

36^e CONGRÈS DE LA RECHERCHE

des étudiants des cycles supérieurs
et des postdoctorants au Centre de
recherche du CHU Sainte-Justine

19
NOV
2021

Programme



Programme

9H00-9H15

Mots de bienvenue

Dr Jacques L. Michaud, Directeur de la recherche

Dre Schohraya Spahis, Présidente de l'association des Étudiants

Zoom live (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)

9H15-10H30

Présentations orales des étudiants aux cycles supérieurs (Session 1)

Zoom live (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)

9h15 – **Olivier Aubuchon**, candidat au doctorat (M. Beauchamp, CDE)

Le bien-être chez les enfants ayant un traumatisme craniocérébral léger précoce

9h30 – **Azer Farah**, candidat à la maîtrise (V-P. Lavallée, MIC)

Genetic Heterogeneity Profiling and Subclone Detection of AML by Single-Cell RNA Sequencing

9h45 – **Mathilde Bizou**, stagiaire postdoctoral (A. Dubrac, PFN)

Spatial and Temporal Requirement of TGFbeta Signaling in Postnatal Brain Angiogenesis

10h00 – **Soren Harnois-Leblanc**, candidat au doctorat (M. Henderson, SMC)

Role of Physical Activity and Sedentary Behavior on Early Markers of Cardiovascular Disease in Adolescents with Type 1 Diabetes: the CARDEA Study

10h15 – **Stéphane Bourassa**, candidat au doctorat (P. Jovet, MISA)

Electronic Casualty Card, Clinical Management Tool for Any Disaster Situation – VIMY MULTI-SYSTEM

10H30-10H45

Pause

10H45-11H45

Présentations éclair préenregistrées et périodes de questions en directes

Périodes de questions : Zoom live

Groupe A – Axe Cerveau et développement de l'enfant : Candidats à la maîtrise

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)

Groupe B – Axe Maladies immunitaires et cancers & Autre : Candidats à la maîtrise

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)

Groupe C – Axe Maladies infectieuses et soins aigus & Axe Pathologies fœtomaternelles et néonatales : Candidats à la maîtrise

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)

Groupe D – Axe Santé musculosquelettique, réadaptation et technologies médicales : Candidats à la maîtrise

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)

Groupe E – Axe Santé métabolique et cardiovasculaire : Candidats à la maîtrise

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)



Groupe F – Axe Cerveau et développement de l’enfant : Candidats au doctorat

Période de questions (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>) / *mot de passe:* 812519)

Groupe G – Axe Cerveau et développement de l’enfant : Candidats au doctorat

Période de questions (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>) / *mot de passe:* 812519)

Groupe H – Axe Maladies immunitaires et cancers : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>) / *mot de passe:* 812519)

Groupe I – Axe Maladies immunitaires et cancers : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>) / *mot de passe:* 812519)

Groupe J – Axe Maladies infectieuses et soins aigus & Axe Santé musculosquelettique, réadaptation et technologies médicales : Candidats au doctorat

Période de questions (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>) / *mot de passe:* 812519)

Groupe K – Axe Santé musculosquelettique, réadaptation et technologies médicales : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>) / *mot de passe:* 812519)

Groupe L – Axe Pathologies fœtomaternelles et néonatales : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>) / *mot de passe:* 812519)

Groupe M – Axe Pathologies fœtomaternelles et néonatales : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>) / *mot de passe:* 812519)

Groupe N – Axe Santé métabolique et cardiovasculaire : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>) / *mot de passe:* 812519)

Groupe O – Axe Santé métabolique et cardiovasculaire & Autre : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>) / *mot de passe:* 812519)

Groupe P – Axe Cerveau et développement de l’enfant & Axe Maladies immunitaires et cancers : Stagiaires postdoctoraux

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>) / *mot de passe:* 812519)

Groupe Q – Axe Santé musculosquelettique, réadaptation et technologies médicales & Axe Pathologies fœtomaternelles et néonatales: Stagiaires postdoctoraux

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>) / *mot de passe:* 812519)

Groupe R – Axe Santé métabolique et cardiovasculaire : Stagiaires postdoctoraux

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>) / *mot de passe:* 812519)

Groupe S – Axe Cerveau et développement de l’enfant & Axe Maladies immunitaires et cancers : professionnels de recherche et stagiaires

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>) / *mot de passe:* 812519)

Groupe T – Axe Pathologies fœtomaternelles et néonatales : professionnels de recherche et stagiaires

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>) / *mot de passe:* 812519)



Groupe U – Axe Santé métabolique et cardiovasculaire: professionnels de recherche et stagiaires

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)

11H45-12H00

Pause

12H00-13H15

Présentations orales des étudiants aux cycles supérieurs (Session 2)

Zoom live (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)

12h00 – **Talita Conte**, stagiaire postdoctoral (N. Dumont, MSRTM)

Targeting Senescent Muscle Stem Cells as a Potential Therapeutic Approach for Myotonic Dystrophy Type 1

12h15 – **Alyson Deprez**, candidate au doctorat (A M. Nuyt, PFN)

Impact de l'exposition néonatale transitoire à l'hyperoxie sur les cellules souches musculaire : un modèle de grande prématurité

12h30 – **Faegheh Ghanbari**, stagiaire postdoctoral (D. Manousaki, SMC)

Integrating Genomics and Proteomics to Identify Protein Biomarkers for Adult and Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Two-Sample Mendelian Randomization Study

12h45 – **Verena Gress**, candidate au doctorat (S. Cellot, MIC)

Identification of Small Molecules for Genotype-Specific Targeted Therapies in High-Fatality Pediatric Leukemia

13h00 – **Sayeh Kazem**, candidat au doctorat (G. Dumas, CDE)

Contribution of Genomics Variants to Brain Gradients and Cognition

13H15-13H30

Pause

13H30-14H00

Présentation de Tomas Paus, Ph.D.

Chercheur, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine
Professeur de psychiatrie et Neurosciences, Département de psychiatrie et d'addictologie, Université de Montréal

Towards Neurobiology of MRI-derived Phenotypes

Zoom live (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)

14H00-14H30

Présentation de Sarah Lippé, Ph.D.

Chercheur, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine
Professeure agrégée, Département de psychologie, Université de Montréal
Neurodevelopment: From markers to mechanisms

Zoom live (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)

14H30-15H00

Remise des prix de présentation et mot de la fin

Zoom live (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)



Mot du directeur



Chers amis et collègues,

Je vous souhaite la bienvenue au 36^e Congrès de la recherche des étudiants des cycles supérieurs et des postdoctorants en recherche au CHU Sainte-Justine. Ce congrès entièrement dédié à la santé des mères et des enfants est devenu au cours des années un événement important de notre vie académique. C'est une occasion d'exposer de façon conviviale vos résultats à la communauté du Centre de recherche, tout en bonifiant votre CV avec des présentations et des prix. Depuis ses débuts, le Congrès offre un forum où les multiples facettes de la recherche qui a lieu au CHU Sainte-Justine peuvent se côtoyer et s'enrichir. Merci de continuer cette belle tradition!

Pour la seconde fois en 36 ans, le Congrès se déroule en mode virtuel. La pandémie perd graduellement son souffle, mais n'est pas encore éteinte. Dans ce contexte, il est important de continuer à suivre l'avis de la santé publique, tout en vous offrant la chance de présenter vos travaux.

Encore une fois cette année, je me réjouis de voir un programme scientifique bien étoffé et soigneusement élaboré : 10 présentations orales et 87 présentations éclair sont à l'affiche, mettant en évidence les dernières percées pour améliorer le diagnostic, le pronostic, les approches thérapeutiques et avoir un impact sur les soins des mères, des enfants et des adolescents. Cette année, nous mettrons les projecteurs sur les neurosciences en incluant des présentations de deux de nos chercheurs : notamment Dr Tomas Paus et Dre Sarah Lippé. À ne pas manquer !

Enfin, je me joins à vous pour remercier tous nos commanditaires qui, encore une fois cette année, soutiennent la relève par des offres de prix pour les meilleures présentations. Je remercie vivement aussi les étudiants et postdoctorants qui ont participé à l'organisation du congrès.

Nous sommes très heureux de vous compter parmi nous aujourd'hui et nous espérons que cette rencontre sera un forum d'échanges et de collaborations fructueuses.

Dr Jacques L. Michaud



Mot de l'Association des Étudiants

Bonjour à tous!

Bienvenu à la 36^e édition de notre congrès étudiant au centre de recherche du CHU St-Justine. Encore une fois cette année, nous avons une édition en virtuelle et nous utilisons la plateforme Zoom. Vous trouverez tous les liens pour accéder aux différentes sessions dans le programme. Nous avons dix présentations orales étudiante et plus de 110 présentations éclair. Merci à tous d'avoir été au rendez-vous!

Le Comité a décidé cette année d'octroyer tous les fonds recueillis sous format de bourse aux étudiants. 17 prix seront partagés parmi les meilleures présentations éclair. Par ailleurs, 2 lauréats (une éclair et une orale) auront le Prix FRQS. Nous souhaitons remercier tous nos partenaires Réseaux (FRQS, CMDO, RQSHA, REPAR), Caisse populaire des Jardins, 10xGenomix, Wisent et Biolegend qui nous permettent de soutenir nos étudiants.

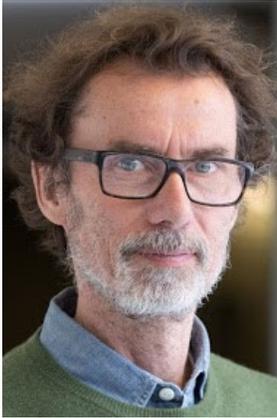
Notre journée se clôturera avec nos conférenciers invités, deux chercheurs de notre Centre de recherche, qui nous présenteront leurs travaux, Dr. Tomas Paus et Dre Sarah Lippé.

Tous les membres de l'Association des Étudiants du Centre de Recherche/CHU Ste-Justine vous souhaite un excellent congrès!

Schohraya Spahis, M.arts, MSC, PhD
Présidente



Conférenciers invités



Tomas Paus, Ph.D.

Chercheur, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine
Professeur de psychiatrie et Neurosciences, Département de psychiatrie et
d'addictologie, Université de Montréal

Presentation: Towards Neurobiology of MRI-derived Phenotypes

Dr. Paus is Professor of Psychiatry and Neuroscience at the University of Montreal, and Scientist at the Research Centre of the Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine.

During the first 20 years of his scientific pursuits, he worked on functional and structural organization of the human brain using a variety of approaches including studies of patients with brain lesions, functional and structural neuroimaging, and brain stimulation.

In the last 15+ years, his work integrates epidemiology, neuroscience and genetics – through a new discipline of population neuroscience - in the pursuit of knowledge relevant for child and youth brain health. This research draws on data acquired in a number of cohorts based in North and South America and Europe.

The work published by Dr. Paus and his colleagues has been well received by peers, being cited in over 59,000 publications. In 2013, Springer published his book “Population Neuroscience”. Dr. Paus received the Royal Society Wolfson Merit Award, Gold Medal of the Masaryk University, and is an elected member of the International Neuropsychology Symposium. He serves as Associate Editor of the Human Brain Mapping and Social Neuroscience, and is a member of several Scientific Advisory Boards in Europe and North America



Sarah Lippé, Ph.D.

Chercheure, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine
Professeure titulaire, Département de psychologie de l'Université
de Montréal

Presentation: Neurodevelopment: From markers to mechanisms

Sarah Lippé, Ph.D., neuropsychologue, a complété une maîtrise en neuropsychologie et un Ph.D. en neuropsychologie clinique et recherche à l'Université de Montréal. Elle a suivi une formation postdoctorale en neurosciences au Commissariat à l'Énergie Atomique (CEA, France) et au Baycrest Centre for Geriatric Care (Toronto). Elle est scientifique FRQ-S Sénior et professeure titulaire au Département de psychologie de l'Université de Montréal, et membre de plusieurs groupes de recherche et réseaux (BRAMS, CerebrUM , GRIP, TACC, KBHN).

Elle étudie la diversité des trajectoires neurodéveloppementales et les facteurs de risque menant aux troubles neurodéveloppementaux. Inspirée de l'approche DOHaD, elle remonte le temps en période prénatale pour évaluer les facteurs déterminants des manifestations neurologiques postnatales (i.e., convulsion). Par ailleurs, elle a développé des biomarqueurs de l'activité cérébrale sensibles à la maturation cérébrale et au développement cognitif. Elle utilise actuellement un traitement avancé du signal d'imagerie pour délimiter les mécanismes étiologiques conduisant à un développement neurologique anormal. Les efforts de recherche de la Dre Lippé visent aussi à faire croître les possibilités de traitements et d'interventions offerts aux enfants qui ont des troubles neurodéveloppementaux. Elle a été parmi les premières à préconiser de nouvelles stratégies pour évaluer les résultats des essais cliniques et d'autres moyens d'interventions visant à améliorer la cognition chez les enfants.

La Dr Lippé dirige actuellement le phénotypage EEG de deux essais cliniques internationaux sur le Syndrome de l'X Fragile et les troubles du spectre de l'autisme impliquant des équipes multidisciplinaires de chercheurs et de cliniciens. Elle co-dirige également le phénotypage en profondeur de centaines d'enfants présentant des risques génétiques afin de mieux comprendre leurs trajectoires développementales.

Elle souhaite notamment comprendre les facteurs de risque prénataux et génétiques conduisant aux troubles neurodéveloppementaux, et leurs conséquences sur le développement cérébral, le traitement sensoriel et les capacités d'apprentissage. Ses méthodes d'investigation sont non invasives et lui permettent de développer des méthodes de dépistage précoce et des évaluations de l'efficacité des traitements.

Parmi ses initiatives actuelles figure la co-crédation d'une plateforme EEG translationnelle et multidisciplinaire qui permet d'accueillir des projets de recherche qui visent à comprendre les marqueurs et les mécanismes associés aux troubles neurodéveloppementaux. Elle a également co-dirigé la première cohorte intergénérationnelle de génétique-neuropsychologie-EEG d'enfants présentant des facteurs de risque génétiques, dans laquelle plus de 600 familles sont testées à l'aide d'EEG et de neuropsychologie (Brain Canada, Québec 1000 projets (Q1K)). De plus, les contributions en cours incluent le développement d'options de traitement pour les troubles neurodéveloppementaux. Son laboratoire est parmi les tout premiers à proposer l'EEG pour mesurer les résultats d'un essai clinique. Elle dirige cet aspect des essais cliniques Canada-États-Unis-Europe pour les enfants présentant de l'autisme et/ou une déficience intellectuelle. Son laboratoire « Neuroscience of Early Development lab » est multidisciplinaire et collabore avec plusieurs équipes locales, nationales et internationales.



Présentations éclair

Groupe A – Axe Cerveau et développement de l'enfant : Candidats à la maîtrise

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)

A1. Rachel Dufour

Le rôle de la technologie dans le traitement des troubles des conduites alimentaires chez les jeunes

<https://vimeo.com/manage/videos/640059264/c48ce03b17>

A2. Audrey-Anne Lamoureux

Facteurs de stress parental chez les parents d'enfants atteints du syndrome de Rett

<https://vimeo.com/manage/videos/642279574/cdc87d5c36>

A3. Laurence Petitpas

Activité cérébrale et consommation cérébrale d'oxygène chez les enfants nés à terme avec une encéphalopathie hypoxique ischémique : rôle de la glycémie

<https://vimeo.com/manage/videos/637572462/4d0b4bac9a>

A4. Arsenii Prozorov

Identifying the responsible signaling pathway underlying APP (Amyloid Precursor Protein) meta-plasticity

<https://vimeo.com/manage/videos/642783980/4445288ef3>

A5. Eve Racette

Caractérisation phénotypique d'un modèle murin de déficience intellectuelle associé à la perte de fonction de Tbc1d7

<https://vimeo.com/manage/videos/640060671/72b0e42487>

A6. Ikram Toudji

Implication du gène Pigb et des ancrés GPI dans la physiopathologie des encéphalopathies épileptogènes

<https://vimeo.com/manage/videos/640058408/c8777cd484>

Groupe B – Axe Maladies immunitaires et cancers: Candidats à la maîtrise

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)

B1. Emma Rose Cheetham

The Functional Role of NCAM1 in Pediatric Acute Megakaryoblastic Leukemia (AMKL) Associated with the CBFA2T3-GLIS2 Gene Fusion

<https://vimeo.com/manage/videos/640062657/432413acbf>

B2. Mariya Kryvoshey

Étude des altérations transcriptomiques et épigénétiques dans le neuroblastome en 3D

<https://vimeo.com/manage/videos/640055724/e73b18a064>

B3. Mohamed Walid Mardhy

Modèles précliniques de sphéroïdes de neuroblastomes en co-culture avec des cellules NK

<https://vimeo.com/manage/videos/640055610/f4a370fd24>

B4. Bitá Rostami

Rôle de la sphingomyéline acide 3B dans l'encéphalomyélite myalgique

<https://vimeo.com/manage/videos/640061328/04fc6fc4f0>



B5. Emmanuel Sy

Étude de l'impact de la co-culture en 3D sur l'épigénome des cellules du cancer du poumon
<https://vimeo.com/manage/videos/640062929/0fdabc6ded>

Groupe C – Axe Maladies infectieuses et soins aigus¹, Axe Pathologies fœtomaternelles² et néonatales & Autre³ : Candidats à la maîtrise

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>/mot de passe: 812519)

C1. Christina Ortiz¹

Le microARN Let-7f induit la sénescence et le stress oxydatif dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien

<https://vimeo.com/manage/videos/640062524/3969a0ba77>

C2. Christopher Savoie¹

Détection des coronavirus par virométrie en flux et CRISPR-Cas9

<https://vimeo.com/manage/videos/640055393/dc704d8d70>

C3. Eloi Guarnieri²

Modification à long-terme des comportements anxieux et de l'apprentissage spatial à la suite de lésions cérébelleuses périnatales dans un modèle murin.

<https://vimeo.com/manage/videos/640056481/cd72f26cad>

C4. Hamza Talsmat²

Predominance of High Opportunistic Pathogen Levels and Low Biodiversity as Potential Biomarkers Associated to Abnormal Neurological Examination at Term-Corrected Age in Infant Born Prematurely (29-36 weeks of gestation): Preliminary Analysis

<https://vimeo.com/manage/videos/640056641/abb6aa9864>

C5. Khaliun Erdenedalai³

An experimentally validated, open-source Monte Carlo simulator for optical coherence tomography

<https://vimeo.com/manage/videos/640055434/35b9dc5539>

Groupe D – Axe Santé musculosquelettique, réadaptation et technologies médicales : Candidats à la maîtrise

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>/mot de passe: 812519)

D1. Zineb Ajji

Development of GelMA-based Vascularized Cardiac Patches Via 3D Bioprinting for Cardiac Tissue Regeneration

<https://vimeo.com/manage/videos/640054868/eb7a471e55>

D2. Rodrigue Caron

Segmentation of Trabecular Bone Microdamage in Xray MicroCT Images Using Deep Learning: A Comparative Study Between Neural Networks and Contrast Agent

<https://vimeo.com/manage/videos/640062865/bf0d72f404>

D3. Lupann Rieger

Impact des lipides bioactifs dans la régulation du phénotype et du métabolisme des fibres musculaires

<https://vimeo.com/manage/videos/640056908/a8343c1dc1>



D4. Liset Rodriguez-Ojea

Évaluation de l'impact des nouvelles trajectoires de soins inter-établissements harmonisées en chirurgie musculosquelettique pédiatrique complexe, au niveau de la collaboration interprofessionnelle du personnel de santé impliqués

<https://vimeo.com/manage/videos/637573435/93c070d359>

D5. Carolina Solorzano Barrera

A Patient-Specific Vertebral Finite Element Model Using Dual-energy Radiography Imaging for the Improvement of Pedicle Screw Planning

<https://vimeo.com/manage/videos/640061543/f877d673da>

D6. Ya Ning Zhao

Mesure et évaluation d'indicateurs de qualité en intégration des services en contexte de transfert interétablissements pour des soins spécialisés durant la pandémie de COVID-19

<https://vimeo.com/637573302/a4032859fd>

Groupe E – Axe Santé métabolique et cardiovasculaire : Candidats à la maîtrise

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> /mot de passe: 812519)

E1. Josianne Delorme

Impact d'une intervention nutritionnelle précoce en oncologie pédiatrique sur la santé cardiométabolique

<https://vimeo.com/manage/videos/637572130/69cc6d23c2>

E2. Coraline De Sousa

L'analogie de l'humane HNG, module la biogenèse mitochondriale et l'expression d'ECA dans le ventricule gauche d'un modèle de cardiomyopathie induite par l'oxygène chez le rat

<https://vimeo.com/manage/videos/637573921/262ee783dd>

E3. Johanne Kerba

Participation à un programme de promotion des habitudes de vie en oncologie: perspective des adolescents

<https://vimeo.com/manage/videos/640055953/a95a2e0066>

E4. Mélanie Napartuk

Impact d'une intervention nutritionnelle individualisée sur la qualité de la diète des enfants en traitement oncologique

<https://vimeo.com/manage/videos/637573682/f19946b566>

E5. Chloé Normandeau

Complications cardiométaboliques dans un modèle murin de leucémie lymphoblastique aiguë pédiatrique: impact des traitements et de la diète.

<https://vimeo.com/manage/videos/640055839/abb216a509>

E6. Florence Racine

Évolution du statut clinique de personnes vivant avec la fibrose kystique avant l'apparition d'un statut glycémique anormal : une étude de cohorte, de l'enfance à l'âge adulte

<https://vimeo.com/manage/videos/640058305/873b8c9d27>

E7. Samuel Sassine

Risk Factors Associated with Clinical Relapses in Pediatric Luminal Crohn's Disease, a Retrospective Cohort Study

<https://vimeo.com/manage/videos/637572511/748c935c1d>



Groupe F – Axe Cerveau et développement de l'enfant : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>/mot de passe: 812519)

- F1. Besma Benredjem**
Les ratios (THC:CBD) sont-ils de bons descripteurs du potentiel analgésique des cannabinoïdes ?
<https://vimeo.com/manage/videos/642784589/dcbaf4476d>
- F2. Mathieu Fornasier-Bélanger**
L'exposition prénatale au mercure affecte la flexibilité cognitive et la mémoire de travail chez les adolescents
<https://vimeo.com/manage/videos/640056454/3a5b94de21>
- F3. Charles Lepage**
Sommeil et stress parental en tant que précurseurs du comportement chez les enfants atteints de cardiopathies congénitales
<https://vimeo.com/manage/videos/637571838/3d163ab6ae>
- F4. Yara Maalouf**
Le rendement académique à l'âge scolaire des enfants nés avec des cardiopathies congénitales
<https://vimeo.com/manage/videos/640059987/7c7b4d14cd>
- F5. Anaëlle Monfort**
Le passage des médicaments dans le lait maternel: de nouvelles données pour des médicaments peu testés
<https://vimeo.com/manage/videos/640058113/d649136ad4>

Groupe G – Axe Cerveau et développement de l'enfant : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>/mot de passe: 812519)

- G1. Céline Poulain**
Étude d'association pour caractériser l'impact spécifique des CNV associés à l'autisme et à la déficience intellectuelle
<https://vimeo.com/manage/videos/640059165/4420d45e57>
- G2. Devanshi Shah**
Cognitive Impairment in Mice with a Gain-of-Function Mutation in Retinoic Acid Receptor Beta (RARβ)
<https://vimeo.com/manage/videos/640055913/55dbc08c09>
- G3. Stephanie Tremblay**
Une méta-analyse des différences de santé mentale maternelle chez les parents d'un accouchement d'enfant unique et de jumeaux
<https://vimeo.com/manage/videos/640062049/2cd35c70c7>
- G4. Asmaa Toumi**
Validation fonctionnelle des mutations sur MYO9B et TRIO dans les interneurons GABAergiques et leur association avec les maladies du neurodéveloppement
<https://vimeo.com/manage/videos/641485376/693596a7c2>

Groupe H – Axe Maladies immunitaires et cancers : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>/mot de passe: 812519)

- H1. Camille Bourdeau**
Le rôle du partage social des émotions dans la résilience au sein d'une cohorte de survivants à long terme de leucémie aigüe lymphoblastique pédiatrique : une étude PETALE



<https://vimeo.com/manage/videos/637572703/4bf8ee4ff0>

H2. Guillaume Chambaud

Centralspindlin et Anillin : Étude de l'interaction entre les organisateurs de la cytokinèse chez la Drosophile

<https://vimeo.com/manage/videos/640055216/740914fdac>

H3. Canisius Fantodji

Vaccination au BCG et risque des maladies inflammatoires de l'intestin : cohorte CNQIS

<https://vimeo.com/manage/videos/640055042/50c309965c>

H4. Marie-Lyn Goyer

Characterization of Tumor Suppressive Functions in Fibroblasts Derived from Induced Pluripotent Stem Cells

<https://vimeo.com/manage/videos/637572000/dbcc668a8b>

H5. Ariane Levesque

Emotional Distress and Problem-solving in Parents of Childhood Cancer Patients: the Mediating Role of Perceived Control and Self-efficacy

<https://vimeo.com/manage/videos/640056834/e6055362f7>

Groupe I – Axe Maladies immunitaires et cancers : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)

I1. Kateryna Petrykey

Facteurs génétiques dans les complications du traitement à long terme neurocognitives et les troubles de l'humeur identifiés par séquençage de l'exome entier chez les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant

<https://vimeo.com/manage/videos/640353443/c8bd7cc239>

I2. Lucas Poncelet

Flow-through Capture of Bacteria Followed by In-situ Capture of gDNA Using Magnetic Clouds

<https://vimeo.com/manage/videos/640057765/0c0bacee21>

I3. Lye-Ann Robichaud

Développement d'une stratégie d'évaluation de la qualité de vie en cancer avancé pédiatrique

<https://vimeo.com/manage/videos/637573491/2e8f10e96d>

I4. Rui Wang

Investigation of the Anti-uvéal Melanoma Effects of miR-181a and Combinational Therapies

<https://vimeo.com/manage/videos/640060770/f68c3bd1a9>

Groupe J – Axe Maladies infectieuses et soins aigus¹ & Axe Santé musculosquelettique, réadaptation et technologies médicales² : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)

J1. Florian Corso¹

Rôle de UL33, un RCPG viral, dans la pathogénèse du cytomégalovirus humain

<https://vimeo.com/manage/videos/640059229/ec3a341409>

J2. Paul Fabre²

Impact of Bioactive Lipid Mediator Class Switching on Myogenesis and Skeletal Muscle Function

<https://vimeo.com/manage/videos/637572945/91e81ae160>

J3. Aymeric Guy²



Étude biomécanique des paramètres de conception des corsets orthopédiques utilisés à l'international pour le traitement de la scoliose idiopathique adolescente

<https://vimeo.com/manage/videos/640056520/692ebb2f83>

J4. Seyed Ali Mousavi²

Development of Bioinks for 3D Bioprinting of Heart-on-a-Chip Platform

<https://vimeo.com/manage/videos/640056017/f807472ebc>

Groupe K – Axe Santé musculosquelettique, réadaptation et technologies médicales : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>/mot de passe: 812519)

K1. Sen Li

Trajectory Optimization of Freehand 3D Ultrasound Scanning in Scoliosis - a Pilot Simulation Study

<https://vimeo.com/manage/videos/637572927/da2bc8b29f>

K2. Maeva Lopez Ponceles

Proximal Junctional Failure Risks Related to the Lumbar Pedicle Subtraction Osteotomy Level: a Biomechanical Analysis

<https://vimeo.com/manage/videos/637572164/e9746dd860>

K3. Seng Manivong

Optimisation de nanogels de chitosane pour l'administration intra-articulaire de peptides thérapeutiques

<https://vimeo.com/manage/videos/637572891/02b626efa7>

K4. Thomas Molina

Fibro-adipogenic Progenitors and Bioactive Lipids, a Key Partnership for Muscle Regeneration

<https://vimeo.com/637573094/ddd0b8ba9e>

K5. Bohao Ning

Validation of an In Vivo Micro-CT-Based Method to Quantify Longitudinal Bone Growth of Pubertal Rats

<https://vimeo.com/manage/videos/640057466/515d420e59>

Groupe L – Axe Pathologies fœtomaternelles et néonatales : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>/mot de passe: 812519)

L1. France Côté

HSJ633, un antagoniste allostérique du récepteur à l'Interleukine-6, diminue l'inflammation dans les tissus fœto-maternels et prévient les effets délétères de l'inflammation dans un modèle de prématurité induit au LPS

<https://vimeo.com/manage/videos/637571944/a0f5f649fa>

L2. Camille Couture

Integrated view of the maternal and placental contribution to preterm birth syndrome

<https://vimeo.com/manage/videos/640054739/7f0ab3d976>

L3. Elise Drapé

Fonction de la signalisation TGFβ-PAR6 dans l'angiogenèse de la rétine

<https://vimeo.com/manage/videos/640057851/a1aff6f17>

L4. Elizabeth Elder

Temporary Loss of DNMT1 Causes Permanent Epigenetic Errors in Early Embryonic Cells



<https://vimeo.com/manage/videos/640056392/cd3ae34a5d>

L5. Nadine El Raichani

L'effet d'un nouveau mode de photo-protection des solutions de nutrition parentérale sur le contenu urinaire en peroxydes des nouveau-nés prématurés : C SMART-PN, une étude pilote

<https://vimeo.com/manage/videos/640058522/e078367b1a>

L6. Andrew T. Song

Human intestinal organoids with resident macrophages derived from pluripotent stem cells

<https://vimeo.com/manage/videos/640055758/bb434ac3f8>

L7. Gilberto Duran-Bishop

Allele-Specific Methylation Editing of Imprinting Genes Using CRISPR-Based Approaches

<https://vimeo.com/manage/videos/646129436/d7a99be208>

Groupe M – Axe Pathologies fœtomaternelles et néonatales : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>/mot de passe: 812519)

M1. Lara Feulner

Single Cell RNA-seq Characterization of Valve Development

<https://vimeo.com/manage/videos/640056798/4f56389c72>

M2. Tiffany Habelrih

Profil dose-réponse et durée d'administration minimale d'un nouveau candidat thérapeutique, Rytvela, pour la prévention des naissances prématurées et des dommages aux tissus fœtaux

<https://vimeo.com/manage/videos/640056575/f20ed762a0>

M3. Alexandra Langford-Avelar

Pathogenic DNMT3A Mutations, Associated with Tatton-Brown-Rahman Syndrome, Leads to Altered DNA Methylation Profiles.

<https://vimeo.com/manage/videos/640061143/5343f7a316>

M4. Marianne Mengus

Perinatal Cerebellar Injury Modulates M1/M2 Polarization Profile of Activated Microglial Cells in the Developing Brain

<https://vimeo.com/manage/videos/637572245/2ba7566168>

M5. Monir Modaresinejad

Lack of Lactate Receptor, GPR81 Leads to Cellular Stress Compromising Choroidal Integrity of The Developing Retina

<https://vimeo.com/manage/videos/640057367/10d789f672>

M6. Victor Passos Gibson

Formulation of hyaluronan-decorated hybrid lipid/polymer nanoparticles for the dual delivery of miRNA and drugs for the treatment of glioblastoma

<https://vimeo.com/manage/videos/640059307/ce741bd2ca>

Groupe N – Axe Santé métabolique et cardiovasculaire : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>/mot de passe: 812519)

N1. Nickolas Auclair

La consommation d'une diète riche en gras accentue le dysmétabolisme des lipides retrouvés chez des souris avec une altération du gène Sar1b

<https://vimeo.com/manage/videos/637573647/86caf5a24a>

N2. Mathilde Foisy Sauvé



Axe intestin-foie: le glycomacropéptide constitue-t-il un allié dans la lutte au syndrome métabolique ?

<https://vimeo.com/manage/videos/637573193/57294ea9bd>

N3. Arman Jafari

3D printing organic/inorganic scaffolds for bone tissue engineering

<https://vimeo.com/manage/videos/640059833/fa1d08bb84>

N4. Mireille Koudoufio

Atténuation des désordres lipidiques et métaboliques dans le foie par les proanthocyanidines : emphases sur les mécanismes d'actions

<https://vimeo.com/manage/videos/637573615/f0ab4f2a78>

Groupe O – Axe Santé métabolique et cardiovasculaire & Autre¹ : Candidats au doctorat

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>/mot de passe: 812519)

O1. Thanh-Dung Le

Retrospective learning for detecting cardiac failure from clinical notes. Machine Learning Based on Natural Language Processing to Detect Cardiac Failure in Clinical Narratives

<https://vimeo.com/manage/videos/640061865/b40d8588df>

O2. Loïze Maréchal

Un environnement utérin défavorable transforme-t-il le cœur en usine à cétones ?

<https://vimeo.com/manage/videos/640059123/e4a608b29f>

O3. Angela Mungala Lengo

Neonatal dietary manipulations differentially affect hepatic gene expression for glutathione metabolism in guinea pigs

<https://vimeo.com/manage/videos/640414802/2733b88e63>

O4. Emilie Normand

L'anthropométrie, la densité osseuse et les niveaux plasmatiques d'adipokines et d'incrétines chez les filles atteintes de la scoliose idiopathique de l'adolescent : une étude pilote comparative

<https://vimeo.com/manage/videos/637572737/594ebdfbab>

O5. Lise Boudreault¹

Intensive Care Unit dashboard to improve the clinicians situation awareness during a pandemic

<https://vimeo.com/manage/videos/640414705/2021e32b8b>

Groupe P – Axe Cerveau et développement de l'enfant & Axe Maladies immunitaires et cancers¹ : Stagiaires postdoctoraux

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>/mot de passe: 812519)

P1. Iness Charfi

Effets pharmacologiques de l'exposition précoce au tétrahydrocannabinol (THC) au niveau de la microglie des souris

<https://vimeo.com/manage/videos/642783942/514c13f6a8>

P2. Ghizlane Gaougau

Probiotiques et autisme : Étude de la faisabilité du protocole de recherche.

<https://vimeo.com/manage/videos/637571958/aa095750a3>

P3. Daniel Vosberg

The Genetics of Polyphenotypic Sex Scores in the UK Biobank



<https://vimeo.com/637573238/4c0f6153fd>

- P4. Joshua Dulong¹**
Functional Characterization of Factors Influencing Natural Killer (NK) Cell Cytotoxicity against Therapy-induced Senescent Cells
<https://vimeo.com/manage/videos/640056083/b51022392b>
- P5. Hosseini Banafsheh¹**
Prevention of COVID-19 with Oral Vitamin D supplemental Therapy in Essential healthCare Teams (PROTECT): A pilot randomized controlled trial
<https://vimeo.com/manage/videos/640060533/72b9aa1bb8>
- P6. Damien Maggiorani¹**
Using Senolytic Drugs to Improve Tumor Immunogenicity
<https://vimeo.com/manage/videos/640060995/cd29fd8681>
- P7. Angela Gutierrez Camino**
CircRNAome of Childhood B-ALL: Deciphering subtype-specific Expression Profiles and Functional Involvement
<https://vimeo.com/manage/videos/646863068/10bed64778>

Groupe Q – Axe Santé musculosquelettique, réadaptation et technologies médicales & Axe Pathologies fœtomaternelles et néonatales: Stagiaires postdoctoraux

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>/mot de passe: 812519)

- Q1. Zakaria Orfi**
Characterizing Muscle Stem Cells and Myogenesis in Collagen-VI Muscular Dystrophies
<https://vimeo.com/manage/videos/640062350/e93180626e>
- Q2. Typhaine Anquetil**
Role of the Transcription Factor SOX9 in Vascular Specialization
<https://vimeo.com/manage/videos/640055976/7f482109bc>
- Q3. Emmanuel Bajon**
Le récepteur au succinate Sucnr1 active des voies de signalisation spécifiques selon sa localisation subcellulaire
<https://vimeo.com/manage/videos/640061788/9cbd85dc68>
- Q4. Karine Doiron**
Functional Mutations in DNA Methyltransferase 3A (DNMT3A) Leads to Altered Gene Expression in Induced-Pluripotent Stem Cells that is Intensified During Neural Specification
<https://vimeo.com/manage/videos/637572143/8ceddfa70f>
- Q5. Jessica Poletto Bonetto**
Neonatal Exposure to High Oxygen Levels Impacts Mitochondrial Biogenesis, Dynamics, and Electron Transport Chain Complexes in Diaphragm of Juvenile Rats
<https://vimeo.com/manage/videos/637573771/e61fa34b9e>

Groupe R – Axe Santé métabolique et cardiovasculaire : Stagiaires postdoctoraux

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>/mot de passe: 812519)

- R1. Lena Ahmarani**
Maladie de rétention des chylomicrons : effet de la mutation et délétion de Sar1b/GTPase sur le transport/métabolisme du Cholestérol, le stress oxydant et l'inflammation
<https://vimeo.com/manage/videos/640058731/26c8404080>



R2. Youlin Wang

Pat mice reveal pathophysiological mechanisms important for propionic acidemia patients

<https://vimeo.com/manage/videos/637573441/c3884c06aa>

R3. Hao Yang

Cardiac-specific deficiency of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase in mice causes isolated cardiomyopathy

<https://vimeo.com/manage/videos/637573554/5c9e4122c6>

**Groupe S – Axe Cerveau et développement de l'enfant & Axe Maladies immunitaires et cancers¹:
professionnels de recherche et stagiaire**

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>/mot de passe: 812519)

S1. Paul Dallaire

La normalisation communautaire des données brutes

<https://vimeo.com/manage/videos/640054941/693981c473>

S2. Annie Durand-Marandi

Modulation des sharp wave-ripples dans l'hippocampe par les projections glutamatergiques du raphé médian

<https://vimeo.com/manage/videos/640056659/d28d77c94e>

S3. Sophie-Lena Discepola

Preoperative EEG as a Potential Biomarker for Increased Risk of Intraoperative Neurological Vulnerability and 12-month Neurodevelopmental Difficulties in Neonates with Congenital Heart Disease

<https://vimeo.com/manage/videos/640056186/6c025b3f7a>

S4. Valérie Nguyen

Mental Health of Adolescents and Young Adults During the First Year of the COVID-19 Pandemic: a Longitudinal Cohort

<https://vimeo.com/manage/videos/640062132/850cd84fb4>

S5. Isabelle Roy

Divergence de perceptions parentales concernant le comportement social de leur enfant après un TCC léger précoce

<https://vimeo.com/manage/videos/637572092/48ac1381a0>

S6. Julie-Ève Tessier

Projet EPI-SAP : étude rétrospective mixte d'un nouvel outil et d'un protocole d'animation des bilans interdisciplinaires au service ambulatoire de psychiatrie 6-18 ans du CHU Sainte-Justine (2018-2021)

<https://vimeo.com/637573024/ec5917a319>

S7. Claire Fuchs¹

CRISPR-Cas13: the New Era of RNA Knockdown

<https://vimeo.com/manage/videos/640054985/e1ca34c7c9>

Groupe T – Axe Pathologies fœtomaternelles et néonatales : professionnels de recherche et stagiaires

Période de questions : (<https://chusj.zoom.us/j/83848563036>/mot de passe: 812519)

T1. Sophie Abou Samra



Quantification du recrutement des microglies et des macrophages lors d'insultes périnatales cérébelleuses

<https://vimeo.com/manage/videos/640414851/9cbd36864d>

T2. Sophie Boies

Qui, quoi, comment, où, quand, pourquoi? Une analyse critique des enjeux liés aux indicateurs cliniques en soins palliatifs pédiatriques

<https://vimeo.com/manage/videos/637572503/1d6796bb2a>

T3. Stephanie Boudreault

L'intégration des dimensions éthiques dans l'évaluation des pratiques en soins palliatifs pédiatriques au CHU Sainte-Justine: enjeux et limites actuelles

<https://vimeo.com/manage/videos/640055170/aedf456548>

T4. Érica Di Battista

Preferred Timing of Efficacy of a New Therapeutic Candidate, Rytvela, for Prevention of Inflammation-induced Preterm Birth and Fetal Tissue Injury

<https://vimeo.com/manage/videos/637571901/0b4b93d89b>

T5. Nada Laatmani

Analyse critique de modèles et contenus de formation en soins palliatifs pédiatriques: développement d'une typologie à partir de formations récentes offertes au CHU Sainte-Justine et ailleurs dans le monde

<https://vimeo.com/manage/videos/637572686/0efe511da9>

T6. Miriam Loulou

Danse Intensive : étude préliminaire sur les limites actuelles pour le développement d'un outil d'évaluation des compétences non techniques en réanimation néonatale, à partir de théories de la danse et du mouvement

<https://vimeo.com/manage/videos/637572201/f679101f27>

T7. Coralie Michaud

Variables cardiaques hémodynamiques dans l'étude pilote HAPI Fit, un programme interventionnel d'exercice de 14 semaines auprès des jeunes adultes nés très prématurément

<https://vimeo.com/manage/videos/637573822/06c74fcbe6>

Groupe U – Axe Santé métabolique et cardiovasculaire: professionnels de recherche et stagiaires

Période de questions : (<https://chusi.zoom.us/j/83848563036> / mot de passe: 812519)

U1. Jacob Bouthot

Impact of the COVID-19 Pandemic Lockdown on Physical Activity Levels in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease in Quebec

<https://vimeo.com/manage/videos/637572040/fe2e0d4428>

U2. Layla Dehbidi Assadzadeh

Impact de la pandémie COVID-19 sur l'ingestion de corps étrangers par les enfants et adolescents au Québec : une étude transversale

<https://vimeo.com/manage/videos/640057958/087d849bfe>

U3. Lisa Djani

Corrélation clinico-endoscopique chez le patient pédiatrique atteint de la maladie de Crohn

<https://vimeo.com/manage/videos/637573967/d2ec0cc9dc>

U4. Romy Kafyeke



Transition practices from pediatric to adult care of children living with Crohn's disease in Quebec

<https://vimeo.com/manage/videos/637573146/89c702f013>

U5. Mathieu Savoie-Robichaud

Changes in the Clinical Phenotype and Behavior of Pediatric Luminal Crohn's Disease at Diagnosis in the Last Decade

<https://vimeo.com/manage/videos/637572425/bce8f0fe16>

U6. Souhila Fadéla Zekhnine

Factors Associated with Time to Clinical Remission in Pediatric Luminal Crohn's Disease: a Retrospective Cohort Study

<https://vimeo.com/manage/videos/637572626/c17e1c6b30>



Remerciements

Comité organisateur

Comité de l'Association des Étudiants du Centre de Recherche/CHU Ste Justine

(Typhanie Anquetil, Édith Breton, Sabrina Carvalho, Pegah Chehrazi, Elise Drapé, Lara Feulner, Justine Fortin-Houde, Pauline Ligonie, Thomas Molina, Arsenii Prozorov, Schohraya Spahis, Hamza Talsmat)

Directeur Scientifique/ Centre de recherche/CHU Ste-Justine : Hugo Soudeyns

Affaires Académiques/Centre de recherche/CHU Ste-Justine: Caroline Alfieri, Sébastien Hinse

Conseillère en Communications/Centre de Recherche/CHU Ste-Justine: Maude Hauffman

Finances: Luisa Mihaela Stoica

Membres chercheurs des différents jurys

(Caroline Alfieri, Laurent Ballaz, Etienne Caron, Cheri Deal, Alexandre Dubrac, Nicolas Dumont, Faegheh Ghanbari, Veronique Gingras, Sylvie Girard, Nehme Hachem, Mélanie Henderson, Gilles Hickson, Martin Lemay, Danielle Levac, Roger Lippé, Despoina Manousaki, Valérie Marcil, Serge McGraw, Abolfazl Mohebbi, Nadia Roumeliotis, Dave Saint-Amour, Houman Savoji, Andréanne Villeneuve)

Membres Postdoctorants

Joshua Dulong, Faegheh Ghanbari, Jessica Poletto Bonetto



Nous tenons à remercier les groupes et réseaux et commanditaires qui ont contribué à
l'octroi des bourses aux étudiants





Résumés présentations orales

1. Olivier Aubuchon, candidat au doctorat (CDE)

Le bien-être chez les enfants ayant un traumatisme craniocérébral léger précoce

Aubuchon, O. 1,2, Séguin, M., 1,2, Bernier, A.,2, Beauchamp, M.H. 1,2

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

Le traumatisme craniocérébral léger pédiatrique subi durant la petite enfance (TCCL précoce) peut occasionner des difficultés comportementales et cognitives, de symptômes post-commotionnels. Un TCCL pédiatrique peut également s'accompagner d'enjeux sur le plan de la qualité de vie. Ces conséquences peuvent affecter le bien-être des enfants ayant un TCCL. Bien qu'il n'y ait pas de définition claire du bien-être après un TCCL précoce, l'étude actuelle définit le bien-être comme étant l'atteinte d'un plein potentiel par l'individu. Étant donné que la majorité des enfants semblent bien récupérer à la suite de leur TCCL, il serait intéressant d'évaluer le bien-être de ces enfants afin d'identifier des facteurs liés à leur rétablissement post-TCCL. Documenter l'évolution du bien-être post-TCCL précoce des enfants sur des sphères reconnues comme étant affectées par le TCCL (comportement, cognition, symptômes post-commotionnels, qualité de vie). 78 enfants ayant un TCCL ont été évalués à 6 et 18 mois post-TCCL et comparés à 77 enfants au développement typique (N = 155; Mâge = 42.7; É-T = 11.60 mois). Les deux catégories de participants (contrôle et TCCL) ont été divisées en deux groupes: un groupe défini par un niveau de bien-être élevé et un groupe de bien-être moindre. Un niveau de bien-être élevé a été défini selon quatre critères: 1) une bonne cognition (c.-à-d., l'absence de deux scores sur 6 < un écart-type de la moyenne parmi sept tests cognitifs complétés: Conflict scale, Spin the pots, Delay of gratification, Shape Stroop, Discrepant Desire Task, Desire task, False belief understanding task); 2) une bonne qualité de vie (score > 65.4 au Pediatric Quality of Life Inventory 4.0); 3) < trois symptômes au Postconcussive Symptom Interview; 4) l'absence de problèmes comportementaux significatifs (score T < 65 aux comportements internalisés et externalisés du Child Behavior Checklist). Le groupe TCCL présente significativement moins d'enfants ayant les quatre critères de bien-être à 6 mois ($X^2(1, N = 155) = 4,59, p = .032$) et à 18 mois ($X^2(1, N = 135) = 10.35, p = .001$) comparativement aux enfants n'ayant subi aucune blessure. L'étude suggère que le bien-être après un TCCL peut être affecté jusqu'à 18 mois suivant un TCCL. De futures études devraient explorer des facteurs qui favorisent le bien-être des enfants à la suite d'un TCCL afin d'identifier des pistes de remédiation, de soutien ou de protection.

