

Programme

Journée de la Société Française de Neuropathologie

VENDREDI 24 MAI 2013

Faculté de Médecine Henri Warembourg - pôle Recherche
Amphi A

9h Ouverture de la journée

Session du matin. Communications

9h15 : Caractérisation clinique, neuropathologique et biochimique de la mutation P332S de la protéine tau.

Vincent Deramecourt^{a, b, c, d}, Florence Lebert^{a, c}, Claude-Alain Maurage^{a, b, d}, Francisco-Jose Fernandez-Gomez^b, Nicolas Sergeant^b, Valérie Buée-Scherrer^{a, b}, Fabienne Clot^e, Isabelle Le Ber^{f, g, h}, Alexis Brice^{e, f, g, h}, Florence Pasquier^{a, c}, Luc Buée^{a, b, c, da} *Univ Lille Nord de France, UDSL, Lille, France*
^b INSERM U837 eq 1, JPARC, Lille ^c CHU Lille, CMRR, CNR Malades Alzheimer Jeunes, Lille, France ^d CHU Lille, Laboratoire de Pathologie, Lille, ^e Département de Génétique and Cytogénétique, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France ^f CR-ICM UMRS975, Paris, ^g INSERM U975, Paris, France ^h Département de Neurologie, AP-HP, Hôpital Pitié-Salpêtrière, Paris, France

Les mutations du gène *MAPT* sont responsables de formes autosomiques dominantes de dégénérescences lobaires frontotemporales (DLFT). Ces maladies se caractérisent par une importante hétérogénéité clinique, neuropathologique et biochimique. Nous rapportons une forme familiale de DLFT causée par une nouvelle mutation de *MAPT*. Le cas index était une patiente décédée à 85 ans après 25 ans d'évolution d'un syndrome d'anarthrie progressive très longtemps isolé. L'examen post mortem de son cerveau a mis en évidence une atrophie importante des régions motrices primaires, prémotrices et operculaires. Microscopiquement, il existait des inclusions neuronales tau-positives mimant des corps de Pick. L'analyse biochimique des protéines Tau agrégées montrait un triplet à 60, 64 et 69 kDa. Deux de ses fils, âgés initialement de 48 et 50 ans sont actuellement suivis pour un variant temporel droit de DLFT, caractérisé par une prosopagnosie, des troubles sémantiques et des modifications comportementales. Chez ces trois patients, l'analyse moléculaire de *MAPT* a mis en évidence une mutation c.1945C>T sur l'exon 11. Cette mutation entraîne une substitution du résidu Proline de la séquence conservée PGGG du troisième domaine de liaison de la protéine Tau aux microtubules, altérant ainsi ses propriétés physiologiques.

9h30 : affinité des liponanosomes conjugués à la curcumine pour le peptide Aβ.

Adina N. Lazar, Spyridon Mourtas, Ihsen Youssef, Christophe Parizot, Benoît Delatour, Sophia G. Antimisiaris, Charles Duyckaerts. *Laboratoire de Neuropathologie Escourolle, Hôpital de la Salpêtrière, AP-HP, 47 Bd de l'hôpital 75013 Paris, France*

L'accumulation de peptide amyloïde A β dans les plaques séniles est l'une des lésions caractéristiques de la Maladie d'Alzheimer (MA). Le développement de molécules dirigées contre le peptide A β accumulé dans les tissus, présente un intérêt diagnostique et thérapeutique.

La curcumine, un puissant antioxydant, antiseptique, antibactérien et anti-inflammatoire, a une forte affinité pour le peptide A β . Néanmoins, sa faible solubilité dans l'eau limite son utilisation clinique. Nous avons développé des nanoliposomes conjugués à la curcumine, stables en solution. Ces nanoliposomes ne sont pas toxiques *in vitro*, diminuent la sécrétion d'A β et préviennent en partie sa toxicité cellulaire. Ils marquent fortement les dépôts d'A β dans les prélèvements cérébraux fixés. Leur injection dans l'hippocampe et le néocortex chez des souris transgéniques a montré qu'ils sont aussi susceptibles de marquer les dépôts d'A β *in vivo*.

Les nanoliposomes conjugués à la curcumine pourraient être utiles pour le diagnostic et le traitement de la maladie d'Alzheimer.

9h45 : PICALM est associée à la dégénérescence neurofibrillaire et clivée dans les cerveaux de patients atteints de maladie d'Alzheimer.

