

35^E CONGRÈS DE LA RECHERCHE

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

20
NOV
2020

Programme



Programme

9H00-9H15

Mots de bienvenue

Dr Jacques L. Michaud, Directeur de la recherche

M. Mathieu Roussy, Président de l'Association étudiante

Zoom live (<https://chusj.zoom.us/j/97443571235> | mot de passe: 241227)

9H15-10H30

Présentations orales des étudiants aux cycles supérieurs (Session 1)

Zoom live (<https://chusj.zoom.us/j/97443571235> | mot de passe: 241227)

9h15 – **Florence Deguire**, candidate au PhD (S. Lippé, CDE)

Lien entre la croissance cérébrale et les comportements adaptatifs et la réponse cérébrale d'apprentissage durant la première année de vie (O1)

9h30 – **Bitva Khadivjam**, candidate au PhD (R. Lippé, MISA)

The Great Manipulator: The Story of How HSV-1 Manipulates the Human Protein, DDX3X to sneak out of the nucleus (O2)

9h45 – **Guylaine D'Amours**, résidente (J. Michaud, CDE)

Le séquençage génomique rapide en première intention augmente le rendement diagnostique et modifie la prise en charge des enfants admis aux soins intensifs

10h00 – **Youlin Wang**, stagiaire postdoctoral, (G. Mitchell, SMC)

A mouse model of the Inuit variant of carnitine palmitoyl transferase-1A (CPT1A)

10h15 – **David Hamelin**, candidat à la MSc (É. Caron, MIC)

CD8+ and CD4+ T Cell responses of COVID-19 patients are shaped by the SARS-CoV-2 epitope-associated mutational landscape

10H30-10H45

Pause

10H45-11H45

Présentations éclair préenregistrées et périodes de questions en directes

Présentations accessibles au visionnement à partir du 6 novembre¹

Périodes de questions : Zoom live

Groupe A – Réseau québécois sur le suicide, les troubles de l'humeur et les troubles associés

Période de questions : <https://chusj.zoom.us/j/82625811580> | Mot de passe: 303101

Groupe B – Réseau de recherche santé cardiometabolique, diabète et obésités (CMDO)

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/95286216520> | Mot de passe: 427016

Groupe C – Réseau de recherche santé cardiometabolique, diabète et obésités (CMDO)

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/96145062936> | Mot de passe: 657234

Groupe D – Groupe de recherche sur le médicament (GRUM)

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/98509196276> | Mot de passe: 798573

Groupe E – Groupe de recherche traumatologie pédiatrique

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/2766933580> | Mot de passe: 452852

¹ Voir les pages 6 à 15 du programme pour les liens des présentations éclair.



35^E CONGRÈS DE LA RECHERCHE

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

20 novembre 2020

Groupe F – Réseau provincial de recherche adaptation-réadaptation (REPAR)

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/97421067530> | Mot de passe: 677580

Groupe G – Maîtrise

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/94612424827> | Mot de passe: 189361

Groupe H – Maîtrise

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/92860965649> | Mot de passe: 560939

Groupe I – Maîtrise

Période de questions : <https://ugam.zoom.us/j/82570337682> | Mot de passe: 879762

Groupe J – Doctorat

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/96721759528> | Mot de passe: 101020

Groupe K – Doctorat

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/92610294979> | Mot de passe: 328120

Groupe L – Doctorat

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/92632724193> | Mot de passe: 765250

Groupe M – Doctorat

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/93166545931> | Mot de passe: 729109

Groupe N – Postdoctorat

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/95099902276> | Mot de passe: 504256

Groupe P – Stagiaires

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/91069695221> | Mot de passe: 730898

Groupe Q – Stagiaires

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/95712269680> | Mot de passe: 867404

11H45-12H00

Pause

12H00-13H15

Présentations orales des étudiants aux cycles supérieurs (Session B)

Zoom live (<https://chusj.zoom.us/j/97443571235> | mot de passe: 241227)

12h00 – **Nehme Hachem**, stagiaire postdoctoral (VP Lavallée, MIC)

Germline variants in DNA-repair pathways impact therapeutic strategies for complex karyotype acute myeloid leukemia (O6)

12h15 – **Bennet Desormeau**, candidat à la MSc (F. Ducharme, MISA)

Clinical impact of oscillometry in adjunct to clinical assessment in preschool-aged children with asthma (O7)

12h30 – **Marie-Ève Brien**, candidate au PhD (S. Girard, PFN)

In-utero exposure to sterile inflammation is associated with altered neurodevelopment (O8)

12h45 – **Vitor Teixeira Nascimento**, candidat au PhD (JC. Lavoie, SMC)

Les déficiences néonatales en vitamine C et cystéine augmentent l'expression de l'enzyme-clé de la lipogénèse chez les cochons d'Inde adultes (O9)

13h00 – **Zakaria Orfi**, stagiaire postdoctoral (N. Dumont, SMRTM)

Biallelic Variants in the Transcription Factor PAX7 are a New Genetic Cause of Myopathy (O10)



13H15-13H30

Pause

13H30-14H30

Présentation d'Anne-Claude Gingras, Ph.D.

Principal investigator, Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute

Full Professor, Department of molecular genetics, University of Toronto

Organisation cellulaire: une histoire de bon voisinage perturbée par les virus

Zoom live (<https://chusj.zoom.us/j/97443571235> | mot de passe: 241227)

14H30-15H00

Remise des prix et mot de la fin

Zoom live (<https://chusj.zoom.us/j/97443571235> | mot de passe: 241227)





Mot du directeur



Chers amis et collègues,

Au nom du comité organisateur, je vous souhaite la bienvenue au 35^e Congrès de la recherche des étudiants des cycles supérieurs et des postdoctorants en recherche au CHU Sainte-Justine.

Pour la première fois en 35 ans, notre congrès annuel a lieu en mode virtuel. Nous croyons qu'il est important de s'adapter à la nouvelle réalité qui s'impose à nous avec la crise sanitaire actuelle, afin d'offrir la chance aux étudiants et postdoctorants de présenter leurs travaux de recherche malgré les restrictions actuelles. Non seulement le congrès offre la chance aux étudiants de bonifier leur CV avec des présentations et des prix, mais c'est également l'occasion de se rassembler, de se motiver et de briser l'isolement.

Les étudiants et postdoctorants ont répondu à l'appel! Nous avons reçu 95 présentations éclair, en plus des 10 présentations orales sélectionnées. Plus de 250 étudiants, chercheurs et professionnels se sont également inscrits.

Le programme scientifique que nous avons soigneusement élaboré pour vous mettra en évidence les données les plus récentes concernant les soins et la recherche mère-enfant, tant au niveau clinique qu'au niveau moléculaire. Les différentes sessions de présentations orales et présentations éclair, mettront en évidence les dernières avancées en recherche de pointe pour améliorer le diagnostic, le pronostic, les approches thérapeutiques et les résultats des soins pour les mères, les enfants et les adolescents.

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



Conférencière invitée



Anne-Claude Gingras, Ph.D.

Principal investigator, Lunenfeld-Tanenbaum Research Institute
Full Professor, Department of molecular genetics, University of Toronto

Titre de la présentation: Organisation cellulaire: une histoire de bon voisinage perturbée par les virus

Dr. Anne-Claude Gingras is an expert in mass spectrometry-based proteomics, a technology that enable the identification and quantification of proteins from biological samples. She develops tools to better understand how proteins associate with one another to perform their activities.

She is in particular interested in understanding how signals that are received by each of the cells forming a human body are interpreted. Such signals include hormones and growth factors that can instruct the cell to grow and divide, as well as the availability of nutrients. A cell also must respond to other types of cues, and notably monitor its spatial constraints. When the cellular response to these signals is defective, pathologies such as cancers can arise. By systematically employing proteomics approaches, alongside molecular biology, cell biology and genetics techniques, Dr. Gingras is providing a better understanding of the key signalling pathways that control cell and tissue growth in normal and disease states.

Dr. Gingras is also harnessing proteomics methods to better understand the intricate spatial organization of all proteins inside a human cell. To do so, she is primarily delivering within cells enzymatic fusions of proteins that can mediate the attachment of a permanent tag to other proteins that are located in the same neighbourhood. She can then identify the tagged proteins using mass spectrometry. Using this powerful approach, she has already provided new insight regarding the composition and organization of structures inside the cells called stress granules that have been implicated in neurodegenerative diseases. She is now systematically defining the “residential address” of each protein expressed in a human cell in order to provide a reference map to further study disease biology, with a focus on rare genetic diseases.

Dr. Gingras’ team is innovative and highly collaborative, which enable local, national and international colleagues to more rapidly tackle challenging biomedical questions.



Présentations éclair

Présentations préenregistrées de 3 minutes. Accessibles au visionnement du 6 novembre au 27 novembre 2020.

Groupe A – Réseau québécois sur le suicide, les troubles de l'humeur et les troubles associés

Période de questions : <https://chusj.zoom.us/j/82625811580> | Mot de passe: 303101

A1. Edith Breton

L'hyperphagie dans l'enfance : un facteur de risque précoce en santé mentale?

<https://vimeo.com/471555096> Mot de passe: congres2020

A2. Maggy Leblond

Stress des enfants durant la transition du préscolaire au scolaire : le rôle de l'affectivité dans la réaction cortisolaire

<https://vimeo.com/473054165> Mot de passe: congres2020

A3. Mira El-Hourani

Symptômes anxieux et idéations suicidaires à travers l'adolescence : Rôle des mauvais rêves

<https://vimeo.com/473051941> Mot de passe: congres2020

A4. Cassandra Roger

Effets d'une dénutrition à l'enfance sur le fonctionnement cérébral à l'âge adulte : Résultats préliminaires en NIRS

<https://vimeo.com/473043451> Mot de passe: congres2020

Groupe B – Réseau de recherche santé cardiometabolique, diabète et obésités (CMDO)

Séance de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/95286216520> | Mot de passe: 427016

B1. Jonathan Gagnon

Identification du récepteur neuronal Nor1 comme cible d'une SUMOylation atypique dans la réponse au stress oxydant

<https://vimeo.com/473806691> Mot de passe: congres2020

B2. Suleen Raad

Human-induced pluripotent stem cells as modeling tools to understand trachea-esophageal separation and esophageal atresia

<https://vimeo.com/472297673> Mot de passe: congres2020

B3. Loïze Maréchal

Remodelage métabolique cardiaque précoce lors d'une restriction de croissance intra-utérine.

<https://vimeo.com/471536236> Mot de passe: congres2020

B4. Angela Mungala Lengo

La Nutrition Parentérale Néonatale, l'Émulsion Lipidique SMOFLipid et le stress oxydant

<https://vimeo.com/473051637> Mot de passe: congres2020

B5. Véronique Bélanger

Caractéristiques associées à une santé cardiométabolique perturbée chez des patients ayant récemment terminé leur traitement contre un cancer pédiatrique

<https://vimeo.com/472301381> Mot de passe: congres2020



- B6. Emilie Normand**
Étude des adipokines et des incrétines dans la scoliose idiopathique de l'adolescent
<https://vimeo.com/473051892> Mot de passe: congres2020
- B7. Mélanie Napartuk**
Impact d'une intervention nutritionnelle précoce pendant les traitements du cancer pédiatrique sur la qualité de la diète des enfants
<https://vimeo.com/473050829> Mot de passe: congres2020
- B8. Nickolas Auclair**
Un nouveau rôle de de l'enzyme phospholipase D1 dans la sécrétion intestinale des chylomicrons
<https://vimeo.com/473048059> Mot de passe: congres2020

Groupe C – Réseau de recherche santé cardiometabolique, diabète et obésités (CMDO)
Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/96145062936> | Mot de passe: 657234

- C1. Francis Feldman**
Les proanthocyanidines de canneberge au cœur des dyslipidémies : des puissants nutraceutiques qui préviennent les complications cardiométaboliques associées à une diète occidentale
<https://vimeo.com/473047868> Mot de passe: congres2020
- C2. Vanessa McNealis**
Assessing the Causal Impact of a Pediatric Cardiovascular Disease Prevention Program on Lifestyle Behaviours in the Presence of Interference
<https://vimeo.com/473053513> Mot de passe: congres2020
- C3. Nadine El Raichani**
Neonatal Cholestasis: The Effects of Gestational Age and Management Evolution Over 10 Years
<https://vimeo.com/473052906> Mot de passe: congres2020
- C4. Bao Linh Pham**
Anemia Is a Major Symptom in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease both at Diagnosis and during the Follow-up
<https://vimeo.com/471554941> Mot de passe: congres2020
- C5. Marie-Josée Harbec**
Les obstacles et les facilitateurs à la participation à un programme pédiatrique de modification des habitudes de vie
<https://vimeo.com/473050047> Mot de passe: congres2020
- C6. Mariane Paquette**
Les nouveau-nés diagnostiqués avec une encéphalopathie hypoxique-ischémique ont un risque de complications augmenté s'ils sont nés de mères diabétiques.
<https://vimeo.com/471536209> Mot de passe: congres2020
- C7. Melissa Brisson**
Caractérisation de la cascade CD36-PPAR dans le métabolisme énergétique des cardiomyocytes
<https://vimeo.com/472297777> Mot de passe: congres2020
- C8. Florence Racine**
Glycated Hemoglobin As The First Line Screening Test For Cystic Fibrosis Related Diabetes: A Validation Study On A Pediatric Cohort
<https://vimeo.com/473048202> Mot de passe: congres2020



Groupe D – Groupe de recherche sur le médicament (GRUM)

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/98509196276> | Mot de passe: 798573

- D1. Verena Gress**
Molecular Characterisation of High Fatality Pediatric Leukemia for the Identification of Innovative Biomarkers and Therapeutic Vulnerabilities
<https://vimeo.com/473051473> Mot de passe: congres2020
- D2. Seng Manivong**
Biocompatibilité de nanogels pharmacothérapeutiques pour le traitement des articulations arthrosiques
<https://vimeo.com/473055499> Mot de passe: congres2020
- D3. Michael Mina**
A Novel Allosteric Modulator of IL-6R Successfully Prevents Deleterious Effects of Inflammation in a LPS model of Preterm Birth
<https://vimeo.com/473050123> Mot de passe: congres2020
- D4. Talita Conte**
Elimination of dysfunctional muscle stem cells to mitigate myotonic dystrophy type 1
<https://vimeo.com/473055971> Mot de passe: congres2020
- D5. Kanza Alami Marrouni**
Prévention de la prééclampsie par l'acide acétylsalicylique à faible dose : étude rétrospective exploratoire de la pratique clinique au CHU Sainte-Justine
<https://vimeo.com/472304115> Mot de passe: congres2020

Groupe E – Groupe de recherche traumatologie pédiatrique

Séance de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/2766933580> | Mot de passe: 452852

- E1. Julie Farthing**
Adaptation, mise à l'essai et évaluation d'une formation en ligne destinée aux infirmières débutantes sur les soins aux grands brûlés pédiatriques
<https://vimeo.com/473043286> Mot de passe: congres2020
- E2. Virginie Plante**
Age-specific Reference Values for Elevated Diaphragmatic Tonic Activity in Children and its Incidence in Ventilated PICU Patients
<https://vimeo.com/473054040> Mot de passe: congres2020
- E3. Michael Buyck**
CPR Coaching during Cardiac Arrest Improves Adherence to PALS Guidelines: A Prospective, Simulation-based Trial
<https://vimeo.com/473055644> Mot de passe: congres2020
- E4. Roqaya Imane**
Caractérisation des changements morphologiques des cellules microgliales dans un modèle ovin d'insulte cérébrale induite par la ventilation mécanique par le biais d'une analyse automatisée par 3DMorph.
<https://vimeo.com/473048043> Mot de passe: congres2020



Groupe F – Réseau provincial de recherche adaptation-réadaptation (REPAR)

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/97421067530> | Mot de passe: 677580

- F1. Mélanie Gagnon**
Prédiction des atteintes motrices chez les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation par la combinaison de facteurs socioéconomiques, périnataux et neurologiques à l'âge équivalent du terme
<https://vimeo.com/473047745> Mot de passe: congres2020
- F2. Myriam Bérubé**
Protocole pour la santé et sécurité d'élèves en stage : une approche différenciée
<https://vimeo.com/473043432> Mot de passe: congres2020
- F3. Paul Fabre**
Impact of bioactive lipid mediator class switching on myogenesis and skeletal muscle function.
<https://vimeo.com/473058135> Mot de passe: congres2020
- F4. Sophie Labat**
Biomechanical Modeling of S1AI Screws as Deformable Bodies to Assess the Risk of Complications in Long Spine Instrumentations to the Pelvis: Preliminary Results
<https://vimeo.com/473052240> Mot de passe: congres2020
- F5. Aymeric Guy**
Improved thoracolumbar/lumbar correction with adolescent idiopathic scoliosis braces created using an automatic design algorithm: a feasibility study
<https://vimeo.com/473057595> Mot de passe: congres2020
- F6. Luigi La Barbera**
Optimization of Correction Strategies for Thoracic Adolescent Idiopathic Scoliosis: a Patient-Specific and Surgeon-Specific Approach
<https://vimeo.com/473049665> Mot de passe: congres2020
- F7. Catherine Bernard**
Le développement moteur des enfants à l'âge de 5 ans nés avec une cardiopathie congénitale (CC)
<https://vimeo.com/473049750> Mot de passe: congres2020
- F8. Thomas Molina**
L'interaction entre progéniteurs fibro-adipogéniques et médiateurs lipidiques, le nouvel orchestre de la régénération musculaire
<https://vimeo.com/472725776> Mot de passe: congres2020

Groupe G – Maîtrise

Séance de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/94612424827> | Mot de passe: 189361

- G1. Sandrine St-Onge**
Interaction between Sim1 and Otp for the control of hypothalamic development and function
<https://vimeo.com/473050422> Mot de passe: congres2020
- G2. Justine Fortin-Houde**
Modulation des "sharp wave ripples" de l'hippocampe par les neurones glutamatergiques du raphé médian
<https://vimeo.com/473047662> Mot de passe: congres2020



- G3. Claudie Comeau**
Functional characterization of RARB mutant alleles in the zebrafish
<https://vimeo.com/473054355> Mot de passe: congres2020
- G4. Madeleine Aby Diallo**
Étude Quantitative de l'Évolution du Réservoir Cellulaire du VIH-1 chez les Enfants et Adolescents infectés de Manière Verticale
<https://vimeo.com/473055040> Mot de passe: congres2020
- G5. Sophie-Camille Hogue**
Comparison of pharmacist evaluation of pharmacological profiles with predictions of a machine learning model
<https://vimeo.com/471536196> Mot de passe: congres2020
- G6. Samuel Sassine**
A pilot double-blind randomized controlled trial on vitamin D3 in children with newly diagnosed Crohn's disease.
<https://vimeo.com/472301367> Mot de passe: congres2020

Groupe H – Maîtrise

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/92860965649> | Mot de passe: 560939

- H1. Pakiza Ruknudin**
Implication of Nogo-A/NgR1 signaling pathway on the bioactivity of endothelial progenitor cells (EPCs): potential impact on impaired revascularization during Oxygen-Induced Retinopathy (OIR)
<https://vimeo.com/473053326> Mot de passe: congres2020
- H2. Marianne Mengus**
Persistance d'un profil M1-proinflammatoire des cellules microgliales exposées à un stress inflammatoire périnatal
<https://vimeo.com/473052725> Mot de passe: congres2020
- H3. Corinne Leveau**
Rôle de la thrombospondine-1 dans la pathophysiologie de l'encéphalomyélite myalgique
<https://vimeo.com/473056637> Mot de passe: congres2020
- H4. Anthony Lemieux**
Heritable Epigenetic Dysregulations in Promoter Regions Following a Temporary Inhibition of Dnmt1 in Mouse Embryonic Stem Cells
<https://vimeo.com/473054847> Mot de passe: congres2020
- H5. El Hadji Mouhamadou Sakhir Djite**
Effet de l'absence du CFTR sur la réponse in vitro à la PTH des cellules mésenchymateuses et d'ostéoblastes murins
<https://vimeo.com/473049664> Mot de passe: congres2020
- H6. Camille Jutras**
Prevalence of anemia at discharge in 4588 consecutive pediatric intensive care survivors
<https://vimeo.com/473043342> Mot de passe: congres2020



Groupe I – Maîtrise

Séance de questions : <https://uqam.zoom.us/j/82570337682> | Mot de passe: 879762

- I1. Alice Gravel-Chouinard**
Modulation du rythme thêta hippocampique par la projection sérotoninergique du raphé à l'hippocampe
<https://vimeo.com/473056457> Mot de passe: congres2020
- I2. Eve Racette**
Implication de TBC1D7 dans une forme de déficience intellectuelle associée à la mégalencéphalie
<https://vimeo.com/473055333> Mot de passe: congres2020
- I3. Karolanne Toulouse**
Mécanismes cellulaires des épilepsies associées au gène PIGB
<https://vimeo.com/473053635> Mot de passe: congres2020
- I4. Ariane Levesque**
Cancer-related fatigue in childhood cancer survivors: A scoping review on contributing domains of fatigue and whether they are addressed by non-pharmacological interventions
<https://vimeo.com/471533836> Mot de passe: congres2020
- I5. Sandrine Beauregard**
Génération d'une lignée cellulaire de macrophages portant une délétion du gène XIAP reflétant le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X de type 2
<https://vimeo.com/472303859> Mot de passe: congres2020
- I6. Josiane Hawkins**
Validation des partenaires de la glycoprotéine M du virus de l'herpès simplex de type 1 (VHS-1)e
<https://vimeo.com/472304044> Mot de passe: congres2020