2. Azer Farah, candidat à la maîtrise (MIC)

Genetic Heterogeneity Profiling and Subclone Detection of AML by Single-Cell RNA Sequencing

Farah, A.1, Djedid A.1, Lisi V.1, Boucher G.2, Hébert J5, Sauvageau G.2,4, Lemieux S.2,3, Lavalée VP.1,4



1. *CHU Sainte-Justine Research Center, Université de Montréal, Montréal, QC – Canada;* 2. *Institute for Research in Immunology and Cancer; Université de Montréal, Montréal, QC – Canada;* 3. *Department of Biochemistry, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada;* 4. *Department of Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada.* 5. *Division of Hematology, Maisonneuve-Rosemont Hospital, Montréal, QC, Canada*

Acute myeloid leukemias (AML) are a group of cancers resulting from the abnormal and incomplete differentiation of hematopoietic stem and progenitor cells (HSPC), following the sequential acquisition of various genetic and cytogenetic abnormalities. This stepwise process is likely reflected in the AML cellular heterogeneity but it remains poorly characterized. Single-cell RNA sequencing (scRNA-seq) technologies enabled the exploration of phenotypic heterogeneity. However, inferring the genotypic heterogeneity such as subclonal single nucleotide variants (SNV) and copy number variations (CNV) is highly challenging partly because of data sparsity. To address this, we aimed to develop an approach to identify these genetic abnormalities in single cell data from primary AML samples. We developed a random forest classifier to label AML cells with their most similar normal cell type obtained from the Human Cell Atlas. We applied this classifier on scRNA-seq data generated from the cryopreserved cells of 20 AML patients using the 10X Genomics Chromium system. In order to link phenotypic and genotypic variation, we developed a pipeline to identify which of the known AML driver mutations can be detected in scRNAseq in which only 3' ends of transcripts are sequenced. We optimized a published algorithm to infer CNV of individual cells (CopyKAT) by combining scRNA-seq with bulk tumoral and germline exomes and used it to define the clonal substructure in these samples. We applied our classifier to over 130K cells of our dataset. We identified 35 distinct cell types including, as expected, large numbers of HSPC-like. These predictions were validated using lists of expertly curated marker genes and shown to be correct. In this cohort, we noticed that mutations in NPM1, U2AF1, SMC3, EZH2, RAD21 and KRAS genes can be detected in scRNA-seq data at occurrences ranging from 0.02% to 75% of mutated cells per sample. In eight samples, we identified sub-populations of tumor cells carrying large CNVs such as aneuploidies of chromosomes 5 and 7. These aneuploidies are recurrent and prognostically relevant in AML. Combining these approaches opens up new investigative avenues to understand how gene expression in HSPC-like cells is affected by these genetic abnormalities. Our work provides a unique research tool to investigate the relationship between phenotypic and genotypic diversity; offering novel insights into leukemia development.

3. Mathilde Bizou, stagiaire posdoctoral (PFN)

Spatial and Temporal Requirement of TGFbeta Signaling in Postnatal Brain Angiogenesis

Bizou, M. 1,2, Drapé, E. 1,3, Howard, J. 1, Boisseau, B. 1, Affia, H. 1, Leclerc, S. 1, Andelfinger, G. 1, Dubrac, A. 1,2

1. *Research Center of the Sainte-Justine University Hospital;* 2. *Department of pathology and cellular biology, University of Montreal;* 3. *Department of pharmacology and physiology, University of Montreal*

The brain has a unique vascular pattern with specific features to maintain neurons homeostasis and function, such as the blood-brain barrier (BBB). Brain sprouting angiogenesis spans both the



embryonic and postnatal stages of development, and it depends on endothelial tip cells that guide the new blood vessel growth and its specialization. Because brain angiogenesis is governed by neurovascular guidance and the postnatal brain exhibits high regional heterogeneity, the mechanisms regulating postnatal angiogenesis are complex and remain not well understood. Here, we identify transforming growth factor beta (TGFbeta) signaling as a major regulator of postnatal angiogenesis. We found tip cells in young mouse brains until postnatal day 21 (P21), with a peak at P12. Using single-cell transcriptomic analysis, we identified specialized brain tip cells with high TGFbeta signaling, and a BBB transcriptomic signature. While TGFbeta ligands are primarily expressed in the thalamic area, the endothelial TGFbeta receptor 1 deletion (Alk5iEKO) inhibited tip cells specialization, brain vascularization and led to intracerebral hemorrhages in the thalamus. Abnormal Alk5iEKO tip cells are hyperproliferative, do not express BBB genes, and promote leaky vascular malformations. Mechanistically, loss of ALK5 signaling promotes mammalian target of rapamycin (mTOR) signaling and tip cell glycolysis. Consistent with these findings, rapamycin treatment, an inhibitor of mTOR, rescues the bleeding and the tip cell identity in Alk5iEKO mice. Adult mice express low level of TGFbeta ligands and Alk5 deletion do not induce brain vascular phenotypes in adult mice, suggesting a spatial and temporal requirement of TGFbeta signaling in postnatal brain angiogenesis. Altogether, our data unravel that TGFbeta signaling is essential for specialized tip cells sprouting and identify regional regulations of the brain angiogenesis, which could be important for treating neurovascular pathologies with specific sub-localization onsets, such as Alzheimer's and Parkinson's diseases. Moreover, we establish a new mechanism for TGFbeta-induced mTOR inhibition and cellular quiescence, which could be involved in vascular diseases of patients with ALK5 mutations, such as the Loeys-Dietz syndrome.

4. Soren Harnois-Leblanc, candidat au doctorat (SMC)

Role of Physical Activity and Sedentary Behavior on Early Markers of Cardiovascular Disease in Adolescents with Type 1 Diabetes: the CARDEA Study

Harnois-Leblanc, S. 1,2,3, McNealis V. 1,4, Friedrich M G. 5,6, Bigras, JL. 1,7, Van Hulst A. 8, Nuyt A M. 1,7, Barnett T A. 1,9, Benedetti A. 4, Mathieu ME. 1,10, Drapeau V. 11, Sylvestre MP. 2,3, Henderson M. 1,2,7.

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de Médecine Sociale et Préventive, École de santé publique, Université de Montréal; 3. Centre de recherche du CHUM; 4. Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, Faculty of Medicine, McGill University; 5. McGill University Health Center; 6. Department of Medicine and Diagnostic Radiology, Faculty of Medicine, McGill University; 7. Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine, Université de Montréal; 8. Ingram School of Nursing, McGill University. 9. Department of Family Medicine, Faculty of Medicine, McGill University; 10. École de Kinésologie et des Sciences de l'Activité Physique, Faculté de Médecine, Université de Montréal; 11. Département d'Activité Physique, École des Sciences de l'Éducation, Université Laval

Modifiable determinants of cardiovascular disease (CVD) remain largely understudied in pediatric type 1 diabetes (T1D). We estimated associations of physical activity and sedentary behavior with vascular and myocardial structure and function in adolescents with and without T1D. Cross-sectional study of 100 adolescents (14-18 yrs) with T1D recruited at the Sainte-Justine Hospital Diabetes Clinic (Montréal, Canada) and 97 controls. Vascular function was



assessed by pulse-wave velocity and flow-mediated dilation. Cardiac magnetic resonance assessed ejection fraction and myocardial structure. Moderate-to-vigorous physical activity (MVPA) and sedentary time were estimated with accelerometry. Analyses were conducted separately for adolescents with and without T1D. Multivariable linear regression models were estimated with a gradient in the adjustment for confounders (model 1: age, sex, ethnicity and heart rate; model 2: model 1 + sedentary time/MVPA; model 3: model 2 + energy intake and diet quality based on 3 x 24-h diet recalls). Adolescents with T1D had a median diabetes duration of 5.7 years (IQR=3.3 – 9.7) and an average glycated hemoglobin of 8.3% (SD=1.4). They had a lower left ventricular mass indexed by height (LVMH) and a lower endothelial function than controls (previously reported). Each supplemental hour/day of sedentary time was associated with lower velocity time integral, as a marker of endothelial function, in healthy controls only (beta [95% IC]: -1.7 (-3.2; -0.2) cm/s²). Each 10 minutes/day increment in MVPA was associated with a higher LVMH in both adolescents with T1D (beta [95%]: 1.44 [-0.27; 3.15] g/m) and controls (beta [95% CI]: 1.78 [0.48; 3.08] g/m). Sedentary time (per hour/day increase) was associated with a 0.15 (95% CI: -0.02; 0.32) mm greater myocardial wall thickness in adolescents with T1D, and with a 0.23 (95% CI: 0.03; 0.42) mm reduction in controls. Our findings highlight the complex relations between physical activity, sedentary time, and cardiovascular remodeling, and T1D status. MVPA could mitigate early CVD risk in adolescents with T1D by overcoming myocardial structural alterations when contrasted with controls.

5. **Stéphane Bourassa, candidat au doctorat (MISA)**

Electronic Casualty Card, Clinical Management Tool for Any Disaster Situation – VIMY MULTI-SYSTEM

Elkhaty, S.1,2,3; Bourassa, S.1,2; Jouvét, P.1,2.

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de Faculté de médecine, Université de Montréal; 3. Ecole publique d'ingénieurs de la santé et du numérique, Département d'Ingénierie

The rise of the Artificial Intelligence (AI) in the health sector has led nowadays to envision better API developments in any disaster scenario. This study presents the development of an electronic casualty card focusing on three crucial clinical: monitoring vital signs, clinical score and automated intervention (Named VIMY MULTI-SYSTEM). This proof of concepts was conducted in two times. In the first was the making of the casualty card (Based partly on vital parameter definitions from the UK NEWS-2 System). The API was programmed in python with a Flask Framework as well as html, js, css. Two versions have been made (MongoDB and Mysql). Since the API is always connected to the drones, Mysql is designated the main focus. After the clinician's authentication, into the dashboard, the number of patients is to be entered (that relates to the mass-casualty size). That will result to populate both more contents synchronously and automatically (i.e.: Group Summary and specific patient's card; Actual date/time; Patient's physiological data (including score & treatments); Any new patients can be added as needed; Any search for a specific patient's details can be found). The second tested 250 times VIMY (cards along with the dashboard) with simulated clinical data made in-house (Simulating 600 second recording totalizing 5400 data; Representing: Respiratory Rate, Systolic & Diastolic Pressures,



Heart Rate, SpO₂, O₂ Flow delivery according to a SpO₂ target set at 96%; Temperature, Neurological status (Glasgow and AVPU). An hypoxemia condition was used as sample-like in order to run synchronously the monitoring-scoring-treatment nexus. The Dashboard was able to populate casualty cards according to the casualty group size after a successful login. In each time of data was entered into the specific card nexus, monitoring-scoring-treatment, that one was run synchronously and successfully. That means that right after, NEW-2 scoring values were generated and once a hypoxemia condition was detected, the algorithm flagged the treatment to be automatically performed (oxygen-therapy). Data recording and displaying were successfully achieved based on their respective thresholds during all the tests. Overall this study showed the casualty card system works (nexus). Therefore, VIMY Multi-System as a pioneer research project can be pursued with further research phases.

6. Talita Conte, stagiaire postdoctoral (MSRTM)

Targeting Senescent Muscle Stem Cells as a Potential Therapeutic Approach for Myotonic Dystrophy Type 1

Conte, T.C.1, Mokhtari, I. 2, Orfi, Z. 1, Roussel, M. 2, Fabre, P. 1, Molina, T. 1, Dort, J. 1, Pellerito, O. 1, Beauséjour, C. 1, Duchesne, E. 2, Dumont, N.A. 1

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine, Montreal, QC, Canada; 2. Université de Québec à Chicoutimi, Chicoutimi, QC, Canada

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is one of the most frequent myopathies in humans, it can affect 1 person out 8,000 worldwide, but it reaches 1 out 475 people in the Saguenay–Lac-St-Jean region of Quebec, in Canada. DM1 affects particularly skeletal muscle tissue leading to progressive muscle weakness and atrophy. Thus there is an urgent need to develop novel therapeutic avenues for this disease. In DM1, muscle stem cells (MuSC) exhibit premature senescence, decreased proliferative capacity as well as delayed differentiation and fusion into myotubes. We hypothesize that the removal of these senescent MuSC will restore the function of myogenic cells and skeletal muscles affected by DM1. We collected muscle biopsies from 12 DM1 patients and healthy controls to isolate myogenic cells. We performed an extensive screening with different drugs and we observed one compound that showed promising results eliminating specifically senescent MuSC on DM1 myogenic cell lines restoring their myogenic capacity. Since this is a translational research project, we are determining the therapeutic potential of our lead compound in a mouse model of DM1 (DMSXL mice). We are validating and comparing the mechanisms leading to senescent cell function in both human and mouse cell lines and tissue. We are treating DMSXL mice with our lead compound and we will investigate the impact on skeletal muscle growth, function, and regeneration. This novel class of drugs has shown promising results in other degenerative conditions, but it has not been explored in muscular diseases.

7. Alyson Deprez, candidate au doctorat (PFN)

Impact de l'exposition néonatale transitoire à l'hyperoxie sur les cellules souches musculaire : un modèle de grande prématurité

Deprez, A.1,2, Molina, T.1,2, Tellier, L.3, Dumont, NA.1, 3 and Nuyt, AM.1,4



1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Faculté de médecine, département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal; 3. Faculté de médecine, École de réadaptation, Université de Montréal; 4. Faculté de médecine, département de pédiatrie, Université de Montréal

L'amélioration des soins néonataux au cours des trois dernières décennies a permis la survie de la grande majorité des nouveau-nés prématurés. Par conséquent, on estime que 8 % des jeunes Canadiens sont nés prématurément (<37 semaines). Ces nouveau-nés sont exposés à de hautes concentrations d'oxygène (O₂), par rapport ceux de la vie in utero, qui induisent stress oxydatif et inflammation des muscles squelettiques dans une phase critique de leur développement. Nos résultats précédents ont montré que ces changements néfastes induisaient un effet durable sur l'atrophie musculaire squelettique ; cependant, l'impact sur les cellules souches musculaires (MuSC), à l'origine de la capacité de régénération musculaire, reste inconnu. Nous posons donc l'hypothèse que l'exposition néonatale transitoire à l'hyperoxie affecterait les MuSC, entraînant une altération de la myogenèse et du potentiel de régénération. Afin de mimer les effets de la prématurité, des rats Sprague-Dawley sont exposés à une hyperoxie (80 % d'O₂) de 3 jours (stade de développement musculaire équivalent à ceux des nouveau-nés grands prématurés) à 10 jours de vie ou maintenus en l'air ambiant. Pour évaluer la capacité de régénération musculaire in vivo, le tibia antérieur a été blessé par une injection de cardiotoxine intramusculaire. Des analyses in vitro ont été réalisées sur des MuSC et des fibres musculaires isolées du muscle court fléchisseur des orteils. Toutes les expériences ont été réalisées sur des mâles et des femelles à 4 semaines. In vivo, l'exposition néonatale transitoire à l'hyperoxie entraîne une forte réduction du nombre de MuSC dans le muscle non lésé. Le nombre total de cellules myogéniques et le diamètre des nouvelles fibres formées sont diminués à 7 jours (phase aiguë) et 21 jours (retour à l'homéostasie) après la blessure. Des analyses in vitro ont révélé une réduction de la capacité de prolifération des MuSC isolées. Par ailleurs, les MuSC des mâles exposés à une hyperoxie néonatale transitoire semblent plus fortement touchés que les femelles. Nos résultats montrent que la naissance très prématurée a un impact négatif sur les MuSC et leur capacité régénérative, ce qui peut affecter l'intégrité et concourir à vieillissement prématuré du tissu musculaire. Des expériences sont en cours pour déterminer les mécanismes pathogènes (e.g. modifications épigénétiques) impliqués dans l'altération du potentiel myogénique des MuSC, ainsi que de nouvelles pistes thérapeutiques.

8. Faegheh Ghanbari, stagiaire postdoctoral (SMC)

Integrating Genomics and Proteomics to Identify Protein Biomarkers for Adult and Youth-Onset Type 2 Diabetes: A Two-Sample Mendelian Randomization Study

Ghanbari, F. 1, Yazdanpanah, N. 1, Yazdanpanah, M. 1, Manousaki, D. 1,2

1. Research Center, CHU Sainte-Justine; 2. Departments of Pediatrics, Biochemistry and Molecular Medicine, University of Montreal

Type 2 diabetes (T2D) is a chronic disease of increasing prevalence in both adults and children, and implies a major challenge for public health worldwide. Identification of biomarkers for both youth and adult-onset type 2 diabetes is crucial for early prediction, enabling primary prevention through lifestyle modification. Circulating serum proteins are key factors in complex biological



processes, encompassing chronic diseases such as type 2 diabetes and may represent promising drug targets. Here, we aimed to identify circulating protein biomarkers that might be causal in type 2 diabetes. To do this, we applied a large scale two-sample Mendelian randomization (MR) study, using cis genetic determinants of n=1,089 circulating proteins for adult type 2 diabetes, n=905 circulating proteins for adult type 2 diabetes adjusting for body mass index (BMI), and n=174 proteins for youth-onset type 2 diabetes from five large genome-wide association studies (GWAS). We screened these proteins for causal associations with adult type 2 diabetes and youth-onset type 2 diabetes risk in n=895,130 adults and n=2640 children of European ancestry from the largest GWAS available on these traits. Our MR analysis identified 15 candidate proteins significantly associated with adult type 2 diabetes risk and 3 candidate protein biomarkers nominally associated with the risk of youth-onset type 2 diabetes, two of which are in common with adult type 2 diabetes. In addition, our colocalization analysis demonstrated that five proteins, namely C-type Mannose Receptor 2 (MRC2), MANS domain containing 4 (MANSC4), Sodium/potassium-transporting ATPase subunit Beta-2 (ATP1B2), Endoplasmic Reticulum Oxidoreductase 1 Beta (ERO1LB), and Spermatogenesis-Associated Protein 20 (SPATA20) share a common causal variant with adult type 2 diabetes. In summary, using an unbiased MR approach, our study leveraged large-scale proteomic and type 2 diabetes GWAS data to identify circulating proteins as candidate biomarkers and drug targets for adult and youth-onset type 2 diabetes.

9. Verena Gress, candidate au doctorat (MIC)

Identification of Small Molecules for Genotype-Specific Targeted Therapies in High-Fatality Pediatric Leukemia

Gress V. 1, Cardin S. 1, Cheetham E. 1, Roussy M. 1, Laramée L. 1, Rouette A. 1, Blanchet-Cohen A. 1, Bilodeau M. 1, Cellot S. 1

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

Acute megakaryoblastic leukemia (AMKL) is a rare subtype of acute myeloid leukemia (AML) that is only found in 1% of adult and in up to 15% of pediatric AML patients. AML is genetically heterogeneous and patients are usually treated with the same regimens, which is reflected in stagnated cure rates and increased morbidity. Therefore, the development of targeted therapies is urgently needed but greatly limited by the paucity of primary sample material. Our research group has established synthetic human models of relevant high fatality pediatric AML with different recurrent and mutually exclusive oncogenic fusions. These models mimic the human disease in a patho-physiological relevant context in mice. We utilized our recently established synthetic models in a high-throughput drug screen (HTS) that will reveal novel vulnerabilities for targeted therapies and collaborative pathways in pediatric AML. In an initial unbiased HTS, three synthetic models and one patient-derived xenografts (PDX) of different molecular subgroups of AMKL were tested against 12,000 small molecules (including 2,000 FDA-approved compounds). For comparison, other pediatric AML subtypes (n=19) and normal hematopoietic stem and progenitor cells (HSPC) collected from cord blood (n=2) were screened alongside. Compounds were considered hits when they inhibit viability in AMKL cells of more than 75% while at the same time sparing CB cells (less than 30% of cell death). Afterwards, dose-response curves of selected compounds were established with determination of the IC50 (half maximal inhibitory concentration). In addition, cross-toxicity of each drug was determined on normal HSPC.



Preliminary results indicate that our AMKL models are sensitive towards genetic and pharmacological inhibition of BCL-XL which results in the induction of mitochondrial apoptosis. In contrast, inhibition of BCL-2 does not induce apoptosis in our models, which is currently the most actively investigated BCL-family member in the clinic (Venetoclax). In addition, one of our selected drug candidates showed promising in vivo activity with a significant decrease in bone-marrow and spleen infiltration of leukemic cells after drug treatment in comparison to vehicle-only controls. In summary, this project will bring mechanistic insight into the role of apoptotic pathways in AMKL and greatly accelerate translational research for the treatment of high-fatality infant AML.

10. Sayeh Kazem, candidat au doctorat (CDE)

Contribution of Genomics Variants to Brain Gradients and Cognition

Kazem S. 1,2 , Huguet, G. 1,3, Douard, E. 1,3, Proulx, C. 1,3, Poulain, C.1,2, Saci, Z. 1, Jacquemont, S. 1,3, Dumas, G. 1,4,5

1. Research center, CHU Sainte-Justine; 2. Department of Biochemistry and Molecular Medicine, University of Montreal; 3. Department of Pediatrics, Université de Montréal; 4. Department of Psychiatry, University of Montreal; 5. Mila - Quebec AI Institute, University of Montreal.

Cognitive ability is genetically and biologically heterogeneous and the number of rare and common variants associated with cognitive ability is increasing rapidly. We have recently demonstrated that close to 50% of the coding genome has measurable effects on cognitive ability when deleted. Enrichment analysis for rare and common variants have shown that gene regulation and neuronal communication are the gene functions most frequently associated with cognition. These basic molecular and cellular functions are however quite removed from mechanisms directly implicated in cognition. Specifically, cellular functions are thought to emerge from the properties of large-scale brain networks. However, the potential links between genomic variants affecting cognition and these networks remain unknown. We propose to address this challenge by performing a brain-based genome wide association study. This approach investigates the association between the spatial distribution of gene expression across the human brain and cognition. We used Copy number variants (CNVs) because their molecular interpretation is unequivocal: deletion including complete genes lead to loss of function thereby decreasing expression and duplication of complete genes increase gene expression. Our first attempt focused on integrating functional data—in particular cellular, spatial, and temporal patterns of gene expression in the brain, to understand and infer the effect size of individual genes on intelligence when deleted or duplicated. The hypothesis is “CNVs encompassing genes with similar spatiotemporal expression in the brain will show similar effect sizes on cognitive ability”. We posit that gene dosage affects cognition by modulating the macroscale functioning of the brain with opposing effects in the context of a decrease or an increase in gene expression. We also found that in deletion, the signal genes obtained by DS score (differential stability score across the whole brain). In addition, we investigate this analysis on cortical versus subcortical levels. We found that genes that are more expressed in the cortex are participating in cognition, while in subcortical regions, the structure does not exist. This research will provide new computational methods to improve our understanding of the impact of genetic variants on



36^E CONGRÈS DE LA RECHERCHE
des étudiants des cycles supérieurs et des
postdoctorants en recherche au CHU Sainte-Justine
19 novembre 2021

human cognition, and ultimately our tools for genetic diagnosis and counseling— thus, participating in the development of precision medicine and personalized care in psychiatry.



Résumés présentations éclair

Groupe A – Axe Cerveau et développement de l'enfant : Candidats à la maîtrise

A1. Rachel Dufour, candidate à la maîtrise

Le rôle de la technologie dans le traitement des troubles des conduites alimentaires chez les jeunes

Dufour, R.1,2, Novack, K.1,3, Chadi, N.1,4, Booij, L.1,2,3

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de psychologie, Université Concordia; 3. Département de psychiatrie et addictologie, Université de Montréal; 4. Département de pédiatrie, Université de Montréal.

Les adolescents sont particulièrement à risque de développer des troubles des conduites alimentaires (TCA). Les interventions thérapeutiques virtuelles sont devenues de plus en plus courantes et certaines études suggèrent qu'elles pourraient être efficaces. Plus récemment, les nouvelles contraintes liées à la pandémie de COVID-19 ont mis sous un jour nouveau l'utilisation de la technologie dans le traitement des TCA. Le but de cette étude était de décrire dans quelle mesure différents types de technologies ont été mis en œuvre dans le traitement des TCA chez les jeunes et leur efficacité. Une revue de la portée (« scoping review ») a été effectuée conformément aux lignes directrices de la déclaration PRISMA. Les recherches ont été effectuées en août 2021 sur les bases de données Medline, Pubmed, PsychINFO et Google Scholar et les articles ont été jugés éligibles s'ils portaient sur des interventions/traitements en ligne basés sur la technologie pour les troubles de l'alimentation chez les adolescents/jeunes adultes de moins de 25 ans. Après une sélection basée sur les titres et les résumés de 1284 articles, un total de 118 articles ont été récupérés en texte intégral et évalués pour leur éligibilité par deux évaluateurs, dont 37 répondants aux critères d'inclusion. Vingt-deux articles sur les essais d'intervention ont été priorisés pour l'analyse et évalués sur la qualité de leur méthodologie. Parmi ceux-ci, sept portaient sur les thérapies administrées via vidéoconférence, cinq sur des interventions à l'aide d'applications mobiles, et dix sur des interventions d'auto-assistance en ligne. En tout, 68% étaient des articles à faible risque de biais/de haute qualité et 32% de qualité modérée/à risque de biais modéré. Les résultats préliminaires suggèrent que la majorité des diverses interventions sont efficaces pour la réduction des symptômes liés aux TCA chez les jeunes, tels que démontré par des tailles d'effets de grandeur modérée, ainsi que par l'acceptation des patients et la faisabilité d'incorporer des éléments virtuels dans les programmes de traitement spécialisés. Pour conclure, cette revue de la littérature démontre la variété d'outils virtuels et les bénéfices possibles à intégrer des interventions virtuelles dans les programmes de traitement pour les TCA chez les enfants, adolescents et jeunes adultes.

A2. Audrey-Anne Lamoureux, candidate à la maîtrise

Facteurs de stress parental chez les parents d'enfants atteints du syndrome de Rett

Lamoureux, AA.1 Yu Xie, X.1 Ranger, MA.1 Rossignol, E.1

1. CR CHU Sainte-Justine.

Le syndrome de Rett entraîne des atteintes multisystémiques ayant un lourd impact sur le patient et ses parents. L'importance du stress généré chez ces familles a été rapportée à maintes reprises, mais une association entre ce stress et l'évolution naturelle de la maladie n'a jamais été



formellement étudiée. Nous postulons qu'une telle association existe. Les dossiers de 24 patientes avec syndrome de Rett suivies au CHU Sainte-Justine ont été analysés. Les scores du Rett Syndrome Clinical Severity Scale (RTT-CSS) et de ses déclinaisons, le Rett Syndrome Clinician Rating of Hand Function (RTT-HF), Ambulation (RTT-AMB), Ability to Communicate Choices (RTT-COMC) et Verbal Communication (RTT-VOMC), ont été calculés. Les données ont été collectées distinctivement pour chaque visite, qui s'étalent de 2003 à 2021. Deux échelles locales ont aussi été utilisées afin d'attribuer un score d'atteintes systémiques et comportementales à chaque patiente pour chaque visite. Les questionnaires HIBOU, MGH's Feeding Scale et Parenting Stress-Index (PSI-4) ont été administrés aux parents. Des analyses transversales et longitudinales ont été conduites sur ces données. Les données ont été rapportées en pourcentage par souci de clarté et de comparaison et il est à noter qu'un score plus élevé indique une atteinte plus importante. Le RTT-CSS débute à deux ans avec sa valeur la plus élevée, soit une moyenne de $61 \pm 15,19\%$ et reste plutôt stable entre deux et quinze ans. Les données des scores RTT-HF et RTT-AMB ont un coefficient de variation élevé. Le RTT-COMC a lui aussi son pic à deux ans, à $89 \pm 6,06\%$ et diminue ensuite jusqu'à atteindre un plateau à $14 \pm 0\%$ entre huit et onze ans. Le RTT-VOMC indique une difficulté plus marquée à quatre ans, avec $88 \pm 9,91\%$. L'échelle systémique locale révèle une augmentation de 31% entre deux et quinze ans. L'échelle comportementale note quant à elle une stabilité entre ces âges avec des moyennes variant entre 13 et 23%. Le stress parental est le plus élevé lorsque les patientes ont deux ans, avec une moyenne au 97,50e percentile. Ce stress semble superposable avec le RTT-COMC. L'évolution naturelle du syndrome de Rett diffère selon les variables analysées et cette étude démontre l'impact potentiellement multifactoriel de celles-ci sur le stress des parents des patientes atteintes. Ces liens causaux permettront de mieux cibler l'aide à apporter aux familles.

A3. Laurence Petitpas, candidate à la maîtrise

Activité cérébrale et consommation cérébrale d'oxygène chez les enfants nés à terme avec une encéphalopathie hypoxique ischémique : rôle de la glycémie

Petitpas, L.1,2 Marandyuk, B.4, Chowdhury, R.4, Vannasing, P.2, Paquette, N.1,2, Dehaes, M.4,5,6, Gallagher, A.1,2, Pinchefskey, E.3,4,7

1. Département de psychologie, Université de Montréal ; 2. LIONlab, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine ; 3. Département de neurosciences, Université de Montréal ; 4. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine ; 5. Département de radiologie, radio-oncologie et médecine nucléaire, Université de Montréal ; 6. Institut d'ingénierie biomédicale, Université de Montréal ; 7. Département de neurologie, CHU Sainte-Justine.

L'encéphalopathie hypoxique ischémique (EHI) est une condition du nouveau-né dans laquelle les mécanismes en jeu restent encore mal compris. L'hypoxie et l'ischémie entraînent une cascade biochimique neurotoxique dans le cerveau qui peut laisser les enfants atteints d'EHI avec de graves séquelles neurologiques et/ou neurodéveloppementales. Cette population clinique est également particulièrement à risque d'hypo- ou d'hyperglycémie néonatale (HHN). Le glucose étant extrêmement important au bon fonctionnement cérébral, une HHN mal contrôlée pourrait avoir de graves conséquences sur l'activité cérébrale et de la consommation d'oxygène cérébrale. Devant le manque de données sur le fonctionnement métabolique suite à une EHI, cette étude vise à déterminer l'impact d'une HHN sévère sur le rythme de fond de l'activité cérébrale mesurée par EEG ainsi que sur la consommation cérébrale d'oxygène (CMRO2) mesurée par



imagerie optique (FDNIRS-DCS). Nous postulons que l'activité cérébrale sera altérée et que le CMRO2 sera plus faible dans la condition d'hyperglycémie, sans l'être dans la condition d'hypoglycémie, comparativement au groupe contrôle (normoglycémie). De plus, nous postulons qu'un indice de variabilité glycémique sera positivement associée à l'altération de l'activité cérébrale mesurée à l'EEG et négativement associée à la consommation cérébrale d'oxygène mesurée au FDNIRS-DCS. Cinquante participants ont été recrutés au CHU Sainte-Justine peu après leur naissance où ils ont été monitorés en continu à l'aide de l'EEG pendant une période moyenne de 80h et périodiquement à l'aide de la FDNIRS-DCS (5 enregistrements en moyenne). L'anormalité de l'activité cérébrale est déterminée selon le niveau de discontinuité du tracé d'EEG caractérisé par la présence d'intervalles inter-bouffées qui indique une activité cérébrale plus altérée. Les données de glycémie ont été recueillies de façon intermittente par le biais de prises de sang et de glucomètres. Les analyses de groupes pour l'ensemble des variables n'ont pas encore été réalisées. Toutefois, les valeurs de glycémie semblent montrer que l'hyperglycémie est plus fréquente que l'hypoglycémie dans cette cohorte. De plus, il est possible de retrouver une plus grande variabilité glycémique dans les premières et troisièmes journées de vie. Ce projet a pour retombées cliniques possibles l'amélioration des protocoles de soins cliniques dans le but d'offrir un neurodéveloppement le plus normal possible à ces enfants.

A4. Arsenii Prozorov

Identifying the responsible signaling pathway underlying APP (Amyloid Precursor Protein) meta-plasticity

Prozorov, A 1, Boehm, J. 1

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

Nerve cells communicate with each other via synapses: a specialized junction that passes nerve impulses from one neuron to the next. Changing the strength of synaptic communication is called synaptic plasticity, and it is the cellular process underlying learning and memory formation. It has been shown that impaired synaptic plasticity is a hallmark for many neurodegenerative diseases, like Alzheimer's disease. The two most prominent forms of synaptic plasticity are long-term potentiation (LTP) and long-term depression (LTD). The induction of synaptic plasticity is tightly controlled through the activation of specific intracellular signalling pathways. Interestingly, it has been shown in recent years that certain molecules can influence and modify the induction of synaptic plasticity, a phenomenon called metaplasticity. In a recent study, the laboratory of my supervisor Dr. Boehm could show that the amyloid precursor protein (APP) is an effector molecule for metaplasticity (Trillaud-Doppia et al, 2018). APP rose to prominence since its proteolytic cleavage produces the amyloid-beta peptide (A-beta), which is believed to be one of the factors in the development of Alzheimer's disease. Due to its prominent role in Alzheimer's disease, most of the research has been focused on the pathophysiological role of APP in producing A-beta. However, the endogenous role of APP remains largely elusive. The proteolytic cleavage of APP produces A-beta as well as the APP intracellular-domain (APP-ICD) at the same time. A-beta is released to the extracellular space, while the APP-ICD is released into the cytosol. My supervisor's laboratory could show that APP-ICD is an effector molecule for metaplasticity, i.e. it facilitates LTD and inhibits LTP (Trillaud-Doppia et al, 2018). Furthermore, it was also demonstrated that higher concentrations of A-beta affect synaptic plasticity and induce synaptic depression (Tamburri et al, 2013). Hence, it appears that extracellular A-beta and intracellular



APP-ICD could work “hand in hand” to induce synaptic depression and ultimately synapse loss. Hence, the overarching hypothesis for this project is that the aberrant increase of APP cleavage, i.e. production of A-beta and APP-ICD, during Alzheimer's disease reactivates a signalling pathway initially in place to aid the sharpening of synaptic circuits during neuronal development, by reducing superfluous synapses.

A5. Eve Racette, candidate à la maîtrise

Caractérisation phénotypique d'un modèle murin de déficience intellectuelle associé à la perte de fonction de Tbc1d7

Racette, E.1,2, Michaud, J.L. 1,2

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

La déficience intellectuelle (DI) est un désordre neurodéveloppemental fréquent qui est principalement expliqué par des facteurs génétiques affectant de nombreuses voies de signalisation. Entre autres, la voie mTOR, qui est particulièrement importante dans le développement du cerveau, est perturbée dans certaines formes génétiques de DI. Cette voie est sous un contrôle négatif par le complexe TSC1-TSC2. La perte de fonction d'une ou l'autre des sous-unités de ce complexe cause une forme de DI, la sclérose tubéreuse. Récemment, il a été démontré que la protéine TBC1D7 est une troisième composante essentielle à l'intégrité du complexe TSC1-TSC2. Notre groupe a montré que des mutations tronquantes bi-alléliques de TBC1D7 causent une forme de DI avec mégalencéphalie qui est associée à une perte d'expression de la protéine ainsi qu'une hyperactivation de la voie mTOR dans les cellules des patients. Notre hypothèse est que la perte de TBC1D7 affecte la cognition en augmentant l'activité de la voie de mTOR dans les neurones du cortex et de l'hippocampe et que l'administration d'inhibiteurs de cette voie peut corriger les déficits cognitifs. Pour investiguer cette hypothèse, nous avons généré, à l'aide de Crispr, une souris porteuse d'une délétion de 2 exons critiques pour la fonction de Tbc1d7 qui se traduit par un changement de cadre de lecture. Les souris homozygotes pour cette mutation naissent et survivent selon une proportion mendélienne. Nous avons récemment établi que TBC1D7 est exprimé dans plusieurs types de neurones du cortex et l'hippocampe adulte. Nous déterminerons si la perte de TBC1D7 induit l'activation de la voie de mTOR dans le cerveau des souris en étudiant plusieurs marqueurs de cette voie par des approches de Western blot et d'immunohistochimie. Nous déterminerons aussi si ces souris présentent des déficits cognitifs à l'aide de tests comportementaux. Si nous observons des déficits cognitifs et une hyperactivation de mTOR chez les souris mutantes, nous chercherons à les corriger par l'administration d'un inhibiteur de cette voie. Ce projet pourrait ainsi nous permettre d'évaluer un traitement pharmacologique pour cette forme de DI.

A6. Ikram Toudji, candidat à la maîtrise

Implication du gène Pigb et des ancrés GPI dans la physiopathologie des encéphalopathies épileptogènes

Raju, P.K.1,3, Toudji, I.1,3, Toulouse, K.1,3, Nguyen, T.T.M. 1, Eid, L. 1,3, Lupien-Meilleur, A. 1, Lachance, M. 1, Campeau, P. 1,2, Rossignol, E. 1,2,3

1. Centre de recherche, CHU Ste-Justine; 2. Département de Pédiatrie, Université de Montréal; 3. Département de Neurosciences, Université de Montréal.



Les encéphalopathies épileptogènes (EE) sont des maladies neurodéveloppementales caractérisées par une épilepsie réfractaire avec atteinte cognitive ou régression. Les laboratoires des Drs E. Rossignol et P. Campeau ont récemment identifié des mutations récessives du gène PIGB chez plusieurs patients EE. Pigb encode une protéine impliquée dans la biosynthèse des ancras glycosylphosphatidylinositol (GPI), importantes pour la migration neuronale. Des données récentes du laboratoire Rossignol indiquent qu'une atteinte préférentielle des interneurons GABAergiques corticaux (INs) lors du développement embryonnaire pourrait être à l'origine de nombreuses formes génétiques d'EE. De plus, nos données préliminaires suggèrent que la perte conditionnelle de Pigb dans les INs corticaux engendre une épilepsie avec déficits cognitifs et comportementaux chez la souris. Nous postulons que la perte de Pigb empêche la biosynthèse des ancras GPI. Ceci aurait pour conséquence d'altérer la migration des INs réduisant leur nombre dans le cortex post-natal, résultant en une désinhibition corticale menant aux EE. Nous avons généré un modèle murin porteur d'une délétion conditionnelle de Pigb dans les INs corticaux (Nkx2.1Cre;Pigbc/c;RCEEGFP) que nous avons comparé à des souris sauvages apparentées afin d'étudier l'impact de la perte de Pigb sur le développement et la migration des INs par imagerie de tranches organotypiques et reconstruction neuronale. Nos données indiquent une diminution du nombre d'INs au front de migration à e13.5 ainsi que dans le cortex somatosensoriel en postnatal (P0, P14, P21), sans atteinte de la prolifération neuronale, suggérant un déficit de migration des INs mutants. L'imagerie en temps-réel de tranches organotypiques provenant d'embryons à e13.5 révèle une réduction de la vitesse de migration et une altération de la directionnalité des INs mutants en migration tangentielle. De plus, nos reconstructions neuronales à e13.5 indiquent une augmentation de la longueur et de la complexité des neurites rostraux et caudaux des INs mutants.

Groupe B – Axe Maladies immunitaires et cancers: Candidats à la maîtrise

B1. Emma Rose Cheetham

The Functional Role of NCAM1 in Pediatric Acute Megakaryoblastic Leukemia (AMKL) Associated with the CBFA2T3-GLIS2 Gene Fusion

Cheetham, E. 1, Bilodeau, M. 1, Cellot, S. 1.

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine

Acute megakaryoblastic leukemia (AMKL), a subtype of acute myeloid leukemia (AML), is a pediatric disease affecting infants and children less than 3 years old. Recurrent chimeric gene fusions occur in AMKL such as CBFA2T3-GLIS2 (GLIS2), associated with poor survival and high expression of the neural cell adhesion molecule 1 (NCAM1) biomarker. NCAM1 is also expressed in other subsets of refractory infant leukemia and adult AML correlating with adverse outcomes. Our hypothesis is that NCAM1 is a functional dependency in GLIS2 AMKL. Our aims are to functionally assess the role of NCAM1 in sustaining leukemic cells in vitro and leukemia engraftment and progression in vivo. Methods: We have generated human models of AMKL carrying the genetic lesion CBFA2T3-GLIS2 in our laboratory using genetic modification techniques in human cord blood cells and transplantation into immunodeficient mice. Short hairpin (sh)-RNA-mediated NCAM1 knockdown (KD) is being performed In vitro, using M07e cell line carrying the GLIS2 fusion and our engineered GLIS2 xenograft cells, and In vivo using our GLIS2 mouse xenograft models. We have validated the knockdown efficiency of two NCAM1-



shRNA compared with renilla-control-shRNA constructs in cell lines and primary leukemia xenografts maintained in optimized culture conditions using qRT-PCR and flow cytometry. Several functional assays are ongoing to assess proliferation, apoptosis, viability, immunophenotype, morphology and clonogenic potential in order to determine its functional role in AMKL. To assess the role of NCAM1 in sustaining leukemia in vivo, GLIS2 xenografts were transduced with NCAM1-shRNA and renilla-control-shRNA constructs and transplanted into immunodeficient mice. Engraftment and disease progression is being monitored using serial blood sampling and leukemic mice will be sacrificed when moribund using standard necropsy procedures. Phenotypic and molecular characterization of bone marrow and spleen cells and histological analysis of organ infiltration will be done. The findings will further our understanding and contribute to the development of tailored therapies using NCAM1 as a target in hard to treat high risk AML subtypes.

B2. Mariya Kryvoshey

Étude des altérations transcriptomiques et épigénétiques dans le neuroblastome en 3D

Kryvoshey, M. 1,2, Mardhy W. 1,2, Raynal N. 1,2

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine ; 2. Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal.

Le neuroblastome à haut risque est un cancer pédiatrique caractérisé par un faible taux de survie (~30%) et des récurrences fréquentes, malgré tous les traitements multimodaux existants à ce jour. Généralement, les études d'évaluation des médicaments utilisent la culture cellulaire en 2D, mais celle-ci ne reflète pas la biologie tumorale du neuroblastome in situ, incluant les caractéristiques associées à l'hypoxie et la densité cellulaire. Ainsi, en comparaison aux patients, la culture cellulaire conventionnelle semble altérer le phénotype cellulaire du neuroblastome, le transcriptome et l'épigénome qui affecteront à leur tour les résultats des études pharmacologiques. Ainsi, nous avons développé des nouveaux modèles de culture cellulaire en 3D avec 3 lignées humaines de neuroblastome (SK-N-AS, IMR-32, IGR-N-91) pour atteindre une culture de sphéroïdes à long terme (1 mois) avec un taux de viabilité convenable. Dans le laboratoire, il a été démontré dans d'autres lignées cellulaires cancéreuses humaines (ex : cancer de poumon avec la lignée A549) que l'occurrence des changements épigénétiques est dépendante du temps. Alors, notre hypothèse de recherche est que les changements épigénétiques et transcriptionnels vont être induits par l'adaptation en 3D et vont s'amplifier dans le temps lors de la culture en 3D. Ces changements ont été mesurés dans les cellules de neuroblastome en 3D dans le temps pour identifier le moment où l'épigénome des sphéroïdes ressemble à l'épigénome du neuroblastome in situ. En effet, l'occurrence de changements dans l'expression des régulateurs épigénétiques survient dans les quelques semaines suivant la mise en sphéroïde, ce qui se traduit par une différence dans la sensibilité aux médicaments épigénétiques par rapport à la culture conventionnelle en 2D. Les études transcriptomiques/épigénétiques détaillées ont été effectuées afin de mieux caractériser les changements en 3D et déterminer le moment où les sphéroïdes cultivés ressemblent aux tumeurs des patients. Ce moment en 3D a été choisi afin de faire le RNA-Seq avec deux lignées de neuroblastome (2D vs 3D). Finalement, le crible de 181 drogues épigénétiques a été effectué et la viabilité a été mesurée en 2D vs en 3D au moment choisi par Western Blot. Le traitement de



sphéroïdes avec le disulfiram et/ou l'ATRA pourrait être testé puisque cette combinaison de médicaments repositionnés semble fonctionner pour le traitement de neuroblastome en 2D.

B3. Mohamed Walid Mardhy

Modèles précliniques de sphéroïdes de neuroblastomes en co-culture avec des cellules NK

Mardhy, W. 1, Kryvoshey, M. 1, Raynal, N. J-M. 1.

1. Centre de recherche de l'Hôpital Sainte-Justine, Département de pharmacologie et de physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

Le neuroblastome à haut risque chez l'enfant reste incurable malgré diverses formes de traitement. Il est donc urgent de découvrir de nouvelles approches thérapeutiques. Chez le patient, les cellules de neuroblastome échappent à l'activité anticancéreuse des cellules immunitaires Natural Killer (NK) par différents facteurs épigénétiques utilisés par les cellules tumorales. Or, lorsque cultivées in vitro en monocouche (2D), les cellules de neuroblastomes, redeviennent sensibles à l'activité cytotoxique des cellules NK par des mécanismes qui reste à mieux être compris. Ainsi, ces modèles de co-culture en 2D ne reflètent pas ce qu'il se produit dans les tumeurs in situ. Nous faisons l'hypothèse que lorsque cultivées en 3D sous forme de sphéroïdes, les cellules de neuroblastome pourraient retrouver certaines caractéristiques épigénétiques qui les rendraient plus proches des tumeurs in situ au niveau immunologique. Ainsi, un tel modèle préclinique pourrait mieux refléter la résistance aux cellules NK et servir de systèmes de criblage pour la découverte de médicaments potentialisant l'effet des cellules NK sur le neuroblastome. Pour répondre à cette question, nous avons caractérisé un système de culture cellulaire 3D utilisant plusieurs lignées cellulaires de neuroblastome. À ce système, un ajout de cellules NK dans des conditions de co-culture sera effectuée et une analyse des caractéristiques immunologiques et épigénétiques des sphéroïdes à différents temps de culture est en cours. Nous exposerons finalement les sphéroïdes de co-culture à diverses classes de composés épigénétiques afin de découvrir des médicaments qui sensibiliseraient les cellules de neuroblastome à l'activité cytotoxique des NK. Enfin, ces études nous permettront de mieux comprendre les mécanismes épigénétiques de la résistance des cellules du neuroblastome à l'activité cytotoxique des cellules NK.

