clés : Homeoprotéine, Engrailed1, Motoneurone

Remerciements/financements : MemoLife Labex PhD fellowship to SEVA, Association Nationale de la Recherche et de la Technologie (Cifre/ANRT n° 2017/0488) to ML, BrainEver, HomeoSign ERC -2013-AdG n°339379.

Contact : melanie.leboeuf@college-de-france.fr

P03 : TDP-43 OVEREXPRESSION INDUCES OXIDATIVE STRESS AND MITOCHONDRIAL DYSFUNCTION FOLLOWED BY METABOLOMICS ALTERATIONS IN HEK293T CELLS

Lanznaster D (1), Bourgeois J (2), Bruno C (3), Herault O (2), Blasco H (1,3)

(1) INSERM UMR1253, Team 2, University of Tours, France (2) CNRS ERL7001, EA 7501 GICC, University of Tours, France (3) CHU de Tours, Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, Tours, France

Transactive Response DNA-Binding Protein-43 (TDP-43) aggregates are a hallmark of ALS, but debate is still ongoing whether aggregates are the cause of motor neuron death or if they are the byproduct of other toxic events. In the present study, we showed that overexpression of TDP-43 in HEK293T cells induces aggregates occurrence in a dose-dependent way, followed by oxidative stress, mitochondrial impairment and decrease in cell viability. Mitochondrial analysis showed increase in glycolysis as well as ATP production and metabolomics analysis revealed a panel of different metabolites alterations related with TDP-43 overexpression (most of them sphingolipids and glycerophospholipids). Interestingly, enrichment analysis showed that these metabolites are involved in fatty acid oxidative phosphorylation, which corroborates the observed mitochondrial dysfunction. Our data evidence the main role of TDP-43 aggregation in the cellular death observed in ALS patients and reveal novel insight into the mechanism of toxicity induced by TDP-43, especially disturbance of energetic metabolism, in agreement with the hypermetabolic state observed in ALS patients.

Key-words : TDP-43, toxicity, metabolomics

Acknowledgements : This work was supported by the program ARD2020 Biomédicaments and the French Ministry of Higher Education and Research as part of the Investissements d'Avenir program: LabEx MABImprove ANR-10-LABX-53-01.

Contact : debora.lanznaster@univ-tours.fr

P04 : USE OF ZEBRAFISH FOR THE FUNCTIONAL VALIDATION OF ALS-ASSOCIATED GENETIC VARIANTS

Chudinova AV (1,2), Rossel M (3), Vergunst A (4), Le-Masson G (5), Camu W (2,6), Raoul C (2), Lumbroso S (1,2), Mouzat K (1,2)

(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) MMDN, Univ. Montpellier, EPHE, INSERM, U1198, PSL Research University, Montpellier, France (4) VBMI, INSERM, Université de Montpellier, Nîmes, France (5) Department of Neurology, Nerve-Muscle Unit and CRM SLA CHU Pellegrin, University of Bordeaux, Bordeaux, France (6) CRM SLA, Département de Neurologie, CHU Gui de Chauliac, Montpellier, France

Introduction: 90% of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) cases are sporadic, the remaining 10% being familial. Many genes have been associated with the disease. The use of next generation sequencing has allowed increasing the number of genes analysed in routine diagnostics. However, this increase raises the issue of genetic variants interpretation within a growing number of ALS-associated-genes. Variant classification is based on a combinatory analysis of multiple factors. Among them, functional analyses provide strong arguments on pathogenicity interpretation. We developed a simple animal model, the Zebrafish, for the functional analysis of candidate variants pathogenicity identified by routine genetic testing.

Methods: Transient overexpression of different ALS associated genetic variants was performed by mRNA injection in 1-cell stage zebrafish eggs. Embryos mortality, developmental delay and morphological abnormalities have been assessed within the first two days of development. Axonal length was analysed in 2-days old larvae with confocal microscopy. Motor phenotype of 5-days old larvae was explored by touched-evoked response assay.

Results: The model has been validated by the analysis of well-described ALS mutations, SOD1-Gly93Ala and OPTN Glu478Gly. Overexpression of this mutated protein was shown to provoke a shortening of axons and a premature axonal branching, as well as an impairment of motor performances as expected. We did not observe these aberrations in SOD1-WT injected fishes.

Two candidate variants observed in ALS-patients have been explored with our model: SOD1 NM_000454.4:c.400_402del, p.Glu134del and OPTN NM_021980.4:c.1475T>G, p. Leu492Arg. Overexpression of both variants induced morphological abnormalities and motor impairment, suggesting a pathogenic involvement of these variants in ALS-patients.

Conclusions: We developed for the first time a simple animal model, the Zebrafish, useful for the functional analysis of variant pathogenicity in order to assist ALS molecular diagnosis. Our model has been used to assess the pathogenicity of SOD1 and OPTN candidate variants, allowing to improve genetic testing interpretation.

Mots clés : variants génétiques, diagnostic moléculaire, analyse fonctionnelle

Remerciements/financements : Centre Hospitalier Universitaire De Nîmes, financement "Projets émergents", Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), Groupement de Coopération Sanitaire Montpellier-Nîmes (GCS-MERRI), Association Française pour la recherche sur la SLA (ARSLA), Plateforme "Ze Neuro", MMDN, Univ. Montpellier, EPHE, INSERM, U1198, Montpellier

Contact : aleksandra.chudinova@inserm.fr

P05 : RESTORING THE IRE1A-XBP1 BRANCH OF UNFOLDED PROTEIN RESPONSE IN SPINAL MUSCULAR ATROPHY STIMULATES SMN EXPRESSION.

D'Amico D (1), Biondi O (1), Sapaly D (1), Weill L (1), Charbonnier F* (1)*

(1) Université Paris Descartes INSERM UMR_S 1124 T3S, Degeneration and Plasticity of the locomotor system, Paris, France

*co- last authors

Spinal muscular atrophy (SMA) is a neuromuscular disease due to Survival of Motor Neuron 1 (SMN1) gene mutation. SMA induces motor neurons (MNs) degeneration leading to muscular atrophy and patient death. SMN2, a copy of SMN1, produces only a fraction of functional SMN protein due to a polymorphism in exon-7. Unfortunately the current gene therapies aimed to increase SMN expression are not efficient for all SMA patients. We have previously reported in several mouse models of severe SMA, that increasing MN activity using agonists of the NMDA receptor promote MNs survival [1]. NMDA receptor activation can trigger endoplasmic reticulum (ER) stress through cytoplasmic calcium overload and then promotes the unfolded protein response (UPR). Among UPR pathways, Inositol-requiring enzyme-1 α (IRE1 α) splices the X-box binding protein 1 (XBP1) mRNA that encodes XBP1s, the active transcription factor, which regulates ER stress response genes.

In the present work, we questioned the role of the UPR in NMDA-induced protection of SMA MNs. We found an unexpected decrease of XBP1s associated with hyper-activation of IRE1 α , showing a complete dysregulation of the IRE1 α -XBP1 axis in SMA-like mice. This impairment is significantly limited by NMDA receptor activation. Interestingly, the re-activation of XBP1 splicing in human SMA cells is associated with the increase of SMN levels suggesting a role of IRE1 α -XBP1 pathway in SMN regulation. We are now investigating the molecular mechanisms underlying SMN regulation by this pathway and the potential role of the other UPR branches in SMA physiopathology.

References :

[1] BIONDI O, et al. In vivo NMDA receptor activation accelerates motor unit maturation, protects spinal motor neurons, and enhances SMN2 gene expression in severe spinal muscular atrophy mice. *Journal of Neuroscience*, 2010; 30.34: 11288-11299.

Key words : SMA, ER stress, XBP1.

Contact : domenico.damico90@gmail.com

P06 : APPRENTISSAGE STATISTIQUE DU PRONOSTIC ET DE LA STRATIFICATION DE PATIENT DANS LE CADRE DE LA SLA

Grollemund V (1,2), Pradat-Peyre JF (1,3), Delbot F (1,3), Meininger V (4) Pradat PF (5,6)

(1) LIP 6, Sorbonne Université (2) FRS Consulting (3) Université de Nanterre (4) Hôpital des Peupliers. Ramsay/Générale de Santé, Paris (5) LIB, INSERM (6) Neurologie, APHP

L'hétérogénéité des patients atteints de SLA est un véritable enjeu pour l'amélioration du suivi des patients et de l'élaboration d'essais cliniques. Grâce à la mise à disposition récente de grandes bases de données de patients, de nombreux travaux se sont intéressés à cette problématique. Les méthodes d'apprentissage statistique permettent une meilleure exploitation des corrélations présentes dans les données de patients. Une nouvelle modélisation de pronostic et de stratification des patients est présentée. Les données sont traitées pour gérer leur grande dimensionnalité et la présence de données manquantes. Le modèle de pronostic se base sur une nouvelle métrique de prédiction et des méthodes d'apprentissage non supervisé sont utilisées pour segmenter la population de patients. Des données de patients "vie réelle" et issus d'essais cliniques sont utilisés pour comparer la performance du modèle sur ces deux populations. Les données d'essais cliniques proviennent de Trophos, Exonhit et PRO-ACT, un jeu de données publiques qui regroupe plus de 23 essais cliniques. Les données "vie réelle" proviennent du centre SLA de la Pitié Salpêtrière (APHP) et des centres SLA régionaux de Tours et Limoges. Les bases de données de PRO-ACT, Trophos et Exonhit possèdent respectivement 10700, 500 et 400 patients. Les signes vitaux, les scores d'ALSFRS, la prise de Riluzole, les résultats d'analyse de sang, de testing musculaire sont récupérés selon les spécificités des essais cliniques. La base de données de patients "vie réelle" contient 5700 patients pour l'APHP, 500 pour Tours et 700 pour Limoges.