Groupe J – Doctorat

Séance de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/96721759528> | Mot de passe: 101020

- J1. Kateryna Petrykey**
Étude d'association entre les facteurs génétiques et complications à long terme cardiaques liées au traitement chez les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant: Projet PETALE.
<https://vimeo.com/473056983> Mot de passe: congres2020
- J2. Maeva Lopez Poncelas**
Biomechanical Modeling of Proximal Junctional Failure: Validation and Credibility Verification Using ASME V&V40 Standard Framework
<https://vimeo.com/473052505> Mot de passe: congres2020
- J3. Mohamed Hawash**
Primate innate immune responses to bacterial and viral pathogens reveals an evolutionary trade-off between strength and specificity
<https://vimeo.com/472301408> Mot de passe: congres2020
- J4. Hinatea Dieumegard**
Analyse des facteurs qui influencent les réponses immunitaires spécifiques au VIH et l'épuisement des lymphocytes T chez les enfants et les adolescents infectés par le VIH.
<https://vimeo.com/473050206> Mot de passe: congres2020



J5. Mingqin Wang
Fishing out the molecular partners of PTK7a in zebrafish embryonic development
<https://vimeo.com/473053256> Mot de passe: congres2020

J6. Arnaud Brignol
Extraction automatique de repères vertébraux à partir d'échographies.
<https://vimeo.com/472725734> Mot de passe: congres2020

Groupe K – Doctorat

Séance de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/92610294979> Mot de passe: 328120

K1. Isabelle Gaudet
Neurodéveloppement des enfants nés avec une cardiopathie congénitale: de la petite enfance à l'âge préscolaire
<https://vimeo.com/473057240> Mot de passe: congres2020

K2. Diego Rolando Mahecha Capacho
Que peuvent nous dire les publications sur lecosystèmes d'innovation en santé ?
<https://vimeo.com/473049963> Mot de passe: congres2020

K3. Alyson Deprez
Impact de l'exposition néonatale transitoire à l'hyperoxie sur les cellules souches musculaire
<https://vimeo.com/473043558> Mot de passe: congres2020

K4. Sarah Provost
La relation entre les réseaux cérébraux fonctionnels et le neurodéveloppement chez les enfants avec cardiopathie congénitale : résultats préliminaires
<https://vimeo.com/472304021> Mot de passe: congres2020

K5. Evguenia Nepotchatykh
Profile of Circulating MicroRNAs in Myalgic Encephalomyelitis and their Relation to Symptom Severity, and Disease Pathophysiology
<https://vimeo.com/473055757> Mot de passe: congres2020

K6. Andrew T. Song
Human iPSC-derived Intestinal Tissue As A Model To Study Human Development And Congenital Genetic Disorder
<https://vimeo.com/473055211> Mot de passe: congres2020

K7. Devanshi Shah
Control of GABAergic interneuron development by retinoic acid signaling
<https://vimeo.com/473056053> Mot de passe: congres2020

Groupe L – Doctorat

Séance de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/92632724193> | Mot de passe: 765250

L1. Marta Martisella
Élaboration d'un atelier de formation et de soutien pour des équipes interprofessionnelles travaillant avec des patients et leurs familles dans un contexte de soins palliatifs pédiatriques.
<https://vimeo.com/473050606> Mot de passe: congres2020



- L2. Nicolas Lemmetti**
Motor Impairment in Mice with a Gain-of-Function Mutation in the Retinoic Acid Receptor Beta (RARβ)
<https://vimeo.com/473057075> Mot de passe: congres2020
- L3. Lara Feulner**
Single Cell Rna-seq Characterization of Valve Development and Maturation
<https://vimeo.com/472304173> Mot de passe: congres2020
- L4. Marie-Lyn Goyer**
Évaluation de l'immunogénicité de cellules sénescences humaines par l'utilisation de modèles autologues
<https://vimeo.com/473051134> Mot de passe: congres2020
- L5. Bohao Ning**
High impact loading applied during puberty intensifies bone (re)modelling in growing rats
<https://vimeo.com/472725629> Mot de passe: congres2020
- L6. Audrey-Ann Fauteux**
L'impact de la maladie de Kawasaki sur le développement neuropsychologique : une étude pilote
<https://vimeo.com/473051305> Mot de passe: congres2020
- L7. Stephanie Tremblay**
L'environnement précoce et le développement du cerveau chez des jumeaux identiques de quatre ans: Résultats préliminaires
<https://vimeo.com/472304119> Mot de passe: congres2020

Groupe M – Doctorat

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/93166545931> | Mot de passe: 729109

- M1. Olivier Aubuchon**
Utilisation des médias chez les enfants en contexte de pandémie COVID-19
<https://vimeo.com/471555010> Mot de passe: congres2020
- M2. Emilie Ollame-Omvane**
Immunothérapie de la leucémie lymphoblastique aiguë par transfert adoptif de cellules dendritiques plasmacytoïdes différenciées et activées in vitro : Mécanismes et biomarqueurs.
<https://vimeo.com/473057940> Mot de passe: congres2020
- M3. Geneviève Laporte**
Protocole de traduction, d'adaptation et de validation d'un instrument de mesure de la résilience familiale auprès de parents de nouveau-nés prématurés
<https://vimeo.com/473043302> Mot de passe: congres2020
- M4. Élisabeth Morin**
Favoriser le recrutement des parents dans les programmes d'habiletés parentales pour les comportements extériorisés.
<https://vimeo.com/473051017> Mot de passe: congres2020
- M5. Samuel Boris Tene Tadoum**
Présentation clinique et modélisation des troubles du neurodéveloppement associés aux mutations du gène FASN
<https://vimeo.com/473054236> Mot de passe: congres2020



M6. Yara Maalouf

The Cognitive Profile of School-aged Children Born with Congenital Heart Diseases (CHD): Preliminary Findings

<https://vimeo.com/473052004> Mot de passe: congres2020

M7. Lorie Marchitto

Defective cytosolic Reactive Oxygen Species (ROS) in NOX2 deficient cell line is affecting the activation of the inflammasome through hyper-activation of NF- κ B and accumulation of damaged mitochondria

<https://vimeo.com/473051823> Mot de passe: congres2020

Groupe N – Postdoctorat

Séance de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/95099902276> (ID 950 9990 2276)

Mot de passe: 504256

N1. Kevin Kovalchik

Immunoepitomics for Dummies: User-Friendly and Rapid Visualization of MHC I and II Ligand Datasets with MhcVizPipe

<https://vimeo.com/473055910> Mot de passe: congres2020

N2. Angela Gutierrez-Camino

Characterization of CircRNA Profiles in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

<https://vimeo.com/473053778> Mot de passe: congres2020

N3. Sabrya Carim

The Rho-dependent Anillin-septin Network Facilitates Contractile Ring Closure and Disassembly During Cytokinesis.

<https://vimeo.com/473056351> Mot de passe: congres2020

N4. Abdellatif Elseoudi

Role Of Prohibitin (PHB1) In Primary Osteoarthritis And Its Value As A Biomarker For The Disease Onset And Progression

<https://vimeo.com/473056832> Mot de passe: congres2020

N5. Damien Maggiorani

Rejuvenating senescent immune cells for better cancer immunotherapies

<https://vimeo.com/473054602> Mot de passe: congres2020

Groupe P – Stagiaires

Séance de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/91069695221> | Mot de passe: 730898

P1. Khadidja Chelabi

Validation d'un contrôleur de jeu portatif pour représenter le débit expiratoire de pointe contre la spirométrie conventionnelle

<https://vimeo.com/471554954> Mot de passe: congres2020

P2. Claire Chabut

Programme de surveillance de la contamination de surface à neuf antinéoplasiques dans 109 hôpitaux canadiens ; résultats obtenus pendant la pandémie à COVID-19

<https://vimeo.com/471526373> Mot de passe: congres2020

P3. Naomie Poitras

Are Misperceptions About Pediatric Asthma and Inhaled Corticosteroids Associated with Adherence?



<https://vimeo.com/472297691> Mot de passe: congres2020

P4. Gael Kornitzer

A Novel Single Variant TJP2 Mutation in a Case of Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis

<https://vimeo.com/473057407> Mot de passe: congres2020

Groupe Q – Stagiaires

Période de questions : <https://umontreal.zoom.us/j/95712269680> | Mot de passe: 867404

Q1. Pierre Fontaine

Vaccine Hesitancy, a Major Challenge Ahead! – Intention to vaccinate against COVID-19 among parents with asthmatic children

<https://vimeo.com/473053147> Mot de passe: congres2020

Q2. Nadine Mohamed

Quantitative Analysis Of Neuronal Dendrites And Dendritic Spines In A Model Of Neurodegeneration

<https://vimeo.com/473052684> Mot de passe: congres2020

Q3. Danna Weizmann

Tissue-Transglutaminase Antibody Higher Than 10 Times The Normal Value Is A Reliable Predictive Test Of Villous Atrophy In Patients With Suspicion Of Celiac Disease

<https://vimeo.com/471533827> Mot de passe: congres2020

Q4. Rui Ning Gong

Risk Perception of COVID-19 Infection and Adherence to Preventive Measures among Youth

<https://vimeo.com/471555097> Mot de passe: congres2020



Remerciements

Comité organisateur

Camille Girard-Bock
Jonathan Gagnon
Kenza Ibrir

Lara Feulner
Marianne Arteau
Marie-Lyn Goyer

Membres des différents jurys

Ahmed Moussa
Alejandra Hüsser
Alexander Weil
Alexandre Dubrac
Bénédicte Amilhon
Carole Fortin
Catherine Herba
Cheri Deal
Despoina Manousaki

Elsa Rossignol
Graziella Di Cristo
Guillaume Chambaud
Houman Savoji
Hugo Soudeyns
Irène Londono
Isabelle Boucoiran
Jean-Claude Lavoie
Kathie Béland

Lara Eid
Linda Booij
Martin Smith
Mathieu Dehaes
Nicolas Dumont
Pegah Cherhazi
Philippe Dixon
Philippe Jovet
Serge McGraw

Simon de Montigny
Sylvie Girard
Thuy Mai Luu
Valérie Marcil
Victor Passos Gibson
Vincent-P. Lavalée

Nous tenons à remercier spécialement les groupes et réseaux qui ont contribué à l'événement :



Groupe de recherche en traumatologie pédiatrique

soutenu financièrement par



Merci également à l'Association étudiante du CR-CHUSJ et à nos bénévoles!



Résumés présentations orales

O1. Florence Deguire, candidate au PhD

Lien entre la croissance cérébrale et les comportements adaptatifs et la réponse cérébrale d'apprentissage durant la première année de vie

Florence Deguire 1,2,3, Gabriela Aruga-Lopez, 1,2,3 Inga Sophia Knoth 1,2,3, Valérie Côté 1,2,3, Sarah Lippé 1,2,3

1. Département de psychologie, Université de Montréal 2. Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, Université de Montréal 3. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Université de Montréal

L'enfance, particulièrement entre la naissance et l'âge de deux ans, est la période la plus importante et la plus dynamique dans le développement cérébral (Knickmeyer et al., 2008). La croissance particulièrement intense du cerveau durant les premiers mois de vie est analogue à une augmentation tout aussi intense de la circonférence de tête. Lorsque la circonférence de tête est trop grande, soit supérieure à deux écart-types, il est question de macrocéphalie (Tan, Mankad, Gonçalves, Talenti et Alexia, 2018). Une circonférence de tête anormalement grande, si accompagnée par une croissance rapide de la tête durant la première année de vie est considérée comme un signe d'une pathologie neurodéveloppementale. L'objectif de cette étude est donc d'établir le lien entre le rythme de croissance cérébrale et les comportements adaptatifs et la réponse de suppression neuronale (SN) mesurés au cours de la première année de vie. Nous posons l'hypothèse que les enfants ayant une croissance cérébrale stable auront de meilleurs comportements adaptatifs et une meilleure réponse de suppression neuronale au cours de la première année de vie que les enfants ayant une croissance cérébrale accrue.

Ce projet est une étude longitudinale dans laquelle 80 enfants contrôles et 50 enfants macrocéphales, âgés entre 3 et 11 mois, ont été recrutés. Une mesure de la circonférence de tête a été récoltée à la naissance, durant la première année de vie et à deux ans. L'ABAS-II a été utilisé pour mesurer les comportements adaptatifs dans la première année de vie. Parallèlement, une tâche EEG d'apprentissage constituée de stimuli audio-visuels a été utilisée pour mesurer l'activité cérébrale. Pour déterminer la SN, les différences d'amplitude entre chaque présentation du stimulus sur les composantes ERP P2 et N2 ont été comparées. Des analyses linéaires mixtes ont été effectuées dans lesquelles la croissance cérébrale entre la naissance et l'âge de deux ans a été modélisée. Les mesures d'ABAS et de SN, récoltés dans la première année de vie, ont ensuite été ajoutées aux modèles. Les résultats démontrent qu'une croissance cérébrale accrue est liée avec un score plus faible à l'ABAS et à une moins bonne réponse de SN sur la composante P2 au cours de la première année de vie. Il semble donc y avoir un lien important entre la croissance cérébrale et certains des mécanismes de base permettant la mise en place de la cognition de plus haut niveau et des capacités d'adaptation chez l'enfant.

O2. Bita Khadivjam, candidate au PhD

The Great Manipulator: The Story of How HSV-1 Manipulates the Human Protein, DDX3X to sneak out of the nucleus

Khadivjam B.1, Bonneil E.2, Thibault P.2, Lippé R.1



1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Institut de Recherche en Immunologie et en Cancérologie, Université de Montréal

The human DEAD box RNA helicase DDX3X is a nucleocytoplasmic shuttling protein that modulates several aspects of RNA metabolism. DDX3X is an active mediator of innate immune response and have been shown to induce IFN response. Surprisingly, DDX3X manifest both anti- and proviral activities and often can promote and inhibit a virus during the infection. Herpes simplex virus 1 (HSV-1) incorporates DDX3X into its mature virions. Previously, we have discovered that HSV-1 titers are sensitive to DDX3X levels in an interferon-independent manner. Following our proteomics analyses of infected cells enriched for untagged (endogenous) or tagged (stably expressed) versions of DDX3X, we identified pUL31 a component of viral nuclear egress complex (NEC) as an interacting partner late during the infection. Consistent with this finding, HSV-1 relocates DDX3X to the nuclear rim at late time points where it colocalizes with the NEC. Interestingly, such redistribution of DDX3X is dependent on the presence of viral mature capsids as when infecting with viruses lacking capsids (Δ VP5) or mature capsids (Δ 1-50-UL25), DDX3X is no longer found on the nuclear rim. This localization is also sensitive to the presence of the viral nuclear egress machinery (pUL31, pUL34 and Us3 kinase). Subsequently, we looked closer at this phenomenon by electron microscopy. In agreement with our past data, depleting DDX3X decreased the overall number of mature particles produced by the virus however to our surprise, a significant number of the remaining mature particles were stuck in the perinuclear space. Nuclear envelope budding (NE) is not unique to herpesviruses and can occur in eukaryotic cells as well. Although, the role of viral proteins in NE have been extensively investigated, there are few studies that explore the host proteins in this process. Therefore, resolving the details of DDX3X-NEC interaction can open new avenues in our understating of NE in general.

03. Guylaine D'Amours, résidente

Le séquençage génomique rapide en première intention augmente le rendement diagnostique et modifie la prise en charge des enfants admis aux soins intensifs

D'Amours G.1,2, Gauthier J.3, Hamdan F.3, Méleu A.1, Maftai C.3,4,5, Soucy J-F.3,4,5, Laberge A-M.1,4,5, Michaud J.L.1,4,5

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Faculté de médecine, Université de Montréal; 3. Laboratoire de diagnostic moléculaire, CHU Sainte-Justine; 4. Service de génétique médicale, CHU Sainte-Justine; 5. Département de pédiatrie, Université de Montréal

Contexte: Quelques études récentes suggèrent que le séquençage génomique rapide (SGr) en contexte de soins critiques pédiatriques se traduit par une augmentation du rendement diagnostique, une réduction du temps et du nombre d'investigations nécessaires au diagnostic et une plus grande utilité clinique que les analyses non-génomiques. Or, l'impact d'une telle approche en contexte québécois est inconnu. Il est essentiel de s'assurer que les analyses génomiques soient offertes de manière appropriée aux patients chez qui elles sont le plus susceptible d'être utiles. Objectifs: Évaluer l'utilité clinique du SGr chez des enfants en soins critiques chez qui une condition génétique est suspectée • Établir le rendement diagnostique et le délai d'obtention du résultat • Évaluer l'impact du résultat sur la prise en charge clinique de l'enfant et sa famille Méthodes: Le SGr en trio a été réalisé chez des enfants admis au CHU Sainte-Justine dans un état critique et chez qui une condition génétique est suspectée. Le rendement diagnostique global et le temps de réponse ont été mesurés et les modifications à la prise en charge dans les 90 jours après le diagnostic ont été compilées. Résultats: 62 enfants ont été recrutés entre février 2019 et août 2020. Un diagnostic a été obtenu chez 28 enfants, pour un rendement



diagnostique global de 45.2% (28/62). Dans le tiers des cas (9/28), ces diagnostics étaient inattendus et n'auraient pas été obtenus avec une approche de séquençage par panel de gènes, puisqu'ils n'avaient pas été évoqués à la consultation initiale en génétique. Le délai médian entre le recrutement et le diagnostic était de 13 jours. Les données préliminaires montrent que le résultat a entraîné un changement de prise en charge chez 12 enfants: modification du traitement pharmacologique, prise en charge par les soins palliatifs, évaluation spécialisée, annulation ou réalisation d'une biopsie et surveillance respiratoire. Le résultat a également eu un impact sur la prise en charge d'apparentés dans 6 familles: évaluation parentale en cardiologie, dépistage de la fratrie et prise en charge médicale chez un apparenté atteint asymptomatique. Conclusions: Le SGr a permis de poser un diagnostic chez près de la moitié des enfants en moins d'un mois et a entraîné une modification de la prise en charge médicale de l'enfant et/ou sa famille dans le tiers des cas. Le recrutement se poursuit avec comme objectif 200 patients, et l'expansion aux autres CHUs pédiatriques québécois.

O4. Youlin Wang, stagiaire postdoctoral

A mouse model of the Inuit variant of carnitine palmitoyl transferase-1A (CPT1A)

Youlin Wang^{1*}, Hao Yang^{1*}, Shupe Wang¹, Denis Cyr², Paula J Waters², Grant Mitchell¹

1 Service de Génétique médicale, Département de Pédiatrie et Centre de Recherche, CHU Sainte-Justine 2 Medical Genetics Service, Department of Pediatrics, University of Sherbrooke Hospital Centre (CHUS)

Introduction. Intriguingly, the allele frequency of the p.P479L variant in Carnitine Palmitoyl Transferase-1A (CPT1A), termed "L479", is 73-98% in Inuit peoples vs <<1% elsewhere. CPT1A transfers long chain fatty acids (LCFAs) from CoA to L-carnitine, regulating liver mitochondrial LCFA oxidation. L479 has low V_{max} but is resistant to malonyl-CoA (M-CoA) inhibition.

Hypotheses. We hypothesize: 1. With the traditional Inuit diet (high fat, very low sugar), L479 allows more FA oxidation, conserving sugar for vital functions. 2. Under current "western" diets (high energy, fat & sugar), L479 may alter metabolic syndrome risk. 3. With prolonged fasting, L479 may promote infantile Reye-like syndrome (hypoglycemia & fatty liver).

Results. L479 mice were made using Crispr-cas9. Exons & flanking introns show p.P479L as the only change. L479 and P479 (control) mice received normal chow (Tekland 2919, Envigo). Liver Cpt1a protein levels are similar in L479 & P479. In the absence of M-CoA, liver L479 CPT activity was 37.8% vs P479 mice (1.28±0.163nmol/mg/min vs 3.38±0.266; P<0.01), but with 100µM M-CoA, L479 activity was 145% vs P479 (0.636±0.170 nmol/mg/min vs 0.438±0.140; NS; i.e., 50% vs 87% inhibition by M-CoA). Prefasting blood 3-hydroxybutyrate (3HB) levels in L479 and P479 mice were similar (0.471±0.056 mM vs 0.486±0.037), but by 24h fasting, were 1.20±0.064 mM vs 1.69±0.064; P<0.001. 24h fasting plasma triglycerides (TG) were 37.08±2.75mg/dL (L479) vs 60.00±6.83 (P479, P<0.05). Body mass loss at 24h fasting was 4.26±0.206g (L479) vs 2.99±0.141g (P479, P<0.001). Glycemia and plasma free FAs were similar at 0h and 24h in L479 and P479 mice. In L479 mice, ratios of (C0)/(C16:0+C18:0) acylcarnitine were as in P479 mice when fed but 2.2-fold higher at 24h fasting. Insulin tolerance tests showed low glycemia at 30min in L479 males (5.00±0.30mM vs 6.38±0.37, P<0.05). Glucose tolerance tests showed low glycemia at 30 min in L479 males (13.00±0.447mM vs 15.38±0.785, P<0.05).

Conclusion & Plans. L479 mice appear to date to be a valid whole animal model to study the physiology of the prevalent Inuit CPT1A variant in key tissues: L479-Cpt1a resembles its human orthologue, having low apparent V_{max} & M-CoA insensitivity in liver. L479 mice show the predicted tendencies during



fasting: low plasma 3HB & TG levels, high body mass loss and free carnitine/LCFA-carnitine ratio. Plans: testing with high fat, low glucose diet, western-like diet and prolonged fasting.