B4. Bitā Rostami

Rôle de la sphingomyéline acide 3B dans l'encéphalomyélite myalgique

Rostami-Afshari, B. 1,2,3,4, Elremaly, W. 1,2,3,4, Chalder, L. 1,2,3,4 and Moreau, A. 1,2,3,4,5

1. Laboratoire Viscogliosi en génétique moléculaire des maladies musculo-squelettiques, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc, Canada; 2. Département de biochimie et médecine moléculaire, Faculté de médecine, Université de Montréal, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada; 3. Open Medicine Foundation ME/CFS Collaborative Center at CHU Sainte-Justine/Université de Montréal; 4. ICanCME Research Network; 5. Département de stomatologie, Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada.

L'encéphalomyélite myalgique (EM) est une maladie multi-systémique caractérisée par une fatigue extrême, une intolérance orthostatique, une diminution de l'activité et un malaise après-effort. Plusieurs études ont démontré une perturbation du métabolisme des lipides chez les personnes atteintes d'EM. Celles-ci ont mis en évidence une diminution des niveaux plasmatiques en céramides de 50% et 86% chez les hommes et les femmes respectivement. La sphingomyéline acide 3B (SMPDL3B) active est normalement ancrée au niveau des membranes cellulaires grâce



à un lien glycolipide appelé glycosylphosphatidylinositol ou GPI. Outre son rôle dans la conversion des sphingolipides en céramides, la protéine SMPDL3B participe à la régulation de l'immunité innée en inhibant le récepteur TLR4. Nous postulons qu'une diminution en protéines SMPDL3B au niveau des membranes cellulaires puisse contribuer à la pathogenèse de l'EM. Déterminer si la diminution en protéines SMPDL3B ancrées dans les membranes cellulaires est causée par un clivage accru au niveau du lien GPI entraînant leur relargage. Notre cohorte est constituée de 163 participants dont 127 patients EM et 46 sujets sains appariés pour l'âge et le sexe. Les niveaux de SMPDL3B ont été mesurés dans le plasma et l'urine du matin par des méthodes ELISA. L'analyse des symptômes et de la sévérité a été faite à l'aide de trois questionnaires (SF-36, MFI-20, DSQ). Les niveaux circulants de SMPDL3B chez les femmes avec EM ($44,78 \pm 4,87$ ng/ml) sont deux fois plus élevés que chez les hommes qui en sont atteints ($23,10 \pm 2,63$ ng/ml; $P < 0,05$). Les patients présentant des niveaux plasmatiques de SMPDL3B supérieurs à 30 ng/ml présentent des symptômes plus sévères comme en témoigne l'augmentation de leurs scores au niveau des troubles de sommeil, le malaise après-effort, la fatigue physique et la diminution de l'activité ($P < 0,05$). De plus, les individus les plus sévèrement atteints présentent une forte élévation de leurs niveaux urinaires en SMPDL3B ($1268,47 \pm 370,49$ ng/ml / mg de créatinine) comparés aux patients modérément atteints ($694,32 \pm 100,80$ ng/ml / mg de créatinine) ou les sujets sains ($586,98 \pm 83,17$ ng/ml / mg de créatinine). L'élévation des niveaux plasmatiques en SMPDL3B corrèle avec la sévérité des symptômes suggérant ainsi une diminution de la forme active de la protéine SMPDL3B. Des tests fonctionnels *in vitro* sont en cours pour caractériser le mécanisme de relargage de cette protéine dans le contexte de l'EM.

B5. Emmanuel Sy

Étude de l'impact de la co-culture en 3D sur l'épigénome des cellules du cancer du poumon

Sy, E. 1, Raynal, N. J-M. 1.

1. Département de Pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, CHU St-Justine

Le cancer du poumon non-à-petites-cellules (NSCLC) est retrouvé dans 85% des cas de cancer du poumon. Pour représenter cette maladie *In vitro*, les modèles de culture cellulaire 2D sont les plus utilisés, mais ils représentent faiblement les caractéristiques physiopathologiques du cancer. Notre objectif est de réaliser un modèle *in vitro* plus représentatif des caractéristiques du cancer, en comparaison aux modèles existant actuellement. Nous proposons d'effectuer une co-culture des cellules NSCLC avec des fibroblastes dans un modèle de culture tridimensionnelle. La culture tridimensionnelle (3D), dans laquelle les cellules forment un sphéroïde, est considérée comme un modèle plus fidèle à la structure et aux interactions intercellulaires d'une tumeur retrouvée chez les patients. Pour mieux représenter le microenvironnement tumoral, nous intégrons une lignée cellulaire de fibroblastes dans le sphéroïde de NSCLC, afin d'imiter l'interaction entre cellules cancéreuses et cellules stromales. Dans le but de caractériser la communication paracrine qui s'effectue entre les deux types de cellules, du milieu conditionné de fibroblastes sera utilisé dans les monocultures de cellules NSCLC en 2D et 3D. Par la suite, lors de la co-culture, nous mesurerons certaines caractéristiques phénotypiques, comme le nombre de cellules et la viabilité de chaque type cellulaire. Ensuite, nous caractériserons si ces conditions de co-culture en sphéroïde se traduisent par des changements transcriptionnels et épigénétiques au sein des deux sous-populations de cellules. Ces changements seront aussi observés au niveau protéique avec



la technique d'immunofluorescence, effectuée sur des coupes de sphéroïdes, cette expérience nous renseignera ainsi sur la disposition de ces marqueurs protéiques à l'intérieur du sphéroïde. Enfin, nous réaliserons un criblage de médicaments afin d'induire une réponse des cellules cancéreuses, dans des conditions plus semblables au microenvironnement. Ceci pourra se traduire par une diminution de la prolifération et de la viabilité mais aussi par l'augmentation de l'apoptose des cellules. L'aboutissement de ce projet apportera de nombreuses réponses pour développer des méthodes innovantes en recherche préclinique des médicaments en oncologie.

Groupe C – Axe Maladies infectieuses et soins aigus¹, Axe Pathologies foëtomaternelles et néonatales² & Autres³ : Candidats à la maîtrise

C1. Christina Ortiz¹

Le microARN Let-7f induit la sénescence et le stress oxydatif dans les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien

Ortiz, C.1, Shani, S.1, Tahiri, H.2, Yang, C.2, Fortin, C.2, Hardy, P.1,2,3

1. *Department de Pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*; 2. *Centre de Recherche CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*; 3. *Department de Pédiatrie, Faculté de Médecine Université de Montréal, Montréal, QC, Canada*

La dégénérescence maculaire liée à l'âge (DMLA) est la principale cause de cécité chez les personnes âgées, principalement dans les pays occidentaux. Plusieurs études ont identifiées le stress oxydatif comme un contributeur majeur à la pathogenèse de la DMLA. Sous stress oxydatif, les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) libèrent une grande quantité de microparticules (RMPs). Grâce au séquençage de l'ARN, nous avons découvert que le microARN le plus abondant contenu dans ces RMPs était le microARN let-7f. Cette étude vise à étudier le rôle du microARN let-7f dans la dégénérescence des cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR). D'une part, nous cherchons à déterminer si la surexpression du let-7f est suffisante pour induire du stress oxydatif et la sénescence chez les cellules EPR. De plus, nous examineront si l'inhibition du let-7f peut protéger ces cellules contre le stress oxydatif induit par l'iodate de sodium. Méthodes: Des cellules ARPE-19 ont été transfectées avec 50nM de let-7f ou 20nM d'inhibiteur suivi par 5mM d'iodate de sodium, pendant 48hrs. L'analyse du cycle cellulaire, la coloration de SA-β-Gal et les niveaux d'expression des protéines p16 et p21 ont été analysés afin de confirmer un état de sénescence. Le stress oxydatif a été déterminé par la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Le let-7f a été quantifié dans les rétines de souris C57BL/6 âgées de 6-8 semaines en utilisant un modèle établi de dégénérescence maculaire sèche liée à l'âge (DMLA) induite par des injections intraveineuses de 20mg/kg de d'iodate de sodium. Dans le groupe traitement, les souris ont été soumises à des injections intra-vitréennes de 1µg d'inhibiteur de let-7f 24hrs avant l'injection de d'iodate de sodium. Des flatmounts EPR/choroïde et des cryosections rétinienne ont été utilisés afin analyser la dégénérescence des cellules EPR in-vivo. Résultats: La surexpression du let-7f dans les cellules ARPE-19 a induit le stress oxydatif ainsi que la sénescence. Son inhibition a réussie à protéger les cellules EPR des conséquences néfastes induite pas l'iodate de sodium. De plus, l'expression du let-7f au niveau de la rétine a été significativement augmentée dans le modèle de souris DLMA sèche. Conclusion: Ces résultats



suggèrent un rôle important du let-7f en tant que médiateur de la dégénérescence des cellules EPR.

C2. Christopher Savoie¹

Détection des coronavirus par virométrie en flux et CRISPR-Cas9

Savoie, C. 1, Lippé, R. 1,2

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de Pathologie et Biologie Cellulaire, Université de Montréal.

Le SRAS-CoV-2, à l'origine de la pandémie de Covid-19, est un coronavirus qui peut être détecté par tests d'acides nucléiques ou protéiques (sérologiques et antigènes). Cependant, ceux-ci ne détectent pas directement les virions infectieux, mais indirectement les acides nucléiques, protéines virales ou anticorps. Alors, même s'ils sont quantitatifs, on n'obtient pas un compte des particules virales infectieuses causant la maladie. Ceci est particulièrement important puisque les tests actuels corrèlent faiblement avec la sévérité de la maladie, la progression de la maladie et la transmission (ex: superspreaders). Ainsi, ceux-ci possèdent des limites importantes en clinique et ne permettent pas d'élucider certaines questions fondamentales en virologie. L'objectif de notre projet est d'adapter des méthodes de cytométrie en flux (dans ce contexte appelé virométrie en flux) pour l'étude des virions infectieux. Pour ce faire, nous élaborons des marqueurs spécifiques qui permettent de distinguer les particules virales de d'autres particules de tailles similaires. Le système CRISPR-Cas9 a déjà été utilisé pour faire le marquage et la détection d'ARN selon leur séquence ce qui pourrait permettre le marquage de virions pour leur quantification par virométrie en flux. Nous optimisons ce système par fluorescence in situ hybridization (Cas-FISH) ce qui permet de tester différents ARN guide et protéines Cas marqués. Parallèlement, nous optimisons la méthode de virométrie en flux par l'utilisation de marqueurs non spécifiques sur des virions purifiés. La démonstration du concept est faite en utilisant le coronavirus OC43 (BSL-2) avant d'adapter la méthode sur le SRAS-CoV-2 (BSL-3). Finalement, cela ouvrira la porte pour reprogrammer le système CRISPR-Cas9 pour la détection d'une multitude de virus à ARN.

C3. Eloi Guarnieri²

Modification à long-terme des comportements anxieux et de l'apprentissage spatial à la suite de lésions cérébelleuses périnatales dans un modèle murin.

Guarnieri E. 1,2, Mengus M. 1,2, Tremblay S. 1,2

1. Département de Sciences Biomédicales, Faculté de Médecine, Université de Montréal; 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine.

Chaque année, l'unité néonatale du CHU Sainte-Justine accueille environ 130 bébés nés « extrêmement prématurés ». Chez ces enfants, des lésions cérébelleuses sont rapportées et associées à des déficits cognitifs et comportementaux à long-terme. (i) Évaluer les conséquences neurologiques fonctionnelles à long-terme de lésions cérébelleuses périnatales dans un modèle murin. (ii) Évaluer le rôle des microglies cérébelleuses dans le développement des atteintes fonctionnelles observées. Deux populations de souris transgéniques (B6.129P2(Cg)-Cx3Cr1CreERT2-EYFP/iDTR) sont utilisées. Elles se distinguaient par la présence, ou non, d'une déplétion microgiale cérébelleuse transitoire dans les premiers jours de vie. Des lésions cérébelleuses étaient expérimentalement et aléatoirement induites chez ces souriceaux de 3 jours d'âge : contrôle (Veh/Veh), hémorragies cérébelleuses (Coll/Veh), stress inflammatoire



systémique (Veh/LPS) et association des 2 lésions (Coll/LPS). Une évaluation comportementale est réalisée à l'aveugle entre 60 et 85 jours d'âge (Marbles burying, Open field, Y maze, Elevated plus maze, Social recognition, Morris water maze, Rotarod et Footprint analysis). En présence de microglies, les souris mâles Veh/LPS passaient significativement ($P=0,01$) plus de temps dans les bras ouverts de l'Elevated Plus maze (20.7 ± 4.2 %, $n=5$) que les souris mâles Veh/Veh (5.3 ± 1.3 %, $n=6$). Les souris mâles Coll/LPS semblaient passer plus de temps au centre de l'Open field (8.2 ± 1.3 %, $n=10$) et avoir un pourcentage d'alternance spontanée moindre dans le Y maze (55.8 ± 6.5 %, $n=10$) en comparaison des souris mâles Veh/Veh (6.2 ± 1.2 % ; 64.6 ± 7.7 %, $n=6$). Bien que non significative, la déplétion microgliale normalisait les tendances observées. Nos résultats préliminaires seraient en faveur d'une modification des comportements anxieux et de l'apprentissage spatial à long-terme à la suite de lésions cérébelleuses périnatales, et en faveur d'une activation microgliale délétère. À terme, notre modèle se voudrait un outil à la recherche thérapeutique vis-à-vis des lésions cérébelleuses périnatales.

C4. Hamza Talsmat²

Predominance of High Opportunistic Pathogen Levels and Low Biodiversity as Potential Biomarkers Associated to Abnormal Neurological Examination at Term-Corrected Age in Infant Born Prematurely (29-36 weeks of gestation): Preliminary Analysis

Talsmat, H.1, Gagnon, M.1, Kubinski, R.2, Imane, R.1 Gagnon, M.1, Côté-Corriveau, G.1, Nuyt, A.1 Pinchefsky, E.1 Dehaes, M.1, Luu, T.1 Simard, M.1 Tremblay, S.1

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Phyla

The early developmental window of the gut microbiome occurs in parallel with the nervous system development, which may be influenced by early life exposure including variation in gut microbiota colonization. Emerging evidence are now highlighting how gut microbiota signatures are distinct between term and preterm infants. Therefore, this study aims to explore if gut microbiota colonization, as an early biomarker, is associated with abnormal neurological evaluation (NE) at term-corrected age in infants born prematurely. Fecal samples were collected at birth (<7 days) and at term-equivalent corrected age from a longitudinal observational cohort of preterm infants. Genomic DNA was extracted from each sample followed by amplification and sequencing of V3-V4 region from 16S RNA. Taxonomy abundance tables were then generated from the FASTQ data obtained, using QIIME2 (v2020.2) for further analysis. At term-corrected age, two neuromotor examination were performed to evaluate neurological outcomes: The Amiel-Tison Test (ENTAT) and the Global Motor Assessment (GMA). 27 infants were included using two fecal samples (birth and term-corrected age). Correlational analyses showed that *Bacteroides* sp. are positively associated with a higher GMA quantitative score (* $P=0.04$) and that Shannon diversity is significantly higher at birth in preterm infant with a normal NE (* $P=0.03$), which increases at term-corrected age. Moreover, term samples of infant with normal NE also showed the apparition of a commensal flora (presence of *Eubacterium* sp., *Dialister* sp. and *Akkermansia* sp.), but not in infant with abnormal NE. Longitudinal analysis until term-corrected age showed predominant colonization with *Bifidobacterium* sp. even without or cessation of probiotics exposure. Differential abundance analyses indicated a significant higher prevalence of opportunistic pathogens at birth and at term-corrected age in the abnormal NE group (high proportion of *Enterococcus* sp., *Streptococcus* sp., *Staphylococcus* sp. and *Escherichia* sp.-*Shigella* sp.). Opportunistic pathogen levels are higher at term-corrected age in infants presenting



an abnormal NE along with a rarefication of their commensal bacteria and poor biodiversity of their gut microbiota. This preliminary analysis of gut microbiota indicates that an early life dysbiosis could be predictive of abnormal NE at term-corrected age in infant born prematurely.

C5. Khaliun Erdenedalai³

An experimentally validated, open-source Monte Carlo simulator for optical coherence tomography

Erdenedalai, K.1, Maltais-Tariant, R.1, Dehaes, M.2, Boudoux, C.1.2.3

1. Department of Engineering Physics, École Polytechnique de Montréal; 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 3. Castor Optics, inc., Montréal

Optical coherence tomography (OCT) is a high-resolution, non-invasive medical imaging technique with a few millimeters of tissue penetration depth. This technique has been gaining popularity as a diagnosis tool. The OCT community, however, still lacks a validated open-source simulator that generates quantitative images. Such a tool could be used to optimize systems and better understand signal post-process. For the accuracy of the simulation, the recreation of the actual behavior of light propagation in a Monte Carlo approach plays a vital role. This project aims to develop an experimentally validated open-source Monte Carlo simulator for OCT considering multiple aspects including the shape of the beam and its depth of focus. The novelty of this simulator is its validation with OCT images of phantoms with known optical properties. We exploited our first-generation code and added in our model aspects including Gaussian beam propagation and reflection. The simulator was tested for varying focal lengths of the imaging lens and varying optical properties of the sample. The validation was performed with one-layer and two-layered phantoms created in our laboratory. The optical properties of these phantoms were determined experimentally and used in the simulator to recreate the same tissue. The code is thoroughly commented on and structured for the simplicity of understanding. It is published on a GitHub platform with documentation and an illustration in the form of a flowchart. This code represents an open-source Monte Carlo simulator for OCT and provides validation data to allow the community to validate their simulator and experiments.

**Groupe D – Axe Santé musculosquelettique, réadaptation et technologies médicales :
Candidats à la maîtrise**

D1. Zineb Ajji

Development of GelMA-based vascularized cardiac patches via 3D bioprinting for cardiac tissue regeneration

Ajji, Z. 1

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal; Institut TransmedTech de Montréal; Institut de Génie biomédical

Cardiovascular diseases are a leading cause of death worldwide. Myocardial infarction captures a significant segment of this population. Myocardial infarction leads to the death of heart muscle cells, cardiomyocytes, that cannot proliferate or regenerate, causing chronic dysfunction. The current treatment is heart transplantation. However, the lack of cardiac donors required the search for a new solution. Consequently, tissue engineering started to be considered as a promising alternative. In this field, cells are seeded onto biomaterials to be used as a scaffold that



can promote the cell's reorganization into functional cardiac tissue. 3D bioprinting is an emerging technique to print directly cells inside scaffolds using bioinks. These bioinks can be obtained by mixing the cells within the biomaterial before printing. However, vascularization in thick scaffolds is currently one of the main hurdles to translate tissue engineering to clinical applications. Therefore, the project aims to engineer a vascularized cardiac patch of sufficient thickness using 3D bioprinting to ensure scaffold viability and to meet clinical needs. The ultimate objective of this project is to fabricate and characterize tissue-engineered vascularized cardiac patches using 3D bioprinting. To achieve this, the necessary steps include the development of a hybrid bioink with suitable mechanical properties to support the functionality of CMs; the investigation of the materials' printability and mechanical properties; the 3D bioprinting of vascularized cardiac patches from cardiomyocytes encapsulated in the bioink. To do so, in the short term, I will synthesize and characterize a photo-crosslinkable polymer, GelMA, and using an extrusion-based 3D bioprinter, I will print this GelMA-based hydrogel into mesh-like 3D structures and investigate their printability. I will anticipate developing a new set of well-characterized GelMA-based cardiac patches. The outcome of this project will provide adequate 3D vascularized cardiac patches as a therapeutic option that possesses mechanical, and functional properties close to the native heart.

D2. Rodrigue Caron

Segmentation of Trabecular Bone Microdamage in Xray MicroCT Images Using Deep Learning: A Comparative Study Between Neural Networks and Contrast Agent

Caron, R. 1,2, Londono, I. 2, Villemure, I. 1,2,3, Seoud, L. 2,3,4

1. Department of Mechanical Engineering, Polytechnique Montréal; 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 3. Institut de génie biomédical, Université de Montréal; 4. Department of Computer Engineering and Software Engineering, Polytechnique Montréal

Over 200 million people suffer from osteoporosis in the world. One of the current approaches in understanding osteoporosis is to study the development of bone microdamage (BMD) under mechanical loading. The gold standard for evaluating bone microdamage is to quantify damage volume from images of bone samples stained with a contrast agent (CA), often composed of toxic heavy metals and requiring long tissue preparation. With the improvement of microCT scanners, it is now possible to take images at really high resolution. Hence, it is now an option to use Artificial Neural Networks (ANN) to detect and segment BMD. Our goal is to replace the use of CA with a trained convolutional neural network (CNN) allowing an automatic segmentation of the BMD in microCT images. Six trabecular bovine bone cylinders were imaged using the Xradia Versa 520 (Zeiss, Germany) at a resolution of 1.95 μm after being compressed until failure. Two samples were stained using BaSO₄ by submerging the samples under vacuum in a solution of BaCl₂ for 2 days and then in a solution of Na₂SO₄ for 2 days. Following staining, the two samples were imaged again. The unstained samples were used to train two CNNs implemented in DragonFly (ORS, Montreal): Yolo v3 to detect regions with BMD, then Unet to segment the BMD at the pixel level in the detected regions. The performance of both techniques was further compared using two segmentation metrics, the Dice Score and the Intersection over Union (IoU), which are calculated by comparing the result with the ground truth, a manual segmentation representing the expected results. The expected results would be to have a Dice Score and IoU for the CNN that can compete with the CA but is slightly lower since the network is not specialized for



microcracks in trabecular bone and will be trained with a limited amount of data. The processing time for deep learning should be much lower than the application of contrast agents. We expect to conclude if Yolov3+Unet can be used to replace CA for the quantification of BMD in trabecular bone based on their performance.

D3. Lupann Rieger

Impact des lipides bioactifs dans la régulation du phénotype et du métabolisme des fibres musculaires

Rieger, L. 1,2, Dumont, N. 1,3

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de physiologie, Université de Montréal; 3. Département de réadaptation, Université de Montréal

Les muscles squelettiques sont majoritairement constitués de fibres musculaires classifiées en type I ou II en fonction de leur phénotype métabolique (oxydatif ou glycolytique) et contractile (lent ou rapide). Une lésion musculaire entraîne une activation des cellules souches musculaires (cellules satellites). Une fois activées, les cellules satellites prolifèrent, se différencient et fusionnent pour former des myotubes multinucléés qui assurent la régénération du muscle. Le phénotype des fibres musculaires nouvellement formées est déterminé, entre autres, par la programmation des cellules satellites. Nos études précédentes ont démontré que les résolvines, des médiateurs lipidiques dérivés des oméga-3, jouent un rôle crucial dans la différenciation et la fusion des cellules satellites. Cependant, l'influence des résolvines sur l'établissement du phénotype musculaire est encore inconnue. Ainsi, l'objectif de recherche est de déterminer l'impact des résolvines sur le destin phénotypique des fibres nouvellement formées au cours de la myogenèse. L'hypothèse formulée est que les résolvines activent des voies signalétiques favorisant le phénotype musculaire lent. Des cellules satellites de souris wildtype seront isolées par cytométrie, différenciées en myotubes et traitées avec différentes concentrations de résolvine. Nous caractériserons l'impact de ces médiateurs sur la signalisation, le métabolisme et le phénotype des fibres musculaires par immunofluorescence, qPCR, Western Blot et RNAseq. Des souris wildtype subiront des blessures par injection intramusculaire de cardiotoxine. Une injection quotidienne de résolvine ou placebo sera faite pendant sept jours et les tissus musculaires seront récoltés. La fonction des muscles (force, vitesse, fatigabilité), la taille et le phénotype seront mesurés afin de caractériser l'impact des lipides bioactifs sur le phénotype des fibres musculaires lors de la régénération musculaire in vivo. Nos résultats préliminaires in vitro par Western Blot suggèrent que les résolvines promeuvent l'établissement du phénotype musculaire lent. Cette étude contribuera à mieux comprendre les mécanismes de détermination du phénotype musculaire qui sont encore nébuleux à ce jour. De plus, cette découverte aurait également des implications thérapeutiques importantes puisque les fibres musculaires lentes sont plus résistantes à la dégénération dans de nombreuses dystrophies musculaires.

D4. Liset Rodriguez-Ojea

Évaluation de l'impact des nouvelles trajectoires de soins inter-établissements harmonisées en chirurgie musculosquelettique pédiatrique complexe, au niveau de la collaboration interprofessionnelle du personnel de santé impliqués

Rodriguez-Ojea L. 1, Gaboury I. 1, Sasseville M. 1, Letendre J. 1, Parent S. 1, Beauséjour M. 1

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine



Des stratégies d'intégration ont été développées dans les systèmes de santé, afin de réduire les ruptures de services, améliorer la qualité des soins des patients et la satisfaction des professionnels. La littérature reconnaît que l'intégration des services est facilitée par une collaboration interprofessionnelle (CI) efficace. La relation inverse a été moins étudiée, soit comment la mise en œuvre de l'intégration a un impact sur la CI. Ces éléments ont inspiré un projet de maîtrise visant à évaluer les effets des nouvelles trajectoires, de chirurgie orthopédique pédiatrique complexe, dans la pratique collaborative. L'objectif de cette étude est d'explorer les impacts perçus de l'implantation des nouvelles trajectoires de soins inter-établissements harmonisées sur la pratique de collaboration des professionnels de la santé impliqués dans l'Initiative MUSCO. La population cible sera constituée par les coordonnateurs cliniques des quatre établissements de santé. Une méthode d'échantillonnage non probabiliste intentionnelle sera utilisée. Les participants recevront une lettre d'invitation et un formulaire de consentement. La taille estimée de l'échantillon est d'environ 18 coordinateurs. L'étude s'appuiera sur la méthode qualitative, à travers un devis descriptif interprétatif longitudinal. La collecte de données reposera sur les groupes de discussion focalisée, qui seront menés à trois moments, soit au début et à mi-parcours de la mise en œuvre, de même qu'à la fin du déploiement des trajectoires inter-établissements. Les groupes seront modérés par un animateur informé de la cartographie des trajectoires et co-animés par la candidate à la maîtrise. La guide de discussion et l'analyse de données seront basées sur le modèle conceptuel de collaboration interprofessionnelle D'Amour, 2008. L'analyse longitudinale consistera à suivre les changements chez les participants pendant l'implantation et comment ces évolutions ont une influence dans la CI et permettra de comparer les éléments communs et thèmes divergents qui émergent dans les différents moments de l'analyse, dans un groupe et entre les groupes. Des impacts positifs sur les aspects collaboratifs des professionnels de santé générés par la structure organisationnelle des nouvelles trajectoires entre établissements sont attendus. La connaissance de l'évolution des impacts de l'intégration permettra de transmettre ces informations à l'équipe MUSCO pour perfectionner la mise en œuvre des trajectoires.

D5. Carolina Solorzano Barrera

A Patient-Specific Vertebral Finite Element Model Using Dual-energy Radiography Imaging for the Improvement of Pedicle Screw Planning

Solorzano Barrera, C. 1,2, Aubin, C-É. 1,2,3, Villemure, I. 1,2

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Polytechnique Montréal; 3. Institut Transmedtech

In severe spinal deformities, instrumentation with pedicle screws and rods are used to realign and stabilize the spine. Failure of pedicle screw fixation is a problem in 0.8 to 27% of cases and is mainly associated with several risk factors such as the vertebral geometry and alignment, the forces involved and the mechanical properties of the bone tissue. Finite element modeling (FEM) allows a detailed biomechanical analysis of pedicle screw fixation. A new low-dose imaging system with dual-energy modulation allows the analysis of bone density and mechanical characteristics of the vertebrae. The objective of this study is to develop and validate the feasibility of a 3D vertebral FEM that includes patient-specific mechanical properties of bone tissue using dual-energy radiography. Patient-specific radiographic images were acquired using an image simulator from the novel imaging system with available CT-scans from former patients. Images were calibrated with the density of hydroxyapatite and were used to estimate the



volumetric bone mineral density of the vertebrae. Patient-specific mechanical properties were estimated using published mathematical equations and were included in two different L3 vertebral isotropic FEMs: homogeneous and heterogeneous. Published mechanical properties were also included in both model types. Simulation of pedicle screw axial pullout on the right pedicle was performed using a displacement rate of 0.1 mm/ms. The distribution of maximum stresses (MPa), peak pullout force (N) and bone-screw interface stiffness (N/mm) were calculated and compared between the two models. Results showed that patient-specific mechanical properties, when compared to using published mechanical properties, respectively increase the bone-screw interface stiffness on a homogeneous model (5261.8 vs. 2232.1 N/mm) and a heterogeneous model (4829.8 vs. 2314 N/mm). The peak pullout force also increases for a homogeneous (417.5 vs. 297.8 N) and heterogeneous model (510.5 vs. 371 N). Additionally, a higher stress distribution was observed around the screw on the patient-specific models. In conclusion, the use of patient-specific bone characteristics obtained by dual-energy radiography could affect the pedicle pullout simulation results for the L3 vertebral model. Including the heterogeneity of bone distribution in a vertebral FEM allows a realistic perspective for orthopedic surgical planning to otherwise underestimated results in a homogeneous distribution.

D6. Ya Ning Zhao

Mesure et évaluation d'indicateurs de qualité en intégration des services en contexte de transfert interétablissements pour des soins spécialisés durant la pandémie de COVID-19

Zhao, Y. 1,2, Gaboury, I. 2, Poder, T. 2, Sasseville, M. 2, Parent, S. 2, Letendre, J. 2, Beauséjour, M. 2

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Université de Sherbrooke

Plusieurs enfants recevant des soins chirurgicaux spécialisés en santé musculosquelettique nécessitent au moins un transfert d'établissements à travers leur parcours de soins engendrant des conséquences individuelles et sociétales. Ainsi, une préoccupation est d'évaluer les impacts de ces parcours sur la qualité des soins, dans un contexte pré- et per-pandémie. Les objectifs sont: 1) Décrire les tendances temporelles des indicateurs de qualité en intégration des services chez les patients opérés dans 3 profils de patients qui ont vécu des transferts interétablissements, 2) Identifier les différences dans ces indicateurs en périodes pré- et per-pandémie, et 3) Identifier les facteurs associés aux délais chirurgicaux et d'accès à la réadaptation intensive. Suivant un devis de cohorte rétrospective, l'échantillon sera composé de 144 patients faisant partie des 3 profils chirurgicaux (scoliose, spasticité et les maladies neuromotrices) ayant eu une chirurgie orthopédique dans les périodes d'observation de 6 mois pré- (automne 2019) et per- (automne 2020) pandémie. Des analyses par séries temporelles seront effectuées pour modéliser les tendances et variations d'indicateurs de qualité probants (fidèles, valides et opérationnels) en intégration des services. Basés sur le cadre des 7 dimensions de la qualité de l'OMS (soins efficaces, sûrs, centrés sur la personne, fournis en temps utile, équitables, intégrés et efficaces), ces indicateurs de processus et de résultats, seront comparés. Des modèles de régression logistique multivariés seront construits afin d'étudier les changements dans les indicateurs de qualité associés aux périodes, ainsi que les facteurs (liés aux patients, aux professionnels et aux environnements de soins) associés. Des régressions de Cox multivariés seront construits pour identifier les facteurs associés aux délais chirurgicaux et d'accès à la réadaptation intensive. Ce projet offrira un devis de mesure et d'évaluation nous permettant de connaître l'effet des



transferts sur la qualité des soins et services dans les établissements participants. Il aidera aussi à mieux comprendre les facteurs modifiables influençant les délais. Cette connaissance des parcours actuels aidera les institutions partenaires dans la conception de nouvelles trajectoires inter-établissements harmonisées et servira éventuellement de base de comparaison pour évaluer l'impact de leur implantation.

Groupe E – Axe Santé métabolique et cardiovasculaire : Candidats à la maîtrise

E1. Josianne Delorme

Impact d'une intervention nutritionnelle précoce en oncologie pédiatrique sur la santé cardiométabolique

Delorme, J.1, 2, 6, Bélanger, V.1, 2, 6, Napartuk, M.1, 2, 6, Morel, S.1, 2, 6, Curnier, D.1, 3, Sultan, S.1, 4, Laverdière, C.1, 5, Sinnett, D.1, 5, Marcil, V.1, 2, 6

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de Nutrition, Faculté de médecine, Université de Montréal; 3. Département de Kinésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal; 4. Département de Psychologie, Université de Montréal; 5. Département de Pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal; 6. Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels

Grâce aux avancées thérapeutiques, le taux de guérison des cancers de l'enfant est maintenant de 80 %. Cependant, les deux tiers des enfants guéris d'un cancer présenteront, à l'âge adulte, des séquelles liées aux traitements reçus dont des complications cardiométaboliques. Comme à ce jour aucune interventionnelle visant l'amélioration de la santé cardiométabolique des enfants atteints de cancer n'a été documentée, le projet VIE (Valorisation, Implication, Éducation) a été implanté au CHU Ste-Justine en juin 2017. Le projet VIE est un programme d'intervention multidisciplinaire pour les enfants atteints de cancer et leur famille. Ce projet a pour but de mesurer l'impact d'une intervention nutritionnelle précoce en oncologie pédiatrique sur la santé et les paramètres cardiométaboliques des enfants à la fin de leur traitement. Les participants éligibles : a) sont âgés de moins de 19 ans au diagnostic; b) sont traités par chimiothérapie ou radiothérapie. Un total de 62 patients ont participé à l'intervention nutritionnelle VIE comprenant une évaluation initiale et des rencontres de suivi à tous les 2 mois jusqu'à la fin des traitements. À la fin de l'intervention, nous procédons à l'évaluation de l'état nutritionnel, des apports alimentaires, des mesures biochimiques (glucose, bilan lipidique, biomarqueurs d'inflammation et de stress oxydant) et des mesures anthropométriques. Les données seront comparées à celles de 80 enfants contrôles ayant aussi terminé leurs traitements mais n'ayant pas été exposés à l'intervention. Nous nous attendons à ce que qu'une intervention nutritionnelle précoce ait un impact bénéfique sur la santé cardiométabolique des enfants, sur de stress oxydant et l'inflammation. D'ailleurs, à ce jour, 62,5% des évaluations finales des patients ayant participé à l'intervention VIE ont été complétées. Cette étude contribuera à évaluer l'utilité d'une intervention nutritionnelle des enfants traités pour un cancer et à émettre des recommandations quant à leur prise en charge précoce.

E2. Coraline De Sousa

L'analogue de l'humaine HNG, module la biogenèse mitochondriale et l'expression d'ECA dans le ventricule gauche d'un modèle de cardiomyopathie induite par l'oxygène chez le rat



De Sousa Do Outeiro C. 1,2, Dartora DR. 1,2, He Y. 1,2, Flahault A. 1,2, Deprez A. 1,2, Poletto Bonetto JH. 1,2, Cloutier A. 1,2, Luu TM. 1,2, Nuyt AM. 1,2

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada ; 2. Département de pédiatrie, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

La prématurité (PT) est associée à un risque accru de maladie cardiovasculaire (MCV). Nous avons montré que les rats nouveau-nés exposés à une forte concentration d'oxygène (O₂), mimant les conditions liées à la prématurité, développent une cardiomyopathie induite par l'O₂ (OIC, O₂-induced cardiomyopathy) caractérisée par un dysfonctionnement mitochondrial ainsi qu'une augmentation du système rénine-angiotensine (SRA) au sein du ventricule gauche (VG). Nous avons constaté une baisse des taux circulants d'humanine (HN), un peptide cytoprotecteur dérivé des mitochondries, chez les sujets humains nés PT. Notre objectif est de déterminer si l'analogue de l'HN (HNG) peut prévenir ces altérations dans le VG des rats. Nous avons gardé des rats mâles avec leur mère à 80% O₂ (OIC) ou à l'air ambiant (ctrl) du jour J3 à J10 de vie, certains ont reçu un traitement d'HNG (IP 0,1 mg/kg) administré de J6 à J9 (OIC+HNG). Après 4 semaines, les rats ont été sacrifiés et le VG a été disséqué pour évaluation. Les résultats (moyennes ± erreur type; Ctrl vs. OIC vs. OIC+HNG) ont été comparés avec une ANOVA à un facteur suivi d'un test de Dunnett (n=3-6/groupe. P≤0,05). À 4 semaines, le poids corporel et le rapport poids du cœur/poids corporel étaient similaires entre les groupes. Le traitement avec l'HNG a augmenté l'expression génique du marqueur clé de la biogenèse mitochondriale Pgc1α (0,99±0,06 vs 0,70±0,1 vs 2,9±0,1). L'expression de l'enzyme glycolytique Hexokinase 2 était augmentée chez OIC vs Ctrl, et le traitement par HNG ne l'a pas modifiée (1,04±0,4 vs 2,1±0,2 vs 2,0±0,2). L'expression d'ECA a diminué chez OIC+HNG (1,0±0,1 vs 1,62±0,23 vs 0,44±0,01) vs OIC. L'expression d'AT1a, AT1b, AT2, ECA2 et MasR était similaire entre les groupes. Le traitement néonatal à l'HNG associé à l'hyperoxie semble augmenter la biogénèse mitochondriale du VG et moduler la régulation d'ECA chez les jeunes rats. D'autres études sont nécessaires pour déterminer le rôle à long terme d'un traitement à l'HNG sur la dysfonction mitochondriale et la dérégulation du SRA observée chez l'adulte suite à des conditions néonatales délétères.

E3. Johanne Kerba

Participation à un programme de promotion des habitudes de vie en oncologie: perspective des adolescents

Kerba, J.1,2, Demers, C.1,9, Bélanger, V.1,2,4,7, Bouchard, I.1, Meloche, C.1, Curnier, D.1,5, Sultan, S.1,8, Laverdière, C.1,5, Sinnott, D.1,5, Marcil, V.1,2,4,7

1. Centre de recherche, CHU Ste-Justine, 2. Département de nutrition, Université de Montréal, 3. Département de pédiatrie, Université de Montréal, 4. Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels, 5. École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, 6. Département de psychologie, 7. Réseau de recherche en santé cardiometabolique, diabète et obésité, 8. Département de psychologie, 9. École de physiothérapie et d'ergothérapie, McGill.

Les survivants du cancer de l'enfant et de l'adolescent ont un risque élevé de présenter, à l'âge adulte, des complications cardiometaboliques comme la dyslipidémie, l'intolérance au glucose et l'hypertension artérielle. Afin d'adresser cette problématique, notre équipe a mis sur pied le projet VIE (Valorisation, Implication, Éducation) au Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine. Cette intervention consiste en une prise en charge personnalisée visant à prévenir les effets



tardifs du cancer et des traitements. Nos résultats montrent que la santé cardiométabolique des adolescents est particulièrement affectée par les traitements. En revanche, ces derniers ont moins bien répondu aux interventions du Projet VIE. Pour répondre à ces problématiques, nous visons à identifier les barrières et facilitateurs des adolescents au Projet VIE ainsi que leurs besoins. Pour ce faire, des entrevues réalisées auprès d'adolescents et de parents (n=12) ayant participé au projet VIE ont été réalisées. Parallèlement, des groupes de discussion seront organisés avec des professionnels en oncologie (n=12) (infirmières, physiothérapeutes, médecins, enseignants). Des questionnaires qualitatifs écrits seront aussi complétés par les intervenants directement impliqués dans le Projet VIE (n=12). Les verbatim des entrevues et groupes de discussion seront codés à l'aide du logiciel NVivo et ensuite analysés selon le cadre consolidé pour la recherche sur la mise en œuvre (CFIR). Les réponses aux questionnaires écrits seront étudiées selon une analyse qualitative hybride, incluant de l'analyse inductive et déductive. Les principaux thèmes seront ainsi recensés et groupés. Les résultats préliminaires nous renseignent entre autres sur les barrières à la participation et incluent le manque de motivation, la dépression, la fatigue, les nausées et autres effets liés aux traitements, les conflits d'horaire, le nombre élevé d'interventions ainsi que la pandémie et le manque d'intérêt pour des interventions à distance. Par ailleurs, certains besoins mentionnés dans les entrevues incluent le besoin de soutien psychologique durant et après la fin des traitements pour les jeunes participants, mais aussi pour les parents et la fratrie, et la poursuite des interventions avec les kinésiothérapeutes et les nutritionnistes après la fin des traitements. L'information recueillie servira de cadre pour adapter le Projet VIE aux besoins spécifiques de la population adolescente traitée pour un cancer.

E4. Mélanie Napartuk

Impact d'une intervention nutritionnelle individualisée sur la qualité de la diète des enfants en traitement oncologique

Napartuk, M. 1,2,3,4, Bélanger, V. 1,2,3,4, Delorme, J. 1,2,3,4, Bouchard, I. 2, Meloche, C. 2, Curnier, D. 2,5, Sultan, S. 2,6, Laverdière, C. 2,7, Sinnett, D. 2,7, Marcil, V. 1,2,3,4

1. Département de Nutrition, Faculté de médecine, 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine, 3. Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels, Québec, 4. Réseau de recherche en santé cardiométabolique, diabète et obésité, 5. Département de Kinésiologie, Faculté de médecine, 6. Département de Psychologie, Faculté de médecine, 7. Département de Pédiatrie, Faculté de médecine, Montréal

Les survivants du cancer pédiatriques présenteront, au cours de leur vie, des séquelles cardiométaboliques liées aux traitements qu'ils ont reçus. Nous pensons qu'il est possible d'améliorer la qualité de leur alimentation et leur profil de santé cardiométabolique en intervenant dès le début de leur parcours en oncologie. Objectifs. Évaluer l'impact d'une intervention nutritionnelle précoce en oncologie pédiatrique sur la qualité de l'alimentation des patients. Évaluer les liens entre la qualité de leur régime alimentaire et les indicateurs cliniques et biochimiques de leur santé cardiométabolique. Méthodologie. 55 enfants traités en oncologie au CHU Ste-Justine ont été recrutés dans l'étude. Après l'évaluation initiale, un suivi nutritionnel est proposé pendant un à deux ans. La collecte de données comprend des journaux alimentaires, des prélèvements sanguins et des prises de mesures anthropométriques. La qualité du régime alimentaire des patients est déterminée à l'aide de différents scores de qualité de la diète.



Résultats. Selon les scores Diet Quality Index (DQI) et Health Diet Index (HDI), les résultats préliminaires démontrent une amélioration de la diète. En contrepartie, il ne semble pas y avoir de différences dans la proportion de l'alimentation provenant des aliments ultra-transformés. Les analyses en cours permettront d'identifier les associations entre les changements alimentaires et les changements dans les paramètres de santé cardiométabolique. Discussion. Avec cette étude, nous espérons démontrer qu'une intervention nutritionnelle précoce pendant les traitements du cancer améliore la qualité du régime alimentaire des enfants et ainsi les paramètres de santé cardiométabolique.

E5. Chloé Normandeau

Complications cardiométaboliques dans un modèle murin de leucémie lymphoblastique aiguë pédiatrique: impact des traitements et de la diète.

Normandeau, C. 1,2, Morel, S. 1, Haddad, E.1,3, Levy, E.1,2, Marcil, V. 1,2

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine, 2. Département de nutrition, Université de Montréal, 3. Département de pédiatrie, Université de Montréal

Les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) de l'enfant ont un risque accru de développer des complications cardiométaboliques à long terme comparativement à la population générale. Cependant, les mécanismes sous-jacents à l'apparition de ces complications sont inconnus. L'utilisation d'un modèle animal est nécessaire pour discriminer l'impact des traitements, de la maladie et des autres facteurs comme la diète sur les issues cardiométaboliques. Objectifs: Dans un modèle de souris immunodéficientes NOD/SCID/gamma c- (NSG): (1) Évaluer l'impact à long terme du méthotrexate sur la dyslipidémie et la résistance à l'insuline; (2) Déterminer l'effet des traitements sur la composition et la diversité du microbiote intestinal, ses métabolites dérivés, le stress oxydant et l'inflammation; (3) Discriminer l'impact d'une diète riche en gras et en fructose sur les différents paramètres étudiés. Méthodologie : Les souris seront greffées avec des cellules leucémiques humaines puis traitées avec du méthotrexate, un agent chimiothérapeutique, pendant 7 semaines. Elles seront nourries avec une diète normale ou une diète riche en gras et en fructose. Après une rémission de 4 semaines, une analyse détaillée des profils lipidique, glycémique, inflammatoire, oxydant et du microbiote intestinal sera effectuée. Résultats attendus : La souris immunodéficiente greffée avec la leucémie et traitée pour celle-ci développera une résistance à l'insuline et de la dyslipidémie. La diète riche en gras et en fructose amplifiera cet effet. Les traitements causeront une augmentation du stress oxydant et de l'inflammation qui seront associées à des modifications de la composition du microbiote intestinal et à la présence de dyslipidémie et de résistance à l'insuline. Retombées futures : Cette étude permettra de comprendre comment les complications cardiométaboliques se développent chez les survivants de la LLA pédiatrique et ainsi améliorer le suivi, le pronostic et les stratégies de prévention et de traitements.

E6. Florence Racine

Évolution du statut clinique de personnes vivant avec la fibrose kystique avant l'apparition d'un statut glycémique anormal : une étude de cohorte, de l'enfance à l'âge adulte

Racine, F. 1,2,3, Chagnon, M. 4, Boudreau, V. 1,3, Desjardins, K. 1, Nguyen, C. 5, Denis, MH. 6, Rabasa-Lhoret, R. 1,3,7, Mailhot, G. 2,3

1. Institut de recherches cliniques de Montréal (IRCM); 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 3. Département de nutrition, Université de Montréal; 4. Département de



mathématiques et statistiques, Université de Montréal; 5. CHU Sainte-Justine; 6. Clinique de fibrose kystique, CHU Sainte-Justine; 7. Département de médecine, Université de Montréal.

