



# 31<sup>E</sup> CONGRÈS DE LA RECHERCHE

des étudiants des cycles supérieurs et  
des postdoctorants en recherche au  
CHU Sainte-Justine

26 mai 2016

## Programme

 Centre de recherche  
**CHU Sainte-Justine**  
Le centre hospitalier  
universitaire mère-enfant

Université   
de Montréal



## Table des matières

Mot de bienvenue .....	III
Informations générales .....	IV
Horaire de la journée.....	VII
Merci à nos commanditaires .....	VII
Liste des prix de présentations.....	XII
Résumés des présentations orales .....	1
Séance 1.....	1
Séance 2.....	7
Résumés des présentations par affiche .....	12
Séance 1.....	12
Séance 2.....	48
Publicités de nos commanditaires.....	89
Index .....	87





## MOT DE BIENVENUE

---

Olivier Lockert a dit un jour : « *La connaissance, c'est partager le savoir qui nous fait grandir* ».

C'est dans cet esprit et avec grand plaisir que nous vous convions à la 31<sup>ème</sup> édition du congrès de la recherche des étudiants aux cycles supérieurs et des postdoctorants en recherche du CHU Sainte-Justine. Cet évènement est organisé d'abord et avant tout pour célébrer votre travail et vos accomplissements année après année, pour renforcer la vie communautaire au centre de recherche et pour stimuler les discussions et les collaborations au sein de notre institution. Il est toujours extrêmement enrichissant de constater la grande diversité des recherches menées au CHU Sainte-Justine et de s'entretenir avec des collègues provenant d'horizons différents.

Par ailleurs, nous souhaitons remercier les commanditaires sans qui cette journée n'aurait pas été possible grâce à leur généreuse contribution. Nous vous invitons à aller visiter leurs représentants au cours de la journée; ces derniers seront présents pendant les pauses et lors des séances de présentations par affiche à la salle Marcelle-Lacoste afin d'échanger avec vous à propos des innovations, des produits et des services dans les domaines de recherche qui pourraient vous intéresser. Nous remercions également les Fonds de recherche du Québec-Santé (FRQ-S) et son directeur scientifique, Dr Renaldo Battista ainsi que le Dr Daniel Sinnett, directeur du Réseau de médecine génétique appliquée (RMGA) qui ont généreusement octroyé des prix d'excellence pour les présentations.

L'organisation de cette journée n'aurait pas été possible sans l'implication considérable de plusieurs groupes de personne. Tout d'abord, nous tenons à remercier chaleureusement Mme Sandy Lalonde qui a investi beaucoup de son temps et de son énergie pour nous soutenir tout au long du processus d'organisation. Nous tenons également à remercier le centre de recherche du CHU Sainte-Justine et les chefs des différents axes de recherche pour leur contribution aux prix d'excellence

Cette année, nous avons la chance et l'honneur d'accueillir le Dr Guillaume Sébire en tant que conférencier invité et nous le remercions chaleureusement pour sa générosité, mais également pour son implication au sein du congrès 2016. Dr Sébire est un membre important de la communauté scientifique montréalaise et œuvre au sein du département de pédiatrie de l'Université McGill, plus particulièrement en neuropédiatrie.

Nous tenons également à remercier tous les membres de jury qui ont gracieusement accepté de donner de leur temps afin d'assurer une rétroaction des présentations fort appréciée des participants. Sans vous, cette journée ne serait pas possible.

Merci de partager le savoir qui nous fait tous grandir un peu plus à chaque année.

Nous vous souhaitons un très agréable congrès à tous.

Le comité organisateur

Gauri Patel, Chloé Colas et Christelle Khadra, Vice-présidentes congrès

Simon Jacques Ricard, Vice-président finance

Cynthia Désaulniers-Langevin, présidente



## **INFORMATIONS GÉNÉRALES**

---

### **ACCUEIL DES PARTICIPANTS (7H30 À 8H00)**

*Hall de l'Amphithéâtre Justine-Lacoste-Beaubien*

Il est tôt, mais ça ne vous empêchera pas de débiter la journée en beauté ! Café ou jus en main récupérez vos cocardes de participant, passeport participatif, billet pour le lunch et programme scientifique de la journée.

Vérifiez l'heure de votre séance de présentation ainsi que le numéro de votre affiche pour en faire l'installation (et par la suite le retrait).

Vous pourrez également en apprendre plus sur nos généreux commanditaires qui seront présents à la salle Marcelle-Lacoste. Nous vous encourageons fortement à les visiter et à vous entretenir avec eux lors des séances de présentations par affiche. Peut-être serez-vous l'heureux gagnant du prix de participation offert par tirage au sort parmi tous les passeports reçus.

À la fin de la journée, ayez une petite pensée environnementale et remettez votre cocarde à un membre du comité organisateur du congrès afin qu'elle puisse être réutilisée lors d'un autre événement.

### **SÉANCES DE PRÉSENTATIONS PAR AFFICHE**

Le matériel nécessaire à l'installation de vos affiches sera disponible à l'entrée de la Salle Marcelle-Lacoste, 9<sup>ème</sup> étage, bloc 1.

Chaque participant aura droit à une période de cinq minutes pour présenter son résumé devant jury, suivi de trois minutes de questions.

#### **Séance 1** – *Membres de l'Axé Maladies Virales, immunitaires et cancers et Axé Cerveau et développement de l'enfant*

8h00 à 9h30 :	Installation des affiches
9h45 à 12h00 :	Séance de présentation par affiche avec jury
12h00:	Retrait des affiches

#### **Séance 2** – *Membres de l'Axé Santé métabolique, Axé Maladies musculosquelettiques et réadaptation et Axé Pathologies fœtomaternelles et néonatales*

12h00 à 13h00 :	Installation des affiches
13h00 à 15h00 :	Séance de présentation par affiche avec jury
15h00 :	Retrait des affiches

Un prix sera remis au participant ayant la meilleure présentation de chaque groupe. Nous remercions les Axes de recherche du Centre de recherche pour leur contribution.

Grâce à la générosité du Réseau de médecine génétique appliquée du FRQS (RMGA), un prix sera également décerné parmi les meilleures présentations dans ce domaine de recherche.

### **LUNCH**

Le service du repas du midi sera fait dès 11h30 à la Grande cafétéria et la Petite cafétéria (étage A, bloc 9). Un coupon d'une valeur maximale de 7.50\$ vous sera remis lors de votre inscription. Conservez-le précieusement! Un seul coupon par personne sera remis. Si le soleil est de la partie, nous vous invitons à profiter de la



## SÉANCES DE PRÉSENTATIONS ORALES

*Amphithéâtre*

### Séance 1

8h00 à 9h45 : Étudiants à la maîtrise et au postdoctorat

### Séance 2

15h15 à 16h30 : Étudiants au doctorat

Chaque participant aura droit à une période de huit minutes pour présenter ses résultats devant jury, suivi de deux minutes de questions.

L'horaire des présentations orales est à titre indicatif seulement. Il se pourrait que vous soyez appelé à présenter plus tôt ou plus tard que le temps indiqué. Veuillez être préparé à toute éventualité lors de votre séance de présentation.

Le prix du FRQ-S sera remis à la meilleure présentation orale, tous groupes confondus.

Grâce à la générosité du Réseau de médecine génétique appliquée du FRQS (RMGA), un prix sera également décerné parmi les meilleures présentations dans ce domaine de recherche.

Un prix d'excellence sera également remis par le Centre de recherche.



## CONFÉRENCIER INVITÉ



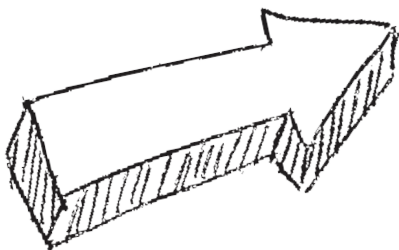
### GUILLAUME SÉBIRE, MD, PHD

Rôle de l'inflammation gestationnelle induite par le streptocoque de groupe B dans la genèse des troubles du spectre de l'autisme.

Objectifs : État des connaissances : (1) cliniques et épidémiologiques, (2) précliniques, et (3) de leur transfert au chevet du patient.

Guillaume Sébire est médecin, spécialiste en neurologie pédiatrique, et chercheur (PhD en Neurosciences, Université Paris VI, France). Ses travaux de recherche explorent l'interface entre les systèmes nerveux et immunitaires, particulièrement le rôle de certains composants de l'inflammation dans plusieurs maladies de l'enfant : dommages cérébraux résultants de la prématurité, paralysie cérébrale, sclérose en plaques, accidents vasculaires cérébraux. Guillaume Sébire cible sa recherche sur la compréhension des causes de ces maladies, et le développement de nouveaux traitements placento- et neuro-protecteurs. Son laboratoire fait partie de l'Institut de recherche du CUSM de l'Université McGill. Il a assumé des responsabilités cliniques, académiques et administratives en tant que chef des services de neurologie pédiatrique de l'Université de Louvain (UCL), Belgique (1997-2002), puis de

l'Université de Sherbrooke (2003-2012). Il est actuellement directeur de la Division de neurologie pédiatrique de l'Hôpital de Montréal pour enfants, et responsable du laboratoire de recherche de neurologie du développement l'Université McGill. Ses travaux de recherche sont subventionnés par la Fondation des maladies du cœur et de l'AVC, la Fondation de l'Hôpital de Montréal pour enfants, les IRSC, la Fondation HSBC, et la Fondation des étoiles. Il a publié plus d'une centaine articles scientifiques et chapitres de livres, en collaboration avec plus de 30 étudiants qu'il a formé.



16 h 30, amphithéâtre Justine-Lacoste-Beaubien  
étage A, CHU Sainte-Justine





## HORAIRE DE LA JOURNÉE

---

- 7h30 à 8h00 : Accueil des participants  
*Hall Amphithéâtre Justine-Lacoste-Beaubien (étage A, bloc 9)*
- 8h00 à 9h30 : Installation des affiches pour les participants de la séance de l'avant-midi  
*Salle Marcelle-Lacoste (9<sup>ème</sup> étage, Bloc 1)*
- 8h00 à 8h10 : Mot de Bienvenue  
Présidente de l'Association étudiante : Mme Cynthia Désaulniers-Langevin  
Directrice adjointe aux affaires académiques : Dre Carolina Alfieri  
*Amphithéâtre Justine-Lacoste-Beaubien (étage A, bloc 9)*
- 8h10 à 9h45 : Présentations orales (Session 1) par les étudiants de maîtrise et les stagiaires postdoctoraux  
(horaire détaillé page suivante)  
*Amphithéâtre Justine-Lacoste-Beaubien*
- 9h45 à 11h45 : Présentations par affiche par les Membres de l'Axe Maladies Virales, immunitaires et cancers et Axe Cerveau et développement de l'enfant  
Une collation sera également offerte pendant la séance de présentation  
*Salle Marcelle-Lacoste (9<sup>ème</sup> étage, Bloc 1)*
- Dès 11h30 à 13h00: Lunch  
*Le service pour le repas du midi débutera dès 11h30 à la Grande Cafétéria et la Petite Cafétéria (étage A, bloc 9)*
- 12h00 à 13h00 : Installation des affiches pour les participants de la séance de l'après-midi  
*Salle Marcelle-Lacoste (9<sup>ème</sup> étage, Bloc 1)*
- 13h00 à 15h00 : Présentations par affiche par les Membres de l'Axe Santé métabolique, Axe Maladies musculosquelettiques et réadaptation et Axe Pathologies fœtomaternelles et néonatales  
*Salle Marcelle-Lacoste (9<sup>ème</sup> étage, Bloc 1)*
- 15h00 à 15h15 : Pause et collation  
*Amphithéâtre Justine-Lacoste-Beaubien*
- 15h15 à 16h30 : Présentations orales (Session 2) par les étudiants de doctorat  
(horaire détaillé page suivante)  
*Amphithéâtre Justine-Lacoste-Beaubien*
- 16h30 à 17h30 : Conférence de Dr Guillaume Sebire  
*Amphithéâtre Justine-Lacoste-Beaubien (étage A, bloc 9)*  
*Rôle de l'inflammation gestationnelle induite par le streptocoque de groupe B dans la genèse des troubles du spectre de l'autisme.*
- 17h30 : Cocktail et remise de prix  
*Hall Amphithéâtre Justine-Lacoste-Beaubien (étage A, bloc 9)*



### **SÉANCE 1 - PRÉSENTATIONS ORALES**

*Modérateur Mathieu Nadeau-Vallée, Aurélien Colamartino et Nicolas Montpas*

*Amphithéâtre Justine-Lacoste-Beaubien*

8h10 Sina Fartoumi

*Diagnostic en temps réel du statut cérébral d'un patient avec traumatisme cranio-cérébral sévère à l'aide d'un réseau de neurones artificiels fuzzy min-max*

8h20 Cybelle Abate

*Qualité de vie psychologique des survivants de LAL : accord parent-enfant et modérateurs associés*

8h30 Hinatea Dieumegarde

*Réponses à médiation cellulaire contre le VIH-1 chez des enfants dont la virémie a été contrôlée à long terme*

8h40 Marie-Ève Brien

*Inflammation placentaire et altération fonctionnelle des trophoblastes par l'acide urique: mécanisme potentiel de retard de croissance intra-utérin*

8h50 Véronique Bélanger

*Évaluation du statut en zinc chez des enfants sous protocole de greffe de cellules souches hématopoïétiques*

9h00 Ola Ahmad

*Évaluation de la progression des asymétries de la surface externe du tronc durant le suivi clinique de la scoliose*

9h10 Marie-Julie Favé

*Contributions génétiques et environnementales aux maladies chroniques dans les populations urbaines Québécoises*

9h20 Marie-Amélie Lukaszewski

*L'hyperoxie néonatale favorise les altérations du métabolisme lipidique chez le rat mâle adulte sous régime obésogène*

9h30 Émilie Heckel

*Dysfonctionnement autophagique et DMLA : Implication dans la neovascularisation rétinienne*

### **SÉANCE 2 – PRÉSENTATIONS ORALES**

*Modérateur Mathieu Nadeau-Vallée, Aurélien Colamartino et Nicolas Montpas*

*Amphithéâtre Justine-Lacoste-Beaubien*

15h15 Marisol Jolin Lavertu

*Le rôle de HDAC2 dans la maturation des interneurons GABAergiques exprimant la parvalbumine de l'amygdale basolatérale*

15h25 Elodie Da Costa

*Cibler l'acétylation des histones dans les sarcomes pédiatriques avec la proscillaridine A*

15h35 Natacha Paquette

*Évaluation électrophysiologique et neuropsychologique du langage chez l'enfant né avant terme*

15h45 Dina Nada

*Variants rares du gène CG1 associés à la SIA isolée et familiale*

15h55 Thomas Lejeune

*Implication de l'interleukine-15 dans la régulation des réponses immunitaires humorales*

16h05 Wyston Pierre

*Évaluation précoce par IRM de la neuroprotection dans un modèle animal de lésions inflammatoires de la matière blanche du prématuré*

16h15 Camilla de Britto de Aragao

*Dysfonction synaptique dans le syndrome de Sanfilippo de type C*

MERCI À NOS PRÉCIEUX COMMANDITAIRES

● COMMANDITAIRES OR ●

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC

*life*  
technologies™

**Millipore**  
**SIGMA**  
EMD

● COMMANDITAIRES ARGENT ●

 **BioLegend**®  
Enabling Legendary Discovery™

  
PRODUITS ET SERVICES  
**CIVIC BIOSCIENCE**  
LE CIVISME AU CŒUR DE VOTRE SCIENCE

**Leica**  
MICROSYSTEMS

 **NOVUS**  
a biotechne brand

 **PEPROTECH**®  
Manufacturer of Quality Cytokine Products

● COMMANDITAIRES BRONZE ●

 **affymetrix**  
eBioscience

**BIO-RAD**

 **charles river** | every step  
of the way.

**eppendorf**

 **Fisher**  
**Scientific**

**Lilly**

**Millipore**  
**SIGMA**  
SIGMA-ALDRICH

  
**QIAGEN**®

## LISTE DES PRIX ET PRÉSENTATIONS

### PRIX D'EXCELLENCE POUR LES PRÉSENTATIONS ORALES

Meilleure présentation orale Prix FRQS	1000 \$
Prix RMGA	500 \$
Prix Centre de recherche	250 \$

### PRIX D'EXCELLENCE POUR LES PRÉSENTATIONS PAR AFFICHE

Prix RMGA	500 \$
Prix des Axes de recherche du CHU Sainte-Justine remis à la meilleure présentation par groupe pour les étudiants à la maîtrise, au doctorat et au postdoctorat	16 x 250 \$
Prix des Axes de recherche du CHU Sainte-Justine remis à la meilleure présentation par groupe pour les stagiaires, le personnel de laboratoire et de recherche clinique	2 x 100 \$
Prix passeport commanditaires	
<b>TOTAL DES PRIX ATTRIBUÉS LORS DU CONGRÈS</b>	<b>6 450 \$</b>

## MERCI À NOS PRÉCIEUX PARTENAIRES





## Résumés des présentations orales

Séance 1

8h10-9h45

Amphithéâtre Justine Lacoste Beaubien

Maîtrise

Post-Doctorat



## **Diagnostic en temps réel du statut cérébral d'un patient avec traumatisme crânio-cérébral sévère à l'aide d'un réseau de neurones artificiels fuzzy min-max**

Sina Fartoumi<sup>1,2</sup> Guillaume Emeriaud<sup>2</sup> Mohamad Sawan<sup>1</sup>

1. École Polytechnique de Montréal 2. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

Introduction : Le traumatisme crânio-cérébral sévère (TCCs) est la cause principale de mortalité chez les moins de 35 ans. Cette condition complexe nécessite une prise en charge rapide et optimale pour diminuer le risque de lésions secondaires liées à des séquelles graves. Les systèmes d'aide à la décision clinique (SDDC) peuvent être utiles aux soins intensifs où circule une énorme quantité d'information qui doit être traitée rapidement. Dans le cadre du développement d'un SDDC pour TCCs, nous présentons le module de diagnostic en temps réel du statut cérébral, nécessaire pour générer des recommandations personnalisées. Méthode: Un algorithme de classification simplifié et performant basé sur un réseau de neurones artificiels fuzzy min-max est proposé pour diagnostiquer l'état cérébral selon 6 états : situation contrôlée, hypertension intracrânienne (HTIC) modérée, HTIC avec ischémie ou hyperémie, et ischémie/hyperémie sans HTIC. Six heures d'enregistrement de signaux physiologiques : pression intracrânienne, pression d'oxygénation des tissus cérébraux et la pression de perfusion cérébrale ont été utilisées pour entraîner le classificateur. Le temps d'entraînement du réseau est comparé avec celui d'un classificateur similaire et sa précision diagnostique est évaluée par rapport à celui de spécialistes. Résultats: Pour un réseau complexe, l'algorithme proposé a en moyenne un temps d'entraînement 30% plus rapide tout en gardant une plus grande précision. Un test de validation préliminaire a mis en évidence un taux de précision diagnostique de 95% sur une période de 2 heures pour un patient avec TCCs. Conclusion : Un algorithme de classification simple capable d'apprendre et de fonctionner en temps réel est proposé pour le diagnostic de l'état cérébral d'un patient avec TCCs. Les résultats préliminaires intéressants doivent être confirmés par une validation sur un plus grand nombre de patients, actuellement en cours en collaboration avec l'Hôpital Sacré-Cœur.

## **Qualité de vie psychologique des survivants de LAL : accord parent-enfant et modérateurs associés**

Cybelle Abate<sup>1,2</sup> Caroline Laverdière<sup>2</sup> Maja Krajcinovic<sup>2</sup> Daniel Sinnett<sup>2</sup> Serge Sultan<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Introduction : La qualité de vie est une composante essentielle des soins suivant les traitements de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL). Il peut être difficile pour un jeune survivant de définir sa qualité de vie. Dans ce cas, la tâche revient aux parents. Or, la reconnaissance de la qualité de vie diffère selon l'informateur. Cette étude examine les niveaux et différences d'accord entre les parents et leur enfant sur la qualité psychologique des survivants. Elle identifie aussi les facteurs associés à l'accord, parmi les profils cliniques de la maladie et les caractéristiques des informateurs. Méthode : 76 jeunes survivants (9-18 ans) de LAL et au moins un de leurs parents ont participé. Les dyades ont rempli les Inventaires Beck Youth pour la dépression et l'anxiété (Beck) et le Thermomètre de détresse (NCCN). De plus, les parents ont complété l'Inventaire de symptômes bref-18 (Derogatis) et l'Échelle de fardeau des proches-aidants (MCBCS). Résultats : Les niveaux d'accord varient de faible à modéré pour les mesures de détresse psychologique, d'anxiété et de dépression. La médiane des coefficients de corrélation intra-classe est de 0.38 et celle des corrélations de Pearson est de 0.42. Le statut psychologique des parents agit comme modérateur de l'accord sur la qualité de vie psychologique. Plus précisément, l'anxiété, la dépression, le stress subjectif et le stress lié à la demande perçue par les parents expliquent les différences d'accord. Les résultats sont aussi discutés en fonction du sexe du parent. Conclusion : Les résultats soulignent l'importance d'acquiescer de l'information de la part du parent et de l'enfant sur la reconnaissance de la qualité de vie psychologique des jeunes survivants de leucémie. Des mesures d'ajustement pourraient être développées pour corriger les mesures obtenues par les parents afin d'obtenir une meilleure reconnaissance de la qualité de vie psychologique.



## Réponses à médiation cellulaire contre le VIH-1 chez des enfants dont la virémie a été contrôlée à long terme

Hinatea Dieumegard<sup>1,2</sup> Amélie Pagliuzza<sup>3</sup> Fatima Kakkar<sup>4,5</sup> Jason Brophy<sup>6,7</sup> Lindy Samson<sup>6,7</sup> Stanley Read<sup>8,9</sup> Michael Hawkes<sup>10</sup> Nicolas Chomont<sup>2,3</sup> Ari Bitnun<sup>8,9</sup> Hugo Soudeyns<sup>1,2,5</sup>

1. Unité d'immunopathologie virale, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 2. Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal 3. Centre de recherche du CHUM 4. Service des maladies infectieuses, CHU Sainte-Justine 5. Département de Pédiatrie, Université de Montréal 6. Children's Hospital of Eastern Ontario 7. Department of Pediatrics, University of Ottawa 8. Hospital for Sick Children 9. Department of Pediatrics, University of Toronto 10. Department of Pediatrics, University of Alberta

**Introduction.** Il a été rapporté que des enfants infectés par le VIH-1 ayant été traités peu après la naissance avec une thérapie antirétrovirale combinée (TAC) et chez qui une suppression à long terme (SLT) du VIH a été maintenue ne développaient pas de réponse à médiation cellulaire (RMC) dirigée contre ce virus. Cette réponse et la taille du réservoir viral ont été mesurées chez 5 enfants infectés et traités précocement. **Méthodes.** Des échantillons sanguins ont été obtenus de 5 enfants infectés par le VIH avec SLT (<50 copies/mL) traités avec une TAC avant 24h de vie. La SLT a été maintenue pendant 3.7-8.4 années chez les sujets 1-4, mais le sujet 5 a subi un rebond de charge virale suite à une interruption de traitement à 3 ans d'âge, puis une résomption de SLT suite à la réintroduction de la TAC. La production d'IFN- $\gamma$  en réponse à des peptides du VIH-1 appariés pour le clade a été mesurée par ELISpot. La taille du réservoir viral a été estimée par qRT-PCR (ADN VIH total et intégré) et TILDA. **Résultats :** Des réponses en IFN- $\gamma$  ont été détectées chez les sujets 1-5, mais très inférieures à celles observées chez des contrôles sans SLT. Chez 2 sujets, la taille du réservoir était moindre que la limite de détection (LDD) de la qRT-PCR et du TILDA. Un sujet avait 378 copies de VIH/106 cellules CD4 (ADN intégré et TILDA <LDD) et un autre avait 1.4 cellules infectées/106 cellules CD4 par TILDA (ADN total et intégré <LDD). Le sujet 5 avait 32 copies d'ADN VIH intégré/106 cellules CD4 et 119 copies d'ADN VIH total/106 cellules (TILDA <LDD). **Conclusion.** De faibles fréquences de cellules VIH-spécifiques productrices d'IFN- $\gamma$  ont été détectées chez des enfants en SLT traités précocement. Le sujet 5 a montré des réponses intermédiaires comparé aux sujets avec SLT et aux contrôles. Le réservoir du VIH était très petit chez tous les sujets. Le rôle potentiel de la RMC dans le maintien de la SLT chez les enfants infectés verticalement par le VIH doit être examiné plus à fond.

## Inflammation placentaire et altération fonctionnelle des trophoblastes par l'acide urique: mécanisme potentiel de retard de croissance intra-utérin

Marie-Eve Brien<sup>1,2</sup> Cyntia Duval<sup>2</sup> Julia Palacios<sup>1,2</sup> Ines Boufaied<sup>2</sup> Sylvie Girard<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine

**Introduction:** L'inflammation placentaire incontrôlée est associée avec plusieurs pathologies de la grossesse. L'infection est une cause d'inflammation bien connue, mais dans la majorité des grossesses pathologiques, aucune infection n'est détectable. Les alarmines, aussi appelées « damaged associated molecular pattern » (DAMPs), sont des médiateurs endogènes et une cause potentielle d'inflammation à l'interface materno-foetal. L'acide urique est une alarmine importante, qui est élevé dans le sang maternel lors de complications de la grossesse dont la prééclampsie et le retard de croissance intra-utérin (RCIU). Cependant les effets de l'acide urique sur le placenta sont encore peu connus. **Objectifs:** Déterminer les effets de l'acide urique sur le placenta humain ainsi que in vivo chez le rat. **Méthodes:** Des cytotrophoblastes et des cellules Hofbauer primaires, ainsi que des explants, tous deux isolés de placenta humain à terme provenant de grossesses normales, ont été utilisés et exposés à l'acide urique (100mg/ml). De plus, nous avons développé un nouveau modèle préclinique (in vivo) d'inflammation non-infectieuse durant la gestation en utilisant l'acide urique comme stimuli. **Résultats:** L'acide urique induit un profil inflammatoire distinct chez les trophoblastes humains comparés aux cellules Hofbauer avec une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, IL-1b et IL-6. L'acide urique induit aussi l'apoptose des trophoblastes et une diminution de la syncytialisation de façon dépendante à l'IL-1b, tous deux d'importants marqueurs de fonctions placentaires. Une augmentation d'acide urique in vivo durant la gestation chez le rat entraîne l'augmentation de cytokines placentaires, l'infiltration de cellules immunitaires ainsi qu'au RCIU. **Conclusions:** Ces résultats démontrent un rôle important de l'acide urique à l'interface materno-foetale, menant à l'inflammation et surtout à une altération des fonctions placentaires.



## Évaluation du statut en zinc chez des enfants sous protocole de greffe de cellules souches hématopoïétiques

Véronique Bélanger<sup>1</sup> Marthe Robitaille<sup>2</sup> Geneviève Mailhot<sup>1</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

**Problématique:** Les patients sous protocole de greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH) présentent une diminution du zinc plasmatique. Or, cet oligo-élément n'est pas mesuré en pédiatrie. Pourtant, la déficience en zinc pourrait aggraver les diarrhées, la cicatrisation des plaies, l'altération du système immunitaire et mener à un retard de croissance qui sont toutes des complications récurrentes de la GCSH. Objectifs : 1) Documenter la zincémie et les apports en zinc; 2) Investiguer les associations entre la zincémie, les apports en zinc et certains paramètres cliniques d'enfants en pré- et post-GCSH. Méthodes : Le zinc plasmatique de 21 enfants ayant subi une GCSH au CHU Sainte-Justine a été mesuré à l'admission, le jour de la greffe et aux jours 5, 10, 15, 21, 30 post-greffe. Les apports en zinc, les complications (diarrhées, vomissements, maladie veino-occlusive hépatique, mucosite, etc.) et certains paramètres anthropométriques et biochimiques ont également été colligés. Résultats : 43% des patients présentent au moins un épisode d'hypozincémie durant le protocole de GCSH. La trajectoire de la zincémie diffère selon le type de greffe (autologue vs. allogénique). Les apports en zinc ne sont pas associés à la zincémie et la prévalence des complications n'est pas influencée par le statut en zinc. Toutefois, certains paramètres anthropométriques (poids, IMC, circonférence brachiale et pli cutané tricipital) corrèlent positivement avec la zincémie. Impact: Cette étude pilote permet de mieux caractériser le statut en zinc d'enfants sous protocole de GCSH en plus de générer des données appuyant une future étude de supplémentation auprès de cette clientèle.

## Évaluation de la progression des asymétries de la surface externe du tronc durant le suivi clinique de la scoliose

Ola Ahmad<sup>1,2,3</sup> Hervé Lombaert<sup>4</sup> Farida Cheriet<sup>2,3</sup> Stefan Parent<sup>1,2</sup> Hubert Labelle<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal 3. École Polytechnique de Montréal 4. Inria Sophia Antipolis, France

**Problématique:** La scoliose idiopathique est une déformation 3D complexe du tronc dont le traitement dépend non seulement de sa sévérité mais aussi de sa progression, ce qui nécessite un suivi clinique régulier. Jusqu'à présent, l'angle de Cobb est l'indice clinique le plus utilisé pour évaluer la progression de la sévérité de la courbure de la colonne vertébrale à partir de radiographies acquises tous les six mois. Cet indice ne tient pas compte des asymétries locales qui peuvent apparaître sur la surface externe du tronc. Nous proposons donc de développer une méthodologie pour une évaluation quantitative fiable de la progression de ces asymétries durant le suivi clinique. Méthode: la surface du tronc est représentée par un maillage 3D dont les nœuds sont utilisés comme descripteurs locaux. Les asymétries sont donc évaluées par comparaison de maillages acquis à deux instants différents. Un recalage non-rigide basé sur les composantes spectrales de la surface est utilisé pour compenser les changements de posture et assurer une correspondance anatomique entre ces deux maillages. Une carte statistique est ensuite définie par les distances locales entre les nœuds correspondants; elle est utilisée pour établir un test statistique de vraisemblance qui permet d'identifier les zones d'asymétrie sur la surface du tronc. Résultats: une cohorte de 30 patients—avec trois visites successives à 6 mois d'intervalle—a été utilisée pour validation. Les surfaces de tronc de la 1ère visite sont considérées comme des modèles de référence et celles des 2ème et 3ème visites sont comparées respectivement à la référence. Les résultats préliminaires révèlent une progression de la scoliose—au niveau des épaules et de la poitrine liées à la gibbosité—ce qui ne peut pas être évalué par l'angle de Cobb. Conclusion: Les asymétries locales liées à la progression de la scoliose peuvent compléter l'indice de l'angle de Cobb dans le suivi clinique des déformations scoliotiques.



## Contributions génétiques et environnementales aux maladies chroniques dans les populations urbaines Québécoises

Marie-Julie Favé<sup>1,2,3</sup> Alan J. Hodgkinson<sup>1,3,4</sup> Elias Gbeha<sup>2,3</sup> Jean-Christophe Grenier<sup>2,3</sup> Héloïse Gauvin<sup>1</sup> Audrey Smargiassi<sup>1</sup> Markey Johnson<sup>5</sup> Veronica Y. Sabelnykova<sup>2</sup> Vanessa Bruat<sup>2,3</sup> Paul C. Boutros<sup>2</sup> Youssef Idaghdour<sup>6</sup> Philip Awadalla<sup>1,2,3</sup>

1. Université de Montréal 2. Ontario Institute for Cancer Research 3. CHU Sainte-Justine 4. King's College 5. Health Canada 6. NYU Abu Dhabi

La variation phénotypique est le résultat de l'effet combiné de la variation génétique et des influences environnementales. Les interactions entre les gènes et l'environnement sont omniprésentes et pourraient être responsables d'une fraction importante de la variance inexpliquée de l'héritabilité. Pourtant, une compréhension générale de la façon dont la variation régulatrice est modulée par l'environnement est toujours manquante. Afin d'étudier les interactions gène-environnement sur le transcriptome, nous avons combiné le séquençage d'ARN au profilage du génome par géotypage de 1000 individus phénotypés pour de nombreux traits de la ressource CARTaGENE. Nous avons découvert une variation géographique suivant un gradient nord-sud au Québec dans l'expression du transcriptome. Nous avons détecté une structure génétique à petite échelle dans la population, et identifié des individus qui ont migré à l'intérieur de la province. Les profils d'expression génique de migrants sont plus semblables à ceux des individus résidant dans la même région, qu'à ceux d'individus ayant la même ascendance, mais résidant dans une région différente. Ceci indique un impact substantiel de l'environnement sur l'expression des gènes. En combinant nos profils d'expression génétique à des mesures environnementales à haute définition, nous avons trouvé que l'effet environnemental est possiblement médié par la composition régionale de l'air. Nous avons également identifié plusieurs exemples d'interactions gène-environnement, celles-ci étant enrichies pour des gènes impliqués dans l'inflammation et les traits cardiovasculaires. Cet effet environnemental pourrait contribuer à la prévalence différente de l'asthme et des traits cardiovasculaires entre les régions étudiées. Nos résultats montrent la manière dont l'environnement altère le risque de maladie et révèlent l'importance de placer les variants génétiques dans le cadre de leur répartition géographique et expositions environnementales.

## L'hyperoxie néonatale favorise les altérations du métabolisme lipidique chez le rat mâle adulte sous régime obésogène

Marie-Amélie Lukaszewski<sup>1,2</sup> Gascon G<sup>1</sup> Sutherland M<sup>1,2</sup> Bertagnolli M<sup>1,2</sup> Cloutier A<sup>1,2</sup> Nuyt AM<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Les adultes nés prématurés ont un risque élevé d'hypertension ou de résistance à l'insuline, caractéristiques du syndrome métabolique. Les prématurés font face à un environnement riche en O<sub>2</sub> induisant un stress oxydatif. Nos précédentes études ont montré que les rats exposés à l'O<sub>2</sub> néonatal ont un foie plus gros et plus riche en triglycérides. But : Déterminer l'effet d'un régime obésogène suite à une exposition néonatale à l'O<sub>2</sub> sur le métabolisme du rat mâle adulte. Méthodes : Des portées de rats Sprague-Dawley sont exposées à 80% d'O<sub>2</sub> (groupe hyperoxié H vs contrôle air ambiant C) entre P3 et P10. À 2 mois, la moitié des 2 groupes reçoit un régime riche en gras et fructose (GF) et l'autre reste sous régime standard (S). La prise de poids et alimentaire sont suivies jusqu'à 4 mois, un test oral de tolérance aux lipides est également réalisé. Résultats : Le régime GF n'influence pas la prise alimentaire ou le poids. L'augmentation des dépôts adipeux épидидymaux et périrénaux rapportée au poids est cependant plus élevée chez les H suite au régime (CGF 33% vs HGF 56% et CGF 51% vs HGF 85%). De la même façon, nous avons observé une augmentation plus importante du poids du foie (CS vs CGF p=0.05; HC vs HGF p=0.0001) et de sa concentration en triglycérides chez les rats HGF (CS vs CGF 16% ; HC vs HGF 21%). Alors qu'il n'y a pas d'effet du régime chez les rats C lors du test oral de tolérance aux lipides, la réponse lipidique est augmentée chez le groupe HC vs HGF (pO<sub>2</sub>xrégime=0.005). Enfin, l'expression de l'ACE2 et MAS, 2 effecteurs du système rénine-angiotensine connus pour diminuer entre autres la lipogenèse, est augmentée chez les rats H (respectivement pO<sub>2</sub>=0.0001 prérgime=0.216 et pO<sub>2</sub><0.0001 prérgime=0.0022). Il s'agirait d'un mécanisme de protection contre l'expansion de l'adiposité. Conclusion : Bien que nous ayons observé des mécanismes de protection, l'exposition néonatale à l'O<sub>2</sub> semble sensibiliser aux altérations lipidiques liées à dans un environnement obésogène.



## Dysfonctionnement autophagique et DMLA : implication dans la néovascularisation rétinienne

Emilie Heckel<sup>1,3</sup> Sheetal Pundir<sup>2,3</sup> Marie-Josée Lacombe<sup>3</sup> Jean-Sebastien Joyal<sup>1,2,3</sup>

1. Université de Montréal 2. Université McGill 3. CHU Sainte-Justine

Les mécanismes responsables de l'angiogenèse pathologique dans la dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA), responsable de cécité chez les adultes de plus de 50 ans, restent à ce jour peu connus. Certains signes précoces de la maladie, tels l'accumulation de lipofuscine ou de Drusen, résultent d'un nettoyage inefficace des déchets cellulaires, signe d'une autophagie déficiente. Toutefois, nous ne savons si les changements autophagiques se révèlent être une cause ou une conséquence de la DMLA. Récemment, l'utilisation des lipides comme source d'énergie par les photorécepteurs a été démontrée par notre groupe (Nat Med, 2016). Ainsi, le jeûne de souris mutées pour le récepteur aux lipoprotéines de très faible densité (Vldlr<sup>-/-</sup>) entraîne une angiogenèse pathologique similaire à celle retrouvée dans la DMLA. De façon intéressante, les photorécepteurs possèdent la machinerie autophagique nécessaire au recyclage de substrats énergétiques lors d'un jeûne. Nos résultats montrent qu'une activation du signal autophagique, via mTor, est effectif dans les souris Vldlr<sup>-/-</sup>. Paradoxalement, l'autophagie est perturbée dans ces souris en plus d'être couplée à un taux plasmatique élevé en acides gras à chaîne moyenne (TCM) et longue ainsi qu'à une augmentation du récepteur aux acides gras, Ffar1. Malgré un apport externe en TCM, l'aggravement de cette déficience autophagique et des lésions vasculaires chez ces souris nous permet d'envisager un rôle des senseurs lipidiques dans l'association entre source d'énergie extracellulaire et métabolisme intracellulaire. Ainsi, le surplus d'acides gras circulant inhiberait l'autophagie afin de prévenir la dégradation lysosomale des substrats intracellulaires. Nous émettons ainsi l'hypothèse que les senseurs d'acides gras présents dans les photorécepteurs suppriment l'autophagie en présence d'une abondance de lipides circulants, augmentant par la même la déficience énergétique dirigeant la DMLA.



## Résumés des présentations orales

Séance 2

15h15-16h30

Amphithéâtre Justine Lacoste Beaubien

Doctorat



## **Le rôle de HDAC2 dans la maturation des interneurons GABAergiques exprimant la parvalbumine de l'amygdale basolatérale**

Marisol Lavertu Jolin<sup>1,2</sup> Théo Badra<sup>1,2</sup> Graziella Di Cristo<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

Les cellules à panier exprimant la parvalbumine (PV+) représentent la majorité des interneurons GABAergiques du cerveau. Elles régulent la plasticité de la période critique (CP), une phase développementale où l'expérience joue un rôle déterminant en modelant la connectivité du cerveau. La maturation des cellules PV+, qui requiert des changements drastiques de l'expression génique, détermine la fermeture des CP. Chez la souris adulte, des inhibiteurs des histones déacétylases (HDACs) réintroduisent, au niveau du cortex visuel, un niveau de plasticité comparable aux juvéniles. Bien que la plupart des études sur les CP se soient concentrées sur les cortex sensoriels, des données récentes suggèrent l'existence d'une CP dans l'amygdale basolatérale (BLA) pour l'effacement des souvenirs de peur. Toutefois, les mécanismes régulant la plasticité lors de la période critique ainsi que la maturation des cellules PV+ de la BLA sont inconnus. Des données récentes ont suggéré que Hdac2 pourrait moduler certains aspects spécifiques du développement GABAergique. Est-ce que la manipulation du niveau d'acétylation spécifiquement dans les cellules PV+ est suffisante pour augmenter la plasticité et effacer les souvenirs de peur ? Nous avons posé l'hypothèse que Hdac2 est un régulateur de la maturation des cellules PV+ et peut réguler l'extinction des souvenirs de peur. Nous avons trouvé que les souris KO pour Hdac2 spécifiquement dans les cellules PV+ montrent une diminution de l'expression de PV ainsi que du nombre de synapses putatives périsonmatiques dans la BLA. Des données préliminaires ont montré que l'extinction est plus efficace chez les souris PV\_Cre;Hdac2lox/lox. Ces résultats suggèrent que Hdac2 est important pour la plasticité synaptique des cellules PV+ de la BLA. La modulation de l'activité de Hdac2, couplée à la thérapie comportementale, pourrait être un traitement efficace pour contrer le trouble de stress post-traumatique.

## **Cibler l'acétylation des histones dans les sarcomes pédiatriques avec la proscillaridine A**

Elodie Da Costa<sup>1,2</sup> Gregory Armaos<sup>1,2</sup> Simon Jacques-Ricard<sup>1,2</sup> Serge McGraw<sup>2</sup> Daniel Sinnott<sup>2</sup> Noël Raynal<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Les sarcomes représentent 15% des cancers pédiatriques et les patients en rechute ont un taux de survie à 5 ans inférieur à 10%. Les modifications épigénétiques, incluant la méthylation de l'ADN ainsi que les modifications post-traductionnelles des histones, sont responsables de la surexpression d'oncogènes et, à l'inverse, de l'inhibition de l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs. Nous avons démontré que cibler l'acétylation des histones peut représenter une cible épigénétique spécifique dans les sarcomes pédiatriques. Pour cela, nous avons identifié que la proscillaridine A, un nouveau médicament épigénétique, détient une activité anticancéreuse sur des lignées cellulaires d'ostéosarcomes (U2OS) et de rhabdomyosarcomes (RD). Nos résultats démontrent une baisse spécifique de l'acétylation des résidus lysine de l'histone 3 suite à un traitement de proscillaridine A. Ces effets corrént avec une inhibition de l'expression de protéines associées à l'acétylation des histones comme les histones acétyltransférases TIP60 et CBP. Nous avons aussi observé une baisse de l'expression de régulateur de l'acétylation tels que le bromodomaine BRD4 et l'oncogène C-MYC. L'analyse transcriptomique démontre une inhibition des gènes cibles de C-MYC. L'action épigénétique de la proscillaridine A est dépendante de l'activité de la CAMK. La proscillaridine A induit un blocage du cycle cellulaire en G2/M, une réduction du potentiel clonogénique des deux lignées cellulaires (CI50  $\approx$  6 nM). La proscillaridine A induit une reprogrammation épigénétique totale de la lignée RD puisque les colonies restantes perdent totalement leurs capacités à proliférer. Ces résultats prometteurs démontrent le potentiel épigénétique et anticancéreux de la proscillaridine A contre les sarcomes pédiatriques. D'autres expériences sont en cours afin de mieux caractériser le mécanisme d'action de la proscillaridine A in vitro et in vivo.



## Évaluation électrophysiologique et neuropsychologique du langage chez l'enfant né avant terme

Natacha Paquette<sup>1,2</sup> Phetsamone Vannasing<sup>1</sup> Franco Lepore<sup>1,2</sup> Maryse Lassonde<sup>1</sup> Anne Gallagher<sup>1,2</sup>

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal 2. Centre de Recherche en Neuropsychologie et Cognition, Université de Montréal, Montréal

Les enfants nés prématurément sont plus à risque que ceux nés à terme de présenter des troubles attentionnels et langagiers à l'âge scolaire. Notre objectif est d'identifier des marqueurs prédictifs de ces troubles à l'aide des Potentiels Évoqués Auditifs (PEAs) et de la Mismatch Negativity (MMN), qui permettent d'étudier les processus préattentionnels de discrimination auditive chez les jeunes enfants. Pour ce faire, 74 enfants, âgés de trois, 12 et 36 mois, nés prématurément (avant 34 semaines de gestation) ou nés à terme (au moins 37 semaines de gestation), ont été évalués à l'aide d'une tâche de discrimination passive de stimuli verbaux et non verbaux. Les résultats ont révélé que les enfants nés prématurément de tous les âges démontraient un délai significatif dans la latence de la réponse MMN et de la P150 par rapport aux enfants nés à terme lors de la présentation des sons verbaux. De plus, les latences plus tardives de la MMN et de la P150 étaient également corrélées à des performances langagières plus faibles lors d'une évaluation neurodéveloppementale. Toutefois, aucune différence n'a été observée entre les enfants nés à terme ou prématurément lors de la discrimination des stimuli non verbaux, suggérant des capacités préattentionnelles auditives préservées chez les enfants prématurés. Ces résultats suggèrent que chez l'enfant né prématurément, les réseaux neuronaux impliqués dans la discrimination verbale semblent être particulièrement vulnérables aux impacts physiologiques liés à la prématurité. L'utilisation des PEAs et de la MMN en réponse aux stimuli verbaux en bas âge peut fournir des marqueurs prédictifs des difficultés langagières fréquemment observées chez l'enfant prématuré.

## Variants rares du gène CG1 associés à la SIA isolée et familiale

Dina Nada<sup>1,2</sup> Cédric Julien<sup>2</sup> Mark Samuels<sup>1,2</sup> Alain Moreau<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Introduction. La scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA) est une maladie génétiquement complexe et d'étiologie inconnue. En moyenne, la SIA affecte 3-4% de la population pédiatrique mondiale, le Québec ayant une incidence moyenne plus élevée (5-6%). Objectif. L'objectif de cette étude est de trouver des variants rares impliqués dans l'étiologie de la SIA. Méthodes. Le séquençage suivi de l'analyse des exomes de 73 patients atteints de SIA et de 70 sujets sains, appariés selon le sexe et l'âge, a permis l'identification de 24 gènes candidats potentiels. Ceci a été suivi par le séquençage de ces gènes chez 96 patients et 96 contrôles supplémentaires. La cohorte initiale était composée de 93% de jeunes filles et 70% étaient des cas graves (angle Cobb  $\geq 40$ ). La seconde cohorte est uniquement composée de jeunes filles atteintes de scoliose sévère. Dans une étude indépendante, nous avons effectué une analyse de l'exome des individus d'une même famille, constituée de trois sœurs atteintes et de parents en bonne santé. Résultats. Le séquençage des 24 gènes candidats a abouti à l'identification de variants rares dans le gène CG1. La charge en allèles rares semble significativement plus importante au sein du groupe de patients (21,8%) par comparaison au groupe témoin (2%) (OR = 13,16, P =  $2.38 \times 10^{-5}$ ). En outre, l'analyse des exomes issus de la famille multiplex a montré que les trois sœurs atteintes de SIA sont toutes hétérozygotes composites, portant deux variants rares dans CG1. Conclusion. Le gène CG1 code pour une protéine qui pourrait jouer un rôle dans la différenciation des chondrocytes, et dans la formation de la structure squelettique. Une hypothèse est que des variants rares du gène CG1 contribuent au développement de la scoliose et à la déformation progressive de la colonne vertébrale dans la population pédiatrique du Québec. D'autres études sont nécessaires pour expliquer le rôle fonctionnel de CG1 dans la physiopathologie de la maladie.