O5. David Hamelin, candidat à la MSc

CD8+ and CD4+ T Cell responses of COVID-19 patients are shaped by the SARS-CoV-2 epitope-associated mutational landscape

Hamelin, D. 1, Grifoni, A. 2, Kovalchik, K. 1, Kubiniok, P. 1, Duquette, J.D. 1, Sirois, I. 1, Hussin, J. 4, Pattijn, S. 6, Sette, A. 2,3, Caron, E. 1,5

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Center for Infectious Disease and Vaccine Research, La Jolla Institute for Immunology (LJI); 3. Department of Medicine, Division of Infectious Diseases and Global Public Health, University of California, San Diego (UCSD); 4. Institut de Cardiologie de Montréal, Faculté de Médecine, Université de Montréal; 5. Département de Pathologie et Biologie Cellulaire, Faculté de Médecine, Université de Montréal; 6. ImmunoXperts

Introduction: Understanding the impact of SARS-CoV-2's global mutational landscape on epitope presentation and CD8/CD4 T lymphocyte-based immunity is of great importance for vaccine development in the context of a rapidly spreading pandemic.

Methods: We identified missense SARS-CoV-2 mutations by aligning over 68,000 SARS-CoV-2 genomic sequences across 143 countries (GISAID) to the reference sequence, Wuhan-1 (NC_045512). We then used netMHCpan 4.0 (HLA class I) and netMHCIpan 4.0 (HLA class II) to compare the predicted binding of the mutated and unmutated forms of all possible mutation-containing peptides presented by common class I and II HLAs. Finally, we are in the process of validating the predicted impacts of mutations on peptide presentation and adaptive immune responses through MHC binding assays as well as ELISpots (using COVID +/- PBCMs).

Results: We identified 2807 missense SARS-CoV-2 mutations occurring in at least 5 individuals. Among those mutations, 49 were observed in >1% SARS-CoV-2 sequences in GISAID. Strikingly, our findings show that the SARS-CoV-2 mutational landscape is not randomly generated but rather governed by defined mutational patterns. Specifically, we observed that three residues (Alanine, Proline, Threonine) were preferentially removed, whereas two residues (Phenylalanine, Isoleucine) were preferentially introduced. Using this information along with known binding motifs, we identified a variety of prevalent SARS-CoV-2 mutations predicted to lead to the loss of epitope-HLA binding. These include 11083G>T, 25350C>T, 25563G>T, and 23403A>G, leading to the loss of TQWSLFFFL (A*02:01), SEPVLKGVKL (B*07:02), FQSASKIITL (A*02:06), and SNQVAVLYQDVNCTE (DRB4*01:01) respectively.

Conclusion: Our data provide ground-breaking information regarding SARS-CoV-2 mutational patterns, and the implication of numerous frequent SARS-CoV-2 mutations in the loss of class I/II epitopes. Upon validation with T cell assays, this work will impact vaccine design and provide information regarding HLA-specific susceptibility to mutated forms of SARS-CoV-2.

O6. Nehme Hachem, stagiaire postdoctoral

Germline variants in DNA-repair pathways impact therapeutic strategies for complex karyotype acute myeloid leukemia



Nehme El Hachem, Michael Vladovsky, Céline Moison, Josée Hébert, Guy Sauvageau, Vincent-Philippe-Lavallée

1. Hematology-Oncology, CHU Sainte-Justine; 2. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Université de Montréal; 3. The Leucegene Project, Institute for Research in Immunology and Cancer, Université de Montréal

Rationale: Acute myeloid leukemia (AML) is a type of leukemia originating in the bone marrow from myeloid stem and progenitor cells. Recent advances in sequencing technologies highlighted heterogeneous molecular events in subsets of AML offering insights into novel strategies for treatment of AML using therapies targeting recurrent somatic mutations such as FLT3 and IDH1/2. In contrast, the germline (i.e. inherited) landscape in AML remains poorly understood, and whether it can be leveraged for precision medicine is largely unexplored.

Objective and hypothesis: We interrogated the germline landscape of pathogenic variants in 174 cancer predisposing genes in 643 AML samples from the Leucegene AML cohort comprising RNA-seq and tumoral and germline exome data. We aimed to identify recurrent germline variants in related pathways and whether significant enrichments for pathogenic mutations are observed in AML subgroups with dismal prognosis.

Results: The most frequent germline mutations occurred in DNA-repair pathway which characterized 19/643 (3%) AML samples (CHEK2: 13/643, BRCA2: 3/643, BRCA1: 2/643, CHEK1: 1/643). In particular, CHEK2 del1100c has been shown to contribute to breast cancer risk in Quebec and was found at a similar frequency of 0.7% in Leucegene. CHEK_BRCA mutations were more frequently observed in complex karyotype (CK) AML (7/65, [OR=4.1, pval=0.0075]), which explains the prevalence of observed chromosomal aberrations in this AML group. Interestingly, CHEK_BRCAmut CK AML has higher variant allele frequencies (VAFs of ≥ 0.75) compared to non complex karyotype samples delineating complete loss of wild-type allele expression. Furthermore, our group previously profiled > 200 drugs in CK samples to identify new therapeutic avenues in this aggressive subgroup of AML which included 4 CHEK_BRCA and 23 other CK. We performed a regression analysis to associate drug sensitivity with the genomic features in CHEK_BRCAmut samples. Interestingly, PARP inhibitors (A-966492, Olaparib, Rucaparib and Talazoparib) ranked at the top of the list and exhibited lower IC50 values in CK samples (effect size > 1 and pval < 0.05). This could suggest that PARPi, in presence of inherited variants in DNA damage response genes, could induce synthetic lethality in CK.

Conclusion: We identified an unsuspected frequency of CHEK_BRCA mutations in CK AML and highlighted an uncharted impact of the germline landscape in guiding precision therapeutics in subsets of AML.

07. Bennet Desormeau, candidat à la MSc

Clinical impact of oscillometry in adjunct to clinical assessment in preschool-aged children with asthma

Desormeau, B.1,2, Smyrnova, S.1, Drouin, O.1,2,3,4, Ducharme, FM.1,2,3,4

1. Clinical Research and Knowledge Transfer Unit on Childhood Asthma (CRUCA), Research Centre, Sainte-Justine University Hospital Centre; 2. Department of Social and Preventive Medicine, School of Public Health, Université de Montréal; 3. Department of Pediatrics, Faculty of Medicine, Université de Montréal; 4. Department of Pediatrics, Sainte-Justine University Hospital Centre



Background: Preschoolers have difficulty cooperating with spirometry, a key element to assess asthma control in older children. Without objective lung function testing to support clinical assessment, preschoolers with unrecognized persistent airway obstruction could be incorrectly labelled as, and treated for, episodic asthma. In certain centres, oscillometry (OS) is used in adjunct to clinical assessment, yet its clinical utility for asthma management in preschoolers remains to be quantified. **Objectives:** To determine if OS use, in adjunct to clinical assessment, affects asthma management and control, compared to clinical assessment alone in preschoolers.

Methods: We conducted a cross-sectional study of children aged 3-5 years with a specialist-confirmed asthma diagnosis and no other chronic lung disease. OS-tested preschoolers were matched by propensity score to untested children with a 1:3 ratio. The co-primary outcomes, the likelihood of persistent phenotype and maintenance therapy prescription at cohort entry, were compared by multivariate logistic regression. Asthma control over the following year was examined by cumulative logistic regression in a nested retrospective cohort with available drug claim data.

Results: The matched cohort comprised 726 (249 OS-tested; 477 untested) children (57.4% male; median age: 4.62 years). Propensity score matching resulted in comparable groups, except for slightly older age in OS-tested children. Compared to controls, OS-tested children were more frequently labelled as persistent phenotype (67% vs. 50%; adjusted-OR [95% CI]: 2.34 [1.66-3.34]) with a marginal difference in maintenance therapy prescription (65% vs. 58%); adjusted-OR [95% CI]: 1.37 [0.98-1.92]). Over the next year, OS-tested children experienced a lower likelihood of poor control (adjusted-OR [95% CI]: 0.24 [0.08-0.74]).

Conclusions: Compared to clinical assessment alone, the addition of OS was associated with increased identification of persistent phenotype, no significant impact on prescribed maintenance therapy but better asthma control. The findings support the clinical utility of OS to detect unrecognized persistent airway obstruction in preschoolers.

O8. Marie-Eve Brien, candidate au PhD

In-utero exposure to sterile inflammation is associated with altered neurodevelopment

Brien ME. 1,2, Boufaied I. 1, Sylvie Girard. 1,2,3

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

Prenatal inflammation alters placental function having a negative impact on fetal development and is associated with an increased risk of neurodevelopmental disorders. Infectious stimuli are commonly used in animal model; however, infections are often undetectable during pregnancy whilst inflammation is observed. We developed an animal model of prenatal non-infectious inflammation, induced by uric acid crystals, leading to placental inflammation and fetal growth restriction (FGR) (Brien et al., 2017). Our objective was to further study the long-term effect of prenatal exposure to non-infectious inflammation on the developing brain.

METHODS: The impact of in utero inflammation was determined on the brain from gestational day 22 (GD22) to postnatal day 50 (PND50) using our published model. Immunohistological analysis were performed for micro/astro-glial activation and neuronal precursors. Behavioral testing was performed to evaluate motor and cognitive function. We also investigated the therapeutic potential of targeting the interleukin (IL)-1 system.



RESULTS: Prenatal exposure to inflammation led to microgliosis in the corpus callosum at PND7 as well as in the hippocampus (CA3 and DG) at PND7/21. Astrogliosis was observed in the white matter (both cc and cg), in the motor cortex and hippocampus at PND7. Decreased number of neuronal precursors was also observed in the DG at later developmental stages. IL-1 receptor antagonist protected against most of the structural. Motor functions were also affected by prenatal uric acid exposure.

CONCLUSION: Prenatal exposure to non-pathogenic inflammation has important negative impact on brain development. Futures studies will investigate prenatal anti-inflammatory intervention to protect the developing brain.

09. Vitor Teixeira Nascimento, candidat au PhD

Les déficiences néonatales en vitamine C et cystéine augmentent l'expression de l'enzyme-clé de la lipogénèse chez les cochons d'Inde adultes.

Teixeira V. 1,2, Lavoie J.-C. 1,2

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

Problématique: La nutrition parentérale néonatale (NPN) est nécessaire pour la survie des nouveau-nés inaptes à recevoir des aliments par voie orale. Dans le sac de NPN, des réactions chimiques entre la riboflavine et l'ascorbate déplètent la vitamine C de la NPN, génèrent des peroxydes et consomment le glutathion endogène au foie. La déficience en vitamine C, les peroxydes et le manque de glutathion génèrent du stress oxydant qui altère l'expression des enzymes du métabolisme énergétique jusqu'à l'âge adulte.

Objectif: Séparer les effets des peroxydes, déficience en vitamine C et déplétion du glutathion chez un modèle de NPN sur l'homéostasie redox et les niveaux protéiques des enzymes du métabolisme énergétique.

Méthodologie: Des cochons d'Inde de 3 jours de vie ont reçu: 1) Diète complète; 2) NPN complète; 3 et 4) NPN+Glutathion (anti-peroxyde à 6 ou 12 µM); ou des diètes déficientes en 5) Ascorbate; 6) Cystéine (pro-glutathion); ou 7) Double déficiente. Après 4 jours, la moitié des animaux ont été sacrifiés, et l'autre moitié a mangé une diète complète jusqu'à l'âge adulte. Variables: glutathion hépatique, niveaux protéiques de la glucokinase, phosphofructokinase et acétyl-CoA-carboxylase. Statistique: ANOVA; Les résultats présentés ont atteint la signification statistique ($p \leq 0.05$).

Résultats: En âge néonatal, les niveaux protéiques de la glucokinase, phosphofructokinase et acétyl-CoA-carboxylase étaient diminués chez les groupes NPN. Une telle diminution est observée chez les groupes déficients. En âge adulte, aucun effet n'a été trouvé sur les niveaux de glucokinase et phosphofructokinase. Les niveaux de l'acétyl-CoA-Carboxylase n'étaient pas affectés par NPN, mais augmentés avec l'ajout de glutathion. Les déficiences augmentent les niveaux de l'acétyl-CoA-Carboxylase, suggérant des effets opposés à ceux des peroxydes.

Discussion: Les déficiences en ascorbate et cystéine, mais pas les peroxydes, diminuent l'expression des enzymes du métabolisme énergétique en âge néonatal. Les peroxydes et les déficiences ont des effets opposés sur les niveaux d'acétyl-CoA-carboxylase en âge adulte.



10. Zakaria Orfi, stagiaire postdoctoral

Biallelic Variants in the Transcription Factor PAX7 are a New Genetic Cause of Myopathy

Orfi, z.1, Dort, J.1, Conte, T.1, Paul, F.1, Moulina, T.1, Campeau, P.1, Dumont, N.1

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

Skeletal muscle development, growth, and regeneration rely on muscle stem cells, called satellite cells. Genetic defect on these cells will trigger their self-renewal capacity and their differentiation ability, which in turn will have drastic consequences on skeletal muscle growth, regeneration and development. Specific transcription factors, particularly PAX7, are key regulators of the function of these cells. Complete knockout of this factor in mice leads to poor post-natal survival of homozygous animals; however, the consequences of lack of PAX7 in humans have not been established. Here we generated iPSC-derived myoblast from a patient with homozygous nonsense variants in the PAX7 gene, and their homologue controls. Using a well-established in-vitro differentiation protocol, we have assessed the function of iPSC-derived myoblasts (proliferation, differentiation, and fusion) by immunofluorescence for different myogenic markers (PAX3, PAX7, MYOD1, MYOG, MYH3) to determine how myogenesis is affected by PAX7 variants. Moreover, we have FACS purified the iPSC-derived myoblasts at day 35 of differentiation and performed single cell RNA sequencing analysis to comprehend the mechanism of PAX7 action on human muscle stem cell self-renewal ability and identity process. Although PAX7 was not mandatory for myogenesis during in-vitro iPSC to myoblast differentiation, its implication on muscle stem cell self-renewal and identity is more significant during regeneration. Therefore, we propose to generate 3D engineered skeletal muscle tissue from iPSC and induce cardiotoxin injury in order to monitor muscle stem cell self-renewal capacity during regeneration in ex-vivo model. Finally, we have also transplanted iPSC-derived myoblasts from patient and controls in immuno-suppressed mdx mice to assess how PAX7 is implicated in regeneration and muscle stem cell identity in-vivo. Contrary to other types of classic myopathies, such as muscular dystrophies, our findings have identified a completely new class of myopathy, which does not directly affect muscle fibers but rather impairs satellite cell survival, leading to reduced skeletal muscle growth and regeneration. Our findings are the first to clearly establish causality between pathogenic variants in PAX7 and a new genetic cause of myopathy. Moreover, the 3D engineered muscle tissue will serve also as a platform for disease modeling and drug screening.



Résumés présentations éclair

A1. Edith Breton, candidate au PhD

L'hyperphagie dans l'enfance : un facteur de risque précoce en santé mentale?

Breton E. 1,2, Cote S. 1,3, Pierret C. 1, Vitaro F. 1, 4, Boivin M. 5, Dubois L. 6, Tremblay RE. 1, 7, Booij L. 1,2,8,9

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine 2. Département de psychiatrie et addictologie, Université de Montréal 3. Département de santé public, Université de Montréal 4. Département de psychoéducation, Université de Montréal 5. Département de psychologie, Université Laval 6. École d'épidémiologie et de santé public, Université d'Ottawa 7. Département de psychologie et de pédiatrie, Université de Montréal 8. Département de psychologie, Université Concordia 9. Département de psychiatrie, Université McGill

La suralimentation consiste à fréquemment trop manger. Elle est peu étudiée dans l'enfance, bien qu'elle soit associée à l'obésité infantile : un fléau de santé mondial ayant de graves conséquences à long terme pour les personnes atteintes. Lorsque présente dans l'enfance, il est possible que la suralimentation augmente le risque qu'à un individu de développer une psychopathologie plus tard dans sa vie. Par exemple, à la fois le surpoids et la suralimentation pourraient être reliés à davantage d'impulsivité, ou encore à des difficultés à réguler ses émotions. Cela pourrait aussi prédisposer à l'accès hyperphagique, un trouble alimentaire impliquant des pertes de contrôle sur les quantités de nourriture ingérées. Ainsi, l'objectif de ce projet est d'étudier le rôle de la suralimentation durant l'enfance en lien avec les symptômes de troubles alimentaires et les comportements externalisés à l'adolescence. Notre hypothèse est qu'à l'âge préscolaire, les enfants qui mangent trop sont plus à risque de ces symptômes de santé mentale à 15 et 17 ans. Afin de vérifier cette hypothèse, nous utilisons les données de l'étude sur le développement des enfants du Québec (ELDEQ). Cette cohorte représentative de la population québécoise comprend 2120 enfants qui sont suivis chaque année depuis leur naissance, et pour lesquels nous disposons de données sur les habitudes de vie, ainsi que sur la santé physique et mentale. Nous testons nos hypothèses par des analyses de régression et de médiation. Selon nos résultats préliminaires, la suralimentation à l'âge de 5 ans est associée non seulement à davantage de symptômes de troubles alimentaires à 15 et 17 ans ($\beta=0.07$, $p=0.01$; à 15 et 17 ans), mais également à plus de comportements externalisés (15 ans : $\beta=0.11$ $p=4.6 \times 10^{-5}$; 17 ans : $\beta=0.09$ $p=0.002$), et ce, indépendamment du sexe et du statut socioéconomique des jeunes. En somme, les résultats de ce projet permettront possiblement d'identifier les individus à risque de troubles alimentaires et de comportements externalisés plus tôt dans leur vie, afin d'intervenir plus rapidement auprès d'eux.

A2. Maggy Leblond, candidate au PhD

Stress des enfants durant la transition du préscolaire au scolaire : le rôle de l'affectivité dans la réaction cortisolaire

Leblond, M.1,2,3, Parent, S.1,3,4, Castellanos-Ryan, N.1,4, Lupien, S.1,3,5,6, Fraser, W.D.7,8 et Séguin, J. R.1,2,3

1. Université de Montréal; 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 3. Groupe de recherche sur l'inadaptation psychosociale chez l'enfant (GRIP); 4. Groupe de recherche sur les environnements scolaires (GRES); 5. Centre de recherche de l'Institut universitaire en santé mentale de Montréal (CRIUSMM); 6. Centre d'études sur le stress humain (CESH); 7. Centre hospitalier universitaire de Sherbrooke (CHUS); 8. Université de Sherbrooke



On sait qu'une mauvaise adaptation à l'environnement scolaire peut prédire des conséquences fonctionnelles comme des difficultés scolaires, des troubles extériorisés et même de l'abus de substances plus tard dans le développement de l'enfant. La transition du préscolaire au scolaire est aussi considérée comme un stresser social universel par plusieurs auteurs puisqu'elle est associée à une augmentation cortisolaire chez les enfants. La littérature actuelle suggère que les différences individuelles dans la réaction de stress lors de la transition scolaire pourraient être associées au tempérament de l'enfant. Cette étude visera donc à déterminer si le tempérament des enfants particulièrement celui associé à la régulation émotionnelle (affectivité négative) pourrait être associé à des changements cortisolaires différents lors de l'entrée scolaire. Par cueillette parentale, les concentrations salivaires de cortisol matinal de 384 enfants entrant à la maternelle ont été évaluées à trois moments (pré-entrée, entrée, post-entrée). Globalement, on note une augmentation adaptative de la concentration cortisolaire lors de l'entrée scolaire et un maintien de cette augmentation lors de la deuxième semaine d'école. Des résultats préliminaires montrent toutefois que cette augmentation cortisolaire débute tardivement, à la deuxième semaine d'école, pour les enfants ayant un haut niveau d'affectivité négative. Notre hypothèse concernant la régulation émotionnelle des enfants est appuyée, mais il reste à déterminer si cette réaction est adaptative en observant son association avec des conséquences fonctionnelles. Il sera ensuite possible d'examiner les facteurs environnementaux qui modulent la réponse cortisolaire lors de l'entrée scolaire.

A3. Mira El-Hourani, candidate au PhD

Symptômes anxieux et idéations suicidaires à travers l'adolescence : Rôle des mauvais rêves

El-Hourani, M.1,2, Zadra, A. 1, & Séguin, J.R. 2,3.

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

Les mauvais rêves, trouble du sommeil prévalent chez les adolescents, présentent des liens significatifs et positifs avec la présence de problèmes de santé mentale. Chez les adultes, la fréquence de mauvais rêves a été associée de maintes fois aux problèmes intériorisés, tels que la présence d'anxiété et d'idéations suicidaires. Toutefois, ces liens ont été peu étudiés chez la population adolescente, malgré une augmentation du risque suicidaire chez ces derniers. L'objectif principal de cette étude est d'examiner la présence et la stabilité des relations entre les mauvais rêves, les idéations suicidaires et les symptômes anxieux entre 13 et 18 ans. Des mesures auto-rapportées et de manière confidentielle ont été prises annuellement chez les adolescents sur la fréquence des mauvais rêves, sur la présence d'idéations suicidaires et sur la présence symptômes anxieux. Les résultats préliminaires d'un modèle autorégressif à décalage croisé avec intercepte aléatoire (n=434) démontrent qu'une plus grande fréquence de mauvais rêves à 13 ans et à 14 ans prédisent significativement et positivement le changement dans la présence d'idéations suicidaires aux âges subséquents, soit à 14 et 15 ans, indépendamment des symptômes anxieux. De plus, la présence de symptômes anxieux à 16 ans prédit significativement et positivement les changements dans la fréquence des mauvais rêves et dans la présence des idéations suicidaires à 17 ans. Finalement, contrairement aux associations observées en début d'adolescence, ce sont les idéations suicidaires à 17 ans qui jouent un rôle prédicteur dans les changements observés au niveau de la fréquence des mauvais rêves à 18 ans. Les résultats mettent en lumière le pouvoir prédicteur des mauvais rêves dans la présence d'idéations suicidaires chez les adolescents dès l'âge de 13 ans. Ainsi, recueillir des informations sur les mauvais rêves et les symptômes anxieux, et ce, dès le début de l'adolescence, pourrait être une approche efficace à évaluer dans l'identification d'adolescents à risque suicidaire.