L'accroissement de l'espérance de vie des personnes vivant avec la fibrose kystique (FK) a contribué à l'augmentation de la prévalence de diabète associé à la FK (DAFK). Quelques études ont observé une dégradation clinique (taille, poids et fonction pulmonaire) dans les années précédant le diagnostic de DAFK. Or, il existe peu de données sur l'évolution clinique de l'enfance jusqu'au diagnostic de DAFK à l'âge adulte. 1) Documenter les trajectoires pédiatriques (du diagnostic de la FK jusqu'à 18 ans) du poids, de la taille, de la fonction pulmonaire, de l'hémoglobine glyquée, de la glycémie et de l'insulinémie durant le test d'hyperglycémie provoquée par voie orale (HGPO) chez des personnes vivant avec la FK ayant ou non un statut glycémique anormal à l'âge adulte; 2) Identifier les paramètres cliniques pédiatriques associés à la présence d'un statut glycémique anormal à l'âge adulte. Les données pédiatriques et adultes de sujets vivant avec la FK et suivis annuellement pour dépister le DAFK ont été jumelées. Les trajectoires pour chacune des variables à l'étude ont été modélisées par des courbes de croissance latentes. Pour chacun des paramètres, l'association entre les groupes créés et le statut glycémique adulte (normoglycémique (NGT) vs anormal) a été vérifiée par le test exact de Fisher. Une régression logistique multivariée a été menée pour identifier les paramètres qui prédisent le statut glycémique à l'âge adulte. Parmi les 108 sujets inclus, 51,9% sont des femmes, 88% sont porteurs de la mutation $\Delta F508$ et on compte 43 NGT. Concernant les courbes latentes, deux ou trois groupes de croissance ont pu être modélisés pour chacune des variables à l'étude. Les analyses univariées révèlent que le risque de développer un statut glycémique anormal à l'âge adulte est plus élevé chez les personnes ayant une insuffisance vs. suffisance pancréatique ($p=0,03$, HR 4,72, IC95% [1,18-19,00]) ou des valeurs de glycémies 2h-post HGPO moyennes de 8 vs. 6 mmol/L ($p=0,04$, HR 3,38, IC95% [1,16-9,86]). La régression logistique multivariée montre que seule la glycémie 2h-post HGPO prédit de manière significative la survenue d'un statut glycémique anormal adulte ($p=0,025$, HR 3,429, IC95% [1,164-10,105]). La glycémie 2h-post HGPO pourrait être un marqueur clinique à surveiller durant l'enfance pour cibler les personnes vivant avec la FK à risque de développer un statut glycémique anormal à l'âge adulte.

E7. Samuel Sassine

Risk Factors Associated with Clinical Relapses in Pediatric Luminal Crohn's Disease, a Retrospective Cohort Study

Sassine, S. 1,2, Djani, L. 1,2, Cambron-Asselin, C.1,2, Savoie, M.1,2, Y Lin, Y-F.1,2, Qaddouri, M.1,2, Zekhnine, S.1,2, Grzywacz, K.1,2,3, Groleau, V.1,2,3, Dirks M.2,3, Drouin, É.1,2,3, Halac, U.2,3, Marchand, V.2,3, Girard, C.1,2,3, Courbette, O.1,2,3, Patey, N.1,2,4, Dal Soglio, D.1,2,4, Deslandres, C.1,2,3, Jantchou, P.1,2,3

1. CHU Sainte-Justine Research Center, Montreal, Quebec, Canada; 2. Faculty of medicine, Université de Montréal, Montréal, Québec; 3. Division of Gastroenterology, Department of pediatrics, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec; 4. Department of Pathology, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec.

There is currently a paucity of knowledge on factors associated with the relapse of Crohn's disease (CD) in children. The aims of this study were to describe the rate of relapse in pediatric CD, changes over the past decade and to determine the associated risk factors. Patients aged under 18 years old and diagnosed between 2009 and 2019 were included in this retrospective



cohort study. Clinical, endoscopic, histological, and laboratory data, as well as induction and maintenance treatments, were collected from the medical records. Survival analyses and Cox regression models were used to assess the impact of these risk factors on relapse. 639 patients were included in the study. Overall, 59.8% of patients had a clinical relapse during follow-up. The median time to relapse was 150.0 days after the date of initial remission (IQR = 68.0-367.0). There was a decrease in the clinical relapse rate over the past decade: 70.9% of patients diagnosed between 2009 and 2014 experienced a relapse compared to 49.1% of patients diagnosed between 2015 and 2019 ($p < 0.0001$). The following variables were associated with clinical relapse: female sex (adjusted hazard ratio (aHR) = 1.51, $p = 0.0009$), pediatric Crohn disease activity index (aHR = 1.02, $p = 0.04$) and simple endoscopic score for Crohn's disease (aHR = 1.03, $p = 0.03$) at diagnosis, upper digestive tract involvement (aHR = 1.59, $p = 0.0003$), exposure to oral 5-ASA (aHR = 1.91, $p = 0.0003$), use of immunomodulatory agents compared to TNF-alpha inhibitors (methotrexate aHR = 1.91, $p = 0.0006$; thiopurines aHR = 2.06, $p < 0.0001$), presence of granulomas (aHR = 1.27, $p = 0.04$) and increased eosinophils on intestinal biopsies (aHR = 1.34, $p = 0.02$), high levels of C-reactive protein (aHR = 1.01, $p < 0.0001$) and fecal calprotectin (aHR = 1.09, $p < 0.0001$) during clinical remission and low serum infliximab levels during maintenance (aHR = 2.48, $p = 0.005$). Relapse of pediatric Crohn's disease has decreased in the past decade. The risk of relapse is significantly associated with clinical, endoscopic, histological and laboratory variables and treatment strategies.

Groupe F – Axe Cerveau et développement de l'enfant : Candidats au doctorat

F1. Besma Benredjem

Les ratios (THC : CBD) sont-ils de bons descripteurs du potentiel analgésique des cannabinoïdes ?

Benredjem, B. 1,2, Pineyro, G. 1,2

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal

La régulation et la classification des différentes souches de Cannabis mises sur le marché sont basées principalement sur leurs compositions en THC et en CBD, et tiennent peu en compte les autres constituants de la plante. Nous nous sommes donc intéressés à voir s'il existe une équivalence pharmacodynamique entre des extraits de Cannabis et leurs contenus en THC et CBD. Des données préliminaires in vitro ont démontré une différence apparente entre des extraits Cannabis et des mélanges (THC : CBD) au niveau de leurs réponses cellulaires et moléculaires. Nous avons alors testé si les contenus en (THC : CBD) étaient de bons descripteurs de la réponse analgésique des cannabinoïdes in vivo et ce, dans un modèle de douleur chronique neuropathique chez des rats diabétiques. Des rats Sprague Dawley mâles (200-250 g) sont rendus diabétiques par une injection de streptozotocine (STZ, 55 mg/kg, i.p.). Une semaine après, le développement d'allodynie mécanique est confirmé à l'aide du test des filaments de Von Frey. Nous avons ensuite comparé l'efficacité de concentrations croissantes d'agonistes cannabinoïdes à soulager cette allodynie mécanique après une injection intrathécale. Les cannabinoïdes utilisés sont : THC et CBD purs, un extrait cannabis, et un mélange avec un ratio (THC : CBD) équivalent à celui de l'extrait. Nous avons également étudié l'implication du récepteur cannabinoïde CB2 (CB2R) et du canal TRPV1 dans la réponse analgésique de ces agonistes à l'aide d'un



prétraitement avec les antagonistes AM630 et capsazépine. Les effets analgésiques de l'extrait de cannabis sont différents de ceux du mélange (THC : CBD) équivalent et ce, aux petites et aux hautes doses testées. De même, les extraits et les mélanges de cannabinoïdes n'engagent pas les réponses CB2R et TRPV1 de la même façon. La supposition que les ratios (THC : CBD) soient de bons descripteurs de la réponse biologique du Cannabis n'est pas valide in vivo en termes d'effets analgésiques. Ceci devrait être pris en compte lors des utilisations cliniques de la plante.

F2. Mathieu Fornasier-Bélanger

L'exposition prénatale au mercure affecte la flexibilité cognitive et la mémoire de travail chez les adolescents

Fornasier-Bélanger, M.1,2, Muckle, G. 3,4, Jacobson, J. L.5, Ayotte, P.4, 6, Jacobson, S. W.5, & Saint-Amour, D. 1,2

1. Département de Psychologie, Université du Québec à Montréal; 2. Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine; 3. École de Psychologie, Université Laval; 4. Centre de Recherche du CHU de Québec-Université Laval; 5. Department of Psychiatry and Behavioral Neurosciences, Wayne State University School of Medicine; 6. Département de Médecine Sociale et Préventive, Université Laval.

L'exposition au mercure perturbe diverses fonctions cognitives, mais peu d'études ont examiné les fonctions exécutives. La présente étude vise à évaluer les effets de l'exposition prénatale à ce contaminant sur les fonctions exécutives d'adolescents inuits du Nunavik, lesquels y sont exposés de manière chronique via leur alimentation riche en poissons et en mammifères marins. La Tour de Londres, le Stop Task, le 2n-back et le Trail-Making Test ont été administrés à 212 participants ($18,47 \pm 1,11$ an, 55% de femmes) pour évaluer respectivement leurs capacités de planification, d'inhibition, de mémoire de travail et de flexibilité cognitive. Les associations entre la concentration sanguine du mercure mesurée à la naissance et les mesures neuropsychologiques ont été testées dans un modèle de médiation pour estimer la contribution indirecte du quotient intellectuel (QI) estimé à 11 ans. Des régressions multiples ont été conduites pour évaluer les effets directs et indirects du mercure en tenant compte des variables de confusions potentielles (exposition postnatale, âge, sexe, éducation, etc.). Les résultats indiquent un effet direct entre l'exposition prénatal au mercure et la flexibilité cognitive ($\beta = 0.164$, $p < 0.05$). Toutefois, l'effet indirect suggère que l'exposition prénatal était associée à une baisse du QI à l'enfance et que, à son tour, cette baisse de QI était liée à une diminution des performances aux tests neuropsychologiques à l'adolescence. Ainsi, l'exposition prénatal au mercure était négativement associée au QI ($\beta = -0.220$, $p < 0.01$), et le QI était positivement associé à la planification ($\beta = 0.178$, $p < 0.05$), la flexibilité cognitive ($\beta = 0.376$, $p < 0.001$) et la mémoire de travail ($\beta = 0.292$, $p < 0.001$). L'effet indirect du mercure sur les fonctions exécutives, par l'entremise du QI, était négativement associé à la flexibilité cognitive ($\beta = -0.079$, $p < 0.05$), la mémoire de travail ($\beta = -0.064$, $p < 0.05$) et tendait à être statistiquement associé à la planification ($\beta = -0.039$, $p < 0.1$). Ces résultats préliminaires suggèrent que l'exposition prénatale au mercure perturbe les fonctions exécutives à travers son influence sur le développement du QI à l'enfance.

F3. Charles Lepage

Sommeil et stress parental en tant que précurseurs du comportement chez les enfants atteints de cardiopathies congénitales



Lepage, C.1,3, Gaudet, I.1,3, Doussau, A.2, Vinay, M.-C.2, von Siebenthal, Z.2, Poirier, N.2,4, Simard, M.-N.2,4, Paquette, N.1,2 et Gallagher, A.1,2,3

1. *Laboratoire d'imagerie optique en neurodéveloppement, CHU Sainte-Justine*; 2. *Clinique d'investigation neuro-cardiaque (CINC), CHU Sainte-Justine*; 3. *Département de psychologie, Université de Montréal*; 4. *Faculté de médecine, Université de Montréal*.

In neonates with congenital heart disease (CHD) requiring early cardiac surgery, our objective was to evaluate the value of preoperative electroencephalography (EEG) as a biomarker for intraoperative vulnerability, defined as lower cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) and higher lactate levels, and subsequently, the association between these early measures and 12-month neurodevelopmental outcomes. We included neonates with complex CHD who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) at <44 weeks postmenstrual age (PMA), and collected clinical data from their medical records, including intraoperative NIRS cerebral oxygen saturation (rSO₂) and lactate levels, and 12-month parent-completed Ages and Stages Questionnaire (ASQ-3) scores. Additionally, we derived discontinuity index from preoperative EEGs, i.e. the proportion of brain activity with an amplitude <25mcV. We evaluated the association of preoperative EEG with intraoperative NIRS and lactate levels via linear regressions, and of EEG, NIRS, and lactate levels with 12-month child development via binary logistic regressions (ASQ-3 scores <1SD below mean: abnormal). A cohort of 60 neonates (41 boys) was studied, 43 completed the ASQ-3. Median PMA at surgery was 40.1 weeks (IQR 39.2-41.1). Higher EEG discontinuity index was associated with a greater maximal NIRS during surgery (B=0.273, p=0.036, 95%CI 0.044-1.283) and a greater percent of NIRS values >89% (B=0.290, p=0.026, 95%CI 0.106-1.616). No associations were found between EEG discontinuity index and lactate levels or minimal NIRS. Maximal intraoperative lactate (OR=1.709, p=0.042, 95%CI 1.019-2.867) and lactate within the first hour following CPB (OR=2.075, p=0.022, 95%CI 1.110-3.877), maximal cerebral NIRS during CPB (OR=1.178, p=0.018, 95%CI 1.028-1.350) and during surgery (OR=1.181, p=0.020, 95%CI 1.027-1.358), and greater percent of intraoperative NIRS values >89% (OR=1.067, p=0.024, 95%CI 1.009;1.129) were each associated with abnormal fine motor development at 12 months. Greater preoperative EEG discontinuity was associated with higher maximal NIRS percent of NIRS values above 89% during surgery. Additionally, higher intraoperative maximal NIRS and lactate levels were associated with worse 12-month fine motor outcomes. Future studies should assess whether an above-normal oxygen saturation during surgery may induce a harmful oxidative stress response in the immature brain of CHD neonates.

F4. Yara Maalouf

Le rendement académique à l'âge scolaire des enfants nés avec des cardiopathies congénitales

Maalouf, Y.1,2, Paquette, N.1, Gaudet, I.1,2, Bernard, C.1,3, Doussau, A.4, Pinchefskey, E.4, Beaulieu-Genest, L.4, Poirier, N.4, Simard, M.-N.1,3, Gallagher, A.1,2 et l'équipe CINC

1. *Centre de recherche du centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada*; 2. *Département de psychologie, Faculté des arts et sciences, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada*; 3. *École de réadaptation, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada*; 4. *Clinique d'Investigation NeuroCardiaque, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada*.



Les cardiopathies congénitales (CC) affectent plus de 11 nouveau-nés sur 1000. Avec les avancées en médecine et en chirurgie, la mortalité des enfants nés avec des CC est en baisse. En conséquence, plusieurs séquelles neurodéveloppementales sont observées à l'âge scolaire chez ces enfants. En 2012, l'American Heart Association a recommandé un suivi précoce pour les enfants nés avec CC. Suite à ce communiqué, la Clinique d'Investigation NeuroCardiaque (CINC) a été fondée au CHU Sainte-Justine et les enfants nés avec des CC y sont suivis dès l'âge de 4 mois. Dans le but d'optimiser les interventions et les recommandations offertes par les professionnels de la santé de la CINC à ces enfants, il est primordial de bien comprendre leur profil cognitif, notamment leur rendement académique en lien avec l'augmentation des exigences académiques à l'âge scolaire. L'objectif de cette étude est donc de caractériser le rendement académique d'enfants âgés de 8 à 11 ans atteints de CC qui sont nés avant l'ouverture de la CINC et qui n'ont pas bénéficiés du suivi systématique qui y est offert. Des enfants nés avec une CC et qui ont subi une chirurgie cardiaque corrective dans leur première année de vie ont été recrutés. Ils ont tous fait une évaluation neuropsychologique exhaustive de 4 heures au Centre de recherche du CHU Sainte-Justine. Les épreuves neuropsychologiques ont évalué plusieurs fonctions de rendement académique tel que la lecture de mots et de pseudo-mots, la vitesse et la précision de lecture de texte, le langage écrit et les habiletés en mathématiques. À ce jour, 35 participants (62% de garçons, âge moyen 9,79±1.5 ans) ont été recrutés. Les données révèlent des scores dans la norme en comparaison aux enfants de leur âge pour la lecture de mots et de pseudo-mots, la vitesse et la précision de lecture de texte, le langage écrit et les habiletés en mathématiques. Le rendement académique des enfants nés avec CC semble être préservé dans cet échantillon.

F5. Anaëlle Monfort

Le passage des médicaments dans le lait maternel: de nouvelles données pour des médicaments peu testés

Monfort, A.1, Jutras, M.1, Martin, B.2, Boucoiran, I.2, Leclair, G.1, Ferreira, E.1,2

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

Le lait maternel est une source nutritive essentielle pour les nouveau-nés, recommandé par l'Organisation Mondiale de la Santé. Cependant, la prise de médicament au cours de l'allaitement est fréquente. Malheureusement, il y a un manque d'information flagrant sur le passage de nombreux médicaments dans le lait maternel. Ainsi, les professionnels de la santé et les mères vont souvent déconseiller l'allaitement, privant l'enfant de tous les bénéfices du lait maternel. Au CHU Sainte-Justine, le centre IMAGE, un centre d'information en tératologie, répond aux questions des professionnels de la santé sur l'utilisation des médicaments pendant la grossesse et l'allaitement. Les pharmaciennes de ce centre ont identifié 17 médicaments pour lesquels les données sur leur sécurité pendant l'allaitement sont rares. Ainsi, une étude clinique a été établie afin de déterminer la faisabilité du dosage de ces médicaments dans le lait maternel à l'aide d'une méthode de chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS/MS). Les femmes allaitantes traitées avec ces médicaments sont recrutées au Québec et donnent 8 échantillons de leur lait à des temps différents sur une période de 24 heures. Les femmes doivent également répondre à 2 questionnaires sur leur santé et celle de leur enfant afin d'identifier des effets indésirables potentiellement liés à leur exposition au médicament. Les échantillons de lait sont analysés à l'aide d'une méthode LC-MS/MS validée. Le recrutement continuera pendant les



deux prochaines années. Ce projet a reçu l'approbation du comité d'éthique du CHU Sainte-Justine. À ce jour, 26 femmes ont été recrutées, parmi lesquelles 17 ont répondu au premier questionnaire et 14 ont donné des échantillons de lait pour la vortioxétine, le lacosamide, le méthotrexate, le bisoprolol, le létrozole, le clomiphène, la mélatonine, la méxiletine et l'aripiprazole. La dose relative de l'enfant varie entre 0.04% et 29% dépendamment du médicament utilisé. Cette dose est utilisée pour estimer la quantité de médicament ingérée par l'enfant et est habituellement considérée acceptable en dessous de 10%. Aucun effet indésirable n'a été associé à l'exposition au médicament via l'allaitement. Ces résultats sur le passage des médicaments dans le lait maternel permettent aux professionnels de la santé de faire des recommandations plus adéquates et personnalisées aux femmes sous médication qui désirent allaiter.

Groupe G – Axe Cerveau et développement de l'enfant : Candidats au doctorat

G1. Céline Poulain

Étude d'association pour caractériser l'impact spécifique des CNV associés à l'autisme et à la déficience intellectuelle

Poulain, C. 1,2 , Proulx, C. 1,2 , Huguet, G. 1 , Douard, E. 1,3 , Jacquemont, S. 1,4

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de biochimie et médecine moléculaire, Université de Montréal; 3. Département de neurosciences, Université de Montréal; 4. Département de pédiatrie, Université de Montréal;

Les troubles neurodéveloppementaux (TND), comme l'autisme (TSA) et la déficience intellectuelle (DI), affectent le développement neurologique, cognitif et psychiatrique. Ces troubles sont caractérisés par une grande hétérogénéité clinique, génétique et biologique. La prévalence est de 4-14% pour les TND, de 2% pour l'autisme et 1% pour la déficience intellectuelle. Les facteurs génétiques expliquent 50 à 80% des TND et de nombreux variants génétiques ont été identifiés définissant les gènes causaux. Dans 15-20 % des patients référés en clinique pour des TND, ont identifié au moins un CNV (Copy Number Variant) pathologique causal. Les CNV sont des délétions ou des duplications de région génomique de plus de 1000 nucléotides pouvant emporter 1 ou plusieurs gènes. Il est à noter que 30% des patients atteints d'autisme ont également une déficience intellectuelle, de plus il est admis qu'il y a des bases génétiques communes entre ces maladies. Par exemple, des patients porteurs de délétion des régions du génome 15q13.3 ou de 3q29 ont un diagnostic de TSA mais également une DI. Néanmoins la contribution des gènes entre ces 2 troubles simultanément est peu étudiée, un seul papier a entrepris cette recherche sur des variants de novo, Satterstrom et al 2020. Le laboratoire du Dr Jacquemont étudie l'impact des variants et plus spécifiquement les variants du nombre de copies (CNV). L'analyse du dosage génique altéré par les CNV, pourrait permettre de définir les contributions de gènes spécifiques entre la DI et les TSA qui est mal connue. Le dosage génique influence la contribution des gènes sur la DI et/ou les TSA. Réaliser une étude d'association (CNV-GWAS) en utilisant les modèles statistiques déjà établis pour caractériser l'impact spécifique du dosage génique des gènes présents dans les CNV associés aux TSA et à la DI. Nous étudierons l'impact des gènes séparément pour les TSA et la DI avant de comparer ces résultats pour définir les gènes propres et communs des deux pathologies. Les modèles statistiques utilisés pour estimer le risque de TSA prendrons en compte le QI afin de corriger l'effet de celui-ci sur



l'association avec l'autisme des gènes étudiés. Enfin nous étudierons les chemins biologiques associés aux gènes précédemment sélectionnés. Ces travaux vont permettre d'entrevoir plus clairement les voies biologiques spécifiques et communes de la DI et des TSA.

G2. Devanshi Shah

Cognitive Impairment in Mice with a Gain-of-Function Mutation in Retinoic Acid Receptor Beta (RARB)

Shah, D.1,2, Racette, E.1,2 and Michaud, J.1,2

1. CHU Ste-Justine Research Center, Montréal, Canada; 2. Université de Montréal, Département de Neurosciences, Montréal, Canada.

Retinoic acid (RA) signaling has emerged as an essential regulator for the development of the brain. In target cells, RA transduces its signal by binding to heterodimers formed by retinoic acid receptor (RAR) and retinoic X receptor (RXR), which function as transcription factors by binding to RA response elements. Our group has previously described that patients with mutations in retinoic acid receptor beta gene (RARB) show motor and cognitive impairment. We found that these mutations increase the RA-induced transcriptional activity of RARB by 2- to 3- fold in the context of an in-vitro assay, suggesting a gain-of-function (GOF) mechanism. Interestingly, RARB is predominantly expressed in the lateral ganglionic eminence, which will become the striatum during late embryonic development, and in the post-natal striatum. The striatum plays a critical role for cognition and the coordination of motor behavior. Disruption of its function causes movement disorders such as dystonia but little is known about its involvement in cognitive developmental disorders. This led us to hypothesize that the disruption of RARB signaling impairs cognition by affecting the development and/or function of the striatum. To investigate this hypothesis, we used Crispr-Cas9 technology to generate mice carrying the variant p.Arg394Cys (p.R394C), which is homologous to the GOF variant p.Arg387Cys (p.R387C) found in almost half of the patients. *Rarb*R394C/R394C mice die perinatally whereas *Rarb*R394C/+ mice survive. We have assessed the behavior of *Rarb*R394C/+ and wild-type mice at P60 aged mice using the novel object recognition, contextual fear conditioning, and T-maze paradigms. Behavioral assessment of *Rarb*R394C/+ mice showed deficits in exploration time of the novel and familiar object in the novel object recognition paradigm and a strong decrease in freezing behavior in the contextual fear conditioning paradigm. However, spatial working memory was not altered in the T-maze. This results thus indicate that the *Rarb*R394C variant induces cognitive deficits. We are completing the characterization of the transcriptome of the striatum of *Rarb*R394C/R394C and *Rarb*R394C/+ mice to gain insight into the molecular basis of these deficits. This ongoing work will shed light on a form of intellectual disability as well as common neurodegenerative disorders of the basal ganglia including Huntington's and Parkinson's disease, in which RA and RARB signaling appears to be compromised.

G3. Stephanie Tremblay

Une méta-analyse des différences de santé mentale maternelle chez les parents d'un accouchement d'enfant unique et de jumeaux

Tremblay, S.1,2, Dufour, R.1,2, Booij, L. 1,2

1. Université Concordia, Département de psychologie; 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine.



Au cours des dernières décennies, les naissances de jumeaux ont augmenté. Malgré cette hausse, les parents de jumeaux demeurent une population sous-étudiée, particulièrement lorsqu'il s'agit de la santé mentale des principaux soignants. En Amérique du Nord, il est toujours plus fréquent que les mères soient les principales soignantes. Par conséquent, les données disponibles sont limitées aux mères. La présente méta-analyse cherche à déterminer si la santé mentale des parents de jumeaux est différente de celle des parents d'enfant unique. En utilisant des mots clés spécifiques et plusieurs bases de données, l'étude actuelle a compilé 63 articles à examiner. Parmi ces 63 articles, 36 ont été retenus. Les autres articles ont été exclus en raison de leur pertinence pour la question de recherche et de leur répétition. La qualité des études a été évaluée à l'aide d'un outil d'évaluation validé de The National Heart and Lung Institute. La fiabilité inter évaluatrice des études va être évaluée avec Cohen's kappa. Après l'évaluation de la qualité, 34 articles ont été retenus pour la méta-analyse. La santé mentale a été principalement mesurée à l'aide du Center for Epidemiological Studies of Depression, de l'échelle de dépression d'Edinburgh, du Parental Stress Index et du General Health Questionnaire. Sur les 34 articles, la taille totale de l'échantillon varie d'environ 100 à 2000 participants. La technique d'analyse de la taille de l'effet sera utilisée pour calculer la magnitude de l'effet pour chaque étude et sera pesée à l'aide de l'indice d ou g . Ces analyses seront effectuées à l'aide du logiciel RevMan. Pour valider l'homogénéité de la variance, la statistique Q sera calculée. Le diagramme de flux PRISMA sera présenté pour expliquer comment les articles ont été récupérés, un tableau d'évaluation de la qualité pour indiquer quelles études ont été retenues et rejetées, un graphique Forrest sera utilisé pour résumer les résultats de chaque étude incluse dans la méta-analyse, et un graphique en entonnoir sera également utilisé pour examiner le biais de publication. Les premiers résultats de la méta-analyse seront présentés. Nous nous attendons à ce que les mères de jumeaux obtiennent des scores plus élevés en matière de santé mentale que les mères d'enfant unique.

G4. Asma Toumi, candidate au doctorat

Validation fonctionnelle des mutations sur MYO9B et TRIO dans les interneurons GABAergiques et leur association avec les maladies du neurodéveloppement

Toumi, A.1,2, Aid, L.1,3, Lachance, M.1, Lavertu Jolin, M.1,3, Rossignol, E. 1,2,3.

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de Biochimie et médecine moléculaire, Université de Montréal; 3. Département de Neurosciences, Université de Montréal.

Les troubles du neurodéveloppement (NDD) sont cliniquement et génétiquement hétérogènes. Des données récentes du laboratoire Rossignol suggèrent que plusieurs formes génétiques de NDD sont attribuables à un déficit précoce de l'inhibition corticale par altération du développement et/ou de la fonction des interneurons GABAergiques (INs). Ainsi, 2 des gènes de NDD récemment identifiés par le laboratoire Rossignol sont impliqués dans le contrôle des RhoGTPases. En particulier, MYO9B code pour une Rho-GAP motorisée inhibant RhoA alors que TRIO code pour une Rho-GEF capable d'activer RhoA et Rac1. Des données préliminaires du labo Rossignol indiquent que la délétion conditionnelle de Trio ou de Myo9b dans les INs altère leur dynamique de migration et leur développement morphologique, et résulte en une désinhibition corticale, une épilepsie et des déficits cognitifs chez la souris. Nous postulons que la sévérité des phénotypes cliniques associés aux mutations de TRIO et MYO9b chez les patients avec NDD reflète l'impact fonctionnel de ces mutations sur le développement et la migration des INs. Pour tester cette hypothèse, nous développons une plateforme de validation fonctionnelle des



mutations ponctuelles (missense) de TRIO et MYO9B identifiées chez les patients avec NDD. Nous avons généré des plasmides exprimant l'ADNc de chaque gène sous le contrôle d'un promoteur spécifique aux IN (Dlx5/6 minimal enhancer) et une cassette fluorescente tdTomato. Nous générons, par mutagenèse dirigée, des plasmides encodant divers ADNc mutants basés sur les mutations identifiées dans notre laboratoire ou dans la littérature. Nous évaluons l'impact fonctionnel de ces mutations par électroporation dans les éminences ganglionnaires médiane (MGE) d'embryons de souris mutantes (Dlx6Cre;Trioc/c;RCEEGFP et Dlx6Cre;Myo9bc/c;RCEEGFG) à e13.5, suivie de la génération d'explants, que nous imagerons en temps réel à haute résolution afin de documenter la dynamique de migration des INs (vitesse, nucléokinèse, branchement). Nous effectuons ensuite une reconstruction 3D afin d'évaluer l'impact sur la morphologie neuronale des IN génétiquement modifiés. Nos données préliminaires suggèrent que l'ADNc WT pour chaque gène permet de renverser le phénotype cellulaire chez les souris mutantes. Nos résultats permettront de déterminer l'impact fonctionnel de diverses mutations sur le développement des IN et de confirmer leur pathogénéicité.

Groupe H – Axe Maladies immunitaires et cancers : Candidats au doctorat

H1. Camille Bourdeau

Le rôle du partage social des émotions dans la résilience au sein d'une cohorte de survivants à long terme de leucémie aiguë lymphoblastique pédiatrique : une étude PETALE

Bourdeau, C. 1,2, Lippé, S. 1,2, Rondeau, É. 3, Krajcinovic, M. 2,4, Sinnott, D. 2,4, Laverdière, C. 2,4, Sultan, S. 1,2,4

1. Département de psychologie, Université de Montréal, Montréal, Canada; 2. Centre de recherche du Centre hospitalier universitaire (CHU) Sainte-Justine, Montréal, Canada; 3. CHU Sainte-Justine, Montréal, Canada; 4. Département de pédiatrie, Université de Montréal, Montréal, Canada

La survivance à la leucémie aiguë lymphoblastique pédiatrique (LALp) est associée à la dégradation du statut fonctionnel et à la qualité de vie. La régulation émotionnelle (RÉ) et le soutien social (SS) dans la résilience ont été étudiés à cet effet. La RÉ se déployant majoritairement dans un contexte social, il est pertinent d'étudier l'effet conjoint et celle-ci et du SS, soit le partage social des émotions (PSÉ), sur la résilience. Objectifs. Explorer le rôle du PSÉ, caractérisé par une interaction entre le SS et la RÉ, dans l'explication du niveau de bien-être de deux groupes (bien-être faible vs élevé) dans une cohorte homogène de survivants à long terme de LALp. Le SS modérera la relation entre la RÉ et l'appartenance au groupe marqué par un bien-être élevé à statut fonctionnel équivalent. Les participants ont été recrutés par le biais de la seconde phase du projet PETALE (n=91, âge moyen=24,45 (É-T=6,99), 50,5% sexe féminin). Pour créer les groupes (bien-être élevé vs faible), un seuil théorique de 50 sur l'indice WHO-5 a été employé. Le statut fonctionnel (15D) a été mesuré. Quatre régressions logistiques, une pour chaque stratégie de RÉ (ERQ (réévaluation cognitive et suppression expressive) et EAC (traitement et expression émotionnels)), ont été effectuées en contrôlant pour le score de statut fonctionnel via la syntaxe PROCESS (version 3.5). Le soutien social (SSQ-6) était entré comme modérateur. Seule l'interaction entre le SS et la suppression expressive (ERQ) s'est avérée significative (OR=0,94, 95% bootstrap IC=-.18; -.02), et ce, lorsque le soutien social comptait 23,17 personnes et plus. En conformité avec l'hypothèse du PSÉ, un sous-groupe de participants



présentant des scores faibles de suppression expressive et des scores élevés de soutien social a pu être isolé. Ceux-ci correspondent aux participants ayant la plus haute probabilité d'appartenir au groupe «bien-être élevé» ($p=95,97\%$). Lorsque les participants rapportent des scores élevés (64,29% et plus) de suppression expressive, les probabilités d'appartenir au groupe «bien-être élevé» sont diminuées et équivalentes peu importe l'étendue du soutien social (probabilité médiane=69,42%). Discussion. Si les résultats sont répliqués, les interventions psychosociales devraient aider les survivants de LALp à enrichir leur réseau social d'un plus grand nombre de personnes et diminuer la suppression expressive afin d'optimiser leur bien-être. Les modes d'évaluation des pratiques en soins palliatifs pédiatriques (SPP) doivent être conçus et adaptés de manière à intégrer les dimensions éthiques propres à ces pratiques. Or, il n'existe pas de directives claires, de guides ou de modèles des meilleures pratiques pour orienter la conception et la mise en œuvre d'outils d'évaluation optimaux. L'objectif de cette étude est d'identifier et de catégoriser les enjeux éthiques qui devraient être pris en compte dans le développement de normes, d'indicateurs et de mesures permettant d'évaluer adéquatement la réalité éthique des pratiques en SPP. À partir du code d'éthique du CHU Sainte-Justine, de thèmes prioritaires identifiés par les cliniciens en SPP, des normes gouvernementales en soins palliatifs (2020/2006) et de la littérature récente, un inventaire des enjeux éthiques en SPP a été dressé. Une analyse conceptuelle a permis de catégoriser les enjeux identifiés selon trois théories éthiques (relationnelles, interprofessionnelle et empirique) et de les subdiviser en fonction de leur portée : micro (pratiques cliniques), méso (cadre organisationnel) et macro (société, droit, politique). L'analyse a permis de repérer 38 enjeux éthiques qui ont été associés aux valeurs du code d'éthique (excellence, bienveillance, partenariat, responsabilité individuelle et collective) et à différentes perspectives conceptuelles (point de vue des cliniciens, normes gouvernementales, littérature scientifique récente, théories éthiques). Ces croisements ont permis d'identifier onze enjeux ayant une forte valeur transversale dans tous les types d'ancrage mobilisés. Ces enjeux ont été traduits indicateurs éthiques potentiels pour l'évaluation des SPP. Les résultats de cette étude indiquent l'existence d'importants écarts avec les modes d'évaluations utilisés dans la pratique des SPP au Québec (contraste, nuance, précision). Des tests pilotes seront développés afin de mesurer la pertinence, l'acceptabilité et la faisabilité des indicateurs éthiques potentiels. Ceci permettra de développer un nouveau dispositif d'évaluation bien adapté au contexte pédiatrique et reflétant la dimension éthique centrale des SPP.

H2. Guillaume Chamberaud

Centralspindlin et Anillin : Étude de l'interaction entre les organisateurs de la cytokinèse chez la Drosophile

Chamberaud, G.1,2, Hickson, G.1,2

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de pathologie et biologie cellulaire, Université de Montréal.

La cytokinèse est l'étape finale de la division cellulaire. Dans les cellules animales, le complexe Centralspindlin organise les microtubules du fuseau central pour définir la zone de division et la position de l'anneau contractile d'acto-myosine. Ce dernier est assemblé au cortex par la protéine d'échafaudage Anillin, indispensable pour la fermeture complète de l'anneau. Chez la Drosophile, la GTPase Rho est l'activateur principal de la cytokinèse. Il a été rapporté qu'ensemble la Centralspindlin et la RhoGEF Pebble activent la GTPase, alors que l'Anillin permet le maintien de



cette GTPase active au cortex. Ainsi, nous émettons l'hypothèse que la Centralspindlin et l'Anillin agissent en synergie dans la régulation de Rho pour former les structures de l'anneau et coordonner sa fermeture. Nous avons généré et exprimé dans les cellules S2 de *Drosophila* plusieurs constructions fluorescentes mutantes d'Anillin et de Tum (la RhoGAP du complexe Centralspindlin). On a observé d'une part que l'Anillin est impliquée dans deux processus distincts de la cytokinèse via deux régions différentes: la région N-terminale permet la stabilisation de l'anneau alors que la région C-terminale permet son désassemblage. D'autre part, le recrutement cortical de Tum est dépendant de la partie N-terminale de l'Anillin, et non de la partie C-terminale contenant pourtant la région d'interaction avec Tum comme reporté dans la littérature. L'interaction entre Tum et l'Anillin est aussi régulée par des protéines associées telles que la kinésine Pav et la kinase Sticky. Plusieurs partenaires de la Centralspindlin sont donc impliqués, positivement ou négativement, dans son recrutement à l'Anillin cortical, et sont encore à étudier pour déterminer leur rôle dans la régulation de Rho. La Centralspindlin et l'Anillin sont des éléments clés de la cytokinèse chez toutes les cellules animales. Il est donc primordial de mieux caractériser leur coordination pour comprendre comment les cellules se divisent, évaluer l'origine de certaines maladies telles que les cancers et en tirer de potentielles cibles thérapeutiques.

H3. **Canisius Fantodji**

Vaccination au BCG et risque des maladies inflammatoires de l'intestin : cohorte CNQIS

Fantodji, C.1,2, Jantchou, P.2,3, Rousseau, M-C.1

1. Centre Armand-Frappier Santé Biotechnologie, Institut national de la recherche scientifique (INRS); 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 3. Département de pédiatrie, CHU Sainte-Justine.

La vaccination au bacille Calmette-Guérin (BCG), utilisée dans la prévention de la tuberculose, entraîne des effets immunitaires non spécifiques et pourrait contribuer à prévenir les maladies inflammatoires de l'intestin. Nous avons étudié l'association entre la vaccination au BCG et la survenue de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse. Cette étude a été menée parmi 387 999 sujets nés en 1970-1974 inclus dans la Cohorte de naissance québécoise sur l'immunité et la santé (CNQIS). L'application d'algorithmes pédiatriques et adultes validés à des données médico-administratives de 1983 à 2014 a permis d'identifier les cas de maladie de Crohn et de colite ulcéreuse. Les informations relatives à la vaccination (statut vaccinal, âge à la première vaccination) ont été obtenues du registre québécois de vaccination au BCG. Les potentiels facteurs de confusion ont été identifiés grâce à un graphe acyclique dirigé. Des modèles de régression de Cox ont permis d'estimer les rapports de risques instantanés (HR) et intervalles de confiance (IC) à 95% ajustés pour les facteurs de confusion. Des analyses distinctes ont été effectuées pour la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse. Un total de 2 464 cas de maladie de Crohn (0,6%) et 1 103 cas de colite ulcéreuse (0,3%) ont été identifiés. Quarante-six pour cent des sujets (178 318 participants) ont reçu une dose de vaccin BCG, dont 88% avant l'âge d'un an. La vaccination au BCG n'était pas associée au risque de maladie de Crohn après ajustement sur le poids de naissance, la défavorisation et la zone de résidence (HR=1,03; 95% IC: 0,95-1,12). Pour la colite ulcéreuse, le risque était légèrement plus élevé chez les sujets vaccinés par rapport aux non-vaccinés, mais cette augmentation n'était pas statistiquement significative (HR=1,13; 95% IC: 1,00-1,27). Aucune association n'a été retrouvée entre l'âge à la vaccination et le risque de



maladie de Crohn ou de colite ulcéreuse. La vaccination au BCG ne semble pas prévenir la survenue de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse. Une collecte de données sur les expositions environnementales auprès de 2 600 participants sélectionnés aléatoirement dans la cohorte CNQIS permettra d'ajuster pour des facteurs de confusion additionnels (tabagisme, prise d'antibiotiques).

H4. Marie-Lyn Goyer

Characterization of Tumor Suppressive Functions in Fibroblasts Derived from Induced Pluripotent Stem Cells

Goyer, ML. 1,2, Desaulniers-Langevin, C. 2, Benabdallah, B. 2, Beauséjour, C. 1,2.

1. Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal; 2. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine.

Induced pluripotent stem cells (iPSCs) represent an unlimited source of primary cells for fundamental research. With the emergence of new potential applications using iPSCs, it becomes essential to better characterize these cells at the molecular level. This is based on the observation that transient inactivation of the tumor suppressor genes TP53 and p16ink4a have a significant impact on the success of cell reprogramming. How these genes are regulated during this process and whether their functions are maintained in human iPSC-derived cells is mostly unknown. Our hypothesis is that cell reprogramming could alter tumor suppressive functions making iPSC-derived cells more prone to cell transformation. Hence, our goal is to assess the integrity of key molecular pathways (i.e., cellular senescence, apoptosis and DNA repair) in human iPSC-derived cells. Skin biopsies were collected from 2 patients (P1 and P2) to be reprogrammed in iPSC and then differentiated into fibroblasts. The expression of several fibroblast markers (Vimentin, FSP-1, CD44, HLA-1 and CD73) by immunofluorescence and by FACS has been confirmed between parental and iPSC-derived cells. Senescence entry was evaluated by the growth arrest and expression of beta-galactosidase at pH 6 after irradiation (15gy) or after insertion of a viral vector expressing a mutated oncogene (hRasV12). The expression of p53 and p21 has been demonstrated by western blot as markers of cell cycle arrest at different times (8, 24, 48h) after DNA damage. Cell repair capacity was assessed by counting markers of DNA damage foci (γ H2Ax and 53BP1) at different times (1, 8, 24, 48h) post-irradiation. Fibroblasts derived from iPSC stop their growth and express beta-galactosidase just as effectively after induction of senescence. Their p21 expression is increased compared to parental fibroblasts (48h: P1=0.05, P2=0.01), but they have a similar DNA damage repair profile. iPSC-derived fibroblasts enter senescence just as well as parental skin fibroblasts, but they appear to be more susceptible to DNA damage. To confirm this trend, we will also study their response to oxidative stress. If proven, a greater sensitivity to insults could compromise the effectiveness of iPSC-derived cells for potential use in cell therapy.

H5. Ariane Levesque

Emotional Distress and Problem-solving in Parents of Childhood Cancer Patients: the Mediating Role of Perceived Control and Self-efficacy

Levesque, A. 1, 2, Béliveau, J. 1, 2, Marcil, V. 2, 3, Curnier, D. 2, 4, Sinnett, D. 2, 5, Sultan, S. 1, 2, 5

1. Department of Psychology, University of Montréal, Montreal, Canada; 2. Research Center, Sainte-Justine University Health Center, Montreal, Canada; 3. Department of Nutrition,



Université de Montréal, Montreal, Canada; 4. Laboratory of Pathophysiology of Exercise (LPEX), School of Kinesiology and Physical Activity Sciences, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Canada; 5. Department of Pediatrics, University of Montreal, Montreal, Canada

Parents of childhood cancer patients face unique short- and long-term psychological challenges that can impact both them and their child. Emotional distress is a highly prevalent symptom in these parents and could be associated with their problem-solving abilities. We explored whether parents' perceived control and self-efficacy had a mediating role in the relationship between their emotional distress and problem-solving. We included 119 parents (67 mothers and 52 fathers) whose child had been diagnosed with cancer. We measured their emotional distress using the POMS-SF, their problem-solving abilities using the SPSI-R, their perceived control using the PSS, and their self-efficacy using the PCS. We found a significant, medium-sized correlation between emotional distress and problem-solving for the total sample ($r = -0.37$, $p < 0.001$). We found that this relationship was completely mediated by perceived control for the total sample ($ab = -0.59$ [-0.95, -0.30]), for mothers ($ab = -0.63$ [-1.14, -0.22]), and for fathers ($ab = -0.57$ [-1.07, -0.20]). We found that the relationship between emotional distress and problem-solving was partially mediated by self-efficacy for the total sample ($ab = -0.26$ [-0.51, -0.08]), completely mediated by self-efficacy for mothers ($ab = -0.39$ [-0.83, -0.05]), and that self-efficacy was not a mediator for fathers ($ab = -0.15$ [-0.41, 0.02], $p = 0.13$ for the relationship between problem-solving and self-efficacy). This study allowed to identify targets for interventions in parents of childhood cancer patients by highlighting that emotional distress and problem-solving could be addressed in this population by targeting their perceived control and self-efficacy.

Groupe I – Axe Maladies immunitaires et cancers : Candidats au doctorat

11. Kateryna Petrykey

Facteurs génétiques dans les complications du traitement à long terme neurocognitives et les troubles de l'humeur identifiés par séquençage de l'exome entier chez les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant

Petrykey, K.1,2, Lippé, S.2,3, Robaey, Ph.2,4,5, Sultan, S.2,3, Beaulieu, P.2, St-Onge, P.2, Rezgui, A.2, Laverdière, C.2,4, Sinnett, D.2,4, Krajnovic, M.1,2,4.

1. Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal; 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 3. Département de psychologie, Faculté de Faculté des arts et des sciences, Université de Montréal; 4. Département de pédiatrie, Faculté de Médecine, Université de Montréal; 5. Département de psychiatrie, Faculté de Médecine, Université de Montréal.

L'augmentation du risque de dépression, d'anxiété et de déficits neurocognitifs a été rapportée chez des survivants d'un cancer infantile exposés à des agents chimiothérapeutiques spécifiques et/ou à une radiothérapie crânienne pendant une période sensible de développement de l'enfant. Pour aborder davantage ce problème, nous avons analysé à l'échelle de l'exome les complications neurocognitives ainsi que l'anxiété et la dépression en relation avec des variants génétiques communs (5373 marqueurs) et rares (59044 marqueurs) dérivés de données de séquençage de l'exome entier de survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë (cohorte PETALE). De plus, les associations de premier rang ont été évaluées au moyen d'analyses stratifiées et multivariées. L'analyse des variants communs a été effectuée en utilisant le chi



carré, le test de Fisher et la régression logistique (avec l'inclusion des patients et les caractéristiques de traitement) dans les logiciels PLINK et SPSS. L'effet de variants rares a été évalué en utilisant le test SKAT-O. Ainsi, nous avons identifié des variants germinaux dans les gènes AK8, KIR3DL1, PPARG, PLAUR, DUOX1, DUOX2, ZNF382, SYNM, MUC16, PTRZ1, TNRC6C-AS1, MICB, ARL16, APOL2, C6orf165, ABCC11, EXO5, CASR, LPO, CYP2W1 et PCMTD1 qui sont associés de façon significative avec des changements des fonctions neurocognitives et des troubles de l'humeur. Les résultats actuels peuvent aider à comprendre l'influence des facteurs génétiques sur les complications neurocognitives et les troubles de l'humeur liés au traitement. En outre, les marqueurs génétiques décrits avec d'autres facteurs de risque connus peuvent conduire à des modèles de prédiction identifiant les patients présentant un risque accru de ces complications à long terme.