Les signes vitaux, les scores d'ALSFRS, la prise de Riluzole, les résultats d'analyse de sang, de testing musculaire et un descriptif détaillé du lieu d'onset sont disponibles pour un large pan de la population. Les résultats du modèle de pronostic et de stratification de patients seront présentés pendant la conférence.

Mots clés : Apprentissage statistique, PRO-ACT, stratification de patients

Contact : vincent.grollemund@lip6.fr

P07 : AGREGATION PROTEIQUE DE TDP43 DANS LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE ET VOIE DE LA SUMOYLATION

Maurel C (1), Chami A (1), Thépault RA (1), Marouillat S (1), Beltran S (1,2), Blasco H (1,2), Corcia P (1,3), Andres C (1,2), Vourc'h P (1,2)

(1) UMR iBRAIN, Inserm 1253, Université de Tours, France (2) Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU de Tours, France (3) CRMR SLA, Service de Neurologie, CHRU de Tours, France

Plusieurs processus moléculaires sont impliqués dans la dégénérescence des motoneurons dans la Sclérose Latérale Amyotrophique, comme l'excitotoxicité par le glutamate, les perturbations de la dynamique du cytosquelette et du transport axonal, les anomalies du métabolisme des ARN et de l'homéostasie des protéines. La SLA se caractérise entre autres par l'accumulation de protéines sous forme d'agrégats dans le cytoplasme des cellules en dégénérescence. Des agrégats riches en protéines SOD1, ou plus souvent en protéines TDP-43 sont présents chez une majorité de patients. Un défaut de clairance de ces protéines est ainsi suspecté dans la physiopathologie de la SLA depuis plusieurs années.

L'ubiquitinylation et la SUMOylation sont des modifications post-traductionnelles des protéines cellulaires (ajout d'ubiquitine ou de la protéine Small Ubiquitin Modifier, SUMO). Nous avons étudié la SUMOylation des protéines SOD1 et TDP-43, et le rôle joué par cette modification en utilisant des approches de biologie moléculaire et cellulaire. Dans des cellules sur-exprimant TDP-43, un modèle in vitro de SLA, l'inhibition globale de la voie de la SUMOylation par l'acide anacardique réduit significativement la formation des agrégats, augmente la neuritogenèse et la viabilité cellulaire. Nous avons également montré par des approches de mutagenèse dirigée que l'inhibition spécifique de la SUMOylation des protéines SOD1 et de TDP-43, sur-exprimées dans des cellules motoneuronales, réduit le nombre de cellules avec agrégats SOD1-positifs, modifie la localisation intracellulaire des agrégats TDP-43-positifs, et améliore le fonctionnement global des cellules.

Une meilleure connaissance de ces mécanismes d'ubiquitinylation et de SUMOylation dans la SLA permettra de mieux comprendre la physiopathologie de la maladie et pourrait permettre d'imaginer de nouvelles pistes thérapeutiques.

Mots clés : agrégation, TDP-43, SOD1

Remerciements : ARSLA

Contact : maurel.cindy@gmail.com

P08 : EXOGENOUS RECOMBINANT FUS IS ABLE TO ACCUMULATE IN CORTICAL NEURONS IN MOUSE BRAIN

Perez M (1), Polymenidou M (2), Scekkic-Zahirovic J (1), Dirrig-Grosch S (1), 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, 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 motor-neurons. 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 recombinant FUS-GFP in the cerebral cortex of wild type mice demonstrated that these fibrils persisted at injection sites up to three months post injection.

GFP- immunoreactivity was consistently observed in NeuN positive cortical neurons at 3 dpi, suggesting that exogenous FUS is able to penetrate in mouse neurons in vivo. One month and three months after injection, GFP immunoreactivity was much weaker, and mostly restricted to acellular aggregates. Importantly, similar results were obtained in wild type mice and in knock-in mice expressing a truncated, partially cytoplasmic endogenous FUS [3]. Finally, we observed sporadic interaction of FUS-GFP protein with microglial cells, which could be responsible for the clearance mechanism.

Références :

- [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] Scekić-Zahirović 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

Financements : Funded by the ARSLA (call 2016).

Contact : mattia.perez@etu.unistra.fr

P09 : L'INHIBITION DE LA β -OXYDATION RALENTIT LE DEVELOPPEMENT DE LA SLA DANS LE MODELE MURIN SOD1G86R

Quessada C (1,2), Bouscary A (1,2), Ferri A (3), Valle C (3,4), Ngo ST (5,6,7), Loeffler JP (1,2), René F (1,2)

(1) UMR_S 1118, Fédération de Médecine Translationnelle, Université de Strasbourg, France (2) INSERM, U1118, Mécanismes Centraux et Périphériques de la Neurodégénérescence, Strasbourg, France (3) Institute of Cell Biology and Neurobiology, CNR, Rome, Italy (4) IRCCS Fondazione Santa Lucia, Rome, Italy (5) Australian Institute for Bioengineering and Nanotechnology, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia (6) Centre for Clinical Research, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia (7) Queensland Brain Institute, The University of Queensland, Brisbane, QLD, Australia

La SLA, une maladie fatale du motoneurone, est également considérée comme une maladie systémique qui modifie le métabolisme énergétique. En effet, plusieurs études ont montré que les patients atteints de SLA [1] et les souris modèles de SLA sont hypermétaboliques [2]. Chez la souris SOD1G86R, cet hypermétabolisme apparaît avant les premiers symptômes moteurs. L'augmentation de la dépense énergétique chez les souris SOD1G86R est caractérisée par une augmentation de l'oxydation des lipides (β -oxydation) et une diminution de l'utilisation du glucose (glycolyse) [3]. Le but de ce travail est d'évaluer si le rétablissement de cette balance énergétique par un inhibiteur de la β -oxydation a un potentiel effet bénéfique sur la physiopathologie de la SLA des souris SOD1G86R. Les souris SOD1G86R sont traitées avec un inhibiteur de la β -oxydation (20mg/kg/jour dans l'eau de boisson) pendant deux semaines. Le poids et la force musculaire sont mesurés toutes les semaines. La dénervation musculaire est évaluée avant et après traitement. Nos résultats préliminaires montrent que le traitement des souris SOD1G86R avec l'inhibiteur de la β -oxydation prévient la perte de poids, maintient la force musculaire au cours du temps et atténue la dénervation musculaire (* $p < 0,05$, $n = 12$ /groupe). Nos résultats montrent donc que la régulation de l'équilibre énergétique aurait des effets bénéfiques sur l'évolution de la maladie chez les souris SOD1G86R.