Ando K, Brion JP, Stygelbout V, Suain V, Authélet M, Dedecker R, Chanut A, Lacor P, Lavour J, Sazdovitch V, Rogaeva E, Potier MC, Duyckaerts C. *Laboratoire de Neuropathologie Escourrolle, Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, AP-HP, Paris, France Centre de Recherche de l'ICM (UPMC, INSERM UMR S 975, CNRS UMR 7225), Hôpital de la Pitié-Salpêtrière, Paris, France*

La protéine PICALM est exprimée dans tous les types cellulaires et joue un rôle important dans l'endocytose dépendante de la clathrine. Des études d'association portant sur le génome entier (GWAS) ont montré que des polymorphismes nucléotidiques dans le gène PICALM augmentaient le risque de la maladie d'Alzheimer. Nous avons trouvé que PICALM était anormalement clivée et que le niveau de l'espèce entière était significativement diminué dans les échantillons Alzheimer. L'analyse immunohistochimique a révélé que PICALM co-localisait avec la tau hyperphosphorylée en conformation pathologique des dégénérescences neurofibrillaires dans les cerveaux de patients Alzheimer ou trisomique 21. Nos résultats montrent que la protéine PICALM est impliquée dans la MA. Son clivage anormal pourrait contribuer à la dérégulation de l'endocytose observée dans la MA.

10h : Interaction entre peptide amyloïde A β et protéines tau dans la maladie d'Alzheimer : apports de nouveaux modèles transgéniques.

Brion, J.P., Ando, K., Leroy, K., Héraud, C., Buée, L. Suain, V. *Laboratoire d'Histologie, de Neuronanatomie et de Neuropathologie, Université Libre de Bruxelles, Campus Erasme, Faculté de Médecine. Bruxelles, Belgique.*

Les relations entre les mécanismes cellulaires responsables de la pathologie tau et de la pathologie amyloïde dans la maladie d'Alzheimer (MA) restent imparfaitement compris. Nous avons généré plusieurs modèles transgéniques qui apportent de nouvelles informations sur ces relations. Par comparaison avec un modèle exprimant uniquement une forme mutée de tau (formes familiales de FTD), un modèle exprimant en plus des protéines APP et PS1 mutées (5xFAD, formes familiales de MA) montre une aggravation du phénotype et une accélération de la pathologie tau avec des modifications post traductionnelles supplémentaires de tau similaires à celles observées dans la MA. Dans ce modèle 5xFAD développant une pathologie amyloïde, l'inactivation du gène de tau améliore le phénotype déficitaire de ces animaux et diminue également la production du peptide A β . Ces résultats indiquent que la pathologie amyloïde aggrave *in vivo* la pathologie tau indépendamment de l'effet d'une mutation de tau mais également que l'inactivation de tau est une approche potentielle pour réduire la pathologie amyloïde.

10h15 : La sidérose superficielle cérébrale en IRM 7.0 tesla avec corrélations neuropathologiques.

J de Reuck, Deramecourt V., Cordonnier C., Auger F., Durieux N., Pasquier F., Bordet R., Defebvre L., Caparros-Lefebvre D., Maurage C.A., Leys D. *Université Lille – Equipe d’Accueil EA 1046*

10 h 30 – 11 h pause

11h : Informations Professionnelles :

- Réunion sur l’enseignement à l’ EuroCNS : E Uro-Coste
- Etude multicentrique RESECT : P Varlet
- Point sur les projets de Neuro-oncologie : D Figarella-Branger

11h30 Conférence

« Quelle pertinence neuropathologique pour les modèles animaux de dégénérescence neurofibrillaire ? »

par le Docteur Luc Buée DR1, Centre de recherche Jean-Pierre Aubert Inserm U837 équipe1 (LabEx Medialz)

**Déjeuner :
Buffet assis sur place à l’Atrium**

14H Session de l’après midi.

Le point sur l’étude multicentrique nationale des biopsies musculaires de patients atteints de maladie de Pompe. Cas typiques et atypiques.

F Chapon

Communications

14 h : Hereditary fibrosing poikiloderma with tendon contracture and pulmonary fibrosis, une nouvelle entité.

Mussini J.M.¹, Figarella-Branger D.², Gherardi R.³, Mercier S.⁴, Küry S.⁵, Campana-Salort E.⁶. 1- Laboratoire d’Anatomie Pathologique A, Immeuble Jean-Monnet, CHU Nantes 2- Laboratoire d’Anatomie Pathologique et de Neuropathologie. Hôpital de La Timone, Marseille. 3- Service de Pathologie, Centre de Référence des maladies Neuromusculaires, Hôpital Henri Mondor, Créteil 4- Service de Génétique Médicale, Unité de Génétique Clinique, CHU Nantes. 5- Service de Génétique Médicale, Pôle de Biologie, CHU Nantes, 6- Service de Neurologie, Centre de Référence des maladies Neuromusculaires et Sclérose Latérale Amyotrophique, Hôpital de la Timone, Marseille.