A4. Cassandra Roger, candidate au PhD

Effets d'une dénutrition à l'enfance sur le fonctionnement cérébral à l'âge adulte : Résultats préliminaires en NIRS

Roger, K.1, Vannasing, P.1, Tremblay, J.1, Bringas Vega, M. L.2, Bryce, C. P.3, Rabinowitz, A. G.4, Valdés-Sosa, P. A.2, Galler, J. R.5, & Gallagher, A.1

1. Laboratoire LION, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Université de Montréal, Montréal, QC, Canada; 2. The Clinical Hospital of Chengdu Brain Science Institute, MOE Key Lab for Neuroinformation, University of Electronic Science and Technology of China, Chengdu, China; 3. Barbados Nutrition Study, Bridgetown, Barbados; 4. Department of Neurology and Neurosurgery, McGill University, Montreal, QC, Canada; 5. Division of Pediatric Gastroenterology and Nutrition, MassGeneral Hospital for Children, Boston, MA, United States.

Selon l'Organisation mondiale de la santé la dénutrition infantile est responsable de 45% des décès chez les enfants de moins de 5 ans et elle touche 224 millions d'enfants à travers le monde. Une dénutrition durant la petite enfance a été associée à des déficits cognitifs, comportementaux et psychiatriques à l'adolescence et à l'âge adulte. Des altérations de la fonction cérébrale y ont aussi été associées, mais la persistance de celles-ci à l'âge adulte est toujours inconnue.

La Barbados Nutrition Study (BNS) est une étude longitudinale de 50 ans menée auprès d'une large cohorte d'enfants (N = 258) dont la moitié a vécu un épisode postnatal de dénutrition modérée à sévère durant la première année de vie. Une étude récente de la BNS a démontré des différences au niveau de la fonction cérébrale mesurée par électroencéphalographie (EEG) au repos (plus faible activité alpha1 et plus forte activité thêta, alpha2 et beta) entre les enfants ayant souffert de dénutrition à l'enfance et les contrôles. Or, aucune étude ne s'est penchée sur le fonctionnement neuronal à l'âge adulte suivant une dénutrition postnatale.

Dans le cadre d'une collaboration internationale Canada-Barbade-États-Unis-Cuba, des enregistrements simultanés de l'activité cérébrale en spectroscopie proche infrarouge (NIRS) au repos ont été effectués chez un échantillon d'individus de la cohorte de la BNS maintenant âgés entre 45 et 51 ans (n = 55; dont 26 ayant vécu une dénutrition à l'enfance). La connectivité cérébrale fonctionnelle a été calculée entre chaque paire de canaux à l'aide de corrélations de Pearson. Les analyses de permutations sur les mesures de connectivité fonctionnelle indiquent un patron de connectivité globalement plus faible chez le groupe ayant vécu une dénutrition à l'enfance, plus particulièrement dans les régions temporales, comparativement aux adultes contrôles. Ces résultats pourraient être associés aux déficits cognitifs, comportementaux et psychiatriques déjà rapportés chez cette cohorte. Des analyses supplémentaires par région d'intérêt sont en cours pour identifier plus spécifiquement les régions cérébrales présentant une connectivité altérée chez le groupe d'adultes ayant vécu une dénutrition à l'enfance.

B1. Jonathan Gagnon, candidat au PhD

Identification du récepteur neuronal Nor1 comme cible d'une SUMOylation atypique dans la réponse au stress oxydant

Gagnon, J.1,2, Caron, V.1 et Tremblay, A.1,2,3

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de biochimie et médecine moléculaire, Université de Montréal; 3. Département d'Obstétrique-Gynécologie, Université de Montréal

Les récepteurs nucléaires agissent comme facteurs de transcription régulant l'expression de gènes clés du métabolisme en réponse à divers ligands physiologiques. Nor1/NR4A3 est un récepteur nucléaire



orphelin impliqué dans le développement, le maintien et la survie du système nerveux, mais dont le mécanisme de régulation est peu connu. Notre laboratoire a identifié un nouveau processus de SUMOylation atypique sur le récepteur des estrogènes ER β et le récepteur des acides biliaires FXR. Ce processus requiert la phosphorylation d'un motif de SUMOylation nommé pSuM permettant de recruter efficacement la machinerie de SUMOylation en réponse à l'activation de voies de kinases. Les mécanismes de modifications post-traductionnelles incluant la SUMOylation dans la régulation de l'activité de Nor1 restent à être caractérisés. Cependant, la présence d'une séquence pSuM suggère un potentiel de SUMOylation atypique de Nor1, apportant une avenue intéressante pour moduler son activité. Notre hypothèse est qu'il existe une SUMOylation atypique de Nor1 qui permet de réguler son activité transcriptionnelle et l'expression de gènes clés du métabolisme neuronal impliqués dans le processus de protection et d'intégrité neuronale.

Nos résultats démontrent que le pSuM de Nor1 permet la conjugaison de SUMO2 et que ce processus est dépendant de la voie des MAPK/Erk induisant la phosphorylation du pSuM. De plus, nous avons identifié la présence d'une extension adjacente au pSuM qui permet d'optimiser la SUMOylation de Nor1 par phosphorylation directe de la kinase CK2 et joue un rôle dans la stabilité du récepteur. Ce processus hiérarchique et coordonné de SUMOylation a un impact sur le potentiel de régulation transcriptionnel et le profil d'expression des gènes cibles de Nor1, ainsi que sur la prolifération et la survie neuronale en réponse à un stress oxydatif.

Cette étude décrit en détail un nouveau mécanisme de régulation de l'activité de Nor1, permettant de mieux comprendre le rôle de Nor1 dans les aspects de neuro-protection et de réponse au stress oxydatif, une condition présente dans plusieurs maladies neurodégénératives. Avec ce nouveau concept du pSuM, notre étude apporte également des solutions potentielles de régulation bénéfique du récepteur Nor1 sur le métabolisme neuronal en conditions pathologiques.

B2. Suleen Raad, candidate au PhD

Human-induced pluripotent stem cells as modeling tools to understand trachea-esophageal separation and esophageal atresia

Raad, S.1, David A.1, Faure C. 1,2

1. Esophageal Development and Engineering Laboratory, Sainte-Justine Research Centre, Montreal, Quebec, Canada; 2. Esophageal Atresia Clinic and Division of Pediatric Gastroenterology Hepatology and Nutrition, CHU Sainte Justine, Université de Montréal, Montréal, Quebec, Canada

Esophageal atresia/tracheoesophageal fistula (EA/TEF) is a foregut malformation occurring in 1 in 2500 births. EA/TEF results in a discontinued esophageal tube and is frequently associated with fistula formation between the esophagus and trachea. The molecular and cellular mechanisms that regulate trachea-esophageal separation are poorly understood. Induced pluripotent stem cells (iPSCs) can be differentiated towards specific cell types providing an unprecedented opportunity to understand human organ development and elucidate disease mechanisms.

In order to understand incomplete foregut separation, we compared the differentiation of iPSCs derived from healthy individuals with EA/TEF patient-derived iPSCs. Different development stages, such as definitive endoderm, anterior foregut, esophageal and tracheal epithelium, were confirmed with immunofluorescence and qPCR analysis of specific markers.

Expression of endodermal markers CXCR4, SOX17, GATA4, and FOXA2 were similar in both patient and healthy cells. Patient-derived anterior foregut cells showed a decreased gene and protein expression of key transcriptional factor SOX2. However, no significant differences in NKX2.1, PAX9 and ISL1 expression



could be observed between the two groups. Mature esophageal epithelium markers such as KRT4 and p63 were expressed similarly in both groups. In tracheal cells derived from patient iPSCs, the expression of NKX2.1 was lower compared to its expression in healthy cells.

In conclusion, we hypothesize that the dysregulation of key factors SOX2 and NKX2.1 in patient-derived cells could be responsible for abnormal esophageal development.

B3. Loïze Maréchal, candidate au PhD

Remodelage métabolique cardiaque précoce lors d'une restriction de croissance intra-utérine.

Maréchal, L. 1,3, Sicotte, B. 1, Caron, V. 2, Tremblay, A. 2,3, Brochu, M.1

1. *Département de Pharmacologie & Physiologie, Université de Montréal*; 2. *Département d'Obstétrique & Gynécologie, Université de Montréal*; 3. *Centre de Recherche du CHU Ste-Justine*

Contexte et Objectifs : La restriction de croissance intra-utérine (RCIU) est une conséquence d'un environnement fœtal suboptimal, et peut prédisposer l'individu à des maladies cardiométaboliques. Un modèle de RCIU recréant une insuffisance placentaire a été développé dans le laboratoire. Il a permis d'observer une augmentation de la pression artérielle et un remodelage des cardiomyocytes chez les femelles RCIU adultes. Nous pensons qu'un tel environnement engendre un stress cellulaire induisant des changements métaboliques dans le cœur fœtal et favorise l'utilisation des acides gras (AG) comme source d'énergie. Notre étude vise à caractériser l'expression d'acteurs du métabolisme lipidique et de la biogénèse mitochondriale, ainsi que les mécanismes de régulation de la flexibilité métabolique dans des cœurs fœtaux RCIU et témoins. Méthodes : Les cœurs fœtaux RCIU et témoins sont récoltés au 22^{ème} jour de gestation pour réaliser un profil transcriptomique par qPCR, et un profil lipidomique par LC/MS. Une lignée cellulaire de cardiomyocytes a également été utilisée pour mieux comprendre les mécanismes moléculaires observés in vivo. Résultats et Conclusions : Une surexpression de plusieurs acteurs du métabolisme des AG, ainsi qu'une augmentation de la biogénèse mitochondriale est retrouvée dans les cœurs fœtaux RCIU. Ces changements suggèrent un recrutement des récepteurs nucléaires PPAR, répondant à une accumulation de lipides à longue et très longue chaîne observée chez les fœtus RCIU, ainsi qu'une oxydation lipidique accrue dans les cœurs fœtaux RCIU. Cette adaptation métabolique précoce à un environnement utérin défavorable pourrait favoriser la survie des individus RCIU mais leur être délétère par la suite.

B4. Angela Mungala Lengo, candidate au PhD

La Nutrition Parentérale Néonatale, l'Émulsion Lipidique SMOFLipid et le stress oxydant

Mungala Lengo, A.1,2, Lavoie, J.C.1,2

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

Contexte: La nutrition parentérale (NP) aide à améliorer les issues cliniques des nouveau-nés extrêmement prématurés. Des évidences suggèrent que cette NP est contaminée par des molécules oxydantes, est amplifiée par l'exposition à la lumière et induisent un stress oxydatif. Les émulsions lipidiques, composants importants de la NP ont été associées à la dysplasie bronchopulmonaire. Smoflipid (SF) est une émulsion lipidique qui diffère des émulsions standard (Intralipid, IL) par son ratio ω -6/ ω -3, teneur élevée en α -tocophérol et moins des phytostérols, des composants soupçonnés d'avoir un impact sur le stress oxydatif sur des organes comme les poumons et le foie.



L'objectif: Comparer chez le cochon d'inde nouveau-né, l'effet de SF et IL dans la NP sur le stress oxydatif (potentiel redox du glutathion) et leurs impacts biologiques tels que le niveau alvéolaire et la méthylation globale de l'ADN dans le foie.

Méthodes: Des cochons d'inde Hartley, âgé de 3 jours étaient randomisés en 4 groupes; PN-IL ±lumière: animaux nourris exclusivement par NP incluant Intralipid; PN-SF ±lumière: NP incluant Smoflipid. Après 4 jours, analyses du potentiel redox du glutathion, de l'indice d'alvéolarisation des poumons (histologie: nombre de structures/mm) et de la méthylation globale de l'ADN.

Résultats: Comparé aux groupes PN-IL, les groupes PN-SF; aux poumons: présentaient un redox plus oxydé (-200 ± 1 vs -205 ± 1 mV, $p < 0.05$) et un indice d'alvéolarisation diminué (27.2 ± 0.8 vs 30.0 ± 0.9 , $p < 0.05$) lequel était plus diminué dans le groupe PN-SF exposé à la lumière. Au foie: les groupes PN-SF étaient plus oxydés (-207 ± 1 vs -213 ± 2 mV, $p < 0.05$) et la différence de méthylation n'atteignait pas la signification. Cependant, elle corrélait (11.5 ± 1.3 vs 8.7 ± 1.7 pmol/ μ gADN, $p = 0.07$) positivement avec l'oxydation du redox ($r^2 = 0.32$)

Conclusion: Ces résultats suggèrent que Smoflipid est plus oxydant que Intralipid, nécessitant des études cliniques pour comparer les deux émulsions avec des marqueurs adéquats: le potentiel redox et la méthylation de l'ADN.

B5. Véronique Bélanger, candidate au PhD

Caractéristiques associées à une santé cardiométabolique perturbée chez des patients ayant récemment terminé leur traitement contre un cancer pédiatrique

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

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, Université de Montréal; 6. Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels; 7. Réseau de recherche en santé cardiométabolique, diabète et obésité

Problématique. Chez l'enfant, le cancer et ses traitements causent un état inflammatoire et des modifications anthropométriques qui peuvent favoriser le développement de complications cardiométaboliques. Toutefois, ces paramètres demeurent peu documentés. Objectif: Notre étude vise à : 1) décrire le profil cardiométabolique de patients ayant terminé leur traitement anticancer et 2) évaluer le lien entre l'exposition aux agents de traitement, le profil anthropométrique et la présence de complications cardiométaboliques. Méthode: Les participants ont été recrutés dans le cadre du projet VIE au CHU Ste-Justine. Les paramètres cliniques et biochimiques ont été mesurés lors d'une rencontre unique. Résultats: Chez les 80 participants rencontrés (43,8% de garçons), l'âge moyen était de 11,8 ans ($\pm 5,6$ ans), le temps moyen depuis la fin des traitements était de 16 mois (± 9 mois) et 43,8% avaient reçu un diagnostic de leucémie. L'hypertension artérielle (HTA), l'obésité et la dyslipidémie touchaient respectivement 14%, 29% et 39% des patients. Le métabolisme du glucose était perturbé chez 19% des patients. La présence de complications cardiométaboliques n'était pas associée au diagnostic des patients. L'indice de masse corporelle (IMC) à la fin des traitements était positivement associé à un plus grand risque d'HTA (rapport de cotes [RC]: 1,9, 95%IC: 1,0–3,5) et d'anomalies du métabolisme du glucose (RC: 2,4, 95%IC: 1,3–4,5). L'augmentation de l'IMC pendant les traitements était associée à un risque élevé d'obésité à l'évaluation peu importe l'âge des patients (RC: 2,7, 95% IC: 1,2–6,1). La dose reçue de Doxorubicine était corrélée au pourcentage de gras corporel total (beta: 0,51, 95%IC: 0,23–



0,80). Des analyses supplémentaires explorant l'impact des traitements sur des biomarqueurs d'inflammation sont en cours. Discussion: Ces résultats exposent l'importance d'assurer une prise de poids non exagérée pendant et après les traitements du cancer de l'enfant afin de prévenir le développement précoce de complications cardiométaboliques.

B6. Emilie Normand, candidate au PhD

Étude des adipokines et des incrétones dans la scoliose idiopathique de l'adolescent

Normand, E.1,2, Franco, A.1, Parent, S. 1,3, Moreau, A. 1,4, Marcil, V. 1,2

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de nutrition, Université de Montréal; 3. Département de chirurgie/orthopédie, Université de Montréal; 4. Département de biochimie et médecine moléculaire, Université de Montréal

Problématique : Certaines études ont révélé des différences au niveau des paramètres anthropométriques chez les filles atteintes de la scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA) comparativement à des contrôles, mais la cause est incertaine. Un déséquilibre des niveaux d'adipokines et/ou d'incrétines pourrait expliquer les différences observées et contribuer à la pathophysiologie de la SIA.

Objectif : Étudier les adipokines et les incrétones en relation avec la composition corporelle et la santé osseuse chez les jeunes filles atteintes de la SIA en comparaison avec des contrôles saines.

Méthodologie : 20 adolescentes avec SIA et 20 contrôles appariées pour l'âge ont été recrutées. Des mesures anthropométriques et d'ostéodensitométrie ont 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.

Résultats : Les patientes avec SIA ($14,8 \pm 1,7$ ans, angle de Cobb de $27,1 \pm 10,5^\circ$) avaient, par rapport aux contrôles ($14,8 \pm 2,1$ ans), un pourcentage de gras (24 ± 6 vs. $29 \pm 7\%$, $P=0,04$) et une densité osseuse (score Z pour l'âge : $-0,6 \pm 0,8$ vs. $0,2 \pm 0,1$, $P=0,04$) plus faible. Les patientes avec SIA avaient des taux d'adiponectine supérieurs (978 ± 825 vs. 325 ± 215 ug/ml, $P=0,007$). Toutefois, les taux de leptine tendaient à être inférieurs ($3,5 \pm 2,6$ vs. $5,4 \pm 2,8$ ng/ml, $P=0,08$). Alors que les niveaux de résistine étaient similaires entre les groupes, ils étaient positivement corrélés avec l'angle de Cobb dans la SIA ($R^2=0,39$, $P=0,003$). Les résultats en lien avec les incrétones seront analysés prochainement.

Conclusion : La découverte d'un rôle potentiel des adipokines et incrétones dans la SIA pourrait contribuer à prévenir le développement et/ou la progression de la maladie.

B7. Mélanie Napartuk, candidate à la MSc

Impact d'une intervention nutritionnelle précoce pendant les traitements du cancer pédiatrique sur la qualité de la diète des enfants

Napartuk M (1,2,3,4), Bélanger, V (1,2,3,4); Ghostine L (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, Université de Montréal (2) Centre de recherche, CHU Sainte-Justine (3) Institut sur la nutrition et les aliments fonctionnels, Université Laval (4) Réseau de recherche en santé cardiométabolique, diabète et obésité (CMDO) (5) Département de Kinésiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal (6) Département de Psychologie, Faculté de médecine, Université de Montréal (7) Département de Pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal



Problématique : Plusieurs des enfants guéris d'un cancer présenteront des séquelles cardiométaboliques liées aux traitements qu'ils ont reçus. Nous pensons qu'il est possible d'améliorer la qualité globale de leur alimentation en intervenant dès le début de leur parcours en oncologie. Objectifs. Le but principal est d'évaluer l'impact d'une intervention nutritionnelle précoce en oncologie pédiatrique sur la qualité alimentaire des patients. Les objectifs secondaires sont d'évaluer les liens entre la qualité alimentaire et les indicateurs cliniques et biochimiques de santé cardiométabolique. Méthodologie. 62 enfants traités en oncologie au CHU Ste-Justine ont été recrutés dans l'étude. Suite à l'évaluation initiale, un plan de traitement nutritionnel est établi incluant des visites de suivi tous les deux mois. La collecte de données comprend des journaux alimentaires, des prélèvements sanguins et des prises de mesures anthropométriques. La qualité alimentaire des patients sera déterminée à l'aide de différents scores de qualité de la diète. Quant aux paramètres cliniques, anthropométriques et biochimiques, ils sont documentés à chaque visite et feront l'objet d'analyse statistique pour les comparer à une population contrôle. Résultats. Les évaluations initiales démontrent que le profil cardiométabolique des patients est perturbé dès le début de leur traitement. En effet, 70% souffrent déjà de dyslipidémie tandis que près de 50% ont une hémoglobine glyquée à la limite d'être anormal. Les analyses en cours permettront la mesure de l'évolution de la qualité alimentaire et leur association avec des changements dans les paramètres de santé cardiométabolique. Discussion. En démontrant qu'une intervention nutritionnelle précoce et individualisée pendant les traitements du cancer améliore la qualité alimentaire des enfants, nous confirmerons la nécessité de développer des programmes permanents. Une étude longitudinale pourra s'avérer nécessaire pour établir un lien entre la qualité de la diète et l'amélioration long terme du profil cardiométabolique chez cette population particulière.

