



**TREIZIÈMES JOURNÉES DU COLLÈGE DES HISTOLOGISTES,  
EMBRYOLOGISTES, CYTOLOGISTES ET CYTOGÉNÉTICIENS**

**NANCY**

**13, 14 ET 15 MARS 2008**

**ORGANISATEURS**

**MEMBRES DU CONSEIL D'ADMINISTRATION**

**Professeur Henri  
COPIN (Amiens)**

**Docteur Fabrice  
CHRETIEN (Créteil)**

**Docteur Chantal  
KOHLER (Nancy)**

**ORGANISATEUR LOCAL  
Professeur Bernard FOLIGUET**

**HOTEL PARK INN - NANCY**  
Tours Thiers – 11 rue Raymond Poincaré  
Tel : 03 83 39 75 75  
Mel : [info.nancy@rezidorparkinn.com](mailto:info.nancy@rezidorparkinn.com)



## MEMBRES PARTENAIRES

Le Collège Universitaire et hospitalier des Histologistes, Embryologistes, Cytologistes et Cytogénéticiens (CHEC) remercie les sociétés qui ont permis l'organisation de ses 13èmes journées.



Abbott Molecular  
12 rue de la Couture  
94518 Rungis  
Contact : Alain Bitbol

[Alain.bitbol@abbott.com](mailto:Alain.bitbol@abbott.com)



Nikon Instruments  
191 Rue du Marché Rollay  
94504 Champigny sur Marne

Contact : [isabelle.dukan@nikon.fr](mailto:isabelle.dukan@nikon.fr)



Carl Zeiss SAS  
60, route de Sartrouville  
Boîte Postale 66  
F-78231 Le Pecq

Contact : [lissmyr@zeiss.fr](mailto:lissmyr@zeiss.fr)



# PROGRAMME

## Jeudi 13 Mars

14H30 – 17H00 Accueil des participants

15H00 – 17H00 Atelier de Formation des juniors à la pédagogie

**17H00 - 17H15 Pause**

17H15 Ouverture des journées par le Président du Collège

17H25 – 17H35 L’Histologie nancéienne – Bernard Foliguet (Nancy)

Modérateur : Jean François Bernaudin

17H35 – 18H35 Session I - Avancées technologiques

*17H50 – 18H20 Microscopie confocale in vivo - Philippe BAHADORAN, Nice*

*18H20 – 18H50 Intracytoplasmic Morphologically Selected sperm Injection (IMSI) –  
Jacqueline SELVA , Paris*

18H35 -19H15 Conférence inaugurale :

*Renouveau des spermatogonies : rôle de la niche –  
Jean Pierre DADOUNE, Paris*

**19H30 Apéritif à l’Hôtel de Ville**

## Vendredi 14 Mars

Modérateur : Serge Nataf

8H30 - 10H00 Session II - Plateformes mutualisées

*8H30 – 8H50 Collections biologiques – Jérôme TOUTAIN, Bordeaux*

*8H50 – 9H10 Services communs de recherche - Philippe VAGO, Clermont Ferrand*

*9H10 – 9H30 Plateformes mutualisées de cytogénétique –  
Brigitte BENZACKEN , Paris Bondy*

*9H30- 10H00 Intervention des partenaires sponsors*

**10H00 – 10H30 Pause et visite des stands**

Modérateur : Brigitte Benzacken

10H30 - 12H30 Session III - Biologie du développement

*10H30 – 11H10 Interactions gamétiques - Ahmed ZIYYAT, Paris Cochin*

*11H10 – 11H40 Datation du fœtus - Bernard FOLIGUET, Nancy*

11H40 – 12H30 Conférence invitée  
*Anomalie de migration des neurones et origine de l'épilepsie de l'enfant –  
Olivier DULAC, Paris Necker*

**12H30 – 14H00 Repas**

14H00 – 18H00 Session IV - Recherche

Modérateur : Fabrice Chrétien

14H00-15H00 Conférence invitée  
*Ségrégation asymétrique de l'ADN au décours de la mitose : ADN immortel -  
Shahragim TAJBAKSH, Paris CNRS - Institut Pasteur*

15H00-15H30 Forum des Histologistes (communications scientifiques)

**15H30 – 16H00 Pause et visite des stands**

Modérateur : Pierre Dubus

16H00 -17H00 Conférence invitée  
*Imagerie de la cellule à l'animal entier : apport de la bioluminescence –  
Kelly ROGERS, Paris Plateforme d'Imagerie - Institut Pasteur*

17H00 – 17H50 Forum des Histologistes (communications scientifiques)

18H00 – 19H00 Session V - Enseignement

Modérateur : Henri Copin

18H00 - 18H20 *Nouvelles technologies pour la pédagogie numérique  
Enquête nationale - Chantal KOHLER, Nancy*

18H20 – 18H40 *Utilisation des lames virtuelles pour l'enseignement pratique de l'Histologie à  
la Faculté de Médecine de Marseille – Jean Marie GRILLO, Marseille*

18H40 – 19H00 *Etat des lieux de l'ouvrage collectif d'Histologie par le Collège -  
Bertrand MACE, Rouen*

19H00 -19H20 Nouvelles du CNU par le Président de la sous-section 42-02

**19H30 Apéritif et dîner**

## Samedi 15 Mars

9H-11H00 Session VI - Mises au point universitaires

Modérateur : Chantal Kohler

9H00 – 10H00 *Nouvelle gouvernance des Universités – Jean Pierre FINANCE, Premier Vice  
Président de la Conférence des Présidents d'Université*

10H00 – 11H00 *Réforme LMD santé – Marc BRAUN, Membre de la Commission Pédagogique  
Nationale*

11H00 - 12H00 Assemblée générale du Collège

**12H00 Clôture des journées**

## COMMUNICATIONS ORALES

Achard V, Keophiphath M., Henegar C. Rouault C., Clément K. et Lacasa D. - Les facteurs de sécrétion macrophagiques induisent un phénotype pro-fibrotique des préadipocytes humains.