## **Implication de l'interleukine-15 dans la régulation des réponses immunitaires humorales**

Thomas Lejeune<sup>1,2</sup> Isabelle Miguel<sup>2</sup> Valerie Abadie<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Les centres germinatifs constituent un microenvironnement spécialisé des follicules B des organes lymphoïdes secondaires au sein duquel les lymphocytes B interagissent avec les antigènes, les cellules dendritiques et les lymphocytes T folliculaires helper afin d'induire des réponses immunitaires humorales thymodépendantes. Ce type de réponse immunitaire permet ainsi la production d'anticorps de forte affinité jouant un rôle essentiel dans la défense de l'hôte et dans la tolérance immunitaire du soi. A l'opposé, toute dérégulation de cette réponse peut conduire à la sélection aberrante de lymphocytes B auto-réactifs et à la production d'auto-anticorps, et ainsi au développement de l'auto-immunité. Parallèlement, bien que l'interleukine 15 exerce de nombreuses fonctions dédiées au maintien de l'homéostasie du système immunitaire, sa surexpression est observée dans de nombreuses maladies inflammatoires et auto-immunes, où elle contribue à la pathogénèse en altérant des mécanismes régulateurs essentiels. Néanmoins, la contribution de l'IL-15 dans la dérégulation des réponses immunitaires au niveau des centres germinatifs n'a pas encore été investiguée. Ainsi, en utilisant des souris transgéniques sur-exprimant l'IL-15, nous avons observé une altération de la composition en lymphocytes B spléniques et en lymphocytes TFH dans les centres germinatifs de ces souris après administration d'un antigène modèle T-dépendant (OVA-NP) par voie intra-péritonéale. Cependant, la production d'anticorps est plus élevée dans ces souris sur-exprimant l'IL-15 en comparaison avec les souris sauvages. Ceci suggère que dans un environnement riche en IL-15, les anticorps pourraient être produits dans des sites extra folliculaires. Ce projet nous permet d'accroître nos connaissances sur la contribution de l'IL-15 dans la dérégulation des réponses immunitaires humorales et d'évaluer l'impact de sa surexpression sur le développement d'auto-anticorps, caractéristiques des maladies auto-immunes.

## **Évaluation précoce par IRM de la neuroprotection dans un modèle animal de lésions inflammatoires de la matière blanche du prématuré**

Wyston Pierre<sup>1,2</sup> Luis Akakpo<sup>3</sup> Irène Londono<sup>2</sup> Sylvain Chemtob<sup>1,2</sup> Grégory A. Lodygensky<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. École Polytechnique de Montréal 4. École Polytechnique de Montréal

Introduction : Les lésions inflammatoires de la matière blanche (WMI) du prématuré sont associées à un risque de paralysie cérébrale, de troubles cognitifs, sociaux et comportementaux et jusqu'à présent, il n'y a pas de traitement approuvé. L'évaluation précoce de l'effet neuroprotecteur à l'aide d'outils non-invasifs tels que des techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) aiderait grandement au développement d'approches thérapeutiques contre les WMI. L'effet neuroprotecteur de l'anakinra, un antagoniste du récepteur à l'interleukine 1 (IL-1Ra), a déjà été démontré de manière invasive dans un modèle animal de WMI par injection intracérébrale de lipopolysaccharide (LPS). Notre objectif est de détecter précocement l'effet neuroprotecteur de l'IL-1Ra par imagerie du tenseur de diffusion (DTI). Méthode : Des rats Sprague-Dawley âgés de 3 jours reçoivent une injection intracérébrale de LPS (1mg/kg) ou de salin; et un sous-groupe reçoit 3 injections IP d'IL-1Ra (10mg/kg). 24h après l'injection, la DTI est obtenue chez 15 rats par IRM. L'apoptose est évaluée par un marquage à la fractine sur les coupes de cerveaux de ces mêmes rats dans les mêmes régions d'intérêt. Résultats: Les animaux injectés au LPS ont une restriction de la diffusion confirmant les résultats déjà publiés. Le traitement à IL-1Ra inhibe la réduction de la diffusivité axiale et de la diffusivité moyenne. L'IL-1Ra n'a aucun effet sur la diffusivité radiale et l'anisotropie fractionnelle. Une première analyse qualitative a révélé une diminution de l'expression de la fractine chez les animaux traités. Conclusion : L'effet neuroprotecteur de l'IL-1Ra a été détecté par DTI dans les 24h suivant la lésion. Une analyse immunohistochimique quantitative sur les mêmes régions d'intérêt est en cours afin de corroborer les résultats de la DTI. Donc, nos résultats suggèrent que l'IRM est une nouvelle approche non-invasive pour suivre l'évolution de la réponse thérapeutique chez les nouveau-nés.



## Dysfonction synaptique dans le syndrome de Sanfilippo de type C

Camila de Britto Pará de Aragão<sup>1,2</sup> Luigi Bruno<sup>1,2</sup> Chanshuai Han<sup>3</sup> Graziella DiCristo<sup>1</sup> Peter McPherson<sup>3</sup> Carlos R. Morales<sup>2</sup> Alexey V. Pshezhetsky<sup>1,2</sup>

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Université de Montréal 2. Département d'Anatomie et de Biologie Cellulaire, Université McGill 3. Institut Neurologique de Montréal, Université McGill

Le syndrome de Sanfilippo de type C, aussi appelé mucopolysaccharidose de type IIIC (MPSIIIC), est une maladie causée par des mutations dans le gène HGSNAT conduisant à une accumulation des héparanes sulfates dans les lysosomes. Chez l'homme, la MPSIIIC se traduit par un rapide déclin cognitif mais les mécanismes neurophysiopathologiques restent mal compris. Les souris MPSIIIC montrent une hyperactivité, une diminution de la mémoire cognitive et une perte neuronale importante. Afin de tester l'hypothèse que la dysfonction cognitive observée dans le modèle animal de la maladie MPSIIIC est associée à une diminution de la neurotransmission, nous avons analysé la transmission synaptique dans des neurones hippocampiques en culture issus de souris MPSIIIC et C57BL/6 WT. Les résultats montrent que l'expression de la synapsine et de la synaptophysine est diminuée dans les neurones hippocampiques en culture issus des souris MPSIIIC. La synaptophysine, vGLUT-1 et la neuroligine-1 ne sont pas normalement distribuées le long des neurites et montrent une localisation périnucléaire. Dans les neurones MPSIIIC post-synaptiques, l'expression de PSD95 et de la neuroligine-1 est fortement diminuée. En revanche, aucune différence n'a été trouvée pour vGAT et la géphyrine. La densité et la maturité des épines synaptiques sont diminuées; leurs distribution et morphologie le long des dendrites sont irrégulières. L'étude des neurones MPSIIIC par microscopie électronique à transmission montrent une accumulation lysosomale massive ainsi que des vésicules synaptiques éparses et désorganisées présentant une morphologie anormale. Nos résultats démontrent une déficience du trafic des vésicules synaptiques dans les neurones hippocampiques issus des souris MPSIIIC. La formation et/ou la maturation des épines dendritiques dans les neurones MPSIIIC est diminuée. Le circuit neuronal excitateur est altéré; par contre, la signalisation inhibitrice n'est pas affectée.



## Résumés des présentations par affiche

Séance 1

9h45-12h00

Salle Marcelle-Lacoste

Membres de l'Axe Maladies Virales, immunitaires et cancers et Axe Cerveau et développement de l'enfant



## #1 - Comment le timing et la chronicité de la dépression maternelle affectent-ils les résultats cognitifs des enfants?

Marilyn Ahun<sup>1</sup> Sylvana Côté<sup>1</sup> Marie-Claude Geoffroy<sup>2</sup>

1. Université de Montréal 2. Université McGill

La dépression maternelle post-natale est une maladie mentale qui touche les femmes qui viennent d'accoucher. Les études révèlent que la dépression maternelle au cours de la petite enfance a des conséquences négatives sur le développement des enfants, cependant, l'effet des caractéristiques spécifiques de la dépression sur le développement infantile a peu été étudié. Qui plus est, peu d'études ont porté sur les conséquences à long terme d'une exposition à la dépression au cours de la petite enfance. Cette étude repose sur l'utilisation d'une cohorte de naissance Québécoise (N = 1 909) pour examiner l'association entre le timing et la chronicité de la dépression maternelle et les résultats cognitifs des enfants entre 5 et 10 ans. La dépression maternelle était évaluée quatre fois entre 5 mois à 5 ans. Les capacités verbales ont été évalués à 5, 6 et 10 ans. Après avoir contrôlé pour plusieurs variables confondantes potentielles, nous avons trouvé que les enfants exposés à la dépression maternelle chronique avaient une performance moins bonne sur la mesure de capacités verbales que les autres enfants. Il n'y avait pas d'effet significatif du timing de la dépression maternelle sur les capacités verbales des enfants. Nous investiguerons la possibilité que de moins bonnes interactions mères-enfants au cours de la petite enfance expliquent cette association.

## #2 - Étude des co-morbidités chez les enfants présentant une première convulsion

Alexandra Champagne<sup>1,2</sup> Jonathan Bitton<sup>1,2</sup> Lionel Carmant<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Notre connaissance de l'épilepsie a évolué pour se rendre compte qu'elle ne se limite pas seulement aux convulsions, mais est un trouble de la fonction synaptique dans lequel un certain nombre de conditions comorbides (trouble déficitaire de l'attention, troubles du spectre de l'autisme, dépression) sont dues à des anomalies des connexions synaptiques hyperactives. Le principal problème du traitement de ces conditions est le délai au diagnostic. Pour pallier à ces difficultés dans le dépistage et le diagnostic précoce des conditions comorbides, le CHUSJ a développé un programme utilisant les questionnaires basés sur le Web (A.I.D.E) pour aider les médecins à dépister et diagnostiquer les troubles du développement neurologique ainsi que les co-morbidités. Nous avons émis l'hypothèse que les enfants avec une condition neuro-développementale comorbide au moment de la première crise auront un plus haut risque de récurrence. Nos objectifs sont donc de démontrer qu'il y a de plus grande chance que la première convulsion soit d'origine épileptique chez les enfants atteints de comorbidités et que ceux-ci auront un risque plus élevé de récurrence des crises. Tous les enfants référés pour une première crise à notre clinique seront contactés et la famille aura accès à notre site Web pour remplir les questionnaires appropriés. Les enfants seront ainsi classés comme ayant une co-morbidité ou non. Une fois les questionnaires complétés, l'enfant verra le neurologue pour une évaluation clinique et pour effectuer un électroencéphalogramme. Ensuite, l'enfant effectuera deux tests qui mesurent l'attention, le NeuroTracker et l'IVA-CPT. Les enfants seront ensuite suivis tous les 6 mois au cours de l'année suivante afin d'évaluer les progrès développementaux et afin de se prononcer sur la récurrence des crises. L'impact potentiel de l'étude est qu'éventuellement cela permettra d'améliorer les résultats du traitement en identifiant quels patients requièrent une intervention précoce.



### #3 - Implication du gène Trio dans la migration des interneurons GABAergiques corticaux

François Charron-Ligez<sup>1</sup> Mathieu Lachance<sup>2</sup> Elsa Rossignol<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

L'épilepsie, qui se manifeste par des épisodes récurrents de dysfonction neurologique sous forme de crises d'épilepsie, peut se concevoir comme un déséquilibre entre l'excitation et l'inhibition au niveau des circuits neuronaux. Une excitabilité accrue des populations neuronales peut être causée par des défauts dans le développement des interneurons GABAergiques (INs) inhibiteurs. Cependant, les mécanismes sous-tendant l'épilepsie ne sont pas toujours connus. Une étude récente du Dr Rossignol a identifié des mutations dans le gène TRIO chez un enfant avec une forme précoce sévère d'épilepsie. Ce gène a été récemment associé à la déficience intellectuelle. TRIO encode un facteur d'échange de nucléotide guanine connu pour activer diverses protéines Rho GTPases essentielles aux processus de motilité cellulaire, de croissance et de différenciation cellulaire. Trio a été impliqué dans le développement de plusieurs systèmes biologiques. Au niveau du cerveau, Trio participe à la guidance axonale des neurones moteurs, au développement dendritique des neurones pyramidaux et à l'organisation des neurones excitateurs de l'hippocampe. Ses rôles dans le développement des INs n'ont pas été explorés. Nous postulons que le gène Trio régule le développement morphologique et la migration des INs corticaux et que sa perte induit un déficit inhibiteur au niveau cortical. Afin d'explorer plus en détails les rôles de Trio dans le développement des INs, nous avons réprimé son expression à l'aide d'un shARN spécifique exprimé sélectivement dans les INs (sous le contrôle du promoteur Dlx5/6), dans des tranches corticales organotypiques de souris embryonnaires. Nous avons étudié le développement morphologique et la dynamique de migration des INs. Mes études préliminaires montrent que la perte de fonction du gène Trio chez les souris embryonnaires mène à des défauts dans la morphologie des neurones inhibiteurs les rendant possiblement incapables à soutenir l'organisation normale du cerveau.

### #4 - Méthylation périphérique du transporteur de la sérotonine chez l'humain: étude de validation sur l'utilisation des échantillons biologiques non-invasifs, et la pertinence pour la réactivité au stress et la fonction cérébrale

Jessica Di Sante<sup>1</sup> Wei-Jo Yu<sup>3</sup> Zsofia Nemoda<sup>3</sup> Elmira Ismaylova<sup>1,2</sup> Marie-Pier Verner<sup>1,2</sup> Moshe Szyf<sup>3</sup>, Richard E. Tremblay<sup>1,2,4</sup> Linda Booij<sup>1,2,5</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. Université McGill 4. University College Dublin 5. Concordia University

L'environnement en début de vie peut influencer l'expression ultérieure de certains gènes via la méthylation de l'ADN, un mécanisme épigénétique. Le stress précoce a été associé à la méthylation périphérique ultérieure de sites spécifiques du gène du transporteur de la sérotonine (SLC6A4), et la méthylation de ce gène dans les cellules sanguines périphériques a été associée à la synthèse de la sérotonine dans le cerveau humain, à la morphologie fronto-limbique et à la réponse fronto-limbique aux émotions. L'utilisation d'échantillons périphériques est nécessaire en épigénétique puisque la méthylation de l'ADN ne peut être mesurée directement dans le cerveau. Cependant, la validité de l'utilisation d'échantillons biologiques non-invasifs pour la compréhension du fonctionnement du cerveau humain n'a pas été établie à ce jour. Le but de ce projet est de vérifier la stabilité et la validité de la méthylation de l'ADN au niveau de tissus périphériques humains et vérifier la pertinence de ce marqueur pour le fonctionnement du cerveau et le comportement humain. Notre but premier est de comparer les niveaux de méthylation de l'ADN de 3 types de prélèvements périphériques recueillis auprès du même individu. Nous examinerons également quel type de prélèvement montre la plus forte association entre la méthylation et la structure/fonction cérébrale. Notre second but est de vérifier la stabilité de la méthylation de chaque tissu dans le temps. 50 adultes (33-35 ans) ont été recrutés à partir de deux cohortes d'études longitudinales. Ils ont récemment été soumis à une IRM(f) combinée à une tâche de traitement d'émotions, et des données psychologiques ont été collectées à ce moment. Des échantillons de salive, de cellules buccales et de sang ont été prélevés en 2014-2015. Cette année, une seconde collecte d'échantillons et de données psychologiques a eu lieu afin de vérifier la stabilité de la méthylation de l'ADN dans le temps. Des résultats préliminaires seront présentés.



## #5 - Caractérisation moléculaire et fonctionnelle d'une nouvelle souris mutante Curly Bob du gène de la polarité cellulaire planaire (PCP), Vangl2

Abdul-Rahman El-Hassan<sup>1,2</sup> Fares Kharfallah<sup>1,2</sup> Marie Claude Guyot<sup>1,2</sup> Zoha Kibar<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Vangl2 est un gène essentiel de la voie de signalisation non canonique Wnt/Frizzled, appelée la voie de la polarité cellulaire planaire (PCP). Cette voie est largement impliquée dans la régulation du processus morphogénétique de l'extension convergente pendant la gastrulation et la formation du tube neural. Les études chez la souris et l'humain ont démontré un rôle important de cette dernière dans les anomalies de la fermeture du tube neural (ATN). La souris mutante de Vangl2, Looptail (Lp), représente un modèle puissant pour les études moléculaires des ATN chez l'humain. Les embryons homozygotes souffrent d'une forme sévère d'ATN, le Craniorachischisis où le tube neural reste ouvert tout le long de l'axe rostro-caudal, causant une mortalité périnatale. Ces embryons montrent une désorientation des cellules ciliées de l'oreille interne (organe de Corti) connue pour être causée par un défaut de la voie PCP. Dans cette étude, nous identifions une nouvelle souris mutante de Vangl2 appelée Curly Bob (Cb) où les hétérozygotes représentent une queue en forme de boucle et les homozygotes souffrent d'un Craniorachischisis. Autour de 17% des femelles Cb/+ représentent un "imperforate vagina" versus 39% chez les Lp. Le séquençage du cadre de lecture de Vangl2 chez Cb a identifié la mutation faux sens p.Ile268Arg, absente chez les souches parentales ainsi que chez 28 autres souches consanguines. Cette mutation affecte l'interaction de Vangl2 avec Prickle1, 2 et DVL1. Nous avons aussi évalué l'effet de la mutation sur la PCP dans les cellules ciliées de l'organe de Corti et du système vestibulaire (utricule, saccule et ampoules). L'orientation des cellules ciliées semble être plus affectée chez les homozygotes Cb que chez les homozygotes Lp. La nouvelle souris mutante CurlyBob représente un autre modèle puissant pour mieux étudier le rôle de Vangl2 et de la voie PCP durant le développement de l'organe de Corti, du système vestibulaire et du tube neural.

## #6 - Est-ce qu'une intervention psychosociale en garderie visant l'amélioration des habiletés sociales améliore la régulation du stress chez l'enfant? Une étude randomisée en grappe

Marie-Pier Larose<sup>1</sup> Marie-Claude Geoffroy<sup>2</sup> Frank Vitaro<sup>1</sup> Richard Tremblay<sup>1</sup> Sylvana Côté<sup>1</sup>

1. Université de Montréal 2. Université McGill

Au Québec, plus de 65 % des enfants fréquentent une garderie avant d'entrer à l'école. Quelques travaux indiquent que le stress des enfants en garderie augmente au cours de la journée plutôt que de diminuer. Le stress des enfants âgés de 3-4 ans est possiblement lié à la qualité de leurs interactions sociales, car ces enfants sont plus sollicités socialement que les bambins (1-2 ans), mais ils sont aussi moins compétents socialement que les enfants d'âge scolaire (5 ans et plus).

L'objectif de ce projet est de déterminer l'impact d'une intervention sur la régulation du stress des enfants en garderie à l'aide d'une étude randomisée en grappe. L'hypothèse est que les enfants qui ont suivi l'intervention auront une diminution de leur niveau de stress tel que mesuré par le cortisol salivaire. L'intervention Brindami vise l'amélioration des habiletés sociales via 16 ateliers ludiques animés par les éducatrices en garderie sur une durée de 8 mois. À l'automne 2013, dix-neuf Centres de la Petite-Enfance (CPE) (enfants, n=304) ont été randomisés à l'une de deux conditions : 1) intervention (n= 10 CPE), 2) liste d'attente (n=9 CPE, groupe contrôle, i.e ont reçu l'intervention l'année suivante). Au moins 25 % des enfants en garderie provenaient de familles à très faible revenu, et tous les CPE étaient situés dans des quartiers défavorisés de Montréal. Des échantillons de salive pour la mesure de cortisol ont été pris 3 fois par jour en pré et en post-intervention.

Les résultats préliminaires montrent une différence significative du stress en fin de journée chez les enfants du groupe intervention comparativement au stress des enfants du groupe contrôle. Les résultats suggèrent que la qualité des interactions sociales en garderie est associée au stress des enfants. À notre connaissance, ceci est la première étude randomisée en grappe à montrer l'effet d'une intervention visant à améliorer les habiletés sociales sur la régulation du stress des enfants en garderie.



## #7 - Traitement du cancer causant des troubles auditifs chez des patients pédiatriques

Stephanie Fay Lenhart<sup>1,2</sup> Joseph Rothstein<sup>1,2</sup> Emilia Peleva<sup>1,2</sup> Anne-Sophie Carret<sup>1,3</sup> Sam Daniel<sup>2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université McGill 3. Université de Montréal

Deux des médicaments les plus efficaces pour le traitement du cancer chez les enfants sont le cisplatine et le carboplatine. Cependant, leur utilisation est associée à une toxicité auditive bilatérale pouvant toucher 48% des enfants traités et entraîner des troubles d'apprentissage affectant leur qualité de vie. Certains chercheurs ont découvert que des variations génomiques (XPC et ABCC3) sont responsables de la façon dont le platine affecte l'ouïe des enfants. Cependant, ces trouvailles demandent à être validées. Le but de cette étude consiste à valider les résultats d'études précédentes par 1) l'analyse des variations génomiques reliées aux problèmes auditifs, 2) l'étude de la capacité des tests d'audiométrie à identifier la présence de pertes auditives et 3) l'évaluation de la qualité de vie des enfants ayant été exposés au platine à l'aide de questionnaires. L'étude vise à évaluer la fonction auditive des enfants lors des visites médicales. Chaque visite comporte un questionnaire pour comparer l'ouïe dans certaines situations et des tests d'audiométrie aux fréquences suivantes: 250 à 16 000. La classification Chang de la perte auditive est par la suite utilisée pour analyser les fréquences. Un total de 154 enfants du CHU Sainte-Justine a été recruté. 50 patients ont fourni un échantillon de sang pour l'analyse de certains variants génétiques (XPC et ABCC3) et l'analyse entière du génome pour identifier d'autres variants génétiques reliés à des troubles d'audition. Ces analyses sont en cours à l'Institut de Cardiologie de Montréal. Les tests préliminaires d'audiométrie ont démontré qu'au décours des traitements, la perte auditive est présente dans plus de 25% des patients. L'analyse des questionnaires démontre que les situations bruyantes sont les plus difficiles pour l'ouïe des enfants.

## #8 - Utilisation des potentiels évoqués visuels stationnaires pour mieux évaluer l'intégrité du champ visuel d'enfants atteints d'un gliome optique

Sarah Zakaib Rassi<sup>1,2</sup> Sébastien Perreault<sup>2</sup> Dave Saint-Amour<sup>1,2</sup>

1. Université du Québec à Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Le gliome optique représente 4 à 6% des tumeurs cérébrales chez l'enfant. L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est la méthode habituelle pour confirmer le diagnostic et mesurer l'évolution de la tumeur pendant le traitement par radiothérapie ou chimiothérapie. Étant donné que l'objectif du traitement est de préserver la fonction visuelle, il importe de bien mesurer la vision afin de maximiser le succès thérapeutique. Nous avons donc développé une nouvelle méthode rapide, fiable et non-invasive pour mesurer objectivement l'intégrité du champ visuel à l'aide des potentiels évoqués visuels stationnaires (PEVss) qui permet de distinguer simultanément les champs visuels central et périphérique. Cette tâche est effectuée en moins de 60 secondes, permettant l'évaluation des enfants ayant une attention limitée. Dix enfants d'âge scolaire neurologiquement sains ont été évalués. Les résultats de notre groupe sain sont en cours d'analyse. La prochaine étape de mon projet sera d'utiliser cette technique afin de mesurer les fonctions visuelles chez les enfants atteints d'un gliome optique âgés de 4 à 21 ans de façon prospective sur une période de 12 mois. Nous comparerons les PEVss obtenus avec les IRM et l'évaluation standard en neuro-ophtalmologie, qui inclut l'acuité visuelle. Cette nouvelle modalité en électrophysiologie pourrait améliorer le suivi et la prise en charge des patients avec un gliome des voies optiques en détectant de façon fiable des changements visuels subtils.



## #9 - IL-37 inhibe la réplication virale et la mort cellulaire induite par l'activation des cellules T

Ayoub Abulkhir<sup>1,2</sup> Suzanne Samarani<sup>1,2</sup> Zainab Aldbah<sup>1,2</sup> Sara Zaidan<sup>2</sup> Ali Ahmad<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal

L'Interleukine 37 (IL-37) est connue comme le 7<sup>ème</sup> membre de la famille IL-1. Comme les autres membres de cette famille, elle est synthétisée comme une protéine précurseur, qui est clivée par la caspase - 1 dans sa forme mature. IL-37 est une cytokine anti-inflammatoire et elle a une fonction extracellulaire et intracellulaire. Les deux formes se lient avec une très faible affinité à IL-18R $\alpha$ , et elle peut former un complexe avec IL-18BP pour neutraliser l'IL-18 mature. Comme les cytokines inflammatoires impliquées dans l'immunopathogénèse du SIDA, IL-37 exerce un effet anti-inflammatoire, alors nous avons étudié son rôle dans cette infection. Sa concentration était déterminée dans le sérum chez 20 contrôles sains et 49 patients infectés par le VIH en utilisant un kit commercial. Des tests non paramétriques ont été utilisés pour comparer les médianes. Les macrophages dérivés des monocytes humains étaient infectés par un virus à double tropisme en présence et absence d'IL-37. La réplication virale était mesurée par un kit d'ELIA p24. Les mêmes expériences étaient répétées avec des PBMC actifs, infectés avec une souche T tropisme. Nous avons testé aussi l'habilité de cette cytokine de réduire l'expression de PD-1, un marqueur d'exhaustion des cellules T. Cependant, nous avons remarqué que le niveau de l'IL-37 chez les Elites est plus élevé que les autres classes des patients infectés et chez les contrôles sains. La réplication virale est réduite en présence d'IL-37. De même, IL-37 réduit l'expression de PD-1 et accroît la survie des PBMC fraîchement décongelés. D'autres études sont nécessaires pour comprendre le potentiel de l'effet bénéfique de cette cytokine envers les individus infectés par le VIH.

## #10 - Mesure de l'activité plasmatique de diverses formes de L-asparaginase (ASP) chez les enfants avec leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

Cynthia Afeich<sup>1,3</sup> Jean-Marie Leclerc<sup>2,3</sup> Catherine Litalien<sup>1,2,3,4</sup> Anémone Faivre d'Arcier<sup>4</sup> Julie Autmizguine<sup>1,2,3,4</sup> Yves Théorêt<sup>1,3,4</sup>

1. Département de Pharmacologie 2. Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine, Université de Montréal 3. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

4. Unité de Pharmacologie Clinique, CHU Sainte Justine

Introduction. L'ASP est un agent chimiothérapeutique qui clive l'asparagine plasmatique. Ceci provoque ainsi une déplétion en asparagine au niveau des cellules leucémiques (déficientes en asparagine synthétase) ce qui conduit à leur apoptose. Quatre formes d'ASP soit l'ASP pégylée (PEG), la succinimidyl carbonate PEG (SC-PEG), l'E.Coli et l'Erwinia sont présentement utilisées en clinique avec des différences marquées au niveau de leurs paramètres pharmacocinétiques qui peuvent se traduire par une importante variabilité intra- et inter-individuelle. Le projet vise à mesurer l'activité résiduelle de l'ASP plasmatique et à déterminer si un seuil d'efficacité de 100 U/L est maintenu par l'une ou l'autre des formes d'ASP durant la phase de consolidation du traitement de la LAL. Méthodes. L'activité ex vivo de l'ASP est mesurée (méthode enzymatique avec spectrométrie d'absorption à 690 nm) dans le plasma de 219 échantillons sanguins résiduels provenant de 24 enfants (2 à 19 ans ; âge médian :7.5 ans) avec LAL (N=15 filles) recevant l'E.Coli (N=12), l'Erwinia (N=3), la PEG (N= 5) ou la SC-PEG (N=4). Résultats. Aux doses recommandées (E.Coli et Erwinia : 25,000 U/m<sup>2</sup> ; PEG et SC-PEG : 2,500 U/m<sup>2</sup>), les activités plasmatiques résiduelles médianes associées aux formes E.Coli et Erwinia étaient plus faibles que celles associées aux formes PEG et SC-PEG (145 et 101 U/L vs 1,173 et 1,084 U/L), avec également une plus forte proportion d'échantillons plasmatiques sous le seuil d'efficacité (54/145 vs 6/74). Conclusion. La variabilité observée au niveau de l'activité résiduelle de l'ASP plasmatique notamment entre les formes non-pégylées et pégylées en justifie le monitoring dans un contexte de gestion pharmacothérapeutique individualisée. Ce faisant, la dose d'ASP pourrait être adaptée à chaque enfant afin de minimiser le risque d'échec thérapeutique lié à un sous-dosage ou une inactivation immunitaire silencieuse ou à la survenue d'effets secondaires liés à un surdosage.



## #11 - Étude sur la modulation de SLURP-1 dans une infection avec le VIH

Zainab Aldbah<sup>1,2</sup> Ayoub Abulkhir<sup>1,2</sup> Suzanne Samarani<sup>1,2</sup> Ali Ahmad<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal

SLURP-1 est un ligand allostérique pour le récepteur nicotinique d'acétylcholine,  $\alpha$ -7nAChR. Il raffine la liaison de l'Ach à ce récepteur. Il est aussi produit abondamment par les cellules non-neuronales, spécialement les cellules TCD4, et les cellules épithéliales du tractus gastro-intestinal du corps humain. Il constitue le système cholinergique extraneuronal. Comme les deux récepteurs nicotinique et adrénergique de l'Ach sont abondamment exprimés sur les cellules immunes extra-neuronales et les tissus du corps humain, les ENCS exercent des effets profonds sur les cellules immunitaires extra-neuronales et modulent la différenciation, la prolifération et le fonctionnement de plusieurs cellules immunitaires. Très peu est connu présentement à propos du fonctionnement de SLURP-1 et ENCS dans l'infection au HIV. Nous démontrons, et pour la première fois, que la concentration ACh dans la circulation sanguine est plus élevée chez les patients infectés par le VIH. Au contraire, l'expression de  $\alpha$ -7nAChR sur les cellules T CD3+CD4+ a tendance à diminuer. Dernièrement, nos résultats ont démontré que l' $\alpha$ -7nAChR agoniste diminue la réplication virale de la souche T-tropique dans les PBMC humains. Nos résultats suggèrent que l'activité de SLURP-1 est plus élevée. De même la concentration est aussi plus élevée chez les patients infectés, et traités pour essayer de remettre le système immunitaire à la normale. Notre suggestion serait qu'un ACh mimétique qui ne traverse pas la barrière hématoencéphalique peut être considéré pour diminuer l'activation aberrante du système immunitaire et réduire la réplication virale chez les individus infectés par le VIH, tandis que thérapie anti- rétrovirale (ART) tend à la restaurer à leur plus bas niveau physiologique.

## #12 - Les effets de la proscillaridine A sur l'acétylation des histones et sur la dégradation de l'oncogène C-MYC dans les leucémies lymphoblastiques aiguës

Gregory Armaos<sup>1,2</sup> Elodie DA COSTA<sup>1,2</sup> Simon Jacques-Ricard<sup>1,2</sup> Annie Beaudry<sup>2</sup> Daniel Sinnott<sup>1,2</sup> Serge McGraw<sup>1,2</sup> Noël Raynal<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) représente environ 25% des cancers pédiatriques diagnostiqués chaque année. Dans 80 % des cas, une rémission complète est observée. Cependant, les patients résistants aux traitements ainsi que les patients en rechute présentent un mauvais pronostic. Les altérations épigénétiques sont des facteurs essentiels dans le développement et la progression de la maladie, ainsi qu'à la résistance aux traitements. Lors d'un criblage de médicaments approuvés par la FDA, nous avons découvert des molécules ayant des caractéristiques épigénétiques. Nous faisons donc l'hypothèse qu'une de ces molécules, le glucoside cardiotonique proscillaridine A, pourrait avoir des effets épigénétiques et anticancéreux dans des modèles précliniques de LLA. Pour tester cette hypothèse, nous avons traité deux lignées cellulaires de LLA Nalm-6 (pre-B LLA) et Molt-4 (T-LLA) in vitro pendant 2 à 96 heures à des doses pertinentes sur le plan clinique. Nous avons alors pu observer une inhibition de croissance dose dépendante dans les deux lignées cellulaires, avec des valeurs de CI50 de 3.0 et 2.3 nM pour les Nalm-6 et les Molt-4 respectivement. De plus, nos études sur le cycle cellulaire par BrdU démontrent un arrêt en G2/M. Nous avons également détecté par western blot des baisses significatives de l'acétylation de résidus spécifiques de l'histone 3. L'expression protéique des enzymes responsables de cette acétylation telles que les histones acétyltransférases Tip60 et CBP est également diminuée, ainsi que l'oncogène C-Myc. Par des analyses de séquençage de l'ARN, nous avons observé une augmentation de l'expression des gènes impliqués dans les processus d'apoptose et de différenciation, ainsi qu'une diminution des gènes impliqués dans la prolifération cellulaire comme en particulier les gènes cibles de C-Myc. Ces résultats prometteurs permettent d'envisager l'utilisation de la proscillaridine A comme nouvelle thérapie pour les patients atteints de LLA.



### **#13 - Nouvelle thérapie épigénétique avec le disulfiram dans le traitement du neuroblastome pédiatrique**

Simon Jacques-Ricard<sup>1,2</sup> Elodie Da Costa<sup>1,2</sup> Gregory Armaos<sup>1,2</sup> Annie beaudry<sup>2</sup> Noël Raynal<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Le neuroblastome pédiatrique est un des cancers extracrâniens le plus fréquent chez les enfants. Malgré une amélioration du taux de survie avec les thérapies actuellement disponibles, les stades avancés de neuroblastome ou en rechute présentent un très mauvais pronostic. De nouvelles approches thérapeutiques doivent donc être développées afin d'augmenter la survie des patients. Une de ces approches est la thérapie par les médicaments épigénétiques. Le neuroblastome, comme plusieurs autres cancers pédiatriques, contient plusieurs altérations épigénétiques au niveau de la méthylation de l'ADN et des modifications des histones. Lors d'un criblage de médicaments déjà approuvés par la FDA, nous avons découvert quelques molécules ayant des caractéristiques de médicaments épigénétiques jamais encore découvertes. Notre étude cherche donc à démontrer l'efficacité de ces molécules dans le traitement de lignées cellulaires de neuroblastome. Suite à des tests préliminaires, une des molécules approuvées par la FDA s'est démarquée : le disulfiram, un médicament approuvé pour le traitement de l'alcoolisme chronique. Nous avons donc traité des lignées cellulaires de neuroblastomes (IMR-32, N91, SK-N-DZ, SK-N-SH et SK-N-AS) pendant 48 heures avec du disulfiram à des concentrations pertinentes sur le plan clinique (10 nM à 50 µM). Nos résultats démontrent une inhibition de croissance de 50 % (IC50) entre 25 et 100 nM pour les lignées cellulaires testées. De plus, après analyse par cytométrie de flux, on observe un blocage du cycle cellulaire en G2/M. Nous avons également observé une diminution de l'expression du facteur de transcription oncogénique MYCN. De plus, un traitement avec disulfiram induit une baisse d'acétylation de plusieurs marques d'histones (H3K9ac, H3K14ac, H3K27ac) associée à une réduction significative de l'expression d'une histone acétyltransférase (CBP). Cette recherche permettra d'évaluer l'efficacité du disulfiram dans le traitement du neuroblastome.

### **#14 - Caractérisation de fibroblastes dérivés de cellules souches pluripotentes induites**

Cynthia Désaulniers-Langevin<sup>1,2</sup> Christian Beauséjour<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Département de Pharmacologie, Université de Montréal

Afin d'appliquer les concepts de thérapie cellulaire chez l'humain, il faut obtenir une source importante de cellules humaines idéalement autologues au système immunitaire du patient et également démontrer que ces cellules sont sécuritaires. Les cellules souches pluripotentes induites (iPSC) sont des cellules qui peuvent être générées à partir de n'importe quelle cellule somatique tout en ayant un potentiel de réplication illimité. Le processus de reprogrammation permettant de générer ces cellules nécessite toutefois que l'expression de plusieurs gènes impliqués dans le contrôle de la croissance cellulaire soit altérée. Ces cellules représentent donc potentiellement un risque pour le développement d'une tumeur à moyen/long terme. Deux approches seront utilisées afin de caractériser deux populations de fibroblastes de peau (fibroblastes originaux et fibroblastes dérivés d'iPSC) dans leurs réponses aux dommages à l'ADN : une caractérisation in vitro des lignées de cellules et une approche in vivo chez la souris immunodéficiente NSG. Des tests de croissance cellulaire et d'efficacité à entrer en apoptose ou en sénescence suite à des dommages à l'ADN seront effectués in vitro. La capacité avec laquelle ces lignées pourront être transformées in vivo chez la souris sera également évaluée de deux façons : l'exposition des lignées cellulaires à un carcinogène et l'immortalisation des lignées cellulaires suivie d'une transduction avec l'oncogène RAS. Il est essentiel de démontrer que les cellules issues d'une reprogrammation suivie d'une différenciation cellulaire ne sont pas plus à risque d'une prolifération incontrôlée lorsqu'elles sont comparées aux cellules parentales. Ces étapes de validation sont essentielles afin de permettre le développement à grande échelle, chez le patient, de la thérapie cellulaire dérivée de cellules iPS.



## #15 - Identification de biomarqueurs génétiques pour la détection précoce des séquelles métaboliques chez les survivants de la leucémie pédiatrique

Jade England<sup>1</sup> Valerie Marci<sup>1</sup> Maja Krajinovic<sup>2</sup> Caroline Laverdière<sup>2</sup> Emile Levy<sup>1</sup> Daniel Sinnett<sup>2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) représente le tiers de tous les cancers pédiatriques et est la principale cause de mortalité par maladie chez les enfants. Malgré des taux de guérison allant jusqu'à 85%, plus de 60% des survivants présentent des effets tardifs dus à la toxicité des traitements. En autres, on observe des complications cardiométaboliques (CM), soient l'obésité, l'intolérance au glucose, les dyslipidémies et l'hypertension. Bien que les facteurs génétiques expliquent 50% de la variance associée aux CM, peu d'études les ont pris en compte. Nos objectifs visent à caractériser le profil métabolique des survivants de la cohorte PETALE et à évaluer la contribution des facteurs génétiques dans le développement des CM. Les données cliniques, biochimiques et génomiques ont été recueillies et comparées aux valeurs seuils pour l'âge et le sexe chez les participants de cette étude (n=209, âge moyen de 22.7 ans +/- 6.4). Nos résultats montrent que 61% des participants présentent au moins un facteur de risque cardiométabolique, la dyslipidémie et l'obésité étant les complications les plus prévalentes (41.8% et 33.0% respectivement). L'analyse des variants communs fut effectuée avec PLINK et a révélé des associations avec la dyslipidémie, l'obésité et la pré-hypertension. Le package SKAT du logiciel R a été utilisé pour l'analyse des variants rares et n'a révélé qu'une association avec la pré-hypertension. SKAT a aussi été utilisé pour l'analyse combinée des variants rares et communs et deux associations avec la dyslipidémie furent mises en évidence. Ces résultats suggèrent que des gènes impliqués dans les voies métaboliques peuvent contribuer au risque de dyslipidémies, d'obésité et de pré-hypertension chez les survivants de la LLA.

## #16 - Élimination de chimiokines inflammatoires par CXCR3

Mélanie Girard<sup>1,2</sup> Nikolaus Heveker<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Les chimiokines sont des protéines sécrétées dans le milieu extracellulaire qui provoquent la migration par chimiotaxie de cellules qui expriment des récepteurs de chimiokines à leur surface vers des gradients croissants de chimiokines. CXCR3 est un récepteur de chimiokines exprimé par les lymphocytes T et est responsable de leur migration à des tissus inflammés où sont sécrétées les chimiokines Monokine induced by gamma interferon (MIG), Interferon-gamma induced protein 10 (IP-10) et Interferon-inducible T-cell alpha chemoattractant (ITAC). Les gradients de ces chimiokines sont induits en condition d'inflammation afin de provoquer le recrutement de leucocytes et doivent être éliminés afin de terminer la réaction immunitaire. Une mauvaise régulation des gradients de chimiokines a une importance particulière dans les maladies auto-immunes et inflammatoires où un recrutement excessif de leucocytes cause des dommages aux tissus affectés. Par exemple, CXCR3 et ses ligands jouent un rôle central dans l'athérosclérose, la sclérose en plaques, les maladies inflammatoires de l'intestin et l'asthme. Les récepteurs de chimiokines atypiques (ACKRs) contribuent à réguler les niveaux de chimiokines via leur séquestration et dégradation. Aucun des 4 ACKRs identifiés jusqu'à présent ne dégrade les chimiokines interféron-inductibles MIG, IP-10 et ITAC. Nous avons des résultats préliminaires qui montrent que les lymphocytes T activés sont capables de dégrader IP-10 et ITAC via CXCR3, suggérant que CXCR3 pourrait jouer un rôle dans la régulation du recrutement de cellules T CXCR3+ aux sites d'inflammation. Sachant que CXCR3 est aussi exprimé par une variété de lignées épithéliales, nous émettons l'hypothèse que ces cellules sont aussi capables de médier la dégradation d'IP-10 et ITAC via CXCR3. La découverte de ce mécanisme de dégradation impliquant CXCR3 pourrait aider à clarifier le rôle de CXCR3 dans différents types cellulaires et dans la physiopathologie de maladies immunes.



## #17 - Le rôle de l'interaction ARN-ARN dans la réplication du virus de l'hépatite C

Sally Jaatoul<sup>1,2</sup> Jerome Tanner<sup>2</sup> Jing Hu<sup>2</sup> Carolina Alfieri<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Introduction : Le virus de l'hépatite C (VHC) se classe dans la famille des Flaviviridae. L'infection chronique par le VHC affecte 3% de la population mondiale et s'avère un facteur de risque important pour le déclenchement de maladies sérieuses telles la cirrhose et le carcinome hépatique. Bien qu'il existe des antiviraux contre le VHC, l'efficacité de ces derniers est en fonction des génotypes viraux. L'étude du processus de réplication du VHC est critique afin de permettre le développement de médicaments efficaces contre l'ensemble des génotypes du VHC. Il est connu que la région désignée 3'UTR a un rôle dans la réplication du VHC. Cependant, la fonction des interactions génomiques ARN-ARN dans la réplication du VHC reste encore à élucider. Hypothèse : Considérant que la région NS5B code pour la polymérase virale, nous postulons que des séquences de NS5B œuvrent conjointement avec des séquences homologues d'une sous-région du 3'UTR, désignée 3'UTR-VR (qui est variable entre génotypes mais conservée à l'intérieur d'un même génotype), pour ainsi contrôler le niveau de synthèse de l'ARN du VHC. Méthodes : Notre laboratoire a construit des virus de génotype 1b avec mutations dans les séquences d'appariement entre le NS5B et la région 3'UTR-VR. L'ARN provenant de ces constructions est transfecté dans les cellules hépatiques Huh-7.5. La technique de RT-qPCR est utilisée afin de mesurer et comparer les niveaux d'ARN viral des mutants vis-à-vis le virus original. Résultats : Nos résultats démontrent une augmentation des niveaux d'ARN viral des mutants par rapport au virus original non-muté. En outre, nous avons démontré que l'ARN viral obtenu suite à la reconstitution des deux sites de mutation est restauré au même niveau que le virus original non-muté. Conclusions : Les résultats soutiennent notre hypothèse que la fonction des séquences ciblées du 3'UTR-VR est de moduler la synthèse de l'ARN viral conjointement avec les séquences ciblées du NS5B.

## #18 - Estimation de la macrosomie fœtale chez les populations Cris de l'Est de la Baie James

Elisa Jean-Baptiste<sup>1,2,3</sup> Nils Chaillet<sup>1</sup> Benoit Mâsse<sup>2,3</sup>

1. Département d'obstétrique et gynécologie, Université Laval 2. URCA-Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 3. École de Santé Publique de l'Université de Montréal

La macrosomie fœtale est communément définie par un poids de naissance supérieur ou égal à 4000g ou à 4500g, soit par un poids de naissance supérieur ou égal au 90<sup>ième</sup> percentile en fonction de l'âge gestationnel, selon le sexe et les références populationnelles utilisées. Des études ont rapporté des prévalences s'échelonnant de 31-36,1%, ces prévalences sont trois fois supérieures à celle de la population québécoise générale, soit 11%. De plus, les Cris possèdent un taux élevé de diabète gestationnel, maladie chronique étroitement liée à la macrosomie foetale, de 12,8%, par comparaison à 4-6% au Canada. Cette étude vise à évaluer si les méthodes utilisées actuellement au Québec pour dépister la macrosomie fœtale s'appliquent aux populations Cris et à déterminer si le recours à de nouvelles références du poids de naissance en fonction de l'âge gestationnel est justifié chez ces populations. Pour ce faire, les données d'une cohorte de plus de 2 546 femmes de nation Cri, suivies entre 2000-2010, ont été comparées à celles de 97 475 femmes de 32 hôpitaux du Québec (N. Chaillet, IRSC, 2008-2012), suivies entre 2008-2010. Les analyses par régression multivariées et les courbes de références postnatales spécifiques aux Cris esquissent les résultats préliminaires suivants: 25.84% des femmes Cris ont un enfant de plus de 4500g comparativement à 8.07% des femmes du Québec, (P Value <0.0001), par le fait même une femme Cris à environ 9 fois plus de risque d'avoir un enfant de plus de 4500g (OR=9.51; IC 95% 8.00-11.03) et ce même si un enfant de ces communautés a moins de morbidités périnatales (OR=0.34; IC 95% 0.25-0.46). Nous nous retrouvons au coeur d'un important problème de santé publique, en raison : 1) des complications materno-fœtales à court et long terme et; 2) du taux élevé de faux positifs lors du dépistage de la macrosomie fœtale quand une référence non spécifique est utilisée.



## #19 - L'implication de la peptide-déformylase PDF dans la leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant

Camille Jimenez Cortes<sup>1</sup> Pauline Cassart<sup>1</sup> Jean-François Spinella<sup>1</sup> Nicolas Garnier<sup>1</sup> Chantal Richer<sup>1</sup> Benjamin Neveu<sup>1</sup> Jasmine Healy<sup>1</sup> Daniel Sinnett<sup>1,2</sup>

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal 2. Département de Pédiatrie, Université de Montréal, Montréal

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est le cancer pédiatrique le plus fréquent, comptant pour 25% de toutes les tumeurs pédiatriques. Les thérapies actuelles permettent d'obtenir globalement des taux de survie de 80%. Cependant, 20% des patients ne réagissent pas aux traitements actuels et rechutent, ce qui représente la cause principale de mortalité liée au cancer chez l'enfant. Afin d'approfondir nos connaissances sur les causes de cette maladie et de comprendre l'architecture génétique sous-jacente de la LAL, nous proposons une étude approfondie de la LAL de l'enfant par la caractérisation de nouvelles mutations conduisant à la leucémogénèse, dites mutations « drivers ». L'utilisation du séquençage à haut débit sur une cohorte de 200 patients pédiatriques LAL de type pré-B (exomes normaux-tumoraux), suivie d'un criblage fonctionnel par ARN interférant (shRNA), nous a permis d'identifier et de prioriser des mutations somatiques susceptibles de présenter un impact fonctionnel, considérées comme des candidats « drivers » de la leucémie. Nous avons ainsi mis en évidence une mutation somatique faux-sens.F233I dans le gène PDF (peptide-déformylase) partagée par trois patients qui n'avait jamais été identifiée dans la LAL auparavant. Le gène PDF est impliqué dans la modification des protéines mitochondriales et il a été montré que l'inhibition de PDF affecte les processus de prolifération cellulaire et d'apoptose dans plusieurs lignées cancéreuses. Nous avons ainsi évalué l'effet de la surexpression de la mutation PDF p.F233I dans des lignées leucémiques grâce à des tests de cytotoxicité et de croissance cellulaire. L'identification de nouvelles mutations drivers telle PDF p.F233I permettrait de mieux comprendre l'étiologie de la LAL et éventuellement d'élaborer des approches personnalisées pour la gestion et le soin des enfants atteints de LAL.