Références :

- [1] Steyn FJ, Loannides ZA, Van Eijk RPA et al., Hypermetabolism in ALS is associated with greater functional decline and shorter survival. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2018. 89(10) :1016-1023
- [2] Dupuis L, Oudart H, René F et al., Evidence for defective energy homeostasis in amyotrophic lateral sclerosis: Benefit of a high-energy diet in a transgenic mouse model. 2004 PNAS. 101(30) :11159-64
- [3] Palamiuc L, Schlagowski A, Ngo ST et al., A metabolic switch toward lipid use in glycolytic muscle is an early pathologic event in a mouse model of amyotrophic lateral sclerosis. 2015 EMBO Mol Med. 7 :526-46

Mots clés : Stratégie thérapeutique, balance énergétique, modèle murin transgénique

Remerciements/financements : Ce travail a été financé par AriSLA, l'AFM, l'ARSLA et AREMANE

Contact : cyril.quessada@etu.unistra.fr

P10 : L'ABSENCE DE NEURONES CORTICOSPINAUX AMELIORE LES PERFORMANCES MOTRICES ET PROLONGE LA DUREE DE VIE DES SOURIS SOD1G86R

Burg T (1), Bichara C (2), Scekcic-Zahirovic J (1), Fischer M (1), Stuart-Lopez G (1), Levebre F (3), Cordero-Erausquin M (2), Rouaux C (1)

(1) Inserm U1118, Faculté de Médecine, Université de Strasbourg, France (2) UPR 3212 CNRS, INCI, Université de Strasbourg, France (3) CHRU, Université de Strasbourg, France

De 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, nous avons cherché à évaluer le rôle des neurones corticospinaux (NCS), en tant qu'intermédiaires directs entre le cortex moteur et la moelle épinière, dans le déclenchement et la progression de la SLA. Pour ce faire, nous avons généré un modèle murin surexprimant un mutant du gène *Sod1*, condition suffisante pour modéliser la SLA, mais dépourvu de NCS et de connexion directe entre le cortex cérébral et la moelle épinière. Ce modèle a été obtenu en croisant les souris *Sod1G86R* [1] aux souris *Fezf2*^{-/-} [2], dépourvues du gène encodant *FEZF2*, un facteur de transcription nécessaire à la génération et la spécification des NCS [3]. L'analyse de la survie et du comportement moteurs des souris *WT/Fezf2*^{+/+} ; *WT/Fezf2*^{-/-} ; *Sod1G86R/Fezf2*^{+/+} et *Sod1G86R/Fezf2*^{-/-} montre que l'absence de NCS retarde le déclenchement de la maladie et prolonge la survie des animaux *Sod1G86R* et améliore leurs performances motrices. La spasticité est un signe typique de la SLA, attribuée à la dégénérescence des NCS et/ou à celle des neurones sérotoninergiques. Nos résultats indiquent que l'absence congénitale de NCS ne s'accompagne pas de spasticité. A l'inverse l'expression du transgène *Sod1G86R* induit l'apparition d'une spasticité qui précède la dénervation musculaire et qui est retardée chez les souris *Sod1G86R/Fezf2*^{-/-} par rapport aux *Sod1G86R/Fezf2*^{+/+}. Nos récents résultats, encore préliminaires, semblent indiquer que, chez ces animaux, la spasticité corrèle avec une perte progressive d'un contrôle moteur excitateur supérieur, les NCS dans le cas des souris *Sod1G86R/Fezf2*^{+/+}, et les neurones rubrospinaux dans le cas des *Sod1G86R/Fezf2*^{-/-}.

Références :

[1] Ripps ME, 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 BJ, et al. *Fezf1* is required for the birth and specification of corticospinal motor neurons. Neuron 47, 817-831 (2005).

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

Remerciements : Ces travaux ont été financés par une ERC Starting Grant (CR), un contrat doctoral du MENESR (TB) et une bourse de la fondation pour la recherche sur le cerveau (TB).

Contact : thibaut.burg@etu.unistra.fr

P11 : PROMOUVOIR LA SURVIE DES NEURONES CORTICOSPINAUX N'AFECTE PAS L'APPARITION DES SYMPTOMES MOTEURS ET LA MORT PREMATUREE DES SOURIS SOD1^{G37R}

Scekcic-Zahirovic J (1), Stuart-Lopez G(1), Fischer M (1) & Rouaux C (1)

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

La dégénérescence des motoneurones au cours de la SLA relève de mécanismes intrinsèques et extrinsèques qui impliquent notamment les cellules gliales [1]. Afin de déterminer si la dégénérescence des neurones corticospinaux (NCS, ou neurones moteurs supérieurs) répondait à des mécanismes intrinsèques, et de définir leur rôle sur le déclenchement et la progression de la SLA, nous avons généré un modèle murin surexprimant de façon ubiquitaire le transgène *SOD1*^{G37R}, excepté dans les NCS et autres neurones excitateurs de la couche V du cortex cérébral. Ces souris ont été obtenues en croisant des souris *FloxedSOD1*^{G37R} [1] aux souris *Crym-CreER*^{T2}, développées au laboratoire. Par le biais d'un marquage rétrograde depuis la moelle épinière, nos résultats montrent que l'ablation génétique sélective de *SOD1*^{G37R} dans les NCS prévient leur perte, suggérant que la dégénérescence des NCS repose sur des mécanismes intrinsèques. Cette protection des NCS s'accompagne d'une diminution de la spasticité, un signe de dégénérescence des NCS, ainsi que d'une amélioration de certaines performances motrices durant la phase précoce de la maladie. Cependant les âges d'apparition des symptômes moteurs et de décès des animaux demeurent inchangés.

Dans leur ensemble, ces résultats indiquent que la perte des NCS ne contribue pas au déclenchement et à la progression de la SLA, en accord avec l'existence de maladies neurodégénératives qui ciblent exclusivement les NCS sans affecter les motoneurones.

Cependant, ils n'excluent pas la possibilité d'une contribution des NCS et autres neurones corticofuges à la maladie en tant que routes de dissémination d'une toxicité (agrégats protéiques, excitotoxicité glutamatergique) depuis le cortex cérébral vers ses cibles, en accord avec l'hypothèse corticofuge de Braak et collaborateurs [2].

Références :

[1] Boillee, S. et al. Onset and Progression in Inherited ALS Determined by Motor Neurons and Microglia. *Science* 312, 1389–1392 (2006).

[2] Braak, H. et al. Amyotrophic lateral sclerosis - a model of corticofugal axonal spread. *Nature Reviews Neurology* 9, 708–714 (2013).

Mots clés : Mécanismes intrinsèques et extrinsèques, neurones corticospinaux, souris CrymCreERT2, hypothèse corticofuge.

Remerciements : Ces travaux ont été financés par une bourse postdoctorale de l'AFM-Téléthon (JSC) et une ERC Starting Grant (CR).

Contact : geoffrey.stuart-lopez@inserm.fr

P12 : EFFET DIFFERENTIEL DU STRESS OXYDATIF ET DE L'EXCITOTOXICITE SUR LES SYSTEMES UBIQUITINE-PROTEASOME ET AUTOPHAGIE-LYSOSOME DANS UN MODELE DE SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE (SLA).

Nasser Y (1,2,3), Reynaud-Federspiel E (1,2), Guignandon A (5), Jeraiby M (3), Borg J (3), Antoine JC (1,2,4), Boutahar N (1,2,3)

(1) Laboratoire SYNATAC, Université de Saint-Etienne, F-42270 France (2) Institut NeuroMyogène, INSERM U1217/UMR CRS 5310, Université de Lyon, France (3) Laboratoire de Biochimie, CHU de Saint-Étienne, 42055, Saint-Étienne, France (4) Service de Neurologie, CHU de Saint-Étienne, 42055, Saint-Étienne, France (5) INSERM, U1059, SAINBIOSE, Saint-Etienne, F-42270 France

L'un des principaux marqueurs des maladies neurodégénératives telles que la SLA est la présence d'agrégats protéiques qui peuvent être toxiques pour la cellule. Le stress oxydatif et l'excitotoxicité constituent d'importants facteurs impliqués dans la mort neuronale de maladies neurodégénératives telles que la SLA. Dans l'optique de comparer leur action dans la formation des agrégats protéiques, nous avons utilisé des cultures primaires de neurones corticaux issus d'un modèle de souris SLA (SOD1 G93A) soumises à un stress oxydatif après ajout de H₂O₂ ou à un stress excitotoxique après ajout de NMDA. Nous avons observé une accumulation d'agrégats protéiques ubiquitinylés plus importante chez les neurones transgéniques (TG) comparés aux non transgéniques (NTG) et dans les cultures soumises aux neurotoxines comparées à celles non traitées. Nous avons également observé une délocalisation des protéines TDP-43 et SOD-1 dans les axones sans observer une modification quantitative de l'expression de ces protéines. Le système ubiquitine-protéasome et autophagie-lysosome sont interdépendants et central pour une protéostasie normale. Nous avons observé une diminution de l'activité du protéasome après un traitement par l'H₂O₂ chez les NTG et TG comparativement aux neurones non traités et chez les TG comparativement aux NTG. Après un stress excitotoxique nous avons également observé une diminution de l'activité du protéasome chez les NTG comparativement aux neurones non traités mais cette activité est maintenue chez les TG comparativement au contrôle. En revanche nous observons une augmentation de l'expression des sous-unités de l'immunoprotéasome induite par la présence du transgène et des neurotoxines. Nous avons également montré que l'autophagie non sélective est fortement activée chez les TG traités par H₂O₂ et que l'autophagie sélective régulée par p62 et l'optineurine est fortement activée par le NMDA. Nos résultats montrent un modèle de culture neuronale qui reproduit de nombreuses caractéristiques phénotypiques présentes aux premiers stades de la maladie précédant la mort cellulaire.

Mots clés : ALS, autophagie, protéasome

Contact : Nadia.boutahar@univ-st-etienne.fr

P13 : DYSFONCTIONNEMENTS DE LA MEMOIRE CHEZ LES SOURIS FUS^{ΔNLS/+} ET MODIFICATIONS EPIGENETIQUES ET TRANSCRIPTOMIQUES ASSOCIEES.