Barraud-Lange V, Sifer C, Wolf JP - L'amélioration des taux de grossesse en IMSI est due à la sélection de spermatozoïdes ayant effectué leur réaction acrosomique.

Briqitte M, Baba-Amer Y, Alberts M, Tajbakhsh S, Gherardi R et Chrétien F. - L'épi/périmysium : un « forum » pour les macrophages résidents, les monocytes recrutés et les cellules dendritiques au cours de l'inflammation musculaire.

Hervé Membre, Mustafa Oukda , Luc Marchal , Jacqueline Chanel , JaafarGhangaja , Michel François , Alain Kohler et Christian Dournon .- Apparition et évolution des otoconies durant le développement des Amphibiens.

Rousseau A, Criniere E , Fevre-Montange M , Ducray F , Idbaih A , Jovet A , Delattre JY - Définition de profils d'altérations génomiques dans les épendymomes – Corrélations avec la localisation tumorale et le grade.

Soler G, Radford-Weiss I, Meyer C, Marschalek R, Brouzes C, Ghez D, Romana SP et Berger R - Insertion de MLL aboutissant à la fusion MLL-MLLT3 chez une patiente atteinte de leucémie aiguë myéloblastique. (Paris)

Vialard F, Pont JC, Mendes V, Albert M, Molina Gomes D, Bailly M, Wainer R, Bergere M, Hammoud I, Selva J - Vers l'identification des mécanismes à l'origine des aneuploïdies spermatiques chez les patients Klinefelter.

## COMMUNICATIONS AFFICHÉES

Basset-Léobon C, Garcia Jove M., Laurell H., Courtade-Saidi M., Escourrou G, Delisle MB., Lacazette E., Prats H - Etude du mode d'action de FIF, protéine anti-apoptotique interagissant avec les FGF-2 nucléaires. Implication dans la biologie vasculaire et le cancer.

D.Boudard, B.Galusca, O.Sabido et M.Cottier - Effets anti-prolifératif et apoptotique des thiazolidinediones sur trois lignées de carcinome thyroïdien : évaluation en cytométrie en flux.

Florin A., Champelovier P., Boumendjel A., Peyrot V., Boutonnat J. - Un nouveau dérivé de flavonoïde inhibiteur de pompes à efflux et de la polymérisation des microtubules : une nouvelle voie pour le traitement des glioblastomes ?

Kasem B., Samama B., Schaeffer C., Boehm N. - Etude de la neurogenèse olfactive dans un modèle murin de dysconnexion synaptique

Leclercq S., Maincent K., Baverel F., Le Tessier D., Letourneur F., Lebbar A., Dupont JM. - Caractérisation moléculaire d'un premier cas d'inversion duplication avec délétion terminale du bras court du chromosome 20.

Levallet G, Hotte M, Boulouard M, Dauphin F. - The improvement of object recognition memory elicited by the stimulation of 5-HT4 receptors is associated with an increase in particulate phosphodiesterases in the rat prefrontal cortex and hippocampus.

Soler G, Radford-Weiss I, Ben-abdelali R, Mahlaoui N, Ponceau JF, Macintyre EA, Vekemans M, Bernard OA, Romana SP - Fusion de ZMIZ1 avec ABL1 dans un cas de leucémie aiguë lymphoblastique B avec translocation t(9;10)(q34;q22.3)

Tchirkov A., Véronèse L., Merle P., Chautard E., Tournihac O., Khalil T., Kémény J.L., Vago P., Verrelle P. - Etude de nouvelles cibles moléculaires dans les tumeurs gliales malignes et la leucémie lymphoïde chronique.

Vialard F, Molina-Gomes D, Roume J, Albert M, Podbiol A, de Mazancourt P, Dupont JM, Selva J - Risque chromosomique élevé pour un patient fertile porteur d'une translocation t(Y;10)

# RÉSUMÉS DES COMMUNICATIONS

(PAR ORDRE ALPHABÉTIQUE DU PREMIER AUTEUR)

## Les facteurs de sécrétion macrophagiques induisent un phénotype pro-fibrotique des préadipocytes humains.

***Achard V. 1,2,3, Keophiphath M. 1,2,3, Henegar C. 1,2,3 Rouault C. 1,2,3, Clément K. 1,2,3,4 and Lacasa D. 1,2,3***

1 - U872, INSERM, Paris, France

2 - UMR S 872 Centre de Recherche des Cordeliers, Université Pierre et Marie Curie - Paris6, Paris, France

3 - UMR S 872, Université Paris Descartes, Paris, France

4 - AP-HP, Pitié Salpêtrière Hospital, Paris, France

Chez le sujet obèse, le tissu adipeux blanc est le siège d'une infiltration macrophagique ainsi que d'une accumulation de composants de la matrice extra cellulaire (MEC). In vitro, les produits de sécrétion macrophagiques induisent un phénotype inflammatoire des pré-adipocytes. L'analyse pan-génomique par DNA micro array montre une surexpression significative des composants de la matrice extra cellulaire par les préadipocytes inflammatoires.

Nous avons mis en évidence une surexpression et une co-organisation de certains constituants de la MEC (fibronectine, tenascine C, collagène I) et de leur récepteurs (intégrines), en condition inflammatoire, abolie par le siRNA de NF- $\kappa$ B. Les produits de sécrétion macrophagiques accroissent les propriétés migratoires des préadipocytes (Transwell et gel de collagène). Les interactions préadipocytes-macrophages sont favorisées en culture 3D dans du collagène de type I. Les préadipocytes inflammatoires présentent des propriétés migratoires et prolifératrices accrues. Ces phénomènes pourraient favoriser la formation de nouveaux lobules adipeux et la persistance de l'obésité.