## #20 - Caractérisation d'une nouvelle entité génétique, les microDNAs

Pamela Mehanna<sup>1,2</sup> Vincent Gagné<sup>1,2</sup> Mathieu Lajoie<sup>1</sup> Daniel Sinnett<sup>1,2</sup> Ivan Brukner<sup>3</sup> Maja Krajcinovic<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal 3. Université McGill

Les microDNAs sont de nouvelles entités circulaires extrachromosomiques récemment identifiées au sein de tissus normaux et tumoraux. Ce sont de petits fragments d'ADN (200-400 pb en moyenne) dérivés de séquences uniques, non-répétitives et provenant généralement de régions génomiques fonctionnelles comme les exons ou les îlots CpG. Le processus par lequel sont générées ces entités reste indéterminé. Celles-ci pourraient être la résultante de micro-délétions ayant lieu lors de l'étape de réplication, comme proposé par l'équipe à l'origine de leur identification, ou encore être le produit de dégradation de l'ADN par les caspases lors du processus d'apoptose. Au cours de cette étude, afin de vérifier la concomitance de la formation des miDNAs avec l'apparition de délétions, nous avons réalisé l'extraction d'ADN génomique et isolé les miDNAs de lignées cellulaires lymphoblastoïdes humaines (LCLs) pour ensuite les séquencer sur système PGM d'Ion Torrent. En utilisant une stratégie d'analyse développée en interne validant la circularité des entités isolées, leur taille ainsi que leur contenu caractéristique en GC, nous avons pu générer un répertoire complet de miDNAs, définir leur distribution génomique et évaluer d'éventuels enrichissements au niveau de régions altérées du génome. De plus, en traitant avec différents agents chimiothérapeutiques des LCLs présentant ou non une résistance, nous avons pu également déterminer la modulation de génération et de distribution des miDNAs en réponse à une apoptose provoquée. À terme, cette étude devrait permettre de déterminer le mécanisme à l'origine de ces nouvelles entités génétiques et de mieux comprendre leur éventuelle fonctionnalité.



## #21 - Élaboration d'un test pour mesurer la cytotoxicité cellulaire dépendante des anticorps (ADCC) spécifique au virus de l'hépatite C (VHC)

Kimberly Ann Milton McSween<sup>1,2</sup> Doris Ransy<sup>1</sup> Rasika Kunden<sup>4</sup> Ariane Larouche<sup>1,2</sup> Laurent Desrosiers<sup>2</sup> Armelle Le Campion<sup>2</sup> Hugo Soudeyns<sup>1,2,3</sup>

1. Unité d'immunopathologie virale, CHU Sainte-Justine 2. Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal 3. Département de Pédiatrie, Université de Montréal 4. National Institute of Virology, Pune, Inde.

Introduction: Plus de 170 millions d'individus dans le monde sont infectés par le VHC. Pour des raisons mal comprises, la charge virale du VHC augmente au 3ème trimestre de grossesse, décroît après l'accouchement, et la pathologie hépatique s'aggrave. Notre hypothèse est que l'ADCC, un processus lors duquel des anticorps dirigent des cellules effectrices vers des cellules-cibles exprimant un antigène donné, est impliqué dans la modulation de la pathogenèse de l'hépatite C en grossesse. Méthodes: Nous caractériserons l'ADCC chez un groupe de femmes enceintes infectées par le VHC au moyen d'échantillons de sérum obtenus de ces patientes, d'un test d'ADCC faisant usage de cellules-cibles résistantes à l'activité NK (CEM-NKr) et de cellules effectrices issues de donneurs sains. Les CEM-NKr seront modifiées pour exprimer les protéines E1 et E2 du VHC à leur surface. La lecture du test d'ADCC sur les CEM-NKr sera basée sur la perte de coloration vitale en cytométrie en flux. Résultats: Dans un premier temps, E1/E2 ont été clonés en aval du promoteur CMV pour générer des particules lentivirales qui ont été utilisées pour la transduction des CEM-NKr. L'expression d'E1/E2 étant décevante, le promoteur CMV a été remplacé par PGK, menant à une expression intracellulaire robuste mais pas en surface. L'expression de CD81, récepteur primaire du VHC pouvant empêcher la migration d'E1/E2 à la surface de la cellule, sera éteinte grâce au système CRISPR-Cas9 qui est en cours d'optimisation. Dans un second temps, des glycoprotéines E2 recombinantes solubles liées à CD81 exprimé à la surface des CEM-NKr seront utilisées afin de diriger l'ADCC. Conclusion: Le développement de ce test permettra de doser les variations de l'activité ADCC durant la grossesse et potentiellement d'expliquer l'histoire naturelle de l'hépatite C chez la femme enceinte. Ces travaux pourraient mener à une meilleure prise en charge des femmes infectées par le VHC.

## #22 - L'étude d'association entre les facteurs génétiques et les complications du traitement à long terme chez les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant

Kateryna Petrykey<sup>1,2</sup> Sarah LIPPÉ<sup>1,4</sup> Serge Sultan<sup>1,4</sup> Simon Drouin<sup>1</sup> Laurence Bertout<sup>1</sup> Patrick Beaulieu<sup>1</sup> Pascal St-onge<sup>1</sup> Caroline Laverdière<sup>1,3</sup> Daniel Sinnett<sup>1,3</sup> Maja Krajcinovic<sup>1,2,3</sup>

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 2. Département de Pharmacologie, Université de Montréal 3. Département de Pédiatrie, Université de Montréal 4. Département de Psychologie, Université de Montréal

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est le cancer pédiatrique le plus fréquent, représentant environ 25% de toutes les tumeurs pédiatriques. L'introduction d'une approche traitement multi-agent a conduit à une amélioration remarquable des taux de guérison. Pourtant, l'exposition à des agents chimiothérapeutiques et/ou irradiation pendant une période vulnérable de développement de l'enfant ont été associées à des complications liées au traitement de courte durée et à des problèmes de santé tardifs, souvent non cliniquement apparents et ne survenant que plusieurs décennies après le traitement. On suppose que la constitution génétique modifie le risque de développer ces complications. Pour identifier les facteurs génétiques contribuant aux effets tardifs liés au traitement on a effectué le séquençage complet de l'exome (WES), afin d'interroger globalement les variations génétiques du génome LLA de l'enfant. Ensuite, nous avons fait des études d'association entre des complications neurocognitives, du changement de qualité de vie et toutes les variantes communes, potentiellement fonctionnelles, situées dans l'ensemble de gènes sélectionnés dans les voies d'action des agents anticancéreux et de fonctionnement du système nerveux. L'analyse a été effectuée en utilisant le chi carré et la régression logistique (avec l'inclusion des patients et les caractéristiques de traitement) avec les logiciels SPSS et PLINK. L'effet de variants rares et l'effet de variants communs en collaboration avec des variantes rares ont été évalués en utilisant le test SKAT-O. Ainsi, nous avons identifié des variants rares et communs germinaux, qui sont associés de façon significative avec des changements de qualité de vie et neurocognitifs qui peuvent être validés par des études de répliation et par des études fonctionnelles.



## #23 - Profil des sous-populations lymphocytaires B et réponses vaccinales chez les enfants exposés non-infectés (ENI) par le VIH-1

Laurence Raymond Marchand<sup>1,3</sup> Catherine Gravel<sup>1,3</sup> Fatima Kakkar<sup>3,4</sup> Marc Boucher<sup>3,5</sup> Normand Lapointe<sup>3,4</sup> Valérie Lamarre<sup>3,4</sup> Hélène C. F. Côté<sup>6</sup> Hugo Soudeyns<sup>1,3,4</sup> Armelle Le Campion<sup>1,3</sup>

1. Unité d'immunopathologie virale CHU Sainte-Justine 3. Département de microbiologie, infectiologie et immunologie de l'Université de Montréal 4. Département de Pédiatrie de l'Université de Montréal 5. Département de gynéco-obstétrique de l'Université de Montréal 6. Department of Pathology and Laboratory Medicine, UBC

Introduction. En 2014, 36,9 millions de personnes vivaient avec le VIH parmi lesquelles s'inscrivaient plus de 1,5 million de femmes enceintes. Cette condition peut donner lieu à des cas de transmission mère-enfant (TME) qui peuvent se produire in utero, à l'accouchement ou lors de l'allaitement. Grâce à l'instauration de thérapies antirétrovirales accessibles et de normes de prévention de la transmission, le risque de TME est passé de 25-30% à moins de 1% dans les pays développés. Ainsi, on note une augmentation du nombre d'enfants exposés au VIH in utero, mais non infectés (ENI). Bien que non infectés, ces derniers sont toutefois affectés par une mortalité, une morbidité et des anomalies immunitaires accentuées. En outre, une perturbation des compartiments lymphocytaires B et T a été soulignée. Méthodes. 47 enfants ENI ayant reçu une prophylaxie de 6 semaines initiée dans les 12 premières heures de vie ont été stratifiés selon la charge virale (CV) maternelle la plus élevée durant la grossesse (groupe 1: <40, groupe 2: <sup>≥</sup>40 copies/ml). Les cellules mononucléées du sang de cordon (SC) et du sang périphérique à 6 et 12 mois ont été isolées et les sous-populations B ont été étudiées par cytométrie en flux (CD10, CD20, CD21, CD27). La réponse vaccinale a été mesurée par des oligomères fluorescents du fragment C du toxoïde tétanique (TTCF). Résultats. Les enfants du groupe 1 avaient une fréquence plus élevée de lymphocytes B a) mémoires classiques dans le SCO, b) mémoires atypiques à 6 mois, et c) transitionnels T1 et totaux dans le SC. Ce groupe avait moins de lymphocytes B a) naïfs à 6 mois, et b) plasmablastes dans le SC que le groupe 2. Tous les enfants présentaient des populations B spécifiques au TTCF post-vaccination. Conclusion. La CV durant la grossesse pourrait affecter le développement lymphocytaire B des enfants ENI. Les perturbations observables s'atténuent heureusement avec l'âge. La réponse au vaccin antitétanique paraissait adéquate chez les deux groupes.

## #24 - La régulation des voies de signalisation dépendantes de CXCR4 durant la mitose

David Rhainds<sup>1,2</sup> Nikolaus Heveker<sup>1</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

La mitose est le nom donné à la réplication cellulaire équationnelle, le processus assurant la survie des cellules. La mitose permet à une cellule de se dupliquer en deux cellules filles, chacune comportant le même bagage génétique que leur mère. La mitose nécessite un mode de polarisation cellulaire bipolaire : Durant la division de la cellule mère, les centrosomes se déplaceront aux extrémités de la cellule, causant ainsi des changements dans la configuration et la fonction du cytosquelette. Les chromatides sœurs seront ensuite séparés de part et d'autre, de même que les composants cellulaires, séparant ainsi les futures cellules filles. La chimiotaxie est le nom donné à la migration cellulaire orientée par messagers chimiques. Opposée à la mitose, la chimiotaxie requiert un mode de polarisation cellulaire unipolaire : La détection du messenger chimique (bien souvent une chimiokine; une cytokine chimiotactique) sur une des extrémités de la cellule définit un «leading edge» où se fera l'extension des pseudopodes, alors que l'autre extrémité est appelée «trailing end», où se fait la contraction de la cellule. Or, la coordination entre ces deux mécanismes fondamentaux de la biochimie n'a reçu que très peu d'attention. Bien qu'il semble évident qu'une cellule en division doit éviter de migrer et vice-versa, et que ces deux modes de polarisation cellulaires soient incompatibles, il est à ce jour incompris et non démontré à quel moment exactement une cellule devient insensible aux messages de chimiotaxie. Basés sur les observations et travaux de l'équipe de Christopher Janetopoulos dans la levure, nous avons choisi d'étudier la signalisation des protéines G $\alpha$ , G $\beta\gamma$ ,  $\beta$ -Arrestine2, PI3K et PTEN lors de la dichotomie mitose/chimioaxie. Ces effecteurs ont été identifiés comme importants dans les deux mécanismes. Nous espérons donc développer un nouveau modèle d'étude des protéines mentionnés précédemment à l'aide de biosenseurs pour mieux comprendre ce phénomène.



## #25 - Simulations pharmacocinétiques du piperacillin-tazobactam en infusion prolongée en pédiatrie

Céline Thibault<sup>1,2</sup> Nastya Kassir<sup>3</sup> Yves Théorêt<sup>1,2</sup> France Varin<sup>2</sup> Catherine Litalien<sup>1,2</sup> Julie Autmizguine<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal 3. Pharsight-A Certara Company

Introduction. Le piperacilline-tazobactam (PTZ) est fréquemment utilisé dans le traitement du sepsis chez les enfants. Son efficacité thérapeutique diminue dans le contexte d'émergence de résistance bactérienne. L'administration du PTZ en infusion prolongée optimise la pharmacodynamie (PD) contre les bactéries plus résistantes résultant en une meilleure issue clinique chez les adultes. Or, sa pharmacocinétique (PK) diffère en pédiatrie. Notre objectif était de déterminer la posologie optimale en infusion prolongée chez les jeunes enfants. Méthode. Cette étude de simulation PK portait sur une population de sujets virtuels de 1200 enfants de 2 mois à 6 ans. La distribution du poids selon l'âge était basée sur les courbes de croissance de l'Organisation Mondiale de la Santé adaptées pour le Canada. Nous avons estimé les concentrations plasmatiques de PTZ pour chacun des enfants virtuels grâce à un modèle PK monocompartimental, et aux données de PK du PTZ précédemment publiées. Plusieurs régimes posologiques ont été simulés (240 à 400 mg/kg/j, intervalles de 4 à 8 heures, infusions de 0.5 à 4 heures). La cible PD était une concentration de PTZ libre supérieure à la concentration minimale inhibitrice (CMI) pour  $\geq 50\%$  de l'intervalle entre deux doses. Une posologie était optimale si  $\geq 90\%$  de la population atteignait la cible PD. Résultats. Plus de 90% des sujets atteignaient la cible PD pour une CMI de 16 mg/L. Les posologies utilisées en routine (infusion de 30 min) ne permettaient pas d'atteindre la cible pour des CMI > 8mg/L. Aucune posologie n'était optimale pour des CMI > 16 mg/L. Conclusions. Nous recommandons une posologie de 80 mg/kg/dose administrée sur 2 heures toutes les 6 heures pour les enfants de 2 à 5 mois et de 90 mg/kg/dose administrée sur 4 heures toutes les 8 heures pour les enfants de  $\geq 6$  mois à 6 ans. Ceci représente la première étape d'une étude prospective en cours au CHU Sainte-Justine qui étudie la faisabilité et l'efficacité de ces posologies.

## #26 - Les effets des Spasmes Infantiles à long terme

Jonathan Y Bitton<sup>1,2</sup> Catherine Sauerwein<sup>2</sup> Katia Elkouby<sup>2</sup> Michelle Demos<sup>3</sup> Mary Connolly<sup>3</sup> Shelly Weiss<sup>4</sup> Elizabeth Donner<sup>4</sup> Sharon Whiting<sup>5</sup> Gabriel Ronen<sup>6</sup> Luis Bello-Espinosa<sup>7</sup> Elaine Wirrell<sup>8</sup> Ismail Mohamed<sup>9</sup> Joseph Dooley<sup>9</sup> Lionel Carmant<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. BC's Children Hospital 4. Hospital for Sick Children 5. Children's Hospital of Eastern Ontario 6. McMaster Health Sciences Center 7. Alberta's Children Hospital 8. Mayo Clinic 9. IWK Health Center

Objectif: Les Spasmes Infantiles (SI), une forme sévère d'épilepsie pédiatrique, sont fréquemment associés à une déficience cognitive et des troubles du spectre autistique (TSA) dans 80% et 35% des cas respectivement. L'objectif de ce projet était d'évaluer un traitement d'appoint, flunarizine, afin d'améliorer le pronostic à long terme tout en identifiant les facteurs de risque associés aux SI. Méthodes: Les patients ont été randomisés pour recevoir le Flunarizine en plus du traitement SI conventionnel. Les évaluations cliniques et d'électroencéphalogramme ont été réalisées à chacune des 8 visites (0, 0,5, 1, 6, 12, 24, 30 et 60 mois). Les patients ont été évalués cognitivement à l'inclusion et à 2 ans à l'aide du Bayley Scale of Infant Development (BSID) et Vineland Adaptive Behavior Scale (VABS), et à 5 ans avec le Stanford-Binet Intelligence Scale (SB5) et VABS. L'autisme a été évalué avec l'Autism Diagnostic Observation Schedule (ADOS) à 3 et 5 ans. Résultats: Des 69 patients inclus dans l'étude, 41 ont été évalués cognitivement et 44 pour TSA. À 5 ans, 32 (78%) patients avaient des délais mentaux et 10 (23%) avaient des TSA. Les patients ont démontré une amélioration significative des fonctions cognitives, indépendamment du flunarizine. Les facteurs de risques associés à une cognition réduite étaient une étiologie symptomatique ( $p < 0,001$ ), la présence de crises ( $p = 0,003$ ) et délais mentaux ( $p < 0,001$ ) pré-SI et des enregistrements EEG anormaux ( $p < 0,001$ ). Les facteurs de risques pour TSA incluaient une étiologie symptomatique ( $p = 0,003$ ), la présence de décharges épileptiques fronto-temporales chroniques ( $p = 0,005$  et  $p = 0,007$ ) et une ethnicité non-caucasienne ( $p = 0,009$ ). Conclusion: Les patients ont démontré une amélioration significative des fonctions cognitives, indépendamment du flunarizine. Des facteurs prédictifs de risques cognitifs et TSA, qui pourraient faire bénéficier les patients SI à l'aide d'une intervention précoce, ont été révélés dans cette étude.



## #27 - Étude des déterminants du triage post-endocytyque du récepteur delta-opiacé

Iness Charfi<sup>1,2</sup> Graciela Pineyro<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Les récepteurs opioïdes delta (DOR) sont impliqués dans plusieurs fonctions cérébrales et leurs agonistes sont actuellement considérés comme des cibles thérapeutiques prometteuses pour une variété de troubles, y compris la douleur chronique, les troubles de l'humeur et ceux de l'apprentissage. Des preuves substantielles indiquent que la durée de réponse médiée par le DOR est très influencée par le trafic de ces récepteurs suivant leur activation. Classiquement, les DORs étaient considérés comme des récepteurs produisant une grande internalisation et un faible recyclage, mais des données plus récentes indiquent que ces modèles de trafic sont également influencés par le ligand d'activation. Ici, nous avons commencé à caractériser les événements qui sont impliqués dans le triage du récepteur vers des voies intracellulaires spécifiques afin de comprendre les déterminants moléculaires responsables de l'identification des voies suivies par le récepteur en fonction du ligand. Nous avons démontré que l'interaction du DOR avec la  $\beta$ -arrestine affecte négativement le recyclage du DOR stimulé par les agonistes DPDPE et DADLE. Par contre, le recyclage du DOR stimulé par l'agoniste deltorphine n'est pas affecté par l'interaction avec la  $\beta$ -arrestine mais plutôt de sa dégradation par l'enzyme de conversion de l'endothéline ECE2 permettant au récepteur de se faire recycler après dégradation de la drogue. L'inhibition de l'enzyme ECE2 chez les animaux produit de la tolérance analgésique à la deltorphine en bloquant le recyclage du DOR. Ces résultats nous clarifient certains mécanismes de triage du DOR sur lesquels on pourrait agir afin de moduler le développement de la tolérance à l'analgésie des drogues opioïdes.

## #28 - Validation d'une tâche attentionnelle visuospatiale auprès d'adolescents Inuits du Nunavik

Louis Dubé<sup>1,2</sup> Dave Saint-Amour<sup>1,2</sup>

1. Université du Québec à Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Les Inuits du Nunavik sont exposés à plusieurs contaminants environnementaux via leur alimentation traditionnelle. Une étude longitudinale a été effectuée auprès de 88 participants inuits âgés de 16 à 21 ans afin d'évaluer leur capacité attentionnelle. Un test d'indilage visuospatial de type « Posner » a été utilisé. Dans ce test les participants devaient détecter le plus rapidement possible une cible, préalablement indiquée par un signal, apparaissant à droite/gauche du point de fixation. Ce test comporte trois conditions: valide, quand le signal indique le quadrant dans laquelle la cible apparaît, neutre, quand aucun quadrant n'est indiqué et enfin invalide, quand le signal indique le quadrant opposé dans lequel la cible apparaît. Les analyses préliminaires montrent un gradient de temps de réponse en fonction des conditions. En effet, les participants répondaient plus rapidement quand l'indice était valide (M = 439 ms) et il y avait une augmentation graduelle du temps de réponse pour l'indice neutre (M = 450 ms) et invalide (M = 471 ms). Ces résultats confirment l'effet de facilitation de l'indice valide sur la perception, lequel a été démontré dans des études antérieures auprès d'autres populations. Ayant démontré la validité de notre tâche auprès de la population inuite, des analyses sont maintenant en cours pour comprendre le lien entre ces résultats et l'exposition aux contaminants environnementaux.



## #29 - Localisation et latéralisation des réseaux langagiers chez le nourrisson atteint de cardiopathie congénitale : données préliminaires d'imagerie fonctionnelle au repos

Solène Fourdain<sup>1,2</sup> Phetsamone Vannasing<sup>1</sup> Justine Goulet<sup>2</sup> Julie Tremblay<sup>1</sup> Anne Gallagher<sup>1,2</sup>

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 2. Département de psychologie, Université de Montréal

Le langage est un domaine développemental particulièrement à risque chez les enfants atteints de cardiopathie congénitale (CC). En effet, la littérature souligne que 15 à 34 % des enfants atteints de CC présenteraient des retards langagiers, tant sur le plan réceptif qu'expressif. L'objectif de la présente étude est d'investiguer les réseaux langagiers chez les nourrissons atteints de CC à l'aide de la connectivité fonctionnelle au repos en spectroscopie proche infrarouge (fcNIRS). Ainsi, l'activité hémodynamique au repos a été enregistrée, jusqu'à présent, chez 4 nourrissons sains et 2 nourrissons avec CC, âgés de 4 mois. Les changements hémodynamiques ont été mesurés dans les régions fronto-centrales et temporales bilatérales, à l'aide d'un oxymètre tissulaire muni de 32 sources lumineuses (longueurs d'ondes de 690 et 830 nm) et 6 détecteurs. Des corrélations de Pearson ont été appliquées aux changements hémodynamiques des régions d'intérêt préalablement segmentées (régions frontales inférieures, incluant l'aire de Broca et régions temporales médianes, incluant l'aire de Wernicke). Par la suite, un indice de latéralité a été calculé pour les paires de canaux homologues bilatéraux, afin de déterminer la latéralisation de l'activité hémodynamique. Les analyses préliminaires révèlent, chez la majorité des nourrissons sains et les 2 nourrissons atteints de CC, de fortes corrélations entre les changements hémodynamiques des régions frontales inférieures et temporales médianes, tant dans l'hémisphère gauche que droit. De plus, le calcul des index de latéralité met en évidence une dominance hémisphérique à gauche dans les régions temporales. Ces résultats suggèrent que la fcNIRS permet d'identifier les réseaux langagiers chez le nourrisson sain et avec CC âgé de 4 mois. Éventuellement, la fcNIRS pourrait permettre d'identifier des marqueurs cérébraux prédictifs de difficultés de langage chez les nourrissons avec CC.

## #30 - Le rôle du SCRIBBLE1 comme un lien moléculaire entre la polarité apico-basale et la polarité cellulaire planaire durant le développement du tube neural

Fares Kharfallah<sup>1,2</sup> Abdul Rahman El Hassan<sup>1,2</sup> Marie Claude Guyot<sup>1,2</sup> Graziella Di Cristo<sup>1,2</sup> Zoha Kibar<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

La plupart des cellules épithéliales, en plus de leur polarité apico-basale (A-B), sont polarisées sur le plan épithélial. Ce phénomène est appelé la polarité planaire cellulaire (PCP) qui est contrôlée par la voie non canonique Wnt/Frizzled. Chez les vertébrés, elle est responsable du processus d'extension convergente (CE) pendant la gastrulation et la formation du tube neural. Des mutations des gènes de la voie PCP ont été associées aux anomalies du tube neural chez la souris et l'humain. Scribble1 (Scrib1) a été identifié comme un membre de la voie PCP chez la souris mutante circletail (Crc) atteinte d'une forme sévère d'ATN (craniorachischisis). Ce gène interagit physiquement et génétiquement avec un autre gène de la voie PCP Vangl2 et joue un rôle direct dans son ciblage asymétrique lors de la signalisation PCP dans la cochlée. L'hypothèse de mon projet de recherche est que : le membre de la voie de signalisation non canonique du Fz/Dvl SCRIB1 fournit un lien essentiel entre la voie PCP et la polarité A-B durant le développement du tube neural chez l'humain. Nous avons investigué l'expression et la localisation cellulaire de Scrib1 ainsi que des marqueurs de la polarité A-B (Lgl2, Par3), de jonction adhérente (B-Caténin), jonction serrée (Zo-1) et de Vangl2 dans la moelle épinière des embryons E11.5 de Crc. Chez la souris sauvage, Scrib1 ainsi que tous les autres marqueurs étaient largement exprimés dans la région de la moelle épinière à ce stade, tandis que chez les souris mutantes homozygotes Crc, Scrib1 était absent, Vangl2 était plus enrichi sur le côté apical de la lumière de tube neural et Zo-1 montrait une réduction d'expression sur ce site. Notamment, la répartition de la protéine Par3 est perturbée chez Crc suggérant un défaut de la polarité A-B dans la pathogenèse de l'anomalie du tube neural chez cette souris. Notre étude aidera à mieux comprendre le rôle de SCRIB1 et le lien entre la polarité A-B et la voie PCP dans l'étiologie complexe des ATN.



### #31 - Implication du gène GRHL3 dans les anomalies du tube neural chez l'humain

Philippe Lemay<sup>1,2</sup> Alexandre Émond<sup>1</sup> Dan Spiegelman<sup>3</sup> Alexandre Dionne-Laporte<sup>3</sup> Sandra Laurent<sup>3</sup> Patrizia De Marco<sup>4</sup> Elsa Merello<sup>4</sup> Guy A. Rouleau<sup>3,5</sup> Valeria Capra<sup>4</sup> Zoha Kibar<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. Institut neurologique de Montréal 4. Instituto Giannina Gaslini 5. Université McGill

Les anomalies du tube neural (ATN) sont des malformations congénitales affectant 1:1000 naissances et sont causées par une fermeture incomplète du tube neural résultant en des malformations du cerveau et de la moelle épinière. Plusieurs études suggèrent que l'étiologie de cette maladie est complexe incluant des facteurs génétiques et environnementaux. La présence de récurrence de la maladie chez plusieurs enfants de la même famille démontre l'aspect transmissible des ATN, cependant à ce jour, aucune mutation causative n'a été identifiée. Le séquençage de nouvelle génération combiné à une priorisation des mutations biologiquement plausibles, hautement pathogéniques et rares permettra d'éclaircir l'étiologie génétique des ATN. L'exome de 7 familles multiplexes a été séquencé. Les exomes ont été capturés par le kit Agilent SureSelect Human All Exon et la lecture a été faite par Illumina HiSeq2000. Les données brutes ont été analysées par un protocole informatique maison. Les mutations ont été priorisées en fonction de la probabilité biologique du gène, de la rareté de la mutation et du potentiel délétère de cette dernière. Ceci permet l'identification d'une mutation homozygote tronquante chez deux sœurs affectées dans le gène GRHL3. Afin de confirmer l'impact de cette observation, ce gène a été séquencé chez 242 patients sporadiques et 192 contrôles à l'aide de sondes moléculaires inversées. Sept mutations rares et hautement délétères ont été identifiées chez les patients contre deux chez les contrôles, confirmant l'association du gène GRHL3 à l'étiologie des ATN humains. L'étiologie des ATN demeure encore largement inconnue. L'association de GRHL3 aux ATN humains par l'identification de nouvelles mutations potentiellement pathogéniques permettra un meilleur conseil génétique pour les familles affectées et ouvrira la porte à une étude de la fonction de ce gène dans la maladie.

### #32 - La dysfonction synaptique des interneurons GABAergiques en panier du cortex mène à des déficits cognitifs chez les mutants Cacna1a

Alexis Lupien-Meilleur<sup>1,2</sup> Ilse Riebe<sup>2</sup> Xiao Jiang<sup>1,2</sup> Lena Damaj<sup>1</sup> Catherine Vanasse<sup>1</sup> Louise Gagnon<sup>1</sup> Jean-Claude Lacaille<sup>2</sup> Elsa Rossignol<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal

Introduction : CACNA1A code pour la sous-unité  $\alpha 1$  du canal calcique Cav2.1. Ce canal régule la relâche synaptique de diverses populations neuronales. Nous avons récemment démontré qu'une délétion ciblée de Cacna1a dans les interneurons GABAergiques (IN) corticaux compromet la relâche synaptique des IN en panier exprimant la parvalbumine (PV) et que ceci cause une épilepsie généralisée chez la souris. Également nous avons observé des déficits cognitifs chez nos patients porteurs de mutations délétères du gène CACNA1A. Puisque les IN-PV régulent les oscillations corticales responsables de l'attention et de la mémoire chez l'humain et le rongeur, il est possible qu'une altération de leur fonction soit responsable de troubles cognitifs associés aux mutations de Cacna1a. Hypothèse: Nous proposons que le dysfonctionnement des IN-PV dans le cortex mène à des déficits cognitifs chez les mutants Cacna1a. Méthode : Nous avons évalué les capacités cognitives de 12 patients portant des mutations délétères du gène CACNA1A. Nous avons généré une lignée de souris portant une délétion de Cacna1a restreinte aux IN-PV (PVcre;Cacna1ac/+) ainsi qu'une lignée portant une délétion de Cacna1a restreinte aux cellules du cortex préfrontal (cPF) (injection d'AAVcre ciblées au cPF chez des souris Cacna1ac/+) et nous avons investigué le niveau d'activité et la flexibilité cognitive à l'aide de différents tests comportementaux. Finalement, nous avons évalué la fonction synaptique des IN-PV corticaux in vitro à l'aide d'une approche électrophysiologique. Résultats : Nous avons découvert des déficits cognitifs chez nos patients porteurs de mutations délétères dans le gène CACNA1A. De plus, nous démontrons que la perte de Cacna1a dans les IN-PV du cPF altère l'inhibition corticale et cause de l'hyperactivité, de l'impulsivité et de la rigidité cognitive chez la souris. Conclusion : Nos résultats démontrent le rôle critique qu'à Cav2.1 dans l'inhibition périsomatique lors des processus cognitifs.



### #33 - Prédiction des réponses cellulaires complexes associés à l'activation des récepteurs $\delta$ -opioïde dans les cellules HEK293

Ahmed Mansour<sup>1,2</sup> Karim Nagi<sup>1,2</sup> Johanie Charbonneau<sup>2</sup> Victoria Lukashova<sup>1</sup> Christian Le Guill<sup>1</sup> Michel Bouvier<sup>1</sup> Graciela Pineyro<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

Les agonistes des récepteurs opioïdes sont des analgésiques efficaces. Les opioïdes utilisés en clinique agissent sur le récepteur mu-opiacé (MOR) et sont efficaces pour le traitement de la douleur aiguë mais pas de la douleur chronique. Les agonistes du MOR produisent aussi de nombreux effets secondaires comme la dépression respiratoire et la constipation sévère. Les agonistes du DOR sont efficaces pour le traitement de la douleur chronique et produisent moins d'effets secondaires que les agonistes du MOR, ce qui les rend une cible d'intérêt thérapeutique, mais ils ont tendance à produire de la tolérance à l'analgésie. Heureusement, les agonistes DOR ne produisent pas tous le même potentiel de tolérance. Ces différences ont été attribuées à la capacité des ligands du DOR à engager différemment les voies de signalisation et de trafic intracellulaire tels que la désensibilisation des récepteurs, l'internalisation du récepteur et la suractivation de l'adényl cyclase. Ici, nous avons examiné si les interactions moléculaires simples entre le DOR et les différents partenaires de signalisation étaient distincts pour différents ligands et si ces signaux simples étaient prédictifs des réponses cellulaires plus complexes liées à la tolérance analgésique. Pour évaluer les changements induits par le ligand, nous avons utilisé des biosenseurs et la technique BRET pour évaluer l'interaction entre la protéine G et les effecteurs en aval et les effets du ligand ont été analysés avec le modèle opérationnel de signalisation. Nos résultats montrent clairement que le potentiel de l'endocytose a été corrélé avec le biais du ligand pour produire le recrutement de la  $\beta$ -arrestine ( $\beta$ -arr) par rapport à l'activation des protéines G, mais pas par l'efficacité du ligand pour recruter la  $\beta$ -arr. De plus, le potentiel du ligand pour produire la suractivation de la cyclase est directement corrélé avec la capacité à mobiliser le  $\text{Ca}^{2+}$ .

### #34 - Étude longitudinale des associations entre l'indice de masse corporelle et la consommation d'alcool à l'adolescence et de leur prédiction commune par le délai de gratification

Charlie Rioux<sup>1,2</sup> Natalie Castellanos-Ryan<sup>1,2</sup> Sophie Parent<sup>1</sup> Frank Vitaro<sup>1</sup> Richard E. Tremblay<sup>1,2,3,4</sup> Jean R. Séguin<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 3. INSERM U669, Paris 4. University College Dublin

L'obésité et la consommation d'alcool sont deux problèmes de santé importants chez les jeunes, mais peu d'études ont examiné leurs associations au cours de l'adolescence. Cette étude a d'abord examiné les associations longitudinales entre l'indice de masse corporelle (IMC) et la consommation d'alcool chez 239 adolescents québécois suivis depuis leur naissance. Un IMC plus faible était associé avec une fréquence de consommation d'alcool plus élevée à 14 ans alors qu'une augmentation plus rapide de l'IMC entre 13 et 17 ans était associée avec une augmentation plus rapide de la fréquence de consommation d'alcool. De plus, il a été suggéré que le délai de gratification pourrait agir comme prédicteur commun de l'IMC et la consommation d'alcool, mais cela n'a pas été examiné dans les études précédentes. Dans cet échantillon, un plus faible délai de gratification à 14 ans était associé avec une plus grande consommation d'alcool à 14 ans et une moins grande augmentation de la consommation d'alcool entre 14 et 17 ans. Cependant, le délai de gratification n'était pas associé avec l'IMC. Des études futures examinant les associations entre l'IMC et la consommation d'alcool ainsi que leurs autres prédicteurs communs et uniques pourraient permettre d'élaborer des programmes de prévention plus efficaces.



### **#35 - Échanges entre les systèmes immun et nerveux: Rôle de l'inflammation périphérique dans l'excitabilité neuronale de l'hippocampe**

Tarek Shaker<sup>1,2</sup> Lionel Carmant<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

De récentes recherches sur l'épilepsie du lobe temporal indiquent une infiltration de cellules mononucléées périphériques du sang (PBMC) dans le cerveau des patients quand l'épilepsie est précédée d'une infection, suggérant une extravasation des PBMC contribuant potentiellement à la pathogenèse de l'épilepsie. Par contre, les mécanismes de l'apparition de convulsions spontanées et récurrentes demeurent inconnus. Nous avons développé un modèle in vitro mimant l'infiltration de PBMC dans le cerveau qui consiste en la fabrication de cultures organotypiques (OTC) issues de tranches de cerveau d'un rat à P9, mis en culture avec des PBMC récoltés de la rate du même rat. Pour reproduire une infection les PBMC sont préalablement incubés en présence de Lipopolysaccharide (LPS), un composé immunogène bactérien. Des enregistrements patch-clamp de cellules pyramidales (PYR) de l'hippocampe des OTC mis en culture avec les PBMC activés (OTC-PBMC+LPS) montrent qu'elles étaient hyperexcitables et que le seuil de déclenchement de potentiels d'action était diminué de 16.2% par rapport aux cellules des tranches naïves. Par contre, la co-culture d'OTC et de PBMC non-traités n'influence pas l'hyperexcitabilité des PYR suggérant que la réponse inflammatoire des PBMC est impliquée dans la neuromodulation des PYR. De plus, une diminution significative (64.8%) de l'amplitude des courants K<sup>+</sup> de type D (ID) a été observée dans les neurones du groupe OTC-PBMC+LPS. Les courants ID diminuant la fréquence des décharges neuronales, la diminution des ID peut augmenter l'excitabilité et ainsi favoriser l'activité épileptiforme. Pour déterminer la cause de cette hyperexcitabilité, nous allons investiguer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les PBMC activés. L'étude des molécules effectrices en aval de la cascade inflammatoire, comme le NF- $\kappa$ B, permettra d'identifier des cibles potentielles de traitement de l'épilepsie causé par un infiltrat de PBMC dans le cerveau.

### **#36 - Étude de la réorganisation corticale chez l'individu sourd : les enjeux de la généralisation**

Marie Simon<sup>1,2</sup> Latifa Lazzouni<sup>1,2</sup> Emma Campbell<sup>1,2</sup> François Champoux<sup>2,3</sup> Franco Lepore<sup>1,2</sup>

1. CERNEC Université de Montréal 2. Université de Montréal 3. École d'Orthophonie et d'Audiologie

La déficience auditive entraîne un phénomène de plasticité dans le cerveau. Ceci fait habituellement référence à une réorganisation inter-modale qui correspond à la capacité du cerveau à recruter des aires cérébrales en dehors de son réseau fonctionnel initial. Des études ultérieures ont indiqué la présence d'altérations anatomiques dans les régions principalement impliquées dans le traitement auditif et langagier chez les adultes sourds profonds, toutefois la généralisation de ces résultats est restreinte par la variabilité inhérente à cette population et par leur mode de communication. Une séquence d'IRM anatomique a été acquise auprès de participants sourds présentant une surdité sévère à profonde et d'un groupe de normo-entendants appariés selon l'âge et le genre. À l'aide des techniques d'imagerie de morphométrie au niveau du voxel et d'épaisseur corticale, les résultats mettent en évidence des différences morphologiques entre ces deux populations. D'autre part, ces changements anatomiques sont corrélés avec des facteurs liés à la déficience auditive. Cette étude suggère donc l'importance de considérer les facteurs liés à la déficience auditive et leurs impacts divers, notamment sur les processus cognitifs, en raison de leur influence majeure sur la plasticité cérébrale.



### #37 - Déterminants de l'exposition environnementale aux pesticides organophosphorés durant la grossesse - Résultats de l'étude MIREC

Katia Sokoloff<sup>1,2</sup> William Fraser<sup>2,3</sup> Tye E. Arbuckle<sup>4</sup> Mandy Fisher<sup>4</sup> Eric Gaudreau<sup>5</sup> Alain Leblanc<sup>5</sup> Anne-Sophie Morisset<sup>6</sup> Maryse F. Bouchard<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 3. Université de Sherbrooke 4. Santé Canada 5. Institut national de santé publique du Québec 6. Université Laval

**Introduction.** Les insecticides organophosphorés (OP) sont couramment utilisés en agriculture. Leur utilisation a diminué mais certains OP font encore partie des insecticides les plus utilisés au Canada. L'exposition prénatale à des niveaux élevés d'OP a été associée à des issues de grossesse et à des troubles neuro-développementaux chez l'enfant. **Objectif :** Examiner les liens entre la concentration urinaire en métabolites dialkyl phosphate (DAP) des OP chez les femmes enceintes et certaines sources potentielles d'exposition ainsi que des déterminants des niveaux de DAP. **Méthode.** Dans l'étude mère-enfant sur les contaminants chimiques environnementaux (MIREC), six DAP ont été mesurés dans l'urine du 1<sup>er</sup> trimestre chez 1884 femmes enceintes vivant au Canada. Ceux-ci ont été regroupés en sommes de diméthyl (DMAP) et de diéthyl (DEAP) alkyl phosphates pour les statistiques. **Résultats.** Au moins un DAP a été détecté chez 93% des femmes. Les déterminants associés aux niveaux plus élevés de DMAP ou DEAP dans les analyses uni-variées étaient : haut niveau d'éducation, nulliparité, index de masse corporel pré-grossesse normal, tabagisme absent, jeûne et saison hivernale lors du prélèvement, collecte tôt et tard dans la journée. Les items de la diète associés à ces niveaux étaient : agrumes, jus de pomme, poivrons, tomates, fèves et petits pois secs, boissons au soya ou au riz, pain de grains entiers, vin blanc, thé vert et tisanes. **Discussion.** Cette étude indique une exposition aux OP omniprésente. Au Canada, nombre de fruits et légumes ont des résidus de pesticides détectables, et ces produits sont une source notable d'exposition aux OP. Ici, des erreurs potentielles de classification de l'exposition existent liées au prélèvement unique d'urine et aux DAP préformés dans l'environnement. **Conclusion.** Les facteurs maternels et les sources potentielles d'exposition aux pesticides OP identifiés pourraient être utiles aux agences qui analysent et gèrent les risques à la santé.

### #38 - Investigation du rôle de la protéine tyrosine kinase 7 dans le développement embryonnaire du poisson zèbre

Mingqin Wang<sup>1</sup> Abdul-Rahman El-Hassan<sup>1</sup> Zoha Kibar<sup>1</sup>

1. CHU Sainte-Justine

La protéine tyrosine kinase 7 (PTK7) joue un rôle important dans la formation du tube neural et qui a été démontré chez la grenouille et la souris. Le poisson zèbre serait un modèle plus facile pour étudier le développement de l'embryon qui est transparent et qui se développe en dehors de la mère. Une récente étude a démontré que la perte de fonction d'un homologue de ptk7 (zptk7a) chez le poisson zèbre produit des défauts dans l'extension convergente chez les embryons maternellement homozygotes alors que les embryons non-maternellement homozygotes développent une courbature dans la colonne vertébrale qui ressemble à la scoliose idiopathique chez les humains. Nous avons identifié un homologue de zkptk7a qu'on appelle zptk7b et dont on ne connaît pas encore la fonction. Cette étude va servir à déchiffrer la fonction de ce dernier dans le développement embryonnaire. La séquence d'ADNc de ptk7b a été obtenue en amplifiant les bouts 5' et 3' d'une séquence d'ADNc partielle publiée en utilisant la technique RACE (amplification rapide des bouts d'ADNc). La conservation de ptk7b a été déterminée en évaluant la similarité au niveau de la protéine entre différentes espèces. zptk7a possède une homologie de 63% avec la protéine zptk7b. Deux lignées transgéniques, la première ayant une délétion de 8 nucléotides dans l'exon 2 de zptk7b et la deuxième ayant une délétion de 10 nucléotides dans l'exon1 de zptk7a ont été produites en utilisant la technique CRISPR-Cas9. Les mêmes phénotypes publiés précédemment ont été observés sur nos mutants zptk7a. Nous n'avons pas vu d'anomalies dans les mutants de zptk7. D'autres croisements entre les deux lignées seront nécessaires pour déterminer si ces deux homologues peuvent avoir un effet compensatoire ou si les deux démontrent une interaction génétique durant le développement embryonnaire.



### #39 - Sexe et inhibition : les différences développementales du réseau GABAergiques de l'hippocampe entre les sexes

Daniele Wolf<sup>1,2</sup> Nathalie Sanon<sup>2</sup> Soumia Aboulamer<sup>2</sup> Lionel Carmant<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

La période périnatale est considérée comme une période critique de la différenciation sexuelle de diverses régions du cerveau, principalement due à une poussée périnatale de la testostérone (T) et de l'influence de ses métabolites. La période périnatale en est aussi une primordiale pour la détermination de l'activité du réseau inhibiteur étant donné que l'expression de certaines sous-unités des récepteurs GABAergiques est non-seulement âge-dépendante, mais aussi sexe-dépendante au niveau de l'hippocampe, ce qui a un effet important sur la fonction et la cinétique de ces récepteurs. Nous avons précédemment montré que des rats mâles ( $\sigma$ ) qui subissent une procédure de double-insulte menant vers une épiléptogénèse développent des convulsions spontanées récurrentes (CSR) à l'âge adulte, contrairement aux femelles ( $\varphi$ ) qui elles n'en développent pas. Cependant, les rats  $\varphi$  qui reçoivent un traitement chronique de T pendant la période périnatale et qui sont soumises à la procédure menant vers l'épileptogénèse se comportent comme des  $\sigma$  et développent des CSR (Desgent, et al., 2012). Entre autre, les  $\varphi$  androgenisées présentent un seuil abaissé de déclenchement des convulsions, ce qui suggère une participation pertinente de la T à l'hyperexcitabilité cérébrale. Ainsi, le but de cette étude est d'évaluer les composants du système GABAergique de l'hippocampe aux niveaux anatomique, physiologique et comportemental, non-seulement entre des rats  $\varphi$  et  $\sigma$ , mais de plus en comparant avec des  $\varphi$  androgénisées et des  $\sigma$  insensibles à la testostérone. L'étude de l'expression de diverses protéines du système inhibiteur et leur effet sur la physiologie des rats des 4 sexes permettra de connaître l'implication de la T dans l'excitabilité du cerveau et de mieux comprendre son rôle lors de l'épileptogénèse.

### #40 - La pauvreté et les trajectoires de problèmes de comportement de 1,5 à 8 ans : Est-ce que le fossé grandit entre les enfants pauvres et non pauvres ?