Tzeplaeff L (1,2), Seguin J (1), Cosquer B (1), Cassel JC (1), Dupuis L (2), Boutillier AL (1)

(1) LNCA, CNRS UMR 7364, Université de Strasbourg, France (2) Inserm, UMR-S1118, Université de Strasbourg, France

FUS est une protéine de liaison à l'ADN/ARN impliquée dans la sclérose latérale amyotrophique (SLA) et la démence frontotemporale (DFT). Des agrégats cytoplasmiques contenant FUS sont associés à une perte concomitante de FUS nucléaire chez les patients. Ceci pourrait potentiellement influencer les modifications épigénétiques/transcriptomiques dans le noyau, et avoir des répercussions sur les capacités cognitives des patients. Ici, nous cherchons à caractériser les signatures épigénomiques/transcriptomiques provoquées par la délocalisation de FUS, en conditions basales, mais aussi en réponse à une tâche mnésique.

Pour cela, nous utilisons des souris $Fus^{\Delta NLS/+}$ qui présentent une délocalisation cytoplasmique partielle de la protéine, comme observées dans la SLA/DFT [1],[2]. Ces souris présentent des altérations de la mémoire spatiale, notamment au niveau de la précision de la rétention, suggérant un dysfonctionnement de l'hippocampe. Nous avons étudié le transcriptome par RNA-sequencing dans cette structure. Au repos, les souris $Fus^{\Delta NLS/+}$ présentent une augmentation du gène *Fus*, potentiellement un mécanisme de compensation de la perte nucléaire. Au cours d'un apprentissage spatial, les gènes liés à la transcription et l'activité neuronale sont, comme attendu, fortement induits dans l'hippocampe des souris. Cependant, chez les souris $Fus^{\Delta NLS/+}$ uniquement, de nombreux gènes liés à la plasticité synaptique sont déjà induits, suggérant une perturbation dans le déroulement temporel des profils d'expression des gènes dans l'hippocampe. Des analyses Western blot réalisées sur tissu total chez des souris au repos ont révélé une tendance à l'augmentation de plusieurs modifications épigénétiques des histones, notamment des acétylations, dans l'hippocampe des souris $Fus^{\Delta NLS/+}$ par rapport aux WT. Cette augmentation globale a également été observée à l'échelle du génome par ChIP-sequencing dans des cellules NeuN+ triées par FACS. Nous pensons que la mutation de *FUS* pourrait induire des changements assez larges au niveau de la structure de la chromatine (ouverte vs condensée) dans les neurones, perturbant ainsi les programmes génétiques.

Références :

- [1] J. Scekkic-Zahirovic et al., « Toxic gain of function from mutant FUS protein is crucial to trigger cell autonomous motor neuron loss », *EMBO J.*, vol. 35, no 10, p. 1077-1097, mai 2016.
 [2] J. Scekkic-Zahirovic et al., « Motor neuron intrinsic and extrinsic mechanisms contribute to the pathogenesis of FUS-associated amyotrophic lateral sclerosis », *Acta Neuropathol. (Berl.)*, vol. 133, no 6, p. 887-906, 2017.

Mots clés : SLA-DFT, Mémoire, Epigénétique

Remerciements/financements : Ce travail est soutenu par le CNRS, l'INSERM, l'UNISTRA, la FRM et l'ANR-DFG (ANR-16-CE92-0031). Le séquençage a été effectué par la plate-forme GenomEast, membre du consortium «France Génomique» (ANR-10-INBS-0009). Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêt.

Contact : Itzeplaef@unistra.fr

P14 : SERUM NFL AT TIME OF DIAGNOSIS: AN INDEPENDENT PROGNOSTIC FACTOR OF ALS

Esselin F (1), Thouvenot E (2), Demattei C (2), Lehmann S(3), Maceski-Maleska A (3), Hirtz C (3), Juntas-Morales R (1), Pageot N (1), Alphonse S (1), Vincent T (4), Camu W (1)

(1) CRM SLA, CHU et Univ Montpellier, France (2) CHU Nîmes, Univ Montpellier, France (3) Laboratoire de Biochimie et Plateforme de Protéomique Clinique, CHU et Univ Montpellier, France (4) Laboratoire d'Immunologie, CHU et Univ Montpellier, France

Introduction: Prognosis of ALS is highly variable, ranging from a few months to more than 30 years. Some ALS-related conditions are associated with an increased severity such as age of onset, weight loss or vital capacity, but to date, we are lacking biological markers reliably correlated to ALS prognosis. Elevated neurofilament light chain (NfL) levels in CSF and serum are valid markers of degeneration in a series of neurological conditions, including ALS. Recent improvement in immunoassays, using single molecule array (Simoa), allows detecting subpicogram levels of proteins with a much higher sensitivity than former techniques and provides an accurate and reproducible measure of the low serum NfL (sNfL) concentrations in humans.

Aims and Methods: We thus studied the prognostic value of sNfL, compared to other prognostic factors of ALS, using a univariate and multivariate statistical analyses. For this purpose, sera from 207 patients were prospectively collected at the first diagnostic visit, as well as 21 healthy controls, and sNfL levels were determined by simoa.

Results: sNfL levels were higher in ALS patients than in controls ($p < 0.0001$). Seven parameters were predictive of death in ALS: older age, bulbar onset, higher ALSFRS-R score, weight loss, lower maximal inspiratory pressure (MIP), forced vital capacity (FVC) and higher sNfL levels. Cox regression model showed that sNfL ($p < 0.0001$), weight loss ($p = 0.040$) and site of onset ($p = 0.048$) were independent predictive factors of death. In a sub-cohort of 139 patients with complete spirometry data, sNfL ($p < 0.005$) and FVC ($p = 0.022$) were independent factors predictive of death. In a subgroup of 142 patients in whom ALSFRS-R score was available at several time points, sNfL levels positively correlated with ALSFRS-R rate of decline ($r = 0.571$, $p < 10^{-12}$).

Conclusions: higher sNfL concentration is a strong and independent prognostic factor of death in ALS as early as the time of diagnosis.

Key words : neurofilament light chain, prognosis, biomarker.

Acknowledgment : We thank the support of "Espoir en Tête" FRC-Rotary International for the acquisition of the Simoa Equipment.

Conflict of interest : none

Contact : f-esselin@chu-montpellier.fr

P15 : BIOMARQUEURS PREDICTIFS DE LA SEVERITE DE LA SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE

Brodovitch A (1,2), Boucraut J (2), Delmont E (1), Parlanti A (1), Grapperon AM (1), Attarian S (1), Verschueren A (1)

(1) CRMR SLA et les maladies neuromusculaires. Hôpital de la Timone, AP-HM, Marseille, France (2) Laboratoire d'immunologie, Hôpital de la Conception, AP-HM, Marseille, France

Le diagnostic de la SLA, basé sur des examens cliniques et électrophysiologiques, est difficile pendant les premières étapes de la maladie, du fait de la diversité phénotypique. Il est utile d'identifier des biomarqueurs diagnostiques et prédictifs de la sévérité et de l'évolution permettant l'amélioration de la prise en charge et l'évaluation de l'efficacité d'un protocole thérapeutique.

Nous avons mené une étude monocentrique (Eudract 2014-A00786-41) sur une cohorte de patients SLA suivis pendant plusieurs années avec constitution d'une biobanque de sérum, plasma, LCR et cellules mononucléées sanguines. Nous présentons ici les résultats des taux de NF-L, de cytokines (IL-1beta, IL-6, IL-8, IL-17a, IFN-gamma, TNF-alpha), de chimiokines (MIP-1alpha, MCP-1, Eotaxin-1) et de marqueurs vasculaires (ICAM-1, VCAM-1, VEGF). Le seul marqueur dont les taux corrélaient entre le sérum et le LCR est NF-L ($rp=0.82$, p value $=0.001$). Le taux de NF-L sérique est corrélé avec la pente ALSFRS ($rp=0.57$, p value $=0.005$) mais pas avec le score ALSFRS ($rp=0.11$, p value $=0.52$), indicateur de la sévérité de la maladie. Les concentrations sériques de VCAM-1, ICAM-1, IL-6, IL-8, TNF-alpha, MIP-1a et MCP-1 sont significativement supérieures chez les patients ALS que chez les sujets sains. Par contre, aucun de ces biomarqueurs n'est corrélé avec la sévérité ou la pente ALSFRS. Dans le LCR, la concentration de NF-L, mais pas des autres marqueurs, est corrélée à la fois avec l'évolution (pente ALSFRS ; $rp=0.88$, p value < 0.0001) et avec la sévérité de la pathologie (score ALSFRS ; $rp=-0.76$, p value $=0.001$). Si les analyses de marqueurs sériques ne permettent pas d'augmenter la valeur prédictive des NF-L, la classification des patients, par analyse de partitionnement hiérarchique (hierarchical clustering) des données issues des dosages sériques, permet d'identifier plusieurs groupes de patients ayant différents profils cliniques et ainsi pourrait permettre une meilleure stratification des patients.