## "L'amélioration des taux de grossesse en IMSI est due à la sélection de spermatozoïdes ayant effectué leur réaction acrosomique".

***Barraud-Lange V<sup>1</sup>, Sifer C<sup>2</sup>, Wolf JP<sup>1</sup>***

1Service d'Histologie Embryologie Biologie de la Reproduction, Hôpital Cochin, Université Paris Descartes, 123, Bd Port Royal 75014 Paris.

2 Service d'Histologie Embryologie Cytogénétique, Hôpital Jean Verdier, Université Paris 13, Av du 14 juillet 93140 Bondy.

L'IMSI (Intracytoplasmic Morphologically Selected Sperm Injection) est une ICSI d'un spermatozoïde sélectionné selon les critères MSOME (Motile Sperm Organellar Morphology Examination) sous contraste interférentiel x6600 (Bartoov et al., 2002). Dans ces conditions, la microinjection d'un spermatozoïde normal (dit de premier « choix ») améliore significativement les taux de grossesse et de bébés nés, sans augmentation des taux de fécondation. Un noyau est normal s'il est homogène avec des vacuoles n'excédant pas 4% du noyau.

Nous avons émis l'hypothèse selon laquelle l'origine des vacuoles serait acrosomique et non chromatinienne. La morphologie MSOME et le statut acrosomique (lectine-PSA) ont alors été analysés chez 40 patients.

L'analyse des résultats sur 3237 spermatozoïdes a mis en évidence une corrélation significative entre la présence de vacuoles et celle de matériel acrosomique (OR: 6.6, P<0,0001). De plus, l'induction de la réaction acrosomique (RA) a diminué significativement le pourcentage de spermatozoïdes porteurs de vacuoles.

Or, des travaux chez le hamster et la souris ont montré que la présence de matériel acrosomique sur le spermatozoïde microinjecté est très délétère pour le développement embryonnaire (Morozumi et al., PNAS, 2006 ; 2007).

L'ensemble de ces données suggère fortement que l'amélioration des taux de grossesse en IMSI est due, en fait, à la microinjection de spermatozoïdes ayant fait leur RA.



## **Etude du mode d'action de FIF, protéine anti-apoptotique interagissant avec les FGF-2 nucléaires. Implication dans la biologie vasculaire et le cancer.**

***Basset-Léobon C, Garcia Jove M., Laurell H., Courtade-Saidi M., Escourrou G, Delisle MB., Lacazette E., Prats H***

*Laboratoire : Hormones, facteurs de croissance et Physiopathologie vasculaire. Equipe 15, Inserm U 858, IFR 31. Institut Louis Bugnard-Toulouse, France*

*Laboratoire d'Histologie-Embryologie faculté de médecine Toulouse Rangueil, France*

FIF est une protéine nucléaire anti apoptotique partenaire du FGF-2 dont la ou les fonctions sont encore très peu connues. Son expression a été corrélée avec le grade et le pronostic de certains cancers. Nous avons montré qu'il intervient aussi dans la migration des cellules endothéliales stimulées par l'oestradiol.

Afin de mieux comprendre son rôle nous avons cherché de nouveaux partenaires de FIF, par double hybride, par BIACORE couplé à de la spectrométrie de masse et par co-immunoprécipitation. Nous avons identifié des protéines impliquées dans la maturation des ARN messagers et ribosomiaux, des facteurs de transcription et des protéines du cycle cellulaire. Par ailleurs, nous avons généré des souris invalidées pour FIF par Gene Trap nous permettant d'établir le patron d'expression du gène. Le rôle anti apoptotique de FIF justifie également l'analyse de l'expression de cette protéine sur des tissus humains normaux et tumoraux.



## **Effets anti-prolifératif et apoptotique des thiazolidinediones sur trois lignées de carcinome thyroïdien : évaluation en cytométrie en flux.**

***D.Boudard<sup>(1,2)</sup>, B.Galusca<sup>(1)</sup>, O.Sabido<sup>(3)</sup>, et M.Cottier<sup>(1,2)</sup>***

*(<sup>1</sup>) Groupe Cancer - IFR 143, Université Jean Monnet, St-Etienne ; (<sup>2</sup>) Laboratoire d'Histologie, Hôpital Nord - Pavillon de Biologie, CHU de St-Etienne ; (<sup>3</sup>) Centre Commun de Cytométrie en Flux, Université Jean Monnet, St-Etienne (France).*

Les thiazolidinediones (TZD) sont des ligands synthétiques de PPAR $\gamma$ . Une action anti-tumorale de ces ligands a été démontrée *in vitro* sur plusieurs types de cancers. La description de cette action au niveau de cellules tumorales thyroïdiennes demeure incomplète. Nous avons évalué les effets de doses croissantes de deux molécules de TZD, la rosiglitazone et la pioglitazone, sur la prolifération tumorale et l'apoptose de trois lignées de carcinome thyroïdien. Selon la littérature, ces lignées ont des niveaux d'expression de PPAR $\gamma$  variables. Nous avons observé pour ces trois lignées et avec chaque drogue des modifications significatives du cycle cellulaire (augmentation de la phase G0/G1 et diminution des phases G2+M et S), une diminution de l'index de prolifération cellulaire (marquage PKH26) ainsi qu'une augmentation du pourcentage de cellules apoptotiques (activité caspases). La dose efficace et son délai d'action ont variés selon la lignée traitée et le TZD testé. Actuellement nous devons déterminer si les effets observés sont uniquement PPAR $\gamma$  dépendants ou s'ils impliquent également des voies d'activation PPAR $\gamma$  indépendantes.