Julia Mazza<sup>1</sup> Richard E. Tremblay<sup>1,5</sup> Michel Boivin<sup>2,4</sup> Gregory Michel<sup>3</sup> Julie Salla<sup>3</sup> Jean Lambert<sup>1</sup> Maria Victoria Zunzunegui<sup>1</sup> Sylvana M. Côté<sup>1</sup>

1. Université de Montréal 2. Université Laval 3. Université de Bordeaux 4. Tomsk State University 5. University College Dublin

Contexte: La pauvreté est un facteur de risque important des problèmes de comportement durant l'enfance. Objectifs: a) Évaluer si la pauvreté prédit des changements dans les problèmes de comportement entre 1,5 et 8 ans; b) Estimer le biais de sélection pour les associations observées. Variables dépendantes: L'hyperactivité, l'opposition et l'agression physique. Méthodes: Nous avons utilisé l'étude longitudinale du développement des enfants du Québec. Des modèles linéaires à effets mixtes ont été utilisés pour évaluer le lien entre la pauvreté, les problèmes de comportement et l'âge. Les modèles ont été ré-estimés en ajustant pour l'absence de réponse à chaque vague et en utilisant l'imputation multiple pour tenir compte de l'attrition. Résultats: La pauvreté était associée à des niveaux plus élevés de problèmes de comportement de 1,5 à 8 ans. La pauvreté était prédictive de l'hyperactivité et de l'opposition d'une manière dépendante du temps. L'hyperactivité ( $\beta_{\text{pauvreté}} * \text{âge} = 0,052$ ; IC à 95% [0,002; 0,101]) et l'opposition ( $\beta_{\text{pauvreté}} * \text{âge} = 0,049$ ; IC à 95% [0,018; 0,079]) ont augmenté à un taux plus rapide jusqu'à 5 ans, puis ont diminué à un taux plus lent chez les enfants issus de milieux pauvres. L'agression physique a diminué à un taux stable au fil du temps autant pour les enfants pauvres et non pauvres ( $\beta_{\text{pauvreté}} * \text{âge} = -0,030$ ; P = 0,064). Les estimations sont demeurées similaires lorsque l'attrition a été prise en compte. Conclusion: La pauvreté prédit des niveaux plus élevés de problèmes de comportement de 1,5 à 8 ans. La différence entre les enfants pauvres et non pauvres était stable dans le temps pour l'agression physique, mais augmentait avec l'âge pour l'hyperactivité et l'opposition.



## #41 - Le rôle de l'adversité en enfance et de la méthylation de l'ADN dans la fonction et la structure cérébrale: étude longitudinale

Elmira Ismaylova<sup>1,2</sup> Jessica Di Sante<sup>1,2</sup> Moshe Szyf<sup>3</sup> Richard E. Tremblay<sup>1,2,4</sup> Linda Booij<sup>1,2,5</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal 3. Université McGill 4. Université Collège Dublin 5. Concordia University

L'adversité en enfance peut affecter le développement du cerveau, autant au niveau fonctionnel qu'au niveau structurel. Un des mécanismes potentiels sous-tendant ce lien est la méthylation de l'ADN. La méthylation du gène du transporteur de la sérotonine (SLC6A4) a déjà été associée à l'adversité en enfance (ex: abus parental, fardeau financier) ainsi qu'à des activations et aux volumes des régions limbiques (ex: insula, hippocampe) chez les adultes. La présente étude examine ces liens en utilisant le modèle longitudinal. Précisément, on a recruté 40 adultes en santé âgés de 34 ans, faisant partie de l'Étude Longitudinale des Enfants de la Maternelle du Québec. Les indices du statut socioéconomique (SES) et de la maltraitance durant 12 premières années ont été créés précédemment. Tous les participants ont donné un échantillon de sang et ont passé une session d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle combinée à une tâche de traitement d'émotions. On prévoyait obtenir des associations positives entre le volume et l'activation limbiques face aux stimuli négatifs et, respectivement, l'adversité en enfance et la méthylation du gène SLC6A4. Les échantillons de sang ont été épigénotypés, et les données sur les réponses neurales et les structures de la matière grise ont été extraites grâce au programme SPM12. Les résultats ont indiqué une association positive entre le SES en enfance et le volume de l'insula gauche et du gyrus temporal moyen gauche, ainsi qu'entre la maltraitance en enfance et la réponse du gyrus parahippocampique gauche à la tristesse. Aussi, les volumes de l'insula gauche et du gyrus temporal droit ont été positivement associés avec la méthylation du gène SLC6A4. Dans l'ensemble, les résultats semblent confirmer nos hypothèses et suggèrent que la méthylation du gène SLC6A4 pourrait jouer un rôle dans le lien entre l'adversité en enfance et les altérations fonctionnelles et anatomiques dans les régions limbiques à l'âge adulte.

## #42 - Nouvelles approches thérapeutiques pour traiter le neuroblastome

Assila Belounis<sup>1,2</sup> Martine Cordeau<sup>2</sup> Paulo Cordeiro<sup>2</sup> Sabine Herblot<sup>1,2,3</sup> Hervé Sartelet<sup>4</sup> Michel Duval<sup>1,2,3</sup>

1. Université de Montréal 2. Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine 3. CHU Sainte-Justine 4. CHU de Grenoble

Le neuroblastome (NB) est une tumeur maligne qui touche le jeune enfant. Environ 33% des patients atteints de NB à haut risque ne peuvent être guéris par les traitements actuels. Les rechutes du NB sont dues à la présence de cellules résistantes à ces thérapies telles que les cellules initiatrices de tumeur (CIT) et les cellules GD2 négatives. La transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques permet un effet du greffon contre la tumeur (GvT) représentant ainsi une approche immunothérapeutique très intéressante. Afin d'augmenter l'effet GvT, nous développons une immunothérapie basée sur l'activité anti-tumorale des cellules natural killer (NK) car ces cellules se reconstituent rapidement après la transplantation. Nous avons récemment mis en évidence *in vitro* que les cellules NK acquièrent la capacité de tuer efficacement et spécifiquement les neuroblastes lorsqu'elles sont activées par des cellules dendritiques plasmacytoïdes. Par ailleurs, la cytotoxicité des cellules NK envers les neuroblastes peut être augmentée par un prétraitement des cellules tumorales avec des modificateurs épigénétiques. Les objectifs de ce projet sont: **i.** Déterminer les mécanismes impliqués dans la cytotoxicité des cellules NK contre les cellules de NB. **ii.** Évaluer l'efficacité de l'activation *in vivo* des cellules NK sur l'éradication du NB. **iii.** Déterminer quels sont les modificateurs épigénétiques qui potentialisent l'activité cytotoxique des cellules NK contre les neuroblastes. L'ensemble de ces données précliniques servira de base à l'élaboration d'un essai clinique au CHU Sainte-Justine.



### #43 - Nouvelle approche dans l'immunothérapie de la leucémie aiguë lymphoblastique

Aurélien Colamartino<sup>1,2</sup> Simon Nicoletti<sup>1,3,4,5</sup> Sabine Herblot<sup>6,7</sup> Michel Duval<sup>2,6,7</sup> Élie Haddad<sup>1,2,7</sup>

1. Centre de Cancérologie Charles-Bruneau, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 2. Département de Microbiologie, d'Infectiologie et d'Immunologie, Université de Montréal 3. Université Paris Sud, Faculté de Médecine, Le Kremlin-Bicêtre, France 4. INSERM U1163 and CNRS ERL 8254, Faculté de Médecine, Université Paris Descartes, Hôpital Necker, Paris, France 5. Institut Hospitalo-Universitaire Imagine, Université Sorbonne Paris Cité, Hôpital Necker, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, France 6. Groupe de Recherche En Transplantation et Immunologie du Sang de Cordon (GRETISC), Centre de Cancérologie Charles-Bruneau, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 7. Département de Pédiatrie, Université de Montréal

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est un cancer liquide affectant particulièrement les enfants. Dans 20% des cas de LAL, après les traitements de chimiothérapie, des blastes cancéreux résistent et la maladie résiduelle engendre une rechute souvent sévère et mortelle. Ces cas de résistance aux traitements actuels nécessitent le développement de thérapies alternatives. Des approches utilisant les biothérapies sont donc mises en place pour solutionner ces impasses médicales. L'immunothérapie a pour but d'utiliser les molécules ou les cellules du système immunitaire humain pour lutter contre la pathologie ciblée. Une stratégie de thérapie cellulaire utilisant ce mécanisme a été développée en créant des récepteurs chimériques d'antigènes (CAR). Ces récepteurs utilisent un fragment externe d'anticorps monoclonal relié par un segment transmembranaire à des domaines internes de signalisation. Au contact de l'antigène il y a activation du récepteur et initiation de la cascade activatrice reliée. Ce système permet de provoquer une réponse immunitaire contre un marqueur cible non physiologique et surpasse donc la limitation liée à la reconnaissance conventionnelle des cellules malignes. L'infusion de cellules exprimant un CAR permet une destruction rapide et efficace des cellules tumorales. Mais la durée de vie de ces cellules transformées ex-vivo est très courte une fois réinjectées. L'idée ici est donc de produire en continu dans le corps ces cellules modifiées en greffant des cellules souches porteuses du transgène. Nous voulons créer un promoteur spécifique qui contrôlera le CAR ce qui permettra une production constante de cellules thérapeutiques sans influencer le développement des autres cellules. Pour ajouter une sécurité et permettre l'arrêt de l'effet des CARs nous voulons intégrer un gène de suicide. Cette stratégie sera testée dans nos modèles humanisés de souris mimant au mieux le contexte clinique.

### #44 - Développement de lymphocytes T fonctionnels dans un nouveau modèle de souris NOD/SCID/IL2 $\gamma$ null humanisés sans utilisation de tissu foetal humain

Chloé Colas<sup>1,2</sup> Yuanyi Li<sup>2</sup> Renée Dicaire<sup>2</sup> Jean Guimond<sup>3</sup> Natacha Patey<sup>2,4</sup> Suzanne Vobecky<sup>5</sup> Elie Haddad<sup>1,2,6</sup>

1. Département de Microbiologie, d'Infectiologie et d'Immunologie, Université de Montréal 2. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 3. Centre CSSS Jeanne Mance, Montréal 4. Département de pathologie et biologie cellulaire, CHU Sainte-Justine 5. Département de chirurgie cardiaque, CHU Sainte-Justine 6. Département de Pédiatrie, Université de Montréal

Introduction: La souris Bone Marrow/Liver/Thymus (BLT) est à ce jour le modèle murin humanisé le plus avancé. En effet, en recevant une co-transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSC) issue de foie foetal humain et d'un thymus foetal humain autologue, il permet la reconstitution de lymphocytes T fonctionnels. Cependant, l'accès au tissu foetal étant difficile, notre but était donc de mettre au point un modèle murin humanisé similaire en utilisant des thymus humains excisés lors de chirurgie cardiaque chez l'enfant. Méthodes : les souris NOD/SCID/IL2 $\gamma$ null (NSG) ont été greffées avec 3 à 4 morceaux de thymus de chirurgie cardiaque. Les souris ont reçu ensuite 1-2x10<sup>5</sup> cellules CD34+ purifiés d'un mélange de sang de cordons. Les thymus, frais ou décongelés, ont été utilisés immédiatement ou mis en culture sur éponges à 37°C pendant 7 à 21 jours avant d'être greffés. Pour faire des souris BLT, les souris NSG ont reçu 5x10<sup>5</sup> cellules CD34+ purifiés du foie foetal humain et un morceau de thymus foetal sous la capsule rénale. La reconstitution a été suivie par cytométrie de flux à partir du sang périphérique. La fonctionnalité des lymphocytes T a été testée in vitro par stimulation avec un anti-CD3 et in vivo par leur capacité à rejeter la lignée leucémique REH. Résultats : La greffe du thymus de chirurgie cardiaque permet l'émergence de lymphocytes T, comparé aux souris humanisées sans thymus. Les niveaux des cellules CD45, CD19 and CD14 sont similaires. Les tests de prolifération in vitro montrent une proportion similaire de cellules CD4+ et CD8+ acquérant le marqueur d'activation CD25 chez les souris BLT et les souris avec un thymus de chirurgie. Les expériences in vivo sont en cours. Conclusions: Les souris humanisées avec des tissus thymiques non foetal ont permis le développement d'un système immunitaire humain fonctionnel. Ce modèle permet donc la production d'une nouvelle génération de souris humanisées qui ne nécessite pas l'accès au tissu foetal.



## #45 - Cibler l'acétylation des histones dans les sarcomes pédiatriques avec la proscillaridine A

Elodie Da Costa<sup>1,2</sup> Gregory Armaos<sup>1,2</sup> Simon Jacques-Ricard<sup>1,2</sup> Serge McGraw<sup>2</sup> Daniel Sinnett<sup>2</sup> Noël Raynal<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Les sarcomes représentent 15% des cancers pédiatriques et les patients en rechute ont un taux de survie à 5 ans inférieur à 10%. Les modifications épigénétiques, incluant la méthylation de l'ADN ainsi que les modifications post-traductionnelles des histones, sont responsables de la surexpression d'oncogènes et, à l'inverse, de l'inhibition de l'expression de gènes suppresseurs de tumeurs. Nous avons démontré que cibler l'acétylation des histones peut représenter une cible épigénétique spécifique dans les sarcomes pédiatriques. Pour cela, nous avons identifié que la proscillaridine A, un nouveau médicament épigénétique, détient une activité anticancéreuse sur des lignées cellulaires d'ostéosarcomes (U2OS) et de rhabdomyosarcomes (RD). Nos résultats démontrent une baisse spécifique de l'acétylation des résidus lysine de l'histone 3 suite à un traitement de proscillaridine A. Ces effets corrélerent avec une inhibition de l'expression de protéines associées à l'acétylation des histones comme les histones acétyltransférases TIP60 et CBP. Nous avons aussi observé une baisse de l'expression de régulateur de l'acétylation tels que le bromodomaine BRD4 et l'oncogène C-MYC. L'analyse transcriptomique démontre une inhibition des gènes cibles de C-MYC. L'action épigénétique de la proscillaridine A est dépendante de l'activité de la CAMK. La proscillaridine A induit un blocage du cycle cellulaire en G2/M, une réduction du potentiel clonogénique des deux lignées cellulaires (CI50  $\approx$  6 nM). La proscillaridine A induit une reprogrammation épigénétique totale de la lignée RD puisque les colonies restantes perdent totalement leurs capacités à proliférer. Ces résultats prometteurs démontrent le potentiel épigénétique et anticancéreux de la proscillaridine A contre les sarcomes pédiatriques. D'autres expériences sont en cours afin de mieux caractériser le mécanisme d'action de la proscillaridine A in vitro et in vivo.

## #46 - Nouvelle stratégie pour le traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL)

Mélanie Diaz<sup>2</sup> Martin Lelaidier<sup>1,2</sup> Martine Cordeau<sup>1,2</sup> Paulo Cordeiro<sup>1</sup> Elie Haddad<sup>1,2</sup> Sabine Herblot<sup>1,2</sup> Michel Duval<sup>1,2</sup>

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal

Pour les patients atteints de LAL réfractaire au traitement de chimiothérapie ou en rechute, la transplantation des cellules souches hématopoïétiques est la seule alternative thérapeutique. Pour augmenter l'efficacité de ce traitement il faut renforcer l'effet du greffon contre la leucémie (GvL), en stimulant le système immunitaire très tôt après la greffe, lorsque les cellules leucémiques résiduelles sont en faible nombre. Dans les premières semaines après la greffe, les cellules immunitaires responsables de l'effet GvL sont les cellules natural killer (NK). Nous proposons d'utiliser les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) pour stimuler l'activité cytolytique des cellules NK vis-à-vis des LAL. Nous avons établi in vitro que l'activation des cellules NK par les pDC permet de surmonter la résistance des cellules LAL et d'éliminer spécifiquement ces cellules. Nos travaux ont également permis de déterminer quels sont les mécanismes cellulaires impliqués dans cette cytotoxicité. Ces résultats nous permettent de proposer une nouvelle immunothérapie basée sur l'injection de pDC activées pour augmenter l'activité cytolytique des cellules NK après greffe. Pour tester cette hypothèse in vivo, nous utilisons un modèle de leucémie humaine chez la souris humanisée. Nous montrons que l'injection de pDC activées induit une activation des cellules NK humaines chez la souris et un contrôle de la leucémie. Ces résultats établissent les bases d'une nouvelle stratégie immuno-thérapeutique visant à éliminer la maladie résiduelle après greffe et ainsi réduire les rechutes de leucémie chez les enfants atteints de LAL.



## #47 - Analyse du cistrome du récepteur de l'estrogène ERa dans la région chromosomique du gène de la hyaluronidase HYAL 1

Lydia Edjekouane<sup>1,2</sup> Samira Benhadjeba<sup>1,2</sup> Nicolas Gévry<sup>3</sup> Euridice Carmona<sup>4</sup> André Tremblay<sup>1,2,5</sup>

1. Université de Montréal 2. Centre de recherche de CHU Sainte-Justine 3. Département de biologie, Université de Sherbrooke 4. Centre de recherche du CHUM 5. Département d'Obstétrique & Gynécologie

Des aberrations chromosomiques au niveau du locus 3p21.3 sont souvent associées à plusieurs cancers épithéliaux, tels que les cancers des ovaires et du sein. Parmi les gènes encodés par le locus 3p21.3, on retrouve HYAL1, HYAL2 et HYAL3 qui font partis de la famille des hyaluronidases impliquées dans la dégradation de l'acide hyaluronique. En particulier, l'expression de HYAL1 est élevée dans le cancer de la prostate, et du sein, avec une incidence sur la croissance tumorale et l'apparition de métastases. Notre laboratoire a récemment démontré une expression accrue de HYAL1 dans le cancer épithélial de l'ovaire de types mucineux et à cellules claires. De plus, les niveaux de HYAL1 sont inversement corrélés à ceux du récepteur de l'estrogène ERa. Malgré le fait que le rôle respectif de HYAL1 et d'ERa soit assez bien connu dans les cancers gynécologiques, le mécanisme de cette régulation reste inconnu. Nous avons étudié le mécanisme de la régulation du gène HYAL1 par ERa dans le cancer de l'ovaire du cancer du sein. La surexpression de ERa dans les cellules cancéreuses ovariennes TOV21G de même que le traitement des cellules MCF-7 avec l'estrogène a provoqué une diminution significative de l'expression de HYAL1. Ces résultats suggèrent que HYAL1 est une cible directe de ERa. Nous avons procédé à une analyse d'immunoprécipitation de la chromatine par CHIP-seq pour déterminer les sites d'interaction de ERa au niveau du locus 3p21.3 et plus particulièrement au niveau du gène HYAL1 en réponse à l'estrogène. Nous avons ainsi identifié plusieurs éléments ERE associés à une activation transcriptionnelle des gènes du locus 3p21.3. Ces résultats démontrent une sélectivité de réponse des gènes du locus 3p21.3 à l'estrogène, définissant un réseau complexe de régulation par le récepteur ERa.

## #48 - Faible diversité de la quasiespèce: nouveau facteur de risque impliqué dans la transmission mère-enfant (TME) du virus de l'hépatite C (VHC)

Ariane Larouche<sup>1,2,9</sup> Armelle Le Champion<sup>1,2</sup> Sébastien Fauteux-Daniel<sup>1,2</sup> Virginie Calderon<sup>1,3</sup> Kimberly Ann Milton McSween<sup>1,2,9</sup> Normand Lapointe<sup>4,5</sup> Marc Boucher<sup>4,6</sup> Valérie Lamarre<sup>4,7</sup> Isabelle Boucoiran<sup>4,6</sup> Mel Krajden<sup>8</sup> Deborah Money<sup>7</sup> Hugo Soudeyns<sup>1,2,5,9</sup>

1. Unité d'immunopathologie virale, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 2. Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Université de Montréal 3. Département d'informatique et de recherche opérationnelle, Université de Montréal 4. Centre maternel et infantile sur le SIDA, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 5. Département de Pédiatrie, Université de Montréal 6. Département d'obstétrique-gynécologie, Université de Montréal 7. BC Center for Disease Control, Vancouver 8. Women's Health Research Institute, Vancouver 9. Université de Montréal

La prise en charge des femmes enceintes infectées par le VHC est problématique car les traitements disponibles sont contre-indiqués pendant la grossesse. Ainsi, la TME du VHC ne peut être prévenue et se produit dans ~10% des cas. Le VHC est un virus à évolution rapide retrouvé chez l'hôte sous forme de quasiespèce, un ensemble de variantes génétiques dont la composition est influencée par la réponse immunitaire. La protéine d'enveloppe E2 est la région présentant le plus de diversité génétique. Pendant la grossesse, les pressions sélectives exercées sur le VHC ciblent des régions d'E2 exposées en surface, suggérant l'implication de la réponse humorale. Les objectifs de l'étude sont de déterminer si l'évolution de la quasiespèce est associée à la réponse humorale maternelle et d'évaluer l'impact de la co-infection de la mère avec le VIH-1 sur la TME du VHC. Pour ce faire, des échantillons sériques de femmes enceintes infectées par le VHC seulement (n=17) ou co-infectées par le VHC et le VIH-1 (n=20) furent prélevés pendant les 3 trimestres de gestation et en post-partum. L'ARN du VHC fut amplifié par RT-PCR et traité par séquençage à haut débit (Roche 454). Les fréquences relatives des variantes protéiques d'E2 ont servi à calculer l'indice de diversité de Shannon et la distance UniFrac inter-échantillon. Des valeurs de diversité faibles ont été associées à un risque accru de TME du VHC dans le groupe VHC+ (p=0.0024; OR=29.86). Des tests effectués avec des pseudoparticules VHC autologues ont associé une absence de réponse anti-VHC avec une faible diversité de la quasiespèce. Dans le groupe VHC+, cette tendance était aussi associée à la TME. Ces résultats suggèrent qu'une réponse humorale anti-VHC efficace pourrait mener à la sélection de mutants d'échappement, entraînant une diversité élevée. Cette réponse est capable d'empêcher la TME dans le groupe VHC+. En présence de co-infection par le VIH, la TME du VHC pourrait procéder par un ou des mécanismes distincts.



## #49 - Caractérisation d'ETV6 dans la leucémie aiguë lymphoblastique

Benjamin Neveu<sup>1,2</sup> Chantal Richer<sup>2</sup> Karine Lagacé<sup>1,2</sup> Maxime Caron<sup>2</sup> Jean-François Spinella<sup>1,2</sup> Pauline Cassart<sup>2</sup> Pascal St-Onge<sup>2</sup> Mathieu Lajoie<sup>1,2</sup> Stéphane Gobeil<sup>3</sup> Daniel Sinnett<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. Centre Hospitalier de l'Université Laval

ETV6 est un répresseur transcriptionnel impliqué dans l'hématopoïèse et sa dérégulation a été démontrée comme étant liée à la leucémogénèse. En effet, la perte d'expression d'ETV6 est un événement précoce dans le développement de la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) pédiatrique qui est observée dans environ 25% des cas. De plus, des mutations inactivatrices d'ETV6 ont récemment été associées avec des formes familiales de maladies hématologiques, incluant la LAL, suggérant que la perte de fonction d'ETV6 est un événement causal important de ces pathologies. Malgré tout, le rôle d'ETV6 dans l'étiologie de la LAL demeure méconnu. Dans cette optique, l'intégration de données transcriptomiques et d'immunoprécipitation de la chromatine (ChIP-seq) ont permis d'identifier de nouvelles cibles transcriptionnelles d'ETV6. L'analyse de ces données a également permis de mettre en évidence la complexité de la régulation médiée par ETV6 qui pourrait être attribuable à ses divers partenaires d'interactions. Bien que de tels partenaires aient déjà été identifiés par des approches de gènes candidats, aucune étude à grande échelle n'a encore été faite pour identifier les gènes qui moduleraient l'activité d'ETV6. Nous avons donc établi un modèle cellulaire permettant le criblage fonctionnel par ARN interférant (shRNA) à l'échelle du génome afin d'évaluer l'impact de l'ablation d'un gène spécifique sur la fonction d'ETV6 et son réseau transcriptionnel. Ce criblage fonctionnel a permis l'identification de nouvelles protéines nécessaires à la répression médiée par ETV6. L'analyse conjointe de plusieurs jeux de données complémentaires obtenus par des techniques à haut débit nous a permis de construire le réseau de régulation du répresseur transcriptionnel ETV6, tant en amont qu'en aval. L'élaboration d'un tel réseau nous permettra de mieux comprendre son implication dans une variété de désordres hématologiques comme la LAL pédiatrique.

## #50 - L'activité spontanée des oscillations cérébrales au repos prédit la performance en mémoire de travail

Victor Oswald<sup>1,2</sup> Younes Zérouali<sup>1</sup> Maja Krajinovic<sup>2</sup> Aubrée Boulet Craig<sup>1,2</sup> Caroline Laverdière<sup>2</sup> Daniel Sinnett<sup>2</sup> Sarah Lippé<sup>1,2</sup> Karim Jerbi<sup>1</sup> Philippe Robaey<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. Centre de recherche St Justine

L'objectif de ce projet est d'identifier les fréquences au repos qui prédisent la performance en mémoire de travail (MT). 18 sujets en santé ont été soumis à des tests de MT. L'activité cérébrale a été enregistrée au repos en magnétoencéphalographie (MEG). Nous avons calculé la moyenne de la puissance de la décomposition du spectre fréquentiel pour chaque bande de fréquence (Delta, 1-4Hz; Thêta, 4-8Hz; Alpha, 8-13Hz; Beta, 13-30-Hz; Gamma1, 30-59Hz; Gamma2, 61-90Hz; Gamma3, 90-120Hz) pour chaque sujet. Les puissances ont été normalisées puis corrélées avec la performance aux tests neuropsychologiques en utilisant une méthode d'analyse par clusters. De plus nous avons utilisé plusieurs variables de MT pour en extraire la spécificité, un indice de MT spatial (SA), verbal (WMI), un facteur commun (Com) à ses deux types de mémoire ainsi qu'une mesure de MT purifié (WMIr) par rapport au autres composantes de l'intelligence du WAIS-IV. Les résultats démontrent des corrélations positives fronto-pariétale pour les bandes delta et thêta pour WMI, SA et Com et occipito-pariétale pour WMIr uniquement. Nous démontrons aussi une activation occipito-pariétale dans la bande alpha, une activité beta occipitale pour SA et WMIr ainsi qu'une activité gamma fronto-temporale gauche pour WMI. Nous démontrons que ses activations connues lors de tâches dans la littérature peuvent être identifiées même lors de l'état de repos suggérant que la typologie des oscillations au repos prédit la performance de la MT.



## #51 - L'expression de P16INK4a induite par les rayons ionisants module la fonction des cellules immunitaires dans la rate

Lina Palacio<sup>1,2</sup> Oanh Le<sup>1,2</sup> Gael Moquin-Beaudry<sup>1,3</sup> Sara Bourbonnais<sup>2</sup> Hélène Decaluwe<sup>2</sup> Christian Beauséjour<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 4. New Brunswick Provincial Veterinary Labo

La sénescence cellulaire se définit comme un arrêt permanent de la croissance cellulaire et constitue donc un mécanisme suppresseur de tumeurs. Elle a aussi des effets bénéfiques sur la cicatrisation des plaies et durant le développement embryonnaire. Cependant, il a été démontré qu'à travers leur profil sécrétoire, l'accumulation des cellules sénescents dans les tissus contribue au vieillissement et à l'apparition de cancers. Ces cellules sénescents s'accumulent dans les tissus âgés ainsi qu'après une exposition à des rayonnements ionisants (RI) ou à de la chimiothérapie. On ignore cependant si l'accumulation de ces cellules sénescents interfère avec la fonction des cellules immunitaires spléniques en particulier. En utilisant un modèle transgénique murin où il est possible d'éliminer les cellules sénescents grâce à l'expression de p16INK4a (un inhibiteur de la cycline kinase, qui constitue un bon marqueur du vieillissement et de la sénescence), on a pu démontrer que l'expression de p16INK4a suite à des RI a un impact sur la réponse immunitaire. En bref, nos résultats démontrent que 1) l'induction de l'expression de p16 suite à des RI limite la fonction intrinsèque et extrinsèque des lymphocytes T et B dans la rate, et 2) l'élimination des cellules sénescents est capable de restaurer du moins en partie la fonction de ces cellules immunitaires. Nos résultats suggèrent qu'il serait possible d'améliorer la fonction immunitaire durant le vieillissement, et chez les patients atteints de cancer suivant un traitement faisant appel à des RI.

## #52 - L'utilisation des cellules souches pluripotentes induites dans l'étude et le traitement de la tyrosinémie de type I et les maladies métaboliques hépatiques

Quang Toan Pham<sup>1,2</sup> Marie-Agnes M'callum<sup>1,2</sup> Chenicka Lyn Mangahas<sup>3</sup> Suleen Raad Hallab<sup>1,2</sup> Claudia Raggi<sup>1</sup> Massimiliano Paganelli<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal 3. Université de Sherbrooke

La tyrosinémie de type 1 (HT1) est une maladie héréditaire liée au déficit enzymatique de la fumarylacétoacétate hydrolase. Sans traitement, la HT1 mène à plus de 80% de mortalité avant l'âge de 2 ans. Le traitement disponible, le nitisone, a révolutionné la survie des patients mais n'élimine pas le risque de développer des carcinomes hépatocellulaires et oblige à suivre une diète très stricte. La transplantation de foie est le seul traitement curatif, mais elle est restreinte par la pénurie d'organes, les risques chirurgicaux et les complications à long terme. La transplantation d'hépatocytes s'est montrée efficace pour plusieurs maladies métaboliques, mais elle partage plusieurs des limites de la greffe de foie. Les hépatocytes dérivés des cellules souches pluripotentes induites (iPSCs) représentent une alternative prometteuse. Les iPSCs peuvent être obtenues en reprogrammant les cellules sanguines des patients; la mutation causant la déficience enzymatique peut être corrigée par édition génomique, et les iPSCs peuvent être différenciées en cellules hépatiques. Objectifs : Ce projet comporte deux volets : 1) construire et caractériser un modèle in vitro de HT1 en utilisant des hépatocytes dérivés des iPSCs; 2) prouver la faisabilité, l'efficacité et la sécurité de la thérapie cellulaire autologue dans un modèle murin de HT1. Hypothèses: 1) les hépatocytes différenciés in vitro à partir des iPSCs des patients tyrosinémiques peuvent constituer un modèle in vitro de HT1 très représentatif; 2) la transplantation syngénique (représentative de l'autologue chez l'humain) des hépatocytes dérivés des iPSCs obtenues des souris tyrosinémiques, préalablement corrigées par édition génomique, peut restaurer la fonction enzymatique déficitaire et traiter la maladie. Conclusion: Ce projet constitue une preuve de concept pour l'utilisation d'hépatocytes dérivés des iPSCs pour l'étude et le traitement des maladies métaboliques du foie.



## #53 - Les patients atteints de la maladie de Crohn possèdent t des cellules NK plus actives et cytotoxiques dans le sang périphérique

Suzanne Samarani<sup>1,2</sup> Patrick Sagala<sup>1,2</sup> Guy Grimard<sup>2</sup> Prevost Jantchou<sup>1</sup> Christophe Faure<sup>2</sup> Colette Deslandre<sup>2</sup> Devendra Amre<sup>1,2</sup> Ali Ahmad<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Les cellules NK de sang périphérique sont tolérantes au soi. Cependant elles ont le potentiel de tuer les cellules du soi et contribuent à la destruction tissulaire. La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire chronique qui affecte le tractus gastro intestinal spécialement le colon chez les enfants et les adolescents. Pour investiguer si les cellules NK jouent un rôle dans sa pathogenèse, nous avons comparé l'activation et la cytotoxicité des cellules NK dans le sang périphérique entre les patients et les contrôles sains. Nous avons performé cette recherche ex vivo directement sur le sang total pris des patients et des contrôles sains. Nous avons découvert une différence nos significative dans le nombre des cellules NK(CD3-CD56+) entre les patients et les contrôles. Cependant la sous-population CD3-CD16dimCD56bright diminue chez les patients, tandis que la sous-population CD3-CD56+CD16+ augmente chez ces patients. Les cellules NK des patients expriment plus le CD69, NKG2D, NKG2C, les KIR activateurs, et IL-23R. Elles ont aussi un taux d'expression plus élevé du marqueur de dégranulation CD107a sur leur surface. L'expression était plus forte aussi bien qu'en présence des cellules cibles. Ces résultats suggèrent que les NK présents dans le sang périphérique sont fortement actives et augmentent la cytotoxicité chez les patients comparé aux contrôles. Nos résultats suggèrent fortement que les NK sont très actives et fortement agressives et jouent un rôle dans la pathogenèse de cette maladie.

## #54 - Étude in vitro du mécanisme d'action des cellules mésenchymateuses stromales par génie génétique

William Lemieux<sup>1,2</sup> Silvia Selleri<sup>1,2</sup> Joëlle Grégoire-Gauthier<sup>1</sup> François Fontaine<sup>1</sup> Mame Massar Dieng<sup>1</sup> Natacha Patey<sup>4</sup> Geneviève Despars<sup>1,5</sup> Christian Beauséjour<sup>1,5</sup> Elie Haddad<sup>1,3</sup>

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal, Département de Microbiologie, Infectiologie et Immunologie 3. Université de Montréal, Département de Pédiatrie 4. Université de Montréal, Département de Pathologie 5. Université de Montréal, Département de Pharmacologie

But: Les cellules mésenchymateuses stromales (MSC) attirent l'attention, principalement en ce qui a trait à leur utilisation thérapeutique ou en tant qu'ajout à d'autres thérapies. Malgré cet intérêt, leurs mécanismes d'action demeurent débattus. Nous visons à éclaircir la façon dont ces cellules sont à même d'agir pour limiter la maladie du greffon contre l'hôte (GvHD). Méthodologie: Avec la technologie CRISPR, nous avons éliminé l'enzyme IDO1 des cellules MSC. L'effet de la perte de l'enzyme a été vérifié dans un test d'inhibition des lymphocytes T développé au laboratoire. Ce test constitue une preuve de concept avant l'utilisation d'un modèle murin. Résultats: Nous avons établi des clones de MSC qui n'expriment pas IDO1, même sous stimulation avec l'IFN $\gamma$ . Cette absence a été confirmée aussi par l'activité métabolique. Nous avons réussi jusqu'à présent à démontrer une forte décroissance dans la capacité des MSC déficients en IDO1 à effectuer une activité immunosuppressive. Cependant, les MSC IDO1<sup>-/-</sup> sont toujours capables d'induire des lymphocytes T suppresseurs. Conclusions: Avec l'utilisation de nos cellules modifiées, nous croyons que IDO1 est un intermédiaire très important impliqué dans l'immunomodulation effectuée par les MSC. Cet intermédiaire, bien que critique, n'est pas responsable de tous les effets perpétués par les MSC sur les cellules T.



## #55 - utilisation des données de séquençage de l'exome entier pour l'identification des marqueurs de la pharmacogénétique dans la leucémie pédiatrique

Rachid Abaji<sup>1,2,4</sup> Swati Patel<sup>1,2,4</sup> Francesco Ceppi<sup>4</sup> Vincent Gagné<sup>4</sup> ChangJiang Xu<sup>4</sup> Jean-François Spinella<sup>4</sup> Caroline Laverdière<sup>1,3,4</sup> Daniel Sinnott<sup>1,3,4</sup> Maja Krajinovic<sup>1,2,3,4</sup>

1. Université de Montréal 2. Département de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal 3. Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine, Université de Montréal 4. CHU Sainte-Justine

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est le type de cancer le plus fréquent chez les enfants. Environ 20% des patients ne répondent pas au traitement tandis que des autres souffrent de plusieurs toxicités à long terme associées à la thérapie. Le profil génétique est de plus en plus reconnu comme un déterminant de la réponse thérapeutique. Une bonne compréhension de l'impact génétique sur le traitement, combinée avec les connaissances actuelles disponibles sur les autres facteurs de risque (ex. âge, sexe, comorbidités...etc.) pourraient prédire, avec une bonne certitude, la façon dont certains patients répondront à des traitements choisis. Cela représente l'intérêt principal des études pharmacogénomiques, dont le but est de personnaliser le traitement afin de réduire et de prévenir les toxicités liées à la thérapie et d'obtenir un traitement bénéfique et sans complication. Nous avons utilisé nos données de séquençage de l'exome entier (disponibles à partir de notre cohorte LLA pédiatrique du Québec) pour identifier et annoter les variants génétiques associés à la réponse chimiothérapeutique. En classant ces polymorphismes nucléotidiques (SNPs) en fonction de la fréquence ( $\geq 5\%$ ), ainsi que l'impact sur la structure et la fonction des protéines, nous avons établi une liste des variants communs utilisés dans l'étude d'association de type «exome-wide». Dans ce volet du projet, nous fournissons la liste des SNPs ayant eu les puissances prédictives les plus élevées dans l'analyse de la variabilité à la réponse du vincristine (VCR). La complication clinique étudiée dans cette analyse est la neuropathie périphérique, une toxicité fortement liée à l'utilisation de VCR. Quatre SNPs ont été confirmés (par l'analyse subséquente de chaque locus de haut rang) comme étant significativement associés à un niveau élevé de neurotoxicité. Prospectivement, nos résultats préliminaires vont être répliqués dans une cohorte de validation et des études fonctionnelles seront effectuées.

## #56 - Modélisation de leucémie myéloïde aiguë mégacaryoblastique à partir de cellules souches hématopoïétiques de sang de cordon

Sophie Cardin<sup>1,2</sup> Louise Laramée<sup>2</sup> Tara MacRae<sup>3</sup> Jalila Chagraoui<sup>3</sup> Guy Sauvageau<sup>3,4</sup> Keith Humphries<sup>5</sup> Josée Hébert<sup>3,4</sup> Brian Wilhelm<sup>3</sup> Sonia Cellot<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. Université de Montréal, IRIC 4. Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal 5. BC Cancer Agency, Vancouver

**Introduction :** La leucémie mégacaryoblastique aiguë (LMkA) est hautement hétérogène et associée à un faible pronostic en pédiatrie. La présence du transcrite NUP98-KDM5A, généré à partir de la fusion aberrante de la nucléopore Nup98 et de l'histone déméthylase KDM5A, est récurrente dans 10-15% des LMkA pédiatriques. La modélisation de LMkA à partir de cellules souches hématopoïétiques de sang de cordon (CSH-SC) permettra l'identification de cibles thérapeutiques et de biomarqueurs spécifiques à ce type de leucémie. **Méthodes et résultats :** L'insertion de la fusion NUP98-KDM5A a été effectuée par transduction lentivirale dans les CSH-SC fraîchement isolées et maintenues en condition de culture optimale. Une fraction des cellules a été transplantée en souris immunodéficente et l'autre maintenue en culture. *In vitro*, les CSH-SC transduites avec NUP98-KDM5A ont montré un enrichissement de GFP+ dans 2 cultures indépendantes (>90%) après 90 jours de culture. Les cellules NUP98-KDM5A GFP+ présentaient un arrêt de maturation (30%) et un immunophénotype (CD34+, CD71+, CD96+) suggérant une leucémie blastique (vs cellules contrôles 100% mastocytes). En milieu semi-solide, les NUP98-KDM5A (GFP+ >90%) ont également montré une activité clonogénique accrue (32%) comparativement aux contrôles (1%). Les profils d'expression des lignées montrent une dé-répression des gènes 5' HOXB, de facteurs de transcriptions et de régulateurs épigénétiques similaire à celle mesurée chez les patients LMkA pédiatriques. *In vivo*, les CSH-SC avec NUP98-KDM5A, transplantées après 8 jours de culture, ont entraîné un désordre myéloprolifératif tel qu'observé chez les patients ayant une LMkA. L'étude épigénétique/génomique et fonctionnelle des CSH-SC NUP98-KDM5A est en cours. **Conclusions:** Nos résultats suggèrent que les cellules CSH-SC NUP98-KDM5A constituent un bon modèle de LMkA pédiatrique et pourront permettre l'identification de cibles thérapeutiques et de biomarqueurs pour ce type de leucémie.



## #57 - Étude des variants génétiques structurels modulant les fonctions cognitives et la structure cérébrale dans les populations générale et psychiatrique

Guillaume Huguet<sup>1,2</sup> Roberto Toro<sup>3,4,5</sup> Jean-Baptiste Poline<sup>8,9</sup> Eva Loth<sup>6,7</sup> Vincent Frouin<sup>8</sup> Patricia Conrod<sup>1,2,6</sup> Thomas Bourgeron<sup>3,4,5</sup> Sébastien Jacquemont<sup>1</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. Institut Pasteur, Paris, France 4. CNRS URA 2182 "Genes, synapses and cognition", Paris, France 5. Université Paris Diderot, Sorbonne Paris Cité, Paris, France 6. Institute of Psychiatry, King's College London, United Kingdom 7. MRC Social, Genetic and Developmental Psychiatry (SGDP) Centre, London, United Kingdom 8. Neurospin, Commissariat à l'Énergie Atomique et aux Énergies Alternatives, Paris, France 9. University of Berkeley, Berkeley, United States of America

Introduction: Les troubles du spectre autistique (TSA) sont fréquents avec une prévalence >1% dans la population générale. L'héritabilité des TSA est élevée mais bien que de nombreux variants génétiques aient été identifiés, ils ne contribuent qu'en partie à cette héritabilité. La majorité de ces variants sont rares, très délétères et fréquemment associés aux déficiences intellectuelles (DI). En revanche, les bases génétiques des TSA sans DI (2/3 des patients) sont très peu connues. Les variants communs contribueraient en partie à cette héritabilité manquante dans les TSA sans DI mais aucun de ces variants n'a été identifié. Les variants de fréquence moyenne (entre 0,1 et 1%) n'ont jamais été étudiés dans les TSA et les troubles neurodéveloppementaux. Hypothèse: Les variants de «fréquence moyenne» contribuent de façon importante aux TSA et aux troubles neurodéveloppementaux. Les cohortes de la population générale permettent d'identifier ces variants car leur effet sur la cognition et le comportement peut être quantifié sans les biais introduits par les cohortes psychiatriques. Ces groupes de variants peuvent ensuite être testés dans des cohortes de TSA. Résultats : Dans la cohorte «Imagen», nous avons réalisé le contrôle qualité des puces de génotypage, la détection et l'annotation de 6412 CNVs, qui ont été classés en plusieurs catégories fonctionnelles. Nous avons aussi défini un groupe «contrôle positif» incluant 99 CNV dont les effets neuro-développementaux délétères sont connus. Les premières analyses sont remarquables, et montrent que des catégories de CNVs de fréquence moyenne modulent de façon significative la cognition et le comportement avec des effets entre 0,26 et 0,35 DS. Des analyses de réplication sont en cours dans d'autres cohortes de la population générale («CARTaGENE» et «Youth of Saguenay»). Au vu de ces résultats très encourageants, nous souhaitons évaluer la contribution de ces gènes dans les TSA.

## #58 - Identification et validation fonctionnelle de nouvelles cibles thérapeutiques chez les patients leucémiques en rechute

Fida Khater<sup>1,2</sup> Mathieu Lajoie<sup>1,2</sup> Sylvie Langlois<sup>1,2</sup> Chantal Richer<sup>2</sup> P. St-Onge<sup>2</sup> Maja Krajcinovic<sup>2</sup> Caroline Laverdière<sup>2</sup> S. Cellot<sup>2</sup> Jasmine Healy<sup>1,2</sup> Daniel Sinnett<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

La Leucémie Aiguë Lymphoblastique (LAL) est le cancer pédiatrique le plus commun, représentant 25% de tous les cancers diagnostiqués chez les enfants et adolescents. Les avancées dans l'état de nos connaissances sur la pathobiologie de cette maladie ont mené au développement de protocoles de traitements adaptés au pronostic ainsi qu'à des taux de survie excédant les 80%. Cependant, aucun progrès significatif n'a été noté au cours de la dernière décennie pour les patients réfractaires aux traitements ou récidivants. Le séquençage de nouvelle génération (NGS) offre aujourd'hui des opportunités sans précédents pour caractériser d'une façon plus exhaustive le génome tumoral afin d'identifier de nouvelles altérations génomiques impliquées dans la résistance aux traitements et la rechute. Dans le cadre d'une étude de faisabilité sur la thérapie ciblée personnalisée en oncologie pédiatrique visant une meilleure prise en charge des patients, nous avons mis en évidence de nouvelles mutations actionnables via la caractérisation du profil mutationnel tumoral de patients LAL réfractaires ou en rechute par le biais d'un séquençage génomique et transcriptomique de leur matériel tumoral et normal. Parmi les anomalies retrouvées, nous avons repéré des altérations pas encore connues pour leurs impacts fonctionnels dans la maladie. Parmi ces VUS (Variant of Unknown Significance), nous nous sommes intéressés à une inversion récurrente retrouvée chez deux patients et impliquant la région codante du gène ASNS (Asparaginase Synthase), un gène régulé en réponse au stress cellulaire et le promoteur KMT2E. Afin d'élucider le rôle potentiel de cette fusion, nous avons effectué des essais fonctionnels en utilisant un modèle transgénique cellulaire MOLT-4. Nos études ont montré que la surexpression de la fusion KMT2E-ASNS provoque une diminution de 30% de l'apoptose suite au traitement à la L-asparaginase. Nos résultats ont permis une meilleure classification des patients dans les groupes à risques.



## #59 - Identification de nouvelles cibles thérapeutiques de la leucémie aiguë lymphoblastique de l'enfant par caractérisation génomique fonctionnelle

Haytham Khoury<sup>1</sup> Jean-François Spinella<sup>1</sup> Nicolas Garnier<sup>1</sup> Chantal Richer<sup>1</sup> Maxime Caron<sup>1</sup> Pascal St-Onge<sup>1</sup> Jasmine Healy<sup>1</sup> Daniel Sinnott<sup>1,2</sup>

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal 2. Département de Pédiatrie, Université de Montréal, Montréal

La leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) de l'enfant est le cancer pédiatrique le plus fréquent (25% de toutes les tumeurs). Près de 20% des patients ne répondent pas aux traitements actuels. Afin d'identifier des mutations somatiques conduisant à l'évolution de la LAL, nous avons effectué un séquençage d'exomes entiers (normaux-tumoraux) de 200 patients LAL de l'enfant de type pré-B, suivi d'un criblage par ARN interférant (shRNA). Cette étude nous a permis d'identifier des candidats (mutations/gènes) susceptibles d'avoir un impact fonctionnel ou conducteur (oncogène ou gène suppresseur de tumeur) dans le développement de la LAL. Nous avons sélectionné le top-10 des candidats afin de poursuivre des études fonctionnelles et pharmacologiques dans le but de concevoir de nouveaux traitements pour cette maladie. Ces gènes se divisent en deux catégories principales : effecteurs/régulateurs de signalisation cellulaire (KRAS, NRAS, BTK, FLT3, JAK1, JAK3, STAT3) et des modificateurs épigénétiques (KMT2C, WHSC1, CREBBP). Nous avons commencé par analyser les mutations de WHSC1 dont la mutation E1099K a été trouvée (dans 7/200 cas). Cette mutation conduit à une augmentation globale de H3K36me2 et un changement majeur de l'expression des gènes. Une analyse du transcriptome des patients porteurs de la mutation révèle un mode d'expression différentiel distinctif. L'inhibition pharmacologique de WHSC1 a conduit à une diminution de la H3K36me2 et à une cytotoxicité significative dans toutes les lignées cellulaires cancéreuses analysées. Ces résultats initiaux indiquent que notre caractérisation fonctionnelle des mutations conductrices a le potentiel d'accélérer considérablement la découverte de nouvelles thérapies ciblées pour la LAL de l'enfant.