12. Lucas Poncelet

Flow-through Capture of Bacteria Followed by In-situ Capture of gDNA Using Magnetic Clouds

Poncelet, L. 1,2, Malic, L. 2, Clime, L. 2, Geissler, M. 2, Morton, K. 2, Nassif, C. 2, Da Fonte, D. 2, Veilleux, G. 2 and Veres, T. 2

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Life Sciences Division, National Research Council of Canada

Sample preparation for specific isolation of microbial organisms as well as nucleic acid extraction and purification for downstream molecular diagnostics is still an arduous and relatively time-consuming process. Magnetic separation using magnetic nanoparticles (MNPs) is an attractive method to efficiently capture both target cells and genetic material suitable for real-time PCR. While the use of magnetic reagents has allowed streamlining the procedures by allowing a certain degree of automation, most research laboratories still rely on repetitive pipetting and manual manipulation which is inefficient and prone to operator error. Moreover, the samples typically require long pre-incubation steps which increases the overall assay time. Herein we demonstrate a flow-through method for in-situ magnetic capture of bacteria, followed by lysis, DNA isolation and purification all subsequently performed on the same chip using a porous magnetic nanoparticle assembly dynamically embedded within a high-gradient magnetic capture microfluidic device. As such, the proposed method avoids long incubation and mixing time that is typically required by traditional approaches. The magnetic capture device comprises a dense array of high-aspect ratio pillars coated with soft ferromagnetic nickel, enabling the generation of strong magnetic capture regions. Upon the application of an external magnetic field, we demonstrate localization of the MNPs in the inter-pillar spaces, which then serve as porous capture matrices while the sample flows through the device. We propose and validate an optimized configuration of capture regions for efficient, localized capture of both immunomagnetic nanoparticles and silica coated nanoparticles allowing specific capture of bacteria and the purification of their genetic material compatible with downstream qPCR analysis. The M-cloud method provides one order of magnitude higher DNA output concentrations than incubation of the sample with MNPs in a tube for an equivalent period of time (e.g., 10 min). We believe that the flexibility of this approach, coupled with low-cost fabrication process of the proposed system will allow efficient sample preparation for downstream molecular detection and diagnosis from many type of samples including water, food and biological fluids.



I3. Lye-Ann Robichaud

Développement d'une stratégie d'évaluation de la qualité de vie en cancer avancé pédiatrique

Robichaud, L. 1,2, Marquis, M-A. 3,4, Duval, M. 4,5, Tyo-Gomez, M. 6, Olivier-D'Avignon, M. 7, Leclerc, A-A. 8, Michon, B. 8,9, Sultan, S 1,2,4,5.

1. Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, QC, Canada; 2. Research Center, Sainte-Justine University Health Center, Montreal, QC, Canada; 3. Department of pédiatrie générale, CHU Sainte-Justine, Montréal, QC, Canada; 4. Department of Pediatrics, University of Montreal, Montreal, Qc, Canada; 5. Department of Hematology-Oncology, CHU Sainte-Justine, Montréal, QC, Canada; 6. Patient-Partenaire; 7. Département des fondements et pratiques en éducation, Laval University, QC, Canada; 8. Centre mère-enfant Soleil, CHU de Québec-Université Laval (CHUL), Québec, Qc, Canada; 9. Laval University Health Center (Laval UHC) Québec, Québec, Québec, Canada.

Les jeunes atteints de cancer avancé pédiatrique sont susceptibles de bénéficier de soins palliatifs pédiatriques (SPP) dont l'objectif vise notamment à optimiser la qualité de vie (QdV). Cette approche nécessite des stratégies et des outils d'évaluation de la QdV adaptés à cette population. Les outils existants ont plusieurs limites: qualités psychométriques peu documentées; enfants, parents et professionnels peu impliqués dans l'élaboration; période de rappel inappropriée; et certains domaines évalués inappropriés au contexte clinique. Récemment, le Centre de Psycho-Oncologie (CPO) a identifié 7 thèmes qui contribuent à la QdV des jeunes atteints d'un cancer avancé (physique, psychologique, social, plaisir, autonomie/indépendance, poursuite de réalisation et estime de soi). Un outil pour les parents/soignants a été développé pour rendre compte de la QdV des jeunes, mais le niveau de langage n'en permet pas l'utilisation auprès des jeunes. Des versions autorapportées sont essentielles pour que les jeunes puissent aisément décrire leur QdV et leurs préoccupations. L'objectif du projet est d'adapter cet outil pour développer des versions pour les jeunes atteints de cancer avancé. Ce projet comporte deux volets. Le Volet 1 vise à: 1) Élaborer une version enfants (8-12 ans) et une version adolescents (13-18 ans) à partir de la version existante; 2) Évaluer la compréhension et la validité sociale des outils. Le Volet 2 vise à: 1) Rendre disponibles les outils sur une plateforme électronique pour favoriser la collecte de données dans des lieux variés; 2) Tester l'équivalence de ces versions avec celles papier-crayon; et 3) Tester l'usage des versions électroniques. Pour chaque volet, des entrevues semi-structurées, une technique valide dès l'âge de 8 ans pour décrire la QdV, seront menées auprès de patients atteints de cancer avancé pédiatrique au CHU Sainte-Justine (N= 30) et au CHU de Québec (N = 14). Des questionnaires de validité sociale seront remplis par les participants. La méthode d'analyses et d'interprétation des entretiens cognitifs (inspiré de Knafel et al, 2007) permettra d'orienter les décisions quant aux modifications à faire pour adapter les outils. Ensuite, le CPO mènera une étude sur la communication et la fidélité intercoteur pour évaluer la validité de l'outil et son implantation en milieu clinique. Ce projet offrira aux soignants le premier outil d'évaluation de la QdV spécifique au cancer avancé pédiatrique, ce qui est essentiel en SPP.

I4. Rui Wang

Investigation of the Anti-veal Melanoma Effects of miR-181a and Combinational Therapies

Wang, R. 1, Tahiri, H. 2, Yang, C. 2, Hardy, P. 1



1. Departments of Pharmacology and Physiology, Research Center of CHU Sainte-Justine, Université de Montréal; 2. Research Center of CHU Sainte-Justine, Université de Montréal.

Uveal melanoma (UM) is the most common intraocular malignancy. UM patients retain an approximately 50% risk of metastasis and die shortly after because of the lack of effective therapies for metastatic UM. The anti-cancer drug crizotinib has been shown to significantly reduce the development of distant metastases in a murine model of metastatic UM, albeit with marginal inhibitory effects on tumor growth. Human microRNA-181a (miR-181a) is known to be involved in important cellular functions and is downregulated in both primary and high-risk UM and absent in metastatic UM. This project is designed to affirm the anti-UM effects of miR-181a and to explore the synergic effects of combination therapy of miR-181a and crizotinib on metastatic UM. Human metastatic UM cells (OMM2.5 cell line and primary cells) were transfected with miR-181a mimic, negative control mimic or crizotinib for 48 hours and cell viability, migration ability, proliferation ability and apoptosis were measured. Western blot analysis was performed to detect the protein expression levels of GNAQ (guanine nucleotide-binding proteins G subunit alpha Q) and Akt3 in miR-181a-treated UM cells in order to find out whether miR-181a regulates GNAQ downstream events and interferes with the activated GPCR signaling in UM. Akt3 siRNA was also transfected to UM cells to study the role of Akt3 in anti-tumor effects of miR-181a. MiR-181a inhibited UM cell viability, migration and proliferation and increased apoptosis. MiR-181a also dramatically suppressed GNAQ and Akt3 protein expression in metastatic UM cells. Moreover, the combination of miR-181a/crizotinib exhibited a complementary inhibitory effect on UM cell migration. In addition, Akt3 siRNA mimics the anti-UM effect of miR-181a in viability, migration and proliferation assay. MiR-181a exhibits strong anti-UM effect and may contribute to suppression of GNAQ expression and the aberrant downstream pathways of G protein-coupled receptor (GPCR) signaling pathways activated via the GNAQ/11 mutations. The combination of miR-181a/crizotinib exhibited a complementary inhibitory effect on UM cell migration.

Groupe J – Axe Maladies infectieuses et soins aigus¹ & Axe Santé musculosquelettique, réadaptation et technologies médicales² : Candidats au doctorat

J1. Florian Corso¹

Rôle de UL33, un RCPG viral, dans la pathogénèse du cytomégalovirus humain

Corso, F.1, Gantt, S.1,2

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de microbiologie, infectiologie et immunologie

Le cytomégalovirus humain (HCMV) est un virus génétiquement variable touchant plus de 90% de la population mondiale. Les infections post-natales passent généralement inaperçues mais peuvent générer des symptômes assimilés à la grippe. Cependant, les infections congénitales (IC) par le HCMV sont la cause majeure de surdité, de cécité et de microcéphalie chez l'enfant. Les liquides biologiques (urine, salive, lait maternel, sang) sont les vecteurs de la transmission du virus. Même si les contaminations sont courantes, des expositions r p t es à de fortes charges virales sont nécessaires pour induire une infection. Ainsi, les échanges placentaires lors de la grossesse est une voie importante d'échanges de virus entre la mère et le f etus conduisant à



une IC. L'absence d'un vaccin contre le HCMV justifie d'en apprendre plus sur ses mécanismes de transmission et de pathogenèse. Des données de séquençages ont permis à notre équipe d'identifier une mutation spécifique du HCMV sur le gène ul33 dans des contextes d'infections aiguës (IA). Par conséquent, certains génotypes de ul33 favoriseraient la transmission du virus. UL33 est un récepteur orphelin qui fait partie des 4 Récepteurs viraux Couplés aux Protéines G (RCPG) exprimés par le HCMV. A ce jour, nous avons peu d'informations concernant le rôle de UL33 lors d'une infection. Il présente (à l'instar des autres RCPG viraux) une homologie avec les récepteurs aux chimiokines et semblerait être impliqué dans la réactivation et la dissémination du virus. UL33 est capable de compléter les fonctions de M33, son orthologue chez le CMV murin (MCMV), et semble favoriser l'entrée du virus dans les cellules pulmonaires et les cellules des glandes salivaires. Nous supposons donc que UL33 joue un rôle similaire lors de l'entrée du HCMV dans les cellules humaines et qu'un génotype spécifique accroît les chances de mise en place d'une infection. Pour démontrer l'implication de UL33 sur la pathogenèse et la dissémination du HCMV, nous allons tester des souches de laboratoires présentant des homologies sur le gène ul33 avec les variants d'IA ainsi que des souches mutantes obtenues à l'aide de l'outil Crispr/Cas sur différents types cellulaires (in vitro). A l'aide de MCMV recombinants, nous allons tester chez la souris (in vivo) l'infectivité et la dissémination du virus sous l'influence des variants de ul33. Ces données permettront d'identifier de nouvelles cibles vaccinales pour lutter contre le HCMV.

J2. Paul Fabre²

Impact of Bioactive Lipid Mediator Class Switching on Myogenesis and Skeletal Muscle Function

Fabre, P. 1,2, Molina, T. 1,2, Dort, J. 1,2, Orfi, Z. 1,2, Dumont, N.A. 1,2

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

The formation of skeletal muscle during prenatal development, post-natal growth or regeneration is ensured by muscle stem cells. The myogenesis process is highly regulated and is characterized by the activation of quiescent muscle stem cells, which become proliferating myoblasts that eventually exit the cell cycle to self-renew or to differentiate and fuse to form myotubes. However, the mechanisms regulating muscle stem cells progression during myogenesis are still elusive. Here we hypothesize that the bioactive lipids class switching, an auto-regulatory mechanism during which pro-inflammatory lipids mediators are replaced by pro-resolving lipid mediators, is a key regulator of myogenic fate. This substitution is the consequence of a switch in the enzymatic profile, leading to the replacement of pro-inflammatory enzymes Cyclooxygenase-2 (COX-2) or 5-lipoxygenase (Alox5) by anti-inflammatory enzymes, 12- and 15-lipoxygenase (Alox12, Alox15). Our qPCR and western blot experiments indicate that myogenic cells express the enzymes responsible for bioactive lipids biosynthesis as well as their receptors. Moreover, mass spectrometry analysis confirms the expression of bioactive lipids by myogenic cells. Furthermore, our in vitro analysis shows that the enzymatic switch occurs when myoblasts exit the cell cycle to differentiate. Using mice deficient in the different bioactive lipid enzymes our in vivo experiments demonstrated the impaired myogenesis. Besides, this defect is rescued by bioactive lipids administration. In summary, our study will provide a better comprehension on the mechanisms regulating muscle stem cells during myogenesis, which could open new therapeutic avenues for skeletal muscle growth and regeneration.



J3. Aymeric Guy²

Étude biomécanique des paramètres de conception des corsets orthopédiques utilisés à l'international pour le traitement de la scoliose idiopathique adolescente

Guy, A. 1,2, Coulombe, M. 2,3, Labelle, H. 2,3, Rigo, M. 4, Wong, M.S. 5, Beygi, B.H. 5, Wynne, J., Hresko, T. 7,8, Ebermeyer, E. 9, Vedreine, P. 9, Liu, X.C. 10,11, Thometz, J. 10,11, Bissonnette, B. 12, Sapaly, C. 13, Barchi, S. 2, Aubin, C.E. 1,2,3

1. Polytechnique Montréal; 2. CHU Sainte-Justine; 3. Faculté de médecine, Université de Montréal; 4. Instituto Èlena Salvá, Barcelona, Espagne; 5. Hong Kong Polytechnique Institute; 6. Boston Brace, Avon, USA; 7. Boston Children's Hospital, USA; 8. Harvard Medical School, USA; 9. CHU-Hopital Bellevue, Saint-Etienne, France; 10. Children's Hospital of Wisconsin, Milwaukee, USA; 11. Medical College of Wisconsin, Milwaukee, USA; 12. Orthèse Prothèse Rive-Sud, Canada; 13. Rodin4D, France

Il existe une grande variété de corsets pour traiter la scoliose idiopathique adolescente, mais les diverses études publiées ne permettent pas de comparer leur efficacité relative. La conception de ces corsets repose encore principalement sur l'expertise empirique des orthésistes, car l'impact biomécanique de leurs diverses spécificités de design n'est toujours pas clairement établi. Le but de l'étude est d'analyser et de comparer biomécaniquement les composantes de différentes approches de conception de corsets pour le traitement de la scoliose idiopathique adolescente provenant de plusieurs centres sur 3 continents. Des paires d'orthopédiste et d'orthésistes ont été recrutées dans 6 centres hospitaliers de 5 pays différents pour participer à l'étude. Les dossiers de 6 patients présentant divers types de courbes ont été partagés. Pour chaque cas, les cliniciens ont conçu un premier corset selon leur protocole de traitement. Un modèle par éléments finis personnalisé a ensuite permis de simuler numériquement la correction 3D. Sur la base des résultats, les cliniciens ont soumis une deuxième version du design pour fins de simulation. L'ensemble des modèles ont été randomisés et classés selon leurs paramètres de conception suivant des descripteurs standardisés. La correction 3D et les pressions cutanées simulées générées par le corset ont été finalement comparées pour chaque catégorie de descripteur à l'aide d'ANOVAs et de régressions linéaires (significativité à $p < 0.05$). Soixante-douze modèles de corset ont été testés au total. Plusieurs relations significatives ont été extraites de leur analyse : les points de pression thoraciques montant jusqu'à la vertèbre apicale corrigeaient mieux la courbe thoracique que ceux plus caudaux. L'addition de supports ventraux aplatissait la lordose lombaire. Les pressions cutanées étaient positivement corrélées à la réduction de la courbe lombaire ($r=0.53$). Les sangles supérieures positionnées haut sur le corset corrigeaient mieux la courbure thoracique que celles placées plus bas. La surface du tronc couverte n'était pas corrélée à de meilleures corrections. Les paramètres de conception de divers corsets orthopédiques ont été comparées objectivement, ce qui a permis de mieux comprendre leur apport individuel à la correction 3D du rachis. Cette étude est la première à comparer différentes approches de conception de manière structurée et systématique, une étape de plus vers l'optimisation du traitement.

J4. Seyed Ali Mousavi²

Development of Bioinks for 3D Bioprinting of Heart-on-a-Chip Platform

Mousavi, A.1,2,3, Savoji, H.1,2,3



1. Research Center, CHU Sainte Justine; 2. Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, University of Montreal; 3. Transmedtech Institute

Cardiovascular disease is the number one cause of mortality worldwide. Cardiac tissue engineering is a promising interdisciplinary technology that integrates engineering, medicine, and life sciences to fabricate functional constructs for cardiac repair. Recent advances in microfabrication and microfluidics techniques such as three-dimensional (3D) bioprinting and heart-on-a-chip platforms led to the development of 3D constructs with improved maturation for recapitulation of human physiology *in vitro*. These tissue models could be used for drug screening and disease modeling applications in preclinical studies as an alternative for animal models. Therefore, these constructs should mimic various characteristics of native tissue microenvironment, including topography, structure, composition, mechanical properties, and electrical conductivity. Photocrosslinkable bioinks derived from natural polymers have been widely used for 3D bioprinting due to their high biocompatibility, facile crosslinking method, and tunable physicochemical properties. In this project, gelatin methacryloyl (GelMA) and alginate methacrylate (AlgMA) were successfully synthesized and characterized by evaluating their methacrylation degree. Furthermore, various bioinks based on GelMA and AlgMA were analyzed by rheological properties, tensile and compressive properties, and printability into a ring-shaped pattern for heart-on-a-chip applications. This platform is expected to be applied for drug screening and disease modeling in the future.

Groupe K – Axe Santé musculosquelettique, réadaptation et technologies médicales : Candidats au doctorat

K1. Sen Li

Trajectory Optimization of Freehand 3D Ultrasound Scanning in Scoliosis - a Pilot Simulation Study

Li, S. 1, Cheriet, F. 2, Laporte, C. 1

1. Department of Electrical Engineering, École de Technologie Supérieure; 2. Department of Computer Engineering, Polytechnique Montréal

A regular follow-up exam is important for adolescent idiopathic scoliosis (AIS) patients. In current clinical practice, a spine curvature exam is done using X-ray imaging, whose radiation may raise the risk of cancer especially for adolescents. Freehand (FH) 3D ultrasound (US) is radiation-free, portable, and cheap; with the Volume Projection Imaging (VPI) method proposed, FH 3D US has been quantitatively proved to be a viable alternative to the clinical Cobb angle method using X-ray imaging. However, due to the low signal-to-noise ratio and thick bone surface response encountered in typical ultrasound images, it is very hard to control the probe orientation manually towards high quality US volume collection for accurate vertebral landmark identification. Besides, there is little training for FH 3D US operation in clinical practice for radiologists and ultrasound technicians. A probe trajectory guidance system could assist with probe orientation control, reduce the empirical demand of US spine scanning and simplify the training of sonographers, thus facilitating the adoption of FH 3D US systems for spine exams. The goal of this research is to develop a smart guidance system and evaluate its impact on ultrasound volume quality for accurate non-invasive scoliosis follow-up exams. Reinforcement learning (RL)



is a machine learning approach famous for solving sequential decision-making tasks. An RL virtual agent can be trained to predict optimal decisions of probe orientation control under unpredictable cases of spine curve progression. In this pilot study, we start from a simplified scenario based on a simulation of US spine scanning based on a single spine anatomy using an MR image from the MICCAI 2018 Challenge (IVDM3Seg). And we focus on building a simple RL framework without considering the spine curve progression. Firstly, we propose an expected FH 3D US scanning trajectory towards accurate scoliosis assessment. Then a light-weight plain RL framework is designed for the spinal US volume collection procedure to test its feasibility on trajectory optimization towards the proposed expected probe trajectory. Lastly, three probe control policies (random, gaussian, greedy) simulating different levels of spine scanning expertise are tested. The simulation results qualitatively show the improvement of probe trajectory using RL, thus highlighting the potential of RL techniques in a probe trajectory guidance system towards accurate non-invasive AIS follow-up spine exams.

K2. Maeva Lopez Poncelas

Proximal Junctional Failure Risks Related to the Lumbar Pedicle Subtraction Osteotomy Level: a Biomechanical Analysis

Lopez Poncelas, M. 1,2, La Barbera, L. 1,2,3, Rawlinson, J. 1,4, Polly, D. 5, Aubin, C-E. 1,2
1. *Department of Mechanical Engineering, Polytechnique Montréal*; 2. *Centre de recherche, CHU Sainte-Justine*; 3. *Laboratory of Biological Structure Mechanics, Dept. of Chemistry, Materials and Chemical engineering "G. Natta", Politecnico di Milano*; 4. *Medtronic Spinal and Biologics*; 5. *Department of Orthopaedic Surgery, University of Minnesota*

Proximal junctional failure (PJF) is a complication following spinal fusion surgery which involves a mechanical failure such as vertebral fracture, ligamentous disruption, disc degeneration or implant failure at the proximal junctional segment. In long thoracic and lumbar instrumentations, a local correction of the lordosis, measured by the lordosis distribution index (LDI: L4-S1/L1-S1), is partially induced by the shape of the rods and the osteotomies performed during the surgery. Several clinical studies have observed a relationship between LDI and proximal junctional failure. The objective was to biomechanically study how the lordosis distribution influences the risk of PJF. Five patients with Adult Spinal Deformity and posterior spinal instrumentation were retrospectively reviewed. Using a patient-specific multibody model, the surgical steps were simulated, including erect posture and flexion efforts. The pedicle subtraction osteotomy (PSO) was simulated at L3, L4 and L5 levels. SVA, lumbar lordosis and PSO wedge were assumed as constant and the pelvic tilt was varied accordingly. The loads held by the spine and the instrumentation at the proximal levels were analyzed using Kruskal-Wallis and Spearman Correlation statistical tests. No statistical or significantly high correlation was found between the LDI, the PSO level and indices related to PJF risks. Spearman correlations between geometric variables such as sacral slope (SS) and thoraco-lumbar junction (TLJ) and loads at the proximal levels subsequently analyzed revealed that increasing SVA and TLJ angle, and decreasing SS increased the bending moment sustained by the rods at the proximal instrumented level ($r=0.52$, 0.57 , -0.56 , respectively, with $p < 0.05$). A negative correlation was found between SS and the bending moment held by the adjacent proximal segment ($r=-0.71$, $p < 0.05$). In conclusion, there was no direct correlation between the distribution of lordosis and the risk of PJF. However, increasing the SS and flattening the TLJ, as postural adjustment strategies required by a more



distal PSO, may decrease the risk of PJF. Sagittal restoration to decrease the risk of PJF remains multifactorial, and the use of patient-specific biomechanical models may help to better understand the complex interrelated mechanisms.

K3. Seng Manivong

Optimisation de nanogels de chitosane pour l'administration intra-articulaire de peptides thérapeutiques

Manivong, S. 1,2, Garcia Ac, A. 2, Patten, K. 3, Banquy, X. 2, Moldovan, F. 1,4, Roullin, V.G. 2
1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Faculté de Pharmacie, Université de Montréal; 3. Institut Armand-Frappier, Institut national de la recherche scientifique; 4. Faculté de Médecine Dentaire, Université de Montréal

L'ostéoarthrose (OA) est une maladie dégénérative du cartilage et source d'invalidité pour 250 millions de personnes et particulièrement les femmes. Par ailleurs, l'arthrose post-traumatique représente environ 12% des cas d'arthrose, et concerne les jeunes adultes et les athlètes. Il n'existe à ce jour aucun traitement pharmacologique permettant de guérir de l'arthrose. Notre laboratoire a montré l'efficacité d'un traitement basé sur l'action synergique de peptides antagonistes des récepteurs ETA de l'endothéline et BKB1 de la bradykinine, à réduire la progression de l'OA et la douleur chez un modèle animal d'OA. Toutefois, la nature avasculaire du cartilage est responsable du mauvais contrôle de la distribution de médicaments dans celui-ci. Ainsi, notre but est de développer des nanogels (NG) biopolymériques biocompatibles et biodégradables pour l'administration locale de ces peptides afin d'augmenter leur efficacité pour le traitement de l'OA. Deux formules de NG blancs (sans peptide) ont été synthétisées par gélification ionique à partir d'une solution d'acide hyaluronique, chargé négativement, et d'une solution de chitosane (CS), chargé positivement dans une solution d'acide citrique 10% (CS/CA10) ou d'acide acétique 2% (CS/AA2). La toxicité in vitro de ces NG a été évaluée sur des cellules du cartilage issu de patients arthrosiques par des tests MTS/LDH et de fragmentation d'ADN. L'embryotoxicité a été évalué en termes de survie, d'éclosion et de malformations d'embryons de poissons-zèbres (*Danio rerio*). Les NG, caractérisés par DLS et ELS, ont une taille 268 et 382 nm et une charge de surface de 27 et 40 mV pour CS/CA10 et CS/AA2 respectivement. L'utilisation de NG cationiques permettra le dépôt local et soutenu au niveau du cartilage chargé négativement, ainsi que d'une diminution de l'élimination des peptides. Les deux formules étudiées n'ont pas montré de toxicité vis-à-vis des chondrocytes jusqu'à 400 ug/mL après 72h. Néanmoins, les NG CS/AA2 ont montré une génotoxicité vis-à-vis des ostéoblastes dès 24h d'exposition à 100 ug/mL de NG. In vivo, les NG CS/AA2 semblent induire une éclosion prématurée d'embryons de manière dose-dépendante, sans augmenter le taux de mortalité et de malformation. En conclusion, ces résultats de cytotoxicité et d'embryotoxicité ont permis d'établir un profil de toxicité des NG de chitosane et montrent l'importance du procédé de fabrication et des caractéristiques physico-chimiques des NG.

K4. Thomas Molina

Fibro-adipogenic Progenitors and Bioactive Lipids, a Key Partnership for Muscle Regeneration

Molina, T. 1,2, Fabre, P. 1,2, Deprez, A. 1,2, Dumont, N. 1,3
1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de Pharmacologie et Physiologie, Université de Montréal; 3. École de réadaptation, Université de Montréal



Skeletal muscle has a remarkable regenerative capacity attributable to the myogenic potential of muscle stem cells (MuSC). Growing evidence indicate that fibro-adipogenic progenitors (FAPs), a population of stem cells responsible for extracellular matrix production, are important in normal muscle recovery. Moreover, FAPs have also been described to be implicated in muscular diseases by promoting fibrosis accumulation. Our recent work and others showed that bioactive lipids (BL) (e.g. resolvins, prostaglandins, etc) play an important role in the regulation of muscle stem cell function and muscle regeneration; however, their impact on FAPs activity is unknown. This study aims to identify the impact and the mechanism of action of BL on FAPs in healthy and dystrophic muscles. We assessed the expression of BL by FAPs by ELISA, and BL-related genes (synthesis enzymes, receptors) by qPCR. We evaluated the effect of BL on FAPs proliferation/apoptosis, and their paracrine effect on MuSC using conditioned-medium. We have shown that FAPs express BL's receptors and their synthesis enzymes, thus secreting several BL. Our in vitro assays showed that BL directly affect FAPs behavior by decreasing their proliferation. RNAseq analysis are currently underway to determine the mechanism of action. Furthermore, conditioned-medium experiments revealed that BL secreted by FAPs act as paracrine factors to stimulate MuSC proliferation. In conclusion, our study uncovers new signaling network that regulates FAPs behavior and their interaction with MuSC, which could play a role in the coordination of muscle regeneration. Moreover, it opens new therapeutic avenues for the treatment of muscular dystrophies.

K5. Bohao Ning

Validation of an In Vivo Micro-CT-Based Method to Quantify Longitudinal Bone Growth of Pubertal Rats

Ning, B. 1,2, Londono, I. 2, Laporte, C. 2,3, Villemure, I. 1,2.

1. *Département de génie mécanique, Polytechnique Montréal*; 2. *Centre de recherche, CHU Sainte-Justine*; 3. *Département de génie électrique, École de technologie supérieure.*

Bone growth is an essential part of skeletal development during childhood and puberty. Accurately characterizing longitudinal bone growth helps to better understand the determining factors of peak bone mass, which has impacts on bone quality later in life. Animal models were largely used to study longitudinal bone growth. However, the commonly used histology-based method is destructive and unable to follow up the growth curve of live animals in longitudinal experiments. In this study, we validated an in vivo micro-CT-based method against the histology-based method to quantify longitudinal bone growth rates of young rats non-destructively. CD (Sprague Dawley) IGS rats aged 35, 49 and 63 days received the same treatments: two series of repeated in vivo micro-CT scans on their proximal hind limb at a five-day interval, and two calcein injections separated by three days. The longitudinal bone growth rate was quantified by registering time-lapse micro-CT images in 3D, calculating the growth distance on registered images, and dividing the distance by the five-day gap. The growth rate was also evaluated by measuring the 2D distance between consecutive calcein fluorescent bands on microscopic images, divided by the three-day gap. The two methods were both validated independently with reproducible repeated measurements, where the micro-CT-based method showed 12% higher precision. They were also validated against each other with low relative errors ($1.12\% \pm 0.63\%$) and a strong Pearson sample correlation coefficient (0.998), showing a significant ($p < 0.0001$) linear correlation between paired results. We conclude that the micro-CT-based method can



serve as an alternative to the histology-based method for the quantification of longitudinal growth. Thanks to its non-invasive nature and true 3D capability, the micro-CT-based method helps to accommodate in vivo longitudinal animal studies with highly reproducible measurements. The authors would like to acknowledge helpful contributions of Rodrigue Caron, Myriam Cliche and Clara Giroux for their respective analysis of the microscopic images. Funding was provided by Natural Sciences and Engineering Research Council of Canada (NSERC).

Groupe L – Axe Pathologies fœtomaternelles et néonatales : Candidats au doctorat

L1. France Côté

HSJ633, un antagoniste allostérique du récepteur à l'Interleukine-6, diminue l'inflammation dans les tissus fœto-maternels et prévient les effets délétères de l'inflammation dans un modèle de prématurité induit au LPS

Côté, F. 1,2, Prairie, E. 1,2, Marin Sierra, E. 3,4, Gobeil. L. 5, Loïsel, S-E. 1,2, Hou, X. 1, Quiniou, C. 1, Chemtob, S. 1,2

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de pharmacologie et physiologie, UdeM; 3. Université McGill; 4. Département de pharmacologie; 5. Université de Sherbrooke.

La naissance prématurée (PTB) est l'une des principales causes de mortalité et de morbidité néonatales. Les études actuelles ont montré que la morbidité néonatale dans la PTB est liée à une augmentation des niveaux d'IL-6 (interleukine) dans le liquide amniotique, le sang fœtal et les tissus gestationnels (TG) et que l'IL-6 augmente les protéines d'activation utérine (UAP) menant à la PTB. Un petit peptide, marqué HSJ633, développé par notre laboratoire inhibe sélectivement la phosphorylation de STAT3 induite par IL-6 et la PTB induite par le LPS chez la souris. Nous émettons l'hypothèse que l'IL-6 peut induire des dommages aux tissus fœtaux et que l'inhibition du récepteur de l'IL-6 à l'aide de notre nanopeptide HSJ633 améliorera l'issue de la naissance et maintiendra l'intégrité du tissu fœtal. Un modèle PTB induit par le LPS établi sur des souris gestantes a été utilisé pour évaluer le degré d'inflammation dans les TG, le plasma maternel et le liquide amniotique ainsi que les poumons et les intestins fœtaux. Des souris enceintes ont reçu une injection de LPS au 16^e jour de gestation en présence ou en l'absence de HSJ633, de tocilizumab (un anticorps anti-IL-6R) ou d'un véhicule. Un traitement concomitant avec HSJ633 a réduit l'expression des protéines pro-inflammatoires (IL-1 β , IL-6 et TNF α) dans les TG, le plasma maternel et le liquide amniotique. Par la suite, nous avons voulu déterminer la localisation placentaire de HSJ633-FITC. Celui-ci traverse la barrière fœto-maternelle uniquement en présence de LPS. Ainsi, la présence d'inflammation dans le placenta influence la biodistribution de HSJ633. De plus, HSJ633 a réduit les morphologies anormales de la progéniture induites par l'inflammation (nombre et niveau d'atrophie des villosités intestinales, ainsi que nombre et taille des alvéoles pulmonaires). Également, nous avons démontré que HSJ633 diminue l'activité de STAT3, mais il n'affecte pas l'activité de p38, ERK et AKT qui sont aussi impliqués dans la signalisation du récepteur à l'IL-6. Collectivement, nos données montrent que HSJ633 a antagonisé l'activité de l'IL-6R dans un modèle de PTB induit par le LPS, et amélioré l'issue de la naissance en augmentant la survie et en préservant l'intégrité des organes fœtaux. Ces résultats soulignent l'importance de l'IL-6 et révèlent l'efficacité pharmacologique in vivo d'un nouveau modulateur IL-6R. HSJ633 est un nouveau prototype thérapeutique prometteur dans la prévention de la PTB.



L2. Camille Couture

Integrated view of the maternal and placental contribution to preterm birth syndrome

Couture, C.1,2, Brien, ME.1,2, Duval, C.1, Boufaied, I.1, Girard, S.1,2,3

1. CHU Ste-Justine Hospital Research Center; 2. Department of microbiology, infectiology and immunology; 3. Department of Obstetrics and Gynecology, Université de Montreal, QC, Canada

Pregnancy includes complex cascades of events which need to be properly orchestrated for optimal health of the baby. Unfortunately, complications are often encountered such as preterm birth (PTB). Affecting 8-10% of pregnancies PTB is the main cause of infant mortality. In surviving newborns, PTB has important negative health impacts, such as neurodevelopmental disorders and cardiovascular diseases. Inflammation, in both maternal circulation and at the maternal-fetal interface, is being studied as a potential therapeutic strategy for PTB. Inflammation is a key regulator of both physiological and premature induction of labor, however a strong heterogeneity related to PTB which has prevented advancements in identifying immune and inflammatory changes involved in PTB. In order to better understand the mechanisms underlying PTB, we aimed to acquire an integrated view of the PTB syndrome via studies of immune and inflammatory profiles in women with term and preterm deliveries. We investigated the inflammatory profiles of the placenta, fetal membranes and maternal circulation to understand their contribution to PTB. We have preliminary data, obtained through ELISA and flow activated cell sorting, which suggest that the placenta holds a dramatically different inflammatory profile when compared to the maternal circulation, including increased IL-6 expression. Furthermore, we notice clear changes associated to PTB but not to labor itself. It also appears that fetal membranes do not contribute to the inflammatory milieu found in PTB. In light of these new findings and to further address the gaps in our understanding of the differences in inflammatory profiles in uncomplicated pregnancies and PTB, we aim to link our current findings to whole genome sequencing of the placenta and to infants' development. Additional correlation to gestational age as well as immunohistochemistry analyses will further strengthen our integrated understanding of PTB and facilitate the identification of women who could benefit from targeted anti-inflammatory therapeutic interventions.

L3. Elise Drapé

Fonction de la signalisation TGF β -PAR6 dans l'angiogenèse de la rétine

Drapé E.1, Boisseau B. 2, Bizou M.3, Dubrac A.3

1. Département de pharmacologie et de physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine; 2. Département de pathologie et biologie cellulaire, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine; 3. Département de pathologie et biologie cellulaire, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine

L'angiogenèse est un processus important au cours du développement permettant la formation de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants. Nous avons récemment identifié que l'angiogenèse de la rétine de souris nécessitait une hétérogénéité des cellules de pointe (tip cell), la tip cell S et la tip cell D. Nous avons montré que le Transforming Growth Factor β (TGF β) régule la spécification des tip cell D et la vascularisation de la neuro-rétine par une des voies non canoniques. Parmi ces voies on retrouve le recrutement de la protéine de polarité PAR6 par le récepteur TGF β R1 (ALK5) ce qui contrôle la polarité des cellules épithéliales² et des



neurones. Les cellules endothéliales (CE) expriment 2 isoformes de PAR6 (A et G), mais leur fonction au niveau des CE reste peu étudiée. Par conséquent, le but de notre projet est d'identifier le rôle de PAR6A et PAR6G dans l'angiogenèse de la rétine. L'analyse transcriptomique sur cellule unique (scRNAseq) de rétine de souris a montré que les tip cell S expriment principalement *Pard6a* et les tip cells D majoritairement *Pard6g*. Afin de tester la fonction de ces deux isoformes dans l'angiogenèse de la rétine nous avons développé de nouvelles souris transgéniques inductibles pour *Pard6a* (*Pard6aiECKO*) et *Pard6g* (*Pard6giECKO*) et conditionnelles pour les CEs. Alors que la délétion post-natale de *Pard6a* et *Pard6g* entraîne une altération du réseau vasculaire à P6, la vascularisation de la neuro-rétine est inhibé seulement dans les souris *Pard6giEKO*. Toutefois ces dernières ne phénotypent pas totalement le phénotype des souris *Alk5iEKO*. Ainsi, nos résultats suggèrent que PAR6A et PAR6G n'ont pas d'activité redondante dans les CEs et que l'axe TGF β -PAR6G pourrait réguler la vascularisation de la neuro-rétine. En résumé, nos résultats montrent pour la première fois que la polarité des CEs médiée par TGF β -PAR6 est essentielle pour l'angiogenèse de la rétine.

L4. Elizabeth Elder

Temporary Loss of DNMT1 Causes Permanent Epigenetic Errors in Early Embryonic Cells

Elder, E. 1-2, Lemieux, A. 1-2, Caron, M. 2, McGraw, S. 1-2-3

1. *Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada.* 2. *Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montreal, Quebec, Canada.* 3. *Department of Obstetrics and Gynecology, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada*

The maintenance of DNA methylation (DNAm) by DNA methyltransferase 1 (DNMT1) is particularly important for regulating cellular differentiation, the process through which a stem cell undergoes specialization. During differentiation, DNAm patterns are dynamic, but certain profiles must be maintained by DNMT1 as a form of epigenetic memory, contributing to lineage classification and quality control of stem cells. This project aims to investigate the epigenetic consequences in promoter regions if DNMT1 is temporarily inactivated and determine the impact on differentiation potential towards germ layers. Since we know that epigenetic mechanisms rarely act alone and instead interact with each other to regulate the genome, we suspect that deregulation of DNMT1 will cause ricochet effects on other mechanisms such as histone modifications. We used a mouse embryonic stem cell (mESC) model in which a doxycycline controllable cassette was added to the *Dnmt1* promoter; *Dnmt1* is inactivated upon doxycycline treatment and reactivated when doxycycline is removed. We then measured changes in DNAm by RRBS, histone modifications (H3K4me1, H3K4me3, H3K27me3, H3K27ac, H3K9me3) by ChIP-seq and gene expression (RNA-seq). We show that temporary *Dnmt1* inactivation causes permanent errors in DNAm and histone modifications within promoters of developmental importance, with histone modifications being surprisingly far more affected than DNAm. This could be explained by the fact that over 60 epigenetic regulators, including many histone modifiers, also become temporarily up or downregulated when *Dnmt1* is transiently absent. Poised chromatin, essential for maintaining pluripotency, is significantly altered hinting that stem cell quality and differentiation potential could be affected. Upon differentiation to neuroectoderm, hundreds of genes become dysregulated, many of which are involved in neurodevelopment but more strikingly, 5 early endodermal transcription factors and 3 transdifferentiation factors become upregulated suggesting that these cells may not be able to



properly follow their developmental path. This project will demonstrate the importance of maintaining specific epigenetic profiles in embryonic stem cells as to ensure proper regulation of early development and show how temporarily disturbing DNAm maintenance induces a butterfly effect on histone modifications and gene expression. In the future, we will use epigenome editing to correct these errors in early embryonic cells.

L5. Nadine El Raichani

L'effet d'un nouveau mode de photo-protection des solutions de nutrition parentérale sur le contenu urinaire en peroxydes des nouveau-nés prématurés : C SMART-PN, une étude pilote

El Raichani, N.1,2, Thibault, M.3, Lavoie, J.-C.1,2, Mohamed, I.1,2

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Faculté de Médecine, Université de Montréal; 3. Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine

La nutrition parentérale (NP) est intrinsèquement contaminée par des peroxydes. Des concentrations similaires de peroxydes administrées in vivo dans notre modèle animal ont démontré des effets néfastes et délétères aux niveaux cellulaires et tissulaires, induisant une perte alvéolaire, caractéristique d'une dysplasie broncho-pulmonaire (DBP). Chez les prématurés, des niveaux de peroxydes urinaires élevés durant la première semaine de vie sont corrélés avec le développement d'une DBP ou le décès à 36 semaines d'âge post-menstruel. La Société américaine de nutrition parentérale et entérale (ASPEN) recommande de photo-protéger la NP afin de réduire le niveau de peroxydes. Nous proposons une nouvelle procédure, ayant permis in vitro, une réduction de 45% de la génération de peroxydes. Hypothèse : Cette intervention serait facilement applicable en clinique et permettrait de réduire les peroxydes urinaires et le stress oxydant chez les prématurés. Évaluer la faisabilité et l'efficacité du nouveau mode de photo-protection de NP à réduire les peroxydes urinaires d'extrêmes prématurés (< 28 semaines d'âge gestationnel) de l'unité de néonatalogie du CHU Sainte-Justine. 28 extrêmes prématurés admis dans les premières 24 heures de vie seront randomisés aux groupes contrôle (procédure actuelle) et intervention (méthodologie sous instance de brevet). Variables: Peroxydes urinaires; potentiel redox du glutathion du sang total; données cliniques à 36 semaines d'âge post-menstruel (complications néonatales et issues pulmonaires). Dix-neuf nouveau-nés (âge gestationnel: 255/7±2/7 semaines; poids de naissance: 842±34 grammes) inclus à ce jour. Le niveau de peroxydes urinaires basal était de 14±2 µM. Quarante-huit heures post-NP, ce niveau s'élevait à 49±6 µM (n=7) au groupe contrôle versus 33±5 µM (n=12) au groupe intervention (p=0,067). La diminution des peroxydes dans les solutions de NP in vitro semble transposable à la diminution des peroxydes urinaires in vivo. Sur la base des résultats préliminaires, la méthode de photo-protection semble faisable et efficace. Cette diminution des peroxydes suggèrerait une diminution du stress oxydant reflétée par une éventuelle baisse du potentiel redox du glutathion sanguin. Cette étude servira au calcul d'effectif d'essais plus larges, ayant pour issue primaire la survie sans DBP, et répondra à un besoin grandissant de connaissances en nutrition parentérale néonatale.

L6. Andrew T. Song

Human intestinal organoids with resident macrophages derived from pluripotent stem cells

Song, A.T.1,2, Sindeaux, R.1, Affia, H.1, Li, Y.1, Leclerc, S.1, Herblot, S.1, Van Vliet, P.1, Mandato, C.2, Duval, M.1,3, Haddad, E.1,3, Barreiro L.4, Andelfinger, G.1,3



1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. McGill university; 3. Université de Montréal; 4. University of Chicago

Intestinal macrophages are known regulators of inflammation, regeneration, and organ-specific functions; however, its role during the development is undefined. Pluripotent stem cell (PSC)-derived intestinal tissue, known as human intestinal organoid (HIO), mimics a developing intestine and can be a useful model to study intestinal macrophages in development; however, current HIO lacks macrophages. Here, we explored the effects of macrophages in intestinal development using HIO populated with macrophages (HIO/Mac) derived from human PSCs. HIO/Mac harbors self-maintaining resident macrophage population which expands with the tissue growth and recapitulates the spatial distribution of intestinal macrophages. Macrophages in the HIO phagocytose bacterial particles injected in the lumen and upon injury migrate to the wound site. Single-cell RNA sequencing indicates macrophages in HIO affect intestinal epithelial differentiation and glucose metabolism of mesenchymal cells in early HIOs. Moreover, further maturation and growth of HIO/Mac via grafting to immune-deficient mice suggests macrophage's involvement in the regulation of organ growth. These results demonstrate HIO/Mac can be a versatile experimental model to study intestinal macrophages in human development. The simple method of macrophage incorporation used here should also be applicable in other types of PSC-derived tissue models.

L7. **Gilberto Duran-Bishop**

Allele-Specific Methylation Editing of Imprinting Genes Using CRISPR-Based Approaches

Duran-Bishop,G.1,2, Elder,E.1,2, Doiron,K.1, McGraw,S.1,2

1.Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2.Département de Biochimie et Médecine Moléculaire, Université de Montréal.

Following fertilization, a major reprogramming wave removes most DNA methylation signatures across the genome to instigate the embryonic developmental program. Through mostly unknown mechanisms, parent-of-origin-specific methylation marks on one allele of imprinted genes (e.g., Igf2: Insulin-Like Growth Factor 2/H19 locus) are able to escape the embryonic reprogramming wave and retain their profiles via maintenance by DNA methyltransferase 1 (DNMT1). Failing to maintain proper genomic imprinting patterns during embryonic reprogramming leads to neurodevelopmental disorders characterized by developmental delay. It is still unclear how embryonic cells are able to re-establish DNA methylation profiles across most of the genome following a temporary lack of DNA methylation maintenance, while other regions such as imprinted loci become permanently dysregulated. Published and current data from the McGraw lab show that, for Igf2/H19 imprinting loci, a transient loss of DNA methylation maintenance in mouse embryonic stem cells (mESCs) leads to permanent loss of DNA methylation, dysregulation of histone modifications, and increase in gene expression. My current results show that when I target such imprinted region in mESC using non-allele-specific epigenome editing systems I can modify the methylation status of the regulatory region and directly impact gene expression. What remains to be elucidated is whether we can permanently re-establish normal profiles of DNA methylation and subsequent histone modifications on imprinted (allele-specific) sequences following the loss of their DNA methylation imprinting status. To accomplish this, we are using a CRISPR-based epigenome editing system with a deactivated Cas9 (dCas9) nuclease fused to either the catalytic domain of the Ten-Eleven Translocation 1 protein (TET1) or DNMT3A, and guide RNAs (gRNA) targeting specific 20bp DNA sequences. This system in combination with mESCs



derived from the backcross of two different strains (B6xCAST7) allows us to identify single nuclear polymorphisms (SNPs) and design gRNAs to accomplish the allele-specificity of the system. This project will further the understanding of the fundamental complex biochemical mechanisms of epigenetic regulation that drive allele-specific gene expression in embryonic cells. It will reveal how such mechanisms are involved in imprinting maintenance during early embryogenesis and will elucidate possible causes leading to imprinting developmental disorders.