## **L'épi/périmysium : un « forum » pour les macrophages résidents, les monocytes recrutés et les cellules dendritiques au cours de l'inflammation musculaire**

***Brigitte M<sup>1</sup>, Baba-Amer Y<sup>1</sup>, Alberts M<sup>2</sup>, Tajbakhsh S<sup>3</sup>, Gherardi R<sup>1</sup> et Chrétien F.<sup>1,3</sup>***

*1 INSERM, Unité 841, IMRB, Equipe 10: "Intéactions cellulaires dans le système neuromusculaire", Créteil, F-94000, France; Université Paris 12 Val-de-Marne, Créteil, F-94000, France*

*2 Groupe "d'immunologie des cellules dendritiques", Institut Pasteur, Paris, France*

*3 Unité « Cellules Souches et développement », CNRS URA 2578, Institut Pasteur, Paris, France*

La présence d'une importante infiltration de macrophages dans l'épimysium du muscle de certaines myopathies inflammatoires, nous a conduit à étudier l'épi/périmysium en situation normal et après une lésion musculaire. Ce tissu,

en condition normal, héberge une population de macrophages (MPs) résidents CD45+, CD11b+, F4/80+ et CCR2+. Après une lésion musculaire, l'épi/périmysium est la principale voie de migration des Mono/MP exsudés du sang vers le site lésionnel musculaire. Rapidement après la lésion musculaire, les MPs résidents se concentrent dans l'épimysium en regard de la lésion et attirent ensuite les cellules circulantes en produisant du MCP1 (un puissant chémoattractant des monocytes). Une semaine après une lésion musculaire, l'épi/périmysium est également le siège d'un enrichissement en cellules dendritiques immatures d'origine myéloïde.



## **Un nouveau dérivé de flavonoïde inhibiteur de pompes à efflux et de la polymérisation des microtubules : une nouvelle voie pour le traitement des glioblastomes ?**

***Florin A., Champelovier P., Boumendjel A., Peyrot V., Boutonnat J.***

*TIMC UMR CNRS 5525 Bâtiment Jean Roget Faculté de Médecine de Grenoble, 38720 La Tronche*

Les tumeurs cérébrales, dont font partie les glioblastomes, représentent la première cause de mort par cancer chez les enfants et la 4<sup>ème</sup> cause de mortalité chez l'adulte. Malgré des développements récents, le traitement de ces tumeurs par chimiothérapie n'a pas considérablement amélioré la survie des patients. Une des principales causes du défaut d'action des agents anticancéreux est leur absence de passage de la barrière hémato-encéphalique (BHE), notamment à cause de la présence de pompes à efflux les rejetant hors du système nerveux central. Dans cette étude nous montrons des résultats prometteurs obtenus *in vitro* avec un agent issu d'une classe de composés naturels (les flavonoïdes), dont la particularité est de posséder une double fonctionnalité puisqu'il est capable d'inhiber les pompes à efflux, mais aussi d'induire l'apoptose de plusieurs lignées de glioblastomes, via une dépolymérisation des microtubules. Une étude est en cours pour confirmer *in vivo* le potentiel thérapeutique de notre composé.



## **Etude de la neurogenèse olfactive dans un modèle murin de dysconnexion synaptique**

***Kasem B., Samama B., Schaeffer C., Boehm N.***

*Institut d'Histologie, Faculté de Médecine, INSERM U666, Strasbourg, France*

La schizophrénie, maladie psychiatrique qui touche 1% de la population, n'a pas d'étiologie connue. Parmi les mécanismes physiopathologiques potentiellement impliqués dans l'apparition des symptômes, on privilégie actuellement l'hypothèse d'un trouble neurodéveloppemental aboutissant à une dysconnexion synaptique. Des modèles animaux présentant certains traits retrouvés chez les patients schizophrènes sont utilisés pour essayer de valider cette hypothèse. Nous travaillons sur un modèle murin (Andrieux et al., 2002), où le gène d'une protéine stabilisatrice des microtubules au froid (STOP) a été inactivé. Ces souris KO STOP présentent des anomalies des terminaisons présynaptiques dans le bulbe olfactif. Nous avons émis l'hypothèse que les anomalies présynaptiques étaient en relation avec une perturbation de la neurogenèse olfactive. En comparant les marqueurs de prolifération (BrdU, Ki67), d'apoptose (Caspase3 activée), d'immaturité neuronale (Doublecortine, GAP43) et de maturité des neurones olfactifs (OMP), nous montrons une modification de la cinétique de cette neurogenèse chez les souris KO STOP qui pourrait être en relation avec des anomalies fonctionnelles synaptiques. Nous avons ainsi : 1° apporté des arguments supplémentaires en faveur de l'hypothèse de dysconnexion chez la souris STOP ; 2° mis en évidence un marqueur morphologique pour tester l'efficacité de nouvelles thérapeutiques.



## **Caractérisation moléculaire d'un premier cas d'inversion duplication avec délétion terminale du bras court du chromosome 20.**

***Leclercq S. (1), Maincent K (2), Baverel F. (1), Le Tessier D. (1), Letourneur F. (3), Lebbar A (1), Dupont JM (1).***

*(1)AP-HP ; Université Paris-Descartes, Faculté de médecine Unité de Cytogénétique, Groupe Hospitalier Cochin – Saint Vincent de Paul, Paris*

(2) AP-HP ; Service de Neuropédiatrie, Groupe Hospitalier Armand Trousseau, Paris

(3) Institut Cochin; Plateforme Séquençage et Transcriptome; Groupe hospitalier Cochin-Saint Vincent de Paul.