## #60 - L'ancestralité génétique et la sélection naturelle entraînent la différenciation populationnelle dans les réponses immunitaires aux pathogènes chez l'homme

Yohann Nédélec<sup>1,2</sup> Joaquín Sanz<sup>1,2</sup> Golshid Baharian Khoshkhou<sup>1,2</sup> Anne Dumaine<sup>2</sup> Alain Pacis<sup>1,2</sup> Steven Hebert<sup>3</sup> Ariane Pagé Sabourin<sup>2</sup> Jean-Christophe Grenier<sup>2</sup> Roger Piqué-Regi<sup>4</sup> Ran Blekhan<sup>5</sup> Vania Yotova<sup>2</sup> Luis Barreiro<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 3. Lady Davis Institute for medical research 4. Wayne State University 5. University of Minnesota

La susceptibilité aux maladies infectieuses ainsi qu'aux maladies liées à l'inflammation pathologique diffère chez des individus d'origines différentes. Ces différences suggèrent des variations dans la réponse immunitaire, possiblement causées par l'adaptation des Africains et des Européens à différentes pressions pathogéniques survenues au cours de l'évolution. Cependant, dû au manque de données comparatives fonctionnelles entre les populations, l'importance de la contribution à la diversification des réponses immunitaires due aux adaptations évolutives locales reste incertaine. Dans cette expérience, les macrophages dérivés de monocytes prélevés chez une cohorte composée de 68 Américains d'origine africaine et de 103 Américains d'origine européenne a été infectée par *Listeria monocytogenes* et *Salmonella typhimurium*. Après 2 heures d'infection, nous avons recueilli les données de séquençage d'ARN pour les échantillons infectés, ainsi que pour leurs contrôles non-infectés. Ceux-ci démontrent que 32% des gènes exprimés chez les macrophages montrent au moins une différence transcriptionnelle entre les populations, soit concernant l'expression des gènes pour la même condition (26%), la réponse à l'infection (12%) ou l'utilisation différentielle des transcrits (1,3%). Nos résultats démontrent que la descendance africaine est généralement liée à une réponse inflammatoire plus forte en réponse à une infection. Une réponse inflammatoire accrue est associée avec une capacité supérieure des macrophages à contrôler la croissance bactérienne après l'infection. En combinant les données d'ARN et les informations génotypiques, nous démontrons également que les variations génétiques en cis expliquent au moins 25% des différences identifiées. Finalement, nous démontrons que la sélection naturelle, incluant l'introgression adaptative avec Néandertal, a significativement contribué à la différenciation du système immunitaire entre les populations humaines.



## #61 - Une étape clé de la division cellulaire: la formation de l'anneau du midbody

Denise Wernike<sup>1</sup> Nour El-Amine<sup>1</sup> Amel Kechad<sup>1</sup> Gilles Hickson<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal

**Introduction :** La cytokinèse est le processus fondamental et conservé, par lequel une cellule se divise en deux. Pour débiter, des signaux provenant des microtubules du fuseau mitotique orchestrent la formation d'un anneau contractile (AC) cortical au niveau de l'équateur. S'ensuit une phase de constriction après laquelle l'AC cortical se transforme en une structure plus stable; l'anneau du corps central ou « midbody » (AM), une structure dense qui régit l'abscission finale des deux cellules soeurs. Plusieurs études ont identifié une panoplie de protéines qui constituent la machinerie de la cytokinèse, dont l'Anilline et la kinase Citron. Nos travaux ont démontré que les deux protéines localisent à l'AC et sont essentielles pour la formation de l'AM. Cependant, on ignore comment elles interagissent et fonctionnent ensemble, et avec d'autres composantes, tout au long de la cytokinèse. **Méthodes** Nous utilisons comme système les cellules S2 de Drosophile, très sensibles au ARNi et adaptées à la vidéo-microscopie à haute résolution ainsi qu'aux approches biochimiques. Ceci nous permet de suivre en temps réel le comportement dynamique de protéines marquées durant la cytokinèse. **Résultats** Bien que l'Anilline et la kinase Citron soient recrutées de façon indépendante à l'AC, en exprimant des tronçatures de Citron couplées à la GFP, nous avons identifié une région centrale d'environ 100 acides aminés qui est recrutée de façon dépendante à l'Anilline. De plus nous avons identifié par GST-pulldown une forte interaction entre l'Anilline et Citron. Des études approfondies sont en cours afin de tester l'hypothèse selon laquelle cette interaction est cruciale pour coupler la fermeture de l'AC avec la formation de l'AM pendant la cytokinèse. **Perspectives** Cette étude contribuera à une meilleure compréhension des mécanismes de la division cellulaire, qui sont souvent mal-régulés lors de la cancérogenèse et qui représentent des cibles thérapeutiques potentielles.

## #62 - Rôles et retombées du pharmacien dans la douleur

Anais Barbier<sup>1</sup> Jean-François Bussièrès<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Faculté de pharmacie, Université de Montréal

**Introduction:** La douleur est définie comme une «expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle, ou décrite en termes évoquant une telle lésion». **Objectif:** Identifier et analyser les données relatives aux rôles et les retombées du pharmacien dans la douleur. **Méthodologie:** Dans le cadre de la phase III du projet Impact Pharmacie, nous avons mené une revue documentaire sur PubMed de 1990 à janvier 2016 incluant les termes suivants : pharmacist OR clinical pharmacy OR pharmaceutical care AND pain management OR analgesia. Les articles retenus ont été lus, analysés, résumés dans la base de données du site et une fiche synthèse a été élaborée selon le mode opératoire normalisé. **Résultats :** 24 articles ont été inclus et analysés. Des articles identifiés, nous avons recensé 117 indicateurs descriptifs, 166 indicateurs de retombées (dont 112 avec retombées positives) et 25 thèmes connexes. Nous avons identifié 9 interventions types (p.ex. réaliser des consultations avec le patient, évaluer la qualité de vie, gérer les effets indésirables, optimiser le rangement des médicaments, éduquer le patient) regroupées sous 9 catégories (relation, réconciliation, évaluation du patient, évaluation de la thérapie, préparation, suivi, interdisciplinarité, transfert de connaissance, compétence). Les interventions décrites sont associées aux indicateurs de retombées suivants: coûts (1/3), morbidité (85/129), autres (8/13), erreurs (5/5), observance (3/3), effets indésirables (6/9), satisfaction (4/4) **Conclusion:** La gestion de la douleur est un domaine où les retombées du pharmacien sont assez peu documentées.



## #63 - Médicaments émergents en pédiatrie : nouveau programme d'encadrement et étude descriptive sur une période d'un an

Camille Cotteret<sup>1</sup> Jennifer Corny<sup>1</sup> Éline Pelletier<sup>1</sup> Denis Lebel<sup>1,2</sup> Philippe Ovetchkine<sup>1,2</sup> Jean-François Bussièrès<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Introduction : Les médicaments émergents (définis comme médicaments non commercialisés au Canada, utilisés hors indication, très coûteux) font partie de l'arsenal pharmacologique et représentent un défi de gestion thérapeutique. Un programme d'encadrement incluant un formulaire de demande d'accès a été élaboré afin de justifier, de documenter et de surveiller leur utilisation. Objectifs : Décrire l'utilisation des médicaments émergents dans notre centre. Méthodologie : Toutes les demandes de médicaments émergents reçues entre le 1er octobre 2014 et le 30 septembre 2015 ont été incluses. Les éléments analysés incluent : place dans la thérapie, niveau de preuve publié, critères de surveillance de l'efficacité et de l'innocuité, confirmation du consentement du patient et de l'approbation administrative. Une revue de littérature a été réalisée afin de retracer les données publiées sur l'utilisation de chaque médicament demandé. Résultats : 58 demandes ont été enregistrées dans notre base de données anonymisées (48 patients). L'âge médian des patients était de 8 ans [0-18] et 53% étaient des patients d'hémo-oncologie. Les demandes ont concerné 28 médicaments : programme d'accès spécial (n=19), hors-indication (n=36) et coûteux (n=3). Seize demandes visaient une première intention de traitement et 32 demandes visaient les 3èmes et 4èmes intentions. 38% des demandes étaient supportées scientifiquement par des essais cliniques randomisés contrôlés. 25% des demandes étaient soutenues par des données extrapolées de l'adulte. Des critères d'efficacité et d'innocuité ont été monitorés dans 91% des cas. Conclusion : Le nouveau programme a permis d'améliorer la description, la justification et la surveillance de l'utilisation des médicaments émergents dans notre centre.

## #64 - Les cabinets automatisés décentralisés : infaillibles ou pas?

Sophie Dubois<sup>1</sup> Suzanne Atkinson<sup>1</sup> Jean-François Bussièrès<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Introduction: Le circuit du médicament en établissement de santé est complexe. La mise en place de technologies telles que des cabinets automatisés décentralisés (CAD) permet d'optimiser et de sécuriser le circuit en limitant les risques de vols, et de contrôler les substances à potentiel d'abus (c.-à-d. substances désignées: stupéfiants, drogues contrôlées, benzodiazépines). Les CAD présentent des désavantages, incluant le coût élevé, le contournement possible. Objectif: Établir un profil des écarts de décompte de substances désignées dispensées par CAD. Identifier les méthodes de contournement des CAD afin de détourner des substances désignées pour usage personnel et identifier des mesures additionnelles de surveillance. Méthodologie: Étude descriptive rétrospective et prospective. Extraction des écarts d'inventaire de substances désignées par CAD du 2015/06/03 au 2015/11/02. Établissement du profil descriptif des écarts par unités de soins et CAD, par heure et par médicament. Identification des modes de défaillances des CAD et des mesures de surveillance par panel d'experts, par groupe de discussion et consensus à l'aide d'un diagramme d'Ishikawa. Résultats: Un taux de 1,22% d'écarts d'inventaire a été observé pour les transactions de substances désignées effectuées dans 19 CAD au CHU Sainte-Justine sur une période de cinq mois. À partir d'un panel d'expert et d'un groupe de discussion, nous avons identifié 27 modes de défaillance regroupés autour de sept activités de gestion des médicaments par CAD. Conclusion : En dépit des avantages liés aux CAD, six mesures de surveillance ont été mises en place afin d'optimiser l'utilisation des substances désignées.



## #65 - Génération d'une version dégradable de la kinase Aurora B pour disséquer ses rôles lors de la cytokinèse

Miguel Larivière<sup>2,4</sup> Mélanie Diaz<sup>3,4</sup> Gilles Hickson<sup>1,3,4</sup>

1. Département de Pathologie et Biologie Cellulaire, Université de Montréal 2. Programme de Baccalauréat en Sciences Biomédicales, Université de Montréal 3. Programme en Biologie Moléculaire, Université de Montréal 4. Axe Maladies Immunitaires, Virales et Cancers, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

Un des acteurs de la cytokinèse, dernière étape de la division cellulaire, est la kinase Aurora B (AurB). AurB fait partie du Chromosomal Passenger Complex (CPC) qui participe à l'orientation et à l'alignement des chromosomes pendant la mitose ainsi qu'à la cytokinèse. Même s'il y a eu plusieurs expériences impliquant la perte de fonction d'AurB par ARNs interférants ou par inhibiteurs, son rôle reste mal compris lors de la cytokinèse à cause des défauts en mitose. Nous avons donc créé un outil permettant d'étudier la perte d'AurB spécifiquement pendant la cytokinèse sans affecter la ségrégation antérieure des chromosomes en mitose. AurB a été fusionné avec une portion de la Cycline B, la boîte de destruction (DB), pour induire sa dégradation par l'Anaphase Promoting Complex (APC). L'APC est une E3 ubiquitine ligase activée à la transition métaphase-anaphase et cible la DB de Cycline B pour être dégradée via le protéasome. Ainsi, plusieurs constructions pouvant être exprimées de façon inductible ou constitutive ont été générées et transfectées dans des cellules S2 de *Drosophila melanogaster* puis observées via Time-lapse microscopie. Les résultats montrent que, comme prévu, la DB est progressivement dégradée à partir de 4 minutes suite à l'entrée en anaphase et elle n'est plus détectable après 20 minutes. La protéine de fusion DB-AurB retient la localisation normale de l'AurB aux centromères pendant les étapes précoces de la mitose et elle se relocalise normalement. Cependant, DB-AurB montre une dégradation plus lente en comparaison de DB tout seule et plus précisément au midbody, région entre les deux cellules où se déroulent les dernières étapes de la cytokinèse. DB-AurB adopte aussi un comportement hybride car celle-ci se retrouve sur les microtubules en prométaphase ce qui est anormal pour AurB. En conclusion, cette stratégie est moins efficace qu'espéré pour l'étude d'AurB, mais elle pourrait mieux s'appliquer à d'autres candidats potentiels de la cytokinèse.

## #66 - Surveillance urinaire des professionnels de la santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail : revue de la littérature de 2010 à 2015

Christel Roland<sup>1</sup> Céline Poupeau<sup>1</sup> Jean-François Bussièrès<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Introduction : Il existe beaucoup de données sur la présence de traces de médicaments dangereux dans l'urine des professionnels de la santé exposés. Objectif : Présenter une revue de la littérature concernant la surveillance urinaire de professionnels de la santé exposés aux antinéoplasiques dans le cadre de leur travail. Méthodologie: Recherche sur PubMed ("occupational exposure"[MeSH Terms] et "antineoplastic agents"[MeSH Terms]) et sur Google Scholar ("antineoplastic", "urine" et "occupational exposure"). Tous les articles anglais et français ayant trait aux professionnels de santé exposés à des médicaments dangereux dans le cadre de leur travail publiés entre 01/01/2010-31/12/2015 ont été considérés. Les articles ne comportant pas de résultats urinaires, portant sur les vétérinaires, revues de littérature, éditoriaux, lettres à l'éditeur et résumés de congrès ont été exclus. Résultats : Vingt-quatre articles ont été inclus, provenant de sept pays. Ils regroupaient 826 travailleurs exposés et 175 contrôles : infirmiers (n=16 études), pharmaciens (n=10), assistants techniques en pharmacie (n=8), médecins (n=7), aides-soignants (n=2) et autres (n=8). Différentes méthodes analytiques ont été utilisées pour quantifier 13 médicaments dangereux, principalement le cyclophosphamide (n=16 études), le platine (n=7) et l'alpha-fluoro-béta-alanine, un métabolite urinaire du 5-fluorouracile (n=3). La proportion de travailleurs positifs s'étendait de 0% (n=10 études) à 100% (n=4). Au total (n=23 études), de 21% des travailleurs avaient un échantillon positif (173/809 travailleurs, tous médicaments confondus). Conclusion : Vingt-quatre études de surveillance urinaire ont été réalisées au sein de sept pays en 2010-2015. Dans plusieurs études, aucune trace de médicaments n'a été mesurée dans l'urine.



## #67 - Québec pharmacie : la professionnalisation au cœur du discours éditorial

Pierre-André Savard<sup>1</sup> Alexandre Meunier-Sirois<sup>1</sup> Jean-François Bussiès<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Introduction : Fondée en 1953, la revue Québec Pharmacie (QP) constitue une tribune où les pharmaciens peuvent s'exprimer sur les enjeux touchant leur pratique. Objectif : Analyser le discours éditorial de QP entre 1960 et 2015, identifier les principales thématiques marquant la profession et dégager une trame de fond qui anime le discours des éditorialistes. Méthodologie: Les thématiques principales et secondaires des éditoriaux de QP ont été répertoriées à l'aide d'une grille d'analyse. Parmi tous les éditoriaux disponibles, 40 d'entre eux, jugés les plus représentatifs des thématiques abordées, ont été sélectionnés afin d'analyser le discours des auteurs. Résultats : Les thématiques principales et secondaires de 537 éditoriaux publiés entre 1959 et 2015 ont été identifiées. Le rôle et les retombées du pharmacien ainsi que l'implication et le rayonnement professionnels sont les sujets les plus récurrents. Les 40 éditoriaux sélectionnés pour une analyse approfondie ont fait l'objet d'une capsule historique (résumé du discours éditorial, contexte historique et situation actuelle). De septembre 2016 à mai 2017, ces capsules seront publiées sur le blogue Histoire de la pharmacie au Québec. Un article a également été rédigé afin de dégager une trame de fond qui anime le discours des éditorialistes de QP. Conclusion : Notre étude a permis de faire ressortir les thématiques récurrentes ayant marqué la pratique pharmaceutique au Québec. Nous concluons également que, bien que les sujets de prédilection des éditorialistes varient dans le temps, ceux-ci sont toujours abordés de manière à mettre la professionnalisation de la pharmacie au cœur des débats.

## #68 - Une nouvelle mutation dans MYOD1 chez un patient avec myopathie et symptômes respiratoires

Marguerite Miguet<sup>1,2</sup> Fatima Lopes<sup>1,3,4</sup> Julie Gauthier<sup>1</sup> Virginie Saillour<sup>1,5</sup> Benjamin Ellezam<sup>1,7</sup> Michel Vanasse<sup>1,6</sup> Jacques L. Michaud<sup>1,8,9</sup> Philippe Campeau<sup>1,8,9</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. CHU de Strasbourg, Alsace, France 3. Life and Health Sciences Research Institute (ICVS), School of Health Sciences, University of Minho, Braga, Portugal 4. ICVS/3B's - PT Government Associate Laboratory, Braga/Guimarães, Portugal 5. Centre de génomique clinique pédiatrique intégré Génome Québec et CHU Sainte-Justine 6. Département de neurologie, Centre de recherche du CHU Sainte Justine 7. Département de pathologie, Centre de recherche du CHU Sainte Justine 8. Département de pédiatrie, Centre de recherche du CHU Sainte Justine 9. Département de médecine génétique, Centre de recherche du CHU Sainte Justine

Les myopathies congénitales (MC) forment un groupe de maladies qui affectent le muscle squelettique et peuvent avoir un degré de sévérité variable. Ces MC sont caractérisées par une faiblesse musculaire, et souvent des anomalies à la biopsie musculaire, une élévation du dosage de la créatinine phosphokinase (CPK) et des anomalies à l'électromyogramme. Malgré tout, certains patients présentent un tableau peu spécifique, et les tests génétiques de nouvelle génération permettent d'établir un diagnostic. Jusqu'à aujourd'hui, seule une famille avec une mutation dans MYOD1 (Myogenic Differentiation 1) a été décrite : chez trois nouveaux nés, décédés quelques heures après la naissance et présentant une akinésie sévère. Dans cette étude, nous rapportons une autre patiente avec une mutation homozygote tronquante dans le gène MYOD1 et un tableau moins sévère que celui précédemment décrit. Il s'agit d'une fille de 7 ans présentant une faiblesse musculaire modérée depuis la première année de vie associée à une insuffisance respiratoire et des troubles sévères de la déglutition. L'exome de cette patiente a été séquencé et a révélé un état homozygote pour la mutation NM\_002478.4:c.697G>T, p.Glu233\* dans MYOD1. Ce gène code pour un membre d'une famille de régulateurs de la transcription : MYOD1, MYF5, MYOG et MYF6. Ceux-ci sont impliqués dans le développement et dans la différenciation des cellules musculaires. Des modèles de souris délétées pour les gènes de cette voie de signalisation ont été développés, et présentent notamment une atteinte respiratoire rappelant celle des patients décrits. Nous apportons ainsi de nouveaux éléments en faveur de l'importance du gène MYOD1 pour la myopathie chez l'humain, avec un spectre clinique plus étendu que celui décrit initialement.



## #69 - Les relations entre les dimensions du Substance Use Risk Profile Scale (SURPS) et la performance à des tâches cognitives chez les adolescents

Josianne Parent<sup>1</sup> Charlie Rioux<sup>1</sup> Natalie Castellanos-Ryan<sup>1</sup> Jean R. Séguin<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Le Substance Use Risk Profile Scale (SURPS) est un bref questionnaire autorapporté mesurant quatre profils de personnalité reliés à différents patrons de consommation de substances et à différentes psychopathologies comorbides. Une seule étude s'est intéressée aux associations entre les profils du SURPS et les fonctions cognitives et démontre que l'impulsivité et la recherche de sensations fortes sont reliées de façon différentielle à certaines fonctions cognitives. Comme les aspects cognitifs liés aux profils de personnalité peuvent avoir des implications pour les interventions, la présente étude vise à tester les associations entre les quatre profils du SURPS avec une plus large batterie de tâches. Cette étude, effectuée auprès de 294 adolescents de 16 ans, provenant de régions urbaines québécoises, démontre une association négative entre la tendance aux pensées négatives et des fonctions cognitives dites « à froid », impliquant un traitement rationnel de l'information. La sensibilité à l'anxiété et l'impulsivité sont reliées négativement uniquement au vocabulaire réceptif, tandis que la recherche de sensations fortes n'est pas reliée aux huit tâches de l'étude. Ces résultats permettent de clarifier la spécificité des liens entre personnalité et cognition, ce qui pourrait permettre un avancement au niveau des interventions.

## #70 - Pratiques transfusionnelles chez l'enfant traumatisé admis aux soins intensifs pédiatriques

Nadia Roumeliotis<sup>1</sup> Thierry Ducruet<sup>1</sup> Jacques Lacroix<sup>1</sup> Guillaume Emeriaud<sup>1</sup>

1. CHU Sainte-Justine

Objectif : Décrire les pratiques transfusionnelles de culot globulaire chez les enfants avec trauma admis aux soins intensifs (SI) pédiatriques. Méthodes: Analyse post-hoc d'une étude prospective, multicentrique, observationnelle dans 30 unités de SI en Amérique du Nord. Les patients < 18 ans admis aux soins intensifs > 48h étaient inclus. Les patients avec chirurgie cardiaque élective, et maladie cardiaque cyanogène étaient exclus. Résultats : 580 patients ont été inclus, dont 95 cas de trauma. Les patients avec trauma étaient plus fréquemment transfusés avant l'admission aux SI que les autres patients ( $p < 0.001$ ). De plus, ils étaient plus vieux ( $p < 0.0001$ ) et plus sujets à une ventilation invasive ( $p = 0.05$ ). Aux SI, les patients atteints de trauma avaient un risque accru de recevoir une transfusion sanguine (55% vs 37%,  $p < 0.001$ ) par rapport aux autres patients, et ceci malgré un taux d'hémoglobine (Hb) similaire à l'admission ( $p = 0.86$ ). L'Hémoglobine pré-transfusion aux SI était de 9.0 g/dL (SD 2.4) dans le groupe trauma, comparé à 8.3g/dL dans le groupe non-trauma ( $p = 0.09$ ). Chez les patients traumatisés, la transfusion sanguine était associée à l'âge, au score de PELOD, la ventilation mécanique, le saignement actif, et la transfusion pré-admission. La régression logistique multivariée montre que le fait de recevoir une transfusion pré-admission était un prédicteur important de transfusion aux SI ( $p = 0.008$ ). Conclusion: Les patients avec trauma sont à haut risque de recevoir une transfusion avant et durant leur séjour aux SI, malgré un seuil d'hémoglobine pré-transfusion similaire dans les deux groupes. La transfusion pré-admission aux SI est un prédicteur important de transfusion aux SI. Des études futures sont nécessaires pour préciser les déterminants des transfusions dans cette population spécifique, afin d'établir la faisabilité et l'intérêt d'une politique de transfusion restrictive dans ce contexte.



## Résumés des présentations par affiche

Séance 2

15h15-16h30

Salle Marcelle-Lacoste

Membres de l' Axe Santé métabolique, Axe Maladies musculosquelettiques et réadaptation et Axe Pathologies foetomaternelles et néonatales



## #71 - Développement et évaluation des ateliers de cuisine éducatifs du projet VIE

Cynthia Chaput<sup>1,2</sup> Simon Drouin<sup>3</sup> Caroline Laverdière<sup>2,3</sup> Daniel Sinnett<sup>2,3</sup> Marie Marquis<sup>1</sup> Valérie Marcil<sup>1,2</sup>

1. Département de Nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine 3. Département de Pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal

Problématique : Non seulement le cancer est toujours la principale cause de décès par maladie chez les enfants, mais les deux tiers des survivants présenteront, à l'âge adulte, des séquelles liées aux traitements reçus. Le programme VIE (Valorisation, Implication, Éducation) au CHU Sainte-Justine propose d'implanter un programme d'interventions pour éduquer les patients et leur famille sur les bienfaits d'adopter de saines habitudes de vie. Un volet de ce programme comprend des ateliers de cuisine éducatifs. Objectif : Le but de ce projet de maîtrise est de développer et d'évaluer 6 ateliers culinaires éducatifs qui permettront à la fois de répondre aux particularités d'une clientèle en oncologie et de prévenir les complications à long terme. Méthodologie. Le choix précis des thèmes sera élaboré en fonction de consultations préalables avec les familles et les professionnels du service d'oncologie. Les recettes seront développées et standardisées en collaboration avec le partenaire et leur contenu nutritionnel sera validé. Des questionnaires seront développés afin de mesurer l'appréciation et l'acquisition des connaissances culinaires et nutritionnelles. Résultats : Les thèmes des ateliers en développement sont: (1) Enrichissement des aliments; (2) Bonification de la texture et de la saveur des aliments; (3) Alimentation lors de manifestation des effets secondaires des traitements; (4) Diète méditerranéenne pour la prévention des complications cardiométaboliques; (5) Recettes rapides et économiques et; (6) L'alimentation chez les enfants. L'outil d'évaluation des ateliers demeure à développer. Conclusion : Nous pensons que ce projet permettra de répondre aux besoins spécifiques des patients en oncologie et de leurs parents et contribuera à les sensibiliser à l'importance d'instaurer de bonnes habitudes alimentaires pendant et après les traitements.

## #72 - Syndrome métabolique chez les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë pédiatrique : la composition et la fonctionnalité des lipoprotéines de haute densité (HDL) sont-elles en cause?

Maryse Fournier<sup>1,2</sup> Sophia Morel<sup>1,2</sup> Jade Leahy<sup>1,2</sup> Carole Garofalo<sup>2</sup> Caroline Laverdière<sup>3</sup> Daniel Sinnett<sup>1,2,3</sup> Valérie Marcil<sup>1,2</sup> Emile Levy<sup>1,2,3</sup>

1. Université de Montréal 2. Centre de recherche 3. CHU Sainte-Justine

Problématique : La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est le cancer le plus fréquent dans la population pédiatrique. Malheureusement, l'augmentation de la survie des patients a entraîné l'apparition de signes de toxicité à long terme ainsi que plusieurs effets secondaires, dont le syndrome métabolique. Les HDL sont essentielles à la santé cardiométabolique, notamment en étant antioxydantes, anti-inflammatoires, et en participant au transport inverse du cholestérol. Cependant, les HDL peuvent devenir dysfonctionnelles dans certaines conditions. Nous proposons que la leucémie et ses traitements entraînent des modifications des HDL, ce qui altérerait leur fonctionnement. Objectif : Déterminer si l'incidence accrue de maladies cardiométaboliques, retrouvée chez les survivants de la LLA, est en partie attribuable à des HDL dysfonctionnelles. Méthodologie : Les HDL de survivants métaboliquement sains, métaboliquement non sains et de contrôles, appariés pour l'âge et le genre, ont été isolées. Leur composition en protéines, phospholipides, cholestérol et triglycérides a été mesurée. Les différentes protéines ont été identifiées par spectrométrie de masse. La capacité de promouvoir l'efflux de cholestérol a été mesurée in vitro. Résultats : La composition des HDL des survivants non sains est altérée au niveau de leur contenu en cholestérol, ainsi qu'en apolipoprotéines A-1, C-IV et J. Ils présentent également plus d'amyloïde sérique A1 et A2 et de fibrinogène. Finalement, leurs HDL3 ont démontré une capacité amoindrie d'effectuer l'efflux du cholestérol. Discussion : Ces différences au niveau de la composition et de la fonctionnalité indiquent une détérioration qualitative des HDL des survivants métaboliquement non sains.



### **#73 - Effets préventifs et curatifs des polyphénols dérivés de pelure de pomme sur les fonctions intestinales et mitochondriales dans la colite ulcéreuse expérimentale**

Pantea Rahmaniyegeaneh<sup>1,2</sup> Leduc-Gaudet<sup>5</sup> Garofalo<sup>1</sup> Desjardins<sup>4</sup> Roy<sup>4</sup> Gouspillou<sup>5</sup> Delvin<sup>1,3</sup> Marette<sup>4</sup> Emile Levy<sup>1,2,4</sup>

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine 2. Département de Nutrition, Université de Montréal 3. Département de Chimie, Université de Montréal 4. Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels 5. Faculté des sciences, Université du Québec à Montréal

L'inflammation et le stress oxydatif (SO) participent à la pathogenèse de la colite ulcéreuse (CU). Nos résultats récents montrent que les polyphénols de la pelure de pomme (DAPP) jouent un rôle clé dans la prévention de la maladie. Objectifs: Évaluer les effets préventifs et curatifs du DAPP sur la CU et démontrer leur impact sur la dysfonction mitochondriale. Méthode: Une induction de l'inflammation intestinale a été effectuée chez des souris par administration du DSS. Des doses de DAPP (200 et 400 mg/kg/j) ont été administrées par gavage pendant 10 jours afin d'évaluer les effets préventifs et curatifs, respectivement, sur l'inflammation et le SO au niveau intestinal ainsi que sur les fonctions mitochondriales. Résultats: Le DSS a provoqué une perte de poids, un raccourcissement du côlon, une augmentation du stress oxydant (MDA) et une inflammation documentée par l'infiltration des cellules inflammatoires, la myéloperoxydase et les cytokines inflammatoires. D'autre part, le DSS a induit des désordres au niveau de la biogenèse (PGC1 $\alpha$ ) et des fonctions de la mitochondrie : diminution de l'ATP, altération des enzymes antioxydantes (SOD2 et GPX1), augmentation de l'apoptose (BCI2, BAX et cytochrome C), et défauts de l'intégrité de l'ADN (baisse d'OGG1). Cependant, le DAPP a amélioré significativement l'inflammation et le stress oxydant intestinaux tout en corrigeant les aberrations mitochondriales. Conclusions: Les polyphénols ont la capacité d'agir sur le stress oxydant et le profil inflammatoire de l'intestin ainsi que sur le dysfonctionnement mitochondrial. Ils pourraient donc intervenir efficacement dans la CU.

### **#74 - Analyse de données de séquençage d'exome par plusieurs pipelines afin de détecter des gènes mutants associés au syndrome de l'interruption de la tige hypophysaire (PSIS)**

Martineau Jean-Louis<sup>1</sup> Mark E. Samuels<sup>2,3</sup> Spiegelman Dan<sup>4</sup> Cheri Deal<sup>5,6</sup>

1. Recherche, Université de Montréal, Montréal 2. Médecine, Université de Montréal, Montréal 3. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal 4. Research, Université McGill, Montréal 5. Pédiatrie, Université de Montréal, Montréal 6. Endocrinologie, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal

Le syndrome d'interruption de la tige hypophysaire (PSIS) est un désordre rare qui affecte négativement le fonctionnement normal du système endocrinien des individus atteints. Par ailleurs, le désordre pourrait être causé par des mutations génétiques ou des facteurs environnementaux. Afin de découvrir des gènes mutants qui pourraient être associés à la maladie, nous avons analysé les données de séquençage de l'exome entier des lymphocytes de 13 familles de patients affectés, parmi lesquels 8 trios, en utilisant 3 pipelines différents. De plus ces données ont déjà été préalablement analysées par une étude d'analyse de détection de variantes génétiques faite par les autres membres du projet. Par conséquent, notre approche nous a permis d'identifier un ensemble de gènes mutants potentiellement associés au syndrome PSIS (JAM3, WRN, HNRNP3, CPAMD8, NAA16 et MGAM), qui n'ont jamais été identifiés auparavant. En outre, les mutations observées n'ont pas encore été validées, elles seront prochainement confirmées par la méthode de séquençage Sanger et les gènes candidats confirmés seront validés à partir des essais biologiques par les autres membres du projet. Enfin, notre analyse a démontré que les pipelines génèrent des ensembles de résultats de bonne qualité qui soient communes ou différentes entre elles, mais l'absence d'une base de données de résultats standards (contrôles) demeure un problème majeur pour les initiatives de la médecine personnalisée.



## #75 - Impact de l'épigénétique sur les désordres métaboliques associés aux jeunes survivants de la leucémie aiguë lymphoblastique

Jade Leahy<sup>1,2</sup> A. De Luca<sup>1</sup> V. Marcil<sup>1,2</sup> S. Spahis<sup>1,2</sup> S. Morel<sup>1,2</sup> M. Lajoie<sup>1</sup> S. Drouin<sup>1</sup> R. Hankard<sup>2</sup> M. Krajinovic<sup>1</sup> C. Laverdière<sup>1</sup> D. Sinnett<sup>1</sup> E. Levy<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal 3. Inserm U1069

**Résumé:** Les survivants de leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) sont à risque de développer des complications comme le syndrome métabolique (SyM). Leur étiologie pourrait être liée à des modifications épigénétiques causées par la LAL, l'inflammation chronique et les traitements chimio- et radiothérapeutiques agressifs. **Objectif:** Étudier le méthylome de l'ADN chez des patients LAL atteints de SyM afin de caractériser un phénotype spécifique de méthylation de l'ADN. **Méthodes:** Notre étude fait partie du projet PETALE regroupant 350 Canadiens-Français. Parmi les critères d'inclusion figurent un âge 5 ans post-diagnostic, et l'absence de greffe de cellules souches hématopoïétiques. Douze patients avec SyM ont été appariés pour le sexe et l'âge avec 12 survivants de LAL selon les critères de NCEP III. La méthylation de l'ADN des leucocytes a été analysée avec une biopuce HumanMethylation450 (Illumina). Les différences de méthylation entre les groupes ont été évaluées avec le logiciel GenomeStudio d'Illumina. Les valeurs P ont été corrigées pour les tests multiples. **Résultats:** Les facteurs métaboliques sont significativement plus altérés dans le groupe LAL avec SyM: tour de taille ( $80 \pm 9$  vs  $108 \pm 16$  cm), glycémie à jeun ( $5 \pm 0,4$  vs  $5,4 \pm 0,6$  mM), HDL-C ( $1,38 \pm 0,15$  vs  $1,08 \pm 0,25$  mM) et TGs ( $0,8 \pm 0,46$  vs  $1,65 \pm 0,77$  mM). Une différence de méthylation a été observée pour 1099 sites CpG localisés sur 874 gènes parmi lesquels 117 ont une fonction reliée au SyM; notamment le métabolisme des glucides (39 gènes), des lipides (27 gènes), de l'inflammation (38 gènes) et du stress oxydatif (11 gènes). **Conclusions:** Nous observons donc chez les survivants LAL des modifications de méthylation de l'ADN dans des gènes associés au métabolisme glucidique, lipidique, du stress oxydant et de l'inflammation. La validation de ces résultats pourrait contribuer à définir des biomarqueurs permettant d'identifier les patients susceptibles de développer un SyM chez les survivants LAL.

## #76 - L'acide urique induit l'inflammation et la dysfonction placentaire de façon dépendante de l'IL-1

Julia Palacios<sup>1,2</sup> Marie-Eve Brien<sup>1,2</sup> Adriana Carbonaro<sup>2</sup> Ines Boufaied<sup>2</sup> Sylvie Girard<sup>2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

**Contexte:** L'acide urique est élevé dans plusieurs pathologies de la grossesse, particulièrement la prééclampsie. L'acide urique est un activateur de l'inflammasome qui mène à la production d'interleukine (IL)-1 par les cellules immunitaires mais le rôle de l'acide urique à l'interface materno-fœtal est méconnu. Notre objectif est de déterminer le mécanisme par lequel l'acide urique affecte le placenta pour identifier de nouvelles cibles thérapeutiques. **Méthodes:** Des biopsies de placentas à terme provenant de grossesses sans complication ont été obtenues et traitées avec de l'acide urique (monosodium urate,  $100 \mu\text{g/ml}$ ), ou IL-1 $\beta$  ( $10 \text{ng/ml}$ ) avec ou sans inhibiteur de la caspase-1 ( $10 \mu\text{M}$ ) ou l'antagoniste du récepteur de l'IL-1 (IL-1Ra). Le surnageant et les explants ont été récoltés après 24 ou 48H et congelés (analyse protéiques) ou fixés pour analyse histologique. **Résultats:** L'acide urique induit l'expression et la sécrétion d'IL-1 $\beta$ , d'IL-6 et de MCP-1. La sécrétion d'IL-1 $\beta$  est dépendante de la caspase-1 et les niveaux d'IL-6 et de MCP-1 diminuent lors de l'inhibition de la caspase-1 suggérant qu'ils sont dépendants de la production d'IL-1. L'importance de l'IL-1 fut confirmée en utilisant l'IL-1Ra, antagoniste spécifique de l'IL-1, qui diminue la sécrétion d'IL-6 et de MCP-1. L'acide urique induit aussi l'apoptose des cytotrophoblastes, ce qui est protégé par l'inhibition de l'IL-1 (avec l'inhibiteur de la caspase 1 ou l'IL-1Ra). **Conclusion:** En résumé, ces travaux suggèrent que l'acide urique induit l'inflammation dans le placenta de façon dépendante de l'IL-1. Puisque l'IL-1 est élevée lors de grossesses pathologiques, cette voie pourrait être ciblée pour protéger le placenta et par le fait même le nouveau-né.



## #77 - Étude des conséquences fonctionnelles de la mutation SGOL1 K23E sur la voie de signalisation TGFβ

Natacha Gosset<sup>1,2</sup> Jessica Piché<sup>1,2</sup> Gregor Andelfinger<sup>2,3</sup> séverine Leclerc<sup>2</sup> Florian Wünnemann<sup>2</sup> Christoph Preuss<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. Cardiovascular Genetics-Département de Pédiatrie

Nous avons identifié un nouveau syndrome d'arythmie généralisée rare dans la population franco-canadienne, CAID syndrome (Chronic Atrial and Intestinal Dysrhythmia) causé par une mutation fondatrice récessive dans le gène Shugoshin-like 1 (*SGOL1*). La mutation change une lysine par un acide glutamique à la position 23. Les patients affectés souffrent d'une maladie du nœud sinusal ainsi que d'une pseudo-obstruction intestinale chronique. À ce jour, c'est la seule pathologie affectant à la fois le pacemaker cardiaque et le pacemaker intestinal. Nous avons montré que *SGOL1* stimule la voie de signalisation TGFβ (Chetaille *et al.*, 2014). Cette voie est impliquée dans de très nombreux processus biologiques comme la prolifération cellulaire, l'embryogenèse, etc. Cependant, le rôle de *SGOL1* dans cette voie de signalisation TGFβ reste inconnu. Une récente étude publiée dans la revue *Science Signaling* (Nyati *et al.*, 2015) a identifié la protéine BUB1 comme régulateur de la voie TGFβ. Cette protéine est impliquée dans la localisation centromérique de *SGOL1* via la phosphorylation de l'histone H2A, ce qui suggère une implication possible de *SGOL1* dans ce processus. L'objectif de mon projet de maîtrise est de lever le voile sur le rôle possible de *SGOL1* dans la voie de signalisation TGFβ, ainsi que d'identifier l'impact de la mutation K23E sur cette fonction. Pour identifier si *SGOL1* est un activateur ou un répresseur de la voie du TGFβ, nous allons surexprimer ou faire un « knock down » de *SGOL1* et regarder si une stimulation par du TGFβ fait varier la phosphorylation de SMAD2/3, facteur impliqué dans cette voie. Dans un deuxième temps, la technique de « dual-luciferase assay » avec le SBE4-luc reporteur nous permettra de montrer si la voie TGFβ est perturbée en présence ou absence de *SGOL1* sauvage ou muté. Des co-immunoprécipitations pourront mettre en évidence l'existence d'une liaison directe entre *SGOL1* et les protéines impliquées dans la voie de signalisation TGFβ (ex : SMAD).

## #78 - Mécanisme d'action du récepteur NmU-R2 dans l'utérus en lien avec le travail préterme chez la souris

Amarilys Boudreault<sup>1,2</sup> Mathieu Nadeau-Vallée<sup>1,2</sup> Dima Obari<sup>1</sup> Tang Zhu<sup>2</sup> Marie-Ève Brien<sup>2</sup> Sylvie Girard<sup>1,2</sup> Sylvain Chemtob<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Soixante-quinze pourcent des naissances prématurées sont dûes au travail préterme dans lequel les contractions myométriales sont causées par les protéines activatrices de l'utérus qui sont davantage induites en présence d'inflammation. Nous avons découvert que les neuropeptides neuromédines U (NmU) et S (NmS) favorisent la contraction utérine en induisant la relâche intracellulaire de calcium via le récepteur NmU-R2. Nous avons cherché à élucider le mécanisme d'action de NmU-R2 dans les myocytes myométriaux murins. Pour ce faire, des shRNA ont été créés et utilisés pour étudier la spécificité d'action de NmU et NmS, puis des immunoblots ainsi que des essais de calcium ont été réalisés pour mesurer l'activation de kinases clés et l'activité calcique, respectivement. Jusqu'à présent, les données montrent que: 1) une activation transitoire (5-15 mins) de Erk et Akt a lieu après stimulation in vitro avec NmU et NmS; 2) p38, JNK et c-jun ne sont pas impliqués dans le mécanisme; 3) le knock-down de NmU-R2 inhibe significativement cette activation de Erk et Akt en plus de réduire considérablement la relâche intracellulaire de calcium, démontrant que ces mécanismes induits par NmU et NmS sont NmU-R2-dépendants; 4) l'activation de Akt par NmU est PLCβ-dépendante, ce qui n'est pas le cas pour Erk; 5) la signalisation de NmU-R2 est exclusive à la fin de la gestation en approche du travail utérin. Les résultats suggèrent que NmU-R2 signale via Erk, Akt et la relâche calcique dans les myocytes myométriaux dans l'utérus à terme. Très prochainement, il est prévu de caractériser des peptides anti-NmU-R2 afin de trouver une nouvelle thérapie potentielle pour prévenir la naissance prématurée.



## #79 - Facteurs pronostiques de la maladie rénale chronique chez les patients atteints de valves de l'urètre postérieur

Monica Salgado<sup>1,2</sup> Yann Chaussy<sup>1</sup> Pierre-Alain Hueber<sup>1,2</sup> Anne-Marie Houle<sup>1,2</sup> Diego Barrias<sup>1,2</sup> Julie Franc-Guimond<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Introduction : Les valves de l'urètre postérieur (VUP) représentent la cause d'obstruction infra-vésicale et de maladie rénale chronique (MRC) la plus fréquente chez la population pédiatrique masculine. Le but de cette étude est de déterminer les facteurs pronostiques associés au développement de la MRC. Méthodes : Une étude de cohorte rétrospective incluant les patients atteints de VUP et ayant subi une ablation de valves entre 1980 et 2010 a été menée. La MRC a été définie comme stade 2 ou supérieur selon The National Kidney Foundation. Les patients ont été catégorisés en 2 groupes selon la fonction rénale. Des analyses uni et multivariées ont été réalisées afin d'identifier les facteurs pronostiques significatifs. Résultats Un total de 114 patients atteints de VUP ont été inclus dans l'étude. L'âge moyen au diagnostic de VUP était de 3 ans. Parmi eux, 33% ont été diagnostiqués dans la période anténatale, 24% durant la première année de vie et 44% après. Le suivi moyen était de 8 ans (DS  $\pm$ 4,6). L'incidence de MRC était de 18.34%, dont 4.38% en stade terminal de la maladie. La moyenne du nadir de créatininémie durant la première année de vie chez les patients qui ont développé une MRC était de 54.1 $\mu$ mol/l vs 27.4 $\mu$ mol/l pour les patients ayant une fonction rénale normale. Nos analyses ont montré qu'un nadir de créatininémie durant la première année de vie  $\geq$ 30  $\mu$ mol/l pourrait prédire l'évolution vers la MRC avec une sensibilité de 94% et une spécificité de 34%, VPP 47%, VPN 97%. Conclusions : Les valves de l'urètre postérieur peuvent entraîner des effets néfastes sur la fonction rénale. Le nadir de créatininémie durant la première année de vie était le seul facteur de risque prédictif, indépendant, d'une évolution vers la MRC. Ainsi, le seuil de 30 $\mu$ mol/l constitue un bon indicateur de risque de progression vers la MRC. Un suivi à long terme est recommandé afin d'optimiser le traitement médical et ralentir la progression vers la MRC.

## #80 - Création d'une série allélique de souris pour modéliser le syndrome CAID : étude du rôle de Sgol1 dans le cœur

Andrew Song<sup>1,2</sup> Severine Leclerc<sup>2</sup> Gregor Andelfinger<sup>1,2,3</sup>

1. Université McGill 2. CHU Sainte-Justine 3. Université de Montréal

Contexte : La génération d'un rythme spontané est une propriété importante du tissu cardiaque et intestinal. Le syndrome CAID (chronic atrial and intestinal dysrhythmia) mène à une perte des pacemakers cardiaque et intestinal. Il est causé par la mutation du gène SGOL1, qui est connu pour régler le cycle cellulaire. Le rôle de ce gène est inconnu dans le cœur. Objectif : L'objectif principal de cette étude est d'examiner le rôle de Sgol1 dans le cœur : a) déterminer à quel moment et à quel endroit Sgol1 est exprimé dans l'embryogénèse. Une attention particulière est portée sur la formation du cœur. b) créer une souris qui porte la mutation Sgol1 K23E en lien avec le syndrome CAID. Design : Nous avons inséré un gène rapporteur dans le locus du gène Sgol1 dans la souris pour tracer l'expression du gène (souris Sgol1-lacZ knock-in). Nous avons aussi utilisé l'immunohistologie dans des embryons de souris. Résultats : Sgol1 montre un patron d'expression très dynamique, avec une nette augmentation de l'expression cardiaque dans des stades plus tardifs de l'embryogénèse à partir de E10.5. La zone compacte du myocarde exprime Sgol1 plus fortement que la zone trabéculée. Une deuxième vague d'expression est observée autour de la naissance. La souris Sgol1 K23E homozygote est embryonnaire létal dans la souche 129Sv. Conclusion: Le patron et le timing de l'expression de Sgol1 dans la souris suggèrent un rôle dans l'expansion des tissus cardiaques, plutôt que de leur formation initiale. L'étude ultérieure du rôle distinct dans la méiose et/ou dans la formation embryonnaire précoce requerra une manipulation conditionnelle de Sgol1.