Groupe M – Axe Pathologies fœtomaternelles et néonatales : Candidats au doctorat

M1. Lara Feulner

Single Cell RNA-seq Characterization of Valve Development

Feulner, L. 1,2, van Vliet, P. 1, Affia, H. 1, Leclerc, S. 1, Wünnemann, F. 1,3, Wolf, G. 4, Andelfinger, G. 1

1. Cardiovascular Genetics, CHU Ste-Justine Research Center; 2. Université de Montréal; 3. Montreal Heart Institute; 4. Mila - Quebec AI Institute.

Cardiac valve leaflets are composed of three layers of extracellular matrix (ECM) interspersed with valvular interstitial cells, ensheathed by a single layer of valvular endothelial cells (VECs). Valve development involves the formation of endocardial cushions that are populated by cells undergoing endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT). This is then followed by elongation and ECM layer stratification. The transcriptional programs driving these changes however remain insufficiently defined, and there is little information regarding subtypes of VICs. We have performed single cell RNA-seq on E8.0-P7 whole mouse hearts, covering all developmental timepoints from cushion formation to postnatal remodeling. We used computational tools to integrate the samples and generate celltype-specific clusters, using dimension reduction techniques such as PHATE. The endothelial and VIC cells were isolated and reclustered, and marker-specific genes for endocardial cells (*Npr3*, *Gpr182*), VECs (*Wnt4*) and VICs (*Cthrc1*) were identified. Transcriptomic changes corresponding to VICs were noted as early as E9.0, and two distinct VIC clusters were found at E10.25, likely reflecting AV canal/endocardial vs. outflow tract/neural crest origin. A significant increase in known EndoMT markers (ex. *Twist1*) was noted at E11.5, corresponding with cluster separation from the endothelial cells. Trajectory analysis was performed on E8.0-E11.5 endothelial and VIC cells using URD and RNA velocity, and gene regulatory network (GRN) analysis using SCENIC was subsequently performed on cells at split points. The top hits included known important transcription factors for valve development such as *Tbx20* and *Sox9*. Differential gene expression corresponding to important developmental cell signalling pathways (VEGF, Notch, TGF, BMP, Wnt) between cell types was additionally noted. This work will seek to identify factors driving EndoMT in selected endocardial cells, the mechanisms driving specification of subpopulations of VICs, and the contribution of these subpopulations to ECM layer compartmentalization within the maturing valve. The knowledge gained is expected to assist in optimizing protocols for differentiating hPSCs into VICs and, ultimately, generation of “biological” stem cell-derived valves for surgical replacement.

M2. Tiffany Habelrih

Profil dose-réponse et durée d'administration minimale d'un nouveau candidat thérapeutique, Rytvela, pour la prévention des naissances prématurées et des dommages aux tissus fœtaux



Habelrih, T. 1,2, Loisselle, S-E. 1,2, Tremblay, D-E. 1,2, Di Battista, E. 1,3, Côté, F. 1,2, Hou, X. 1, Quiniou, C. 1, Chemtob, S. 1,2.

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine, Montréal, QC, Canada; 2. Département de Pharmacologie et physiologie, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada; 3. Boston University, Boston, MA, États-Unis

La naissance prématurée (NPM) est la première cause de mortalité et de morbidité néonatales. Plusieurs études ont démontré que l'interleukine-1 (IL-1) possède un rôle primordial dans la physiopathologie de la NPM vu qu'elle participe à induire la production de médiateurs pro-inflammatoires et des protéines activatrices de l'utérus (PAU) menant au travail pré-terme. Cette inflammation utéroplacentaire est néfaste pour les organes fœtaux fragiles dont les intestins, les poumons et le cerveau et entraîne des séquelles à vie chez les nouveau-nés. À ce jour, il existe aucun traitement efficace à contrer ceci. Notre laboratoire a développé un peptide antagoniste du récepteur d'IL-1, Rytvela, qui s'est révélé efficace à prévenir le travail pré-terme en inhibant la voie MAPK tout en préservant la signalisation de la voie NF-κB (importante dans l'immunovigilance innée). Cette étude préclinique évalue la dose optimale ainsi que la durée de d'administration minimale de Rytvela modulant efficacement la cascade pro-inflammatoire, prolongeant la gestation et maintenant l'intégrité néonatale. Le travail pré-terme a été induit en administrant du LPS (10 µg i.p.) ou de l'IL-1 (1 µg/kg i.u.) à la journée de gestation (G) 16 chez des souris. Différentes doses de Rytvela (0,1 ; 0,5 ; 1 ; 2 ; 4 mg/kg/jour) ont été injectées de G16 à G19. Le taux de prématurité, la survie fœtale et le poids néonatal ont été enregistrés. À G17.5, les tissus fœto-maternels ont été recueillis pour quantifier les médiateurs pro-inflammatoires et les PAU par RT-qPCR et ELISA. Afin d'évaluer les effets de Rytvela sur l'intégrité fœtale, le travail pré-terme a été induit en injectant (i.p.) 4 µg de LPS à G16 et 6 µg de LPS à G17. Rytvela (2 mg/kg/jour) a été administré (s.c.) pendant 24 h, 36 h ou 48 h. Les intestins et poumons des nouveau-nés ont été collectés de P5 à P7 et ont été analysés par histologie. Rytvela illustre un profil dose-réponse et atteint E_{max} à une dose de 2 mg/kg/jour en inhibant la NPM induite par les stimuli pro-inflammatoires. À cette même dose, Rytvela diminue la production de médiateurs pro-inflammatoires dans tous les tissus gestationnels. De plus, Rytvela favorise l'intégrité néonatale et prévient la NPM à partir d'une durée minimale de traitement de 36 heures. Rytvela démontre des propriétés désirables pour prévenir la NPM de manière sécuritaire tout en promouvant l'intégrité du nouveau-né.

M3. Alexandra Langford-Avelar

Pathogenic DNMT3A Mutations, Associated with Tatton-Brown-Rahman Syndrome, Leads to Altered DNA Methylation Profiles.

Alexandra Langford-Avelar 1,2, Karine Doiron 2, Marie-Ange Delrue 3, Maria Daniela D'Agostino 4, Philippe Campeau 2, Serge McGraw 1,2

1. Université de Montréal; 2. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine; 3. CHU Ste-Justine; 4. McGill University Health Centre

Tatton-Brown-Rahman Syndrome (TBRS) is a rare genetic disorder characterized by tall stature, intellectual disability and facial dysmorphism. This disorder is associated to a functional mutation in DNMT3A, an enzyme responsible for establishing DNA methylation implicated in gene regulation, and vital for development and cellular identity. Currently, we do not know how functional mutations in the DNMT3A protein can be at the origin of the neurodevelopmental and



other associated problems observed in patients with TBRS. With the collaboration of clinical geneticists, we have identified 2 TBRS patients, carrying a single mutation in the functional methyltransferase domain of DNMT3A. Using cells from TBRS patients, we derived induced-pluripotent stem cells (iPSC) that we then differentiated into neural progenitors (NPC) to establish the first patient-derived preclinical model of TBRS to specify the deleterious impacts of functional DNMT3A mutations on brain cell development. Using Methyl-Seq, we established DNA methylation profiles of both control and DNMT3A-mutated iPSC and NPC to identify differentially methylated regions (DMRs; $\pm >20$ % of methylation difference). We show that the DNMT3A mutation causes induced 66 523 DMRs (methylation gain $n=42\ 862$, methylation loss $n=23\ 661$) in the iPSC, and 165 844 DMRs (methylation gain $n=91\ 699$, methylation loss $n=74\ 145$) in NPC. In iPSC's, altered methylation was mainly observed in CpG dens regions (CpG islands) and in promoters, whereas in NPC's they were found in CpG islands, enhancers, and gene bodies. Dysregulated DNA methylation profiles were associated with genes implicated in development and neurodevelopment. Our results show that pathogenic DNMT3A mutations associated with TBRS affect the normal programming of pluripotent stem cells and interferes with the establishment of proper DNA methylation profiles during the initial steps of neural lineage specification. These results suggest that, as pluripotent stem cell undergo cellular differentiation and lineage commitment, the negative impact of pathogenic DNMT3A mutations on the distribution of DNA methylation marks intensifies, thus contributing to the abnormal developmental outcomes observed in TBRS-patients.

M4. Marianne Mengus

Perinatal Cerebellar Injury Modulates M1/M2 Polarization Profile of Activated Microglial Cells in the Developing Brain

Mengus, M.1,2, Guarnieri, E.1,2, Imane, R.1 and Tremblay, Sophie 1,2

1. CHU Ste-Justine Research Center, 3175 Côte-Ste-Catherine, Montréal, Qc, Canada 2.

Université de Montréal, 2900 Boul Édouard-Montpetit, Montréal, Qc, Canada

Extreme preterm infants are exposed to multiple inflammatory stressors over their neonatal period including perinatal cerebellar hemorrhage (CBH) and postnatal infection, known as two major risk factors for neurodevelopmental impairments. Given the dual involvement of microglia in immune and non-immune functions across the central nervous system, they may play a central role in the pathogenesis of cerebellar injury in developing brains by perpetuating inflammation and disrupting neuronal signaling refinement. Conditional transgenic mice dependent on diphtheria toxin intracerebellar injection to deplete Cx3cr1-positive cells (mononuclear phagocytes including microglial cells) were bred and exposed to CBH at P2 combined or not with early inflammation (LPS). Using this transgenic mouse model allows microglial cells depletion prior to cerebellar insult. Microglia phenotypic changes across time will be analyzed by flow cytometry. Neuronal structural alterations will be assessed using immunostainings on Purkinje cells, microglia and GABAergic synapses. Our preliminary data showed that prior to insult at postnatal day 2, the predominant phenotype of activated microglial cells is M2 pro-repair (48,74% ; $n=3-6$) compare to M1 pro-inflammatory phenotypes (0,88% ; $n=3-6$) analyzed by flow cytometry from whole brain tissue. Two weeks after being exposed to a combination of perinatal insults (postnatal day 15), mouse pups showed a significant change of their M1/M2 ratio compared to controls. We observed a persisting increase of M1 phenotype (7,51% ; $n=4-7$) after



LPS exposure as a single insult compared to controls (1,66%; n=4-6), along with a decrease in activated microglial cells expressing M2 phenotype in all groups: CBH alone (26,30% ; n=2), LPS (8,90% ; n=4-7, **P=0.0025) and CBH-LPS (12,53% ; n=4-7, **P=0.0025) compared to controls (35,04% ; n=4-6). Qualitative assessment of P15 immunostainings showed a decrease of GAD67 expression after exposure to the double insult compared to control group. Perinatal insults exposure led to lasting changes in M1/M2 proportion from activated microglia, which may translate alterations of further immune responses to stressors and a certain vulnerability in the recovery phase of cerebellar injury.

M5. Monir Modaresinejad

Lack of Lactate Receptor, GPR81 Leads to Cellular Stress Compromising Choroidal Integrity of The Developing Retina

Modaresinejad, M. 1,3, Yang, X.2,3, Hou, X.3, Rivera, J-C.4, Chemtob, S.1,2,3,4

1. Programmes en Biomédical Science, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montreal, QC, Canada; 2. Department of Pediatrics, Ophthalmology and Pharmacology, CHU Sainte-Justine Research Center, Montreal, Quebec, Canada; 3. Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine, Montreal, QC H3T 1C5, Canada; 4. Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Centre, Montreal, QC, Canada

Retinal pigment epithelium (RPE) plays a fundamental role in the homeostasis of the outer retina that is important for the maintenance of vision. Several studies have shown that oxidative stress and endoplasmic reticulum (ER) stress cause RPE dysfunction leading to visual impairment or blindness. Recent observations in our laboratory demonstrated that the lactate receptor G-protein coupled receptor 81 (GPR81) involved in inflammation and angiogenesis, is abundantly expressed in RPE cells. Interestingly, primary RPE cells that do not express GPR81 undergo senescence, suggesting that GPR81 could be essential for the integrity of the outer retina. Herein, we investigated the role of GPR81 in RPE cells and the consequences of its absence in the outer retina. Background of C57BL/6J mice were used to generate GPR81-knockout (KO) and wild-type (WT) mice. GPR81 expression was confirmed by In Situ Hybridization. Protein levels implicated in oxidative and ER stress were analyzed by western blot in the choroidal complex. mRNA levels of inflammatory and angiogenic factors were evaluated by q-PCR. Senescent cells number were assessed by the SA- β -galactosidase activity assay. Choroidal vascular thickness was studied by lectin staining at different postnatal (P) ages. ER stress was inhibited by ISR inhibitor intravitreal injections in the GPR81KO mice. GPR81 receptor was localized in the RPE cells. The outer retina from GPR81-KO mice in comparison to WT showed an increase in proinflammatory cytokines such as IL-1 β . GPR81 KO mice showed an increase in the levels of PERK associated with ER stress and activation of Integrated Stress Response (ISR). ER stress in KO mice leads to translational attenuation and transcriptional regulation of various ER stress genes by phosphorylation of eIF2- α and activation of ATF4, respectively. GPR81-null mice showed higher levels of oxidative stress. Our results demonstrated more senescence cells in GPR81 KO mice. The choroidal vascular thickness was significantly decreased in GPR81KO mice. Finally, an ISR inhibitor by suppressing the ISR pathway in GPR81-null mice normalized the choroidal thickness. Our results suggest that GPR81 is located in the RPE cells and mice lacking GPR81 show choroidal/RPE ER and oxidative stresses. GPR81 KO mice have a developmentally transient ISR which leads to senescence in RPE cells. This results in reduced integrity of the developing choroidal vasculature.



M6. Victor Passos Gibson

Formulation of hyaluronan-decorated hybrid lipid/polymer nanoparticles for the dual delivery of miRNA and drugs for the treatment of glioblastoma

Passos Gibson, V. 1,2, Fortin, C.1, Tahiri, H.1, Chun, Y.1, Banquy, X.3, Hardy, P.1,2.

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Department of pharmacology and physiology, Université de Montréal; 3. Faculty of Pharmacy, Université de Montréal.

Glioblastoma multiform (GBM) is the most common and lethal primary malignant brain tumour. The poor overall survival of GBM patients needs immediate therapeutic attention. Among the novel therapeutic strategies being pursued, of particular interest are microRNAs (miRNAs), in particular, miR-181a. Overexpression of miR-181a decreased GBM cell proliferation, colony formation, increased cell apoptosis, and sensitized cells to chemotherapeutics. However, physiological barriers halt the systemic delivery of oligonucleotides in their naked form. Therapeutic interventions against GBM face an additional challenge imposed by the blood-brain barrier. An ideal delivery system would be able to encapsulate and protect miRNAs, promote efficient delivery through the BBB and into the tumour, and allow the cytoplasmic release of cargo. Furthermore, it is important to reach and deliver the payload to the desired cancer cells, sparing the healthy nervous tissue surrounding the cancerous cells. In this context, our main goal is to engineer hybrid lipid/polymer nanoparticles composed of a lipophilic core, Poly-L-Arginine (PLA) layer, and a hyaluronic acid shell for dual delivery of miR-181a and a model cytotoxic drug for treating GBM, temozolomide (TMZ), and evaluate their antitumor effects in vitro and in vivo. More specifically, we will (I) synthesize and characterize hyaluronan-coated hybrid nanoparticles (HA-NPs), (II) assess their biocompatibility in vitro, (III) evaluate their ability to deliver miRNA to tumour cells, (IV) demonstrate that the tumour internalization of nanoparticles is mediated by the CD44 receptor, and (V) to determine the efficacy of combination therapy of miR 181a/TMZ targeting glioblastoma in vitro and in vivo and their biosafety. Preliminary data has demonstrated fast internalization kinetics of hyaluronan-decorated hybrid NPs in CD44+ cells (U251 and U87), but not in CD44- cells (MCF-7), as demonstrated by Flow cytometry and fluorescence microscopy. Furthermore, a 2-fold increase of intracellular miR-181a in U87 cells was quantified by qPCR after transfection with 50nM miRNA-loaded hyaluronan NPs, confirming delivery. In addition, transfection of miR-181a significantly decreased the proliferation of U87 cells in vitro. Finally, NPs were able to cross the BBB in an in vitro model. Taken together, these results encourage further experiments to confirm the ability of hyaluronan-decorated NPs in delivering micro-RNA for the treatment of glioblastoma.

Groupe N – Axe Santé métabolique et cardiovasculaire : Candidats au doctorat

N1. Nickolas Auclair

La consommation d'une diète riche en gras accentue le dysmétabolisme des lipides retrouvés chez des souris avec une altération du gène Sar1b

Auclair, N. 1,2,4, Sané, A. 1, Ahmarani, L. 1, Foisy-Sauvé, M. 1,3,4, Koudoufio, M. 1,3,4, Feldman, F. 1,3,4, Spahis, S. 1,3,4, Levy, E. 1,2,3,4

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal; 3. Département de nutrition, Université de Montréal; 4. Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels, Université de Laval



La maladie de rétention des chylomicrons (MRC) est causée par un défaut génétique du *Sar1b*, empêchant le transport des chylomicrons (CMs) du réticulum endoplasmique au Golgi. Les lipides de l'alimentation sont ainsi emprisonnés dans les cellules entérocytaires, et ne peuvent entrer dans la circulation sanguine, ce qui crée un déficit en vitamines liposolubles et en acides gras essentiels. Dans nos expériences précédentes, nous avons démontré que les souris homozygotes avec une altération du gène *Sar1b* ne sont pas viables, mais que les souris hétérozygotes (*Sar1b*^{del/+}) sous une diète CHOW récapitulaient certaines anomalies retrouvées chez les patients atteints de MRC, permettant de confirmer la relation "cause-effet" entre le gène et la maladie. Nos objectifs principaux sont de déterminer si *Sar1b* affecte le développement embryonnaire des souris et si une diète riche en gras (HF) accentue les anomalies retrouvées chez les souris *Sar1b*^{del/+}. Pour le premier objectif, nous avons récolté des embryons à E13.5 et E18.5 de couples *Sar1b*^{del/+} qui ont été fixés et enrobés de paraffine pour observation histologique de la morphologie. Pour le second objectif, des animaux ont été mis sous une diète CHOW ou HF pendant 8 semaines. Le sang a été récolté par ponction cardiaque et le plasma a été utilisé pour l'analyse des lipides sanguins par kits colorimétriques, des acides gras par GC-FID et l'isolation des lipoprotéines par ultracentrifugation. Nous avons pu obtenir des embryons homozygotes à E13.5 et E18.5 qui ont une allure macroscopique identique aux souris contrôles. Au niveau pathologique, même si le foie et l'intestin ne semblent pas être différents des contrôles, les souris homozygotes ont présenté une dilatation des ventricules dans le cerveau. Quant aux souris *Sar1b*^{del/+}, la diète riche en lipides a grandement accentué la diminution de lipides et d'acides gras essentiels plasmatiques. De plus, l'aberration génétique a modifié la composition en lipoprotéines (VLDL, LDL et HDL), plus particulièrement pour les VLDLs où l'homozygotie a grandement diminué sa composition en triglycérides. Pour conclure, le gène *Sar1b* n'empêche pas le développement embryonnaire, mais affecte le développement du cerveau. D'ailleurs, comme chez les patients, les anomalies causées par la MRC sont plus importantes lorsque la souris est en présence prolongée d'une diète HF.

N2. Mathilde Foisy Sauvé

Axe intestin-foie: le glycomacropéptide constitue-t-il un allié dans la lutte au syndrome métabolique ?

Foisy Sauvé, M.1,2,3, Feldman, F.1,2,3, Koudoufio, M.1,2,3, Sané, A.3, Auclair, N.2,3,4, Ahmarani, L.3, Spahis, S.1,2,3, Delvin, E.3, Stinzi, A.5 et Levy, E.1,2,3,4

Faculté de Médecine/Département de 1. Nutrition et de 4. Pharmacologie, Université de Montréal, 2. Institut des Nutraceutiques et des Aliments Fonctionnels, Université Laval, 3. Centre de recherche, CHU Ste-Justine, 5. Université d'Ottawa

L'intestin joue un rôle prépondérant dans la santé métabolique par ses fonctions barrière, immunitaires et endocriniennes. Une dérégulation de l'homéostasie intestinale peut compromettre la santé métabolique de tissus extra-intestinaux, notamment du foie qui est connu comme un acteur métabolique clé. Comme les traitements actuels sont peu efficaces et engendrent des effets secondaires, la recherche s'intéresse de plus en plus aux nutraceutiques pour rétablir l'homéostasie métabolique caractéristique de l'axe intestin-foie. Ayant récemment démontré que le glycomacropéptide (GMP), un peptide bioactif du lait, possède de puissantes activités antioxydantes, anti-inflammatoires et hypolipidémiantes *in vitro* ; l'objectif de cette étude est d'évaluer sa capacité à rétablir l'homéostasie des systèmes intestinaux et hépatiques



dans un contexte de syndrome métabolique (SyM) in vivo. Des souris mâles C57BL/6 ont été soumises à une diète standard (chow) ou riche en lipides et en fructose (HFHF), et ont reçu soit la solution « véhicule » soit le « véhicule » + GMP (200 mg/kg) durant 12 semaines. Le plasma, l'intestin et le foie ont été prélevés pour évaluer la capacité du GMP à atténuer le SyM en ciblant l'axe intestin-foie. Le GMP a agi sur deux facteurs de risque critiques du SyM, soit l'obésité et la résistance à l'insuline (RI). En effet, une amélioration de la prise de poids, de la glycémie, de l'insulinémie et de l'index HOMA-IR a été notée. Par ailleurs, le GMP a préservé l'homéostasie intestinale en diminuant l'expression génique des facteurs pro-inflammatoires TNF-alpha, IL-6, COX-2 et NF-kB dans le côlon. Le GMP a également limité l'endotoxémie métabolique (LPS), l'inflammation systémique et hépatique. L'amélioration de l'homéostasie hépatique s'est traduite histologiquement par une accumulation lipidique moindre concomitamment à la diminution de l'index de stéatose et à la baisse des concentrations de triglycéride et de cholestérol dans le foie. Finalement, le GMP a modulé l'expression protéique de PERK, un promoteur clé du stress du réticulum endoplasmique (RE) dans le foie. Nos résultats illustrent la capacité du GMP à contrer plusieurs facteurs de risque du SyM en agissant sur l'axe intestin-foie. Nos résultats montrent l'implication de plusieurs mécanismes d'action soit l'atténuation de l'inflammation, l'endotoxémie métabolique, la RI, le dysmétabolisme lipidique et le stress du RE.

N3. Arman Jafari

3D printing organic/inorganic scaffolds for bone tissue engineering

Arman Jafari^{1,2}, Aram-Sevag Afarian^{2,3}, Houman Savoji^{1,2}

1. *Department of Pharmacology and Physiology, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montréal, Québec, Canada*; 2. *CHU Sainte-Justine Research Center, Montréal, Québec, Canada*; 3. *Department of Mechanical Engineering, Polytechnique Montreal, Montréal, Québec, Canada*

As a dynamic tissue, bone is constantly reconstructing itself and therefore is capable of regenerating from injuries. However, when the dimensions of the damaged site exceed a critical size, this natural regeneration mechanism is insufficient for proper healing, highlighting the necessity of clinical interventions. Bone tissue engineering is an advanced field of research that investigates the possibility of addressing this issue through combining biology, materials science, and engineering. In recent years, 3D printing has drawn researchers' attention as it can provide superior control over the microstructure of the fabricated scaffolds. These advantages are achieved through the layer-by-layer deposition of 2D surfaces to assemble the 3D construct. 3D printing also provides a remarkable diversity in the material selection for the fabrication of the scaffolds. In this research, considering the organic/inorganic composition of the bone tissue, we have sought to 3D print a composite consisting of poly(ϵ -caprolactone) (PCL) and eggshell powder (ES). PCL is a synthetic polymer known for its superior mechanical properties and is considered one of the first choices in bone tissue engineering. On the other hand, ES is an industrial waste and its recycling would enhance the sustainability of industrial properties and reduce global concerns. More importantly, ES is mainly composed of calcium and phosphate, two main inorganic compounds of the native bone. ES at various concentrations (10%, 20%, and 30%) were added to PCL and were used to 3D print the scaffolds. Several different chemical, physical, mechanical, and biological characterizations, including Fourier transform infrared spectroscopy (FTIR), scanning electron microscopy (SEM), x-ray diffraction (XRD), unconfined compression test, and cytotoxicity assay, were utilized to characterize the fabricated scaffolds. Results have shown



the successful incorporation of ES particles within the 3D printed constructs. Moreover, it was observed that an increase in the ES powder concentration results in agglomeration of the particles as well as a change in the morphology of the printed constructs. All the results have shown the high potential of the developed 3D scaffolds for bone tissue engineering applications.

N4. Mireille Koudoufio

Atténuation des désordres lipidiques et métaboliques dans le foie par les proanthocyanidines : emphases sur les mécanismes d'actions

Koudoufio, M.1,2,3, Feldman, F.1,2,3, Delvin, E.1, Foisy Sauve, M.1,2,3, Ahmarani, L.1,2,3, Sane, A.1, Spahis, S.1,2,3, Stintzi, A.4, Desjardins, Y.3, Levy, E.1,2,3

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine ; 2. Département de nutrition, Université de Montréal ; 3. Institut sur la Nutrition et les Aliments Fonctionnels, Université Laval ; 4. Département de Biochimie, Microbiologie et Immunologie, Faculté de Médecine, Université d'Ottawa

Il est actuellement reconnu qu'une balance entre la synthèse et le catabolisme des lipides est nécessaire dans le maintien de l'homéostasie métabolique. À cet égard, une accumulation de lipides dans le foie cause des perturbations de la signalisation de l'insuline et de l'homéostasie glucidique, ce qui favorise le développement de la stéatose hépatique non alcoolique (NAFLD). Comme les proanthocyanidines (PACs), des polyphénols de grand poids moléculaires, suscitent un intérêt considérable en raison de leurs bienfaits pour la santé métabolique, nous avons émis l'hypothèse qu'ils pourraient améliorer la NAFLD en s'attaquant efficacement à plusieurs de ses facteurs étiologiques. L'objectif central de cette étude est donc d'évaluer la capacité des PACs à préserver l'homéostasie hépatique en (i) réprimant le stress oxydatif (SOx) et l'inflammation ; (ii) améliorant la sensibilité à l'insuline ; (iii) régularisant les voies métaboliques intra-hépatocytaires ; et (iv) normalisant le profil des lipides/lipoprotéines circulants. Pour ce faire, des souris C57BL6 ont été soumises à une diète dysmétabolique HFHS (riche en lipides et en sucre) en présence ou absence de PACs (200mg/kg/j) durant 12 semaines. Des souris recevant la diète Chow ont servi de témoins. Les PACs ont prévenu l'obésité, l'adiposité, l'insulino-résistance et la perte de l'homéostasie lipidique et glucidique. Les mécanismes d'actions de ces effets bénéfiques impliquent une diminution du SOx et de l'inflammation, deux joueurs clés dans les anomalies métaboliques incluant la NAFLD. Les PACs ont aussi amélioré la sensibilité à l'insuline tel que démontré par une insulinémie et un index HOMA-IR abaissés. Par ailleurs les taux de lipopolysaccharides circulants ont été aussi abaissés suggérant une prévention de l'endotoxémie métabolique. En parallèle, une diminution des taux de triglycérides et de cholestérol au niveau circulant et hépatique associée à la régulation du métabolisme des lipides et la modification de la composition des lipoprotéines ont été aussi remarqués. Les PACs offrent donc un grand potentiel de réguler le métabolisme lipidique au niveau hépatique, de contrebalancer le SOx et l'inflammation, consolidant ainsi la sensibilité à l'insuline qui, de son côté, rétablit l'homéostasie métabolique et prévient la stéatose hépatique. La maîtrise de l'endotoxémie métabolique suggère un rôle des PACs sur la barrière et le microbiote intestinal que nous déterminerons dans nos prochaines études.

Groupe O – Axe Santé métabolique et cardiovasculaire & Autre¹ : Candidats au doctorat



O1. Thanh-Dung Le

Retrospective learning for detecting cardiac failure from clinical notes. Machine Learning Based on Natural Language Processing to Detect Cardiac Failure in Clinical Narratives

Thanh-Dung L. 1, Rita N. 1, Jérôme R. 2, Guillaume S. 2, Philippe J. 2

1. École de technologie supérieure; 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

The purpose of the study presented herein is to develop a machine learning algorithm based on natural language processing that automatically detects whether a patient has a “cardiac failure” or “healthy” condition by using physician notes in Research Data Warehouse at CHU Sainte-Justine Hospital. First, a word representation learning technique was employed by using bag-of-word (BoW), term frequency-inverse document frequency (TF-IDF), and neural word embeddings (word2vec). Each representation technique aims to retain the words’ semantic and syntactic analysis in critical care data. It helps to enrich the mutual information for the word representation and leads to an advantage for further appropriate analysis steps. Second, a machine learning classifier was used to detect the patient’s condition for either cardiac failure or stable patient through the created word representation vector space from the previous step. This machine learning approach is based on a supervised binary classification algorithm, including logistic regression (LR), Gaussian Naive-Bayes (GaussianNB), and multilayer perceptron neural network (MLP-NN). Technically, it mainly optimizes the empirical loss during training the classifiers. As a result, an automatic learning algorithm would be accomplished to draw a high classification performance, including accuracy (acc), precision (pre), recall (rec), and F1-score (f1). The results show that the combination of TF-IDF and MLP-NN consistently outperformed other combinations with all overall performance. In the case without any feature selection, the proposed framework yielded an overall classification performance with acc, pre, rec, and f1 of 84% and 82%, 85%, and 83%, respectively. Significantly, if the feature selection was well applied, the overall performance would finally improve up to 4% for each evaluation.

O2. Loïze Maréchal

Un environnement utérin défavorable transforme-t-il le cœur en usine à cétones ?

Maréchal, L. 1,2, Brochu, M. 1, Tremblay, A. 2,3

1. Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal;

2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 3. Département d'Obstétrique et Gynécologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal

Les maladies cardiovasculaires constituent une cause majeure de mortalité. Outre le mode de vie et le bagage génétique, il est maintenant reconnu qu’un environnement foetal défavorable, causant une restriction de croissance intra-utérine (RCIU) peut prédisposer à ces maladies. Un modèle animal de RCIU a été développé dans le laboratoire et a permis d’observer une augmentation de la pression artérielle et un remodelage des cardiomyocytes chez les individus RCIU adultes. Nous avons récemment montré que l’environnement utérin défavorable entraînait un remodelage métabolique foetal précoce avec une utilisation accrue des lipides comme source énergétique comparativement aux fœtus contrôles du même âge. Nous pensons que ce changement de substrat énergétique entraîne des changements profonds dans le métabolisme des cœurs fœtaux RCIU au-delà du changement de substrat énergétique. En effet, un métabolisme lipidique accru, une augmentation de la céto-genèse et une excrétion urinaire d’ α -hydroxybutyrate sont retrouvés chez les patients atteints de diabète de type II. Notre étude



cherche à caractériser l'impact de l'environnement utérin défavorable responsable de la RCIU sur la production de corps cétoniques. Les cœurs fœtaux RCIU et témoins sont récoltés au 22^{ème} jour de gestation pour réaliser un profil transcriptomique par qPCR, et un profil métabolomique par GC/MS. Une lignée cellulaire de cardiomyocytes a également été utilisée pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires observés in vivo. Une augmentation de l'expression de gènes impliqués dans la balance énergétique en faveur de l'utilisation des lipides a été observée dans les cœurs fœtaux RCIU. De plus, les cœurs fœtaux RCIU présentent un accroissement des concentrations en corps cétoniques et des capacités de cétoxygénase cardiaque. En revanche, cette capacité de production de corps cétoniques n'est pas plus élevée dans les foies fœtaux RCIU, suggérant une adaptation cardiaque locale. Enfin, nous avons également mesuré une augmentation des concentrations du métabolite α -hydroxybutyrate dans les cœurs fœtaux RCIU. Nous proposons donc qu'un environnement utérin défavorable prédispose le cœur fœtal à un métabolisme diabétique.

O3. Angela Mungala Lengo

Neonatal dietary manipulations differentially affect hepatic gene expression for glutathione metabolism in guinea pigs

Mungala Lengo, A. 1,2, Mohamed, I. 1,3, Lavoie, J-C.1,2,3

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

Neonatal parenteral nutrition (PN) is inherently contaminated with peroxides and was found to be associated with chronic oxidative stress. We hypothesize that this long-term oxidative stress is caused by epigenetic modulation of gene expression for glutathione metabolism. Glutathione is the most important hydrophilic antioxidant in cells. In newborn guinea pigs, the oxidative stress induced by PN promotes global DNA hypermethylation, while the improvement of the antioxidant capacity of the animal by supplementing PN with glutathione (in the form of GSSG which is stable in PN) prevented this neonatal oxidative stress. As a pro-cysteine, GSSG in PN will promote endogenous synthesis of glutathione, which will serve to detoxify peroxides contaminating NP. We suspect that this supplementation could also prevent the long-term consequences of neonatal oxidative stress. To investigate the impact of neonatal oxidative stress induced by PN with and without glutathione supplementation on expression of genes coding for glutathione metabolism in neonatal and adult periods. We assessed hepatic relative gene expression (RT-PCR) of redox sensitive transcription factor (NRF2) and genes involved in glutathione pathways (GCLC, GSS, GPX1) in 3 days old guinea pigs, four days and 11 weeks after the exposure. The animals were randomized in 3 groups: standard diet (Control group), PN (PN group) and PN-GSSG supplemented (GSSG group). Statistics: ANOVA, $p < 0.05$. Compared to control group, PN induced significant down-regulation of GCLC, GSS and GPX1 expression, irrespective of age. These impacts of PN were prevented by the GSSG supplementation, in both neonatal and adult animals. NRF2 mRNA levels were not affected by PN, while it was increased in the GSSG group. This could explain the protective effect of GSSG supplementation on the gene expression of GCLC, GSS and GPX1. These results suggest that PN-peroxides trigger oxidative stress by modulating the expression of genes for glutathione metabolism (GCLC, GSS and GPX1). The glutathione supplementation of neonatal PN can reverse this phenomenon and



observation of these perturbances till 11 weeks after PN cessation, suggests an epigenetic imprint on these genes, which will be investigated.

04. Emilie Normand

L'anthropométrie, la densité osseuse et les niveaux plasmatiques d'adipokines et d'incrétines chez les filles atteintes de la scoliose idiopathique de l'adolescent : une étude pilote comparative

Normand, E. 1,6, Franco, A. 2,6, Alos, N. 5, Parent, S. 3,6, Moreau, A. 2,4,6, Marcil, V. 1,6

1. Département de Nutrition, Faculté de Médecine, Université de Montréal. 2. Département de Biochimie et Médecine Moléculaire, Faculté de Médecine, Université de Montréal. 3. Département de Chirurgie/Division Orthopédique, Faculté de Médecine, Université de Montréal. 4. Département de Stomatologie, Faculté de Dentisterie, Université de Montréal. 5. Département de pédiatrie, CHU Sainte-Justine 6. Centre de recherche CHU Sainte-Justine

Il a été rapporté que les filles atteintes de la scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA) ont une plus grande taille, un indice de masse corporelle (IMC) et une densité minérale osseuse (DMO) plus faibles que leurs pairs, mais la cause reste inexpliquée. Les divergences du métabolisme énergétique, y compris l'altération des niveaux circulatoires des adipokines et des incrétines, pourraient influencer ces paramètres et être impliquées dans la physiopathologie de la maladie. Cette étude pilote visait à comparer l'anthropométrie, la DMO et le profil métabolique de filles atteintes de la SIA à un groupe contrôle. Méthodes : 19 jeunes filles avec SIA et 19 contrôles saines appariées pour l'âge ont été recrutées. Des mesures anthropométriques ont été recueillies et un scan d'ostéodensitométrie a permis d'évaluer la composition corporelle et la densité osseuse des participantes. Des dosages biochimiques sur le sang à jeun ont mesuré le profil métabolique et les niveaux d'adipokines et d'incrétines. Des données sur la nutrition et l'activité physique des participantes ont également été recueillies. Les filles avec SIA ($14,8 \pm 1,7$ ans, angle de Cobb $27 \pm 10^\circ$) comparativement aux contrôles ($14,8 \pm 2,1$ ans) étaient plus maigres (z-score \pm SD de l'IMC pour l'âge : $-0,59 \pm 0,81$ vs. $0,09 \pm 1,11$, $P=0,016$; pourcentage de graisse : $24,4 \pm 5,9$ vs. $29,2 \pm 7,2$ %, $P=0,036$), avaient une DMO plus faible (score z du corps total sans la tête \pm SD : $-0,6 \pm 0,83$ vs. $0,23 \pm 0,98$, $P=0,038$; score z du col du fémur : $-0,54 \pm 1,20$ vs. $0,59 \pm 1,59$, $P=0,043$), mais leur taille était similaire. Les filles avec SIA avaient des taux d'adiponectine plus élevés [56 ($9-287$) vs. 32 ($7-74$) $\mu\text{g/ml}$, $P=0,005$] et un ratio leptine/adiponectine plus faible [$0,042$ ($0,005-0,320$) vs. $0,258$ ($0,024-1,053$), $P=0,005$]. Les participants à l' AIS avec un angle de Cobb supérieur à 25° avaient des niveaux de résistine plus élevés que les témoins [$98,2$ ($12,8-287,2$) vs. $32,1$ ($6,6-73,8$), $P=0,0013$]. Ces résultats supportent un rôle des adipokines dans les différences anthropométriques et de densité osseuse observée. Cette étude est un premier pas vers une meilleure compréhension du métabolisme énergétique dans la SIA et sa possible implication dans le développement ou la progression de la maladie.

05. Lise Boudreault¹

Intensive Care Unit dashboard to improve the clinician situation awareness during a pandemic

Boudreault, L., Doyon-Poulin, P., Jovet, P.
Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

In an intensive care 32 beds ward, clinicians manage resources 24 hours a day, 7 days a week, from a large-screen resource management dashboard installed in the main entry. This tool



efficiently replaces the whiteboard, with a synthetic view of the beds layout and specific information on staff workload and medical equipment at bedside. However, when COVID-19 hit, the dashboard showed several limitations to cope with an unusual flow of patients. Its visualization restricted to 32 beds offered clinicians limited situational awareness to perceive and comprehend the current situation on patients affected by the COVID-19's most severe acute respiratory syndrome. In response, our research team designed an ICU dashboard aimed to improve the situation awareness of the clinicians in time of pandemics. This new interface, identified as the COVID-19 dashboard, is based on the three embedded levels of the situation awareness model. Each level is influenced by key factors. We adopted the human-centred design approach to refine the requirements through interviews with 11 clinicians. This allowed us to identify the COVID-19 dashboard key indicators to show on screen. Then, we completed a comparative evaluation between the existing resource management dashboard and the COVID-19 dashboard prototype. Six clinicians participated in the evaluation and we measured their decision-making process under three scenarios of increasing staff workload. Our results showed that the COVID-19 dashboard facilitated the clinicians' reasoning and decision-making. This study contributes to knowledge on the design and evaluation of an ICU dashboard to improve the clinician's situation awareness, decision making and quality of care in time of pandemics.

Groupe P – Axe Cerveau et développement de l'enfant¹ & Axe Maladies immunitaires et cancers² : Stagiaires postdoctoraux

P1. Iness Charfi, stagiaire postdoctoral¹

Effets pharmacologiques de l'exposition précoce au tétrahydrocannabinol (THC) au niveau de la microglie des souris

Charfi, I.1,2, Robertson D.1,2, Leclerc, S.1,3, Wünnemann, F.1,3, Andelfinger G.1,3, Pineyro, G.1,2, Di Cristo, G.1,4

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de pharmacologie, Université de Montréal; 3. Département de pédiatrie, Université de Montréal; 4. Département de neurosciences, Université de Montréal

La consommation soutenue du cannabis chez les adolescents augmente leur vulnérabilité plus tard dans la vie à plusieurs troubles cognitifs. Les bases neurobiologiques de telles perturbations restent peu étudiées. La microglie a été impliquée dans ce processus et nos données soutiennent son rôle dans cette séquence d'événements. En effet, en utilisant une approche non biaisée des transcriptomiques unicellulaires, nous avons observé que l'administration répétée du THC, composant psychoactif le plus abondant du cannabis, à des souris adolescentes entraîne, spécifiquement au niveau de la microglie du cortex frontal, une réduction des sous-unités constitutives des complexes respiratoires responsables de la production d'énergie. Ces changements sont également évidents au niveau de l'expression des protéines de ces unités avec une réduction de l'expression du NDUFB8, une des enzymes du complexe I respiratoire, dans la microglie des souris traitées au THC durant l'adolescence ainsi qu'au niveau des cultures primaires de microglie traitée au THC. Ceci dépend du récepteur cannabinoïde CB2 puisque son antagoniste AM630 bloque les effets du THC sur le NDUFB8 dans les deux modèles. Il était établi qu'une perturbation de la fonction des complexes respiratoires est associée à une augmentation



de la phagocytose microgliale affectant nocivement les neurones par un élagage synaptique excessif. Nous étudierons alors si l'exposition précoce au THC induit un excès d'élagage des neurones du cortex et si le blocage des CB2Rs protège contre l'excès de phagocytose et les troubles cognitifs. Ainsi, nous fournirons un aperçu sur les mécanismes de vulnérabilité des adolescents aux inconvénients reliés à une telle consommation.

P2. Ghizlaine Gaougaou, stagiaire postdoctorale¹

Probiotiques et autisme : Étude de la faisabilité du protocole de recherche.

Gaougaou, G.1,2,3, Millette, M. 4, Cousineau, D. 2,5, Grzywacz, K. 2,6, Godbout, R. 7,8, Rousseau, G. 8,9, Forgeot D'Arc, B. 2,5, Lippé, S. 2,5, Déziel, E. 10, Marcil, V. 1,2 3.

1. *Départements de Nutrition, Université de Montréal*; 2. *Centre de recherche, CHU Sainte-Justine*; 3. *Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels*; 4. *Bio-K+, une Ccompagnie de Kerry*; 5. *Département de Neurosciences, Université de Montréal*; 6. *Département de Pédiatrie, Université de Montréal*; 7. *Département de Psychiatrie, Université de Montréal*; 8. *Centre de recherche, Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal*; 9. *Département de Pharmacologie et Physiologie, Université de Montréal*; 10. *Institut Armand Frappier, Institut National de la Recherche Scientifique*

Les personnes présentant les troubles du spectre de l'autisme (TSA) développent souvent de multiples comorbidités incluant l'anxiété, des perturbations de sommeil et des troubles gastro-intestinaux. Le déséquilibre du microbiote intestinal, pourrait exacerber les symptômes liés au TSA. En effet, l'abondance relative des bactéries productrices du para-crésol (neurotoxine inflammatoire) ou d'acide γ -aminobutyrique (GABA) est possiblement modifiée chez les enfants avec TSA. Notre hypothèse principale est que les probiotiques Bio-K+ contenant trois souches de *Lactobacillus* permettront de normaliser le microbiote intestinal et les métabolites microbiens, ce qui améliorera les symptômes neurologiques et gastrointestinaux des enfants atteints de TSA. Pour réaliser une telle étude auprès d'une population si vulnérable, il est nécessaire de démontrer la faisabilité de son protocole. L'objectif de notre étude est d'évaluer la faisabilité du projet en testant la capacité de 30 enfants, âgés de 4 à 11 ans, atteints de TSA léger à modéré à consommer la formulation Bio-K+ pendant 14 semaines; et d'évaluer la faisabilité des tests proposés. Ces enfants ne doivent pas avoir un retard mental, un autisme dans un contexte d'un syndrome génétique, ni une maladie chronique comme le cancer ou le diabète. Les données seront collectées à 5 temps : à 8 semaines pré-traitement (T1), avant le début du traitement (T2), à 7 semaines sous traitement (T3), à la fin du traitement (T4) et 8 semaines post-traitement (T5) pour les enfants atteints de TSA et en une seule visite pour les enfants contrôles. Chez ces enfants, l'activité cérébrale sera mesurée par électro-encéphalographie (EEG), la qualité du sommeil sera évaluée par actigraphie, le taux de para-crésol, de GABA et de biomarqueurs inflammatoires (CRP, TNF α et IL-6) sera mesuré dans le sang et/ou dans les selles ainsi qu'une évaluation neuropsychologique sera effectuée. La composition et la diversité du microbiote intestinal seront déterminées par le séquençage de la région 16SV4. Des questionnaires seront complétés pour évaluer la qualité de sommeil, les troubles gastrointestinaux, les symptômes de TSA et la nutrition des enfants. Ces mesures seront comparées à celles d'un groupe d'enfants sans TSA (n=10) n'ayant pas reçu de probiotiques. Les résultats de cette étude permettront d'évaluer de façon préliminaire l'effet des Bio-K+ sur les symptômes de TSA et faciliteront la planification d'une étude clinique randomisée plus large.

P3. Daniel Vosberg¹



The Genetics of Polyphenotypic Sex Scores in the UK Biobank

Vosberg, D.E.1,2, Parker, N.3, Shin, J.3,4,5, Mouraviev, A.4, Pausova, Z.3,4,5,6, Paus, T.1,2,6,7

1. *Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, University of Montreal* 2. *Departments of Psychiatry and Neuroscience, Faculty of Medicine, University of Montreal* 3. *Institute of Medical Science, University of Toronto* 4. *Research Institute of the Hospital for Sick Children, Toronto* 5. *Departments of Physiology and Nutritional Sciences, University of Toronto* 6. *ECOGENE-21, Chicoutimi, Quebec* 7. *Departments of Psychology and Psychiatry, University of Toronto*

There are robust sex differences across numerous brain and body phenotypes. To address the effects of sex beyond the binary classification, our group created a "sex score" by summing up quantitative traits of the brain and body, weighted by the effect sizes of sex differences in the respective traits. Previously, we found that, within each binary sex, continuous sex scores are associated with sex hormones, personality traits, and psychiatric traits, in a sample of typically developing adolescents. To identify the genetic architecture underlying sex scores, we have conducted sex-specific genome-wide association studies (GWASs) in the UK Biobank cohort. The GWASs were conducted for overall sex scores (Females [F]: n=11,238; Males [M]: n=10,497), as well as for two additional sex scores restricted to the brain (F: n=14,524; M: n=13,347) and body (F: n=141,760; M: n=123,974) variables. We then conducted sex-specific genetic correlations using linkage disequilibrium score regression (LDSC), between each sex-specific sex score. To determine the degree of genetic contributions of each trait to the sex scores, we computed genetic correlations between body sex scores (with the highest statistical power) and each of the 13 traits they comprise. Among females, we identified 7 (overall), 19 (brain), and 665 (body) independent genome-wide significant SNPs. Among males, we identified 8 (overall), 17 (brain), and 630 (body) independent genome-wide significant SNPs. All inter-sex (i.e., between males and females) genetic correlations were positive and significant for the three sex scores, surviving a Bonferroni correction. Moreover, body sex scores were significantly genetically correlated with 11 out of 13 of the traits they comprise, for both sexes. For instance, in each sex, there were positive genetic correlations between body sex scores and high-density lipoprotein (HDL) cholesterol ($r_g=0.57$ to 0.60) and negative genetic correlations between body sex scores and anthropometric traits (e.g., weight, waist circumference, body mass index [BMI], height; $r_g=-0.89$ to -0.52), all surviving a Bonferroni correction. The genetics underlying polyphenotypic sex scores are highly similar between the binary sexes. Moreover, body sex scores capture the genetic architecture across nearly all the traits that comprise them, proportionate to the effect sizes of the sex differences.