Les duplications inversées associées à des délétions terminales sont des anomalies qui sont décrites pour un nombre croissant d'extrémités chromosomiques. Celle intéressant l'extrémité 8p est la plus fréquemment rapportée et la mieux caractérisée au niveau moléculaire. Dans ce cas, le mécanisme proposé repose sur la présence d'une micro-inversion polymorphe parentale entre deux clusters de gènes de récepteurs olfactifs en 8p23. Cette configuration favorise un mésappariement dans cette région provoquant la survenue d'une recombinaison allélique non homologue.

Nous rapportons le premier cas d'inversion duplication délétion intéressant l'extrémité 20p.

L'analyse moléculaire fine de ce remaniement par la technologie d'oligo-array ainsi que l'architecture de la région 20p terminale a permis d'établir que le mécanisme précédemment décrit n'était pas applicable à notre cas. Nous proposons un mécanisme de recombinaison en U ou end-to-end fusion pour la formation de cette anomalie. Ce cas rapporté montre l'intérêt des nouvelles technologies disponibles en cytogénétique moléculaire qui permettent d'explicitier les mécanismes de formation de certains remaniements chromosomiques complexes.



## **The improvement of object recognition memory elicited by the stimulation of 5-HT4 receptors is associated with an increase in particulate phosphodiesterases in the rat prefrontal cortex and hippocampus.**

***Levallet G<sup>1,2</sup>, Hotte M<sup>1</sup>, Boulouard M<sup>1</sup>, Dauphin F<sup>1</sup>.***

1 : Laboratoire de Pharmacologie-Physiologie, CERMN, EA 3915, UFR des Sciences Pharmaceutiques, Université de Caen Basse-Normandie, 14033 Caen, France.

2 : Laboratoire d'Histologie, CHU de Caen, Avenue de la Côte de Nacre, 14033 Caen, France.

5-HT4 receptors (5-HT4R) are critically involved in memory processes. These receptors stimulate the cAMP/protein kinase A signaling pathway which is limited by activation of cAMP phosphodiesterases (PDE). We tested here the effect of the selective 5-HT4R agonist RS 67333 (1 mg/kg i.p.) in an object recognition memory task in the rat, as well as the putative activation of PDE in brain regions involved on information acquisition. We confirmed that RS 67333-treated rats spent more time exploring the novel object after a 15 min ( $P < 0.001$ ) and a 4h delay ( $P < 0.01$ ) while control animals failed to discriminate the novel object for delays longer than 15 min. Following 5-HT4R stimulation, we demonstrated that particulate PDE4 activities increased in the prefrontal cortex while, in the hippocampus, all PDE activities varied. Finally, we provide here evidence that the increase in the particulate PDE4 activity in the prefrontal cortex supports the 5-HT4R-induced increase of information acquisition.



## **Apparition et évolution des otoconies durant le développement des Amphibiens.**

***Hervé Membre<sup>a</sup>, Mustafa Oukda<sup>a</sup>, Luc Marchal<sup>b</sup>, Jacqueline Chanel<sup>b</sup>, JaafarGhangaja<sup>c</sup>, Michel François<sup>d</sup>, Alain Kohler<sup>c</sup> et Christian Dournon<sup>a</sup>.***

a Laboratoire de Biologie Expérimentale, EA 2401, Faculté des Sciences, UHP Nancy

b Service Commun de Microscopie Electronique, Faculté de Médecine, UHP Nancy

c Service Commun de Microscopie Electronique, Faculté des Sciences, UHP Nancy

d Laboratoire de Chimie des Solides Minéraux, Faculté des Sciences, UHP Nancy

Localisés dans l'oreille interne des Vertébrés, les otoconies et les otolithes sont les récepteurs de la gravité. Ils sont constitués par une matrice protéique et par une fraction cristalline. Ils sont supportés par les neuroépithéliums sensoriels des parois sacculaire, utriculaire et lagénaire. Au cours de la phylogenèse, la fraction cristallographique évolue depuis le phosphate de calcium (apatite) vers le carbonate de calcium (vatérite, ragonite, puis calcite). Cette progression paraît correspondre à une amélioration de la stabilité. Les études histologique, cristallographique et chimique s'appuient sur de nombreuses techniques telles que la microscopie optique, la microscopie électronique (transmission, balayage et sonde), la diffraction aux rayons X et la spectroscopie de dispersion d'énergie. Situés à une charnière de l'évolution des Vertébrés, les Amphibiens représentent une espèce de choix pour l'étude de

l'ontogénèse des cavités et de la formation des cristaux. Leur développement rapide autorise une étude exhaustive aussi bien sur terre qu'en micropesanteur.



## Définition de profils d'altérations génomiques dans les épendymomes – Corrélations avec la localisation tumorale et le grade

**Rousseau A (1), Criniere E (1), Fevre-Montange M (2), Ducray F (1), Idbah A (1), Jovet A (2) (3), Delattre JY (1)**

(1) UPMC – INSERM U711. Neuro-oncologie expérimentale. Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière. Paris, France; (2) INSERM U842. Neuro-oncologie et Neuro-inflammation. Faculté de Médecine RTH Laennec. Lyon, France (3) Service de Neuropathologie Est, Hôpital Neurologique. Lyon, France