Mots clés : Biomarqueurs ; Neurofilaments-Light ; SLA

Contact : alexandre.brodovitch@ap-hm.fr

P16 : IMPROVEMENTS IN THE DEFINITION OF BIOMARKERS FOR SPINAL MUSCULAR ATROPHY (SMA) TYPE III AND IV : A MULTIMODAL LONGITUDINAL STUDY

Querin G (1,2), Hogrel JY (3), Debs R (2,4), Marchand-Pauvert V (1), Stojkovic T (3), Behin A (3), Laforet P (5), Salachas F (2), Bede P (1,2,6), Lenglet T (2,4), Pradat PF(1,2,7)

(1) Sorbonne Université, CNRS, INSERM, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, Paris, France (2) Centre référent SLA, APHP, Département de Neurologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France (3) Institute of Myology, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France (4) APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Service d'Explorations Fonctionnelles, Paris, France (5) Service de neurologie, CRMR pathologie neuromusculaire Nord/Est/Île-de-France, Hôpital Raymond-Poincaré, APHP, Garches, France (6) Computational Neuroimaging Group, Academic Unit of Neurology, Trinity College Dublin, Ireland (7) Northern Ireland Centre for Stratified Medicine, Biomedical Sciences Research Institute Ulster University, C-TRIC, Altnagelvin Hospital, Londonderry, Ireland

Spinal muscular atrophy (SMA) is an autosomal recessive lower motor neuron disease. SMA type III and IV are adult slowly progressing forms.

The objective of this study was the longitudinal and multimodal description of a cohort of SMA type III and IV patients for the identification of possible biomarkers of disease progression.

Methods: 15 type III and IV adult SMA patients were enrolled in the study. They underwent quantitative muscle force testing, functional evaluation through the SMAFRS and the MFM scales and MUNIX evaluation in 5 (APB, ADM, deltoid, tibialis anterior and trapezius). A composite MUNIX index was calculated by adding the individual values of the 5 muscle.

Participating subjects also underwent spinal cord (SC) MRI. Structural measures of grey (GM) and white matter (WM) involvement and diffusion parameters of WM integrity were evaluated.

The same evaluation protocol was performed at baseline and after 24-months observation time.

Results: Neuromuscular evaluation: Significant modifications over time were observed for the SMAFRS ($p = 0.011$) and for the MFM3 subscale ($p = 0.04$). No significant modifications were observed in muscle force.

Neuroimaging: No significant difference was observed in GM and WM cross-sectional area nor in DTI parameters between the baseline and the follow-up evaluation.

Neurophysiology: A significant reduction between the two time-points was observed in the MUNIX for the ADM ($p = 0.0005$, -23,9%), the trapezius ($p = 0.034$, -17,43%) and the TA muscle ($p = 0.028$, -13,9%) as well as in the MUNIX total score ($p = 0.0005$, -13,32%).

Conclusions: Functional outcomes and MUNIX evaluation can detect disease progression in slow progressive type III and IV adult SMA patients, with MUNIX seeming to be the most sensitive biomarker. The constitution of a composite multimodal score could further increase the ability to predict modification over time.

Mots clés : adult SMA, biomarkers, clinical trials

The authors deny any conflict of interest.

Contact : giorgia.querin@gmail.com

P17 : THE IDENTIFICATION OF SCFV BIOMOLECULES THAT BIND TO TDP-43 AND PREVENT ITS INDUCED AGGREGATION AS A POTENTIAL THERAPY FOR ALS

Hergesheimer R (1), Chami A (1), Haouari S (1), Vourc'h P (1,2), Andres C (1,2), Corcia P (1,3), Martineau P (4), Reis de Assis D (1), Lanznaster D (1), Blasco H (1,2)

(1) UMR 1253, iBRAIN, INSERM, Université de Tours, France (2) Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU de Tours, France (3) Service de Neurologie, CHU de Tours, France (4) UMR 1194, IRCM, INSERM, Montpellier, France

Few drugs have a significant clinical impact on patients suffering from Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), thus leading to active research in drug development and biomarker exploration. One of the most attractive putative targets in ALS is the DNA/RNA-binding protein TDP-43. While mostly nuclear in physiological conditions, the wild-type form is found in cytoplasmic aggregates in 95% of ALS patients. TDP-43 aggregation is considered the hallmark of ALS, and its pathogenicity justifies efforts to prevent this aggregation as a neuroprotective strategy. The aim of our study was to find innovative molecules preventing TDP-43 aggregation via the use of biopharmaceuticals. First, purified recombinant GFP-wtTDP-43-6xHis was employed as an antigen in a screen of a library of small-chain variable fragments (scFv) by phage display to select for potentially TDP-43-specific scFv's. Sandwich ELISA assays revealed at least eight clones exhibiting TDP-43-specific affinity. In silico binding site prediction revealed a total of nine potential binding sites, including the N-terminus, both RRM1 and 2 domains, and the C-terminus of TDP-43. Following purification of the candidate scFv's from BL21(DE3) E. coli, the binding to TDP-43 of each clone was verified by flow cytometry with fixed HEK293T cells having overexpressed GFP-wtTDP-43 for 24 hr. Flow cytometry showed binding to GFP-wtTDP-43 for all clones, whereas non-specific binding was observed in non-transfected cells only for the predicted anti-TDP-43 clones and not for the control, anti-GFP clones (n=1). This suggests that the non-specific binding is associated with binding to endogenous TDP-43. For further analysis, we will identify the most relevant scFv(s) by thoroughly testing the ability to inhibit TDP-43 aggregation and the neuroprotective capacity in cells overexpressing TDP-43. The authors thank the Region Centre-Val de Loire, the program ARD2020 Biomédicaments, and the French Ministry of Higher Education and Research as part of the Investissements d'Avenir program: LabEx MAbImprove ANR-10-LABX-53-01.

Key Words : aggregation, TDP-43, therapeutics

Contact : rchergesheimer@gmail.com

P18 : ANNULATION

P19 : DE NOUVELLES MUTATIONS DANS ANXA11 IDENTIFIEES PAR ANALYSE D'EXOMES CHEZ DES PATIENTS ATTEINTS DE SLA

Teyssou E (1), Ferrien M (1)*, Muratet F (1), Lautrette G (2), Nicol M (2), Machat S (2), Larmonier T (3), Saker S (3), Boillée S (1), S. Lobsiger C (1), Bohl D (1), Leguern E (4), Cazeneuve C (4), Cintas P (5), Meininger V (6,7), Le Forestier N (6,8), Amador M (1,6), Salachas F (1,6), Couratier P (2), Camu W (9), Seilhean D (1,10), Millecamps S (1)*

(1) ICM, Inserm U1127, CNRS UMR7225, Sorbonne Université, Paris (2) Service de Neurologie, Centre de ressources et de compétences SLA, CHU Dupuytren, Limoges (3) Banque d'ADN et de cellules du Génomique, Evry (4) Département de Génétique et Cytogénétique, Unité Fonctionnelle de neurogénétique moléculaire et cellulaire, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris (5) Département de Neurologie, Centre de référence SLA, CHU Toulouse, Toulouse (6) Département de Neurologie, APHP, Centre de référence SLA Ile de France, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris (7) Hôpital des Peupliers, Ramsay Générale de Santé, Paris (8) Département de recherche en éthique, Université Paris Sud/Paris Saclay (9) Clinique du motoneurone, Centre de référence SLA, Hôpital Gui de Chauliac, Université de Montpellier, Montpellier (10) Département de Neuropathologie, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

* contribution équivalente

Des mutations dans ANXA11 ont été récemment identifiées chez des patients présentant une Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) à début tardif sans trouble cognitif. Ce gène code l'Annexine A11, une protéine de liaison aux phospholipides dépendante du calcium, impliquée dans la croissance cellulaire, le transport vésiculaire, l'exocytose, la survie et l'apoptose du fait de son interaction avec plusieurs partenaires protéiques tels que la calyculine (S100A6) et PDCD6/ALG2/PEFB1.

L'analyse de l'exome de 150 formes familiales (FALS) et 100 cas sporadiques (SALS) a permis d'identifier 4 variants rares dans ANXA11, dont 3 qui n'avaient jamais été décrits, chez 7 patients au total : les variants G38R, D40Y et R210Q ont chacun été identifiés chez 2 patients différents et le variant L254V était associé à un phénotype de SLA à début précoce. La mutation D40Y est probablement pathogène puisqu'elle ségrège dans la famille concernée et affecte le même acide aminé que la mutation D40G d'ores et déjà décrite. Tous les patients de notre étude portant le variant G38R présentaient des troubles cognitifs. Des analyses fonctionnelles ont été réalisées à partir de lymphoblastes de patients portant ces mutations.