## #81 - Santé osseuse des adultes nés prématurément

Li Feng Xie<sup>1,2</sup> Anne-Monique Nuyt<sup>1,2</sup> Anik Cloutier<sup>1,2</sup> Nathalie Alos<sup>1,2</sup> Thuy Mai Luu<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Introduction : Les enfants nés prématurément ont un risque plus élevé d'ostéopénie durant la période néonatale en raison d'une accréction minérale osseuse insuffisante dans les premiers mois de vie. Toutefois, le risque que le pic de masse osseuse soit moindre à long terme dans cette population demeure controversé. Objectif : Déterminer si la densité de masse osseuse (DMO) est différente entre des adultes nés prématurément et des contrôles nés à terme. Méthodes : 54 adultes (20-29 ans) nés <29 semaines d'âge gestationnel (AG) ont été appariés avec 54 contrôles nés à terme du même âge, sexe et ethnicité. Les dossiers médicaux néonataux ont été révisés. La DMO au niveau de la colonne lombaire, du col fémoral et du corps entier a été mesurée par DXA scan. Le niveau sanguin de vitamine D sanguine a été obtenu. Des comparaisons ont été faites entre les deux groupes par régression linéaire. Résultats : L'AG moyen des prématurés était de  $27.2 \pm 1.4$  semaines avec un poids à la naissance de  $998 \pm 218$  g. Il n'y avait pas de différence entre les deux groupes au niveau de l'IMC, de la composition corporelle (masse grasse et masse maigre) et du niveau de vitamine D. Les adultes nés prématurément avaient une diminution significative de leur DMO même en tenant compte de la taille et de la masse maigre. Conclusion : L'effet de la prématurité sur une diminution de la DMO persiste même en tenant compte de l'indice de masse maigre, suggérant que d'autres facteurs pourraient être en cause. La mise en place d'interventions néonatale et postnatale pour améliorer la DMO chez les enfants nés prématurément est nécessaire afin de diminuer les risques de fracture plus tard dans la vie.

## #82 - Dérèglement épigénétique conséquemment à une exposition prénatale à l'alcool

Lisa-Marie Legault<sup>1,2</sup> Roxane Landry<sup>2,3</sup> Maxime Caron<sup>2</sup> Perrine Gaub<sup>2</sup> Daniel Sinnett<sup>2</sup> Serge McGraw<sup>1,2,4</sup>

1. Université de Montréal 2. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 3. Université de Sherbrooke 4. CHU Sainte-Justine

Les altérations épigénétiques représentent une partie intégrante de la réponse des cellules du cerveau à une exposition prénatale à l'alcool (EPA) menant au trouble du spectre de l'alcoolisation fœtale (TSAF). Cependant, nous ignorons si une EPA pendant les premiers jours embryonnaires induit des changements épigénétiques permanents nuisibles au développement du cerveau. Mon hypothèse de recherche est que des dérèglements précis au niveau de la méthylation de l'ADN initiée par une exposition à l'alcool pendant le développement embryonnaire préimplantatoire génèrent un paysage épigénétique erroné qui sera perpétué et amplifié dans les cellules du cerveau. Un modèle murin TSAF fut établi en injectant 2.5g/kg d'éthanol ou de saline (contrôles) à des femelles gestantes au jour 2.5 (E2.5) de grossesse. Les embryons E10.5 ont été récoltés et la partie antérieure du cerveau (forebrain) a été isolée. Nous avons déterminé de façon quantitative les profils de méthylation d'ADN à travers le génome par Reduced Representation Bisulfite Sequencing (RRBS). Nos analyses démontrent que des modifications très hétérogènes sont observées entre chacun des embryons exposés à l'éthanol (vs contrôles), avec certaines régions hypométhylées et d'autres hyperméthylées. Ces résultats corroborent avec la variation et l'hétérogénéité des symptômes et phénotypes observés chez les enfants atteints du TSAF. Également, nous démontrons que certaines perturbations de méthylation d'ADN sont présentes chez tous les embryons exposés à l'éthanol. En conclusion, cette étude nous a permis de déterminer que des dérèglements épigénétiques causés par une consommation d'alcool maternelle au cours des premiers jours de grossesse causent des dommages permanents aux cellules du cerveau. Nos résultats nous permettront de mieux comprendre comment les dérèglements épigénétiques peuvent altérer les fonctions normales du cerveau et mener à certains troubles neurodéveloppementaux présents chez les enfants atteints de TSAF.



## #83 - Étude des miARNs circulants dans la pathogenèse de l'arthrose

Lynda Chalder<sup>1,2</sup> Anita Franco<sup>2</sup> Saadallah Bouhanik<sup>2</sup> Alain Moreau<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

**Introduction :** Mon projet de maîtrise vise à élucider la contribution des miARNs circulants dans la pathogenèse de l'arthrose (OA). L'OA est la maladie articulaire la plus répandue dans le monde. Les miARNs sont de petits segments non codants de l'ARN qui ont des fonctions régulatrices importantes au niveau cellulaire. Ces molécules sont facilement détectables dans les tissus humains et la circulation sanguine. Ils sont de plus en plus reconnus comme ayant des niveaux d'expression aberrants dans l'OA. **Objectifs :** identifier des miARNs circulants chez les patients OA et caractériser les plus spécifiques associés au risque de progression rapide de la maladie. **Méthodologie :** Nous avons une bio-banque contenant 640 sujets recrutés (OA, RA et sujets sains). L'utilisation de biopuce Agilent human miARN 8x60k nous donnera une approche stratégique non-biaisée ainsi qu'une couverture étendue et une sensibilité élevée pour identifier les miARNs associés avec l'OA. L'analyse du profil en miARNs circulants sera réalisée au Centre d'Innovation Génome Québec à partir d'ARN total extrait des plasmas pauvres en plaquette obtenu de patients québécois atteints d'arthrose. Les données brutes seront normalisées et les valeurs obtenues seront transformées en valeur  $\log_2$  avant l'analyse statistique. Une série d'algorithmes sera utilisée pour analyser les données ainsi filtrées afin d'identifier les miARNs circulants qui sont exprimés différenciellement chez les patients atteints d'OA. Les miARNs circulants identifiés dans la phase pilote seront validés par PCR quantitative (qPCR). Les résultats de qPCR seront analysés, les valeurs obtenues seront transformées en  $\log_2$  et analysées en utilisant un logiciel statistique. Compte tenu qu'en moyenne un miARN régule environ 200 gènes, il est important d'identifier les cibles réelles et potentielles des miARNs circulants validés et associés à l'OA. Pour ce faire, nous utiliserons trois logiciels qui ont été conçus à cette fin.

## #84 - Influence de la grande prématurité sur la chaîne de l'oxygène durant l'exercice, étude préliminaire

Jacques Delfrate<sup>1,2</sup> Daniel Curnier<sup>2,4</sup> Delphine Perie<sup>1,2</sup> Anik Cloutier<sup>2</sup> Thuy Mai Luu<sup>2,3</sup> Anne Monique Nuyt<sup>2,3</sup>

1. École Polytechnique de Montréal 2. Centre de recherche Sainte Justine 3. Département de Pédiatrie Université de Montréal 4. Département de kynésiologie Université de Montréal

**Contexte :** Malgré un impact sur la fonction respiratoire chez les jeunes adultes nés extrêmement prématurés (EP), l'effet de la prématurité sur la capacité à l'exercice reste controversé. **Objectif :** Cette étude a pour objectif de déterminer si l'aptitude cardio-pulmonaire diffère entre de jeunes adultes nés EP (< 29 semaines) contre de jeunes adultes, contrôles, nés à terme (T). De plus, nous voulons déterminer si une limitation des voies respiratoires permet de différencier les jeunes adultes nés EP des T au niveau de l'aptitude cardio-pulmonaire. **Méthodes :** Quarante jeunes adultes nés EP (< 29 semaines) et 40 sujets nés à terme (>37 semaines) effectuent un test de spirométrie et un test sur ergomètre durant lequel on mesure les échanges gazeux aux niveaux pulmonaire, cardiaque et musculaire jusqu'au maximum de leur capacité. Tous les sujets sont matchés selon l'âge, le sexe, l'ethnie et le statut socioéconomique. **Résultats :** Au repos les jeunes adultes nés EP montrent une limitation des voies respiratoires avec un coefficient de Tiffeneau de  $90 \pm 10\%$  de la valeur prédite contre  $96 \pm 4\%$  ( $p < 0.001$ ). Au maximum de l'effort, le groupe des prématurés montre une diminution de la capacité à l'exercice par rapport au groupe contrôle ( $VO_2\max$  respectivement de  $86 \pm 18\%$  pour  $97 \pm 22\%$ ,  $p=0.007$ ) avec une diminution de la consommation de l'O<sub>2</sub> ( $1.08 \pm 0.29$  pour  $1.22 \pm 0.26$ ,  $p=0.026$ ). Une préservation de la réserve ventilatoire dans les deux groupes ( $p > 0.05$ ) montre que la diminution de la ventilation pendant l'exercice n'est pas un facteur limitant de l'aptitude physique. **Conclusion :** Les jeunes adultes nés EP montrent une limitation des voies respiratoires et une diminution de l'aptitude cardio-pulmonaire par rapport au groupe contrôle. Les compartiments cardiaques et musculaires de la chaîne d'oxygène vont être analysés et ajoutés à ces résultats pour expliquer la diminution de l'aptitude physique.



## #85 - Étude clinique de la biomécanique de deux postures de rééducation posturale globale en physiothérapie pour la scoliose idiopathique : résultats préliminaires

Sarah Dupuis<sup>1,2</sup> Carole Fortin<sup>1,3</sup> Christiane Caouette<sup>1,2</sup> Isabelle Leclair<sup>1,3</sup> Carl-Éric Aubin<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. École Polytechnique de Montréal 3. Université de Montréal

**Objectifs :** L'approche de rééducation posturale globale (RPG) est utilisée en physiothérapie pour le traitement de la scoliose idiopathique (SI). La RPG permet d'évaluer le potentiel de réduction des déformations scoliotiques du rachis par les postures de correction manuelle (CM) et d'autocorrection (AC) du patient. L'objectif de cette étude est d'évaluer la biomécanique de ces deux postures par une approche numérique de modélisation.

**Méthodes :** Le modèle éléments finis (ÉF) de cinq participantes (12-15 ans) avec scoliose thoracique droite en posture debout standard (référence) a été construit en utilisant la topographie de surface du tronc et les radiographies biplanaires calibrées prises lors du suivi clinique régulier. Pour la correction manuelle, les pressions appliquées par les mains du thérapeute sous l'apex thoracique droit et sur le côté gauche du bassin ont été enregistrées par des gants munis de capteurs de pression, puis reportées dans la simulation ÉF. Pour l'autocorrection, des radiographies biplanaires supplémentaires couplées à une topographie de surface ont été utilisées pour créer le modèle ÉF. Les postures CM simulée et AC modélisée seront par la suite analysées et comparées à la posture de référence. **Résultats préliminaires :** En autocorrection, les angles moyens avant/pendant l'autocorrection étaient de : Cobb thoracique 27°/16° (min-max : 20°-31°/12°-18°), Cobb lombaire 24°/23° (min-max : 20°-28°/11°-34°), cyphose 36°/30°, lordose 55°/55°. **Discussion :** La réduction cliniquement significative de l'angle de Cobb thoracique en autocorrection indique la capacité des patientes à corriger de façon immédiate et momentanée la courbure majeure de déformation. Les simulations par ÉF actuellement en cours de la correction manuelle permettront de mettre en relation la pression enregistrée avec la correction. Ces données permettront de caractériser la rigidité du tronc et les forces nécessaires pour maintenir cette posture corrigée pour le suivi thérapeutique.

## #86 - Reconstruction 4D des artères pulmonaires à partir d'angiographies biplan

Rémi Martin<sup>1,2</sup> Étienne Vachon<sup>1,2</sup> Joaquim Miró<sup>2</sup> Luc Duong<sup>1,2</sup>

1. École de technologie supérieure 2. CHU Sainte-Justine

Les cardiopathies congénitales, telles que la persistance du canal artériel (PCA) ou encore les sténoses, touchent, à elles seules, plus d'un enfant sur cent. Ces cardiopathies requièrent, dans certains cas, une intervention par cathéter. Ces procédures, consistant à introduire un cathéter dans le système vasculaire d'un patient, sont généralement effectuées sous guidance fluoroscopique. Les images radiographiques, étant sensiblement sujettes au bruit, sont dans nombre de cas difficiles à comprendre et à interpréter. L'interprétation de ces images nécessite une forte expertise ainsi que beaucoup d'expérience. L'objectif de ma recherche est de proposer un nouvel algorithme de reconstruction 4D des artères pulmonaires à partir de ces images. En effet, à partir d'angiographies, il serait particulièrement intéressant de pouvoir reconstruire un modèle 4D (3D+t) des artères pulmonaires afin de faciliter l'évaluation de ces images pour ainsi rendre moins compliqués le diagnostic et le traitement des sténoses et autres cardiopathies. Les méthodes de reconstruction actuelles, essentiellement basées sur des structures longues et filiformes, n'apportent pas de résultats satisfaisants en terme de reconstruction de gros vaisseaux tels que les artères pulmonaires. En effectuant des correspondances précises sur les artères pulmonaires entre les deux différentes vues, le modèle volumique de l'artère pourra être validé, reconstruit et modifié en fonction du temps. En utilisant un calibrage d'une précision d'environ 2 mm, l'étude a pour objectif d'offrir une précision de reconstruction millimétrique afin de garantir des bonnes conditions d'utilisation dans un cadre clinique. La méthode devrait également garantir une utilisation en temps réel permettant un usage lors d'interventions tant en tant qu'aide à la confirmation de diagnostics qu'en guidage assisté lors de pose de stent par exemple.



## #87 - Modélisation 3D simplifiée du tronc et impacts sur la simulation du traitement par corset de la scoliose idiopathique adolescente

Rany Pea<sup>1,2</sup> Carl-Éric Aubin<sup>1,2</sup> Jean Dansereau<sup>1</sup>

1. École Polytechnique de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

**OBJECTIFS:** De précédentes études ont démontré que les corsets conçus par simulation numérique par éléments finis (ÉF) permettaient une meilleure correction tout en étant plus légers et confortables. Cependant, ces simulations exigent un scan de surface du tronc ainsi que deux radiographies (postéro-antérieure (PA) et latérale), parfois non disponibles. L'objectif est de développer une méthode de reconstruction simplifiée utilisant une seule radiographie et un scan topologique et d'évaluer la validité des simulations de corsets issues de cette méthode de reconstruction. **METHODES:** À partir des informations d'une radiographie PA et du scan de surface d'un patient scoliotique (Cobb MT 12°, TL/L 21°), la géométrie 3D des structures osseuses et la surface du tronc a été reconstruite avec des méthodes de krigeage et des approximations utilisant des mesures faites avec le scan de surface dans le plan sagittal. Le modèle ÉF du patient a ensuite servi à faire le design et à simuler l'effet du corset. La géométrie issue de la reconstruction simplifiée a été comparée à celle issue de la reconstruction complète. La géométrie du modèle après simulation a été comparée à celle du modèle reconstruit avec deux radiographies et un scan (référence) après simulation du port du même corset. **RÉSULTATS:** Pour la comparaison des géométries sans corset, une différence de 1° pour les 2 angles de Cobb frontaux a été mesurée. Dans le plan sagittal, cette différence est de 14° pour la cyphose et 7° pour la lordose. Pour la simulation des corsets, la différence de correction est de 3.1° pour l'angle de Cobb thoracique, 2° pour l'angle de Cobb lombaire, 4.6° pour la cyphose et 9.5° pour la lordose. **CONCLUSION:** Cette nouvelle méthode montre des résultats encourageants dans la perspective de concevoir et simuler des corsets lorsqu'une seule radiographie est disponible. Cette étude se poursuit pour améliorer la modélisation dans le plan sagittal et valider la méthode sur davantage de patients.

## #88 - Étude comparative de deux systèmes échographiques 3D main libre dans l'évaluation des déformations de la colonne vertébrale

Francis Bourdeau<sup>1,3</sup> Laurence Poulin<sup>2</sup> Arnaud Brignol<sup>1,3</sup> Farida Cheriet<sup>2,3</sup> Catherine Laporte<sup>1,3</sup>

1. École de technologie supérieure 2. École Polytechnique de Montréal 3. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

**Problématique :** La scoliose est une maladie musculo-squelettique causant une déformation de la colonne vertébrale en trois dimensions. Le suivi clinique de cette maladie requiert plusieurs examens radiographiques ce qui entraîne un cumul de radiations pour le patient. L'objectif principal du projet vise à reproduire les métriques utilisées par les cliniciens lors de l'évaluation de la scoliose en utilisant une modalité d'imagerie non irradiante soit l'échographie. **Méthodes :** Pour analyser la colonne vertébrale d'un sujet, celui-ci est soumis à un examen échographique 3D main libre. Ce protocole d'imagerie combine l'utilisation d'une sonde échographique 2D à un capteur de position à six degrés de liberté. Deux systèmes d'acquisition distincts permettant la reconstruction 3D d'un volume ont été développés et seront comparés. Le premier système est composé d'un échographe S2000 (Siemens), d'un capteur de position optique MicronTracker (Claron Technology) et d'un logiciel maison permettant de calibrer le capteur et de synchroniser les deux flux de données. Le deuxième système est composé d'un échographe Sonix Touch (Ultrasonix) et d'un capteur de position électromagnétique intégré à la sonde et calibré par le fabricant. Un logiciel libre de licence est utilisé afin de reconstruire un même fantôme imagé par les deux systèmes. Plusieurs repères anatomiques ont été localisés avec précision sur le fantôme à l'aide d'un système MicroScribe pour servir de référence. Une comparaison entre la position 3D des repères reconstruits par rapport à la référence permet de quantifier la précision de reconstruction 3D associée à chaque système. **Résultats attendus :** Une évaluation quantitative de la précision des deux systèmes permettra d'orienter le choix du système en fonction des conditions d'utilisation cliniques. La présence de structures métalliques et la limite du champ de vision d'un capteur sont des exemples de variables pouvant influencer la précision de ces deux systèmes.



## #89 - Développement d'un système d'imagerie endoscopique basé sur la tomographie par cohérence optique pour l'étude du développement et des pathologies vocales

Fouzi Benboujja<sup>1</sup> Jordan Garcia<sup>2</sup> Christopher J. Hartnick<sup>2</sup> Caroline Boudoux<sup>1</sup>

1. École Polytechnique de Montréal 2. Harvard Medical School

Au cours de sa vie, de 1 à 9% de la population sera affectée par une pathologie laryngée. Les enfants affectés par ces pathologies laryngées sont particulièrement susceptibles de développer des problèmes additionnels de nature médicale, académique et psychosociale. Bien que plusieurs recherches aient été effectuées pour comprendre le développement des cordes vocales et les pathologies laryngées, plusieurs questions restent encore sans réponses étant donné les méthodes actuelles invasives. Par conséquent, les traitements thérapeutiques ou chirurgicaux sont peu adaptés à la clientèle pédiatrique. Cette problématique illustre le besoin criant pour un système d'imagerie non invasif dédié à l'observation des cordes vocales de la population pédiatrique. À cette fin, la conception et la validation d'un système d'imagerie par cohérence optique (OCT) pour la visualisation intraopératoire des cordes vocales pédiatriques ont été réalisées. Le système développé permet d'obtenir des coupes transversales (en profondeur) avec une résolution de l'ordre de quelques microns. La sonde et le protocole d'acquisition permettent d'obtenir systématiquement des données volumétriques de la région d'intérêt. Cette technique permet d'imager les structures anatomiques des cordes vocales pédiatriques, jusqu'ici inaccessibles étant donné la nature invasive de la biopsie. Nous avons réalisé les premières études quantitatives du développement vocal sur des patients pédiatriques sains et procédé à la caractérisation des lésions comme les nodules, kystes, pseudo-kystes et lésions causées par le virus du papillome humain. Ces résultats apportent des données supplémentaires jusqu'ici inaccessibles avec les techniques traditionnelles, ce qui ouvre la voie vers des thérapies adaptées aux enfants. La nature non invasive (et non ionisante) de l'OCT permet aussi d'envisager de guider les interventions peropératoires pour préserver au maximum les fonctions de cette microstructure unique.

## #90 - Planification chirurgicale de la correction 3D de la scoliose pédiatrique progressive avec un dispositif sans fusion flexible

Nikita Cobetto<sup>1</sup> Carl-Éric Aubin<sup>1,2</sup> Stefan Parent<sup>2,3</sup>

1. École Polytechnique de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. Université de Montréal

Objectif: Pour les patients atteints d'une scoliose pédiatrique progressive, une récente technique chirurgicale sans fusion consiste à instrumenter le rachis à l'aide d'implants vertébraux et d'un câble souple (Tether) dans le but d'appliquer des forces compressives du côté convexe de la courbure. La planification chirurgicale est actuellement empirique et la complication la plus fréquente est une sur-correction (inversion) de la courbure avec la croissance. L'objectif de ce projet est de développer un modèle éléments finis (MEF) de scoliose idiopathique pédiatrique intégrant la croissance pour supporter la planification chirurgicale du Tether. Méthodes: Pour 40 patients scoliotiques instrumentés avec le Tether, la simulation pré-opératoire de différentes configurations du Tether (positionnement des vis et tension dans le câble) a été réalisée pour supporter la planification chirurgicale. Un MEF incluant les vertèbres T1 à L5, la cage thoracique, le bassin et les ligaments est généré à partir de radiographies biplanaires calibrées du patient. La correction post-opératoire immédiate et l'effet de modulation de croissance (1 et 2 ans) sont simulés pour chaque configuration testée. Les indices de correction suivants sont mesurés: angles de Cobb thoracique/lombaire, rotation axiale, déformation des vertèbres/disques intervertébraux et longueur T1-L5. Résultats: Les simulations montrent une adéquation de  $\pm 5^\circ$  pour les angles de Cobb, cyphose, lordose et rotation vertébrale comparées aux résultats post-opératoires. Pour 15 patients ayant un suivi de 1 an, la hauteur T1-L5 et les angles de Cobb et de déformation vertébrale montrent des adéquations de  $\pm 10$  mm et  $\pm 4^\circ$  respectivement. Conclusion: Le modèle biomécanique peut être utilisé pour tester différentes configurations chirurgicales du Tether et fournir des analyses pertinentes pour aider la planification chirurgicale. Cette méthode permettra éventuellement d'améliorer la correction 3D avec des dispositifs sans fusion.



## #91 - Évaluation des pressions appliquées sur les plaques de croissance par un implant sans fusion pour le traitement des scolioses idiopathiques adolescentes

Viviane Lalonde<sup>1,2</sup> Isabelle Villemure<sup>1,2</sup> Stefan Parent<sup>2,3</sup> Carl-Éric Aubin<sup>1,2</sup>

1. École Polytechnique de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. Université de Montréal

Contexte et objectif : Les traitements sans fusion ont pour but de corriger la scoliose tout en préservant la mobilité et la croissance rachidiennes. Des études récentes ont montré que la compression cyclique est aussi efficace pour moduler la croissance mais moins dommageable pour les plaques de croissance épiphysaires (PC) et les disques que la compression statique. L'objectif est d'étudier la répartition des pressions sur les PC afin de développer un dispositif sans fusion à compression cyclique. Méthodes Un modèle synthétique simplifié du rachis a été fabriqué par impression 3D. Des vis ont été insérées antéro-latéralement sur deux à cinq niveaux. Un câble Bowden fixé à la vis distale glissait librement à l'intérieur des autres vis générant une tension de 5N. La pression appliquée sur les PC a été mesurée par des capteurs de force placés entre les vertèbres et les disques instrumentés afin d'établir la relation entre la tension du câble et la pression sur les PC en fonction du niveau instrumenté et de leur nombre. Les mêmes essais ont été simulés à l'aide d'une modélisation numérique par éléments finis afin de vérifier la concordance des comportements. Résultats et perspectives En encastrant la vertèbre sur laquelle la gaine est fixée, la pression sur les PC y est 1.5 fois plus élevée qu'à l'extrémité où le câble est attaché pour 5 niveaux instrumentés. La force sur les PC est linéairement corrélée avec la tension (3.3:1). Dans le plan transverse, des zones de compression et de distraction sont présentes sur les PC (+0.004/-0.003 MPa). La largeur d'une zone de pression uniforme étant plus petite que la largeur du capteur, la précision de leur placement influence les mesures. Pour une différence de placement de 4mm, la force mesurée varie du simple au double. Les données obtenues par ces deux modèles permettront d'ajuster le prototype (tension, capteur) pour de futurs essais sur des rachis porcins cadavériques puis in vivo.

## #92 - L'acquisition de la phonologie en français langue seconde : le profil phonologique d'enfants allophones en maternelle

Sabah Meziane<sup>1,2</sup> Andrea MacLeod<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

La ville de Montréal est l'une des villes les plus multiethniques du Canada. Compte tenu de cette diversité, il y a une grande proportion d'enfants qui apprennent deux phonologies; la phonologie de leur langue maternelle et celle du français. L'interaction entre ces deux systèmes phonologiques peut influencer le développement de la phonologie de la langue seconde. Le but de cet article est de comparer les compétences phonologiques en français des enfants allophones à celles des enfants francophones unilingues issus d'études précédentes. Nous utiliserons des mesures pour évaluer le pourcentage de consonnes bien produites par les enfants dans une tâche de dénomination d'images et nous analyserons les différents facteurs qui peuvent contribuer aux résultats à cette tâche.



### #93 - Effets des radiations de MICRO-CT in vivo sur l'architecture osseuse de rats en croissance

Tanvir Mustafy<sup>1,2</sup> Aurélie Benoit<sup>1,2</sup> Irène Londono<sup>2</sup> Florina Moldovan<sup>2,3</sup> Isabelle Villemure<sup>1,2</sup>

1. École Polytechnique de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. Université de Montréal

**INTRODUCTION:** La microtomographie à rayons X (ou  $\mu$ CT) permet d'évaluer in vivo les changements longitudinaux de masse et microstructure osseuses en fonction des radiations pouvant endommager le tissu osseux. Des chercheurs ont investigué les effets des radiations de  $\mu$ CT chez l'animal mature et ont trouvé peu ou pas d'effet sur la microstructure osseuse. Toutefois, l'effet des radiations répétitives sur la microstructure osseuse pour l'animal en croissance reste à documenter. **OBJECTIF:** Déterminer si l'exposition in vivo au  $\mu$ CT de tibias de rats en croissance provoque des altérations sur la masse et la microstructure osseuses. **MÉTHODOLOGIE:** L'imagerie par  $\mu$ CT in vivo a été réalisée sous anesthésie de façon hebdomadaire sur le tibia droit de rats mâles Sprague Dawley entre 4 et 12 semaines d'âge (n=5), avec une acquisition additionnelle deux semaines plus tard avant le sacrifice. Les acquisitions ont été faites avec une résolution de 18  $\mu$ m et une dose de 0.84 Gy. Le tibia gauche a servi comme contrôle et a été imagé aux première et dernière acquisitions seulement. Des tests de viabilité cellulaire ont permis d'évaluer le dommage par radiations. Le taux de croissance osseuse a été évalué par marquage à la calcéine. Des paramètres structuraux de l'os ont été calculés: volume trabéculaire osseux (BV/TV); densité de connectivité (Conn.D); structure model index (SMI); nombre, épaisseur et espacement des trabécules (Tb.Nr, Tb.Th, Tb.Sp). **RÉSULTATS ET DISCUSSION:** Les paramètres BV/TV, Tb.Th et Tb.Sp ont augmenté avec le temps, indiquant un développement normal de l'os des rats adolescents. Aucune différence significative n'a cependant été obtenue dans ces paramètres en comparant les tibias droit et gauche. Aucune différence significative n'a d'ailleurs été observée dans la viabilité cellulaire et le taux de croissance. En conclusion, la dose et la fréquence de radiation choisies dans ce protocole peuvent être utilisés pour l'étude du tibia pendant la période de croissance.

### #94 - Effet de la dérotation vertébrale sur le profil sagittal lors de la correction chirurgicale des déformations scoliotiques

Laure Boyer<sup>1,2</sup> Carl-Éric Aubin<sup>1,2</sup> Lawrence Lenke<sup>3</sup> Stefan Parent<sup>2</sup>

1. École Polytechnique 2. CHU Sainte-Justine 3. Washington University School of Medicine

**Objectifs :** La scoliose idiopathique de l'adolescence est une déformation 3D du rachis impliquant la rotation des vertèbres dans le plan transverse. Lors de chirurgies d'instrumentation, les manœuvres de dérotation vertébrale ont pour but de corriger les déformations dans le plan transverse, et leur impact sur les courbures du plan sagittal est encore méconnu. L'objectif était d'évaluer dans quelle mesure la correction de la rotation axiale vertébrale modifie la cyphose thoracique. **Méthodes:** Le rachis pré- et post-opératoire de 77 cas de scoliose idiopathique de l'adolescence (courbure thoracique majeure  $57^{\circ} \pm 10^{\circ}$ ) opérés par une technique chirurgicale 3D ont été reconstruits à partir de radiographies biplanaires. La «cyphose radiographique» T5-T12 mesurée sur la radiographie latérale, la «cyphose segmentaire» mesurée dans le plan sagittal local de chaque paire de vertèbres entre T5 et T12, et la rotation axiale apicale ont été évaluées. **Résultats:** En préopératoire, la cyphose radiographique était significativement plus grande que la cyphose segmentaire (normocyphotiques:  $31^{\circ} \pm 8^{\circ}$  vs  $9^{\circ} \pm 11^{\circ}$ , hypocyphotiques:  $8^{\circ} \pm 9^{\circ}$  vs  $-5^{\circ} \pm 9^{\circ}$ ). Cette différence était d'autant plus grande que la rotation axiale était importante ( $r=0.85$ ,  $p<0.01$ ). En postopératoire, les cyphoses radiographiques et segmentaires étaient similaires ( $p>0.05$ ). La cyphose radiographique des cas normocyphotiques était diminuée de  $11^{\circ}$ , et celle des cas hypocyphotiques augmentée de  $6^{\circ}$ , mais la cyphose segmentaire était augmentée dans tous les cas (normo:  $+9^{\circ}$ , hypo:  $+18^{\circ}$ ). La rotation axiale apicale préopératoire ( $23^{\circ} \pm 6^{\circ}$ ) a été corrigée de  $10^{\circ} \pm 5^{\circ}$ , et n'était pas corrélée avec la différence entre la cyphose radiographique et la cyphose segmentaire. **Conclusion:** La correction de la rotation axiale vertébrale par les techniques de correction 3D actuelles permet une réelle amélioration des courbures sagittales thoraciques.



## #95 - Impact d'un court exercice de marche sur la cinématique et la co-activation musculaire chez les enfants avec la paralysie cérébrale marchant en triple flexion

Audrey Parent<sup>1</sup> Annie Pouliot-Laforte<sup>1</sup> Maxime Raison<sup>2</sup> Pierre Marois<sup>3</sup> Laurent Ballaz<sup>1</sup>

1. Université du Québec à Montréal 2. École Polytechnique de Montréal 3. CHU Sainte-Justine

La marche en triple flexion, principalement caractérisée par une flexion excessive des genoux, est fréquemment retrouvée chez les enfants avec une paralysie cérébrale (PC) de type diplégie spastique. Cette démarche augmente le travail musculaire et peut mener à une fatigue musculaire précoce entraînant une modification du patron de marche. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'impact d'un exercice de marche sur la cinématique et la co-activation musculaire d'enfants avec la PC marchant en triple flexion. Méthodes : Neuf enfants avec une diplégie spastique et une flexion du genou  $\geq 15^\circ$  durant la phase d'appui ont participé à l'étude. La cinématique du corps complet et l'activité musculaire des membres inférieurs ont été enregistrées avant et après un exercice de marche de 6 minutes réalisé à vitesse confortable. Les variables évaluées étaient : (1) L'angle maximal et minimal des hanches, des genoux et des chevilles dans le plan sagittal durant la phase d'appui; (2) la position verticale du centre de masse (CM); et (3) l'indice de co-activation musculaire du droit fémoral/semiteindieux et du tibial antérieur/gastrocnémien latéral. Résultats : Suite à l'exercice de marche, la dorsiflexion de la cheville a augmenté significativement ( $p=0,049$ ), et la position verticale minimale et maximale du CM a diminué ( $p=0,012$ ). La flexion du genou tend à augmenter ( $p=0,062$ ). Aucune différence significative n'a été observée au niveau des indices de co-activation musculaire. Conclusion : Les enfants marchant en triple flexion s'affaissent davantage après un exercice de marche de 6 minutes. Ces modifications du patron de marche sont observées suite à un exercice de marche représentatif des déplacements quotidiens. L'évolution du patron de marche ne semble pas liée à l'indice de co-activation musculaire, mais pourrait l'être avec la force et la fatigue musculaire. De futures études sont nécessaires pour évaluer ces relations.

## #96 - Étude des déterminants biochimiques, métaboliques et génétiques de l'encéphalomyélite myalgique (EM)

Mansour Riazi<sup>1,2</sup> Anita Franco<sup>2</sup> Saadallah Bouhanik<sup>2</sup> Dashen Wang<sup>2</sup> Valérie Tremblay<sup>2</sup> Alain Moreau<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

INTRODUCTION : Mon projet de doctorat vise à élucider les mécanismes moléculaires et génétiques associés à l'encéphalomyélite myalgique (EM). Les termes syndrome de fatigue chronique et EM (EM/SFC) décrivent une maladie physique complexe qui affecte plus de 70.000 personnes au Québec. OBJECTIFS : L'objectif est d'identifier et de caractériser un ou des facteurs circulants (cytokine et/ou microARN) nous permettant d'expliquer l'étiopathogénèse de l'encéphalomyélite myalgique et comment mieux distinguer cette condition de la fibromyalgie et/ou d'autres maladies chroniques avec une composante immunitaire. L'identification des gènes et les voies biologiques impliqués dans l'EM est essentielle pour la compréhension de son étiologie et nous permettra de mieux comprendre les interactions gène-environnement qui pourraient moduler la fréquence et la gravité de cette maladie (phénotype). MÉTHODOLOGIE ET RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES : Dans le cadre de la phase exploratoire, nous avons testé 24 patients EM et 13 sujets témoins. Nous avons également recruté un premier couple de jumelles identiques discordant pour la maladie. Dans le cadre de la phase exploratoire, nous avons identifié par méthode ELISA deux facteurs biochimiques qui sont significativement plus élevés dans le plasma des patients EM lorsque comparés aux sujets témoins appariés. Ces deux facteurs biochimiques seront validés sur une plus grande cohorte en cours de recrutement. De plus, nous avons examiné le profil d'expression des microARNs circulants dans le sang des patients EM afin d'établir une possible signature moléculaire associée à la maladie. Dans ce contexte, nous avons identifié à l'aide de la technologie de la société Agilent (biopuce 60K contenant 2570 microARNs) 12 microARNs circulants dont les niveaux d'expression sont significativement augmentés (de 2.5 à 9 fois) chez les patients EM comparativement aux sujets témoins. Ces microARN seront également validés par qPCR.



## #97 - Segmentation sous-corticale d'images IRM fondée sur l'utilisation de réseaux de neurones à convolution

Mahsa Shakeri<sup>1,2</sup> Stavros Tsogkas<sup>3</sup> Enzo Ferrante<sup>3</sup> Sarah Lippe<sup>1,4</sup> Samuel Kadoury<sup>1,2</sup> Nikos Paragios<sup>3</sup> Iasonas Kokkinos<sup>3</sup>  
1. CHU Sainte-Justine 2. École Polytechnique de Montréal 3. CentraleSupélec, Inria 4. Université de Montréal

**Objectifs:** L'objectif de ce travail est de segmenter les structures sous-corticales du système frontostriatal, qui sont impliquées dans différentes maladies, y compris la schizophrénie, la maladie d'Alzheimer, le déficit de l'attention, et les sous-types d'épilepsie. **Méthodes:** Nous avons proposé un cadre d'apprentissage en profondeur pour segmenter les structures sous-corticales frontostriatales dans les images IRM du cerveau humain. Un réseau de neurones à convolution (CNN) a été développé sur la base de l'architecture Deeplab pour la segmentation des tranches 2D et les cartes de probabilité de sortie ont été traitées comme une approximation des vraisemblances de voxels respectifs. Nous avons également amélioré les résultats de segmentation en utilisant les sorties CNN comme potentiels d'un champ de Markov pour imposer une homogénéité volumétrique. L'algorithme *Alpha-expansion* a été appliqué pour effectuer l'inférence approximative dans le problème d'optimisation multi-étiquettes. L'approche proposée a été évaluée sur deux bases de données IRM. **Résultats:** La comparaison de la performance du pipeline proposé avec un système similaire utilisant la forêt aléatoire (RF) a montré que l'approche CNN atteint des coefficients de Dice plus élevés que celle basée sur RF, tout en produisant des distances de Hausdorff et de contour moyennes inférieures. Lors d'une autre expérience, la précision de l'approche proposée a été comparée aux deux outils de segmentation automatique, *Freesurfer* et *FSL*. **Conclusion:** Ce travail a proposé une approche d'apprentissage en profondeur pour segmenter les structures sous-corticales. Les expériences ont montré que la méthode proposée a surpassé les approches fondées sur d'autres périeurs apprises, ainsi que l'état de l'art.

## #98 - Analyse par éléments finis des mécanismes de la spondylolyse isthmique : résultats préliminaires

Manon Sterba<sup>1,2,3,4</sup> Pierre-Jean Arnoux<sup>3,4</sup> Hubert Labelle<sup>2</sup> William Warner<sup>5</sup> Carl-Éric Aubin<sup>1,2,4</sup>

1. École Polytechnique de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. LBA, UMRT24 AIX-MARSEILLE Université/ IFSTAR 4. iLAB Spine - International Laboratory - Spine Imaging and Biomechanics 5. Campbell Clinics

La spondylolyse isthmique est une fracture de fatigue prévalente chez les jeunes athlètes impliqués dans des sports nécessitant des mouvements répétés en flexion-extension combinés avec des rotations. La compréhension des mécanismes de fracture pourrait aider à définir des mouvements sécuritaires pour les jeunes athlètes. L'objectif est d'évaluer l'effet de facteurs extrinsèques, géométriques et mécaniques sur le risque de blessures. La première étape du projet consiste à étudier l'effet de mouvements de flexion-extension et de rotation axiale sur la distribution de contraintes dans le pars à l'aide d'un modèle éléments finis personnalisé. **METHODES:** Un modèle éléments finis d'un segment rachidien L4-S1 a été construit pour une adolescente (14 ans) souffrant d'une spondylolyse du pars droit due au sport. La position debout (compression axiale), l'extension, la flexion et la rotation axiale ont été simulées par l'application d'un moment de 15N.m à la vertèbre L4. Les contraintes maximales et leurs localisations ont été étudiées. **RÉSULTATS:** La compression, induite par la position debout, provoque de faibles contraintes dans les éléments postérieurs (max 0.75 MPa). En extension, flexion et rotation axiale, la contrainte maximale est multipliée par 29 (22 MPa), 10 (7.5 MPa) et 32 (24.4 MPa) respectivement. **CONCLUSION PRÉLIMINAIRE:** La première étape de cette étude montre que les mouvements d'extension dynamique et de rotation axiale augmentent les contraintes dans le pars. Ces contraintes peuvent créer des micro-dommages dans le pars et entraîner une fracture lors de mouvements répétés. Les prochaines étapes consisteront à raffiner et valider le modèle sur plusieurs cas, intégrer la personnalisation des propriétés mécaniques et à étudier plusieurs mouvements combinés, en intégrant les composantes en cisaillement inhérentes à certains mouvements.



## #99 - Indicateurs de qualité en endoscopie digestive pédiatrique: Leçons apprises d'une unité d'endoscopie à haut volume

Anne-Sophie Groleau<sup>1</sup> MéliSSandre Ostiguy<sup>1</sup> Dieudonné Soubeiga<sup>2</sup> Patricia Perreault<sup>2</sup> Jessica Ezri<sup>2</sup> Stéphanie Berthet<sup>2</sup> Hélène Restieri<sup>2</sup> Véronique Groleau<sup>2</sup> Martha Dirks<sup>2</sup> Éric Drouin<sup>2</sup> Prévost Jantchou<sup>2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

I: L'endoscopie digestive pédiatrique doit être effectuée par un médecin dans un environnement sécuritaire pour le patient. Peu d'études évaluent la qualité et la sécurité de l'endoscopie pédiatrique. Malgré l'identification d'indicateurs de qualité en endoscopie digestive chez l'adulte, ces derniers peuvent ne pas s'appliquer à une population pédiatrique. O: Identifier des indicateurs de qualité en endoscopie digestive pédiatrique et mettre en place un programme de Qualité et Sécurité dans un centre hospitalier universitaire. M: L'étude comprend 2 cohortes; la première de mars à décembre 2013 et la seconde de juin à juillet 2015. L'étude s'est déroulée dans l'unité de Gastroentérologie du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine à Montréal. Tous les patients âgés de 2 mois à 18 ans qui étaient prévus pour une endoscopie pendant la période d'étude ont été inclus. Suite à une revue de la littérature et des rencontres multidisciplinaires, 233 variables ont été identifiées et enregistrées prospectivement pour chaque patient. R: Un total de 1135 procédures, dont 754 gastroscopies, ont été exécutées sur 837 patients (422 garçons). La médiane d'âge des patients était de 12 ans. Le tiers des procédures ont été effectués sous sédation. La médiane (IQR) du temps d'attente avant la procédure était de 36 jours (58). Malgré la prescription de préparations coliques, 95 (25.98%) patients avaient une très mauvaise préparation colique pour leur coloscopie. Une proportion plus importante de patients sous sédation (59.1%) ont ressenti de la douleur pendant les coloscopies que pendant les gastroscopies (31.4%). C: Certaines variables ont été retenues comme indicateur de qualité, dont: temps d'attente, qualité de sédation et de préparation colique, indication et durée de la procédure, nombres de biopsies selon l'indication et taux de complications, d'intubation iléales et d'annulation. Une étude de suivi est planifiée pour confirmer l'utilité de ces indicateurs.

## #100 - Caractérisation moléculaire d'un nouveau syndrome humain d'arythmie généralisée causé par la mutation de SGOL1

Jessica Piché<sup>1</sup> Philippe Chetaille<sup>2</sup> Christoph Preuss<sup>1</sup> Gilles R.X. Hickson<sup>1</sup> Nour El Amine<sup>1</sup> Harry C. Dietz<sup>3</sup> Elena Gallo-McFarlane<sup>3</sup> Gregor Andelfinger<sup>1</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. CHU de Québec 3. Johns Hopkins University School of Medicine

La perturbation rythmique du cœur et de l'intestin engendre diverses pathologies. Dans le cœur, la perte de fonction du nœud sinusal cause la maladie du nœud sinusal alors que dans l'intestin, la perturbation des cellules interstitielles de Cajal cause la pseudo-obstruction intestinale chronique. Nous avons identifié un nouveau syndrome nommé Chronic Atrial and Intestinal Dysrhythmia (CAID), causé par une mutation homozygote fondatrice (K23E) dans *SGOL1*. Cette mutation cause une localisation cytosolique anormale de *SGOL1*, une accélération du cycle cellulaire et un plus haut taux de sénescence et de signalisation TGF- $\beta$  dans les fibroblastes de patients CAID. Notre hypothèse est que les fonctions connues de *SGOL1* ne peuvent pas expliquer les manifestations cliniques observées dans CAID, suggérant un nouveau rôle de *SGOL1* dans le développement du cœur et de l'intestin. Pour étudier davantage l'impact de la mutation *SGOL1 K23E*, nous avons utilisé une approche combinée de protéomique (SILAC) et de transcriptomique (RNAseq). La compilation des résultats a permis d'identifier plusieurs gènes différentiellement exprimés. Nous avons trouvé une dérégulation de l'expression TPM1 et de CALD1, impliqués dans la contraction des muscles lisses et cardiaques et de THBS1, impliqué dans l'activation de la signalisation TGF- $\beta$ . Une surexpression de SM22 $\alpha$ , un marqueur des muscles lisses, a aussi été observée. Nous proposons un modèle mécanistique partiel de CAID dans lequel la mutation *SGOL1 K23E* induit la dérégulation du cytosquelette d'actine et de la signalisation TGF- $\beta$ . Ces résultats ont permis d'identifier la dérégulation de la contraction des muscles lisses et de la signalisation TGF- $\beta$  comme des événements clés dans la pathogenèse de CAID. Il est possible que la mutation *SGOL1 K23E* prédispose à un destin cellulaire altéré des SMC. Des études supplémentaires sont en cours et ouvrent la voie pour le développement d'un traitement pour ce syndrome pour lequel aucune thérapie n'existe.



## #101 - Utilisation des antidépresseurs durant la grossesse et le risque du trouble de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez l'enfant

Takoua Boukhris<sup>1,2</sup> Odile Sheehy<sup>1,2</sup> Anick Bérard<sup>1,3</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal 3. Directrice RQRM - Université de Montréal

Introduction: L'association entre l'utilisation d'antidépresseur (AD) pendant la grossesse et le risque de déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH) chez les enfants est encore débattue. Notre objectif principal est d'évaluer le risque de TDAH associé à l'exposition in-utero aux antidépresseurs. Méthodes: Nous proposons une étude de cohorte prospective incluant les enfants singletons nés vivants et à terme entre 1998 et décembre 2009, en utilisant la Cohorte des Grossesses du Québec. L'exposition aux antidépresseurs pendant la grossesse est définie en fonction du trimestre d'utilisation et des classes d'antidépresseurs spécifiques. Les enfants ayant TDAH ont été définis comme ceux ayant au moins 1 diagnostic de TDAH ou un médicament prescrits et remplis pour TDAH. Des modèles de régression proportionnels de Cox ont été utilisés pour estimer le hazard ratio brut (HR) et le hazard ratio ajusté (HRa) avec des intervalles de confiance à 95% (ICs). Résultats: La population à l'étude est formée de 144406 enfants; 4564 enfants (3,2%) ont été identifiés avec le TDAH. Après l'ajustement aux facteurs potentiels de confusion, y compris les antécédents maternels de la dépression et le TDAH, l'utilisation d'AD au cours du 2ème/3ème trimestre de la grossesse a été associée à un risque de TDAH (HRa= 1,28; IC à 95% 1,03 à 1,59). Plus précisément, l'utilisation des antidépresseurs tricycliques a été associée à une augmentation du risque de TDAH (HRa= 1,76; IC à 95% 1,01 à 3,06); l'exposition aux ISRS et IRSN augmentaient le risque de TDAH, mais les estimations ont été non statistiquement significatives. Conclusion : Nos résultats suggèrent que l'utilisation d'AD au 2ème/3ème trimestre de grossesse, particulièrement les tricycliques, est un facteur de risque de TDAH indépendamment du risque associé à la dépression maternelle ou TDAH. Nos résultats suggèrent que les médicaments ayant un effet sérotoninergique pendant la grossesse ont un impact sur le risque de TDAH.