Nous rapportons trois observations (5, 7 & 33 ans) de cette nouvelle entité initialement décrite par Khumalo et Al. en 2006. Le muscle est le siège d'une véritable « dégénérescence graisseuse » laissant subsister des fascicules plus ou moins fragmentés, de taille réduite, sans atrophie neurogène, sans nécrose ni régénération, avec des remaniements « myopathiques » aspécifiques qui s'exagèrent avec l'âge, sans marquage spécifique reconnue enzymologique ou immunohistochimique des myocytes. La signification de lésions inflammatoires dans le cas le plus âgé reste inconnue. La peau est le siège d'une sclérose collagène modérée et d'une élastopathie diffuse. Les analyses biochimiques ont retrouvé dans ces trois cas comme dans une autre observations franco-italienne et la famille sud-africaine une mutation « point chaud » concernant une enzyme possédant une activité trypsin-like cystéine/sérine peptidase. La physiopathologie des lésions anatomopathologiques reste à préciser. L'utilisation éventuelle d'un marqueur immunohistochimique est en cours de développement.

14h 15 : Un cas de vascularite granulomateuse au cours de la Maladie de Hodgkin.

Polivka M, Bernier M, Rigau deau S, Loiseau C, Salmeron G, Gray F. *Service d'anatomie et cytopathologie pathologiques, Hôpital Lariboisière, Paris, France.*

Une patiente de 69 ans, traitée pour une maladie de Hodgkin (MH) stade IV, en rémission complète, a fait un état de mal épileptique révélant une lésion cérébrale évoquant une LEMP en IRM. La biopsie a montré une vascularite granulomateuse, épithélioïde sans cellule géante ni nécrose. De telles lésions ont été décrites au cours de la MH, où elles sont parfois inaugurales.

La patiente a été traitée par corticothérapie.

Notre cas est particulier car il s'agissait d'une MH EBV positive, probablement iatrogène chez une patiente traitée au long cours par Imurel pour une maladie de Crohn. Les EBERs étaient positifs dans des macrophages de la lésion cérébrale.

Une infestation par EBV ne semble pas avoir été décrite dans les vascularites granulomateuses de la MH.

14h30 : Une curieuse malformation vasculaire du scalp.

A Cazorla (1), A Czorny (2), A Cangemi (3), G Viennet (1) *Anatomie et cytologie pathologiques, CHRU Jean Minjoz, 25000 Besançon, 2 Neurochirurgie, CHRU Jean Minjoz, 25000 Besançon, 3 Radiologie, Centre d'imagerie, 39100 Dole, France.*

Patient de 36 ans. Antécédent de chute avec traumatisme crânien pariétal droit neuf ans auparavant. Adressé pour douleurs au niveau pariétal droit. À la palpation, tuméfaction liquidienne du cuir chevelu, pulsatile et légèrement douloureuse. Une échographie Doppler montre des structures vasculaires. Une IRM cérébrale complémentaire montre des séquelles traumatiques osseuses, une brèche ostéo-méningée et une tuméfaction sous-cutanée en hypersignal T2 hétérogène, constituée par une réorganisation vasculaire connectée au diploé. Les tables sont amincies en regard de la lésion. Devant la gêne douloureuse, une exérèse totale est réalisée. En per-opératoire : masse sous-cutanée alimentée par de petits vaisseaux qui sourdent de déhiscences osseuses de la table externe. Méninges sans anomalies et cortex cérébral macroscopiquement sain. Examen microscopique : lésion pseudo-angiomateuse composée de sections veineuses aux parois conjonctivo-musculaires, d'épaisseur variable, revêtues d'un endothélium fin. Autres prélèvements : vaisseaux pénétrant l'os et petits vaisseaux ectasiques méningés. Le diagnostic de *sinus pericranii* est posé.

14h45 : Une GIST sphénoïdale.

Pavageau AH (1), Croué A (1), Michalak S (1), Soulié P (2), Menei P (3), Coindre JM (4), Rousseau A (1). (1)*Département de Pathologie Cellulaire et Tissulaire, CHU Angers*, (2)*Institut de Cancérologie de l'Ouest (ICO) Angers*, (3)*Département de Neurochirurgie, CHU Angers*, (4)*Laboratoire d'Anatomie Pathologique, Institut Bergonié, Bordeaux, France*

Nous rapportons le cas d'un homme de 76 ans ayant présenté une diplopie d'apparition brutale. L'IRM mettait en évidence une tumeur du sinus sphénoïdal et de l'ethmoïde arrivant au contact du nerf optique gauche. L'étude histopathologique d'une biopsie par voie endonasale montrait une prolifération cellulaire tumorale épithélioïde dense d'architecture lobulée. La lésion était richement vascularisée. Les mitoses étaient nombreuses ; il n'y avait pas de nécrose. En immunohistochimie, il n'y avait pas d'expression des marqueurs épithéliaux, mélanocytaires, gliaux, neuronaux ou hématopoïétiques. La tumeur était fortement immunopositive pour CD34, c-kit et DOG1. Le diagnostic de métastase d'une tumeur stromale gastro-intestinale (GIST) a été retenu. Il existait une mutation de l'exon 11 du gène c-KIT. Une volumineuse masse médiastinale postérieure, en faveur d'une GIST œsophagienne, a été découverte. Les métastases de GIST surviennent classiquement dans le péritoine et le foie et les métastases intracrâniennes, notamment révélatrices, sont extrêmement rares.