La mutation G38R induit une augmentation d'expression de la protéine S100A6 ainsi qu'une baisse d'expression de l'Annexine A11 qui pourrait être due à une instabilité de la protéine associée à une baisse de l'expression des ARNm ANXA11. La mutation L254V semble avoir les mêmes conséquences cellulaires. L'étude de l'interaction de ces formes mutées de l'Annexine A11 avec ses partenaires est en cours, de même que l'analyse neuropathologique des tissus post mortem d'un patient portant la mutation G38R. Cette étude nous permettra de confirmer l'implication d'ANXA11 dans la SLA.

Mots clés : ANXA11, Mutations, Lymphoblastes

Remerciements/financements : ARSLA

Contact : elisa.teyssou@icm-institute.org

P20 : LA PARAPARESIE SPASTIQUE PEUT EVOLUER VERS UNE SCLEROSE LATERALE AMYOTROPHIQUE CHEZ LES PATIENTS PORTEURS DE MUTATIONS RECESSIVES OU DOMINANTES DANS LE GENE ERLIN2 (SPG18)

Amador MdM (1,2), Muratet F (1), Teyssou E (1), Banneau G (3), Danel-Brunaud V (4), Allart E (4), Antoine JC (5), Camdessanché JP (5), Anheim M (6), Rudolph G (6), Tranchant C (6), Fleury MC (6), Bernard E (7), Stevanin G (1,8), Millecamps S (1)

(1) Inserm U1127, CNRS UMR7225, Sorbonne Université, UPMC Paris 6 UMR51127, ICM, Paris, France (2) Département de Neurologie, APHP, CRMR SLA, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France (3) Département de Génétique et Cytogénétique, Unité Fonctionnelle de Neurogénétique moléculaire et cellulaire, AP-HP, GH Pitié-Salpêtrière, Paris, France (4) CRMR SLA, Service de Neurologie et Pathologie du Mouvement, CHRU de Lille, France (5) CRC SLA Service de Neurologie, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne (6) Hôpital de Hautepierre, CHU de Strasbourg, Strasbourg (7) CRC SLA, Hôpital Neurologique P.Wertheimer, CHU Lyon, Bron, France (8) Ecole Pratique des Hautes Etudes, Paris Sciences Lettres Research University, Paris, France

Les paraparesies spastiques (PS) et la sclérose latérale amyotrophique (SLA) sont deux entités neurodégénératives distinctes du neurone moteur. La PS est caractérisée par une atteinte progressive du premier motoneurone des membres inférieurs, pouvant être associée à un retard mental, d'autres signes systémiques ou centraux, ou une neuropathie périphérique dans les formes complexes. Le début se situe plus souvent dans l'enfance ou chez l'adulte jeune, et l'évolution est lentement progressive sur plusieurs décennies. La SLA est une pathologie neurodégénérative limitée aux deux motoneurons central et périphérique. L'atteinte touche les quatre membres et la sphère bulbaire, et l'évolution est rapidement progressive, conduisant au décès 2 à 4 ans après les premiers signes, souvent en lien avec une dysfonction diaphragmatique, quasiment constante au cours de cette maladie. Des mutations dans le gène ERLIN2 sont responsables de SPG18. Le phénotype lié à une transmission récessive est complexe [1] ou pur dans une forme dominante plus récemment rapportée [2]. Ici nous décrivons la mise en évidence de mutations ERLIN2 chez six patients, issus de trois familles, ayant développé une forme rapidement progressive de SLA, deux à quatre décennies après l'installation d'une PS familiale. Ces mutations co-ségrègent avec la pathologie motoneuronale de façon dominante (V168M) ou récessive (D300V). Une autre mutation a été retrouvée dans un cas sporadique. Ces résultats élargissent le spectre du phénotype dégénératif moteur en lien avec les mutations ERLIN2. Le chevauchement entre différentes pathologies du neurone moteur a été décrit dans d'autres gènes, et en particulier, la conversion d'une forme classique de PS vers une SLA, ayant un impact drastique sur le pronostic et la survie a été décrite en lien avec le gène UBQLN2 [3]. Ces données impactent le conseil génétique des familles touchées par ces mutations, et apportent de nouvelles pistes de recherche dans la physiopathologie des maladies du motoneurone.

Références :

- [1] Alazami AM, Adly N, Al Dhalaan H, et al. A nullimorphic ERLIN2 mutation defines a complicated hereditary spastic paraplegia locus (SPG18). *Neurogenetics* 2011;12:333-336.
- [2] Rydning SL, Dudesek A, Rimmel F, et al. A novel heterozygous variant in ERLIN2 causes autosomal dominant pure hereditary spastic paraplegia. *Eur J Neurol* 2018;25:943-e971.
- [3] Teyssou E, Chartier L, Amador MD, et al. Novel UBQLN2 mutations linked to amyotrophic lateral sclerosis and atypical hereditary spastic paraplegia phenotype through defective HSP70-mediated proteolysis. *Neurobiol Aging* 2017;58:239 e211-239 e220.

Mots clés : Paraparésie spastique ; Sclérose Latérale amyotrophique ; Génétique

Remerciements/financements : ARSLA, AFM-Téléthon, ARMC, S.L.A.F.R., La Longue Route des Malades de la SLA (Stéphanie Millecamps) ANR, Association Strumpell-Lorrain, Fondation Verum, Programmes H2020 et E-Rare (Giovanni Stevanin).

Contact : mariadelmar.amador@ahph.fr

P21 : IMPACT D'UNE MUTATION INTRONIQUE FREQUENTE DE SOD1 DANS LA SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Muratet F (1), Teyssou E (1), Chiot A (1), Boillée S (1), Lobsiger CS (1), Bohl D (1), Larmonier T (2), Saker S (2), Jornea L (1), Salachas F (1,3), Meininger V (4), Bernard E (5), Antoine JC (6), Camdessanché JP (6), Camu W (7), Cazeneuve C (8), Leguern E (1,8), Lumbroso S (9), Corcia P (10,11), Vourc'h P (11,12), Grapperon AM (13), Attarian S (13), Verschueren A (13), Millecamps S (1)[#] et Seilhean D (1,14)[#]

(1) ICM, Inserm U1127, CNRS UMR7225, Sorbonne Université, Paris (2) Banque d'ADN et de cellules du Génomique, Evry (3) AP-HP, Département de Neurologie, Centre de référence SLA Ile de France, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris (4) Hôpital des Peupliers, Ramsay Générale de Santé, Paris (5) Centre de référence SLA, Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer, CHU de Lyon, Bron (6) Service de Neurologie, CHU de Saint-Etienne, Saint-Etienne (7) Centre SLA, CHU Gui de Chauliac, Université de Montpellier, Montpellier (8) Département de Génétique et Cytogénétique, Unité Fonctionnelle de neurogénétique moléculaire et cellulaire, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris (9) Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Nîmes, Univ. Montpellier, Nîmes (10) Centre SLA, CHU Tours, Tours (11) UMR 1253, Université de Tours, Inserm, Tours (12) Service de Biochimie et Biologie Moléculaire, CHU Tours, Tours (13) Service de Neurologie, CHU de Marseille, Hôpital de la Timone, Marseille (14) AP-HP, Département de Neuropathologie, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris

[#]contribution équivalente.

SOD1, codant pour la superoxyde dismutase à cuivre/zinc est la deuxième cause génétique la plus fréquente pour les formes familiales de SLA (FALS) en France. Plus de 180 mutations, réparties sur toute la longueur de la protéine, ont été identifiées à ce jour. Dans cette étude nous décrivons une mutation intronique (c.358-10T>G) située en amont du dernier exon du gène qui a été identifiée chez quatre FALS non apparentées. Cette mutation de SOD1 est donc l'une des plus fréquentes dans cette population. La mutation ségrège pour sept membres atteints d'une même famille. Chez ces patients, la maladie débute en moyenne à 62 ans (+/-3 ans, intervalle 41-83), principalement au niveau des membres inférieurs et n'est associée à aucun trouble cognitif. La durée d'évolution de la maladie est de 34 mois (+/-6 mois, intervalle 8-80). Des expériences réalisées à partir de lymphoblastes de ces patients, montrent que cette mutation intronique altère l'épissage du dernier exon de SOD1 et modifie les niveaux protéiques de la forme monomérique. L'examen neuropathologique de la moelle épinière d'un patient portant cette mutation montre l'absence d'accumulation filamentaire de TDP43. En revanche, des inclusions ubiquitinées de SOD1 et des accumulations de neurofilaments sont observées dans les motoneurones. Ces caractéristiques génétiques, cliniques et neuropathologiques correspondent à celles décrites pour les mutations de SOD1 et confirment la pathogénicité de cette mutation intronique. Ces résultats soulignent l'importance de disposer de tissus post-mortem pour conclure quant à la pathogénicité de certains variants et la récente implication de l'ARSLA dans le programme NeuroCEB de don d'encéphale et de moelle épinière sera d'une importance considérable pour de nombreuses familles. Dans le contexte des essais thérapeutiques en cours pour les porteurs de mutations dans le gène SOD1, ces résultats sont importants car ils pourraient permettre aux membres de ces familles d'y participer.