## #102 - Implication du métabolite du Cycle de Krebs, $\alpha$ -cétoglutarate, et de son récepteur GPR99 dans l'angiogénèse rétinienne

François Duhamel<sup>1,2</sup> Raphaël Rouget<sup>2</sup> Houda Tahiri<sup>1,2</sup> Karine Zaniolo<sup>2</sup> Sophie Tremblay<sup>2</sup> Mathieu Nadeau-Vallée<sup>1,2</sup> Sylvain Chemtob<sup>1,2</sup>

1. Département de Pharmacologie, Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

But: La rétinopathie du prématuré (RP), une cause majeure de cécité dans les pays développés, se produit en deux phases distinctes; la cessation du développement normal de l'œil après la naissance, suivi par la croissance anarchique et exagérée des vaisseaux. L'hypoxie périphérique installée dans un œil immature, suivant la première phase de développement de la RP, induit la production d'une variété de facteurs pro-angiogéniques impliqués dans cette deuxième phase de néovascularisation destructrice. Notre laboratoire a déjà démontré le rôle du succinate et de son récepteur GPR91 dans la modulation de la croissance vasculaire rétinienne. Dans ce projet, nous évaluons le rôle de l' $\alpha$ -cétoglutarate ( $\alpha$ -KG), un métabolite précurseur du succinate dans le cycle de Krebs, ainsi que de son récepteur GPR99 dans l'angiogénèse rétinienne. Méthodes & Résultats: Suite à l'injection intravitréenne d' $\alpha$ -KG chez des rats en développement, une augmentation de la densité du lit vasculaire rétinien est observée à différentes périodes du développement. L'injection intravitréenne d'un siRNA contre GPR99 dans la phase de néovascularisation d'un modèle de rétinopathie induite par l'oxygène réduit la néovascularisation et permet une croissance normale des vaisseaux sanguins de la rétine. Nous avons observé une expression de GPR99 dans les neurones ganglionnaires de la rétine et caractérisé sa signalisation intracellulaire suivant une stimulation par l' $\alpha$ -KG. Lors d'essais ex vivo de culture d'anneaux aortiques, l'induction d'un bourgeonnement vasculaire par un milieu conditionné provenant de neurones stimulés à l' $\alpha$ -KG a été observé, en corrélation avec la régulation de l'expression de facteurs pro-angiogéniques et anti-angiogéniques. Conclusion(s): Nos résultats démontrent un effet pro-angiogénique de l' $\alpha$ -KG et de son récepteur GPR99 dans l'angiogénèse rétinienne établissant un nouveau mécanisme expliquant le lien entre les besoins métaboliques des neurones et l'angiogénèse.



## #103 - Nouvel inhibiteur non-compétitif du récepteur de l'interleukine-1 efficace pour prévenir le travail pré-terme et réduire la mortalité néonatale

Mathieu Nadeau-Vallée<sup>1,2</sup> Lydia Belarbi<sup>2</sup> Martin Berryer<sup>2</sup> Ankush Madaan<sup>2</sup> Xin Hou<sup>2</sup> Jose Carlos Rivera<sup>3</sup>, Marie-Ève Brien<sup>2</sup> Alexis Lupien-Meilleur<sup>2</sup> Christiane Quiniou<sup>2</sup> David M.Olson<sup>4</sup>, Sarah A. Robertson<sup>5</sup>, Sylvie Girard<sup>2</sup> Sylvain Chemtob<sup>2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. Hôpital Maisonneuve-Rosemont 4. University of Alberta 5. University of Adelaide

**Introduction** Le travail pré-terme est associé avec une augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires, en particulier l'interleukine (IL) -1, dans l'utérus et dans le col de l'utérus. Ces médiateurs inflammatoires peuvent induire l'influx local de cellules immunitaires qui favorisent l'activation de l'utérus via l'induction des protéines activatrices de l'utérus (UAP). Comme IL-1 a été identifiée comme un acteur majeur dans le processus d'activation prématurée de l'utérus menant au travail pré-terme, le laboratoire hôte a développé un petit peptide (nommé 101.10) modulateur du récepteur de l'IL-1. 101.10 démontre les propriétés d'un agoniste biaisé en modulant de façon non-compétitive le récepteur de l'IL-1. L'objectif est de démontrer l'efficacité de 101.10 dans différents modèles murins de travail pré-terme induit par l'inflammation. **Résultats** Le 101.10 a significativement réduit la prématurité induite par IL-1 $\beta$  (réduction de 81%,  $p < 0,001$ ) et la mortalité néonatale (réduction de 75%,  $p < 0,001$ ). Le 101.10 a aussi diminué l'expression de plusieurs gènes pro-inflammatoires et pro-travail (incluant IL-1B, IL6 et PGHS2) induite par IL-1 $\beta$  dans le myomètre et les leucocytes circulants des nouveau-nés. Le mécanisme d'action du 101.10 dans les cellules myométriales implique l'inhibition dose-dépendante de la voie de signalisation induite par IL-1 des kinases p38, JNK et du facteur de transcription c-jun menant à l'activation du facteur de transcription AP-1. Le 101.10 n'a eu aucun effet sur l'activation de NF- $\kappa$ B induite par IL-1 (sélectivité fonctionnelle). Ceci suggère que NF- $\kappa$ B n'a pas un rôle essentiel dans le déclenchement du travail pré-terme induit par l'inflammation. **Conclusion** Par la présente, nous décrivons le premier inhibiteur non-compétitif du récepteur de l'IL-1 efficace pour prévenir le travail pré-terme et réduire la mortalité néonatale.

## Le lactate produit par l'utérus durant le travail supprime l'inflammation via GPR81

Mathieu Vallée<sup>1,2</sup> Ankush Madaan<sup>2</sup> Jose Carlos Rivera<sup>3</sup> Dima Obari<sup>1</sup> Sylvie Girard<sup>2</sup> David M.Olson<sup>4</sup> Sylvain Chemtob<sup>2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. Hôpital Maisonneuve-Rosemont 4. University of Alberta

**Introduction:** L'inflammation dans l'utérus déclenche des voies pro-travail et orchestre le déclenchement du travail. Quoiqu'essentielle pour le travail, l'inflammation est étroitement régulée par des médiateurs anti-inflammatoires produits de façon endogène pour contrôler son effet proche et pendant le travail. Pendant le travail, le glucose est utilisé par les cellules du myomètre (mSMC) pour produire de l'ATP, ce qui conduit à l'accumulation de lactate, qui a été démontré d'activer un récepteur couplé aux protéines G: GPR81 (HCA1). GPR81 a été suggéré de réguler l'inflammation. Nous émettons l'hypothèse que le lactate produit pendant le travail pourrait agir sur son récepteur dans l'utérus pour exercer des effets anti-inflammatoires. **Méthodes:** Utilisation de GPR81 - / - souris, étude de l'expression de GPR81 dans l'utérus et le rôle pharmacologique du lactate durant le travail via GPR81. **Résultats:** l'analyse immunohistologique a révélé l'expression de GPR81 dans l'utérus spécifiquement dans les mSMC. Nous avons constaté que l'expression de GPR81 augmente pendant la gestation et que les niveaux de lactate augmentent de 2 mM jusqu'à 9 mM pendant le travail ( $p < 0,001$ ). Nous avons ensuite étudié la transcription des gènes codant pour des médiateurs pro-inflammatoires importants, y compris l'IL-1 $\beta$ , IL-6, CCL2 et COX-2 dans les tissus et les cellules de gestation. Dans les mSMC primaire et utérus ex vivo de souris WT stimulées par la cytokine pro-inflammatoire interleukine-1, le lactate a des effets anti-inflammatoires ( $p < 0,05$ ); ceci n'a pas été observé dans les cellules et les tissus de GPR81 - / -. **Conclusion:** Collectivement, nos données révèlent que le lactate produit au cours du travail a des effets anti-inflammatoires sur l'utérus via GPR81. Cette découverte peut représenter un lien sans précédent entre le métabolisme glucidique anaérobique et le contrôle de l'inflammation utérine.



## Découverte d'une nouvelle protéine activatrice de l'utérus chez la souris et l'humain: Neuromedin U Receptor 2

Mathieu Nadeau<sup>1,2</sup>, Amarilys Boudreault<sup>2</sup>, Kelycia Leimert<sup>3</sup>, Xin Hou<sup>2</sup>, Dima Obari<sup>1</sup>, Ankush Madaan<sup>2</sup>, Raphael Rouget<sup>2</sup>, Tang Zhu<sup>2</sup>, Marie-Ève Brien<sup>2</sup>, Lydia Belarbi<sup>2</sup>, David M. Olson<sup>3</sup>, Sylvie Girard<sup>2</sup>, Sylvain Chemtob<sup>2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. University of Alberta

**Objectifs :** Le premier objectif de cette étude a été d'étudier le rôle de NmU dans un modèle d'accouchement, particulièrement si NmU pouvait induire le travail; le second a été d'explorer quel sous-type du récepteur de la neuroméline (NMUR1 ou NMUR2) médiait l'action de NmU dans l'utérus, et si ces récepteurs correspondaient à la définition d'une UAP. **Résultats :** Les données collectées jusqu'à maintenant indiquent que NmU administré de façon systémique a induit le travail de façon dose-dépendante. De plus, l'expression génique et protéique de NMUR2 a augmenté durant la gestation pour atteindre son expression maximale durant le travail, alors que l'expression de NMUR1 est demeurée constante. D'autre part, la NmU a provoqué une relâche intracellulaire de calcium dépendante de la dose de NmU et du temps de gestation auquel les cellules ont été isolées. De manière convergente, les tissus utérins *ex-vivo* prélevés sur des souris durant l'accouchement ont répondu plus fortement à la NmU que ceux provenant des souris en milieu de gestation. Finalement, dans un modèle d'accouchement prématuré, l'injection d'interleukine-1 $\beta$  chez des souris gestantes a induit l'augmentation de l'expression de NMUR2, sans augmenter NMUR1. Tous les résultats ont été confirmés avec des cellules et tissus humains. **Conclusion :** Les résultats présentés suggèrent que NMUR2 constitue une nouvelle UAP ainsi qu'une nouvelle cible intéressante pour la prévention du travail prématuré.

## #104 - Les effets anti-angiogéniques des microparticules dérivées des lymphocytes t

Houda Tahiri<sup>1,2,3</sup> Samy Omri<sup>1</sup> Chun Yang<sup>1,2</sup> Suzanne Samarani<sup>1,2</sup> Ali Ahmed<sup>1,2</sup> Sylvain Chemtob<sup>1,2,3</sup> Pierre Hardy<sup>1,2,3</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine, Montréal 3. Département de Pharmacologie, Faculté de médecine

**Introduction :** La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la première cause de malvoyance après 55 ans, chez les citoyens des pays industrialisés. Cette maladie se traduit par une dégénérescence de la rétine et une prolifération des vaisseaux sanguins de la choroïde. Le récepteur CD36 est le principal récepteur "scavenger" des phospholipides oxydés exprimé dans les macrophages, les cellules pigmentaires et endothéliales rétinienne. Nous avons rapporté précédemment que des microparticules dérivées de lymphocytes T humains (MPLs) inhibaient significativement l'angiogenèse dans plusieurs modèles de la néovascularisation oculaire. Par ailleurs les MPLs induisaient l'expression du CD36. Dans ce sens, notre étude vise à déterminer comment le récepteur CD36 peut médier l'effet anti-angiogénique des MPLs. **Méthodes :** les MPLs ont été produites par le traitement des lymphocytes T humains avec l'actinomycine D. La viabilité des cellules (test de MTT) et l'apoptose (FACS) ont été testés dans la lignée macrophagique (RAW264.7) stimulée avec les MPLs. L'expression IL10, IL-12, CD206, CD80 a été démontrée par cytométrie de flux (FACS) ainsi que par qPCR. Nous avons évalué l'activité angiogénique des MPLs dans le modèle *in vivo* de néovascularisation choroïdienne (NVC) induite au laser (Argon), chez des souris wild-type (C57Bl6) et des souris déficientes en récepteur CD36 (CD36 knock-out). **Résultats :** les MPLs inhibent de façon dose dépendante la croissance cellulaire des macrophages sans causer leur apoptose. Pré-traité les macrophages avec les MPLs inhibent la croissance des cellules endothéliales en augmentant l'expression de IL-12, Cd36 et HIF-1 $\alpha$ . *In vivo*, les MPLs inhibent la NVC induite par le laser et réduisent l'infiltration des macrophages au niveau du site de lésion. Cet effet anti-angiogénique est moins efficace dans le modèle de souris CD36 knock-out. **Conclusions:** Les MPLs s'avèrent être un candidat potentiel et prometteur dans la thérapie anti-angiogénique.



## #105 - Utilisation des tests génétiques chez les enfants présentant des troubles de développement: Exploration de la compréhension et des perceptions parentales concernant ces tests

Isabelle Tremblay<sup>1</sup> Steffany Grondin<sup>1</sup> Anne-Marie Laberge<sup>1</sup> Annie Janvier<sup>1</sup>

1. CHU Sainte-Justine

Chez les enfants présentant un trouble de développement, des tests génétiques sont souvent recommandés pour identifier la cause de ces atteintes. Bien que différentes préoccupations soient rapportées concernant les impacts et les enjeux éthiques reliés à ce test, l'hybridation génomique comparée (CGH) est rapidement devenue un test de première ligne dans l'évaluation de ces enfants. Or, à ce jour, aucune étude n'a exploré les perceptions des parents concernant les impacts de ces tests. La présente étude utilise une méthodologie mixte en vue d'explorer notamment la perception des parents concernant les impacts des tests génétiques ainsi que leur niveau de compréhension de ces tests. Pour ce faire, 21 entrevues téléphoniques ont été effectuées auprès de parents d'enfants présentant des troubles développementaux et qui ont fait un CGH au cours des dernières semaines. Les résultats des analyses préliminaires révèlent que 43% des parents considèrent ne pas avoir eu de diagnostic et ce, même si un diagnostic de trouble de développement a été posé par le médecin. De plus, 67% des parents se souviennent d'avoir fait un test génétique mais uniquement 33% des parents se souviennent d'avoir fait un CGH. Par contre, 67% des parents rapportent des inquiétudes modérées à très importantes face aux tests génétiques. Enfin, 48% des parents rapportent que la découverte d'une anomalie expliquant clairement les difficultés développementales serait aidante pour la famille mais 57% des familles rapportent qu'une anomalie de signification clinique incertaine serait peu aidante. Bref, ces résultats suggèrent que plusieurs parents semblent avoir du mal à comprendre les informations relatives au CGH et que l'utilisation de tests génétiques semblent susciter de l'inquiétude chez plusieurs d'entre eux. Toutefois, la découverte d'une anomalie précise pourrait être bénéfique pour certains parents. Les implications scientifiques, cliniques et éthiques de ces résultats seront discutées.

## #106 - Intérêt de la mesure de la pression œsogastrique pour indiquer et optimiser la ventilation non invasive dans l'insuffisance respiratoire hypercapnique inexpliquée chez des nourrissons

Guillaume Mortamet<sup>1,2</sup> Sonia Khirani<sup>2</sup> Guillaume Emeriaud<sup>1</sup> Brigitte Fauroux<sup>2</sup>

1. Université de Montréal 2. Unité de Ventilation Noninvasive et du Sommeil de l'enfant, Hôpital Necker, Paris, France

Introduction: Le but de cette étude était de décrire l'intérêt de la mesure de la pression œsophagienne (PES) pour indiquer et optimiser les paramètres de ventilation non invasive (VNI) chez les enfants admis en soins intensifs pédiatriques et présentant une insuffisance respiratoire hypercapnique. Méthodes: Il s'agit d'une étude rétrospective monocentrique. Ont été inclus les patients <de 1 an admis dans le service de soins intensifs pédiatriques de l'hôpital Necker (Paris, France) pour une insuffisance respiratoire, ventilés de manière non invasive et chez qui la PES a été mesurée. Après l'insertion de la sonde nasogastrique spécifique, une étude en ventilation spontanée a d'abord été réalisée, puis des enregistrements avec des paramètres de VNI réglés selon des éléments cliniques d'une part et physiologiques d'autre part ont été réalisés. Résultats: Six patients ont été inclus avec une PvCO<sub>2</sub> initiale moyenne de  $72,7 \pm 7,7$  mmHg. Les valeurs moyennes de  $\Delta$ PES et PTPES/min étaient de  $26,3 \pm 24,6$  cm H<sub>2</sub>O et  $336 \pm 104$  cmH<sub>2</sub>O.s.min<sup>-1</sup>, respectivement. La VNI était associée à une diminution de l'effort respiratoire chez 4 patients. Chez ces patients, les réductions ont été observées avec une moyenne PTPES/min et PTPDI / min passant de  $360 \pm 139$  et  $408 \pm 81$  cmH<sub>2</sub>O.s.min<sup>-1</sup> au cours de la ventilation spontanée à  $203 \pm 101$  et  $198 \pm 198$  cmH<sub>2</sub>O.s.min<sup>-1</sup> avec des paramètres de VNI basés sur des éléments cliniques et de  $146 \pm 105$  (p = 0,049) et  $134 \pm 108$  cmH<sub>2</sub>O.s.min<sup>-1</sup> (p = 0,02) avec des paramètres de VNI basés sur des éléments physiologiques, respectivement. Conclusion: Cette étude a montré qu'une approche physiologique, sur la base des mesures de la PES, peut être utile pour indiquer ou non cette méthode de ventilation et pour optimiser ses paramètres, en particulier dans une population hétérogène d'enfants gravement malades.



## #107 - Mécanisme de régulation de l'expression des gènes de lipoprotéines dans des Hépatocytes cultivés en réponse au traitement à l'éthanol

Youcef Khodja<sup>1,2</sup> Mark E Samuels<sup>1,2</sup>

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal

**Résumé:** Une baisse du niveau de cholestérol dans les particules lipoprotéines HDL (HDL-C) dans le plasma est un facteur de risque majeur de l'athérosclérose coronarienne, et les entreprises pharmaceutiques cherchent toujours des nouveaux médicaments pour améliorer cet état physiologique. Les lipoprotéines circulantes, complexes macromoléculaires constitués d'une fraction protéique (Apolipoprotéine) et d'une fraction lipidique, permettent le transport des triglycérides, et du cholestérol. Des études épidémiologiques ont montré que la consommation modérée d'alcool augmente les niveaux d'HDL-c plasmatique, et est associée à une diminution de risques des maladies cardiovasculaires. Méthodes : Pour étudier les effets de l'éthanol sur l'expression des gènes qui sont impliqués dans le métabolisme des lipoprotéines, la biosynthèse des acides gras et cholestérol, deux lignées cellulaires (HepG2, et Caco2) seront traitées avec l'éthanol à des concentrations croissantes (25, 50, 100, 500mmol/L) en utilisant des inhibiteurs de la biosynthèse des acides gras TOFA et du cholestérol Statin. Résultats : Nos résultats démontrent une augmentation des niveaux d'ApoA1 exprimée (ARNm), et sécrétée (Protéine), mais pas les Apos C3, A4, et B100, mais pas d'effets sur les Apos au niveau des cellules intestinales Caco2. Le traitement avec l'éthanol seul stimule l'expression d'Apo-A1 d'une façon significative, mais on observe une légère augmentation des niveaux d'Apos C3, A4, et B100, mais pas avec le Statin seul, alors qu'en combinaison avec l'éthanol on récupère bien l'effet d'expression des mRNA d'Apo-A1, C3, A4, et B100. Cependant le traitement avec le TOFA montre une légère augmentation des niveaux d'Apo A1 à une concentration de 20uM, et module la synthèse des AGs en affectant l'activité de SREBP-1 d'une façon dose-réponse. Conclusion : Si ces résultats sont confirmés, cela pourrait ouvrir la voie à l'identification de nouvelles cibles pouvant prendre en charge clinique la dyslipidémie.

## #108 - Les neuraminidases : déclencheurs de l'athérosclérose ?

Victoria Smutova<sup>1,2</sup> Xuefang Pan<sup>1</sup> Christopher Cairo<sup>3</sup> Muriel Laffargue<sup>4</sup> Alexey Pshezhetsky<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal 3. University of Alberta 4. Institut des Maladies Métaboliques et Cardiovasculaires

L'athérosclérose est une maladie vasculaire chronique qui se caractérise par une inflammation et une accumulation de lipides dans la paroi artérielle. La maladie se déclenche lorsque les macrophages résidents captent les lipoprotéines de basse densité (LDL) formant ainsi la strie lipidique et éventuellement une plaque d'athérome. Nos récentes données suggèrent que les enzymes de la famille des neuraminidases (Neu 1-4), présentes à la surface des cellules hématopoïétiques et de l'endothélium vasculaire, contribuent au développement de l'athérosclérose. Les neuraminidases catalysent la suppression des résidus d'acides sialiques (Sia) présents dans les chaînes glycanes des glycoprotéines et des glycolipides, modulant ainsi les événements de reconnaissance moléculaire et cellulaire ainsi que les voies de signalisation. Nous avons démontré que le traitement des LDL avec des neuraminidases recombinantes humaines conduit à la suppression des Sia contenus dans les chaînes glycanes de l'apolipoprotéine B100, lipoprotéine majeure contenue dans les LDL. De plus, les LDL désialylés par l'action enzymatique des neuraminidases sont captés de façon importante par les monocytes humains en culture. L'accumulation des LDL désialylés est également observée dans la paroi artérielle de souris sauvages préalablement injectées avec des LDL désialylés et fluorescents. Nous avons généré des modèles murins d'athérosclérose, souris déficientes en apolipoprotéine E (ApoE KO) également déficientes génétiquement en Neu1, Neu3 ou Neu4 et nous analysons la formation des lésions athéromateuses au niveau du sinus aortique. Nos résultats montrent que la déficience génétique en Neu1 réduit significativement la formation de la strie lipidique chez les souris femelles ApoE KO. L'ensemble de ces résultats suggèrent que les neuraminidases pourraient devenir de nouvelles cibles thérapeutiques pour la prévention et le traitement de l'athérosclérose et des maladies artérielles coronariennes.



## #109 - Stress oxydant, inflammation et dysfonctions mitochondriales dans les cellules epitheliales intestinales CACO 2/15 dépourvues de CFTR

Marie-Laure Kleme Amani<sup>1,2,3</sup> Alain Théophile Sané<sup>1</sup> Gilles Gouspillou<sup>4</sup> Jean-Philippe Leduc-Gaudet<sup>4</sup> Carole Garofalo<sup>1</sup> David Saint-Pierre<sup>4</sup> Yves Berthiaume<sup>5</sup> Emile Levy<sup>1,2,3</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal 3. Institut sur la Nutrition et les Aliments Fonctionnels 4. Faculté des sciences de l'UQAM 5. IRCM

La Fibrose Kystique (FK) est la plus létale des maladies génétiques des Caucasiens. Elle résulte d'une mutation du gène Cystic Fibrosis Transmembrane conductance Regulator (CFTR) et se traduit par une symptomatologie multisystémique dans laquelle le stress oxydant (SOx) et l'inflammation jouent un rôle prépondérant. La présence spontanée de leurs marqueurs découlerait d'un mécanisme d'activation intrinsèque lié au défaut génétique. Hypothèse : Le défaut du CFTR induit le SOx et l'inflammation dans les cellules épithéliales intestinales avec une implication probable de la mitochondrie. Objectifs : Cette étude vise à caractériser le profil oxydatif et inflammatoire ainsi que les fonctions mitochondriales dans les cellules Caco2/15 dépourvues de CFTR. Méthode : La délétion totale du gène CFTR a été effectuée selon le procédé Zinc Finger Nucléases. Le SOx, l'inflammation et les fonctions mitochondriales ont été explorés à l'état basal et en présence de Fer/Ascorbate (F/A) (pro-oxydant) ± Trolox (antioxydant) ou de LPS (pro-inflammatoire). Résultats : Les cellules CFTR-/- présentent à l'état basal une élévation spontanée du malondialdéhyde associée à une baisse de l'activité de la glutathion peroxydase, de la catalase et de l'expression protéique des facteurs de transcription PGC1 $\alpha$  et Nrf-2. L'ajout de F/A majore le SOx non corrigé par le Trolox. De même, l'expression protéique de TNF- $\alpha$ , IL-6 et COX-2 est plus marquée dans les CFTR-/- comparativement aux CTL et ceci par l'activation de la voie de NF- $\kappa$ B. Le LPS intensifie cette inflammation. Les mitochondries des CFTR-/- présentent une faible expression protéique de OGG1 et de CPT1, reflets de l'intégrité de l'ADN et de la bêta oxydation, une hausse du ratio ADP/ATP. L'ajout de F/A  $\pm$  Trolox induit une apoptose traduite par l'augmentation de l'expression du cytochrome c. Conclusion : Ces anomalies oxydatives, inflammatoires et mitochondriales pourraient être impliquées dans les désordres intestinaux rapportés dans la FK.

## #110 - Des mutations identifiées dans le gène codant pour l'activateur protéique GM2 sont responsables d'un phénotype juvénile atypique chez un patient atteint de gangliosidose à GM2 variant AB

Carla Martins<sup>1,2</sup> Catherine Brunel-Guitton<sup>1,2</sup> Carlos R. Morale<sup>3</sup> Alexey V. Pshezhetsky<sup>1,2,3</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal 3. Department of Anatomy and Cell Biology, Université McGill.

La gangliosidose à GM2 variant AB est une maladie héréditaire autosomique récessive extrêmement rare. L'activateur protéique GM2 (GM2AP) est nécessaire pour la présentation du ganglioside GM2 à l'enzyme  $\beta$ -hexosaminidase A dans les lysosomes et sa conséquente conversion en ganglioside GM3. Des mutations dans le gène GM2A sont responsables d'une déficience en GM2AP qui par la suite conduit au blocage du catabolisme du ganglioside GM2 et à son accumulation lysosomale. Nous avons étudié le cas d'un enfant qui à l'âge de 3 ans présentait un retard généralisé de son développement, de l'épilepsie, de la déficience intellectuelle, de la spasticité, de l'hypertonie axiale et de l'ataxie. L'IRM du cerveau montrait de l'atrophie diffuse. Le séquençage complet de l'exome a montré que le patient est un hétérozygote composé pour deux mutations dans le gène GM2A, une nouvelle mutation c.259G>T, qui conduit à l'apparition d'un codon de terminaison prématuré dans la protéine (p.E87X), et la mutation c.164C>T, qui provoque une substitution d'un acide aminé (p.P55L) potentiellement délétère. L'expression de GM2AP est absente dans des fibroblastes du patient en culture, comme démontré par l'analyse de western blot, ce qui suggère que les deux mutations interfèrent avec la synthèse et/ou le repliement de la protéine. Enfin, le blocage dans le catabolisme du ganglioside GM2 dans les fibroblastes du patient a été démontré par l'étude métabolique avec du ganglioside GM1 marqué par fluorescence et par immunohistochimie avec des anticorps anti-gangliosides GM2 et GM3. Malgré que le patient n'ait pas présenté un début des symptômes durant l'enfance comme des taches maculaires rouge cerise typiques de la gangliosidose à GM2 variant AB, nos études ont confirmé que les deux mutations dans le gène GM2A sont en effet responsables pour la maladie. Ensemble, ces études ont permis d'identifier de nouveaux défauts moléculaires et d'élargir le phénotype lié à la gangliosidose à GM2 variant AB.



## #111 - Bénéfices métaboliques et cardiovasculaires sur la stéatose hépatique non alcoolique suite à une supplémentation en acides gras omega-3 à des jeunes canadiens français

Schohraya Spahis<sup>1,2</sup> Fernando Alvarez<sup>1,3</sup> Najma Ahmed<sup>4</sup> Josée Dubois<sup>1,3</sup> Alain Moreau<sup>1,5</sup> Carole Garofalo<sup>1</sup> Edgard Delvin<sup>1</sup> Emile Levy<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Département de Nutrition, Université de Montréal 3. Département de Pédiatrie, Université de Montréal

4. Hôpital Montréal pour Enfants, Université McGill 5. Faculté de médecine dentaire – Stomatologie, Université de Montréal

La stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD) représente l'atteinte la plus fréquente des maladies du foie dans le monde occidental. Le régime alimentaire et le mode de vie sont incriminés dans la pathogenèse de la NAFLD qui est accompagnée de dérangements métaboliques, se traduisant par l'accumulation des acides gras (AG) dans le foie et une résistance à l'insuline (RI) locale et périphérique. Objectifs: 1) Identifier les anomalies du profil lipidique, métabolique et inflammatoire chez les jeunes patients Canadien-Français avec NAFLD; et 2) déterminer si le traitement en AG n-3 allège le syndrome métabolique (SyM) caractérisant la NAFLD tout en atténuant l'émergence des maladies cardiovasculaires (MCV) et l'évolution vers la stéatohépatite (NASH). Méthodes: Vingt jeunes garçons (11 NAFLD et 9 NON-NAFLD), âgés entre 8 et 18 ans, avec un indice de masse corporelle >85e percentile et suivis au service de gastroentérologie/hépatologie du CHU Sainte-Justine, ont été recrutés pour ce projet pilote. Le groupe Non-NAFLD est composé de sujets avec un SyM et des transaminases normales alors que le groupe NAFLD inclut des patients avec SyM et des transaminases élevées. Résultats: Les caractéristiques de base des patients NAFLD montrent des dérangements métaboliques et hépatiques qui se traduisent surtout par une RI. La supplémentation en AG n-3 durant 6 mois a contribué à (i) une amélioration de la dyslipidémie; (ii) un amoindrissement de la RI (HOMA-IR); (iii) une réduction de l'inflammation, notée par l'abaissement du TNF- $\alpha$  et l'augmentation de l'adiponectine; (iv) une diminution de la stéatose; et (v) une réduction de l'intima media. Conclusions: Une alimentation riche en AG n-3 améliore la santé métabolique et cardiovasculaire tout en restreignant la progression vers le NASH, l'extrémité la plus grave du spectre de la NAFLD.

## #112 - Étude du rôle du CFTR dans les ostéoblastes et la moëlle osseuse pour une meilleure compréhension de la maladie osseuse associée à la fibrose kystique

Safietou Sankhe<sup>1,2</sup> Valérie Orlando<sup>1,2</sup> Genevieve Morin<sup>2</sup> Deborah Lénart<sup>2</sup> Geneviève Mailhot<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

Les patients atteints de fibrose kystique (FK) présentent une densité osseuse amoindrie qui résulte d'un déséquilibre entre la formation et la résorption osseuse. Le rôle exact du CFTR, le gène dont la mutation cause la FK, dans la pathogenèse de la maladie osseuse associée à la FK (CFBD) est méconnu. Ce projet a donc pour objectif d'étudier l'impact de l'absence du CFTR sur le métabolisme des ostéoblastes ainsi que sur la population leucocytaire de la moëlle osseuse (MO) dans un modèle murin FK, afin de mieux comprendre les mécanismes cellulaires de la CFBD. Tel que démontré par PCR et immunofluorescence, l'expression du CFTR augmente progressivement au cours de la différenciation des ostéoblastes. De plus, nous observons une expression distincte des gènes de différenciation ostéoblastique chez les souris Cftr<sup>-/-</sup> vs. Cftr<sup>+/+</sup> en fonction du sexe. En effet, les marqueurs ostéoblastiques de la phase intermédiaire, soit la phosphatase alcaline et le collagène de type 1A, et de la phase tardive, soit l'ostéocalcine, sont réduits chez les mâles Cftr<sup>-/-</sup> vs. mâles Cftr<sup>+/+</sup>. Par contre, chez les femelles Cftr<sup>-/-</sup>, nous observons plutôt une augmentation de l'expression de ces gènes vs. femelles Cftr<sup>+/+</sup> ce qui suggère qu'il y aurait un défaut au niveau de la différenciation/maturation ostéoblastique chez les souris Cftr<sup>-/-</sup> vs. Cftr<sup>+/+</sup>; différence qui serait liée au sexe. Ces observations corroborent nos résultats portant sur la niche leucocytaire de la MO. Ainsi, les mâles Cftr<sup>-/-</sup> présentent un nombre de cellules T, de macrophages et de cellules dendritiques significativement amoindri comparativement aux mâles Cftr<sup>+/+</sup>, alors que chez les femelles Cftr<sup>-/-</sup>, seul le nombre de macrophages est diminué vs. femelles Cftr<sup>+/+</sup>. L'ensemble de ces résultats nous démontre que l'absence du CFTR dans un modèle murin a un impact important sur la différenciation/maturation ostéoblastique ainsi que sur la lignée leucocytaire de la MO.



## #113 - Anomalies des lipides et lipoprotéines chez les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë

Sophia Morel<sup>1,3</sup> Maryse Fournier<sup>1,3</sup> Jade Leahy<sup>1,3</sup> Floriane Poulain<sup>3</sup> Maja Krajinovic<sup>2,3</sup> Caroline Laverdière<sup>2,3</sup> Daniel Sinnott<sup>2,3</sup> Valérie Marcil<sup>1,3</sup> Emile Levy<sup>1,3</sup>

1. Département de Nutrition, Université de Montréal 2. Département de Pédiatrie, Université de Montréal 3. CHU Sainte-Justine

Les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) pédiatrique sont susceptibles de développer des complications cardiométaboliques telles les dyslipidémies. Cependant, les mécanismes expliquant ces effets à long terme demeurent énigmatiques. Ce projet de recherche a pour but d'identifier les altérations du profil lipidique et de la composition des lipoprotéines (VLDL, LDL, HDL2 et HDL3) chez les enfants et jeunes adultes survivants de la LLA recrutés dans le cadre du projet PETALE au CHU Sainte-Justine. Méthodes: Le profil lipidique/lipoprotéique des survivants de la LLA (n=80) et des sujets contrôles (n=22) appariés pour le genre et l'âge a été déterminé. Pour chacun, les lipoprotéines ont été isolées par ultracentrifugation. La composition lipidique et apolipoprotéinique ont été analysées dans chaque lipoprotéine par tests enzymatiques et par SDS-PAGE, respectivement. Résultats: Nos données montrent des valeurs lipidiques/lipoprotéiques anormales chez une grande proportion des survivants de la LLA, soient des TG (16%) et des LDL élevés (16%), et des HDL bas (31%). Une Apo B-100 plus élevée et une Apo A-I basse chez les survivants représentent les plus grandes différences des Apos plasmatiques observées chez les survivants comparativement aux contrôles, résultant un ratio Apo B100/A-I plus élevé chez les survivants avec dyslipidémie (0.39 vs 0.28 pour les contrôles, P>0.001). Par ailleurs, il a été observé, chez les survivants avec dyslipidémie, plusieurs altérations de la composition lipoprotéique. Particulièrement, les VLDL et les sous-fractions HDL2 exhibent une proportion plus élevée de TG (49% vs 42%, P=0.0016 et 4% vs 3%, P=0.0005), avec une faible proportion de phospholipides dans les HDL2 (32% vs 35%, P=0.026). Conclusions: Nos résultats montrent des perturbations du profil lipidique et lipoprotéique chez un grand nombre de survivants de la LLA et dévoilent le risque important de complications cardiovasculaires auquel ils sont exposés.

## #114 - Régulation autocrine du récepteur ER $\beta$ par l'axe chimiokine de CXCR4 dans les tissus reproducteurs

Samira Benhadjeba<sup>1,2</sup> Lydia Edjekouane<sup>1,2</sup> Sauvé Karine<sup>1,2</sup> André Tremblay<sup>1,2,3</sup>

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal 3. Département d'Obstétrique & Gynécologie

Les estrogènes sont essentiels en physiologie humaine mais sont également considérés oncogéniques pour les tissus reproducteurs. La régulation de l'expression des gènes cibles par les estrogènes passe par l'interaction des récepteurs aux estrogènes ER $\alpha$  et ER $\beta$  avec des sites de liaison ERE situés dans les régions promotrices. L'activation de ER $\alpha$  et ER $\beta$  se fait par interaction directe avec l'hormone ou par un mécanisme ligand-indépendant favorisé par la phosphorylation du domaine N-terminal des ERs. Nous avons démontré que la chimiokine SDF-1 induit la phosphorylation de ER $\alpha$  et ER $\beta$  dans les cellules cancéreuses mammaires. En particulier, SDF-1 favorise la phosphorylation de la sérine 87 au niveau de l'isoforme ER $\beta$  via l'activation du récepteur CXCR4, conduisant à l'augmentation de l'expression du gène SDF-1. Ces résultats suggèrent une boucle de régulation autocrine/paracrine entre la voie chimiokine CXCR4/SDF-1 et celle des estrogènes. Afin d'identifier les cibles de cette régulation, nous avons développé un modèle cellulaire pour discriminer le rôle respectif de ER $\alpha$  et ER $\beta$ . Nous avons obtenu des lignées clonales stables pour ER $\alpha$  et ER $\beta$ , ainsi que pour le mutant ER $\beta$ -S87A à partir d'une lignée cellulaire ER négative. Nos résultats indiquent que l'activation de CXCR4 par SDF-1 implique l'activation directe du récepteur ER $\beta$  et que la phosphorylation de la sérine 87 est nécessaire à cette régulation. De plus, l'activation de ER $\beta$  dans ces conditions induit l'expression du gène de CXCR4. La transcription de CXCR4 passe par la liaison de ER $\beta$  au niveau d'un élément de liaison ERE que nous avons identifié par essai luciférase sous le contrôle du promoteur proximal de CXCR4 et par la technique de ChIP sur le génome humain. Cette étude identifie CXCR4 comme nouvelle cible de régulation du récepteur des estrogènes ER $\beta$  et définit une cascade de régulation autocrine de la réponse estrogénique par la voie des chimiokines dans les cellules cancéreuses du sein.



## #115 - Régulation de l'activité transcriptionnelle du récepteur nucléaire Nor-1 par la SUMOylation dans les cellules neuronales

Jonathan Gagnon<sup>1,2</sup> Stéphanie Bilodeau<sup>1,2</sup> André Tremblay<sup>1,2,3</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Département de Biochimie, Université de Montréal 3. Département d'Obstétrique-Gynécologie, Université de Montréal

Objectif: Les récepteurs nucléaires sont des facteurs de transcription contrôlant plusieurs gènes cibles impliqués dans un vaste éventail de fonctions physiologiques. Nor-1 est un récepteur nucléaire orphelin possédant une activité constitutive impliquée dans le métabolisme, la survie neuronale et le développement de l'hippocampe. Notre laboratoire s'intéresse aux mécanismes de régulation des récepteurs nucléaires. En particulier, nous avons récemment identifié un nouveau motif de SUMOylation atypique nommé pSuM sur le récepteur des estrogènes ER $\beta$ . Ce motif pSuM est également conservé sur le récepteur Nor-1, mais son rôle reste à être caractérisé. Nos objectifs sont donc de caractériser le potentiel de SUMOylation de Nor-1 sur le pSuM ainsi que de déterminer l'impact de cette SUMOylation sur l'activité transcriptionnelle et l'expression des gènes sous le contrôle de Nor-1. Résultats: Jusqu'à présent, nos résultats démontrent que Nor-1 est effectivement une cible de SUMO et démontrent l'importance du pSuM ainsi qu'un autre site accepteur. De plus, la conjugaison de SUMO au site pSuM est dépendante de la phosphorylation de la sérine présente dans le motif et la voie des MAPK favorise l'augmentation de l'état global de SUMOylation de Nor-1. De façon générale, la SUMOylation augmente l'activité transcriptionnelle de Nor-1 et contribue au maintien de son activité basale. Nos résultats suggèrent également que la SUMOylation du pSuM est impliquée dans l'expression des gènes cibles de Nor-1 dans les cellules neuronales. Conclusion: Nos résultats nous permettent d'identifier un nouveau processus de SUMOylation impliqué dans la régulation des récepteurs nucléaires. Les récepteurs nucléaires ER $\beta$  et Nor-1 étant respectivement impliqués dans les fonctions de reproduction et d'intégrité neuronale parmi d'autres, nos résultats apportent un rôle étendu de ce nouveau processus de SUMOylation dans l'expression de réseaux géniques impliqués dans plusieurs processus physiologiques.

## #116 - La génétique du syndrome de Rothmund-Thomson de type 1

Norbert Ajeawung<sup>1,2</sup> Lisa Wang<sup>5</sup> Justine Rousseau<sup>1,2</sup> Weidong Jin<sup>5</sup> Ta-Tara Rideau<sup>5</sup> Sirinart Molidpereee<sup>1</sup> Alexandre Dionne-Laporte<sup>4</sup> James T Lu<sup>5</sup> Richard A Gibbs<sup>5</sup> Brendan H Lee<sup>5</sup> Jose Teodoro<sup>4</sup> Philippe Campeau<sup>1,2,3</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal 3. CHUSJ 4. Université McGill 5. Bayloe College of Medicine

Le Syndrome de Rothmund-Thomson (RTS) est une maladie autosomique récessive rare, caractérisée par des anomalies osseuses, une poïkilodermie, une petite stature, des cheveux clairsemés, des cataractes juvéniles et une susceptibilité aux cancers de la peau et des os. Les patients avec RTS sont souvent regroupés en 2 catégories; RTS de type 2 qui se caractérise par une mutation biallélique chez le gène RECQL4, et RTS de type 1, dont la cause génétique est actuellement inconnue. Les cataractes sont présentes dans le type 1 et le cancer dans le type 2. Grâce à la puissance du séquençage de nouvelle génération, nous avons identifié une mutation d'épissage intronique ainsi que des mutations d'exons du gène ANAPC1, chez plusieurs individus avec le RTS de type 1. Nos analyses par PCR en temps réel et par Western blot révèlent une diminution de l'ARNm et de la protéine ANAPC1 dans les cellules de patients RTS type 1 par rapport à des échantillons témoins. Nous avons en outre démontré que la mutation dans l'intron 22 modifie l'épissage de l'ARN en introduisant un nouveau site d'épissage donneur, qui donne lieu à un pseudoexon de 95 nucléotides. Afin de comprendre comment une altération de la fonction de ANAPC1 conduit au syndrome RTS type 1, nous avons entrepris des études fonctionnelles supplémentaires (notamment pour déterminer s'il y a un lien entre les deux gènes de RTS) et sommes également en train de générer des modèles de souris avec une inactivation conditionnelle de Anapc1. Les résultats de ces études fourniront donc une meilleure compréhension de ce qui cause le syndrome RTS de type 1 et dans le futur permettront d'ouvrir la voie au développement d'agents thérapeutiques afin de traiter cette maladie génétique rare.



## #117 - Modèle de prédiction de la progression de la scoliose idiopathique adolescente à courbure simple par l'effort mécanique à l'apex

Christiane Caouette<sup>1,2</sup> Patricia Aubin<sup>1,2</sup> Stefan Parent<sup>1</sup> Carl-Éric Aubin<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. École Polytechnique de Montréal

**OBJECTIFS:** Les paramètres conventionnels d'évaluation de la scoliose idiopathique de l'adolescence (SIA) demeurent insuffisants pour prédire la progression des déformations rachidiennes. Un modèle prédictif de l'angle de Cobb tenant compte des paramètres géométriques 3D de la colonne vertébrale a récemment été mis au point par Nault et al. (2014). L'objectif est de déterminer si un indice biomécanique, les efforts mécaniques au niveau de la courbure scoliotique, permet aussi de prédire la progression de la déformation. **MÉTHODES :** Un sous-groupe de 78 patients ayant des courbes simples (33 thoraciques droites (TD), 5 thoraciques gauches (TG), 6 thoraco-lombaires/lombaires droites (TLD) et 34 thoraco-lombaires/lombaires gauches (TLG)) a été isolé de la cohorte prospective de 171 patients suivis de l'immaturation squelettique jusqu'à maturité par Nault et al. (2014). Des modèles par éléments finis (MEF) ont été construits à partir des reconstructions 3D des patients sélectionnés et utilisés pour calculer le moment coronal à la vertèbre apicale thoracique/lombaire sous l'effet de la gravité. Un modèle de régression linéaire multiple a ensuite été construit par méthode rétrograde pas à pas à partir des moments à l'apex tirés des MEF et des paramètres géométriques de Nault et al (2014). **RÉSULTATS :** Le modèle de régression obtenu comporte 3 paramètres (angle de Cobb initial, angle de Cobb dans le plan de déformation maximale 3D et moment coronal à l'apex) et donne une corrélation avec un R<sup>2</sup> de 0,698. **CONCLUSION :** Le modèle de régression incluant le moment coronal à l'apex donne des résultats équivalents à ceux de Nault et al. Ce moment semble exprimer biomécaniquement l'effet de paramètres géométriques 3D. Cette étude se poursuit sur d'autres types de courbures (doubles/triples), ainsi que sur l'évaluation de la pertinence d'ajouter d'autres paramètres mécaniques au modèle (ex. moments dans les autres plans, torsion mécanique, etc).

## #118 - Caractérisation de l'activité lysosomale dans le cerveau en croissance après une réaction inflammatoire

Ekaterina Demina<sup>1,2</sup> Alexey Pshezhetsky<sup>1,2</sup> Gregory Lodygensky<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal

Les lésions de la matière blanche (WMI) du prématuré ont des conséquences sur le développement du cerveau à long terme et sont considérées comme un des problèmes cliniques le plus difficile à résoudre. Les grands prématurés (<1,5 Kg) sont particulièrement à risque : 10-15% parmi eux développent une paralysie cérébrale et des troubles moteurs et 25-50% ont des problèmes neurocognitifs. Les expositions inflammatoires anténatales (chorioamniotite) et postnatales (sepsis et entérocolite nécrosante) sont des facteurs de risques de lésion de la matière blanche et de troubles neurologiques du développement. Nos données préliminaires d'un modèle robuste du WMI développé chez le rat montrent l'activation de la microglie après injection de LPS ainsi qu'une astrogliose à long terme, changements pathologiques qui sont similaires à ceux de la maladie de surcharge lysosomale (LSD). Les LSDs touchent plusieurs organes mais les atteintes cérébrales sont la cause principale des complications. Dans les neurones des patients et du modèle murin de LSD, le stockage primaire lysosomal se présente comme une accumulation secondaire des gangliosides, l'augmentation des niveaux de lysozyme, pTau, Gsk3 $\beta$  et  $\beta$ -amyloïde. Notre but est de caractériser à court et long terme l'effet de l'inflammation du cerveau du nouveau-né dans le catabolisme neuronal de lysosomes et endolysosomes. Des rats de 3 jours (P3) seront séparés en trois groupes (n=4-6) : injection intracérébrale, sous guidage par ultrason, de (1) LPS ou de (2) NaCl, ou (3) aucune injection (contrôle). Différents marqueurs seront mesurés à P4 et P24 pour évaluer l'accumulation lysosomale (LAMP-1/2, gangliosides GM2), des troubles d'autophagie (p62 et LC3II), l'altération protéolytique (ubiquitin, SCMAS), le stress au niveau du réticulum endoplasmique (GLCNAc), et l'activité enzymatique lysosomiale, entre autres. Nous croyons que l'étude du métabolisme lysosomal de WMI du prématuré aura des impacts majeurs dans la recherche et en clinique.