B8. Nickolas Auclair, candidat au PhD

Un nouveau rôle de l'enzyme phospholipase D1 dans la sécrétion intestinale des chylomicrons

Auclair, N.1,2,4, Sané, A.1, Ahmarani, L.1, 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

Contexte : L'intestin joue un rôle primordial dans le transport des lipides de l'alimentation à la circulation grâce à la formation d'une lipoprotéine essentielle, le chylomicron (CM). Même si des progrès significatifs ont été réalisés quant à l'élucidation des mécanismes de formation et de transport du CM, plusieurs mystères perdurent. Par exemple, nous ne savons pas comment les CMs sont transportés du Golgi à la membrane plasmique pour être largués dans la circulation de sang. Nous proposons que la phospholipase D1 (PLD1) pourrait être un acteur central, car c'est une enzyme capable de former l'acide phosphatidique (au cœur de la signalisation cellulaire) à partir de la phosphatidylcholine, de réguler plusieurs événements intracellulaires comme l'endocytose et l'exocytose, et même de moduler la sécrétion de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) issues du foie. Objectifs : Compte tenu de ces observations, l'objectif principal de cette étude est de vérifier l'hypothèse selon laquelle l'inhibition ou la délétion de PLD1 entraîne une diminution de la sécrétion de CMs et des voies intracellulaires contrôlant l'homéostasie des lipides intestinaux. Méthodes : Pour tester notre hypothèse, nous avons dans un premier temps incubé les cellules intestinales Caco-2/15 avec un inhibiteur de l'activité enzymatique de PLD1 (VU0155069) et dans un deuxième temps procédé à un knockdown génétique de PLD1 dans les cellules Caco-2/15. Résultats : Nos résultats démontrent que l'inhibition de l'activité de PLD1 dans des Caco-2/15 demeure sans effet sur la sécrétion des CM et de ses cargos lipidiques, mais diminue la concentration du cholestérol tout en augmentant le contenu en phospholipides cellulaires. Par



contre, l'ablation partielle du gène PLD1 affecte la quantité de CMs libérés par la cellule. Entre autres, la déficience de PLD1 cause un dérangement de l'homéostasie lipidique, reflétée par l'élévation de la lipogenèse (FAS, ACC et AMPK) et la chute de la β -oxydation (CPT1 α , PPAR- α et PGC1- α) Conclusion : Ces résultats suggèrent que l'activité de PLD1, et plus particulièrement de sa protéine, ont un impact sur l'homéostasie des lipoprotéines et des lipides au niveau de l'intestin.

C1. Francis Feldman, candidat au PhD

Les proanthocyanidines de canneberge au cœur des dyslipidémies : des puissants nutraceutiques qui préviennent les complications cardiométaboliques associées à une diète occidentale

Feldman, F. 1,2,3, Desjardins, Y. 3, Foisy Sauvé, M. 1,2,3, Koudoufio, M. 1,2,3, Sané, A. 2,3, Spahis, S. 1,2,3 Et Levy, E. 1,2,3

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

PROBLÉMATIQUE : La dyslipidémie représente un facteur de risque central au sein du continuum des maladies cardiovasculaires. Étroitement liée au développement de l'insulinorésistance (IR), du syndrome métabolique (SyM) et de l'athérosclérose, sa prise en charge et son traitement s'avèrent donc prioritaires pour la population à risque. Actuellement, il existe un intérêt considérable de proposer de nouvelles approches nutritionnelles préventives et thérapeutiques qui amoindriraient la pathogénèse des désordres lipidiques.

OBJECTIF : Investiguer l'impact des proanthocyanidines (PAC) extraits de canneberges sur la dyslipidémie associée aux désordres cardiométaboliques.

MÉTHODE : Des souris mâles C57BL/6 ont été soumises à une diète régulière (Chow) ou de type occidentale riche en gras et riche en sucres (HFHS) pour une durée de 12 semaines afin d'induire le SyM. Parallèlement, un autre groupe de souris HFHS a reçu les PAC (200mg/kg/j) par gavage gastrique.

RÉSULTATS : Les PAC ont significativement abaissé l'hypercholestérolémie. En outre, ils ont favorablement altéré la composition des lipoprotéines circulantes (chylomicrons, VLDL, LDL et HDL). Simultanément, les PAC ont amélioré le stress oxydatif (MDA), l'inflammation (COX2, NF-KB, TNF- α), l'IR (test de tolérance au glucose, index HOMA) et l'endotoxémie (LPS).

DISCUSSION : Nos résultats suggèrent que les PAC contribuent à l'atténuation des dérangements métaboliques et lipidiques caractérisant le SyM.

C2. Vanessa McNealis, candidate au PhD

Assessing the Causal Impact of a Pediatric Cardiovascular Disease Prevention Program on Lifestyle Behaviours in the Presence of Interference

McNealis, V. 1,2, Moodie, E. 2, Bigras, J.-L.1,3, Barnett, T. A.1,4, Mathieu, M.-E. 1,5, Van Hulst, A. 6, Drouin, O.1,3, Henderson, M. 1,3

1. CHU Sainte-Justine Research Centre; 2. Department of Epidemiology, Biostatistics and Occupational Health, McGill University; 3. Department of Pediatrics, Université de Montréal; 4. Department of Family Medicine, McGill University; 5. Department of Kinesiology, Université de Montréal; 6. Ingram School of Nursing, McGill University.

Public health practitioners often focus on the benefits of preventive interventions on its direct recipients, while overlooking spillover effects, that is to say, effects on people who did not directly



receive the intervention but are in close physical or social proximity to the recipient. Causal effects in the presence of such interference can be quantified using inverse-probability weighting estimation, but existing statistical methods used to draw inferences about spillover effects are based on large sample properties. Our first aim is to estimate spillover effects of compliance to the cardiovascular disease (CVD) prevention program CIRCUIT located at the CHU-Sainte-Justine, and targeting children aged 5-18 years old with at least one CVD risk factor. Our second aim is to devise a valid, computationally efficient estimator of the standard error (SE) for spillover effects using a bootstrap approach that can accommodate network-structured data. Longitudinal data from 200 CIRCUIT participants and their parents and siblings will be collected. Participants and their family members will undergo an initial evaluation by a multidisciplinary team, with regular follow-up sessions for each child to reinforce tailored recommendations to improve dietary habits, increase physical activity and decrease sedentary behaviours. A follow-up evaluation will occur one year after baseline. Subjective measures of behavioural and mental health outcomes will be obtained through self-administered questionnaires using validated scales and a food frequency questionnaire. The treatment group of compliers (in contrast to non compliers) will be made up of the participants who show a satisfactory participation rate (75% of scheduled visits) during the intervention period. Change over one year in behavioural and mental health outcomes will be considered in both participants and their family members. The direct and spillover effects of compliance will be estimated and inference will be performed using our devised SE estimator. The impact of this work is twofold, one clinical and the other methodological. First, understanding spillover effects in pediatric CVD prevention is both relevant and novel. Our findings may reveal greater cost-effectiveness to CVD prevention programs among youth if benefits of the intervention extend to family members. Also, our work will lead to a computationally efficient and valid inference method for spillover effects.

C3. Nadine El Raichani, candidate au PhD

Neonatal Cholestasis: The Effects of Gestational Age and Management Evolution Over 10 Years

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

1. Department of Nutrition, Université de Montréal; 2. Department of Pharmacy, CHU Sainte-Justine; 3. Department of Pediatrics-Neonatology, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal Context

Cholestasis is a frequent neonatal disease with a wide range of etiologies. Appropriate diagnosis is essential to clinical management and improvement of outcomes. Innovations in neonatal medicine permitted a decline in mortality and the survival of severely ill preterm infants.

Objectives: 1. Determine if the clinical profile, management and outcome of cholestasis differ according to gestational age (GA). 2. Describe the impact of new strategies for treating cholestasis, using 2 neonatal cohorts, with 10 years interval.

Methods: Medical records of infants with cholestasis (conjugated bilirubin $\geq 34\mu\text{mol/L}$) in the division of neonatology at CHU Sainte Justine, in 2004-2007 (cohort1) and 2014-2017 (cohort2), were retrospectively reviewed. Stratification: extremely to very preterm (<32 weeks GA) and moderate to late preterm and term (≥ 32 weeks GA). A robust regression using S estimation in relation to duration of cholestasis was performed.

Results: Cohort2: Overall incidence of cholestasis was 4% (n=125). Incidence was 5 times higher in neonates <32 weeks GA vs ≥ 32 weeks GA. Cholestasis was associated with parenteral nutrition (PN) in 91% of <32 weeks GA and 40% of ≥ 32 weeks GA ($p<0.01$). While ursodiol was prescribed more to ≥ 32 weeks GA, fish oil lipid was administered more to <32 weeks GA, among patients receiving PN.



Enteral feeding protocol enabled an earlier initiation of feedings in cohort2 vs cohort1 (<32 weeks GA: 2 vs 7 days of life; ≥32 weeks GA: 3 vs 7 days, $p<0.05$). With the new lipid emulsions, ursodiol was less used in cohort2's vs cohort1's <32 weeks GA (30% vs 57%, $p<0.01$). In 2014-2017, our unit reported an increase in nosocomial infections with the move to a new unit. Cohort2's vs cohort1's <32 weeks GA had a higher incidence of positive hemocultures (58% vs 21%, $p<0.01$) and necrotizing enterocolitis (63% vs 30%, $p<0.01$), both known to increase cholestasis duration, which was similar in the 2 cohorts. However, cohort2's infants had a longer estimated duration if being part of 2004-2007's cohort vs their real duration in 2014-2017 (60 vs 46 days, $p<0.01$).

Conclusion: Neonatal cholestasis was associated with 2 different clinical profiles based on GA. We recommend diagnostic tests and clinical management of cholestasis be adapted to GA. The advances of neonatal cholestasis treatment enabled cohort2's infants to have a 2-weeks shorter duration of cholestasis compared to their estimated duration if they had received the treatment provided for cohort1.

C4. Bao Linh Pham, stagiaire

Anemia Is a Major Symptom in Pediatric Patients with Inflammatory Bowel Disease both at Diagnosis and during the Follow-up

Pham, BL.1, Ridha, Z.1, Geng, SY.1, Tran, E.1, Peixoto, A.1, Tchogna, SA.1, Deslandres, C.1,2, Jantchou, P.1,2

1. Research Centre, CHU Sainte-Justine; 2. Division of Gastroenterology, Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine

Objectives: Anemia is a frequent extraintestinal manifestation in patients with inflammatory bowel disease (IBD) at diagnosis, but it can also be significant at follow-up (FU). Studies have shown that anemia was associated with low levels of quality of life (QOL), which improved with hemoglobin (Hb) normalization in adults. The primary aim of this study was to compare the prevalence of anemia at diagnosis (AD) and at follow-up (AFU). The secondary aim was to investigate the associations between AFU and baseline disease characteristics such as IBD type and extension, age at diagnosis and sex.

Methods: Eligible patients (age ≤ 18 years, diagnosed with IBD from 2009 to 2018) were identified in our IBD database. The Paris Classification of IBD defined disease extension and phenotype. Anemia was defined by the World Health Organization targets of Hb levels and divided into two subtypes: inflammatory (IA) vs iron deficiency/microcytic (IDA). Severe anemia (SA) was defined by Hb level < 70g/dL. The lowest Hb level ≥ 90 days after diagnosis was used to determine the prevalence of AFU.

Results: We included 614 patients (315 females), mean (SD) age 14.2 (3.4) years. Of these, 397 (64.7%) were identified with AD (within 30 days of diagnosis): 28 (7.1%) of them had SA, 218 (54.9%) had IA and 179 (45.1%) had IDA. As for AFU, 352 (57.3%) were identified: 10 (2.8%) of them had SA, 237 (67.3%) had IA, and 115 (32.7%) had IDA. The mean difference (95%CL) between Hb level at FU and at diagnosis was 6.10 (4.51-7.70) g/dL ($P<0.0001$). Among 217 patients without AD, 90 (41.5%) ended up with AFU. In AD patients, 135 (34.0%) normalized the Hb levels at FU visit, and 262 (66.0%) had AFU.

AD was more prevalent in Crohn's disease (CD) (68.6%) than Ulcerative colitis (UC) (58.9%) or IBD-unclassified (48.5%) ($P=0.002$). Likewise, AFU was more prevalent in CD (60.6%) than UC (49.1%) or IBD-unclassified (50.0%). Anemia's prevalence varied according to the location of UC both at diagnosis [E1 (7.1%) E2 (22.2%) E3 (85.7%) E4 (75.8%)] $P<0.0001$, and at FU [E1 (14.3%) E2 (66.7%) E3 (57.1%) E4 (51.5%)] $P<0.001$. No association was found between the prevalence of AD and/or AFU, and the disease location for CD, age at diagnosis, or sex.



Conclusion: Anemia remains a prevalent condition at diagnosis and at FU in pediatric patients with IBD, especially with CD. A more extensive disease at diagnosis was associated with a greater prevalence of AD and AFU in UC. In patients in whom Hb levels were normal at diagnosis, 41.5% displayed AFU.

C5. Marie-Josée Harbec, professionnel de recherche

Les obstacles et les facilitateurs à la participation à un programme pédiatrique de modification des habitudes de vie

Harbec, M.-J.1,2, Barrionuevo, L.3, Drouin, O.1,4, Barnett, T.A.1,5, Bigras, J.-L.1,4, Mathieu, M.-E.1,3, Van Hulst, A.1,6, Pelaez, S.1,3, Henderson, M.1,4

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. École de Psychoéducation, Université de Montréal; 3. École de kinésiologie et des sciences de l'activité physique, Université de Montréal; 4. Département de pédiatrie, Université de Montréal; 5. Département de médecine de famille, Université McGill; 6. École des sciences infirmières Ingram, Université McGill.

Contexte et Objectif. Les maladies cardiométaboliques représentent une crise de santé publique majeure chez les enfants et les adolescents et sont associées à de nombreuses morbidités ainsi qu'à une mortalité précoce à l'âge adulte. Les programmes pédiatriques de modification des habitudes de vie sont prometteurs, mais leur impact sur la population est limité par un faible taux de participation (départ prématuré du programme et/ou absences répétées aux rendez-vous). L'objectif de cette étude actuellement en cours est d'explorer les déterminants à la participation à un programme de modification des habitudes de vie, tels qu'exprimés par les familles.

Méthode. Des entrevues semi-structurées sont réalisées auprès d'enfants et d'adolescents (cible de n=15) et de parents (cible de n=15) du centre CIRCUIT au CHU Sainte-Justine, un programme multidisciplinaire visant à améliorer les habitudes de vie des jeunes présentant un risque cardiométabolique élevé. Les verbatims des enregistrements audio sont analysés qualitativement selon les principes de l'analyse thématique.

Résultats. En s'inspirant de la littérature existante, les données sont catégorisées en tant qu'obstacles et facilitateurs à la participation au programme. Les premières entrevues analysées (n=12) suggèrent que 1) les facteurs logistiques (coûts, absence du travail, déplacements, stationnement) et (2) le manque d'intérêt ou de motivation du jeune avant de débiter le programme sont des obstacles. Les facilitateurs identifiés incluent (1) les rendez-vous amusants pour les jeunes et incluant de l'activité physique, (2) le personnel compétent, (3) une approche centrée sur les habitudes de vie (versus la perte de poids), (4) l'autorité parentale et (5) la motivation du parent.

Conclusions. Ces résultats préliminaires permettront de développer des interventions centrées sur le patient, favorisant la participation au programme, et ultimement, une diminution du risque de maladies cardiométaboliques.

C6. Mariane Paquette, professionnel de la santé

Les nouveau-nés diagnostiqués avec une encéphalopathie hypoxique-ischémique ont un risque de complications augmenté s'ils sont nés de mères diabétiques.

Paquette, M. 1, 2, Gravel, C. 2, Gennaoui, J. 1, Marandyuk, B. 3, Birca, A. 3,4, Pinchefsky, E. 3,4, Tremblay, S. 1,3



1. Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine; 2. Faculté de Médecine, Université de Montréal; 3. Département de Pédiatrie, Faculté de Médecine, Université de Montréal; 4. Département de Neurosciences, Faculté de Médecine, Université de Montréal

Contexte : La prévalence du diabète maternel est en augmentation et les nourrissons nés de mères diabétiques sont exposés à un risque augmenté de morbidités périnatales et d'instabilité glycémique à la naissance. Par contre, très peu de données décrivent les effets du diabète maternel sur le pronostic neurologique des nouveau-nés avec encéphalopathie hypoxique-ischémique (EHI) modérée à sévère.

Objectifs : Établir l'impact du diabète maternel sur le pronostic neurologique à court terme des nouveau-nés avec EHI.

Méthode : Une étude rétrospective incluant 69 nouveau-nés à terme avec EHI ayant reçu un traitement d'hypothermie thérapeutique (HT) entre 2014 et 2018 a été conduite. Les données concernant le séjour aux soins intensifs néonataux (SINN) ainsi que l'évaluation neurologique à court terme de ces nouveau-nés ont été recueillies afin de comparer les enfants asphyxiés nés dans un contexte de diabète maternel ou non.

Résultats : Les enfants nés de mères diabétiques ont un poids de naissance significativement plus élevé ($3593,3 \pm 791,3$ g vs $3183,3 \pm 550,2$ g; *P=0,034), sont ventilés durant 3,5 jours de plus (7,5 jours; IQR 5 vs 4,0 jours; IQR 7; *P=0,022) et présentent un séjour aux SINN prolongé (18 jours; IQR 23 vs 11 jours; IQR 10; *P=0,028) par rapport aux enfants de mères non-diabétiques. Au niveau du pronostic neurologique, les enfants avec un diagnostic d'EHI nés de mères diabétiques ont une tendance à avoir un risque augmenté de convulsions cliniques (OR 4,82; 95%CI 0,97-24,02; *P=0,055) et ont cinq fois plus de risque de présenter un examen neurologique anormal au congé (95%CI 1,32-18,96; *P=0,019) comparativement aux enfants nés de mères non-diabétiques.

Conclusion: Chez les nouveau-nés avec EHI, le diabète maternel est associé à un risque augmenté de complications à court terme, incluant un examen neurologique anormal au congé ainsi qu'une augmentation de la durée de ventilation et du séjour en néonatalogie.

C7. Melissa Brisson, candidat à la MSc

Caractérisation de la cascade CD36-PPAR dans le métabolisme énergétique des cardiomyocytes

Brisson, M.1,2, Maréchal, L.1,3, Caron, V. 1, Tremblay, A.,1,2

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine; 2. Département de Biochimie et Médecine Moléculaire, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada; 3. Département de Pharmacologie et Physiologie, Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

Un excès de réserve lipidique apporte des conséquences néfastes sur l'homéostasie énergétique qui peuvent conduire à des complications associées au syndrome métabolique, telles que la résistance à l'insuline, le diabète de type 2, l'athérosclérose et les dyslipidémies. Avec la recrudescence de l'obésité dans notre société, autant chez l'adulte que chez l'enfant, il devient essentiel de comprendre l'implication des différents types cellulaires dans la régulation du métabolisme gluco-lipidique. Au laboratoire, nous étudions le rôle des récepteurs nucléaires contrôlant la transcription de gènes impliqués dans le métabolisme, en particulier les récepteurs de la famille des PPAR (Alpha, Bêta, Gamma). Nous avons identifié une cascade de régulation impliquant le récepteur CD36, responsable de l'internalisation des acides gras à longue chaîne dans les tissus métaboliques. En effet, cette cascade métabolique CD36-PPAR permet le transport inverse du cholestérol dans les macrophages et l'inhibition de la synthèse de novo du cholestérol hépatique. De plus, la cascade CD36-PPARgamma induit l'expression de gènes clés du métabolisme énergétique dont PGC-1alpha, favorisant la biogénèse



mitochondriale et un effet de 'browning' dans les adipocytes blancs. Cependant, l'activation spécifique de CD36 sur les PPAR n'est pas caractérisée dans les cardiomyocytes, qui requièrent un haut potentiel d'oxydation à des fins énergétiques. Par essai luciférase, nous avons observé une augmentation de l'activation des récepteurs PPAR dans les cardiomyocytes suite à l'activation de CD36, suggérant l'activation de l'axe. L'analyse du profil d'expression a permis d'identifier une modulation des gènes cibles des PPARs impliqués dans les étapes clés du métabolisme lipidique et l'activité mitochondriale. Nous démontrons également l'activation des voies de kinases ERK et LKB1, suggérant un mécanisme d'activation des PPAR dans les cardiomyocytes. Jusqu'à présent, nos résultats suggèrent une amélioration de la production d'énergie des cardiomyocytes en réponse à l'activation de la voie CD36-PPAR. La compréhension du rôle de la cascade CD36-PPAR dans le métabolisme énergétique ouvre à des opportunités de traitements des complications du syndrome métabolique.

C8. Florence Racine, candidat à la MSc

Glycated Hemoglobin As The First Line Screening Test For Cystic Fibrosis Related Diabetes: A Validation Study On A Pediatric Cohort

Racine, F. 1,2,3, Boudreau, V. 1,3, Nguyen, C. 4, Denis, M-H. 5, Desjardins, K. 1, Rabasa-Lhoret, R. 1,3,6, 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. CHU Sainte-Justine, Montréal; 5. Clinique de fibrose kystique, CHU Sainte-Justine; 6. Département de médecine, Université de Montréal.