Les épendymomes sont des tumeurs gliales développées aux dépens du revêtement épendymaire des ventricules cérébraux et du canal central de la moelle. Les formes médullaires sont les néoplasies les plus fréquentes de la moelle, représentant 50-60% des gliomes de cette région ; il s'agit habituellement de proliférations de bas grade et de bon pronostic. Inversement, les formes intracrâniennes, notamment de la fosse cérébrale postérieure, se rencontrent préférentiellement chez l'enfant où elles sont volontiers de haut grade de malignité et caractérisées par une survie à 5 ans de seulement 60%. Les données histopathologiques sont souvent insuffisantes pour prédire le comportement biologique de ces lésions. Par ailleurs, les événements moléculaires impliqués dans la genèse et la progression des épendymomes sont mal connus. L'objectif de ce travail est de définir des profils d'altérations génomiques corrélés au grade et/ou à la localisation tumorale. Nous avons étudié une série de 45 épendymomes (20 tumeurs médullaires et 25 tumeurs intracrâniennes, dont 14 lésions de haut grade), comprenant 9 cas pédiatriques, par hybridation génomique comparative de haute résolution (CGH array). Les anomalies les plus fréquentes étaient un gain du chromosome 7 (n=19), du chromosome 9 (n=18), une perte du chromosome 22 (n=18), un gain du chromosome 12 (n=16) et du chromosome 15 (n= 15). L'association de ces 5 altérations +7/+9/+12/+15/-22 était significativement corrélée aux épendymomes de siège médullaire (p=0,01). Inversement, un gain du chromosome 1q était associé aux tumeurs intracrâniennes (p=0,002). Les épendymomes myxopapillaires du cône terminal présentaient un profil génomique caractéristique, associant un gain des chromosomes 5, 7, 9, 16 et 18 (p=0,0007). La perte du chromosome 6q était préférentiellement observée dans les tumeurs de la fosse cérébrale postérieure (p=0,02) et les tumeurs de grade III (p=0,04). De même, la perte du chromosome 10q était associée aux épendymomes anaplasiques (p=0,01). Ainsi, l'identification d'altérations génomiques spécifiques d'un siège tumoral donné suggère que les épendymomes issus de régions différentes du système nerveux central représentent des maladies génétiquement distinctes. Enfin, la détection d'anomalies génétiques corrélées à un comportement biologique agressif pourrait permettre de définir des sous-groupes de patients à haut risque de récurrence et ainsi guider les décisions thérapeutiques.



## Insertion de *MLL* aboutissant à la fusion *MLL-MLLT3* chez une patiente atteinte de leucémie aiguë myéloblastique

**Soler G<sup>1,2</sup>, Radford-Weiss I<sup>1,2</sup>, Meyer C<sup>3</sup>, Marschalek R<sup>3</sup>, Brouzes C<sup>4</sup>, Ghez D<sup>5</sup>, Romana SP<sup>1,2</sup> and Berger R<sup>2</sup>**

<sup>1</sup>Service de Cytogénétique, Assistance Publique–Hôpitaux de Paris (APHP), Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Necker-Enfants Malades, Paris, France

<sup>2</sup>Institut National de la Santé et de la Recherche Scientifique (INSERM), EMI0210, Paris, France

<sup>3</sup>Institute of Pharmaceutical Biology/ DCAL / ZAFES / CEF, JWG-University Frankfurt, Biocenter, Frankfurt /Main, Germany

<sup>4</sup>Laboratoire d'Hématologie Biologique, APHP, CHU Necker-Enfants Malades, Paris, France

<sup>5</sup>Service d'Immuno-Hématologie Pédiatrique, APHP, CHU Necker-Enfants Malades, Paris, France

Le gène *MLL* localisé en 11q23, homologue du gène trithorax de la drosophile, est une cible fréquente des translocations récurrentes associées aux leucémies aiguës lymphoblastiques et myéloblastiques.

Nous décrivons un nouveau cas d'insertion du gène *MLL* entraînant la création d'une fusion *MLL-MLLT3* dans une leucémie aiguë myéloblastique chez une patiente de 38 ans. Le caryotype réalisé sur les cellules de moelle osseuse

est : 46,XX,t(9;11)(p21;q13)[24]. Bien que les points de cassure de la translocation soient inhabituels, le contexte fait poser l'hypothèse d'une fusion *MLL-MLLT3*. L'hybridation in situ fluorescente réalisée sur métaphases montre une insertion de *MLL* au locus de *MLLT3* sur le dérivé 9. La fusion *MLL-MLLT3* est confirmée par LD-PCR sur l'ADN des cellules leucémiques de la patiente. Les deux gènes étant orientés dans le même sens 5'centromère-3'telomère, cette fusion résulte d'une insertion 11p directe au locus *MLLT3*. Ce cas permet de discuter des mécanismes chromosomiques impliqués dans les fusions/insertions *MLL*, selon la localisation et l'orientation chromosomiques du gène partenaire.



## **Fusion de *ZMIZ1* avec *ABL1* dans un cas de leucémie aiguë lymphoblastique B avec translocation t(9;10)(q34;q22.3)**

***Soler G1,2,3, Radford-Weiss I1, Ben-abdelali R4, Mahlaoui N5, Ponceau JF1, Macintyre EA3,4, Vekemans M1,3, Bernard OA2,3, Romana SP1,2,3***

1 Service de Cytogénétique, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris (APHP), Centre Hospitalier Universitaire (CHU) Necker-Enfants Malades, Paris, France

2 Institut National de la Santé et de la Recherche Scientifique (INSERM), EMI0210, Paris, France

3 Université Paris Descartes, Paris, France

4 Laboratoire d'Hématologie Biologique, APHP, CHU Necker-Enfants Malades, Paris, France

5 Service d'Immuno-Hématologie Pédiatrique, APHP, CHU Necker-Enfants Malades, Paris, France

Les aberrations chromosomiques remaniant le gène *ABL1* sont à plusieurs titres paradigmatiques des anomalies chromosomiques associées aux hémopathies malignes : *ABL1* code une protéine de la famille des tyrosines kinases largement impliquée en cancérologie; c'est un gène fusionné à multiples partenaires par des aberrations chromosomiques différentes; ces remaniements génèrent des protéines chimériques oncogéniques dans lesquelles le domaine kinase d'*ABL* est constitutionnellement activé. Enfin il existe désormais des traitements spécifiques, efficaces contre les fusions impliquant *ABL1*.