P4. Joshua Dulong²

Functional Characterization of Factors Influencing Natural Killer (NK) Cell Cytotoxicity against Therapy-induced Senescent Cells

Dulong, J. 1, Delliaux, C. 1, Guipouy, D. 1, Benabdallah, B. 1, Désaulniers-Langevin, C. 1, Marcotte, R. 2, Haddad, E. 1,3, Beauséjour C. 1,4

1. *Centre de Recherche du CHU Ste-Justine, Montréal, Québec, Canada*; 2. *National Research Council Canada, 6100 Royalmount Avenue, Montreal, QC H4P 2R2 Canada*; 3. *Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada*; 4. *Département de Pharmacologie et Physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada*



Senescence is a biological process during which mitotic cells lose their proliferation ability while remaining metabolically active. In this state, often-viewed as irreversible, cells remain viable, become resistant to apoptosis and exhibit a senescence-associated secretory phenotype (SASP), mainly composed of pro-inflammatory cytokines and chemokines. This process can appear during chronological aging in vivo, after an important cell proliferation in vitro, or in response to stress, notably genotoxic stress. Senescent cells accumulate with aging and also during cancer treatment since most antineoplastic therapies rely on DNA-damaging agents. While therapy-induced senescence in cancer cells and in cells from the tumor microenvironment could be beneficial (inhibition of tumor growth and increased immune cell infiltration in tumor), effects could also be the opposite (accelerated cancer cell proliferation and impeded immune cell infiltration and activation in the tumor). Moreover, increasing evidences indicate that senescent cells employ diverse mechanisms to evade the immune system, including natural killer (NK) cells. These cells are also garnering interest in immunotherapy since NK cells typically don't induce graft-versus-host disease, effectively making them a potential off-the shelf therapy. However, the mechanisms of senescent cell immuno-evasion are not yet fully understood and combination therapy that would eliminate these cells might increase overall cancer treatment response. Thus, we planned to perform a genome-wide CRISPR screen to identify new genes whose inhibition, either in tumor cells or NK cells, potentiate NK cell cytotoxicity against normal and tumor senescent cells. This screening will allow us to engineer NK cells by knocking-out their inhibitory receptor recognizing overrepresented ligands on senescent cell membrane, and by developing chimeric antigen receptors (CAR) specific to senescent cells. Genetic engineering will be performed in expanded NK cells and in iPSC-derived NK cells which would allow the standardization of NK cell production for a specific target. Our study will provide invaluable insights into NK-cell mediated killing, a promising cell type which could be used in numerous disease treatments.

P5. Hosseini Banafsheh²

Prevention of COVID-19 with Oral Vitamin D supplemental Therapy in Essential healthCare Teams (PROTECT): A pilot randomized controlled trial

Hosseini, B.1; Tremblay, C.2; Longo, C. 1,3; Glochi, S. 4; White, J. 5; Coviello, D. 6; Quach-Thanh, C. 7; Ste-Marie, L-G. 8; W Platt, R. 4; M Ducharme, F. 1,9

1. *Clinical Research and Knowledge Transfer Unit on Childhood Asthma, Research Centre, Sainte-Justine University Hospital Centre* 2. *Department of Microbiology, Infectious disease and Immunology, Centre Hospitalier Universitaire de Montréal* 3. *Department of Pharmacy, University of Montreal* 4. *Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University* 5. *Department of Physiology and Medicine, McGill University* 6. *Hautes-Études Commerciales, University of Montreal* 7. *Department of Microbiology and Immunology, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine* 8. *Department of Medicine, Centre hospitalier universitaire de Montréal* 9. *Departments of Pediatrics and of Social and Preventive Medicine, University of Montréal*

Vitamin D deficiency has been associated with the incidence and severity of the coronavirus disease (COVID-19). This double-blind randomized controlled trial (RCT) aimed to ascertain the efficacy and safety of vitamin D supplementation in increasing serum vitamin D and provide preliminary data on implementation of a hybrid RCT during the pandemic. Unvaccinated



healthcare workers (aged 18-69yrs) with vitamin D supplement intake of ≤ 400 IU were randomly allocated to receive an oral bolus of 100,000 IU + 10,000 IU/week vitamin D3 supplements (intervention) or an identical placebo bolus + weekly supplement (control). The co-primary outcomes were the change from baseline in serum 25-hydroxy vitamin D ($\Delta 25\text{OHD}$) and proportion with $25\text{OHD} \geq 75$ nmol/L at endpoint. Exploratory outcomes included adherence to supplements and procedures, COVID-19 infection rate (antigen detection, seroconversion), and IgG response to COVID-19 vaccine. Thirty-three (18 intervention, 15 control) subjects (94% females) were randomized, with 42% of randomization and 36.3% of end-of-study visits conducted virtually. Treatment period was similar in both groups with mean \pm SD of 44.78 ± 11.00 days. The serum level of 25OHD was similar between the two groups at baseline (Intervention: 49.56 ± 26.64 nmol/L vs. Control: 48.02 ± 15.16 nmol/L, $P > 0.05$). There was a significant adjusted group mean (95% CI) difference in $\Delta 25\text{OHD}$ of 44.29 nmol/L (34.75, 53.83) nmol/L in favor of the intervention. At endpoint, 77.8% of the intervention, and 13.3% of the control, groups were vitamin D sufficient (≥ 75 nmol/L) (Odds ratio: 6.11, 95%CI: 1.62, 22.98, $P < 0.001$). No adverse health events attributable to vitamin D toxicity were reported. Five and 6 subjects in the intervention and control groups respectively, received a first dose of COVID-19 vaccine during the study. One participant in control and none in intervention became COVID-19 infected ($P > 0.05$). Adherence to study supplement bolus (observed) and weekly dose (pill count) was 100% in both groups. All participants completed the biweekly questionnaires throughout the study after either receiving the reminder or a phone call from study personnel. A bolus with weekly doses of Vitamin D supplementation rapidly and safely raised overall serum vitamin D level. Offering a totally or partially remote participation was associated with similar high adherence to treatment and study procedure.

P6. Damien Maggiorani²

Using Senolytic Drugs to Improve Tumor Immunogenicity

Maggiorani, D. 1,2, Le, O. 1,2, Lisi, V. 1,2, Moquin-Beadry, G. 3, Decaluwe, H. 1,2 Beauséjour, C.1,2
1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de Pharmacologie, Université de Montréal; 3. Centre de recherche du CHU de Montréal

Senescent cells accumulate in the organism during chronological aging or following exposure to genotoxic stresses (irradiation, oxidative stress). Senescent cells permanently stop dividing by expressing cell cycle inhibitors (p53/p21, p16), and they acquire an inflammatory secretory phenotype. The specific elimination of senescent cells in aged mice using senolytic approaches decreases the risk of suffering from age-related diseases (atherosclerosis, diabetes, neurodegenerative diseases, cancer) and increases lifespan in mice. Immunotherapies are antibody-based treatments that boost immune system to favor tumor elimination. However, approximately 75% of patients are not responding to the immunotherapy and there is an urgent need to identify the mechanisms of resistance. Aging could constitute an interesting target since recent studies shown that aged mice are resistant to immunotherapies against cancer. In addition, previous results from our laboratory showed that irradiation-induced accumulation of senescent cells in the spleen and that impairs the immune response. Hence, our hypothesis is that cellular senescence has an impact on tumor growth by interfering with the efficacy of immunotherapies. To investigate this hypothesis, we are using the senolytic drug ABT263, a compound able to selectively kill senescent cells and we are evaluating the impact of



senescent cells clearance on the immunotherapy efficacy. Our first results shown that immunotherapies are less efficient to slow down tumoral growth in senescent mice and ABT263 treatment restores efficacy. Also, we investigate, at the single cell-level, how the senescence modulates the tumor microenvironment and consequently limits immunotherapy efficiency. Our preliminary data shown that a population of immunosuppressive myeloid cells are accumulating in tumor extracted from senescent mice. These myeloid cells isolated from senescent mice overexpress the senescent marker p21 and secrete immuno-inhibitory modulator such as IL1 β , Thrombospondin1 and Cox2. Interestingly, in myeloid cells, a treatment with ABT263 decreases the expression of p21 and alleviates the immunosuppressive phenotype. Finally, this project will lead to a better understanding of the role of cellular senescence in cancer immunotherapies resistance with the potential to improve treatments by using a senolytic compound.

P7. Angela Gutierrez Camino

CircRNAome of Childhood B-ALL: Deciphering subtype-specific Expression Profiles and Functional Involvement

Gutierrez-Camino, A. 1, Caron, M. 1, Richer, C. 1, Fuchs, C. 1, Poncelet, L. 1, Bataille, A. 1, Martin-Guerrero, I. 2, Sinnett, D. 1,3

1. Division of Hematology-Oncology, CHU Sainte-Justine Research Center, Montreal, Canada; 2. Department of Genetics, Physical Anthropology and Animal Physiology, University of the Basque Country (UPV/EHU), Leioa, Spain; 3. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Montreal, Montreal, Canada.

Childhood acute lymphoblastic leukemia (ALL), the most frequent pediatric cancer, still represents one of the leading causes of death by disease in children. It is a heterogeneous disease comprising multiple molecular subtypes with distinct somatic genetic alterations, which determine subtype-specific expression profiles. Recently, a new type of ncRNA, termed circular RNA (circRNA), has emerged as a promising biomarker in cancer, but little is known about their role in childhood B-ALL. Here, we performed RNA-Seq of 105 childhood B-ALL patients comprising 6 genetic subtypes and 7 B-cell controls from two independent cohorts. We demonstrated that circRNAs properly stratified B-ALL subtypes and we identified 244 circRNA differentially expressed consistently for each subtype in both cohorts: 110 overexpressed and 134 underexpressed. Focusing on overexpressed circRNAs, we found that most of them have a subtype-specific expression, with 73 circRNA (66%) only expressed in one subgroup. Interestingly, half of these circRNAs were found in TCF3-PBX1 subtype, with 37 unique circRNAs. TCF3/PBX1 subtype was also the one with the highest number of overexpressed circRNAs. Further functional characterization by loss-of-function studies using a CRISPR-Cas13d system demonstrated that circBARD1 (hsa_circ_0001098), overexpressed in TCF3/PBX1 subtype, is involved in proliferation, migration, and oxidative stress regulation. Our results suggest that circRNAs could have a role in the pathogenesis of childhood B-ALL, adding add a new layer of complexity in leukemogenesis.

**Groupe Q – Axe Santé musculosquelettique, réadaptation et technologies médicales¹
& Axe Pathologies fœtomaternelles et néonatales²: Stagiaires postdoctoraux**

Q1. Zakaria Orfi¹



Characterizing Muscle Stem Cells and Myogenesis in Collagen-VI Muscular Dystrophies

Orfi, Z. 1, Dort, J. 1, Conte, T. 1, Fabre, P. 1, Molina, T. 1, Campeau, P. 1, Dumont, N. 1

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

Collagen VI is an extracellular matrix protein, that is expressed in several tissues including skeletal muscle. It is composed of three sub-units: $\alpha 1$, 2, and 3. Mutations in one of these three sub-units is sufficient to cause Ullrich muscular dystrophy (severe form) or Bethlem myopathy (milder form). These rare genetic diseases are characterized by progressive muscle weakness and degeneration, which can lead to functional incapacities such as impaired or delayed walking. Moreover, several studies have confirmed that collagen VI deficiency causes increased opening of the mitochondrial permeability transition pore (mPTP), leading to structural and functional alterations of mitochondria, which in turn triggers cellular apoptosis and oxidative stress. Although, the effect of the lack of collagen VI expression on muscle fiber has been described in animal models, its impact on human muscle stem cells is unknown. Here, we investigate the myogenesis capacity of muscle stem cells/myoblasts from individuals affected by Collagen-VI muscular dystrophies using iPSC-derived muscle stem cell and 3D muscle engineering tools. The results showed a severe alteration of the mitochondrial network in collagen VI affected muscle stem cells compared to control cells. Moreover, measurement of reactive oxygen species (ROS) concentration is elevated in muscle stem cells of patients compared to the control cells. Thus, mitochondrial defects trigger the pathogenetic mechanism in muscle tissue of patients affected by collagen VI myopathies. We currently evaluate the effect of a mitochondrial biogenesis stimulator drug, or a mitophagy inducer coupled to an autophagy inducer drug to rescue muscle stem cell function and improve myogenesis.

Q2. **Typhaine Anquetil²**

Role of the Transcription Factor SOX9 in Vascular Specialization

Typhaine Anquetil^{1, 2}, Blanche Boisseau², Mathilde Bizou^{1, 2}, Alexandre Dubrac^{1, 2}

1 Département de pathologie et biologie cellulaire, Faculté de Médecine, Université de Montréal

2 Centre de Recherche du CHU Sainte-Justine

Recently, our lab uncovered a new paradigm on retinal tip cells, specialized endothelial cells (ECs) that guide new vessel growth. In the retina, which has a unique vascular network composed of three different layers: the superficial, the deep, and the intermediate, we showed that diving tip cells (D-tip cells) that vascularize the deeper layer are distinct from S-tip cells that guide superficial vascularization. D-tip cells have a unique transcriptional signature including high transforming growth β (TGF β) and WNT signaling. Our data reveal that the non-canonical-TGF β signaling governs D-tip cells specification, neuroretina vascularization, and blood-retina barrier (BRB) formation, which occurs along with deep layer formation. Thus, we will identify the TGF β -induced tip cell specification mechanism. Using single-cell RNA sequencing (scRNAseq) analysis, we found that the transcription factor SOX9 is highly active in control D-tip cells, whereas it is not detected in tip cells deleted in TGF β receptor I (TGFBR1 or ALK5). While we identified sex-determining region Y box 9 (Sox9) as a BRB-enriched gene, it has also been described to regulate heart valve formation through TGF β and WNT signaling, suggesting that SOX9 could regulate D-tip cells' function downstream of those pathways. Therefore, we generated a new transgenic mouse specifically deleted for Sox9 in ECs (Sox9iEKO). We observed that tamoxifen-induced Sox9 deletion at birth impaired tip cell formation and the deep vascular plexus vascularization without



affecting the superficial layer at post-natal 12, as observed in Alk5iEKO mice deleted for TGFBR1 in ECs. Thus, our preliminary data suggest that SOX9 is required for D-tip cell sprouting. We will deeply investigate the Sox9iEKO phenotype and to what extent it mimics Alk5iEKO. Then, we will cross Alk5iEKO mice with a new mouse overexpressing SOX9 in ECs (Sox9iEOE) to demonstrate that SOX9 is a direct downstream effector of TGF β essential for D-tip cell specification and retinal angiogenesis. Moreover, these data should be useful to propose new therapeutic targets of retinopathies, the most common causes of vision loss, as the retinopathy of prematurity (ROP). In the oxygen-induced retinopathy (OIR) model, which mimics some aspects of the ROP, the vasculature exhibits S-like tip cells and ALK5 deletion impedes retina revascularization. Using Sox9iEOE mice, we could determine whether SOX9 expression could improve OIR-induced pathologic vascularization.

Q3. Emmanuel Bajon²

Le récepteur au succinate Sucnr1 active des voies de signalisation spécifiques selon sa localisation subcellulaire

Sanchez M.1, Hamel D.2, Bajon E.2, Roy O.2, Nadeau-Vallée M.2, Zheng S.2, Julien LA.2, Zhu T.2, Rivera C.3, Sitaras N.2, Omri S.3, Duhamel F.2, Rouget R.1, Bhosle V.2, Hou X.2, Sapieha P.3, Mitchell G.2, Ribeiro-Da-Silva A.1, Chemtob S.1,2,3

1. Département de Pharmacologie et Thérapeutique, Université McGill ; 2. Départements de pédiatrie, d'ophtalmologie et de pharmacologie, Université de Montréal ; 3. Département d'ophtalmologie, Centre de recherche de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont, Université de Montréal

Le succinate est un métabolite du cycle de Krebs et utilisé lors de la phosphorylation oxydative. Ce métabolite s'accumule en condition d'hyperglycémie (diabète) ou encore d'hypoxie (ischémie). Le récepteur au succinate, Sucnr1, est un récepteur couplé aux protéines G (Gi et Gq) dont l'activation entraîne une hypertension chez la souris. Il a aussi été montré que le succinate, via Sucnr1, a un rôle pro-angiogénique dans différents tissus nerveux (rétine et cerveau). De plus, Sucnr1 est impliqué dans la modulation de la réponse inflammatoire : la stimulation de macrophages au succinate peut entraîner une réponse pro- ou anti-inflammatoire selon le contexte cellulaire et physiologique. Afin de mieux comprendre et éventuellement réguler les phénomènes angiogéniques et inflammatoires entraînés par l'accumulation de succinate, il est donc essentiel de définir son mécanisme d'action au niveau moléculaire, en commençant par son récepteur Sucnr1. À cette fin, nos expériences d'immunofluorescence et de microscopie électronique indiquent que Sucnr1 est localisé au réticulum endoplasmique dans des neurones de souris. Nous avons aussi montré que le récepteur peut être glycosylé, et de façon intéressante, la glycosylation de Sucnr1 affecte sa localisation subcellulaire. Notamment, un mutant non-glycosylable se trouve à la membrane plasmique, ce qui suggère que cette modification post-translationnelle est nécessaire à la rétention du récepteur au réticulum endoplasmique. De plus, en conditions d'hypoxie, on observe une réduction de la glycosylation de Sucnr1 ainsi que sa localisation à la membrane plasmique. Nos expériences montrent aussi que des voies de signalisation différentes sont activées par Sucnr1 selon sa localisation subcellulaire. Finalement, ex vivo et in vivo, le mutant Sucnr1 non-glycosylable possède un faible pouvoir angiogénique comparé à Sucnr1-wt. Dans leur ensemble, ces résultats suggèrent que la localisation différentielle de Sucnr1 entraîne l'activation de voies de signalisation spécifiques lors de la



stimulation au succinate (location bias). De plus, les conditions environnementales entraînent une modulation de la localisation de Sucnr1 en affectant sa glycosylation. Ceci permet d'envisager le mécanisme par lequel Sucnr1 participe à la régulation de phénomènes physiologiques (e.g. l'angiogenèse) en réponse au stress.

Q4. Karine Doiron²

Functional Mutations in DNA Methyltransferase 3A (DNMT3A) Leads to Altered Gene Expression in Induced-Pluripotent Stem Cells that is Intensified During Neural Specification.

Doiron, K.1, Langford-Avelar, A.1,2, McGraw, S. 1,3

1. Centre de Recherche du CHU Ste-Justine, Montréal, Québec, Canada; 2. Département de Biochimie et Médecine Moléculaire, Université de Montréal, Québec, Canada; 3. Département d'Obstétrique et Gynécologie, Université de Montréal, Québec, Canada

Activity from the DNMT3A enzyme is required during development for establishing DNA methylation, a stable epigenetic mark crucial for the regulation of gene expression. During brain development, DNMT3A is strongly expressed to drive and regulate proliferation and differentiation of neuronal populations. In mice, complete lack of DNMT3A enzyme is lethal, whereas *Dnmt3a*^{+/-} animals are normal and fertile. In humans, DNMT3A-deficiency in embryonic stem cells leads to loss of DNA methylation in a lineage and tissue specific manner as cells differentiate. Rare heterozygous mutations in functional DNMT3A domains cause an overgrowth intellectual disability syndrome called Tatton-Brown-Rahman Syndrome (TBRS). Currently, we do not know how functional mutations in the human DNMT3A protein can impair neurodevelopment. We postulate that pathogenic heterozygous DNMT3A mutations will lead to DNA methylation programming defects that will alter gene expression profiles during neurogenesis.

To investigate such events, we derived 2 different induced-pluripotent stem (iPS) cell lines, each carrying a single mutation in the functional methyltransferase domain of DNMT3A, and reprogrammed these cells into neural progenitors. The mutated iPS cells expressed pluripotency markers and showed good differentiation ability into neural progenitors, comparable to control cells. We generated RNA-seq profiles from iPS and neural progenitor cells and performed bioinformatics analyses. Our results show that alteration in DNMT3A function leads to abnormal expression in iPS cells (n=1333 genes; Higher expression n=475, Lower expression n=858) compared to controls. Following cellular specification of DNMT3A mutant iPS cells into neural progenitors, we observed a significant increase in altered transcriptomic expression (n=3936 genes; Higher expression n=1922, Lower expression n=2014) in comparison to controls. While the top enriched genes in DNMT3A mutant iPS cells are associated to development and neurodevelopment, the top enriched genes in DNMT3A mutant neural progenitors are associated to embryogenesis and cell fate decisions. These results show that although they do not affect the reprogramming process for iPS cell generation, heterozygous DNMT3A mutations in the methyltransferase domain lead to altered gene expression profiles that are exacerbated during differentiation into neural progenitors.

Q5. Jessica Poletto Bonetto²

Neonatal Exposure to High Oxygen Levels Impacts Mitochondrial Biogenesis, Dynamics, and Electron Transport Chain Complexes in Diaphragm of Juvenile Rats



Poletto Bonetto, J.H.1, Deprez, A.1, Dartora, D.R.1, He, Y.1, Do Outeiro, C.D.S.1, Beaulieu-Shearer, A.1, Cloutier, A.1, Dumont, N.1, Nuyt, A.M.1

1 Sainte-Justine University Hospital and Research Center, Montréal, Québec, Canada

Individuals born preterm (PT) present reduced aerobic capacity, lower muscle performance and inspiratory muscle strength. Mechanisms leading to skeletal muscle impairment in PT are still poorly understood. Neonatal rats exposed to high O₂ (O₂-related injury – OI), a recognized model of prematurity-related conditions, develop peripheral skeletal muscle atrophy, fibrosis, fiber typing switch and reduced contractility. Mitochondria are key players in muscle physiology, however, whether mitochondria is impaired in the skeletal muscle changes following PT is unknown. We aimed to determine whether mitochondrial parameters in the diaphragm, key respiratory muscle, are impacted by OI in juvenile rats. Sprague-Dawley pups were kept in 80% O₂ (OI) or room air (Ctrl) from days 3-10 of life. Male rats were sacrificed at 28 days of age and diaphragm muscle was collected for RT-PCR and Western Blot assessments. Results are mean ± SD; OI vs. Ctrl are compared using t-test (n=5-7/group; P<0.05). Ethics approval 3218. OI rats show reduced gene expression of mitochondrial biogenesis marker PGC-1 alpha (0.29±0.07 vs. 1.00±0.67), and no differences in citrate synthase. For mitochondrial dynamics, OI rats showed increased gene expression of mitochondrial fusion marker Mfn1 (3.35±1.85 vs. 1.00±0.83), and no differences for fission markers Fis1 and Drp1. In OI, protein expression of mitochondrial electron transport chain complexes II (0.64±0.22 vs. 1.00±0.22) and III (0.64±0.24 vs. 1.00±0.27) was significantly decreased while complex V (p=0.09) tended to be lower. No significant differences were observed for the complexes I and IV. Gene expression of mitochondrial biogenesis marker Nfr2 (p=0.07) and glycolytic enzyme hexokinase II (p=0.06) tend to be decreased in OI. Neonatal high O₂ exposure decreased mitochondrial biogenesis and oxidative phosphorylation complexes, as well as increased mitochondrial fusion in juvenile rats, which may impact mitochondrial oxidative capacity and function. Further characterization of mitochondrial respiration and myofiber contractile properties will be performed to unravel the role of mitochondrial dysfunction on skeletal muscle impairment following PT birth.

Groupe R – Axe Santé métabolique et cardiovasculaire : Stagiaires postdoctoraux

R1. Lena Ahmarani

Maladie de rétention des chylomicrons : effet de la mutation et délétion de Sar1b/GTPase sur le transport/métabolisme du Cholestérol, le stress oxydant et l'inflammation

Ahmarani L.1, Auclair N.1, Sané A.T.1, Patey N.3, Beaulieu J-F.4, Peretti N.5, Spahis S. 1,2, Levy E.1,2

1. Centre de Recherche, CHU Ste-Justine, 2. Département de Nutrition, Université de Montréal, Montréal, Québec, 3. Département de Pathologie, CHU Ste-Justine, 4. Département de Anatomie et Biologie Cellulaire, Université de Sherbrooke, Québec, 5. Université de Lyon, Lyon, France

La maladie de rétention des chylomicrons (CRD), due au défaut génétique de Sar1b GTPase (Sar1b), est caractérisée par une accumulation excessive des lipides au niveau des entérocytes suite à l'échec de sécrétion des chylomicrons (CM), les véhicules de graisses alimentaires. Parmi les anomalies, on note la malabsorption des lipides, la déficience en acides gras essentiels et vitamines liposolubles (ex. vitamine E), un retard de croissance, la stéatose hépatique, et les



complications neurologique et ophtalmologique. Problématique: Comme les patients de CRD présentent une hypocholestérolémie accompagnée d'une diminution des HDL et des LDL, nous émettons l'hypothèse que le métabolisme intracellulaire du cholestérol est affecté. En outre, nous proposons l'affluence du stress oxydatif, et de l'inflammation en vue de la déficience en vitamines anti-oxydantes et de l'empilement lipidique au niveau du réticulum endoplasmique. Objectifs: (1) déterminer si la CRD entraîne une dysrégulation du métabolisme du cholestérol se traduisant par des altérations des transporteurs et des enzymes de synthèse du Cholestérol; et (2) vérifier si la CRD conduit au stress oxydatif, au stress du réticulum et à l'inflammation. Méthodologie : Dans le but de comprendre les différents aspects de la maladie et leurs mécanismes, nous avons créé des souris modifiées génétiquement, ayant soit un allèle muté (Sar1b mut/+), soit un allèle délété (Sar1b del/+) qui ont récapitulé les phénotypes de CRD et validé le modèle expérimental. L'évaluation par Western blot de l'expression protéique a démontré des changements significatifs dans les protéines clés relatives au transport et métabolisme du cholestérol, soit une augmentation du NPC1L1 et une diminution du PCSK9 et du HMG-CoA réductase chez les souris Sar1b mut/+ comparés aux contrôles. Par ailleurs, le stress oxydatif a été noté par l'augmentation du biomarqueur malondialdéhyde et le déclin à la fois de l'enzyme anti-oxydante GPx et du facteur de transcription NRF2. Finalement, nous avons observé une amplification du TNF- α , révélant l'état inflammatoire des souris mutées. Nos résultats montrent que le modèle animal récapitulant la CRD est affecté par une dysrégulation du métabolisme de cholestérol et la présence du stress du réticulum, du stress oxydant, et de l'inflammation dans les tissus intestinaux et hépatiques. Plusieurs altérations des facteurs de transcription sous-tendent les anomalies observées.

R2. Youlin Wang

Pat mice reveal pathophysiological mechanisms important for propionic acidemia patients

Zhao, C. 1,2, Wang, Y. 2, Yang, H. 2, Wang, S. 2, Tang, M-C. 3, Cyr, D. 4, Parente, F. 5, Allard, P. 5, Waters, P. 4, Furtos, A. 3, Yang, G. 1, Mitchell, G.A. 2

1. Key Laboratory of Animal Genetics, Breeding and Reproduction of Shaanxi Province, Laboratory of Animal Fat Deposition and Muscle Development, College of Animal Science and Technology, Northwest A & F University, Yangling, Shaanxi, China 2. Medical Genetics Service, Department of Pediatrics and Research Center, CHU Sainte-Justine and Université de Montréal 3. Département de Chimie, Université de Montréal 4. Medical Genetics Service, Department of Laboratory Medicine, CHU Sherbrooke and Department of Pediatrics, Université de Sherbrooke 5. Biochemical Genetics Laboratory, CHU Sainte-Justine

Propionic acidemia (PA) is a severe inborn error of metabolism caused by deficiency of propionyl-coenzyme A (CoA) carboxylase (PCC). PA presents with poor feeding, vomiting, lethargy, dehydration, seizures, coma and death. The pathophysiology of PA is still unclear. We studied PA transgenic (Pat) mice, completely deficient in endogenous PCC but expressing a hypoactive human PCCA cDNA, allowing some survival to adulthood. Hypotheses. Pat mice (1) are an appropriate in vivo model to study PA and allow measurement of tissue acyl-CoAs, which are key determinants of clinical course. (2) N-carbamyl-L-glutamic acid (NCG, an analogue of the product of the only acyl-CoA-requiring step of the urea cycle) will improve the high blood ammonia (NH₄) of Pat mice. In 3- to 20-week-old Pat mice, two subgroups emerge: basal (P-Ba, not visibly ill) and acute (P-Ac, acutely ill, crisis). Compared to controls, Pat mice, particularly P-Ac mice, show low



body mass, low body temperature, hyper-NH₄, hypoglycemia (all P<0.01). Pat mice had high mortality (males, 54%; females, 21%). Plasma acylcarnitines in P-Ba mice, versus controls, showed markedly elevated C3- and low C2-carnitine, with a further decrease in C2-carnitine in P-Ac mice. For liver acyl-CoAs, high propionyl-CoA and low acetyl-CoA in P-Ba and P-Ac resulted in propionyl-/acetyl- ratios that were significantly lower in controls (0.09) than in P-Ba (1.4) or P-Ac (13). Plasma NH₄ levels in control, P-Ba and P-Ac mice were 109±10, 311±48 and 551±61 μmol/L, respectively. NCG administration strikingly reduced blood NH₄ levels in Pat mice, and also increased food consumption, improved growth and showed no fatal crises. Liver propionyl-/acetyl-CoA ratio predicted the severity of decompensation in Pat mice, as did propionyl-CoA levels. Sexual dimorphism in C2-carnitine may relate to the high male mortality in Pat. NCG effects on NH₄ indicates that hyper-NH₄ is acetyl-CoA dependent. Propionyl-CoA has similar structure to acetyl-CoA, and can inhibit NAG synthase, which needs acetyl-CoA as a substrate. In liver, high propionyl-CoA but low acetyl-CoA in Pat mice suggests that hyper-NH₄ depends upon liver acyl-CoAs levels, both high propionyl-CoA and low acetyl-CoA. Pat mice show many similarities to human PA patients, a useful model for studying tissue pathophysiology and treatment response. Plans: Use Pat mice to test potential treatments for PA patients.

R3. Hao Yang

Cardiac-specific deficiency of 3-hydroxy-3-methylglutaryl coenzyme A lyase in mice causes isolated cardiomyopathy

Yang, H. 1, Wang, Y. 1, Wang, S. 1, Tang, M-C. 2, Schiffrin, E.L. 3, Furtos, A. 2, Paradis, P. 3, Mitchell, G. 1.

1. Division of Medical Genetics, Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine and Université de Montréal 2. Department of Chemistry, Université de Montréal 3. Jewish General Hospital, McGill University

3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA lyase (HL) cleaves 3-hydroxy-3-methylglutaryl CoA (HMG-CoA) to acetoacetate and acetyl CoA, the final step of both ketogenesis and leucine catabolism. HL deficiency (HLD), an autosomal-recessive inborn error of metabolism, usually presents with hypoketotic hypoglycemia, hyperammonemia, acidosis, and neurological crises. HLD is representative of a large group of diseases of acyl-CoA metabolism. At least three HLD patients with heart dysfunction were reported: two with fatal dilated cardiomyopathy and one with left ventricular noncompaction. The pathophysiology of HL-deficient cardiomyopathy is unknown. To study the mechanisms underlying HLD, we created HL knockout mice. Systemic HLD mice died prenatally, ~11.5 days post-coitum. To obtain survival, we used Cre-Lox to make tissue specific knockout mice. Liver-specific HLD, "HLLKO" mice, survived and recapitulated features of human HLD, like hypoglycemia and hyperammonemia, but did not show cardiomyopathy. HLLKO livers had markedly high leucine-related acyl-CoAs, including HMG- and 3-hydroxyisovaleryl (3OH-IVA)-CoA, and low levels of acetyl-CoA. This led to the CASTOR hypothesis: that coenzyme A sequestration, toxicity and/or redistribution in mitochondria determine the clinical features of HLD and many similar organic acidemias. Cell autonomy is a previously-untested corollary of the CASTOR hypothesis. We hypothesized that the cardiomyopathy of HLD patients results directly from HLD and abnormal acyl-CoA levels in cardiomyocytes, not as a humoral effect from another organ. To test this, we made tamoxifen-induced cardiomyocyte-specific HL-deficient mice. Such "HLHKO" mice are viable but had cardiac hypertrophy and acute left ventricular dilation (after



injection with the leucine derivative KIC), high levels of 3-methylglutaconic acid in urine and of C5-OH acylcarnitine in plasma. Acyl-CoAs of leucine degradation, e.g., HMG-, 3-methylcrotonyl- and 3OH-IVA-CoA, were elevated only in HLKO hearts, not in livers. They increased further after KIC loading, with significant decreases of acetyl-CoA/HMG-CoA and of succinyl-CoA/HMG-CoA ratios. The data show that HL is essential for normal heart function, that HLKO mice are useful to study mechanisms of HLD cardiomyopathy and they give the strongest support to date for cell autonomic mechanisms in CASTOR diseases.

Groupe S – Axe Cerveau et développement de l'enfant & Axe Maladies immunitaires et cancers : professionnels de recherche et stagiaire¹

S1. Paul Dallaire

La normalisation communautaire des données brutes

Dallaire, P.1, Pineyro, G.1

1. Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal et Centre de Recherche du Centre Hospitalier Universitaire Ste-Justine.

Nous testons des médicaments et drogues sur divers systèmes de test in vitro pour découvrir lesquels d'entre eux pourraient agir de la même manière in vivo. Nous utilisons des outils mathématiques informatisés pour analyser ces courbes dose-réponse (CDR). Nous améliorons ces pipelines d'analyse à l'aide de réflexions innovantes telles que « la minimisation de courbe sans modèle » et « la factorisation par matrices non négatives (NMF) ». Les courbes dose-réponse (CDR) BRET bruyantes posent un défi de normalisation nécessitant l'inspection minutieuse des données des composés de référence. Ce travail chronophage est subjectif et sujet aux erreurs. Nous présentons ici une méthode alternative qui élimine à la fois l'intervention manuelle et l'usage de drogues de référence. Nous décrivons ici un schéma qui simplifie le processus de normalisation, notamment en présence de courbes atypiques. Nous appelons cette méthode : « normalisation communautaire des données brutes » car chaque point de données brutes a un vote égal. Un schéma reconnu consiste à répéter les expériences en N séances (chaque fois un certain nombre de répétitions) et à prendre leurs moyennes. Nous nous intéressons au problème de la normalisation de ces séances répétées entre-elles lors de la mesure des CDR BRET. Typiquement un composé de référence est ajouté aux N séances et les paramètres des courbes obtenues par minimisation prescrivent les facteurs de normalisation. Ces minimisations impliquent un nombre restreint de points et sont donc sources d'erreurs. Il est possible d'éliminer cette étape et de minimiser directement les facteurs de normalisation en considérant uniquement les données brutes sans détour par la minimisation préalable des CDR de composés de référence. Notre nouvelle approche considère d'emblée l'ensemble des valeurs mesurées dans le calcul des paramètres de normalisation grâce à la minimisation numérique. Cette méthode objective et automatique est plus rapide, reproductible et numériquement plus robuste que l'approche traditionnelle. De plus elle est généralisable à d'autres problèmes de normalisation.

S2. Annie Durand-Marandi

Modulation des sharp wave-ripples dans l'hippocampe par les projections glutamatergiques du raphé médian

Durand-Marandi, A. 1,2, Fortin-Houde, J. 1,2, Ducharme G. 2, Simard, A. 1,2, Amilhon, B. 1,2



1. Département de neurosciences, Université de Montréal; 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine.

La mémoire, acquise sous forme de trace labile dans l'hippocampe pendant l'éveil, est consolidée à long terme dans le cortex pendant le sommeil, période durant laquelle la grande synchronisation de l'activité neuronale favorise une meilleure communication entre les régions cérébrales. Un des principaux mécanismes connus pour cette consolidation est médié par un phénomène oscillatoire spécifique à l'hippocampe, les sharp wave-ripples (SPW-R). Au cours des SPW-R, la réactivation ordonnée et temporellement comprimée des neurones activés lors des phases d'apprentissage à l'éveil permettrait la consolidation de la mémoire par renforcement synaptique. Les SPW-R sont modulés ou abolis par une variété de connexions extra-hippocampiques. Une projection moins étudiée est celle du raphé médian, structure impliquée dans la régulation des émotions, à l'hippocampe dorsal. Le raphé médian est connu pour exercer une inhibition sur les SPW-R que l'étude de ses populations neuronales traditionnelles – sérotoninergique et GABAergique – n'explique pas. Dans cette étude, des expériences in vivo ont été menées sur des souris VGLUT3-Cre pour vérifier si l'effet inhibiteur du raphé médian était plutôt attribuable à sa population de neurones glutamatergiques (VGLUT3+) récemment caractérisée. L'injection d'un virus antérograde dans leur raphé médian dans une condition, et d'un virus rétrograde dans leur hippocampe dorsal dans l'autre, a permis d'exprimer de deux façons différentes l'opsine excitatrice ChETA par les neurones VGLUT3+ spécifiquement. Ces neurones ont été activés avec une fibre optique implantée dans le raphé médian, et les SPW-R, simultanément enregistrés avec des électrodes dans l'hippocampe dorsal. Les expériences montrent que des trains de stimulations lumineuses de différentes durées livrées dans l'hippocampe dorsal des souris pendant le sommeil à ondes lentes ont un puissant effet inhibiteur immédiat sur les SPW-R dans les deux conditions virales. Ces résultats suggèrent que les projections glutamatergiques du raphé médian jouent un rôle important dans la modulation des SPW-R dans l'hippocampe dorsal, faisant de cette voie une candidate potentielle dans la régulation de la mémoire à composante émotionnelle.

S3. Sophie-Lena Discepola

Preoperative EEG as a Potential Biomarker for Increased Risk of Intraoperative Neurological Vulnerability and 12-month Neurodevelopmental Difficulties in Neonates with Congenital Heart Disease

Discepola, S.1,2, Ibrir, K.1, Marandyuk, B.1, Simard, M.3, Doussau, A.4, Poirier, N. 1,5, Dehaes, M. 1,6, Desnous, B.7,8, Lenoir, M.5, Du Pont-Thibodeau, G.1,8, Côté, G.1,9, Birca A†1,7,8, Pinchfsky E. 1,7,8

1. Research Center, Sainte-Justine University Health Center 2. Faculty of Medicine, University of Montreal, 3. School of Rehabilitation, University of Montreal 4. Neuro-Cardiac Investigation Clinic, Sainte-Justine University Health Center 5. Department of Surgery, Sainte-Justine University Health Center 6. Department of Radiology, Sainte-Justine University Health Center 7. Department of Neurosciences, Sainte-Justine University Health Center 8. Department of Pediatrics, Sainte-Justine University Health Center 9. Department of Anesthesiology, Sainte-Justine University Health Center

In neonates with congenital heart disease (CHD) requiring early cardiac surgery, our objective was to evaluate the value of preoperative electroencephalography (EEG) as a biomarker for intraoperative vulnerability, defined as lower cerebral near-infrared spectroscopy (NIRS) and



higher lactate levels, and subsequently, the association between these early measures and 12-month neurodevelopmental outcomes. We included neonates with complex CHD who underwent cardiac surgery with cardiopulmonary bypass (CPB) at <44 weeks postmenstrual age (PMA), and collected clinical data from their medical records, including intraoperative NIRS cerebral oxygen saturation (rSO₂) and lactate levels, and 12-month parent-completed Ages and Stages Questionnaire (ASQ-3) scores. Additionally, we derived discontinuity index from preoperative EEGs, i.e. the proportion of brain activity with an amplitude <25mcV. We evaluated the association of preoperative EEG with intraoperative NIRS and lactate levels via linear regressions, and of EEG, NIRS, and lactate levels with 12-month child development via binary logistic regressions (ASQ-3 scores <1SD below mean: abnormal). A cohort of 60 neonates (41 boys) was studied, 43 completed the ASQ-3. Median PMA at surgery was 40.1 weeks (IQR 39.2-41.1). Higher EEG discontinuity index was associated with a greater maximal NIRS during surgery (B=0.273, p=0.036, 95%CI 0.044-1.283) and a greater percent of NIRS values >89% (B=0.290, p=0.026, 95%CI 0.106-1.616). No associations were found between EEG discontinuity index and lactate levels or minimal NIRS. Maximal intraoperative lactate (OR=1.709, p=0.042, 95%CI 1.019-2.867) and lactate within the first hour following CPB (OR=2.075, p=0.022, 95%CI 1.110-3.877), maximal cerebral NIRS during CPB (OR=1.178, p=0.018, 95%CI 1.028-1.350) and during surgery (OR=1.181, p=0.020, 95%CI 1.027-1.358), and greater percent of intraoperative NIRS values >89% (OR=1.067, p=0.024, 95%CI 1.009;1.129) were each associated with abnormal fine motor development at 12 months. Greater preoperative EEG discontinuity was associated with higher maximal NIRS percent of NIRS values above 89% during surgery. Additionally, higher intraoperative maximal NIRS and lactate levels were associated with worse 12-month fine motor outcomes. Future studies should assess whether an above-normal oxygen saturation during surgery may induce a harmful oxidative stress response in the immature brain of CHD neonates.

S4. Valérie Nguyen

Mental Health of Adolescents and Young Adults During the First Year of the COVID-19 Pandemic: a Longitudinal Cohort

Nguyen, V.1, Yang, X.1, Gong, R.1 Sassine, S.1, Gibson, M.1, Privé, S.1, Morsa, M.1, Drouin, O.1, Chadi, N.1, Jantchou, P.1

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

Public health emergencies have been associated with adverse mental health outcomes. Indeed, recent studies have demonstrated that the lockdown associated with the COVID-19 pandemic has had negative effects on youth mental health. However, few longitudinal studies have been published to date; therefore, the impact of the isolation and the quarantine put in place for the pandemic needs to be evaluated. We built a population-based cohort including 1064 adolescents and young adults from the age of 14 to 22 years. We assessed mental health outcomes using standardized self-reported questionnaires at several time points: GAD-7 for anxiety, PHQ-9 for depression, DEP-ado for substance use, Deba-Internet for media use and PedsqI for general quality of life. The questionnaires were self administered online by participants every 3 months from July 2020 to April 2021. Paired t-tests were used to compare the individual scores between consecutive time points. A multivariate logistic regression was performed to investigate the factors associated with moderate to severe anxiety or depression. Out of 1064 participants (86.5% female; 16, 4% living with chronic disease; mean (SD) age 17 years (2.7)) 500 responded



to all 4 questionnaires. The prevalence of moderate to severe anxiety (score GAD-7 ≥ 10) was relatively stable and ranged from 23.70% in July, to 31.37% in October, 30.39% in January and 31.15% in April ($p=0.42$). However, the prevalence of moderate to severe depression (score PHQ-9 ≥ 10) increased from 26.07% in July to 33.21% in October, 35.11% in January and 35.90% in April ($p=0.0176$). Likewise, the prevalence of excessive media use (score Deba-I ≥ 10) increased from 30.62% in July, 34.19% in October, 40.93% in January to 44.05% in April ($p=0.0036$). Moreover, the prevalence of substance abuse (score DEP-ado ≥ 14) decreased from 10.00% in July to 3.95% in October, 3.67% in January and 4.10% in April ($p=0.0134$). In a multivariate analysis, chronic disease, age, gender, and being employed were not associated with levels of anxiety or depression. However, being a student was associated with a lower risk of moderate to severe depression (OR 0.3, 0.1-0.9) but not anxiety (OR 0.5, 0.2-1.1). Depression symptoms and excessive media use significantly increased during lockdown from July 2020 to April 2021 in a longitudinal cohort. However, the prevalence of substance abuse decreased throughout the year. Being a student was also associated with a low risk for depression.

S5. Isabelle Roy

Divergence de perceptions parentales concernant le comportement social de leur enfant après un TCC léger précoce

Roy, I.1, Huynh, L.-K.1, Aubuchon, O.1, Gagner, C.1, Beauchamp, M.H.1,2

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

Le traumatisme crâniocérébral léger (TCCL) dans l'enfance peut mener à des perturbations dans diverses sphères de la cognition sociale telles que l'empathie (Dennis et al., 2013). Les enfants de moins de 6 ans sont particulièrement à risque de subir un TCC qui peut entraîner des difficultés socio-comportementales selon leurs parents (Gagner et al., 2019). L'utilisation de questionnaires parentaux est fréquente en recherche afin d'évaluer le fonctionnement de l'enfant, mais la perception des parents peut diverger. Une étude relève notamment que, 6 mois après un TCCL, les mères rapportent davantage de problèmes de comportement externalisés et internalisés chez l'enfant que les pères (Huynh et al., soumis). Toutefois, aucune étude ne semble traiter des effets à long-terme d'un TCCL précoce sur d'autres sphères sociales, telles que l'empathie. Objectifs: (1) Évaluer les tendances empathiques à long-terme des enfants ayant subi un TCC précoce (2) Comparer la perception du niveau d'empathie rapporté par les parents.