15h: Herby : a phase II comparative study of bevacizumab-based therapy in children with high-grade glioma.

Varlet P, Grill J, Hargrave DR, Massimino M, Jaspan T, Jones C, Morgan P, Le Deley MC, Azizi AA, Cañete A, Bouffet E, Saran F, Bachir J, Bubuteishvili-Pacaud L, Rousseau RF, Vassal G on behalf of the European Innovative Therapies for Children with Cancer (ITCC) consortium, the SIOP-E Brain Tumour Group, the Australian Children's Cancer Trials Group; C-17 Council (Canada). *Sainte-Anne Hospital, Paris, France; Institut Gustave Roussy, Villejuif, Paris, France; Great Ormond Street Hospital, London, United Kingdom; University Hospital, Nottingham, United Kingdom; Institute of Cancer Research, Sutton, United Kingdom; Pediatric Oncology Unit, Fondazione IRCCS Istituto Nazionale Tumori, Milan, Italy; H.U. LA FE, Valencia, Spain; Univ. Klinik für Kinder und Jugendheilkunde, Vienna, Austria; Royal Marsden NHS Trust, Sutton, United Kingdom; Nottingham University Hospitals, Nottingham, United Kingdom; F. Hoffmann-La Roche Ltd, Basel, Switzerland, Genentech, South San Francisco, USA*

Purpose: Despite therapeutic advances, pediatric high-grade glioma (HGG) outcomes remain poor. The phase I study (Glade-Bender et al., J Clin Oncol 2008) indicated that bevacizumab (Bv) is well tolerated in children with refractory solid tumors.

Methods: 120 patients aged ≥ 3 –18 years with newly diagnosed histologically confirmed WHO grade III or IV HGG are randomized to standard therapy $\pm$ Bv. Treatment consists of 6 weeks of concomitant temozolomide (TMZ) and radiotherapy, followed by 4-week TMZ treatment break and 48 weeks of adjuvant TMZ + Bv every other week. Primary endpoint is event-free survival (EFS). Evaluation is based on Response Assessment in Neuro-Oncology (RANO) criteria. Secondary endpoints are overall survival (OS), safety, feasibility, and tolerability. Health-related quality of life, neurocognitive functions, MGMT methylation status, and functional tumor changes based on MR diffusion, perfusion imaging, spectroscopy, and correlation of biomarkers with clinical activity and adverse events are explored. Endpoints will be analyzed after the 120 patients have been followed for 1 year. Multimodal imaging will aid development of new criteria for pediatric neuro-oncological treatment response. An updated OS and safety analysis will be performed 3 years after randomization of the last patient. The first patient was randomized in October 2011; study completion is expected in 2016.

15h15 : Un cas de lymphome anaplasique T avec localisation cérébrale.

Polivka M, Adle H, Engand N, Silhouette B, Perrin M. *Service d'anatomie et cytopathologie pathologiques, Hôpital Lariboisière, Paris, France*

Une jeune femme de 34 ans, traitée pour un lymphome T anaplasique ALK+, a fait une crise d'épilepsie révélant des lésions cérébrales multiples évoquant une méningoencéphalite.

La biopsie cérébrale retrouvait une infiltration de grosses cellules à noyau arrondi, mal conservées, CD3 et CD5 négatives, CD4, granzyme B, ALK1 et CD30 positives ; l'index de prolifération était très élevé.

La patiente est décédée peu après en odème cérébral majeur avec absence complète de perfusion.

Les lymphomes T anaplasiques ALK+ sont rares, leur extension cérébrale assez exceptionnelle ; le pronostic est redoutable. Il faut cependant savoir les reconnaître, malgré une expression généralement dissociée des marqueurs lymphocytaires T.

15h30 – 16h pause

16h Conférence

« Nouveau concept des gliomes diffus de l'adulte »

par Madame le professeur Catherine Daumas-Duport

17h Assemblée Générale

avec le soutien de la Faculté de Médecine Henri Warembourg,

20h Dîner de la Société au Restaurant le Chantecler
(www.le.chantecler.com/)

Pour ceux qui le souhaitent :

Excursion au Nouveau Louvre de Lens le samedi 25 mai matin