## #119 - La neuraminidase 1 régule positivement la signalisation à l'insuline

Anne Fougerat<sup>1</sup> Larbi Dridi<sup>1</sup> Nikolaus Heveker<sup>1,2</sup> Tarik Issad<sup>3</sup> Bruno Larrivière<sup>4</sup> Alexey Pshezhetsky<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal 3. Institut Cochin, Paris 4. Hôpital Maisonneuve-Rosemont

Le diabète de type 2 (DT2) est une maladie métabolique caractérisée par une hyperglycémie causée par la combinaison d'une résistance à l'action de l'insuline et un défaut de sécrétion d'insuline. La neuraminidase 1 (Neu1) appartient à la famille des neuraminidases, enzymes qui catalysent la suppression des résidus d'acides sialiques présents dans les glycoconjugués. Outre sa fonction catabolique dans le lysosome, Neu1 est également présente à la surface cellulaire où elle module l'activité de récepteurs et par conséquent diverses voies de signalisation. Nos résultats antérieurs montrent que le récepteur à l'insuline (IR) représente un des récepteurs activés par Neu1. Des souris génétiquement déficientes en Neu1 et nourries avec un régime gras développent une intolérance au glucose et une résistance à l'insuline plus rapidement que les souris sauvages. A présent, nous montrons que la fixation de l'insuline sur son récepteur conduit à une interaction de IR avec Neu1 qui hydrolyse alors les acides sialiques des chaînes glycanes de IR et par conséquent induit son activation. Nous démontrons également que la désialylation de IR par Neu1 induit la conformation active du récepteur. Ainsi, l'augmentation de l'activité Neu1 dans les tissus cibles de l'insuline pourrait avoir un effet protecteur contre le DT2. Afin de tester cette hypothèse, nous avons généré un modèle de souris diabétique surexprimant Neu1 dans le foie par transfert de gène via un adénovirus. Les animaux injectés avec l'adénovirus recombinant exprimant Neu1 montrent une augmentation stable de l'activité Neu1 d'environ 5 fois, uniquement dans le foie. L'étude du métabolisme du glucose et de la signalisation à l'insuline est en cours. Nos résultats obtenus in vitro montrent que la surexpression de Neu1 dans une lignée hépatocytaire restaure la résistance à l'insuline induite par le palmitate. Cette étude pourrait conduire à identifier Neu1 comme une nouvelle cible thérapeutique pour le traitement du DT2.

## #120 - Analyse biomécanique de l'échec jonctionnel proximal consécutif à une instrumentation rachidienne: simulations d'un premier cas adulte scoliotique

Leo Fradet<sup>1,2,3</sup> Xiaoyu Wang<sup>1,2</sup> Carl-Éric Aubin<sup>1,2,3</sup>

1. École Polytechnique de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. International Associated Lab in Biomechanics of Spine Injury & Pathologies

Objectif : L'échec jonctionnel proximal (EJP) est une complication sévère consécutive à une instrumentation rachidienne. Des études cliniques ont identifié de potentiels facteurs de risque, mais il existe encore un manque de connaissance des pathomécanismes d'EJP. L'objectif a été de développer un modèle numérique permettant l'étude des pathomécanismes d'EJP. Méthodes : Une technique de modélisation hybride multicorps (MMC) et éléments finis (MEF) a été développée pour représenter l'instrumentation et analyser les conditions qui pourraient contribuer aux EJP. Un MMC a été construit pour un cas adulte de rachis scoliotique (femme, 47 ans, Cobb thoracique/lombaire : 49°/60°) et a d'abord été utilisé pour simuler les étapes d'instrumentation (L1-S1). Les forces et déplacements mesurés ont été utilisés comme conditions limites pour une simulation de l'instrumentation avec un MEF détaillé du segment jonctionnel proximal du même patient. L'évènement traumatique identifié dans le rapport clinique comme cause probable de l'EJP a ensuite été simulé. Le champ de contraintes et les mécanismes de rupture ont été étudiés. Résultats : Les corrections d'angles de Cobb simulées ont montré moins de 5° de différences avec les résultats cliniques pour les courbes thoracique et lombaire, dans les plans coronal et sagittal. Durant la simulation d'instrumentation, les contraintes n'ont causé qu'un dommage minime au niveau de l'interface os-implant de la vertèbre L1. La simulation de l'impact en compression a généré une fracture de l'os trabéculaire sous une force de 835N (contrainte supérieure à 3,35MPa) directement sous le plateau supérieur de la vertèbre supérieure instrumentée, comme décrit dans le rapport clinique. Conclusion : Ce modèle hybride est une première tentative visant à analyser biomécaniquement et extensivement les conditions contribuant aux EJP. Le modèle développé permettra l'évaluation de facteurs de risques tels que l'état du patient et les variables chirurgicales.



## #121 - L'isoforme d'une protéine cardiaque spécifique et humaine associée à une maladie cardiaque congénitale

Christoph Preuss<sup>1</sup>

1. CHU Sainte-Justine

Les malformations cardiaques congénitales (CHD) sont l'anomalie congénitale la plus fréquente avec une prévalence d'un peu moins de 1% chez les nouveau-nés. En dépit d'une augmentation de la population adulte avec des malformations cardiaques congénitales et une forte héritabilité parmi les membres de la famille, les causes génétiques sous-jacentes des CHD sont énigmatiques. Nous avons réalisé un séquençage exome entier, analyse de linkage et de re-séquençage ciblé dans une grande famille avec plus de 100 membres et plusieurs individus affectés pour identifier la cause d'un syndrome cardiaque lié au chromosome Xq28. La cartographie génétique de la région liée de manière significative (score de LOD > 3) et le re-séquençage ciblé a permis l'identification de deux familles supplémentaires avec une nouvelle mutation liée à l'X dans un nouvel exon spécifique de *FLNA*, un gène candidat cardiaque connu. Une étude de réplication de 530 patients avec des malformations cardiaques et 276 contrôles a confirmé l'association génétique de l'exon cardiaque avec la maladie. La mutation co-ségrége avec des malformations septales, tachycardie ventriculaire et des malformations vasculaires chez 17 personnes. L'analyse transcriptomique et la génération d'un anticorps d'une nouvelle isoforme cardiaque spécifique a mis en évidence un rôle tissu-spécifique dans le cœur du fœtus. Un criblage d'interaction protéine-protéine a révélé une interaction fonctionnelle potentielle de la nouvelle isoforme de *FLNA* avec *CASQ2*, un canal cardiaque spécifique dont des mutations causent un *phénotype comparable*.

## #122 - Biomécanique cellulaire in-situ des plaques de croissance sous compression statique vs. dynamique contrôlée en contrainte

Elizabeth Zimmermann<sup>1,2</sup> Irène Londono<sup>1</sup> Florina Moldovan<sup>1,3</sup> Carl-Éric Aubin<sup>1,2</sup> Isabelle Villemure<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. École Polytechnique de Montréal 3. Université de Montréal

Introduction : La croissance osseuse longitudinale s'opère dans la plaque de croissance, où le taux de croissance est influencé par les charges mécaniques (loi de Hueter-Volkman). Des études in vivo (Valteau et al., Bone, 2011; Ménard et al., J. Orthop. Res., 2014) ont montré que les paramètres de compression (statique vs dynamique, fréquence, amplitude) ont des effets différents sur la structure et composition de la plaque de croissance. L'objectif de ce projet consiste à investiguer la réponse viscoélastique in situ des chondrocytes afin de mieux comprendre les effets au niveau cellulaire de compressions physiologiques sur la plaque de croissance. Méthodes : Des explants de plaque de croissance sont extraits de tibia proximal de rats pré-pubères puis colorés avec CellTracker (Thermo Fisher Scientific). Les protocoles de chargement de compression statiques et dynamiques en contrainte sont dans la gamme physiologique avec une contrainte moyenne  $\sigma$  de 0.2 MPa, tout en faisant varier la fréquence (0.1 et 1 Hz) et l'amplitude (30% et 100% de  $\sigma$ ). Les tests mécaniques sont effectués à l'aide d'un montage combinant un appareil de micro-chargement et un microscope à balayage laser confocal inversé, qui fournit des images en 3D des chondrocytes colorés. Les images analysées permettent de quantifier la hauteur, la largeur et le volume des cellules avant et après le chargement. Résultats préliminaires et perspectives : Les résultats préliminaires montrent que les chondrocytes, en particulier dans la zone hypertrophique, ont diminué de 8% en hauteur et augmenté de 11% en largeur après compression statique. Les résultats de cette recherche seront utiles pour le développement de traitements sans fusion, où les charges mécaniques peuvent être appliquées aux plaques de croissance pour inverser ou stopper la progression des déformations tout en conservant la mobilité articulaire.



## #123 - Maladie de Charcot Marie Tooth et équilibre : une meilleure identification des déficits de l'équilibre pour une meilleure prise en charge

Aurélie Garat<sup>1,2,3</sup> Claire Cherriere<sup>1</sup> Louis-Nicolas Veilleux<sup>1,4</sup> Méliissa Martel<sup>1</sup> Jean-François Aubin-Fournier<sup>1</sup> Sylvie D'arcy<sup>1</sup> Martin Lemay<sup>1,3</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Université Pierre et Marie Curie, Paris 3. Université du Québec à Montréal 4. Hôpital Shriners pour Enfants

La maladie de Charcot Marie Tooth (CMT) est une neuropathie périphérique sensitivo-motrice se caractérisant par une faiblesse musculaire distale ainsi qu'une perte de sensibilité. Les premiers symptômes apparaissent durant l'enfance ou l'adolescence et l'évolution est lentement progressive. Récemment, Lencioni et al (2015) ont démontré que l'équilibre statique et dynamique seraient atteints chez les adultes avec CMT. La perturbation de l'équilibre statique serait en lien avec un déficit de sensibilité superficielle et une faiblesse des fléchisseurs plantaires de cheville. La perturbation de l'équilibre dynamique, quant à elle, serait due à un déficit de sensibilité profonde et une faiblesse des fléchisseurs dorsaux de cheville. Toutefois, Nardone et al., en 2006, concluaient que l'équilibre statique et dynamique ne seraient pas affectés de manière identique selon les formes des CMT. Rares sont les études concernant la CMT, l'équilibre et ses impacts fonctionnels auprès de la population pédiatrique. L'essentiel des études s'intéressent à une population adulte dont l'évolution clinique de la maladie est souvent plus avancée et dont des stratégies de compensation ont été développées. L'objectif principal de cette étude pilote est d'évaluer quel type d'équilibre, statique ou dynamique, est affecté chez les enfants avec CMT. L'objectif secondaire est d'évaluer si les échelles cliniques utilisées en routine permettent de détecter le niveau d'affection de l'équilibre. Deux groupes d'enfants âgés de 9 à 15 ans seront évalués : 10 enfants avec CMT et 10 enfants sains. L'évaluation de l'équilibre comporte des tests statiques et dynamiques réalisés sur une plateforme de force ainsi que des échelles cliniques fonctionnelles (Pediatric Reach Test, Pediatric Balance Scale). Un questionnaire de qualité de vie est également proposé pour évaluer l'impact de la maladie au quotidien. Les résultats sont en cours d'évaluation et seront exposés lors de la présentation.

## #124 - L'étude des perturbations épigénétiques dans les cellules souches embryonnaires par la modulation de KDM1a

Roxane Landry<sup>1,4</sup> Lisa-Marie Legault<sup>1,2</sup> Perrine Gaub<sup>1</sup> Serge McGraw<sup>2,3</sup>

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 2. Université de Montréal 3. CHU Sainte-Justine 4. Université de Sherbrooke

Le jeune embryon est particulièrement susceptible aux perturbations épigénétiques causées par des facteurs environnementaux. Il est reconnu que la méthylation de l'ADN est particulièrement susceptible pendant cette période, et que certaines altérations dans les profils de méthylation peuvent être permanentes et avoir des conséquences néfastes dans la santé de l'enfant en devenir. Jusqu'à maintenant, nous avons très peu d'informations à savoir si, chez les cellules du jeune embryon, la perturbation de modifications sur les histones pourraient initier une dérégulation épigénétique persistante et compromettre la régulation future des gènes. Ici, comme modèle nous proposons d'induire des perturbations dans le programme épigénétique de cellules souches embryonnaires en ciblant Kdm1, la déméthylase spécifique de la lysine 1a. Kdm1a, fondamentale pour le développement de l'embryon et du cerveau, enlève les groupements méthyl des histones H3K9me1/2 et H3K4me1/2. Notre modèle nous permettra de reproduire une défaillance temporaire d'une enzyme modifiant les histones et d'identifier les modifications et interaction épigénétiques les plus susceptibles à une dérégulation héritable, c'est-à-dire la transmission des erreurs épigénétiques de cellules à cellules. Nous allons utiliser un système de transcription contrôlé par la tétracycline (tet-off) pour induire la répression complète mais temporaire de KDM1a. Notre hypothèse est que la perte temporaire de Kdm1a remodelera les interactions épigénétiques dans l'épigénome embryonnaire et introduira des dérèglements héréditaires. Nos objectifs sont de: i) Générer des cellules souches embryonnaires avec une expression de Kdm1a malléable et ii) Déterminer l'impact de l'expression transitoire de Kdm1a sur le paysage épigénétique embryonnaire. Ces expériences nous permettront d'identifier les marques épigénétiques et les interactions les plus vulnérables à la dérégulation de Kdm1a pendant le développement embryonnaire.



## #125 - Dipeptidyl-peptidase-4 et scoliose idiopathique de l'adolescent: expression dans les ostéoblastes

Émilie Normand<sup>1,2</sup> Anita Franco<sup>2</sup> Simone Poirier<sup>1</sup> Alain Moreau<sup>2,3</sup> Valérie Marcil<sup>1,2</sup>

1. Département de Nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine 3. Département de Biochimie, Université de Montréal

**Introduction** La scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA) est une déformation tridimensionnelle de la colonne vertébrale dont la cause demeure inconnue. Des données préliminaires de notre laboratoire suggèrent que la dipeptidyl-peptidase-4 (DPP-4), une enzyme impliquée dans le métabolisme du glucose, pourrait contribuer au développement ou à la sévérité de la SIA. **Objectifs** Les buts de ce projet sont de : (1) étudier l'expression génique et protéique de DPP-4 dans des lignées cellulaires primaires d'ostéoblastes humains et leur régulation par le glucose et l'insuline et ; (2) valider les différences observées à l'aide de lignées cellulaires primaires de souris.

**Méthodes** Les niveaux d'expression génique et protéique de DPP-4 ont été mesurés dans les ostéoblastes humains et murins par RT-qPCR et Western blot. Par la suite, les ostéoblastes humains ont été incubés pour une période de 2 heures en présence de glucose (5mM) et/ou d'insuline (0,3 nmol) et la modulation de l'expression de DPP-4 a été mesurée. **Résultats** L'expression génique de DPP-4 s'est révélée plus faible dans les ostéoblastes provenant de patientes atteintes de la SIA comparativement à ceux provenant de sujets contrôles (réduction de 90,5%,  $P < 0,009$ ). L'étude de DPP-4 dans les ostéoblastes de souris montre des niveaux d'expression similaires entre les cellules provenant des colonnes vertébrales et des fémurs. Les incubations avec le glucose et l'insuline n'ont pas permis de moduler de manière significative l'expression de DPP-4 dans les ostéoblastes provenant des patients SIA ou des contrôles. **Conclusion** Les résultats obtenus à ce jour montrent une expression abaissée de DPP-4 dans les ostéoblastes de patientes SIA comparativement aux contrôles et ont permis de valider que cette différence n'est pas attribuable au site de prélèvement osseux. Ces résultats supportent l'hypothèse d'un lien entre la SIA et le métabolisme du glucose.

## #126 - Rôle de la nutrition et du stress oxydant dans les complications cardiométaboliques à long terme chez les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë

Olivia Portolese<sup>1</sup> Sophia Morel<sup>1</sup> Anita Franco<sup>2</sup> Valérie Marcil<sup>1</sup>

1 Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

**Problématique** : Malgré les récentes avancées thérapeutiques, plusieurs survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë présentent un risque accru de développer des complications à long terme, dont des désordres cardiométaboliques (obésité, résistance à l'insuline, dyslipidémies et hypertension artérielle). Toutefois, leur étiologie demeure énigmatique. **Objectif** : Nous visions à vérifier si la qualité nutritionnelle et les apports en antioxydants ont un impact sur le développement des complications cardiométaboliques et sur le profil de stress oxydant. **Méthodologie** : Nous avons procédé à la validation des questionnaires de fréquence alimentaires avec les journaux alimentaires, déterminé les apports en micro et macronutriments et calculé un score de diète méditerranéenne. Afin d'étudier le stress oxydant, les niveaux de glutathion et l'activité superoxyde dismutase ont été mesurés. Des modèles multivariés ont été utilisés pour vérifier les relations entre la nutrition, le stress oxydant et les complications cardiométaboliques. **Résultats** : Pour plusieurs nutriments, une différence non significative entre les moyennes et des corrélations fortes entre des 2 outils d'analyse a été trouvée. Un score de diète méditerranéenne supérieur à 4 s'est avéré protecteur pour l'accumulation de facteurs de risque. Nos résultats ont démontré que les marqueurs de stress oxydant n'étaient pas associés aux facteurs de risques. Finalement, les apports en vitamine E et D étaient associés aux niveaux des marqueurs du stress oxydant. **Discussion** : Nos résultats montrent l'importance de la nutrition sur le risque de développer des complications cardiométaboliques chez les survivants de la leucémie, mais sont peu concluants quant à l'impact des apports alimentaires sur les marqueurs de stress oxydant.



## **#127 - Devenir à court terme des enfants traités par nutrition entérale exclusive (Modulen) au diagnostic initial de maladie de Crohn au CHU Sainte-Justine**

Amélie Roch<sup>1</sup> Marie-Ève Roy<sup>2</sup> Stéphanie Pernice<sup>2</sup> France Gervais<sup>2</sup> Colette Deslandre<sup>2</sup> Martha H. Dirk<sup>2</sup> Christophe Faure<sup>2</sup> Prevost Jantchou<sup>1,2</sup>

1. Université de Montréal 2. CHU Sainte-Justine

L'induction de la rémission clinique par nutrition entérale exclusive (NEE) et par stéroïdes est comparable chez les enfants diagnostiqués avec maladie de Crohn (MC). L'objectif principal de cette étude était d'évaluer le taux de rémission à 8 semaines des enfants recevant la NEE (Modulen, Nestlé) au moment du diagnostic dans notre cohorte. Les objectifs secondaires étaient d'évaluer le taux de réponse à 8 semaines, les facteurs associés à la rémission et la proportion de patients avec MC recevant la NEE comme traitement de première ligne chaque année. L'étude est rétrospective et inclut les patients (0-18 ans) suivis au CHUSJ pour une MC diagnostiquée entre le 1er janvier 2011 et le 1er novembre 2015 et traitée par NEE pendant au moins 4 semaines. Plusieurs données cliniques et biologiques ont été recueillies. La rémission a été définie comme un score wPCDAI <12,5 à 8 semaines et la réponse comme une diminution de 17,5 points entre les semaines 0 et 8. Les analyses statistiques ont été réalisées avec SAS version 9.3. Au cours de la période d'étude, 270 cas de MC ont été diagnostiqués parmi lesquels 63 ont été traités en première ligne par NEE. Après 4 exclusions, 9 patients ont eu moins de 4 semaines de NEE et plus de 80% des patients (n=50, 32 garçons) ont été en mesure de terminer au moins 4 semaines (médiane: 8 semaines, intervalle: 4-12 semaines). Par protocole, le taux de rémission était de 73,5% et le taux de réponse de 89,8%. Par intention de traiter, le taux de rémission était de 62,1%. Aucun des paramètres cliniques ou biologiques au diagnostic n'étaient associés à un risque d'échec de la NEE à 8 semaines. La proportion traitée par NEE a augmenté de 19,4% en 2011-2012 à 32,1% en 2015. Dans cette étude, une bonne efficacité de la NEE chez les enfants avec MC a été démontrée. Indépendamment de la présentation clinique, la NEE doit être proposée comme traitement de première ligne. L'augmentation de la proportion de patients mis sous NEE est encourageante.

## **#128 - Pose de stent assistée par ordinateur pour le traitement de la sténose des artères pulmonaires**

Xavier Jordi Oller<sup>1</sup> Luc Duong<sup>1</sup> Joaquim Miró<sup>2</sup>

1. École de Technologie Supérieure 2. CHU Sainte-Justine

Le choix de la position et la géométrie d'un stent est l'une des étapes les plus sensibles lors de la planification du traitement de la sténose pulmonaire. Cette étude vise à déterminer de façon automatique la position, la longueur, le diamètre et la courbure du stent à déployer à l'aide de modèles de simulation inspirés par la mécanique des fluides numérique. Les approches existantes dans la littérature sont centrées sur l'optimisation de paramètres géométriques, tels que le volume artériel. Dans cette étude, on vise à s'attaquer à l'effort cardiaque élevé associé à la sténose pulmonaire. En termes hémodynamiques, ceci se traduit par un majeur gradient de pression entre les deux côtés de la sténose. Ainsi, la méthode développée consiste à modifier localement la géométrie de l'artère en minorant ce gradient de pression. Les calculs sont effectués au moyen de simulations du flux sanguin avec la méthode de Lattice-Boltzmann, qui, en plus d'être adaptée à des géométries complexes, est relativement efficace en termes de calcul. La première étape de la méthode est la segmentation et la modélisation en 3D de l'artère pulmonaire à partir d'images de tomodensitométrie (CT) du patient et à l'aide des logiciels TurtleSeg et Rhinoceros. Ensuite, la ligne centrale est extraite et la sténose détectée. La dernière étape consiste à modifier, de façon itérative, la géométrie du stent à partir d'une solution initiale non optimale jusqu'à atteindre un gradient de pression minimal. Les résultats préliminaires montrent que la minoration du gradient de pression avec le maintien du débit impose une géométrie artérielle moins pathologique, ce qui constitue une première validation de l'approche (voir Figure 1). Une fois développée, cette méthode sera en mesure d'offrir une solution à la pose du stent, ainsi que des informations simulées sur l'hémodynamique du patient avant et après l'intervention.



## #129 - Alamandine et angiotensine-(1-7) préviennent le développement de la dysfonction cardiaque induit par l'exposition néonatale à de hauts niveaux d'oxygène

Thuy-An Mai-Vo<sup>1</sup> Daniela R. Dartora<sup>3</sup> Anick Cloutier<sup>1</sup> Robson A.S. Santos<sup>4</sup> Mariane Bertagnolli<sup>1</sup> Anne Monique Nuyt<sup>1,2</sup>

1. CHU Sainte-Justine 2. Département de Pédiatrie, Université de Montréal 3. Instituto de Cardiologia de Porto Alegre, Brazil

4. INCT-Nanobiofar, Universidade Federal de Minas Gerais, Brazil.

Introduction : Les enfants nés prématurément sont à risque de développer de graves complications associées à l'exposition néonatale à des niveaux d'oxygène plus élevés par rapport au milieu intra-utérin. Des études récentes indiquent que les conditions périnatales délétères sont liées à la programmation de l'hypertension et la dysfonction cardiovasculaire chez l'adulte. Il semblerait que la sur-activation de la voie classique du système rénine-angiotensine (SRA) contribue à ces altérations cardiovasculaires à long terme. La présente étude vise à évaluer les effets préventifs potentiels de contre-régulateurs du SRA, l'angiotensine-(1-7) et l'alamandine, sur le développement de l'hypertrophie cardiaque et de la fibrose que nous avons décrits après une exposition néonatale des rats à l'hyperoxie. Méthode : Les ratons Sprague-Dawley sont exposés avec leur mère à 80% d'O<sub>2</sub> (n=12) ou à l'air ambiant (n=12) du 3<sup>ième</sup> au 10<sup>ième</sup> jour de vie (P3-P10). Ils sont traités par gavage avec des peptides d'Ang-(1-7) ou d'alamandine (74ng/kg/jour) encapsulés dans la cyclodextrine de P3 à P10; les ratons contrôles reçoivent la cyclodextrine seule (véhicule). Les cœurs sont extraits à 4 semaines suivant la naissance, puis soumis à des colorations histochimiques. Résultats : À 4 semaines, l'exposition néonatale des ratons à l'O<sub>2</sub> augmente de façon significative l'aire de la surface des cardiomyocytes du ventricule gauche. Le traitement à l'Ang-(1-7) et à l'alamandine prévient cette hypertrophie cardiaque. L'hyperoxie néonatale induit à 4 semaines une fibrose importante du ventricule gauche; ceci est inhibé par l'Ang-(1-7) et par l'alamandine. Tous les résultats présentent des différences de p<0,05. Conclusion : La modulation du SRA à un âge précoce par des contre-régulateurs tels que l'Ang-(1-7) et l'alamandine permettrait de prévenir les changements cardiaques induits par l'exposition néonatale à un stress oxydatif.



## #130 - À LA RECHERCHE DE MEILLEURS TRAITEMENTS ANALGÉSISQUES : INTERACTIONS ENTRE LE RECEPTEUR OPIOÏDE $\delta$ ET SES DIFFÉRENTS AGONISTES

Alexandre Lagr  ou<sup>1,2</sup> Karim Nagi<sup>3</sup> Graciela Pineyro<sup>1,2</sup> et Louis Gendron<sup>4</sup>

1. Département de pharmacologie, Faculté de médecine, Université de Montréal 2. Département de psychiatrie, CHU Ste Justine  
3. Département de biologie cellulaire, Duke University (USA) 4 Département de physiologie et biophysique, Université de Sherbrooke

Les opio  ides sont depuis des siècles, et encore actuellement, les meilleurs composés pharmacologiques permettant de traiter les différentes formes de douleurs, aiguës comme chroniques, et ainsi de fournir une analgésie thérapeutique. Cependant l'administration répétée d'opio  ides est accompagnée de nombreux effets secondaires majeurs : dépression respiratoire, constipation, mais surtout la tolérance à l'analgésie elle-même, accompagnée également d'un certain potentiel d'abus. Il serait également question d'effets secondaires pro-épileptiques dans l'hippocampe. D'un point de vue clinique et thérapeutique, il existe donc un grand besoin pour de nouveaux traitements analgésiques. Notre laboratoire se concentre depuis plusieurs années sur la caractérisation moléculaire des différentes voies signalétiques impliquées dans l'analgésie médiée par les opio  ides. L'étude de la sélectivité fonctionnelle, notamment celle du récepteur opio  ides delta (DOPR) a permis d'établir l'hypothèse centrale suivante : il existe un lien structurel au niveau moléculaire, entre la capacité de différents agonistes d'un même récepteur, à recruter différentiellement les voies signalétiques associées à ce dernier. Ainsi notre objectif sera de pouvoir discriminer, les effets voulus (ici l'analgésie), des différents effets indésirables (ici notamment les   tats pro-épileptiques au niveau de l'hippocampe). Ceci permettra donc d'identifier et ensuite synthétiser de meilleurs et/ou nouveaux composés moléculaires, capables de cibler uniquement les voies signalétiques médiatrices de l'analgésie, sans éliciter celles entrainant les effets secondaires associés. Pour se faire, le BRET (Bioluminescence Resonance Energy Transfer) sera notamment utilisé afin de caractériser les différentes voies signalétiques impliquées, et également quantifier les interactions entre DOPR et ses différents agonistes. L'aboutissement de cette recherche permettrait potentiellement d'impacter la vie de millions de gens en souffrance, et c'est pourquoi il nous semble plus qu'important de l'entreprendre.

### 0 - Implication du récepteur GPR55 dans l'angiog  nese rétinienne; nouveau rôle pour des lipides issus du stress oxydatif

François Duhamel<sup>1,2</sup> Tang Zhu<sup>2</sup> Raphaël Rouget<sup>2</sup> Houda Tahiri<sup>1,2</sup> Sylvain Chemtob<sup>1,2</sup>

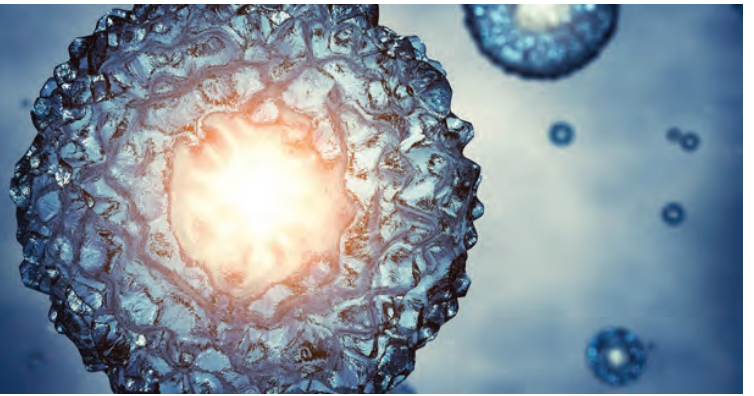
1. Département de pharmacologie, Université de Montréal 2. CHU Ste-Justine - Université de Montréal

But : La rétinopathie du prématuré se produit en 2 phases distinctes; le développement d'une dégénérescence microvasculaire occasionnée par un environnement hyperoxique, suivi d'une phase de néovascularisation aberrante induite par l'ischémie installée. La rétine prématurée étant relativement déficiente en antioxydants, le stress oxydatif induit davantage de peroxydation et de nitration cytotoxique pour le réseau microvasculaire rétinien. Ainsi, les médiateurs de la peroxydation, notamment les isoprostanes et des phospholipides, sont cytotoxiques pour l'endothélium r  tinovasculaire causant la vaso-oblitération. Par contre, les anti-oxydants sont peu efficaces afin de contrer cette pathologie. Nous émettons donc l'hypothèse novatrice de l'existence de facteurs d'oxydation présentant des effets paradoxaux, c'est-à-dire cytoprolif  ratifs sur l'endothélium. Dans ce projet, nous proposons de caractériser l'effet des isofuranes, générés particulièrement lors d'un stress oxydatif, dans l'angiog  nese rétinienne et de démontrer qu'ils ciblent GPR55 dont le ligand naturel (LPI), un lipide, présente une structure semblable. Méthodes & Résultats: Nous avons observé que GPR55 est exprimé au niveau de la rétine au cours du développement et, plus spécifiquement au niveau des RGC et de l'endothélium. Se liant à GPR55, les isofuranes et le LPI induisent la migration de cellules endothéliales de manière GPR55-dépendante et, dans un modèle ex vivo, induisent un bourgeonnement vasculaire dépendant de GPR55, en corrélation avec la régulation positive de l'expression de facteurs pro-angiogéniques. Conclusion(s): Nos résultats démontrent que GPR55 serait impliqué dans l'angiog  nese rétinienne par l'action du LPI et d'un nouvel agoniste (isofurane) et, pour la première fois, qu'un produit issu de la peroxydation aurait un effet pro-angiogénique GPR55-dépendant, établissant un concept selon lequel des lipides oxydatifs auraient un effet bénéfique dans les rétinopathies prolifératives.



# News

## from Thermo Fisher Scientific



**Voici quelques nouveaux produits, services et instruments. Contactez-nous pour plus d'informations ou une soumission.**

### GeneArt™ CRISPR Products and Services

Clustered regularly interspaced short palindromic repeats (CRISPRs) and CRISPR-associated (Cas) systems are revolutionizing the field of genome editing. Currently we offer our CRISPR-Cas9 in three formats, an all-in-one expression vector, Cas9 mRNA, and complete service for engineering your cell of choice.

[thermofisher.com/crispr](http://thermofisher.com/crispr)



### One universal master mix for all qPCR instruments

PowerUp™ SYBR™ Green Master Mix is a pre-formulated, optimized, universal 2X master mix for real-time PCR workflows. Coupled with user-supplied primer sets and template, PowerUp™ SYBR™ Green Master Mix is designed to amplify targets for accurate gene expression analysis.

[thermofisher.com/sybr](http://thermofisher.com/sybr)



### QuantStudio™ 3 Real-Time PCR System

A simple and affordable real-time PCR solution designed for users with all levels of experience. Get connected to your data easier than before with a real-time PCR systems that offers an interactive touch screen and the option to choose Web browser-based software enabled through the Thermo Fisher Cloud.

[thermofisher.com/quantstudio3](http://thermofisher.com/quantstudio3)

### Introducing the Ion S5 and Ion S5 XL Systems

Adopting next-generation sequencing (NGS) in your lab is now simpler than ever. Sequence gene panels, exomes, transcriptomes, or microbes on a single platform with as little as 10 ng of DNA or RNA. With the Ion S5™ and Ion S5™ XL Systems, you get:

- A streamlined DNA-to-data targeted sequencing workflow
- Faster time to results
- Affordability

Easy to install. Easy to sequence.

Meet the Ion S5 and S5 XL Systems and learn how simple sequencing can be

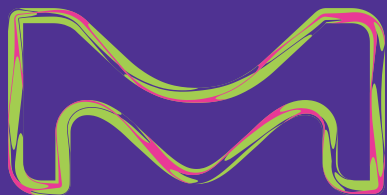
[thermofisher.com/ionS5](http://thermofisher.com/ionS5)

**ThermoFisher**  
SCIENTIFIC

# RESEARCH. DEVELOPMENT. PRODUCTION.

- MILLIPIX® Multiplex Assays using Luminex®
- Singulex Erenna® Immunoassay Platform – Unleashing the Sensitivity of Single Molecule Counting (SMC™) Technology
- Amnis® Imaging Flow Cytometers – Integrating Flow Cytometry & Microscopy to Advance Discovery
- Western Blotting – Transform Western Blotting into Publication Quality Results using Amicon®, SNAP i.d.® 2.0 and Antibodies
- Cell Culture & Systems – Prepare, Grow & Analyze using Scepter™2.0, Stericup®, Sterile Millex® and Millicell®

MilliporeSigma is a  
business of  
Merck KGaA,  
Darmstadt, Germany



**MILLIPORE  
SIGMA**

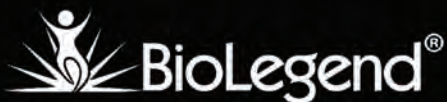
# MojoSort™

## Magnetic Cell Separation System

Separate target populations using positive or negative selection, with excellent purity and yield.

- **Small and large test size formats to meet research needs**
- **Robust performance**
- **Preserved cell functionality after sorting**
- **Excellent price**

[biolegend.com/mojosort](http://biolegend.com/mojosort)



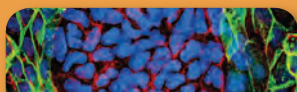
BioLegend is ISO 9001:2008 and ISO 13485:2003 Certified

Tel: 858.768.5800  
[biolegend.com](http://biolegend.com)

08-0052-34

# NOVUS KNOWS ANTIBODIES

200,000+ research reagents, 100% guaranteed!



### CANCER RESEARCH

- Immunotherapy
- Tumor Microenvironment
- Angiogenesis
- Oncogenes & Tumor Suppressors
- Cancer Stem Cells



### IMMUNOLOGY

- Allergy & Autoimmune Diseases
- Hematopoietic Stem Cells
- Inflammation
- Virology, Bacteria & Parasites
- Toll-Like Receptors



### NEUROSCIENCE

- Neurodegeneration
- Sensory Systems
- Neural Stem Cells
- Development
- Cognition & Behavior
- Neurotransmission



### CELLULAR RESPONSE TO STRESS

- Hypoxia
- Autophagy
- Unfolded Protein Response
- Apoptosis
- Necroptosis

**15% OFF YOUR NEXT ORDER!**

Use code **31RC**. Expires June 30, 2016

# Supporting Life Science Research Since 1988!

- ✓ Comprehensive line of Cytokines
- ✓ Animal-Free Cytokines
- ✓ Antibodies
- ✓ ELISA Development Kits
- ✓ Cell Culture Media Kits / Supplements
- ✓ GMP Ancillary Reagents

Visit us at [www.peprotech.com](http://www.peprotech.com)  
to learn more about PeproTech Products

## PeproTech, Inc.

5 Crescent Avenue  
Rocky Hill, NJ 08553-0275

Tel: 800-436-9910  
Fax: 609-497-0321

[sales@peprotech.com](mailto:sales@peprotech.com)  
[www.peprotech.com](http://www.peprotech.com)



# Acetylate, then activate.

## Simplify gene activation using CRISPR dCas9-p300

Award-winning dCas9-p300 activates endogenous gene expression at high levels using a single gRNA/ dCas9-p300 complex, simplifying deployment of the gene modifying tool and opening a new path for activation-based genome wide screening.

The dCas9-p300 system enables the life science community to advance new platforms for drug screening, gene therapy and disease monitoring.

Learn more about CRISPR Epigenetic Activator at  
[sigma-aldrich.com/geneactivator](http://sigma-aldrich.com/geneactivator)

©2016 Sigma-Aldrich Co. LLC. All rights reserved. SIGMA and SIGMA-ALDRICH are trademarks of Sigma-Aldrich Co. LLC, registered in the US and other countries. Where bio begins is a trademark of Sigma-Aldrich Co. LLC. Sigma-Aldrich Corp. is a subsidiary of Merck KGaA, Darmstadt, Germany.

**SIGMA-ALDRICH**

**SIGMA** Where *bio* begins  
Life Science

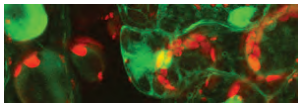
sh9730

Une plateforme modulaire unique qui évolue selon vos besoins!  
Le microscope Leica DMI8 est complètement modulaire, intelligent, simple, reproductible et fiable.

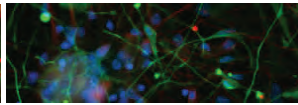


## Quelle est votre application?

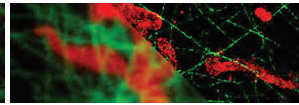
Utilisations et adaptations courantes:



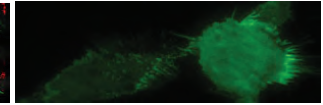
Imagerie cellules vivantes



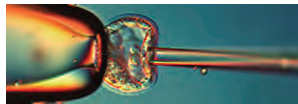
Imagerie avancée



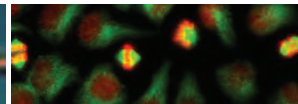
Super résolution



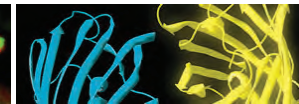
TIRF



Micro-injections



Criblage



Imagerie de ratio



Documentation

Communiquez avec votre spécialiste en microscopie de recherche pour obtenir plus de renseignements sur ce produit :

**Sébastien Desgent, Ph.D., 514-245-1423**

[sebastien.desgent@leica-microsystems.com](mailto:sebastien.desgent@leica-microsystems.com)



## INDEX

---

- Abadie, Valérie ..... 10  
Abaji, Rachid..... 40  
Abate, Cybelle ..... 2  
Abulkhir, Ayoub..... 17  
Afeich, Cynthia ..... 17  
Ahmad, Ali..... 17, 18, 39  
Ahmad, Ola..... 4  
Ahun, Marilyn..... 13  
Ajeawung, Norbert ..... 72  
Aldbah, Zainab..... 18  
Alfieri, Carolina..... 21  
Andelfinger, Gregor ..... 52, 53, 63  
Armaos, Gregory..... 18  
Aubin, Carl-Éric. 56, 57, 58, 59, 60, 62,  
73, 74  
Autmizguine, Julie ..... 25  
Awadalla, Philip..... 5  
Ballaz, Laurent ..... 61  
Barbier, Anais ..... 43  
Barreiro, Luis ..... 42  
Beauséjour, Christian..... 19, 38  
Bélanger, Véronique ..... 4  
Belounis, Assila..... 33  
Benboujja, Fouzi ..... 58  
Benhadjeba, Samira..... 71  
Bérard, Anick ..... 64  
Bitton, Jonathan Y ..... 25  
Booij, Linda..... 14, 33  
Bouchard, Maryse F. .... 31  
Boudoux, Caroline ..... 58  
Boudreault, Amarilys ..... 52  
Boukhris, Takoua ..... 64  
Bourdeau, Francis ..... 57  
Boyer, Laure ..... 60  
Brien, Marie-Ève ..... 3  
Bussièrès, Jean-François 43, 44, 45, 46  
Campeau, Philippe..... 46, 72  
Caouette, Christiane ..... 73  
Cardin, Sophie ..... 40  
Carmant, Lionel ..... 13, 25, 30, 32  
Carret, Anne-Sophie ..... 16  
Cellot, Sonia ..... 40  
Chalder, Lynda..... 55  
Champagne, Alexandra..... 13  
Chaput, Cynthia ..... 49  
Charfi, Iness ..... 26  
Charron-Ligez, François..... 14  
Chemtob, Sylvain..... 52, 64, 65, 66  
Cobetto, Nikita ..... 58  
Colamartino, Aurélien..... 34  
Colas, Chloé ..... 34  
Côté, Sylvana ..... 13, 15, 32  
Cotteret, Camille..... 44  
Da Costa, Élodie..... 8, 35  
de Britto Pará de Aragoão, Camila ... 11  
Delfrate, Jacques ..... 55  
Demina, Ekaterina ..... 73  
Désaulniers-Langevin, Cynthia ..... 19  
Di Cristo, Graziella ..... 8  
Di Sante, Jessica ..... 14  
Diaz, Mélanie ..... 35  
Dieumegard, Hinatea..... 3  
Dubé, Louis..... 26  
Dubois, Sophie ..... 44  
Duhamel, François..... 64  
Duong, Luc ..... 56, 78  
Dupuis, Sarah ..... 56  
Duval, Michel ..... 33, 35  
Edjekouane, Lydia ..... 36  
El-Hassan, Abdul-Rahman..... 15  
Emeriaud, Guillaume ..... 2, 47, 67  
England, Jade ..... 20  
Fartoumi, Sina ..... 2  
Favé, Marie-Julie ..... 5  
Fay Lenhart, Stephanie ..... 16  
Fougerat, Anne ..... 74  
Fourdain, Solène ..... 27  
Fournier, Maryse ..... 49  
Fradet, Leo ..... 74  
Franc-Guimond, Julie..... 53  
Gagnon, Jonathan ..... 72  
Gallagher, Anne..... 9, 27  
Garat, Aurélie ..... 76  
Girard, Mélanie ..... 20  
Girard, Sylvie ..... 3, 51  
Gosset, Natacha ..... 52  
Groleau, Anne-Sophie ..... 63  
Haddad, Elie ..... 34, 39  
Hardy, Pierre ..... 66  
Heckel, Émilie ..... 6  
Heveker, Nikolaus ..... 20, 24  
Hickson, Gilles ..... 43, 45  
Huguet, Guillaume..... 41  
Ismaylova, Elmira ..... 33  
Jaatoul, Sally ..... 21  
Jacquemont, Sébastien..... 41  
Jacques-Ricard, Simon ..... 19  
Jantchou, Prevost ..... 63, 78  
Janvier, Annie ..... 67  
Jean-Baptiste, Elisa ..... 21  
Jean-Louis, Martineau ..... 50  
Jimenez Cortes, Camille ..... 22  
Joyal, Jean-Sebastien..... 6  
Kadoury, Samuel ..... 62  
Kharfallah, Fares..... 27  
Khater, Fida ..... 41  
Khodja, Youcef ..... 68  
Khoury, Haytham ..... 42  
Kibar, Zoha ..... 15, 27, 28, 31  
Kleme Amani, Marie-Laure ..... 69  
Krajinovic, Maja ..... 22, 23, 40  
Labelle, Hubert..... 4  
Lalande, Viviane ..... 59  
Landry, Roxane ..... 76  
Laporte, Catherine ..... 57  
Larivière, Miguel ..... 45  
Larose, Marie-Pier ..... 15  
Larouche, Ariane ..... 36  
Lavertu Jolin, Marisol ..... 8  
Leahy, Jade ..... 51  
Legault, Lisa-Marie ..... 54  
Lejeune, Thomas ..... 10  
Lemay, Martin..... 76  
Lemay, Philippe..... 28  
Lemieux, William..... 39  
Lepore, Franco ..... 30  
Levy, Emile ..... 49, 50, 51, 69, 70, 71  
Lodygensky, Gregory ..... 10, 73  
Lukaszewski, Marie-Amélie ..... 5  
Lupien-Meilleur, Alexis..... 28  
Luu, Thuy Mai ..... 54  
MacLeod, Andrea ..... 59  
Mailhot, Geneviève ..... 4, 70  
Mai-Vo, Thuy-An ..... 79  
Mansour, Ahmed ..... 29  
Marcil, Valérie..... 49, 77  
Martin, Rémi ..... 56  
Martins, Carla ..... 69  
Mâsse, Benoit ..... 21  
Mazza, Julia..... 32  
McGraw, Serge..... 54, 76  
Mehanna, Pamela ..... 22  
Meziane, Sabah ..... 59  
Miguet, Marguerite..... 46  
Milton McSween, Kimberly Ann ..... 23  
Moreau, Alain ..... 9, 55, 61  
Morel, Sophia..... 71  
Mortamet, Guillaume..... 67  
Mustafy, Tanvir ..... 60  
Nada, Dina ..... 9  
Nadeau-Vallée, Mathieu ..... 65, 66  
Nédélec, Yohann ..... 42  
Neveu, Benjamin ..... 37  
Normand, Émilie ..... 77  
Nuyt, Anne Monique ..... 5, 55, 79  
Oller, Xavier Jordi..... 78  
Oswald, Victor..... 37  
Paganelli, Massimiliano..... 38  
Palacio, Lina ..... 38  
Palacios, Julia ..... 51  
Paquette, Natacha ..... 9  
Parent, Audrey ..... 61  
Parent, Josianne..... 47  
Pea, Rany ..... 57  
Petrykey, Kateryna..... 23



Pham, Quang Toan .....	38
Piché, Jessica .....	63
Pierre, Wyston.....	10
Pineyro, Graciela .....	26, 29
Portolese, Olivia .....	77
Preuss, Christoph.....	75
Pshezhetsky, Alexey .....	68, 73, 74
Pshezhetsky, Alexey V. ....	11, 69
Rahmaniyeganeh, Pantea .....	50
Raymond Marchand, Laurence .....	24
Raynal, Noël .....	8, 18, 19, 35
Rhains, David.....	24
Riazi, Mansour.....	61
Rioux, Charlie .....	29
Robaey, Philippe.....	37
Roch, Amélie .....	78

Roland, Christel .....	45
Rossignol, Elsa .....	14, 28
Roumeliotis, Nadia .....	47
Saint-Amour, Dave .....	16, 26
Salgado, Monica .....	53
Samarani, Suzanne .....	39
Samuels, Mark E. ....	50, 68
Sankhe, Safietou.....	70
Savard, Pierre-André .....	46
Séguin, Jean R. ....	29, 47
Shaker, Tarek .....	30
Shakeri, Mahsa.....	62
Simon, Marie.....	30
Sinnett, Daniel.....	20, 22, 37, 41, 42
Smutova, Victoria .....	68
Sokoloff, Katia .....	31

Soudeyns, Hugo .....	3, 23, 24, 36
Spahis, Schohraya .....	70
Sterba, Manon .....	62
Sultan, Serge .....	2
Tahiri, Houda .....	66
Théorêt, Yves .....	17
Thibault, Céline .....	25
Tremblay, André .....	36, 71, 72
Tremblay, Isabelle .....	67
Villemure, Isabelle .....	60, 75
Wang, Mingqin.....	31
Wernike, Denise.....	43
Wolf, Daniele .....	32
Xie, Li Feng.....	54
Zakaib Rassi, Sarah.....	16
Zimmermann, Elizabeth .....	75

**À NOTER DANS  
VOTRE AGENDA  
POUR L'AN  
PROCHAIN !**

**LE 32<sup>E</sup> CONGRÈS DE  
LA RECHERCHE  
SE DÉROULERA  
DANS NOTRE TOUT  
NOUVEAU CENTRE  
DE RECHERCHE**

**SOYEZ DES  
NÔTRES !**

**Mai 2017**

CHU Sainte-Justine  
3175, ch. de la Côte-Sainte-  
Catherine  
Montréal (QC) H3T 1C5