Background: Cystic fibrosis (CF)-related diabetes (CFRD), the most common extrapulmonary CF comorbidity, is associated with clinical deterioration in the years preceding the diagnosis. As such, annual screening for CFRD with oral glucose tolerance test (OGTT) is recommended beginning at age 10. However, OGTTs add to the therapeutic burden of CF patients, resulting in a low adherence to this screening test. To address this issue, a stepwise approach was proposed where only patients with a glycated hemoglobin (A1c) $\geq 5.5\%$ would undertake an annual OGTT. This strategy showed promising results in CF adults, but remains to be validated in CF children. Objectives: i) Assess the CFRD screening rate in children followed at the CF Clinic of the CHU Sainte-Justine; ii) Evaluate the sensitivity and specificity of various A1c thresholds as a first line screening test for CFRD in CF children and; iii) Examine differences between true-positive and false-positive patients for CFRD. Methods: The CFRD screening rate was calculated over a follow-up period of up to 8 years in CF children aged ≥ 10 years without CFRD. CF children aged ≥ 10 years with OGTT performed within 120 days of the measurement of A1c were included for the sensitivity and specificity analysis, which was conducted on A1c levels ranging from 5.5 to 6.2%. OGTTs were used as the reference method to determine the rate of CFRD. Characteristics of true-positives (patients with an A1c levels $\geq 5.5\%$ formally diagnosed with CFRD) were compared to the false-positives (patients with an A1c levels $\geq 5.5\%$ without CFRD). Results: A total of 277 and 257 children were included for the calculation of the CFRD screening rate and the sensitivity and specificity analysis respectively. The CFRD screening rate was 76.7%. A1c thresholds from 5.5 to 5.8% showed sensitivities between 90.9 to 95.5% and specificities between 25.1 to 60.9% for CFRD, leading to a reduction of 23.3 to 54.6% in the annual required OGTTs. Greater A1c thresholds (5.9-6.2%) resulted in reduced sensitivities (77.3 to 86.4%), but higher specificities (68.9 to 92.8%). Age (14.6 ± 2.6 vs. 12.6 ± 2.4 years; $p=0.001$) and height z-score (-1.24 ± 0.87 vs. -0.70 ± 0.98 ; $p=0.031$) differed significantly between true- and false-positives for CFRD. Conclusion: Due to its high sensitivity and acceptable specificity, an A1c threshold of 5.8% may reduce the annual required OGTTs without compromising the ability of early CFRD diagnosis.



D1. Verena Gress, candidate au PhD

Molecular Characterisation of High Fatality Pediatric Leukemia for the Identification of Innovative Biomarkers and Therapeutic Vulnerabilities

Gress V. 1, Cardin S. 1, Boulianne L. 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 high-risk subtype of pediatric acute myeloid leukemia (AML). AML is genetically heterogeneous and patients are usually treated with the same regimens, which is reflected in stagnated cure rates and increased morbidity. Therefore, identification of new biomarkers and the development of targeted therapies are 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 are able to mimic the human disease in a patho-physiological relevant context in mice. We utilized our recently established synthetic models in a high-throughput chemogenomic 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 xenograft of different molecular subgroups of AMKL were tested against 12,000 small molecules (including 2,000 FDA-approved compounds). For comparison, other AML subtypes and normal haematopoietic stem and progenitor cells (HSPC) collected from cord blood (CB) were screened alongside. Protocols were established to maintain samples in vitro for up to 7 days in culture conditions optimized to sustain leukemic potential and preserve immunophenotype. 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). Preliminary results indicate an exploitable vulnerability of AMKL cells towards inhibition of pro-survival members of the Bcl-2 family. Selected compounds were further validated by establishing single-dose responses in our AMKL models as well as in HSPC. These results showed fusion-specific dependencies for different members of anti-apoptotic proteins in AMKL. In addition, the impact of pharmacological or genetic inhibition of these pro-survival factors will be assessed by apoptosis assays and leukemic potential in our synthetic models. Importantly, potential new treatments will be functionally validated in vivo as well as in HSPC to address the question of cross toxicity.

Taken together, 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.

D2. Seng Manivong candidate au PhD

Biocompatibilité de nanogels pharmacothérapeutiques pour le traitement des articulations arthrosiques

Manivong, S. 1,2, Saint-Louis, A.1, Garcia, A.3, Moldovan, F.1,4, Roullin V.G.3

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Faculté de Médecine, Université de Montréal; 3. Faculté de Pharmacie, Université de Montréal; 4. Faculté de Médecine Dentaire, Université de Montréal **Objectif**

L'ostéoarthrose (OA) est une maladie caractérisée par la dégradation du cartilage et pour laquelle il n'existe à ce jour aucun traitement curatif. En effet, la nature avasculaire de ce tissu cause un mauvais contrôle de la distribution de médicaments dans celui-ci. 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 nociception articulaire chez un modèle animal d'OA. 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.

Méthodes : Deux formules de NG blancs (i.e. sans peptide) ont été synthétisées par gélification ionique à partir d'une solution d'acide hyaluronique (AH), chargé négativement, et d'une solution de chitosane (CS), chargé positivement en solution acide. La solubilisation du CS se fait soit dans l'acide citrique 10% (CS/CA10) soit dans l'acide acétique 2% (CS/AA2).

La toxicité in vitro de ces NG a été évaluée sur des ostéoblastes, chondrocytes et synoviocytes humains issus de cellules primaires de patients arthrosiques par des tests MTS/LDH et de fragmentation d'ADN.

Parallèlement, l'embryotoxicité a été suivie en termes de survie, d'éclosion et de malformations par exposition d'embryons de poissons-zèbres (*Danio rerio*) à des concentrations croissantes de NG (jusqu'à 200 µg/mL) pendant 4 jours.

Résultats : Les NG ont été caractérisées en termes de taille (~ 250 et 300 nm) et de charge de surface (~ +25 et +35 mV) par diffusion dynamique et électrophorétique de la lumière. L'utilisation de NG cationiques (chitosane) permettra de cibler la surface du cartilage chargée négativement, assurant ainsi un dépôt local, une diminution de l'exposition systémique et de l'élimination des peptides.

Les deux formules étudiées CS/CA10 et CS/AA2 ont montré une cytotoxicité in vitro à partir de 100 µg/mL et 200 µg/mL respectivement. De plus, les NG induisent l'éclosion prématurée des embryons de manière dose-dépendante pour les deux formules; les NG CS/CA10 sont les plus toxiques.

Conclusion: Nos résultats préliminaires de cytotoxicité et d'embryotoxicité des NG blancs ont permis d'établir un profil de toxicité, de choisir la formule optimale pour le greffage des peptides et la plus sécuritaire pour son application pour le traitement de l'OA.

D3. Michael Mina, stagiaire

A Novel Allosteric Modulator of IL-6R Successfully Prevents Deleterious Effects of Inflammation in a LPS model of Preterm Birth

Prairie, E.1,2, Loiselle, S-E.1,2, Vermette-Lacroix, F.1,2, Hou, X.2, Mina, M.1,2, Sierra, E-M.2, Quiniou, C.2, Robertson, S.3, Olson, D.4, Chemtob, S.2

1. Université de Montréal, Montréal, Canada; 2. CHU Ste-Justine Research Centre, Montréal, Canada; 3. University of Adelaide, Australia; 4. University of Alberta, Edmonton, Canada.

Introduction : Preterm birth (PTB) is one of the main causes of neonatal mortality and morbidity. Current studies showed that neonate morbidity in PTB is linked to increased levels of IL-6 in amniotic fluid, fetal blood and gestational tissues (GT) and that IL-6 increases uterine activation proteins (UAP) leading to PTB. A small peptide, labelled HSJ633, developed by our lab inhibits selectively IL-6-induced STAT3 phosphorylation and LPS-induced PTB in mice. We hypothesize that IL-6 can induce damages to fetal tissues, and that inhibiting IL-6 receptor using our nanopeptide HSJ633 will reduce inflammation in GT and will improve birth outcome.

Methods : An established LPS-induced PTB model on timed pregnant mice was used to evaluate the degree of inflammation in GT, maternal plasma and amniotic fluid. Pregnant mice were injected with LPS (10µg/kg i.p.) at gestational day 16 in presence or absence of HSJ633 (1mg/kg/12h), Tocilizumab (TOC; 10mg/kg/12h), or vehicle. All experiments were compared with TOC, an anti-IL6R antibody commercially available.



Results : Concomitant treatment with HSJ633, and to a lesser extent TOC, reduced the gene expression of pro-inflammatory cytokines and UAP (IL-1beta, IL-6, TNFalpha, CCL2, Casp1, OXTR, IL-12 and PGES) and expression of pro-inflammatory proteins (IL-1beta, IL-6 and TNFalpha) in GT, maternal plasma and amniotic fluid.

Conclusion : Collectively, our data show that HSJ633 antagonized the activity of IL-6R in a LPS-induced PTB model, and improved birth outcome by increasing survival. These findings highlight the importance of IL-6 and uncover in vivo pharmacological efficacy of a novel IL-6R modulator. HSJ633 is a promising new therapeutic prototype in prevention of PTB.

D4. Talita Conte, stagiaire postdoctoral

Elimination of dysfunctional muscle stem cells to mitigate myotonic dystrophy type 1

Conte, T.C. 1,2, Mokhtari, I. 1,3, Zakaria, O. 1,4, Roussel, M.P. 3, Fabre, P. 1,2, Molina, T. 1,2, Dort, J. 1,5, Pellerito, O. 1, Duchesne, E. 3, Dumont, N.A. 1,2,4,5

1- CHU Sainte-Justine Research Center; 2- Department of Pharmacology and Physiology, University of Montreal; 3- Department of Fundamental sciences, Université du Québec à Chicoutimi; 4- Department of Biomedical Sciences, University of Montreal; 5- School of Rehabilitation, University of Montréal

Myotonic dystrophy type 1 (DM1) is the most common adult-onset muscular dystrophy. Its prevalence can vary from 1/10.000 to 1/100.000 affected individuals worldwide, whereas in Saguenay region of Quebec, its carrier rate can reach 1/475 due to a founder effect. Despite the recent advancements in the biomedical field, patients with DM1 still have no curative treatment. Affected individuals experience progressive muscle weakness and atrophy. Muscle stem cells (satellite cells, MuSC), which are responsible of skeletal muscle development, growth, and repair in adults, are also affected in this disease. In DM1, satellite cells/myoblasts exhibit premature senescence, decreased proliferative capacity as well as delayed differentiation and fusion into myotubes. Here we propose the use of new compounds targeting defective stem cells that has shown encouraging results improving the pathologic state of several chronic diseases to date. We hypothesize that these compounds will eliminate defective MuSC, which will promote myogenesis and improve muscle function. We propose to test the efficacy of these agents using primary cells from DM1 skeletal muscle biopsies and a mouse model of DM1. We have successfully established the primary myoblasts lines of twelve different DM1 patients and fifteen controls. By staining these lines with the senescent-associated marker (SA)-B-Gal, we confirmed that DM1 patients' cells present increased numbers of senescent cells when compared to controls. Other senescence markers like p16INK4a and p21 are upregulated in DM1 patients' cells. This study will provide important advances to patients affected by DM1 who have very limited pharmacological options to improve their quality of life.

D6. Kanza Alami Marrouni, stagiaire

Prévention de la prééclampsie par l'acide acétylsalicylique à faible dose : étude rétrospective exploratoire de la pratique clinique au CHU Sainte-Justine

Alami Marrouni, K.1, Codsji, E.2, Godbout, A.3, Rey, E.2,4.

1. Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal; 2. Département d'obstétrique-gynécologie, CHU Sainte-Justine et Université de Montréal; 3. Département de médecine, CHUM et Université de Montréal; 4. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine.



Introduction : La prééclampsie est un trouble hypertensif de la grossesse qui peut affecter à la fois la mère et le fœtus. Afin de la prévenir, l'acide acétylsalicylique à faible dose est utilisé pour les patientes à risque accru.

Objectif : Le principal objectif de ce projet a été d'évaluer si la pratique clinique au CHU Sainte-Justine concernant cette prévention suit les recommandations établies par la Société des obstétriciens et gynécologues du Canada.

Méthodologie : Nous avons réalisé une étude rétrospective descriptive auprès de 5875 grossesses dont l'accouchement se situait entre le 1er janvier 2016 et le 31 décembre 2017. Parmi ces grossesses, 1236 avaient reçu une prescription du médicament d'intérêt. Le suivi des recommandations a été déterminé selon les facteurs de risque de prééclampsie et selon le début de la prophylaxie.

Résultats : Le suivi a été adéquat pour 46,5% des grossesses, avec une augmentation du risque de prescription de 2,77 fois, lorsque nécessaire par risque de prééclampsie (IC 95% : 2,36 – 3,24). Ce suivi modéré est principalement dû au manque de prescription pour les grossesses gémellaires qui représentent un facteur de risque majeur de prééclampsie, ainsi que pour les grossesses à risque accru par combinaison de facteurs mineurs. Quant au début de la prophylaxie, 91,7% des grossesses avec cette donnée de disponible ont commencé la prévention avant 16 semaines de gestations, ce qui correspond aux recommandations canadiennes.

Conclusion : La pratique clinique au CHU Sainte-Justine suit modérément les recommandations canadiennes, le problème se situant principalement au niveau des grossesses gémellaires et des facteurs de risque mineurs de prééclampsie.

E1. Julie Farthing, candidate à la MSc

Adaptation, mise à l'essai et évaluation d'une formation en ligne destinée aux infirmières débutantes sur les soins aux grands brûlés pédiatriques

Julie Farthing 1,2; Sylvie Le May 1, 2; Jérôme Gauvin-Lepage 1, 2

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, 2. Faculté des sciences infirmières de l'Université de Montréal

Problématique : Les centres hospitaliers universitaires détenant une expertise pour les grands brûlés pédiatriques ont la responsabilité d'avoir du personnel infirmier compétent pour donner ces soins spécialisés. Cependant, il est constaté que les infirmières débutantes ne possèdent pas les connaissances suffisantes pour bien intervenir auprès de cette clientèle. Il y a donc un besoin urgent de formation pour préparer les infirmières débutantes à la prise en charge de ces patients.

Buts : Cette étude pilote a pour but : (i) d'adapter et de mettre à l'essai une formation en ligne sur les soins aux grands brûlés pédiatriques destinée aux infirmières débutantes à l'unité de Soins Médico-Chirurgicaux (SMC) du CHU Sainte-Justine; (ii) et d'évaluer la faisabilité et l'acceptabilité de la formation en ligne en plus d'estimer les effets de la formation en ligne sur l'amélioration des connaissances de ces infirmières débutantes en soins aux grands brûlés pédiatriques.

Méthode : Un devis préexpérimental prétest-posttest à un groupe d'infirmières débutantes (n=16) a été employé à l'unité de SMC au CHU Sainte-Justine. La faisabilité, l'acceptabilité et les effets préliminaires de la formation en ligne sur l'amélioration des connaissances en soins aux grands brûlés pédiatriques d'infirmières débutantes ont été évalués par un questionnaire auto-administré et de satisfaction. Les analyses statistiques utilisées incluent des statistiques descriptives et des tests non-paramétriques.



Résultats préliminaires et discussion : Les résultats préliminaires indiquent que les infirmières débutantes ont amélioré leurs connaissances vis-à-vis les soins aux patients grands brûlés suivant la formation en ligne en plus d'avoir grandement apprécié la formation en ligne. Ainsi, il semblerait que la formation en ligne favorise le développement des connaissances et améliore la confiance en soi des infirmières débutantes dans cette spécialité. Cette formation en ligne pourra potentiellement contribuer, en poursuivant les recherches, au développement des compétences, à une prestation de soins de brûlures exemplaires et une amélioration de la rétention du personnel infirmier aux unités de grands brûlés pédiatriques.

E2. Virginie Plante, candidate à la MSc

Age-specific Reference Values for Elevated Diaphragmatic Tonic Activity in Children and its Incidence in Ventilated PICU Patients

Plante, V. 1,2, Poirier C. 1, Sauthier M. 1,2, Al-Omar S 1, Emeriaud G. 1,2.

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine 2. Département de soins intensifs pédiatriques, Chu Sainte-Justine

Objectives: Tonic diaphragmatic activity (Tonic Edi) represents sustained activation of the diaphragm throughout expiration and reflects patients' efforts to increase lung recruitment. Its monitoring is easily available in the clinical setting and is a potential tool to titrate ventilation, but reference values are lacking. Our aims were 1) to define high tonic Edi in a pediatric critical care population and 2) to describe the occurrence of sustained tonic Edi in the acute phase of ventilation in PICU patients.

Methods: Using a high-resolution database, we retrospectively analyzed all patients admitted to Ste-Justine's Hospital PICU between 2015 and 2020 who had continuous Edi monitoring. For aim 1, to target "near-normal" patients, the last 3 hours of Edi monitoring (recovery phase) were examined and patients with signs of persistent active disease (FiO₂ >40%, tracheostomy, death in the same admission) or abnormal diaphragmatic function (neuromuscular or diaphragmatic disease, inspiratory Edi < 3mcV) were excluded. The 97.5th percentile of expiratory phase Edi (Edimin) during this recovery phase was calculated for three age categories (0-1 y.o, 1-3 y.o and 4-18 y.o.). This threshold was then used for aim 2 to identify patients with episodes of sustained (>1hr) elevated tonic Edi in the first 48h hours of monitoring (acute phase of disease).

Results: For objective 1, we included 221 patients. The 97.5th percentile of tonic Edi in the last 3 hours of monitoring was 3 mcV for infants < 1y.o, 1.7 mcV for children 1-3 y.o. and 1.8 mcV for children 4-18 y.o. (Figure 1). For objective 2, we included 431 patients and 12% (52/431) of them had ³ 1 episode of elevated tonic Edi in the acute phase.

Conclusion: We propose an age-specific definition of elevated tonic Edi in PICU patients. Elevated tonic Edi episodes occur relatively frequently in the acute phase, suggesting efforts to increase lung recruitment. Further research is underway to explore if titration of PEEP could be guided by this marker.

E3. Michael Buyck, fellow

CPR Coaching during Cardiac Arrest Improves Adherence to PALS Guidelines: A Prospective, Simulation-based Trial

Buyck, M. 1, Shayan, Y., 1, Gravel, J., 1, Hunt E. 2, Cheng, A. 3, Lévy A., 1

1 Department of Pediatric Emergency Medicine, Ste-Justine Hospital University Centre, 3175 Chemin de la Côte-Sainte-Catherine Montreal, Québec, H3T 1C5, Canada 2 Departments of Anesthesiology and



Critical Care Medicine, Pediatrics and Health Informatics, Johns Hopkins University School of Medicine; Baltimore, Maryland, United States 3 Departments of Pediatrics and Emergency Medicine, University of Calgary, Calgary, Canada

Aim: Recent studies have shown that the integration of a trained cardiopulmonary resuscitation (CPR) Coach during resuscitation enhances the quality of CPR during simulated paediatric cardiac arrest. The objective of our study was to evaluate the effect of a CPR Coach on adherence to Paediatric Advanced Life Support (PALS) guidelines during simulated paediatric cardiac arrest.

Methods: This was a secondary analysis of data collected from a multicentre randomized controlled trial assessing the quality of CPR in teams with and without a CPR Coach. Forty paediatric resuscitation teams were equally randomized into 2 groups (with or without a CPR Coach). The primary outcome was adherence to PALS guidelines during a simulated paediatric cardiac arrest case as measured by the Clinical Performance Tool (CPT). Video recordings were assigned to 2 pairs of expert raters. Raters were trained to independently score performances using the tool.

Results: The reliability of the rating was excellent for the Clinical Performance Tool with an intraclass coefficients of 0.67 (95%CI: 0.22 to 0.84). Performance scores of the different teams varied between 51 and 84 points on the Clinical Performance Tool with a mean score of 70. Teams with a CPR Coach demonstrated better adherence to PALS guidelines (i.e. CPT score 73 points) compared to teams without a CPR Coach (68 points, difference 5 points; 95%CI: 1.0-9.3, $p = 0.016$).

Conclusion: In addition to improving CPR quality, the presence of a CPR Coach improves adherence to PALS guidelines during simulated paediatric cardiac arrests when compared with teams without a CPR Coach.

E4. Roqaya Imane, professionnel de recherche

Caractérisation des changements morphologiques des cellules microgliales dans un modèle ovin d'insulte cérébrale induite par la ventilation mécanique par le biais d'une analyse automatisée par 3DMorph.

Imane, R.1, Zellag, M.1, Legroux, L.1, Sage, M.2, Fortin-Pellerin, E.2, Tremblay, S.1

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

Contexte: La ventilation mécanique gazeuse (VG) est essentielle à la survie des nouveaux nés extrêmement prématurés, mais délétère pour le tissu pulmonaire induisant une inflammation systémique chronique souvent associée à un retard neurodéveloppemental futur. La ventilation liquidienne totale (VLT) est une technique innovante impliquant les perfluorocarbones et permettrait de diminuer l'inflammation chronique induite sur le tissu pulmonaire et ainsi réduire l'inflammation sur un cerveau en développement.

Hypothèses: La VLT permettrait une réduction de l'inflammation pulmonaire, systémique et cérébrale, protégeant ainsi le cerveau en développement.

Méthodes: Un modèle de ventilation liquidienne a été développé par l'Université de Sherbrooke chez l'agneau et nous collectons les cerveaux d'agneaux ventilés. Trois groupes d'agneaux prématurés sont étudiés (119-120 jours de gestation) : témoins sans ventilation, VLT et VG pendant 8h. Des techniques de fixation et immunofluorescence sont faites afin d'analyser l'activation microgliale par microscopie confocale et quantifier par 3DMorph, un programme basé sur MATLAB permettant une analyse semi-automatique de la morphologie microgliale afin de quantifier des paramètres d'activation. Une partie



des cerveaux conservés permet d'étudier l'expression du marqueur inflammatoire IL-8 dans différentes régions du cerveau (cervelet, tronc cérébral et cortex) par RT-qPCR.