Mots clés : Génétique, SOD1, mutation intronique

Remerciements/financements : ARSLA

Contact : francois.muratet@icm-institute.org

P22 : ANNULATION

P23 : ETUDE MULTICENTRIQUE DU MOTOR UNIT NUMBER INDEX (MUNIX) DANS LA SCLEROSE LATÉRALE AMYOTROPHIQUE

Grapperon AM (1), Lenglet T (2), Kyheng M (3), Danel V (4), Pradat PF (2), Parlanti A (1), Delmont E (1), Devos D (4,5), Verschueren A (1), Attarian S (1)

(1) CRMR SLA, APHM, CHU Timone, Marseille, France (2) CRMR SLA, APHP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France (3) Unité de Méthodologie - Biostatistique et Data Management, CHU de Lille, France (4) CRMR SLA, CHU de Lille, France (5) Pharmacologie Médicale & Neurologie, INSERM U1171, CHU de Lille, France

Introduction : Motor unit number index (MUNIX) est une technique électrophysiologique permettant d'obtenir un index reflétant le nombre de neurones moteurs périphériques fonctionnels innervant un muscle donné. Les études de MUNIX réalisées chez les patients atteints de SLA suggèrent que cette technique pourrait être utilisée comme biomarqueur précoce de progression de la maladie. L'objectif de notre étude multicentrique est de tester MUNIX selon un protocole standardisé étudiant une batterie de quatre muscles distaux ou proximaux aux membres supérieur et inférieur chez des patients SLA lors de leur premier bilan et de comparer ces résultats avec les données cliniques.

Méthodes : Les données cliniques et électrophysiologiques ont été obtenues dans le cadre du protocole PULSE (NCT02360891). Trois centres ont réalisé MUNIX chez 114 patients SLA sur quatre muscles, l'abductor pollicis brevis (APB), l'abductor digiti minimi (ADM), le deltoïde (D) et le tibial antérieur (TA), sur le côté le moins atteint.

Résultats : MUNIX était diminué chez les patients SLA comparés à des sujets sains pour l'APB, l'ADM et le D ($p < 0,001$). Le MUNIX de chacun des 4 muscles était corrélé positivement avec le testing musculaire MRC du muscle correspondant ($p < 0,001$). Le MUNIX de l'ADM était corrélé positivement avec la capacité vitale forcée ($p = 0,019$). Le MUNIX était corrélé avec le score d'incapacité ALSFRS-R réalisé au moment du MUNIX et 3 et 6 mois après ($p = 0,036$ pour l'ADM, $p < 0,001$ pour le D, $p = 0,015$ pour le TA, $p < 0,001$ pour la somme APB+ADM+D+TA).

Conclusion : Cette étude montre que MUNIX est réalisable en multicentrique sur un grand nombre de patients atteints de SLA, est corrélé avec les données cliniques des patients, et serait donc un biomarqueur pertinent pour monitorer la progression de la maladie chez les patients.

Mots clés : SLA, MUNIX, biomarqueur

Remerciements/financements : cette étude a été financée par l'ARSLA (Association pour la recherche sur la SLA)

Contact : aude-marie.grapperon@ap-hm.fr

P24 : TECHNOLOGIE INTERFACE CERVEAU ORDINATEUR POUR L'AUTONOMIE : DESIGN ERGONOMIQUE D'UN CASQUE EEG

Guy V (1,2), Guebba S (2), Bruno M (1,2), Papadopoulos T(2,3), Clerc M(2,3), Soriani M(1,2)

(1) CRMR SLA – Service de Neurologie, Hôpital Pasteur 2, CHU de Nice, France (2) UCA, Nice, France (3) Equipe Athena, INRIA Sophia-Antipolis, France

Dans le cadre d'un axe de recherche transversal INRIA Sophia-Antipolis - CHU de Nice sur les ICO, il a récemment été démontré qu'un prototype de P300 Speller développé par l'INRIA permet une communication alternative efficace chez des patients en situation de handicap présentant une sclérose Latérale Amyotrophique (SLA) [1].

Développer des systèmes de communication alternative pouvant compenser la perte de la parole chez des personnes touchées par des pathologies lourdement invalidantes telle que la SLA est une préoccupation majeure dans le monde de la recherche des Interfaces Cerveau Ordinateur (ICO). En effet, aucun des casques EEG actuellement disponibles ne répond aux contraintes imposées par une utilisation vie courante pour des personnes en situation de handicap moteur sévère et à l'adaptabilité nécessaire à l'environnement, notamment les risques d'interférence avec les appareils médicaux environnants. Le P300 Speller doit ainsi évoluer vers un système d'acquisition simple et ergonomique.

Le projet actuel a pour but de développer un casque EEG ergonomique, aussi efficace que le prototype de recherche précédemment testé, et réalisé à partir d'un scanner 3D de la tête. Au cœur des objectifs du design, une alliance entre fonctionnalité et esthétisme est primordiale : système sans gel, nombre d'électrodes limité [2], bon contact et pression homogène des électrodes sur le scalp [3], bonne acquisition du signal, usage possible sur la durée, poids minimum, confort, bon maintien quelques soient les morphologies de tête.

Ce projet de prototypage est inspiré de nombreux travaux visant à faciliter l'utilisation des ICO dans la vie quotidienne des personnes en situation de handicap. Il nécessite une approche regroupant plusieurs domaines de compétence : design hardware (ingénieur mécatronicien - ergothérapeute - orthoprothésiste) pour l'ergonomie, développement software (INRIA) et expertise dans le domaine du handicap (CHU).

Nous présentons les résultats des essais préliminaires réalisés sur un petit nombre de patients.

Références :

- [1] Guy V. & al. "Brain computer interface with the P300 speller: usability for disabled people with amyotrophic lateral sclerosis". In: Annals of physical and rehabilitation medicine 61.1 (2018), p. (5–11).
- [2] McCann M. & al. "Electrode subset selection methods for an EEG-based P300 brain-computer interface". In: Disability and Rehabilitation: Assistive Technology 10.3 (2015), p. (216–220).
- [3] Fiedler P. & al. "Contact pressure and flexibility of multipin dry EEG electrodes". In: IEEE Transactions on Neural Systems and Rehabilitation Engineering 26.4 (2018), p. (750–757).

Mots-clés : Interface Cerveau Ordinateur (ICO) – Communication alternative - Sclérose Latérale Amyotrophique (SLA)

Remerciements : Assistance méthodologique de la Délégation de la Recherche Clinique et de l'Innovation du CHU de Nice.

Financement : Co-financement ARSLA (Association pour la Recherche sur la Sclérose Latérale Amyotrophique) et IDEX-UCA (Initiatives d'excellence de l'Université Côte d'Azur).

Contacts : sofianeguebba@gmail.com ; guy.v@chu-nice.fr ; soriani.mh@chu-nice.fr

P25 : TRAITEMENT EMOTIONNEL ET STRATEGIES D'ADAPTATION DYADIQUES DES PATIENTS SLA ET DE LEUR CONJOINT

Unglik J (1), Lacomblez L (2,4), Salachas F (2), Bruneteau G (2,5), Lenglet T (3), Le Forestier N (2), Pradat PF (2,6), Bungener C (1)

(1) Université de Paris, LPPS, F-92100 Boulogne-Billancourt, France (2) AP-HP, Département des Maladies du Système Nerveux, Centre référent SLA, Hôpital de la Salpêtrière, 47, boulevard de l'Hôpital, 75651 Paris cedex 13, France, (3) AP-HP, Département de Neurophysiologie Clinique, Hôpital de la Salpêtrière, Paris, France (4) Sorbonne universités, UPMC université Paris 06, 4, place Jussieu, 75005 Paris; Inserm, UMR_S1146, Paris, France (5) Inserm U1127, 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 (6) Sorbonne Universités, UPMC université Paris 06, CNRS, Inserm, Laboratoire d'Imagerie Biomédicale, F-75013, Paris, France

OBJECTIF : L'objectif principal de cette recherche était d'explorer l'état et les processus émotionnels, ainsi que les stratégies d'adaptation dyadiques des patients SLA et de leur conjoint, et de les comparer entre les patients et les conjoints à moins de quatre mois après l'annonce du diagnostic (M<4), puis à six (M6) et douze mois (M12).