Nous décrivons l'étude cytogénétique et moléculaire d'un cas de leucémie aiguë lymphoblastique B chez une enfant de 14 mois. Le caryotype médullaire révèle l'existence d'une translocation t(9;10)(q34;q22). L'étude par FISH montre la présence d'un remaniement du gène *ABL1* sans fusion *BCR-ABL1* et suggère le gène *ZMIZ1* localisé en 10q22.3 est fusionné à *ABL1*. L'existence d'un transcrite de fusion *ZMIZ1-ABL1* est objectivée par biologie moléculaire. La protéine chimérique *ZMIZ1-ABL1* ainsi formée posséderait une structure compatible à l'activation constitutive du domaine kinase d'*ABL*. *ZMIZ1* est le cinquième gène identifié comme partenaire d'*ABL1* dans une hémopathie maligne.



## **Etude de nouvelles cibles moléculaires dans les tumeurs gliales malignes et la leucémie lymphoïde chronique**

***Tchirkov A., Véronèse L., Merle P., Chautard E., Tournihac O., Khalil T., Kémény J.L., Vago P., Verrelle P.***

Equipe d'accueil « Thérapie ciblée combinatoire en onco-hématologie », Université d'Auvergne Clermont I, Clermont-Ferrand & Cytologie et Histologie - Cytogénétique Médicale, Faculté de Médecine, Université d'Auvergne Clermont I, Clermont Ferrand

Le potentiel réplicatif illimité et l'échappement à l'apoptose sont des cibles thérapeutiques potentielles dans le glioblastome et dans la leucémie lymphoïde chronique (LLC). Dans les deux pathologies, nos études montrent qu'une forte expression de hTERT (sous-unité catalytique de la télomérase) a une valeur pronostique péjorative. Le blocage expérimental des fonctions télomériques inhibe fortement la prolifération et radiosensibilise les cellules de glioblastome. D'autre part, l'expression de l'interleukine-6 (IL-6) confère aux tumeurs une résistance à l'apoptose. La présence d'une amplification corrélée à une surexpression du gène *IL-6* constitue un nouveau facteur pronostique indépendant très péjoratif dans le glioblastome. La majorité de LLC exprime fortement un autre gène anti-apoptotique, *MCL-1* (*Myeloid Cell Leukemia-1*). L'objectif général de notre équipe est d'explorer séparément le potentiel

thérapeutique d'un blocage des fonctions télomériques et celui d'une inhibition des voies anti-apoptotiques impliquant IL-6 et MCL-1, puis dans un deuxième temps d'évaluer l'intérêt de leur association concomitante.



**Risque chromosomique élevé pour un patient fertile porteur d'une translocation t(Y;10)**  
***Vialard F<sup>1,2</sup>, Molina-Gomes D<sup>1,2</sup>, Roume J<sup>1</sup>, Albert M<sup>1,2</sup>, Podbiol A<sup>3</sup>, de Mazancourt P<sup>1,2</sup>, Dupont JM<sup>3</sup>, Selva J<sup>1,2</sup>***

1: *Federation de Genetique, CHI Poissy Saint Germain, 10 rue du Champs Gaillard, 78303 Poissy Cedex.*

3 :*EA2493, Université Versailles St Quentin, France*

4: *Laboratoire de Cytogénétique, Groupe hospitalier Cochin - Saint Vincent de Paul, APHP; Université Paris Descartes, Faculté de Médecine, 123 Bd Port Royal, 75014 Paris*

Les translocations impliquant les gonosomes sont habituellement décrites comme responsables d'azoospermie. Nous rapportons ici le cas d'un patient fertile, porteur d'une translocation 46,X,t(Y;10)(q12;p15),ish t(Y;10)(RP11-298E9+;RP11-298E9+). Une exploration des spermatozoïdes par FISH pour connaître le mode de ségrégation de la translocation a été proposée.

L'examen du sperme a montré une numération normale avec asthénospermie modérée et tératospermie importante. Parmi les 984 spermatozoïdes étudiés 50.31% de spermatozoïdes étaient normaux ou équilibrés. La fréquence des ségrégations Adjacente I, Adjacente II, 3:1 et 4:0 étaient respectivement de 39.62, 1.63, 7.83 et 0.61%.

La présence de plus de 90% de spermatozoïdes issus d'une ségrégation méiotique normale (un chromosome de chaque paire par spermatozoïde : alterne et adjacente 1), l'absence d'altération de la spermatogenèse, l'implication d'un petit fragment du chromosome 10 (2.3Mb) et du bras long du chromosome Y, sont des arguments pour envisager un appariement majoritairement par bivalent des gonosomes et des chromosomes 10.



**Vers l'identification des mécanismes à l'origine des aneuploïdies spermatiques chez les patients Klinefelter.**

***Vialard F<sup>1</sup>, Pont JC<sup>1</sup>, Mendes V<sup>1</sup>, Albert M<sup>1,3</sup>, Molina Gomes D<sup>1</sup>, Bailly M<sup>2</sup>, Wainer R<sup>2</sup>, Bergere M<sup>1,3</sup>, Hammoud I<sup>1,3</sup>, Selva J<sup>1,3</sup>***

1 : *Laboratoire d'Histologie, Embryologie, Biologie de la reproduction, Cytogénétique et Génétique médicale 2 : Service de Gynécologie Obstétrique Hôpital de Poissy St Germain, 78303 Poissy Cedex*

3 : *EA 2493, UVSQ, Saint Quentin en Yvelines*

Les spermatozoïdes des patients Klinefelter présentent des taux aneuploïdies augmentés, pouvant être dues à l'entrée en méiose de spermatogonies 47,XXY, ou à une augmentation des anomalies méiotiques de spermatogonies normales 46,XY.