Résultats: Nos résultats préliminaires (n=9 agneaux) démontrent que l'IL-8 n'augmente pas de façon significative dans le cervelet ($F(2,9)=4.011$, $P=0.0568$), ni dans le cortex ($F(2,9)=2.370$, $P=0.1489$) des animaux VLT comparativement aux contrôles et contrairement aux agneaux VG, démontrant une augmentation significative dans le cervelet de cette interleukine ($*P=0.0491$). L'analyse morphologique par 3DMorph corrobore cette persistance de l'état de quiescence des microglies suite à l'initiation de la VLT comparativement à la VG avec une augmentation significative dans le nombre d'embranchement ($**P=0.0037$), de leur longueur moyenne ($**P=0.0063$) et maximale ($***P=0.0007$) ainsi qu'une augmentation du nombre de terminaisons ($*P=0.0232$).

Conclusion: Ces résultats préliminaires indiquent que la VLT ne stimule pas une augmentation de l'IL-8 et de changements morphologiques marqueurs d'activation microgliale dans le cervelet comparativement à la VG. La VLT permettrait de réduire l'inflammation cérébrale induite par la ventilation mécanique dans un cerveau en développement.

F1. Mélanie Gagnon, candidate à la MSc

Prédiction des atteintes motrices chez les enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation par la combinaison de facteurs socioéconomiques, périnataux et neurologiques à l'âge équivalent du terme

Gagnon, M. 1,2, Gagnon, MM. 1,2, Coté-Corriveau, G. 1,3, Bernard, C. 1,2, Dehaes, M. 1,4, Luu, TM. 1,3, Simard, MN. 1,2.

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. École de réadaptation, Université de Montréal; 3. Département de pédiatrie, Université de Montréal; 4. Département de radiologie, Université de Montréal

Introduction : De 25 à 45% des enfants nés prématurément entre 29 et 36 semaines de gestation présenteront un retard de développement à 2 ans d'âge corrigé (AC), qui se manifestera d'abord sous forme d'un retard moteur. L'identification précoce de marqueurs cliniques permettant d'identifier les enfants les plus à risque de retard de développement est crucial considérant que la vaste majorité des enfants nés prématurément ne bénéficient d'aucun suivi spécialisé dans les cliniques de suivi néonatal. Le but de l'étude était d'examiner la relation entre les facteurs socioéconomiques, périnataux et neurologiques à l'âge équivalent du terme (AET) en lien avec la présence d'un retard moteur à 3.5 mois d'âge corrigé. Méthode : 85 enfants nés entre 29 et 36 semaines de gestation et admis pour plus de 48h à l'Unité de soins intensifs du CHU Sainte-Justine ont été recrutés. À l'AET, les données socioéconomiques et périnatales ont été collectées et un examen neurologique à l'aide d'un outil clinique a été effectué. À 3.5 mois AC, un retard moteur était défini par un score anormal au Alberta Infant Motor Scale. Des régressions logistiques ont été réalisées afin de déterminer quels facteurs à l'âge du terme étaient associés à un retard moteur à 3.5 mois. Résultats : Les facteurs significativement associés à un risque élevé de retard moteur à 3.5 mois étaient les suivants : absence de stéroïdes anténataux (OR 0,28 ; IC 95% 0,08-1,01), absence d'allaitement au congé de l'hôpital (5,22 ; 1,27-21,42), présence de signes de dépression postpartum chez la mère (1,15 ; 1,00-1,32), niveau de scolarité de la mère (0,21 ; 0,05-0,82) et présence de signes neurologiques tels qu'évalués à l'aide d'un outil clinique (8,25 ; 1,58-42,97). Conclusion : Les retombées de ce projet permettront d'améliorer l'identification du risque de retard de développement chez les enfants nés prématurément entre 29 et 36 semaines de gestation.



F2. Myriam Bérubé, candidate à la MSc

Protocole pour la santé et sécurité d'élèves en stage : une approche différenciée

Bérubé, M. 1,2,3, Laberge, M. 1,2,3, Chatigny, C. 3,4

1. École de réadaptation, Université de Montréal; 2. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine à Marie-Enfant; 3. Cinbiose, Centre de recherche interdisciplinaire sur le bien-être, la santé, la société et l'environnement; 4. Université du Québec à Montréal (UQAM).

Les jeunes adultes éprouvant des difficultés d'apprentissage sont vulnérables en termes de santé et sécurité du travail (SST). Le Parcours de formation axée sur l'emploi (PFAE), qui est un programme offert aux élèves du secondaire, les prépare au marché du travail en offrant des stages pré-emploi, qui sont souvent typiquement féminins ou masculins. Cette ségrégation implique des risques en SST différents pour les élèves, femmes ou hommes, ayant choisi des milieux typiquement genrés. De plus, même lorsqu'ils et elles se retrouvent dans des métiers mixtes, les femmes et les hommes ne courent pas les mêmes risques en exécutant les tâches reliées à l'emploi. Pour aider les enseignant.es à prévenir les lésions professionnelles, un projet visant le développement de technologies de prévention en SST adaptées au PFAE est en cours. Dans cette recherche-action, le protocole de maîtrise vise à décrire comment le personnel enseignant superviseur de stage différencie ses approches pour tenir compte de la division sexuelle des métiers et des caractéristiques des élèves. Il s'agit d'une étude de cas multiples (10), où chaque cas représente une classe du PFAE, impliquant un enseignant ou une enseignante supervisant entre 10 et 15 élèves. Deux commissions scolaire partenaires ont été sollicitées, soit cinq cas par organisation. Des données de sources multiples (quantitatif et qualitatif) seront recueillies pour décrire le portrait des élèves et du personnel enseignant ainsi que la dynamique relationnelle et l'influence des genres. De plus, les antécédents et risques de SST, les activités de prévention actuelles, les compétences évaluées en SST, ainsi que les obstacles sociaux entravant la prévention seront considérées. Chaque source de donnée sera analysée selon sa nature, et lorsque nécessaire, les données seront triangulées. L'analyse différenciée selon le sexe et le genre sera appliquée à chaque étape. Les résultats informeront sur les différences à considérer dans le développement des outils technologiques de prévention en SST. Ils permettront au personnel enseignant de mieux différencier son approche en fonction des particularités des élèves. Certains risques de blessures parfois oubliés ou moins visibles seront mieux pris en considération. Ce projet contribue à l'équité en santé pour les élèves du PFAE. Cette présentation abordera le protocole de la recherche et quelques résultats préliminaires.

F3. Paul Fabre, candidat au PhD

Impact of bioactive lipid mediator class switching on myogenesis and skeletal muscle function.

Paul Fabre^{1,2}, Thomas Molina^{1,2}, Zakaria Orfi^{1,2}, Junio Dort^{1,2}, Talita Conte^{1,2} and Nicolas A. Dumont^{1,2}

1-CHU Sainte Justine, 2-Université de Montréal

The skeletal muscle formation during prenatal development, post-natal growth or regeneration is ensured by muscle stem cells. The myogenesis process is highly regulated and characterized by the activation of quiescent muscle stem cells, which become proliferating myoblasts that eventually exit 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. Recent studies have shown that the cell fate decision of different stem cell types is regulated by lipid mediator class switching, an auto-regulatory mechanism during which poly-unsaturated fatty acids, beforehand transformed into pro-inflammatory lipid mediators, are replaced by pro-resolving mediators. 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). Here, we hypothesize that bioactive lipid class switching is a key regulator of myogenesis progression. Our qPCR and western blot experiments indicate that myogenic cells express the enzymes responsible for bioactive lipids biosynthesis as well as their receptors. Furthermore, our in vitro analysis show 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 have demonstrate that a lack of those enzymes impairs normal myogenesis. In summary, our study will provide a better comprehension on the mechanisms regulating muscle stem cells during myogenesis, which is could open new therapeutic avenues for skeletal muscle growth and regeneration.

F4. Sophie Labat, candidate au PhD

Biomechanical Modeling of S1AI Screws as Deformable Bodies to Assess the Risk of Complications in Long Spine Instrumentations to the Pelvis: Preliminary Results

Labat, S.1, 2, Wang, Z. 3, Petit, Y. 2,4, Aubin, C-E.1 2

1. Department of Mechanical Engineering, Polytechnique Montréal, Montréal, Québec, Canada; 2. Research Center, Sainte-Justine University Hospital Center, Montréal, Québec, Canada; 3. Department of Orthopedic Surgery, Spine Unit, Centre Hospitalier de l'Université de Montréal, Montréal, Canada; 4. Department of Mechanical Engineering, École de technologie supérieure, Montréal, Canada

Adults with severe spine deformity may require long (more than 4 segments) spinal instrumentation involving the sacrum to straighten the spine and provide stability. The addition of a pelvic fixation decreases the risk of instrumentation failure. However, instrumentation or bone failure, pseudarthrosis, and health complications are still often reported. The current most common pelvic fixation technique is S2AI screws (SacroAlar-iliac screws inserted in the 2nd sacral vertebra and crossing the sacroiliac joint (SIJ) to the ilium). A derived technique inserted at the 1st sacral vertebra (S1AI screws) has been used for a few years. As S1AI and S2AI screws cross the mobile SIJ, it is hypothesized that a loosening of the fixation and an increase in stress around the screws during physiologic movements will increase the risks of mechanical failure. The aim was to develop a comprehensive patient-specific finite element model to assess pelvic fixation biomechanics and risk of failure.

To do so, the detailed modeling of the screws and their interface with the bone is crucial. Screws have been previously modeled as rigid bodies (RB) because their rigidity is much higher than that of the bone. This study compares the simulations with SAI screws modeled as either RB or deformable bodies. The RB assumption leads to an overestimation of the bone fracture risk around the screw threads: a bone fracture occurred in several threads for the RB screw, while the failure threshold was reached in only one thread for the deformable screw. Also, the screw deformation was underestimated by 15% in flexion when the screw was modeled as a RB. Modeling screws as a deformable body will lead to more realistic results and help to better understand the aforementioned complication risks, especially at screw-bone interface which is of main interest in my PhD project.

F5. Aymeric Guy, candidat au PhD

Improved thoracolumbar/lumbar correction with adolescent idiopathic scoliosis braces created using an automatic design algorithm: a feasibility study

Guy, A. 1,2, Aubin, C-É. 1,2,3



1. Polytechnique Montreal, 2. Sainte-Justine University Hospital Center, 3. University of Montreal Surgery Department

Context: Today, a thoracolumbosacral (TLSO) brace is the common conservative option to treat moderate scoliotic curves. However, current braces are still designed empirically based on manual processes dependant on orthotist skills. The exploitation of novel numerical computer-aided design tools may allow to standardize and automate parts of this process while improving treatment efficacy.

Objective: To numerically evaluate the tridimensional correction of scoliotic curves by TLSO braces created by an automatic design algorithm.

Methods: A previously validated patient-specific finite element model (FEM) was created for 8 adolescent idiopathic scoliosis cases with indications for brace treatment according to the Scoliosis Research Society criteria. Each personalized FEM was built from radiographic 3D reconstructions of the spine, rib cage and pelvis, and surface topography scans of the torso. An automatic design algorithm was developed: first, displacements were computationally imposed on the vertebrae to overcorrect the presenting coronal and transverse deformities. Then, the resulting simulated torso was used to create the inner surface of a TLSO brace. Finally, its donning and tightening was simulated using the personalized patient FEM to predict the in-brace correction of spinal deformities, the pressures on the skin and the bending moments on the vertebral growth plates. These results were then compared to simulations of the patients' actual TLSO brace used for treatment, designed empirically by experienced orthotists.

Results: Simulated braces designed using our algorithm enabled a greater correction of the lumbar curves compared to the reference braces: 55% [31%-69%] vs 31% [15%-44%], $p=0.004$. Similarly, bending moments on the lumbar apical vertebra overcorrected the initially asymmetric loading on the vertebral growth plate in all cases. Maximal pressures on the skin were similar for the two simulated braces for each patient: 59 [43-71] kPa vs. 56 [40-81] kPa, $p=0.621$. There was no significant difference for the other correction indices. The braces designed with our algorithm took 5 min to create compared to 1.5 hours for the reference braces.

Conclusion: Braces created using an automatic design algorithm show promising simulated corrections of the lumbar curves in the coronal plane. Further improvements are needed to improve the correction of the other deformities.

F6. Luigi La Barbera, professionnel de recherche

Optimization of Correction Strategies for Thoracic Adolescent Idiopathic Scoliosis: a Patient-Specific and Surgeon-Specific Approach

La Barbera, L.1,2, Larson, A.N.3, Rawlinson, J.J.1,4, Aubin, C.E.1,2

1. Department of Mechanical Engineering, Polytechnique Montréal; 2. Centre de Recherche, CHU Sainte-Justine; 3. Department of Orthopedic Surgery, Mayo Clinic, Rochester, MN, USA; 4. Medtronic, Spinal Applied Research, Memphis, Tennessee, USA.

Objective: Computer-based optimization algorithms using personalized biomechanical models are promising tools to support the surgical decision-making process, particularly in 3D correction of adolescent idiopathic scoliosis, where the best intraoperative instrumentation strategy and the correction goals are debated among experienced surgeons.



The aim was to assess a surgery planning optimization tool to biomechanically compare different posterior instrumentation strategies of thoracic scoliosis and to identify optimal 3D correction with a limited number of fused vertebrae.

Methods: A patient-specific biomechanical model of a thoracic adolescent scoliosis case (Cobb: 69°; T4-T12 thoracic kyphosis: 34°; apical vertebral rotation: 16°) was generated. A total of 1080 virtual instrumentations were simulated to compare: 5 different screw patterns, 4 upper and 3 lower instrumented vertebrae, 6 rods curvatures, and 3 rods materials/diameters, with concave rod rotation and en bloc derotation as main correction maneuvers. The virtual simulation results, in terms of 3D correction and mobility, were rated using an objective function for thoracic scoliosis that assessed 55 surgeon-specific correction objectives.

Results: Multiple optimal strategies were identified, depending on the selected correction objectives. Optimal strategies provided better coronal ($23\pm 9^\circ$ vs. $31\pm 9^\circ$, $p<0.05$) and transverse ($9\pm 1^\circ$ vs. $11\pm 1^\circ$, $p<0.05$) planes correction and higher implant density (1.6 ± 0.3 vs. 1.4 ± 0.2 screws/vertebra, $p<0.05$) compared to worst ones, but comparable instrumented levels (9.9 ± 1.6 vs. 10.7 ± 2.1). Optimal strategies had a more distal lower instrumented vertebra (L3) and high stiffness (CoCr, 6mm) differentially or highly contoured rods.

Conclusion: The computerized algorithm determined the best instrumentation parameters to achieve optimal correction for the considered thoracic case. Multiple clinically equivalent strategies may be used, as supported by the variety of considered correction objectives. The current approach could be translated to any scoliotic curve, including surgeon preferences in terms of instrumentation parameters, intraoperative correction maneuvers and correction objectives.

Funding and Sponsorship: NSERC/Medtronic Industrial Research Chair in Spine Biomechanics, Canada Research Chair in Orthopedic Engineering. Canada First Research Excellence Fund through TransMedTech Institute Postdoctoral Fellowship.

F7. Catherine Bernard, candidate à la MSc

Le développement moteur des enfants à l'âge de 5 ans nés avec une cardiopathie congénitale (CC)

Bernard, C. 1,2, Gagnon, K. 3, Gaudet, I. 1,4, Doussau, A. 3, Pinchevsky, E. 5, Beaulieu-Genest, L. 3, Jaworski, M. 3, Gallagher, A. 1,4, Poirier, N. 3,5, Simard, M-N. 1,2

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine; 2. École de Réadaptation, Université de Montréal; 3. Clinique d'Investigation Neuro-Cardiaque, CHU Sainte-Justine; 4. Département de Psychologie, Université de Montréal; 5. Faculté de Médecine, Université de Montréal.

Introduction : Les enfants d'âge scolaire nés avec une CC sont à risque élevé de manifester des difficultés développementales. À notre connaissance, peu d'études se sont intéressées à la sphère motrice.

Puisque la motricité influence le fonctionnement de l'enfant dans l'ensemble de ses environnements, mieux comprendre le profil moteur des enfants nés avec une CC permettrait de cibler leurs besoins et d'intervenir avant que les impacts fonctionnels surviennent. Objectifs : 1) Caractériser le développement moteur des enfants de 5 ans nés avec une CC et 2) décrire la trajectoire développementale du fonctionnement moteur des enfants avec une CC entre l'âge de 1 et 5 ans. Méthodes : À ce jour, 49 enfants suivis au CHU Sainte-Justine en raison d'une CC nécessitant une chirurgie au cours de la 1^{re} année de vie et maintenant âgés entre 5,0 et 5,9 ans ont été recrutés (24 filles ; âge moyen = $5,45 \pm 0,28$ ans). Le critère d'exclusion est d'avoir un syndrome génétique associé avec des retards développementaux (ex : trisomie 21 ou autres). Pour évaluer le développement moteur, les sous-échelles du Beery-Buktenica Developmental Test of Visual-Motor Integration (VMI-6) et le Movement



Assessment Battery for Children (MABC-2) ont été administrés. La plupart des enfants inclus dans notre étude ont également été évalués à l'âge de 12 mois (n=43), 24 mois (n=42) ou les 2 (n=38) avec le Bayley Scales of Infant and Toddler Development III. Résultats : Parmi les enfants de notre cohorte, 14,9% (n=7) ont obtenu un score \leq 15e percentile au sous-test Motor Coordination du VMI-6. Au MABC-2, 38,8% (n=19), 31,7% (n=17) et 46,9% (n=23) ont obtenu un score \leq 16e percentile au sous-test Dextérité Manuelle, Équilibre et au score Total. Comparés aux normes, les enfants de notre cohorte ont eu des scores significativement plus bas dans ces 4 sous tests ($p=0,000$; $p=0,004$; $p=0,003$; $p=0,001$ respectivement). Pour la trajectoire développementale, une amélioration pour la motricité fine, grossière et globale (fine et grossière combinées) entre 1 et 2 ans est observée, alors qu'entre 2 et 5 ans, une diminution de la motricité fine et globale et une amélioration de la motricité grossière ($p=0,001$) sont notées. Discussion : Nos résultats soulignent l'importance de suivre les enfants avec une CC avant l'entrée à l'école afin d'identifier ceux ayant des difficultés sur le plan du développement moteur et d'intervenir avant que celles-ci ne nuisent à leur participation sociale.

F8. Thomas Molina, candidat au PhD

L'interaction entre progéniteurs fibro-adipogéniques et médiateurs lipidiques, le nouvel orchestre de la régénération musculaire

Molina, T.1,2, Fabre, P.1,2, Deprez, A.1,2, Orfi, Z.2, Conte, T.2, Dort, J.2, Mokhtari, I.1,3, Pellerito, O.2, Dumont, N.2

1. Département de Physiologie, Université de Montréal. 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine. 3. Université de Québec à Chicoutimi

Avec une masse avoisinant les 40% de notre poids total, le muscle squelettique est l'organe le plus conséquent du corps humain. Étant soumis quotidiennement à des dommages, il a développé de remarquables mécanismes de régénération impliquant la fusion des cellules souches musculaires (MuSc) pour former de nouvelles fibres musculaires. De nombreuses autres cellules participent à ce procédé telles que les progéniteurs fibro-adipogéniques (FAPs) qui favorisent la prolifération des MuSc. Malgré leur implication dans un contexte de régénération saine, les FAPs sont aussi fortement impliqués dans des processus dégénératifs tels que la dystrophie musculaire de Duchenne (DMD). Récemment, les lipides bioactifs, des composés dériver des omégas-3 et -6, ont démontré une importance considérable dans la biologie musculaire. Cependant leur impact sur les FAPs est inconnue. Nous avons mis en évidence que les FAPs exprimaient les enzymes de synthèse ainsi que les récepteurs aux lipides bioactifs. Afin d'étudier l'interaction entre médiateurs lipidiques et FAPs nous avons traités ces cellules in vitro via différents médiateurs lipidiques. Par ailleurs, nous avons utilisé des souris « knock-out » dont les FAPs n'expriment pas les enzymes de synthèse des lipides bioactifs que nous avons blessées afin de comprendre la relation FAPs-médiateurs lipidiques au cours de la régénération musculaire. Enfin, des souris dystrophiques ont été traitées avec ces composés dans le but de caractériser leur potentiel thérapeutique. Ces recherches mettent en lumière un nouveau processus impliqué au cours de la reconstruction musculaire et fournie par ailleurs une potentielle alternative au traitement actuel de la DMD.

G1. Sandrine St-Onge, candidat à la MSc

Interaction between Sim1 and Otp for the control of hypothalamic development and function

Sandrine St-Onge, Jacques L. Michaud

Centre de recherche, CHU Sainte-Justine, Département de neurosciences, Université de Montréal



The paraventricular nucleus (PVN) of the hypothalamus is a major regulator of energy balance. We have shown that the transcription factors SIM1 and OTP function in parallel for the development of the PVN. Whereas Sim1^{-/-} mice die shortly after birth, Sim1^{+/-} mice survive but develop hyperphagia and early-onset obesity. Similarly, SIM1 haploinsufficiency causes hyperphagia and severe obesity in humans. We have shown that Sim1 functions along a physiological pathway in the PVN for the control of food intake. In contrast, very little is known about the role of OTP in the postnatal hypothalamus.