Les parents de 60 enfants ayant subi un TCCL (M âge = 67,5 mois; ET = 11,6 mois; 56 mères et 45 pères), de 46 enfants ayant subi une blessure orthopédique (M âge = 66,3 mois; ET = 12,3 mois; 46 mères et 37 pères) et de 63 enfants au développement typique (M âge = 68,7 mois; ET = 11,5 mois; 62 mères et 52 pères) ont évalué l'empathie de leur enfant 30 mois post-TCCL (Griffith Empathy Measure, GEM). Une ANOVA mixte a été effectuée afin d'identifier les différences de scores obtenus au GEM selon le sexe du répondant et la condition de l'enfant. Les mères rapportent une meilleure empathie (M = 1.35, ET = 1.16) que les pères (M = 1.13, ET = 0.76), indépendamment de la condition de l'enfant ($F = 5.97$, $p < 0.05$). Aucune différence entre les groupes (TCCL, blessure orthopédique, développement typique) n'a été soulevée ($F = 0.84$, $p = 0.43$). La différence de perception des deux parents concernant l'empathie des enfants montre une tendance inverse au jugement de la mère concernant le comportement. Ces résultats pourraient s'expliquer par des différences entre les parents dans la perception des habiletés



sociales en raison de l'influence des rôles sociaux (Hoffman, 1977, Eisenberg et al., 1983). Le long délai entre la blessure et la complétion du questionnaire pourrait aussi expliquer l'absence de différence entre les groupes, les perturbations relatives à l'empathie s'étant probablement résorbées 30 mois post-TCCL.

S6. Julie-Ève Tessier

Projet EPI-SAP : étude rétrospective mixte d'un nouvel outil et d'un protocole d'animation des bilans interdisciplinaires au service ambulatoire de psychiatrie 6-18 ans du CHU Sainte-Justine (2018-2021)

Tessier, J.-E.1,2,7, Busilacchi, K.1,3, Langlet, M.-F.3,4,5, Levasseur, M.-C.3,4, Testart Aguirre, C.1,2,3, Payot, A.2,3,4,6, Vadnais, M.1,2, 3, Bourque C.J.2,3,4

1. CHU Sainte-Justine, Département de pédopsychiatrie; 2. Université de Montréal, faculté de médecine; 3. CHU Sainte-Justine; 4. Centre d'excellence en éthique et partenariat; 5. Bureau du partenariat patients-familles-soignants; 6. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine; 7. Centre hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM)

Depuis 2018, au CHUSJ, une nouvelle approche interdisciplinaire a été introduite pour réaliser les bilans d'évaluation et d'intervention en pédopsychiatrie. Le nouveau modèle, basé sur le partenariat et la réflexivité, vise la co-construction d'une vision commune à la suite d'une séquence d'évaluations ou d'interventions interdisciplinaires. Un tableau est utilisé pour créer une schématisation visuelle progressive et intégratrice des informations discutées. Cette étude a comme objectif d'évaluer la pertinence de l'approche et la satisfaction des patients et des parents. L'enquête a débuté en mars 2021 auprès des familles ayant participé à un bilan interdisciplinaire depuis janvier 2018. Des entretiens dirigés individuels par téléphone sont réalisés et les données sont transcrites (questions fermées et ouvertes). Une approche mixte est utilisée pour réaliser des analyses statistiques descriptives et comparatives ainsi que des analyses de contenu textuel (inventaire de thèmes et de catégories) servant à évaluer l'atteinte des critères d'interdisciplinarité (de la Tribonnière, 2013). À ce jour, 63 entrevues ont été réalisées auprès de la cohorte de 2018 (23 adolescents, 40 parents). Pour cette première étape, la plupart des entretiens concernent l'ancienne approche. La majorité des répondants ayant bénéficié d'un bilan avec l'ancienne approche (80% des patients et 78 % des parents) se sont sentis considérés comme un partenaire par les intervenants. Les deux tiers (67 %) des patients affirment qu'ils avaient des objectifs clairs après la rencontre. Les participants ayant eu un bilan avec l'ancienne approche auraient apprécié qu'il y ait plus de concertation entre les intervenants et qu'on leur fournisse un résumé plus concret à la fin du processus. Ceux ayant eu un bilan avec la nouvelle approche ont fortement apprécié l'utilité du tableau pour faire des liens entre les informations et comprendre plus clairement le portrait général. Les premiers résultats indiquent que les patients et les parents sont satisfaits du nouveau modèle et le jugent utile. Les nombreux commentaires des participants sont très riches et serviront à peaufiner le modèle, à créer des outils pour les intervenants, les patients et les familles ainsi qu'à réaliser des activités de transfert pour l'adaptation du modèle dans d'autres contextes interdisciplinaires en santé.

S7. Claire Fuchs¹

CRISPR-Cas13: the New Era of RNA Knockdown

Fuchs, C. 1, Ouimet, M. 1, Gutierrez-Camino, A. 1, Richer, C. 1, Bataille, A. 1, Sinnett, D. 1,2,3



1. *Division of Hematology-Oncology, CHU Sainte-Justine Research Center; 2. Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, University of Montreal; 3. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, University of Montreal*

Transcriptome engineering is widely used to study the impact of gene expression in human tissues and to investigate disease mechanisms. The modulation of a specific transcript can be achieved in mammalian cells with RNA interference method. However, those techniques are prone to off-targets effect and may result in low level of silencing. The discovery of CRISPR-Cas9 opened the door to a new era of genomic editing. Now Cas13 and RNA targeting CRISPR enzyme enable transcriptome engineering. Cas13 targets and cleaves any RNA using complementary guides-RNA (gRNA), and this increases the silencing efficiency and specificity compared to other existing RNA targeting approaches. This technique is particularly suitable for non-coding RNAs that overlap with coding sequences such as lncRNA and circRNA, a major interest of our lab. Therefore, we adapted CRISPR-Cas13 to engineer a stable RNA knockdown system in cell lines. We demonstrate the knockdown efficiency with different types of targets: linear as well as circular RNA. Moreover, we created an inducible system by placing the expression of the gRNA under a doxycycline-regulated promoter that allow the study of essential genes as well as sudden expression change. CRISPR-Cas13 is an efficient and versatile tool. Its use for RNA knockdown is a new promising avenue in transcriptome engineering.

Groupe T – Axe Pathologies fœtomaternelles et néonatales : professionnels de recherche et stagiaires

T1. Sophie Abou Samra

Quantification du recrutement des microglies et des macrophages lors d'insultes périnatales cérébelleuses

Abou Samra, S.1,2, Mengus, M.1,2, Imane, R.1 Tremblay, S.1,2

1. *Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Université de Montréal*

Les stressseurs inflammatoires sont des facteurs de risque majeurs de retard de croissance cérébelleuse chez les prématurés. Les microglies jouent un rôle dans la réponse inflammatoire du système nerveux central et permettent le recrutement de macrophages périphériques. Le but est de quantifier avec le marqueur TMEM119 le pourcentage de microglies et de macrophages recrutés dans la matière blanche cérébelleuse, chez des souris exposées à des insultes périnatales. Il s'agit d'évaluer la contribution de ces types cellulaires dans la réponse inflammatoire et l'ampleur du recrutement de macrophages. Un modèle translationnel de souris transgéniques exposées à des insultes périnatales infectieuses (LPS) et/ou hémorragique (collagénase) a été utilisé. À l'aide de techniques d'immunofluorescence, la quantification du ratio de microglies et de macrophages a été faite dans la matière blanche des hémisphères et du vermis à P15. Le marqueur Cx3cr1 a été utilisé pour identifier les deux types cellulaires, alors que le TMEM119 est spécifique aux microglies. À P15, le pourcentage de microglies est majoritaire dans tous les groupes et régions cérébelleuses. L'effet délétère de l'inflammation serait donc surtout imputable aux microglies. Elles semblent permettre un recrutement augmenté par rapport au contrôle de macrophages après les insultes, surtout après une insulte infectieuse seule. Les souris exposées au LPS uniquement ont un



pourcentage de macrophages recrutés (33,10%, n=3; **P=0.0091) supérieur au contrôle (10,92%, n=6), mais aussi aux autres groupes dans les trois régions cérébelleuses. Chez les souris ayant été déplétées en microglies à P1, le pourcentage de macrophages est d'autant plus marqué (39,81%, n=2). Dans l'hémisphère droit, il semble supérieur chez les souris exposées au LPS (42,39%, n=3; **P=0.0071) que chez celles exposées à la collagénase (12,54%, n=7) et celles exposées aux deux insultes (27,12%, n=3). Aussi, le pourcentage de macrophages chez les souris exposées aux deux insultes dans l'hémisphère droit est supérieur à celui dans l'hémisphère gauche (6,93%, n=3). L'atteinte de la barrière hématoencéphalique par l'injection de collagénase dans l'hémisphère droit contribuerait donc au recrutement de macrophages après la double insulte. Après des insultes périnatales, les microglies restent les cellules immunitaires innées majoritaires dans le cervelet, mais un certain recrutement de macrophages est noté, surtout après une inflammation systémique isolée.

T2. **Sophie Boies**

Qui, quoi, comment, où, quand, pourquoi? Une analyse critique des enjeux liés aux indicateurs cliniques en soins palliatifs pédiatriques

1. Boies, S. 2. Tanase, A. 3. Gonzalez, M.M. 4. Chik, C. 5. Laatmani, N. 6. Boudreault, S. 7. Payot, A. 8. Marquis, M.-A. 9. Bourque, C. J.

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Université du Québec à Montréal, Département de travail social 2. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Faculté de médecine 3. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Faculté de médecine 4. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Université McGill, Faculty of Medicine 5. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Université Laval, Faculté de médecine 6. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Faculté des Arts et des Sciences 7. CHU Sainte-Justine, Centre d'excellence en éthique et partenariat, CHU Sainte-Justine, Unité de néonatalogie, Université de Montréal, Faculté de médecine, Bureau de l'éthique clinique 8. CHU Sainte-Justine, Équipe de soins palliatifs pédiatriques, Université de Montréal, Département de pédiatrie 9. Université de Montréal, Faculté de médecine, CHU Sainte-Justine, Centre d'excellence en éthique et partenariat

Les indicateurs utilisés pour suivre la progression et la qualité des soins et des services en soins palliatifs pédiatriques (SPP) peuvent provoquer des points aveugles qui ne rendent pas justice à la réalité et à la complexité des pratiques ou induire des biais interprétatifs potentiellement nuisibles. Cette analyse a comme objectif d'évaluer la pertinence de certains indicateurs existants ou potentiels en comparant les points de vue exprimés dans la littérature scientifique récente et dans les documents normatifs gouvernementaux au Québec. Analyse critique de deux rapports de l'Institut national de santé publique du Québec (Les soins palliatifs de fin de vie au Québec : Définition et mesure d'indicateurs (2008) et Indicateurs de soins palliatifs : mise à jour des résultats pour la population adulte du Québec (2002-2016) (2020)) et des conclusions et recommandations de 26 articles sur les soins palliatifs publiés depuis 2005. Les documents ont été analysés en identifiant des thèmes regroupés par domaines afin de décrire les caractéristiques de chaque indicateur. Une comparaison systématique des perspectives gouvernementale et scientifique a permis de valider des éléments par triangulation et de constater des écarts entre les deux types de sources. Dans les documents gouvernementaux, les principaux domaines d'indicateurs identifiés pour les SPP sont les mêmes que dans les milieux



adultes : lieu du décès, séjours hospitaliers en fin de vie, urgence en fin de vie et actes interventionnistes. On trouve ces domaines dans la littérature scientifique, mais aussi d'autres indicateurs propres au milieu pédiatrique: moment de la première consultation, planification avancée des soins, gestion des symptômes, de la douleur et de la qualité de vie, soutien familial, effets sur les intervenants et communication entre eux. Les indicateurs en SPP utilisés par le gouvernement du Québec découlent directement de ceux utilisés pour la population adulte et sont fortement axés sur le dernier mois de vie. Or, les SPP se déploient idéalement dès que possible devant un pronostic ou un diagnostic menaçant et comprennent souvent le soutien aux équipes soignantes. Des indicateurs adaptés doivent donc être sélectionnés et définis de manière à mieux rendre compte de la réalité des SPP et d'évaluer adéquatement l'offre et la qualité des soins et des services.

T3. Stephanie Boudreault

L'intégration des dimensions éthiques dans l'évaluation des pratiques en soins palliatifs pédiatriques au CHU Sainte-Justine: enjeux et limites actuelles.

Boudreault, S.1, Tanase, A.2, Martisella, M.3, Boies, S.4, Chik, C.5, Laatmani, N.6, Payot, A.7, Marquis, M.8, Bourque, C.J.9

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine. Département de sociologie, Université de Montréal;
2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine. Faculté de médecine, Université de Montréal; 3.
Centre de recherche, CHU Sainte-Justine. Faculté de médecine, Université de Montréal; 4. Centre
de recherche, CHU Sainte-Justine. Département de travail social, Université du Québec à
Montréal; 5. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine. Faculté de médecine, Université McGill; 6.
Centre de recherche, CHU Sainte-Justine. Faculté de médecine, Université Laval; 7. Unité de
néonatalogie, CHU Sainte-Justine. Bureau de l'éthique clinique, CHU Sainte-Justine. Centre
d'excellence en éthique et partenariat, CHU Sainte-Justine. Faculté de médecine, Université de
Montréal; 8. Équipe de soins palliatifs pédiatriques, CHU Sainte-Justine. Département de
pédiatrie, Université de Montréal; 9. Centre d'excellence en éthique et partenariat, CHU Sainte-
Justine. Faculté de médecine, Université de Montréal.

Les modes d'évaluation des pratiques en soins palliatifs pédiatriques (SPP) doivent être conçus et adaptés de manière à intégrer les dimensions éthiques propres à ces pratiques. Or, il n'existe pas de directives claires, de guides ou de modèles des meilleures pratiques pour orienter la conception et la mise en œuvre d'outils d'évaluation optimaux. L'objectif de cette étude est d'identifier et de catégoriser les enjeux éthiques qui devraient être pris en compte dans le développement de normes, d'indicateurs et de mesures permettant d'évaluer adéquatement la réalité éthique des pratiques en SPP. À partir du code d'éthique du CHU Sainte-Justine, de thèmes prioritaires identifiés par les cliniciens en SPP, des normes gouvernementales en soins palliatifs (2020/2006) et de la littérature récente, un inventaire des enjeux éthiques en SPP a été dressé. Une analyse conceptuelle a permis de catégoriser les enjeux identifiés selon trois théories éthiques (relationnelles, interprofessionnelle et empirique) et de les subdiviser en fonction de leur portée : micro (pratiques cliniques), méso (cadre organisationnel) et macro (société, droit, politique). L'analyse a permis de repérer 38 enjeux éthiques qui ont été associés aux valeurs du code d'éthique (excellence, bienveillance, partenariat, responsabilité individuelle et collective) et à différentes perspectives conceptuelles (point de vue des cliniciens, normes gouvernementales, littérature scientifique récente, théories éthiques). Ces croisements ont permis d'identifier onze



enjeux ayant une forte valeur transversale dans tous les types d'ancrage mobilisés. Ces enjeux ont été traduits indicateurs éthiques potentiels pour l'évaluation des SPP. Les résultats de cette étude indiquent l'existence d'importants écarts avec les modes d'évaluations utilisés dans la pratique des SPP au Québec (contraste, nuance, précision). Des tests pilotes seront développés afin de mesurer la pertinence, l'acceptabilité et la faisabilité des indicateurs éthiques potentiels. Ceci permettra de développer un nouveau dispositif d'évaluation bien adapté au contexte pédiatrique et reflétant la dimension éthique centrale des SPP.

T4. Érica Di Battista

Preferred Timing of Efficacy of a New Therapeutic Candidate, Rytvela, for Prevention of Inflammation-induced Preterm Birth and Fetal Tissue Injury

Loiselle, S-E.1,2. Di Battista, E. 1,3. Poupart, R. 1,2. Hou, X. 1. Habelrih, T. 1,2. Coté, F. 1,2. Quiniou, C. 1. Chemtob, S. 1,2.

1. CHU Sainte-Justine, Montréal, QC, Canada; 2. Université de Montréal, Montreal, QC, Canada; 3. Boston University, Boston, MA, United States.

Preterm birth (PTB) is characterized by delivery before 37 weeks of gestation and is the main cause of newborn morbidity and mortality worldwide. PTB is accompanied by uteroplacental inflammation which is devastating for vulnerable neonatal organs such as lungs, intestines and the brain. There is currently no effective treatment for antenatal fetal protection. Of all proinflammatory mediators, IL-1 β appears to be a central candidate. The host lab has recently designed a small IL-1 receptor antagonist, Rytvela, found to be effective against PTB by blocking the MAPK pathway which prevents inflammatory upregulation and myometrial activation. The objective of this study is to further characterize Rytvela by evaluating its optimal timing of administration post-inflammatory onset to inhibit preterm labour (PTL), preventing PTB and to maintain the integrity of fetal tissues. Pregnant mice were injected with LPS (10 ug i.p.) or IL-1 β (1 ug/kg i.u.) on gestational day (G) 16 with 2 mg/kg/day of Rytvela at different timings of administration (0.5, 1, 2, 4, 6 hours post-LPS or IL-1 β). Prematurity rate, gestational length, newborn survival rate and newborn weight were assessed. We also conducted histological analyses of the neonate lungs and intestines in order to analyse tissue structure and integrity. Newborn survival, growth and weight were considerably improved with Rytvela given up to 4h post-LPS. The 90% PTB rate from the LPS-exposed group decreased to 30% with Rytvela given at 0.5h post-LPS ($p < 0.01$). The histological analysis revealed that Rytvela preserved fetal lungs and intestine structure and integrity when administered up to 6h post-LPS. There was a significant increase in intestine diameter in mice that were given Rytvela as soon as 0.5h post-PTL induction. Moreover, there was a significant increase in alveolar count and a decrease in alveolar area in lungs of mice with Rytvela given 0.5h after PTL induction as well, which tells us that pulmonary integrity was preserved. The same significance was observed on mice with Rytvela given 0.5h post-IL-1 β as well. Rytvela is efficient in preventing PTB when administered post-inflammatory insult. Rytvela improved birth outcome by preserving fetal organ development and integrity, hence why Rytvela could be a promising and safe therapeutic prototype for treatment of PTB.

T5. Nada Laatmani

Analyse critique de modèles et contenus de formation en soins palliatifs pédiatriques: développement d'une typologie à partir de formations récentes offertes au CHU Sainte-Justine et ailleurs dans le monde.



Laatmani, N. 1,2, Chik, C. 1,3, Tanase, A. 1,4, Martisella Gonzalez, M. 1,5, Boudreault, SL. 1,6, Boies, S. 1,7, Payot, A. 8,9,10, Marquis, M-A. 11,12, Bourque, CJ. 13,14

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine; 2. Université Laval, Faculté de médecine; 3. Université McGill, Faculty of Medicine; 4. Université de Montréal, Faculté de médecine; 5. M.Psy, Ph.D. (cand.), Université de Montréal, Faculté de médecine; 6. Université de Montréal, Faculté des Arts et des Sciences; 7. Université du Québec à Montréal, Département de travail social; 8. M.D., Ph.D, Université de Montréal, Faculté de médecine, Bureau de l'éthique clinique; 9. CHU Sainte-Justine, Centre d'excellence en éthique et partenariat; 10. CHU Sainte-Justine, Unité de néonatalogie; 11. M.D., M.A., CHU Sainte-Justine, Équipe de soins palliatifs pédiatriques; 12. Université de Montréal, Département de pédiatrie; 13. Ph.D., Université de Montréal, Faculté de médecine; 14. CHU Sainte-Justine, Centre d'excellence en éthique et partenariat.

Les formes d'interventions et d'interactions en soins palliatifs pédiatriques (SPP) nécessitent une formation adéquate afin de faire face à des situations souvent complexes et délicates. La discipline étant encore, il existe peu de données sur ce type de formation. L'objectif de cette étude est d'explorer les tendances pour créer une typologie des caractéristiques des formations afin développer un programme en SPP. Une revue de littérature stratégique a permis d'identifier 10 articles scientifiques publiés depuis 2016 sur des formations en SPP (Canada, États, Unis, Allemagne, Pays-Bas, Brésil, Indonésie, Taïwan, Grèce) ainsi que 12 documents sur les formations offertes au CHU Sainte-Justine. Ces données textuelles ont été analysées par thématisation émergente avec le logiciel NVivo afin d'établir une typologie en fonction des caractéristiques centrales des formations : objectifs, contenus, approche pédagogique, profil des apprenants et des formateurs, retombées. La majorité des formations s'adressent aux médecins, infirmières et spécialistes. D'autres concernent diverses catégories d'intervenants, les familles ou les chercheurs. Les contenus sont surtout axés sur les soins et traitements, l'encadrement des patients, le travail interdisciplinaire, la charge mentale, la résolution de conflits ou la maîtrise des émotions. Les formateurs sont le plus souvent des médecins et des intervenants expérimentés en SPP. Plusieurs méthodes d'enseignement sont exploitées: ateliers, vidéos, présentations interactives, questionnaires formatifs, etc. En général, ces formations semblent atteindre leurs objectifs liés aux compétences, à la confiance, à la maîtrise des outils, à la prévention/résolution de problèmes. Elles contribuent aussi à la qualité et l'humanisation des soins. L'étude permet de comprendre l'importance de développer des formations spécifiques en fonction des objectifs précis et du profil des apprenants en mobilisant une méthode d'enseignement optimale pour chaque formation. Certaines formations offertes au CHU Sainte-Justine sont très innovantes par leur spécificité thématique et par les catégories d'apprenants qu'elles visent (préposés aux bénéficiaires, chercheurs, etc.). Les résultats permettent d'appuyer la poursuite du développement de ces formations, l'approfondissement de l'expertise et son rayonnement par les publications et les activités de transfert.

T6. Miriam Loulou

Danse Intensive : étude préliminaire sur les limites actuelles pour le développement d'un outil d'évaluation des compétences non techniques en réanimation néonatale, à partir de théories de la danse et du mouvement.

Loulou, M. 1,2, Gagné, V. 1,2, Roy, C-O. 1,2, Bourque, C.J. 3,4,5, Loye, N. 4,6, Moussa, A. 2,3,4,7



1. *Faculté de médecine, Université de Montréal*; 2. *Centre de recherche, CHU Sainte-Justine*; 3. *Département de pédiatrie, Université de Montréal*; 4. *Centre de pédagogie appliquée aux sciences de la santé, Université de Montréal*; 5. *Centre d'excellence en éthique et partenariat, CHU Sainte-Justine*; 6. *Faculté d'éducation, Université de Montréal*; 7. *Service de néonatalogie, CHU Sainte-Justine.*

Dans les situations de réanimation néonatale, la performance et la qualité des soins sont influencées par la maîtrise des compétences non techniques (CNT) (travail d'équipe, leadership, communication en boucle, etc.). Pour évaluer ces compétences, les outils courants sont souvent incomplets ou trop subjectifs, donc de nouvelles manières d'évaluer sont nécessaires. Cette étude préparatoire a comme objectif d'identifier précisément les limites des outils connus afin d'orienter le développement d'un nouvel outil pour l'évaluation des CNT en contexte de simulation. Une revue exploratoire de la littérature a permis d'identifier 25 articles publiés entre 2006 et 2021 qui décrivent et commentent cinq outils d'évaluation des CNT très courants: le Team Reflection Behavioral Observation (TuRBO), le Team Emergency Assessment Measure (TEAM), le Team Strategies and Tools to Enhance Performance and Patient Safety (TeamSTEPPS), le Framework for Observing Coordination Behaviour in Acute Care Teams (Co-ACT) et le Ottawa Crisis Resource Management Global Rating Scale (Ottawa GRS). Des résumés structurés des articles repérés ont servi à produire une synthèse à partir de laquelle une analyse transversale a été réalisée pour identifier les forces et les limites de chaque outil. Les outils TuRBO et Co-ACT nécessitent un pairage avec d'autres outils pour saisir les relations entre les actions réflexives, la coordination et la performance clinique. Les outils TEAM et TeamSTEPPS sont centrés uniquement sur certaines CNT spécifiques. Une limite importante pour tous les outils analysés est celle de la subjectivité des modes d'évaluation qui induisent des risques de biais difficile à contrôler (dove effect, hawk effect, etc.). Le portrait réalisé permet d'orienter les premières étapes du développement d'un nouvel outil sur les CNT moins bien captées par les outils existants, en particulier le leadership et la communication. Cette étude préliminaire confirme que la conception du nouvel outil doit viser prioritairement l'identification de méthodes de caractérisation objectives des manifestations des CNT. Le recours à des théories de la danse pour l'analyse des déplacements, des mouvements, des gestes et des interactions à partir des captations vidéo de simulations est une voie pertinente à explorer pour l'évaluation des CNT et de leur lien avec la performance.

T7. Coralie Michaud

Variables cardiaques hémodynamiques dans l'étude pilote HAPI Fit, un programme interventionnel d'exercice de 14 semaines auprès des jeunes adultes nés très prématurément

Michaud, C.1, Girard-Bock, C.1, Bastien-Tardif, C.1,3, Al-Simaani, A.1, Flahault, A.1, Cloutier, A.1, He, Y.1, Mathieu, M.1,3, Luu, T.1,2, Nuyt, A.1,2

1. *Axe de recherche Pathologies foetomaternelles et néonatales, Centre de Recherche CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec* 2. *Département de pédiatrie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada* 3. *École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada*

Au Canada, 8% des naissances sont prématurées (<37 semaines) et 1% sont très prématurées (<30 semaines). La prématurité cause des altérations du système cardiovasculaire qui persistent



jusqu'à l'âge adulte et augmentent le risque de maladies cardiovasculaires. Nous posons l'hypothèse qu'une intervention en activité physique améliorerait les variables cardiaques hémodynamiques chez les jeunes adultes nés très prématurément. Un essai clinique non randomisé (ClinicalTrials.gov ID: NCT03504215) évaluant les effets d'un programme d'exercice physique de 14 semaines (deux sessions supervisées de 90 min par semaine et d'une session à la maison de 30 min par semaine). Les variables hémodynamiques sont mesurées via impédance cardio-thoracique (Physioflow) au repos et à l'effort maximal lors d'un test d'effort cardiopulmonaire sur ergocycle. Au total, 44 participants ont complété les évaluations pré- et post-intervention. Les 10 participants nés prématurément (PT) et 21 nés à terme (T) ayant complété $\geq 70\%$ des séances d'entraînement et ayant des données d'impédance valides sont inclus pour l'analyse. Les résultats sont présentés sous forme de médiane (écart interquartile). Des tests de Wilcoxon appariés comparent l'effet de l'entraînement dans chaque groupe. Une diminution significative post entraînement a été remarquée pour la résistance vasculaire systémique ajustée pour la surface corporelle (T : pré 958 (838, 1048) vs post 817 (688, 908) dynes-sec/cm⁵/m², P=0.031; PT : pré 1203 (950, 1377) vs post 814 (762, 921) dynes-sec/cm⁵/m², P=0.031). Le groupe T démontre une fréquence cardiaque plus basse au repos (pré 102 (85, 110) vs post 92 (83, 102) bpm, P = 0.001) et un débit cardiaque ajusté pour la surface corporelle plus élevé à l'effort maximal (pré 8.8 (8.1, 9.6) vs post 10.4 (8.4, 11.6) L/min/m², P=0.002). Chez les PT, des tendances vers un rythme cardiaque plus bas au repos (pré 104 (98, 115) vs post 92 (89, 97) bpm, P=0.109) et un débit cardiaque plus haut à l'effort maximal (pré 8.6 (7.3, 9.2) vs post 10.1 (9.5, 10.6) L/min/m², P=0.109) ont été notées. L'intervention en activité physique de 14 semaines améliore la fréquence cardiaque au repos ainsi que le débit cardiaque et la résistance vasculaire systémique à l'effort. Ces paramètres devraient être investigués chez plus d'individus nés très prématurément afin de confirmer le potentiel d'amélioration de la fonction cardiaque lié à l'entraînement.

Groupe U – Axe Santé métabolique et cardiovasculaire: professionnels de recherche et stagiaires

U1. Jacob Bouthot

Impact of the COVID-19 Pandemic Lockdown on Physical Activity Levels in Children and Adolescents with Inflammatory Bowel Disease in Quebec.

Bouthot, J.1, Dehbidi Assadzadeh, L.1, Belmesk, L.1, Madagh, S.1, Geng, S. Y.1, Deslandres, C.1,2, Jantchou, P.1,2,3

1. Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal. 2. Centre de recherche et 3. Service de gastroentérologie, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal

An average daily moderate-to-vigorous physical activity (MVPA) of at least 60 minutes was recommended by Canadian Guidelines for children. Because of lockdown restrictions during the COVID-19 pandemic, maintaining physical activity levels (PAL) has been a challenge for youth. The primary aim of this study was to compare MVPA levels in children with inflammatory bowel diseases (IBD) before and after this period. The secondary aims were to assess clinical factors that might influence any changes in MVPA patterns. Patients with IBD, age ≥ 5 years, were enrolled in a prospective study on PAL starting June 2018 (self-reported questionnaires during outpatient



visits). They were then surveyed online at the end of the second lockdown in July-August 2021. PAL were assessed with the Canadian Health Measure Survey Children-Physical Activity Questionnaire. The responses were converted into metabolic equivalents of tasks by using validated tables. Influence of clinical factors of IBD on changes in MVPA was assessed. A multivariate logistic regression was performed to investigate the association between several risk factors and PAL. We included 72 patients (38 males; mean (SD) age 17.0 (2.89) years, 48 (66.7%) diagnosed with Crohn's disease, 19 (26.4%) with ulcerative colitis, and 5 (6.9%) with indeterminate colitis). At last follow-up, 90.3% were in clinical remission according to validated disease activity score. During summer 2021, 16.7% of patients reached the Canadian PAL target, compared to 38.9% before the pandemic. The median daily duration of MVPA in summer 2021 decreased from 37 (Interquartile range (IQR) = 3-82) to 21 (IQR=3-40) minutes. The proportion of sedentary patients increased by 1.4% (37.5% to 38.9%). The proportion of extremely active patients decreased by 16.7% (27.8% to 11.1%), while moderately active patients increased by 20.9% (8.3% to 29.2%). Age, gender, disease type and activity were not significantly associated with the PAL at baseline or at follow-up. This study found a significant decrease in PAL and time spent doing MVPA in children with IBD in Quebec following the COVID-19 pandemic lockdown. While the recommended target was far from being met before the pandemic, the gap has widened further during the pandemic. We found no clinical factors associated with the PAL. The impact of low PAL on well-being, weight, disease activity and quality of life will be assessed during the follow-up of this cohort.

U2. Layla Dehbidi Assadzadeh

Impact de la pandémie COVID-19 sur l'ingestion de corps étrangers par les enfants et adolescents au Québec : une étude transversale

Dehbidi Assadzadeh, L.1,2, Gallant, A.1,2, Zhao, Y.1,2, Gorenko-Lévêque, S.1,2, Chekkal, A.2,8, Djoukam Mbuko, B.2,7, Pierre, N.2, Dirks, M. 1,2,3, Groleau, V. 1,2,3, Lapointe, A. 1,2,6, Ngwanou, D. 2, Piché, N.1,2,5, Deslandres, C.1,2,3, Gravel, J.1,2,4, Jantchou, P. 1,2,3

1. Faculté de Médecine, Université de Montréal; 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 3. Gastroentérologie, Hépatologie et Nutrition, CHU Sainte-Justine; 4. Urgences pédiatriques, CHU Sainte-Justine; 5. Chirurgie pédiatrique, CHU Sainte-Justine; 6. Oto-rhino-laryngologie pédiatrique, CHU Sainte-Justine; 7. Faculté de Pharmacie, Université de Montréal; 8. Faculté de Médecine, Université de Sherbrooke

L'ingestion de corps étrangers (ICE), parfois associée à de graves complications, est un motif fréquent de consultation en pédiatrie. En mars 2020, les restrictions mises en place en réponse à la pandémie COVID-19 ont augmenté le temps passé à domicile par les enfants au Québec. Nous avons émis l'hypothèse que cela pourrait contribuer à une augmentation des cas d'ICE et de leur sévérité. L'objectif primaire de l'étude était d'évaluer l'incidence et la présentation clinique des ICE vues au CHU Sainte-Justine (CHUSJ) durant la pandémie COVID-19 en comparaison avec les deux années précédentes. Les objectifs secondaires étaient: estimer le taux d'ICE sévères (hospitalisation et/ou complications); évaluer la nature des objets ingérés. Tous les enfants référés ou s'étant présentés au CHUSJ pour ICE entre mars 2018-février 2020 (pré-pandémie) et entre mars 2020-février 2021 (pandémie) ont été inclus (n=688). Les cas d'impaction alimentaire ont été exclus (n=76). L'incidence d'ICE a été calculée en rapportant le nombre d'ingestions au nombre total de visites aux urgences selon les périodes. Les différences entre les deux groupes



ont été analysées par un test T de Student ou Chi-carré. Entre mars 2018 et février 2021, 612 patients [âge médian 3,5 ans (1,7-5,9); 56% garçons] étaient éligibles. Le nombre mensuel moyen d'ICE (min-max) en 2020 était de 20 (12-28), ce qui est significativement supérieur à 2018 [15(8-21)] et 2019 [15(8-24)]; $p=0,04$; Le taux d'incidence a doublé pendant la pandémie: 23,2 cas pour 10.000 visites aux urgences en pré-pandémie versus 57,5 pour 10.000 visites pendant la pandémie ($p=0,0002$). Près d'un quart de la cohorte a dû être hospitalisée. Le taux d'hospitalisations (>1 jour) est resté stable entre les deux périodes : 8,8% pré-pandémie et 7,6% pendant la pandémie. Une endoscopie digestive était réalisée dans 20% des cas d'ICE. Ce taux était semblable avant et pendant la pandémie. Au total, 3,3% des enfants ont présenté des complications, taux similaire entre les deux périodes. Parmi les objets les plus fréquemment ingérés, on notait : pièce de monnaie (25.2%), jouets (10,9%), piles bouton (10,5%), aimants (6,2%) et autres objets variés (27%). L'incidence d'ICE a augmenté significativement durant la pandémie comparativement aux deux années précédentes. Les taux d'hospitalisations et de complications élevés, bien que stables durant la pandémie, témoignent de la morbidité considérable des ICE pédiatriques.

U3. Lisa Djani

Corrélation clinico-endoscopique chez le patient pédiatrique atteint de la maladie de Crohn

Djani, L. 1,2, Sassine, S. 1,2, Cambron-Asselin, C. 1,2, Savoie, M. 1,2, Fan Lin, Y. 1,2, Zekhnine, S. 1,2, Qaddouri, M. 1,2, Grzywacz, K. 1,2, Groleau, V. 1,2,3, Dirks, M. 3, Drouin, E. 3, Halac, U. 3, Marchand, V. 3, Faure, C. 3, Girard, C. 3, Courbette, O. 1, Patey, N. 1,4, Deslandres, C. 1,3, Jantchou, P. 1,3

Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal; 2. Faculté de médecine de l'Université de Montréal; 3. Département de gastroentérologie, CHU Sainte-Justine, Montréal; 4. Département de pathologie, CHU Sainte-Justine, Montréal

Malgré les nombreuses avancées thérapeutiques et l'obtention d'une rémission clinique dans la maladie de Crohn (MC) pédiatrique, les complications restent fréquentes. L'atteinte et le maintien de la rémission endoscopique (RE) seraient associés à une baisse des risques de complications, d'hospitalisations et de chirurgies. Ceci nécessite des contrôles endoscopiques dont la périodicité n'est pas bien définie dans la littérature. Ainsi, cette étude de cohorte rétrospective avait pour but de décrire la relation entre les données cliniques et les résultats endoscopiques lors de la première coloscopie de contrôle (PCC). L'étude incluait des patients de 4 à 18 ans ayant reçu un diagnostic de MC entre 2009 et 2019 au CHU Sainte-Justine et ayant eu un suivi d'au moins un an ainsi qu'au moins deux coloscopies: une lors du diagnostic et une de contrôle. Les données cliniques et thérapeutiques, et les résultats de laboratoire et d'imagerie ont été recueillis à partir des dossiers médicaux. La RC était définie par un score PCDAI<10 et la RE était définie par un score SES-CD<3. Des analyses bivariées ont servi à comparer les variables. Au total, 256 patients ont été inclus dans l'étude (129 garçons). Âge médian au diagnostic 13,0 ans (10,7-14,9); PCDAI médian 32,5 (IC: 26,25-45,0); SES-CD médian 12 (IC: 8-19). En moyenne, un délai de 2,2 ans s'est écoulé entre le diagnostic et la PCC. Il y avait une faible corrélation entre l'activité clinique du patient et l'activité endoscopique au moment de la PCC (coefficient kappa = 0,305). En effet, parmi les 110 patients en RC lors de leur PCC, seul 56% avaient atteint la RE. Or, lorsque la PCC était effectuée durant la 3^{ème} année suivant le diagnostic, il y avait une plus grande concordance entre la RC et la RE: 77% des patients en RC dont la PCC avait eu lieu pendant



la 3^{ème} année suivant le diagnostic étaient également en RE contrairement à ceux dont la PCC avait été effectuée dans la 1^{ère}, la 2^{ème} ou après la 3^{ème} année suivant le diagnostic (39%, 52%, 53% respectivement; $p=0,0525$). L'absence de symptômes ne permet pas de prédire l'atteinte de la RE dans la MC pédiatrique. Il semblerait que des coloscopies de contrôle chez des patients en RC effectuée de manière trop précoce peuvent limiter les chances d'obtenir une RE au moment de l'examen. Le moment d'effectuer cet examen de contrôle doit être choisi judicieusement.

U4. Romy Kafyeke

Transition practices from pediatric to adult care of children living with Crohn's disease in Quebec

Rui Ning Gong^{1, 2}, Romy Kafyeke^{1,2}, Bilguissou Bah^{1,2}, Audrey Weber³, Maxime Morsa⁴, Colette Deslandres^{1,2,5}, Prevost Jantchou^{1,2,5}

1CHU Sainte-Justine, Research Center, Montreal, Canada, 2University of Montreal, Medicine, Montreal, Canada, 3Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CHUM), Université de Montréal, Montréal, QC, Canada

Nearly 25% of Crohn's disease cases are diagnosed during childhood. Among them, several adolescents may have extensive or complex disease implying specific needs during transition to adult care. The primary aim was to describe current transition practices from pediatric to adult care in patients diagnosed with Crohn's disease at CHU Sainte-Justine. The secondary aim was to determine factors that influenced the type of adult health centers (academic vs non-academic) to which patients were referred. Methods: This single center study included patients diagnosed with Crohn's disease at CHU Sainte-Justine between 2009 and 2019. Adult centers were separated into five categories: academic centers in Montreal (CHU-Mtl) and outside of Montreal (CHU), non-academic centers in Montreal (CHG-Mtl) and outside of Montreal (CHG), and other centers. The following factors influencing the transfer to an academic center were analyzed in a multivariate logistic regression model: age at diagnosis, gender, disease location, disease activity: relapses, hospitalizations, emergency room (ER) visits, and place of residence. A total of 366 patients were included: 44% female, median (IQR) age at transfer 18.0 (17.9-18.4). Among them, 169 (48%) were transferred to CHU-Mtl, 144 (39%) to CHG, 22(6%) to CHU, 4 (1%) to CHG-Mtl, 27 (7%) to other centers. There was a significant increase in the annual number of patients referred to CHG and CHU-Mtl across the decade, compared to other centers. Patients transferred to CHU-Mtl had more relapses per year (mean (SD) 0.8 (0.5) versus patients transferred to CHU, CHG and CHG-Mtl, $p=0.0348$), and 57% (N=97) of patients sent to CHU-Mtl had already visited the ER, as compared to 54%, 40% and 25% for CHU, CHG and CHG-Mtl respectively ($p=0.0258$). However, gender, age at diagnosis, maintenance treatment, number and duration of hospitalisations, extraintestinal manifestations, perianal inflammation or extensive disease location did not correlate with the type of adult center. Place of residence played a role in the choice of adult center: 56% (N= 95) of patients transferred to CHU-Mtl lived in Montreal ($p<0.0001$). Conclusion: Clinical evolution and disease burden have an impact on the type of adult center. Efforts should be put to understand patient factors associated with the transfer to an academic vs non-academic center, for a better utilization of healthcare resources and adequate patient quality of life during transition.

U5. Mathieu Savoie-Robichaud



Changes in the Clinical Phenotype and Behavior of Pediatric Luminal Crohn's Disease at Diagnosis in the Last Decade

Sassine, S. 1,3, Savoie-Robichaud, M. 1,3, Lin, YF. 1,3, Djani, L. 1,3, Cambron-Asselin, C. 1,3, Qaddouri, M. 1,3, Fadela Zekhnine, S. 1,3, Grzywacz, K. 1,2,3, Groleau, V. 1,2,3, Dirks, M. 1,2, Drouin, E. 1,2,3, Halac, U. 1,2, Marchand, V. 1,2, Girard, C. 1,2,3, Courbette, O. 1,2,3, Patey, N. 1,4,3, Dal Soglio, D. 1,4,3, Deslandres, C. 1,2,3, Jantchou, P. 1,2,3

1. Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal. 2. Centre de recherche, 3. Service de gastroentérologie et 4. Département de pathologie, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine, Montréal

The objectives of this study were to describe trends in the clinical, endoscopic, histological, and laboratory characteristics of pediatric Crohn's disease during the last decade and to describe seasonal variations in disease presentation at diagnosis. Patients aged from 4 to 18 years old and diagnosed between 2009 and 2019 were included (n=654). Clinical, endoscopic, histological, and laboratory data were collected from medical records. Data was analyzed as a whole and according to diagnostic periods (2009-2014 and 2015-2019) and seasons. Results: The total number of Crohn's disease cases significantly increased over the years. Patients diagnosed between 2015 and 2019 were younger at diagnosis (OR= 0.96 [0.91; 1.01], p=0.07), had more perianal diseases (OR= 2.30, 95% CI [1.52; 3.48], p<0.001), and more intestinal biopsy granulomas (OR= 1.61, 95% CI [1.17; 2.22], p=0.003) as compared to the 2009-2014 cohort. Also, there was a strong association between intestinal biopsy granulomas, young age at diagnosis, and perianal fistulas or abscesses; the presence of granulomas was associated with greater perianal involvement (OR= 2.25, 95% CI [1.51; 3.36], p<0.001) and younger age at diagnosis (OR = 0.90, 95% CI [0.85; 0.95], p=0.0002). PCDAI and SES-CD scores at diagnosis, disease location and behavior, digestive symptoms, height, weight and BMI z-scores at diagnosis, and laboratory markers did not change over time. The highest vitamin D levels in patients were in Summer and Fall, but most patients had, regardless of the season at diagnosis, severe vitamin D deficiency (median vitamin D levels of 60.0 nmol/L in Summer-Fall vs. 47.0 nmol/L in Winter-Spring, p=0.003). Vitamin D levels at diagnosis were inversely correlated with PCDAI (Pearson correlation coefficient = -0.19, p=0.03) and SES-CD (Pearson correlation coefficient = -0.20, p=0.04). Patients diagnosed in Fall had lower PCDAI and SES-CD scores, less failure to thrive, less digestive symptoms at diagnosis, and less extensive digestive involvement. Colonic disease was significantly higher during Summer and Fall (27.3% in Summer-Fall vs. 18.2% in Winter-Spring, p=0.01). In conclusion, disease phenotype changed over the years, and there are important seasonal trends in frequency and severity, suggesting possible environmental triggers. Our findings provide interesting avenues for future research, such as identifying the clinical significance of granulomas, vitamin D deficiency and microbiota in pediatric Crohn's disease.

U6. Souhila Fadéla

Factors Associated with Time to Clinical Remission in Pediatric Luminal Crohn's Disease: a Retrospective Cohort Study

Sassine, S.1,2, Zekhnine, S.1,2, Qaddouri, M.1,2, Djani, L.1,2, Cambron-Asselin, C.1,2, Savoie, M.1,2, Lin, Y.1,2, Grzywacz, K.1,2,3, Groleau, V.1,2,3, Dirks, M. 2,3, Drouin, É.1,2,3, Halac, U.2,3, Marchand, V.2,3, Girard, C.1,2,3, Courbette, O.1,2,3, Patey, N.1,2,4, Dal Soglio, D. 1,2,4, Deslandres, C.1,2,3, Jantchou, P. 1,2,3



1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Faculté de médecine, Université de Montréal; 3. Division de gastroentérologie, département de pédiatrie, CHU Ste-Justine; 4. Département de pathologie, CHU Ste-Justine.

Data on factors influencing time-to-remission in pediatric Crohn's disease (CD) are very limited in the literature. The aim of this retrospective cohort study was to describe the trends of time to clinical remission over the past decade and to identify factors associated with time to clinical remission in children with luminal CD. Patients under 18 years old diagnosed between 2009 and 2019 were included. All data were collected from the patients' medical records and the CHU Sainte-Justine inflammatory bowel disease registry. Survival analyses and linear regression models were used to assess the impact of clinical, laboratory, endoscopic, histological and therapeutic factors on time to clinical remission. In total, 654 patients were included in the study. There was no change in the time to clinical remission over the decade: median (95% confidence interval) = 83.0 days (76.0-92.0). Female sex in adolescents (adjusted β regression coefficient ($a\beta$)= 31.8 days, $p=0.02$), upper digestive tract involvement ($a\beta$ = 46.4 days, $p=0.04$), perianal disease ($a\beta$ = 32.2 days, $p=0.04$), presence of active inflammation on biopsies at diagnosis ($a\beta$ = 46.7 days, $p=0.01$) and oral 5-ASA exposure ($a\beta$ = 56.6 days, $p=0.002$) were associated with longer time to clinical remission. Antibiotic exposure ($a\beta$ = -29.3 days, $p=0.04$), increased eosinophils ($a\beta$ = -29.6 days, $p=0.008$) and combination of exclusive enteral nutrition with TNF-alpha inhibitors as induction therapy ($a\beta$ = -36.8 days, $p=0.04$) were associated with shorter time to clinical remission. In children with newly diagnosed CD, time to clinical remission did not shorten during the decade. It was associated with baseline clinical and histological data and treatment strategies. Combination of enteral nutrition and TNF-alpha inhibitors was associated with faster clinical remission.