METHODE : 10 dyades dont un des partenaires est atteint d'une SLA, hospitalisé en hôpital de jour au centre SLA de l'Hôpital de la Salpêtrière, ont été inclus. Ces dyades, d'un âge moyen de 58 ± 10 ans, ont complété des autoquestionnaires évaluant les processus émotionnels et le coping dyadique à l'issue d'un entretien semi-directif au cours duquel les symptomatologies dépressive et anxieuse ont été évaluées.

RESULTATS : Même si le seuil pathologique n'est pas atteint, les symptômes anxieux et dépressifs sont plus élevés chez les conjoints à M6 et à M12.

Le traitement émotionnel est similaire entre les patients et les conjoints, et est relativement proche de celui des individus sains [1]. Les patients communiquent moins sur leur stress que les personnes saines et cela est encore plus marqué chez les conjoints. La communication autour de leur ressenti semble donc faible chez les conjoints. Les patients et leur conjoint rapportent que les patients bénéficient significativement plus d'un coping délégué alors qu'ils en apportent peu à leur conjoint, et ceci aux trois temps de l'étude. Le conjoint s'adapte donc aux difficultés du patient et le soulage au niveau des responsabilités quotidiennes.

DISCUSSION : Cette étude nous permet d'avoir un aperçu sur la manière dont les couples font face à leurs difficultés et traitaient les émotions au cours de l'année qui suit l'annonce du diagnostic, et d'aider à mieux adapter les prises en charge psychologiques.

Références : [1] Gay MC, Bungener C, Thomas S, et al. Anxiety, emotional processing and depression in people with multiple sclerosis. BMC Neurology, 2017, 17, 43-48.

Mots clés : Stratégies d'adaptation dyadiques, processus émotionnels, symptomatologie dépressive et anxieuse

Remerciements : Les participants qui ont rendu cette étude possible.

Les auteurs ne rapportent pas de conflit d'intérêts.

Contact : johanna.unglik@gmail.com

POSTER SPECIAL : LA BIOBANQUE NEURO-CEB

Leclère S (1,2), Artaud-Botté MC (3), Letournel F (4), Martin-Négrier ML (4), Chapon F (4), Godfraind C(4), Maurage CA(4), Deramecourt V(4), Meyronnet D(4), Streichenberger N(4), Maues de Paula A(4), Rigau V(4), Vandenbos-Burel F(4), Duyckaerts C(4), Seilhean D(4), Boluda S (4), Plu I (4), Milin S(4), Chiforeanu DC(4), Laquerrière A(4), Lannes B(4)

(1) ICM, INSERM U1127, CNRS UMR-7225, Paris, France (2) Plateforme de Ressources Biologiques (PRB), GH Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France (3) Association Neuro-CEB, PRB, GH Pitié-Salpêtrière, APHP, Paris, France (4) Réseau NeuroCEB

Les chercheurs en neurosciences ont besoin d'utiliser des prélèvements de système nerveux central humain pour tester leurs hypothèses sur les mécanismes des maladies neurodégénératives. Or l'accès à ces échantillons est aujourd'hui plus difficile du fait de la rareté des autopsies et des contraintes éthiques et réglementaires. C'est pour répondre à cette demande que l'association Neuro-CEB, soutenue par les Associations Vaincre Alzheimer, France Parkinson, ARSEP (pour l'aide à la recherche sur la sclérose en plaques), CSC (Connaître les Syndromes Cérébelleux), ARSla et France-DFT collecte en post mortem l'encéphale et la moelle de patients atteints de maladies neurodégénératives et de sujets de « contrôle » qui ont donné leur consentement pour « le don de cerveau ou de moelle pour la recherche » (2700 consentements enregistrés à ce jour). Le prélèvement et le diagnostic neuropathologique sont effectués par un réseau français de 15 CHUs. La biobanque Neuro-CEB est abritée par la PRB Pitié-Salpêtrière, sous la responsabilité de l'APHP et a pour missions de prélever, préparer, et conserver dans les meilleures conditions des prélèvements de système nerveux central. Les échantillons congelés à -80°C sont conservés sur la PRB et mis à la disposition des équipes de recherche sur la base de projets dûment agréés par le comité d'évaluation de la biobanque. Le but est de faciliter la recherche sur le système nerveux humain et de favoriser la découverte de nouveaux traitements. La biobanque a collecté 620 hémicerveaux qui représentent 24000 échantillons disponibles pour la recherche. A ce jour, 132 projets ont bénéficié des échantillons de la biobanque Neuro-CEB, qui ont permis la publication de 35 articles scientifiques dans des revues internationales. La biobanque est certifiée selon le référentiel qualité NF S 96900 de l'AFNOR depuis juin 2010 et son personnel permanent est composé de deux personnes : la coordinatrice du NeuroCEB et la gestionnaire de la biobanque Neuro-CEB.

Référence : site internet <https://www.neuroceb.org/>

Mots clés : biobanque, maladies neurodégénératives, recherche

Remerciements : Réseau national des neuropathologistes : Dr Franck Letournel (CHU Angers), Dr Marie-Laure Martin-Négrier (CHU Bordeaux), Pr Françoise Chapon (CHU Caen), Pr Catherine Godfraind (CHU Clermont-Ferrand), Pr Claude-Alain Maurage (CHU Lille), Dr Vincent Deramecourt (CHU Lille), Dr Mathilde Duchesne (CHU Limoges), Pr David Meyronet (CHU Lyon), Dr Nathalie Streichenberger (CHU Lyon), Dr André Maues de Paula (CHU Marseille), Pr Valérie Rigau (CHU Montpellier), Dr Fanny Vandenbos-Burel (Nice), Pr Charles Duyckaerts (CHU PSL Paris), Pr Danielle Seilhean (CHU PSL, Paris), Dr Susana Boluda (CHU PSL, Paris), Dr Isabelle Plu (CHU PSL, Paris), Dr Serge Milin (CHU Poitiers), Dr Dan Christian Chiforeanu (CHU Rennes), Pr Annie Laquerrière (CHU Rouen), Dr Béatrice Lannes (CHU Strasbourg).

Financements : Fondation Vaincre Alzheimer, Association France Parkinson, l'ARSEP, Association CSC, Association France-DFT, ARSla, Association Cadasil France, APHP, GH de la Pitié-Salpêtrière, ICM.

Contact : Ingenieur.neuroceb.psl@aphp.fr



D'année en année le nombre de contributeurs qui soumettent des présentations aux JR FILSLAN – ARSLA augmente. Les objectifs de ces Journées initialement destinées à identifier et mobiliser les chercheurs français dans le thème neurone moteur, susciter des échanges et collaborations scientifiques et privilégier les présentations de jeunes doctorants sur leurs travaux pour faire le point sur les axes en cours de développement semblent maintenant pleinement remplis. De plus cette année la table ronde consacrée aux thérapies ciblées pour la SLA donne la preuve que la recherche porte espoirs dans la prise en charge des personnes atteintes.

Nous remercions celles et ceux qui ont contribué à réaliser le programme de cette année 2019. Un remerciement particulier à l'équipe opérationnelle FILSLAN qui travaille plusieurs mois chaque année à la réussite de votre accueil. Nous espérons que ces Journées sont fructueuses pour les participantes et participants qui consacrent du temps à y assister et les remercions de leur fidélité à venir enrichir le travail collectif.

Nous espérons que ces JR contribuent à améliorer vos échanges, réflexions et motivations pour vous permettre d'aller encore plus loin dans la compréhension des mécanismes moléculaires sous-jacents à ces maladies dévastatrices et pour trouver des solutions pour soulager les personnes qui en sont atteintes.

Pr. Claude Desnuelle

Coordinateur national de la FSMR FILSLAN

Marie Léon

Présidente de l'ARSLA

Organisation

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

Coordinateur national de la FSMR FILSLAN : C Desnuelle (Nice)

Cheffe de Projet FILSLAN : A. Chavasse (Nice)

Chargée de missions FILSLAN : L. Jourdan (Nice)

Bureau FILSLAN : E Bernard (Lyon), S Boillée (Paris),
JP Camdessanché (St Etienne), P Couratier (Limoges), V Danel
(Lille), C Desnuelle (Nice), N Guy (Clermont-Ferrand), F Salachas
(Paris), C Tabuenca (Paris), P Vourc'h (Tours)

*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 Cazalère Fouquin

COMITE SCIENTIFIQUE D'ORGANISATION : C. Desnuelle (Nice), C. Tabuenca (ARSLA), S. Boillée (Paris), P. Corcia (Tours),
P. Couratier (Limoges), L. Dupuis (Strasbourg), V. Paquis Flucklinger (Nice), P.F. Pradat (Paris)