Afin de répondre à cette interrogation, nous avons comparé les anomalies méiotiques de patients Klinefelter (**Gpe1**), de patients à azoospermie sécrétoire et caryotype normal (**Gpe2**), de patients à azoospermie excrétoire (**Gpe3**) et de témoins (**Gpe4**). Une étude en FISH (X, Y, 18) a été effectuée sur cellules testiculaires ou sperme entier.

Les taux d'aneuploïdie spermatiques étaient plus élevés ( $p < 0.0001$ ) dans les groupes 1-2 à spermatogenèse altérée que dans les groupes 3-4 à spermatogenèse normale. Aucun pachytène aneuploïde n'a été observé, les taux de non appariements des gonosomes étaient plus élevés ( $p < 0.0001$ ) dans les groupes 1-2 par rapport au groupe 3.

L'augmentation du taux d'aneuploïde spermatique chez les patients Klinefelter est probablement la conséquence d'anomalie méiotique de gonies initialement normales.



# LISTE DES PARTICIPANTS

(1<sup>ER</sup> MARS 2008)

ACHARD	VINCENT	MARSEILLE
AMICE	JEAN	BREST
AMIOT	CLOTHILDE	BESANÇON
AUTHIER	FRANÇOIS-JÉRÔME	CRÉTEIL
BAHADORAN	PHILIPPE	NICE
BARBET	PATRICK	PARIS
BARRAUD-LANGE	VIRGINIE	PARIS
BASSEZ	GUILLAUME	CRÉTEIL
BAVEREL	FRANÇOISE	PARIS
BELAUD-ROTUREAU	MARC-ANTOINE	BORDEAUX
BENZACKEN	BRIGITTE	PARIS
BERNAUDIN	JEAN-FRANÇOIS	PARIS
BOEHM	NELLY	STRASBOURG
BOUDARD	DELPHINE	ST ETIENNE
BOURTHOUMIEU	SYLVIE	LIMOGES
BOUTONNAT	JEAN	GRENOBLE
BRIGITTE	MADLY	CRÉTEIL
CATALA	MARTIN	PARIS
CAUDROY	STÉPHANIE	REIMS
CHAPON	FRANÇOISE	CAEN
CHAPPARD	DANIEL	ANGERS
CHRETIEN	FABRICE	CRÉTEIL
COPIN	HENRI	AMIENS
COUDERC	BADIA	BORDEAUX
COURTADE-SAÏDI	MONIQUE	TOULOUSE
DADOUNE	JEAN-PIERRE	PARIS
DEFOSSEZ	ANDRÉ	LILLE
DELAHAYE	ANDRÉE	PARIS
DEVAUX	AVIVA	AMIENS
DIALLO	SEGA	DAKAR
DUBUS	PIERRE	BORDEAUX
DUPONT	JEAN-MICHEL	PARIS
FELLMANN	DOMINIQUE	BESANÇON
FLORIN	ANNE	GRENOBLE
FOLIGUET	BERNARD	NANCY
FORGES	THIERRY	NANCY
GELLY	JEAN-LOUIS	NANCY
GHERARDI	ROMAIN	CRÉTEIL
GOUAS	LAETITIA	CLERMONT-FERRAND
GRILLO	J. MARIE	MARSEILLE
KASEM	BASEM	STRASBOURG
KOHLER	CHANTAL	NANCY
LACAVE	ROGER	PARIS
LACROIX	ODILE	MARSEILLE
LAVABRE-BERTRAND	THIERRY	NIMES
LECHAPT	EMMANUELLE	CAEN
LECLERCQ	SANDRINE	PARIS
LÉOBON	CÉLINE	TOULOUSE
LEPREUX	SÉBASTIEN	BORDEAUX

LEVALLET	GUÉNAËLLE	CAEN
MACÉ	BERTRAND	ROUEN
MALAN	VALÉRIE	PARIS
MARQUES	BERNARD	TOULOUSE
MARTIN-NEGRIER	MARIE-LAURE	BORDEAUX
MEMBRE	HERVÉ	NANCY
MITCHELL	VALÉRIE	LILLE
MOREAU	MARIE-FRANÇOISE	ANGERS
NATAF	SERGE	LYON
NEHMÉ-PELLUARD	FANNY	BORDEAUX
PELLESTOR	FRANCK	MONTPELLIER
PERISSEL	BERNARD	CLERMONT-FERRAND
PIPIRAS	EVA	PARIS
POIROT	CATHERINE	PARIS
RAVEL	CELIA	PARIS
ROUSSEAU	AUDREY	PARIS
ROUSSEL	FRANCIS	ROUEN
SCHAEFFER	CHRISTIANE	STRASBOURG
SEIGNEURIN	DANIEL	GRENOBLE
SELVA	JACQUELINE	POISSY
SIFFROI	JEAN-PIERRE	PARIS
SOLER	GWENDOLINE	PARIS
TCHIRKOV	ANDREI	CLERMONT-FERRAND
TOUATI	FRANÇOISE	NANCY
TOUTAIN	JEROME	BORDEAUX
TRAN VAN NHIEU	JEANNE	CRÉTEIL
TROUETTE	HÉLÈNE	BORDEAUX
VAGO	PHILIPPE	CLERMONT-FERRAND
VAXMAN	MARTINE	STRASBOURG
VEKEMANS	MICHEL	PARIS
VERONESE	LAUREN	CLERMONT-FERRAND
VIALARD	FRANÇOIS	POISSY
WOLF	JEAN-PHILIPPE	PARIS
WURTZ	CATHERINE	NANCY
YARDIN	CATHERINE	LIMOGES
ZIYYAT	AHMED	PARIS