As Sim1 and Otp show similar expression patterns and are both required for the development of the same cell types in the hypothalamus, we hypothesize that they regulate a common set of genes, either by acting along distinct pathways that converge on the same target genes or by participating to the same transcriptional complex. In order to investigate this hypothesis, we are performing the following experiments:

- 1) Generation of a new Otp mutant allele. We used the crispr-cas9 technology to generate a null allele of Otp (Otp⁻) by deleting its exon 2. As previously reported, Otp^{+/-} mice survive and reproduce whereas Otp⁻¹ mice die perinatally. We confirmed that the PVN fails to develop in these mutant mice.
- 2) Functional interaction between Sim1 and Otp for the control of energy balance. In order to determine whether Sim1 and Otp interact in the hypothalamus, we chose to study their involvement for the control of energy balance. We crossed Sim1^{+/-} and Otp^{+/-} mice to generate single and double heterozygote as well as wild-type littermates. Weekly measurements of their weight revealed that Sim^{+/-} and Otp^{+/-} mice become obese but that Sim1^{+/-};Otp^{+/-} mice are more obese than the individual mutants, suggesting a functional interaction between these genes.
- 3) Characterization of the hypothalamic transcriptome of E13.5 Sim1^{-/-} and Otp^{-/-} embryos. We also aim to determine whether Sim1 and Otp regulate the expression of the same genes by comparing the transcriptomes of Sim1 and Otp mutants with that of littermate controls using RNA-seq and ChIP-seq. If we observe that these transcriptomes are similar, we will perform co-immunoprecipitation experiments to determine whether SIM1 and OTP physically interact.

Knowledge of the interaction between SIM1 and OTP represents a critical entry point for further dissecting an important pathway involved in the control of food intake.

G2. Justine Fortin-Houde, candidate à la MSc

Modulation des "sharp wave ripples" de l'hippocampe par les neurones glutamatergiques du raphé médian

Fortin-Houde, J. 1,2, Ducharme, G. 1 et Amilhon, B. 1,2

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

L'hippocampe est une structure cérébrale essentielle à la formation de la mémoire. Cette fonction est possible grâce à un rythme particulier de l'hippocampe soit les « sharp wave ripple ». Cette activité électrophysiologique particulière correspond à un type d'oscillation de haute fréquence et de haute amplitude qui reflète la décharge synchronisée de groupes de neurones. Une étude a montré que l'activation optogénétique du raphé médian entraîne l'inhibition des « sharp wave ripples » affectant en particulier la mémoire de peur, mais sans identifier la population neuronale à l'origine de cet effet. Le raphé médian possède une population de neurones glutamatergiques exprimant le transporteur vésiculaire du glutamate 3 (VGLUT3) qui projette jusqu'à l'hippocampe. Ainsi, cette voie de projection glutamatergique du raphé médian à l'hippocampe est dans une position idéale pour potentiellement moduler les « sharp wave ripple ».



Notre étude consiste en une première caractérisation de cette voie de projection. Pour cibler les neurones glutamatergiques nous utilisons la combinaison de souris transgéniques qui expriment l'enzyme Cre recombinase dans les neurones possédant VGLUT3 (souris VGLUT3-Cre) et l'injection de vecteurs viraux Cre-dépendants (AAV). D'abord, nous évaluons la contribution des neurones glutamatergiques du raphé médian aux « sharp wave ripples » de l'hippocampe. Pour cela, nous combinons des enregistrements électrophysiologiques in vivo dans l'hippocampe de la souris libre de ses mouvements avec l'activation optogénétique des neurones glutamatergiques du raphé médian grâce à l'opsine ChETA. Nous avons observé que l'activation optogénétique spécifique des neurones glutamatergiques mène à l'inhibition des « sharp waves ripples ». Un autre objectif de notre étude est de faire une cartographie anatomique exhaustive de cette voie de projection. Nous détaillons ainsi les projections aux deux principales divisions de l'hippocampe soit sa région dorsale et sa région ventrale. En effet, plusieurs études ont démontré une distinction entre ces deux régions au plan comportemental; l'hippocampe dorsal est associé à la mémoire spatiale tandis que l'hippocampe ventral est associé au comportement anxieux. Une potentielle distinction anatomique pourrait ainsi être observée et ensuite ciblée pour de futures études comportementales. Nos résultats permettront de mieux comprendre un circuit neuronal potentiellement impliqué dans la formation de mémoire.

G3. Claudie Comeau, candidate à la MSc

Functional characterization of RARB mutant alleles in the zebrafish

Comeau, C. 1,2, Guyot, M-C. 1, Wang, M. 1, Kibar, Z. 1,2 et Michaud, J. 1

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

Retinoic acid (RA) signalling is required for the development of several organs, including the brain, eye, heart, and lungs. Both loss and gain of RA signalling disrupt the development of these organs, indicating that its precise regulation is required for appropriate development. 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. We previously reported de novo variants in RARB in patients with microphthalmia, developmental delay, spasticity and/or dystonia. In total, we have identified 15 pathogenic variants, all located in the ligand-binding domain. Some of these variants induce gain-of-function (GOF) whereas others dominant-negative (DN) effects in the context of cell-based transcriptional assays. However, it remains unclear whether these functional effects reflect the impact of the variants in vivo. The goal of this project is to develop an in vivo system in the zebrafish to study the functional impact of RARB variants. We found that the injection of the wild-type (WT) RARB mRNA into zebrafish embryos causes microphthalmia, swimbladder defect and curvature of the body axis. Interestingly, previous studies have shown that RA signalling is involved in eye and swimbladder development. The introduction of a nonsense mutation (p.K102X) upstream of the ligand-binding domain abolished this gain-of-function effect, indicating that it is specific. Using site-directed mutagenesis, we have generated mutant cDNAs that include representatives of the two major classes of pathogenic variants based on in vitro studies: 1) GOF (p.R269T, p.R387C) and 2) DN variants (p.M290R, p.L402P, p.L407P). Of note, p.L402P and p.L407P are located in a region of the protein that is involved in the recruitment of co-activators and might induce a DN effect via a different mechanism than upstream variants. Although p.R387C induces a GOF in vitro, preliminary experiments showed that the injection of the corresponding mRNA causes a phenotype that is similar but significantly milder than that associated with the WT mRNA, raising the possibility that it causes a loss-of-function effect in vivo. The dissection of the molecular mechanisms underlying these pathogenic variants is critical for the development of therapeutic strategies.



G4. Madeleine Aby Diallo candidate à la MSc

Étude Quantitative de l'Évolution du Réservoir Cellulaire du VIH-1 chez les Enfants et Adolescents infectés de Manière Verticale

Diallo, M. A. 1,2, Ransy, D. G.1, Kakkar, F.3,4, Brophy, J.5, Samson, L.5, Bitnun, A.6, Read, S.6, Hawkes, M.T.7, Kim, J.8, Lavoie, S.8, Sandstrom, P.8, Soudeyns, H.1,2,3,4, EPIC4 Study Group

1Unité d'immunopathologie virale, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine; 2Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Faculté de médecine, Université de Montréal; 3Centre d'infectiologie mère-enfant, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine; 4Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal; 5Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa; 6Hospital for Sick Children, Toronto; 7Department of Pediatrics, University of Alberta, Edmonton; 8National Laboratory for HIV Reference Services, Public Health Agency of Canada, Winnipeg, Manitoba.

160,000 enfants sont infectés par le VIH chaque année, la plupart par transmission verticale. Chez son hôte, le VIH se terre dans des réservoirs cellulaires hors de portée du système immunitaire et de la thérapie antirétrovirale combinée (TARc). Chez l'adulte et l'enfant, l'initiation d'une TARc est associée à une suppression virale soutenue (SVS) qui peut parfois se poursuivre suite à l'interruption du traitement. Mais, contrairement aux adultes, le réservoir est mal caractérisé chez l'enfant. Notre hypothèse est que la taille et l'évolution du réservoir du VIH chez les enfants et les adolescents sont influencées par l'âge et le maintien de la SVS.

Nos objectifs sont de mesurer la taille du réservoir chez un groupe de jeunes infectés par le VIH de la Cohorte EPIC4 (n = 64) stratifiés selon l'âge (<6 ans; 6-10 ans; >10 ans) et le contrôle de la virémie durant la période de suivi (SVS à toutes les visites; SVS avec « blips »; sans SVS), et d'analyser l'évolution de la taille du réservoir dans le temps. L'impact du sexe, de l'ethnicité, du clade du VIH, de la proportion de vie sous SVS et de l'âge au début du traitement seront aussi étudiés.

Des cellules mononuclées du sang périphérique ont été collectées chez les participants tous les 3 mois durant 4 ans. Le réservoir viral capable de réplication a été mesuré par « digital droplet PCR » suite à une stimulation des cellules CD4+ à la prostratine.

58% des participants étaient de sexe féminin, 61% d'ethnicité noire, et 48% ont immigré au Canada. L'âge à l'initiation de la TARc variait de 0-13 ans, 7 enfants l'ayant débutée à la naissance. 43.3% des participants présentaient un nadir du compte CD4 >50 cellules/mm³, un paramètre associé à la progression de la maladie.

L'analyse de 7 participants de <6 ans (4 avec SVS, 2 avec « blips », 1 sans SVS) a été complétée. Chez 3 des 4 participants avec SVS, le VIH-1 était indétectable à chaque visite. Chez le 4ème, le virus a été détecté lors de 2 des 6 visites (2.89 copies d'ARN viral/106 cellules CD4+). Pour les 2 participants avec « blips », le virus fut détecté lors de 7 visites sur 9 (<1,000 copies d'ARN viral/106 cellules CD4+). Le participant sans SVS présentait des niveaux >3,000 copies d'ARN viral/106 cellules CD4+ qui ont dépassé par 2 fois la limite supérieure de détection.

Ces résultats sont compatibles avec une diminution progressive de la taille du réservoir viral capable de réplication lorsque la SVS est maintenue chez les enfants et les adolescents.

G5. Sophie-Camille Hogue, candidate à la MSc

Comparison of pharmacist evaluation of pharmacological profiles with predictions of a machine learning model



Hogue, S.-C.1,2,3, Chen, F.1,2,3, Brassard, G.1,2,3, Lebel, D.3,4, Bussi eres, J.-F.3,5,6, Thibault, M.3,4

*1. Candidate à la maîtrise en pharmacothérapie avanc ee, Faculté de pharmacie, Université de Montréal;
2. Résidente en pharmacie, CHU Sainte-Justine; 3. Département de pharmacie et Unité de recherche en
pratique pharmaceutique, CHU Sainte-Justine; 4. Chercheur associé, Centre de recherche, CHU Sainte-
Justine; 5. Professeur titulaire de clinique, Faculté de pharmacie, Université de Montréal; 6. Chercheur,
Centre de recherche, CHU Sainte-Justine.*

Objectives. To assess the clinical performance of a machine learning model aiming to identify unusual medication orders and evaluate the integration of these alerts in pharmacy practice.

Method. This prospective study was conducted at CHU Sainte-Justine from April 2020 to August 2020. An unsupervised machine learning model was trained from 10 years of medication order data, in order to learn medication order patterns. We hypothesized that the predictions of the model would indicate whether a pharmacological profile (list of active medications for a patient) or an individual order corresponds to these patterns (typical) or not (atypical). Clinical pharmacists dichotomously rated medication orders and profiles during their daily practice. Confusion matrices were used to evaluate the concordance between pharmacist evaluation and the model's predictions. Area under precision-recall curve (AUPR) and F1-score were calculated. Two focus groups were held during data collection.

Results. 12 471 medication orders and 1 356 profiles were rated by 25 pharmacists. Medication order predictions showed a precision of 35%, recall (sensitivity) of 26%, and specificity of 97% as compared to pharmacist ratings. AUPR was 0.25. F1-score was 0.30. Profile predictions showed a precision of 49%, recall of 75%, and specificity of 82%. F1-score was 0.59. According to participants, the model was useful as a screening tool to identify which patients to prioritize during the day. Examples of positive applications of the model were shared during the focus groups.

Discussion. Overall, predictions for profiles had higher F1-scores and recall compared to medication order predictions. Recall is favored in this study, because ultimately, the clinical pharmacist would use this model as a triage tool to spend less time reviewing typical orders and profiles. As such, false negatives should be minimized. Even though model performance was much better for profile predictions, most pharmacists preferred medication order predictions. This model has a limited generalizability to another center and is susceptible to drift (drug shortages, change of practice).

Conclusion. This machine learning model showed better performance for the identification of atypical pharmacological profiles than medication orders. Pharmacists preferred predictions by medication order over those by profile, despite worse performance. Improving these predictions should be prioritized in future research to maximize clinical impact.

G6. Samuel Sassine, candidat à la MSc

A pilot double-blind randomized controlled trial on vitamin D3 in children with newly diagnosed Crohn's disease.

Samuel, S.1,3, Tchogna, S.A.1, Deslandres, C.1, Mailhot, G.1, Alos, N.1, Touzot, F.1, Clayton, L.1, Khamessan, A.2, Mathieu, M.E.3, M sse, B.1, Lacroix, J.1, Jantchou, P.1.

1. CHU Sainte-Justine Research Center, Montréal, Qc, Canada. 2. Euro-Pharm International Canada Inc, Montreal, Qc, Canada. 3. Université de Montréal, Montreal, Qc, Canada.

Low vitamin D level is associated with a higher risk and a more severe course of Crohn's disease (CD). Varying doses of vitamin D can rapidly alter the serum levels of 25-hydroxy-vitamin D (25OHD). No study



specifically addressed whether a supplementation of 25OHD can modulate its long-term level and the relapse rate of CD in children.

We aim to investigate if high dose oral vitamin D3 (VITD), improve the levels of 25OHD (>100 nmol/L) without any adverse event and increase the rate of sustained corticosteroids free remission.

Vitamin D in Pediatric CD (ViDiPeC) is a pilot double-blind randomized controlled trial (RCT). Children, aged 9-18 years, newly diagnosed with CD (<3 months) with a Pediatric CD Activity Index (PCDAI) < 30 were randomly allocated to one study arm: (1) Experimental (high dose VITD; N=12): patients > 40 kg: 4000 IU/day as induction for 4 weeks and 2000 IU/day as maintenance for 48 weeks; patients < 40 kg: 3000 IU/day as induction for 4 weeks and 2000 IU/day for 48 weeks; (2) Controls (low dose VITD; N=13): 800 IU/day for 52 weeks.

25 children (14 girls) were included. The median (interquartile range (IQR)) baseline PCDAI was 7.5 (5 to 10). Baseline serum 25 OHD was similar: 65.5 (IQR : 53.5 to 90.0) nmol/L vs 68.0 (53.5 to 79.5) nmol/L, in the two groups (p=0.9). The median induction VITD dose was 15.5 (7.1 to 25.9) IU/kg body weight in the low dose vs. 82.9 (57.9 to 93.9) IU/kg in the high dose arm.

Compliance to VITD intake was good: week 12 = 95.3%, week 26 = 94.7%, week 38 = 95.8% and week 52 = 74.5%.

Blood levels of 25OHD gradually increased during follow-up. The median increase of 25OHD level was 38.0 (IQR : 34.0 to 49.0) nmol/L in the high dose vs. 4.0 (IQR : -1.5 to 12.0) nmol/L in the low dose arm (p=0.04). At 52 weeks, 75% of patients in the high dose arm had 25OHD levels > 100 nmol/L vs 12.5% in the low dose arm. The highest level of vitamin D at any time point was 206 nmol/L in a patient in the "4000 IU/day" group. No hypercalcemia/hypercalciuria was identified at any time point in the whole cohort. A sustained corticosteroid free remission by 52 weeks was present in 50% of patients in the high dose vs. 40% in the low dose arm (p=0.65).

A good compliance with VITD oral intake was demonstrated in this pilot RCT. No drug-related adverse event was noticed. The study has been extended to seven Canadian centers with the aim to investigate if this inexpensive therapy can help to lower the relapse rate of pediatric CD.

H1. Pakiza Ruknudin, candidat à la MSc

Implication of Nogo-A/NgR1 signaling pathway on the bioactivity of endothelial progenitor cells (EPCs): potential impact on impaired revascularization during Oxygen-Induced Retinopathy (OIR)

Pakiza Ruknudin^{1,3*}, Michel Desjarlais^{1,3*}, Maëlle Wirth^{1,3}, Isabelle Lahaie¹, and Sylvain Chemtob^{1,2,3}

1 Department of Ophthalmology, Maisonneuve-Rosemont Hospital Research Center,

University of Montréal, Montréal, Québec, Canada. 2 Departments of Pediatrics, Ophthalmology and Pharmacology, Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine Research Center, Montréal, Québec, Canada. 3 Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de

*Montréal *Co-first*

Introduction & objectif : Au cours des dernières années il a été démontré que différentes populations de cellules progénitrices angiogéniques circulantes participent activement au processus de revascularisation incluant les cellules endothéliales progénitrices (EPCs) dérivées de la moelle osseuse (BM). Toutefois, les mécanismes moléculaires impliqués dans la défaillance fonctionnelle des BM-EPCs observés lors de la rétinopathie induite par l'oxygène (OIR) demeurent mal compris. L'objectif de l'étude



visée à évaluer l'interrelation liant l'effet de l'hyperoxie sur la voie de signalisation anti-angiogénique NOGO/NGR1 et sur la fonction des BM-EPCs chez les rats OIR.

Méthodes : L'expression de NOGO et NGR1 a été évaluée par PCR, western blot et immunohistochimie in vivo dans la rétine de rat OIR comparé à des rats CTL, et in vitro sur les BM-EPCs isolés de rats exposés ou non en hyperoxie. Le rôle de NOGO/NGR1 sur l'activité angiogénique des EPCs a été analysé respectivement par test de migration et de tubulogénèse en présence ou absence d'un inhibiteur de NOGO (peptide antagonisme neutralisant).

Résultats : Nos résultats d'immunohistochimie sur coupe transverse de la rétine montrent chez les rats CTL, que NOGO est principalement exprimé au niveau des cellules ganglionnaires et que de façon intéressante, son expression est augmentée et devient co-localisée au niveau de la choroïde, un tissu hautement vascularisé, chez les rats OIR. In vitro, les résultats de western blot et PCR montrent que l'expression de NOGO et de son récepteur NGR1 est significativement augmentée dans les BM-EPCs soumises à l'hyperoxie. Une réduction de la capacité des BM-EPCs à migrer et à former des néovaisseaux est observée en condition d'hyperoxie, corrélant avec l'augmentation intracellulaire de NOGO/NGR1. De façon intéressante, les EPCs traités avec un peptide neutralisant de NOGO affichent une meilleure capacité de tubulogénèse et de migration de façon dose dépendante, conférant une protection contre l'hyperoxie.

Conclusions : Les résultats préliminaires de cette étude suggèrent que la signalisation NOGO/NGR1 pourrait potentiellement réguler négativement la revascularisation rétinienne chez les rats OIR en affectant à la fois, la capacité vasoréparatrice des EPCs mobilisés de la moelle osseuse vers les sites de revascularisation ischémique.

H2. Marianne Mengus, candidate à la MSc

Persistance d'un profil M1-proinflammatoire des cellules microgliales exposées à un stress inflammatoire périnatal

Mengus, M. 1,2, Imane R.2, Tremblay, S.1,2

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

Les nourrissons extrêmement prématurés sont exposés à de multiples facteurs de stress inflammatoire au cours de la période néonatale, notamment l'hémorragie cérébelleuse périnatale (ICB) et l'infection postnatale, reconnus comme deux facteurs de risque majeurs de retard de développement. Étant donné l'implication importante des cellules microgliales dans les réponses innées précoces inflammatoires du système nerveux central, notre hypothèse est qu'elles jouent probablement un rôle central dans la pathogenèse des lésions cérébelleuses induites en période périnatale dans un cerveau en développement.

Nous utilisons un modèle de souris transgéniques exprimant de façon conditionnelle le récepteur de la toxine diphtérique (DT) dans les cellules positives pour le récepteur Cx3Cr1, soit au niveau du SNC majoritairement les cellules microgliales. En exposant ces souris à une injection de DT avant une insulte cérébrale, nous pouvons dépleter jusqu'à 75% des microglies afin d'en étudier le rôle dans les insultes périnatales telles que l'inflammation ou l'hémorragie. Les changements morphologiques des cellules microgliales post-insultes seront analysés par cytométrie de flux de façon longitudinale.

Nos données préliminaires démontrent un profil microglial similaire avant l'insulte à P2 dans les souriceaux déplétés en cellules microgliales ou non sans différence majeure entre les mâles et les femelles. En effet, avant l'exposition au LPS à P2, imitant un stress inflammatoire précoce unique, les souriceaux présentent un profil de cellules microgliales activées composé d'environ 50% de cellules M1-



proinflammatoire et 50% de cellules M2-proréparatrice. Par contre, treize jours après l'insulte (P15), les souriceaux présentent une prédominance du phénotype M1-pro-inflammatoire dans les cellules activées. Les femelles non déplétées exposées au LPS ont 77,6% de M1 comparativement aux souriceaux injectés avec le véhicule à 26,4% (n=5, **P=0,0018). Les femelles déplétées démontrent des changements similaires avec une prédominance du phénotype M1 à 63.1% après exposition au LPS contrairement à 21.9% chez les véhicules (n=11, ***P=0,001). Les mâles démontrent les mêmes tendances que les femelles déplétées et non déplétées.

Un stress inflammatoire systémique périnatal favorise une persistance à long terme du phénotype M1-proinflammatoire des cellules microgliales activées reflétant un état prédisposant à une réponse pro-inflammatoire chronique du système nerveux central.

H3. Corinne Leveau, candidate à la MSc

Rôle de la thrombospondine-1 dans la pathophysiologie de l'encéphalomyélite myalgique

Leveau, C. 1,2, Nepotchaykh, E. 1,2, Elremaly, W. 1,2, Caraus, I. 1,2, Franco, A. 1 Moreau, A. 1,2,3

1. *Laboratoire Viscogliosi de génétique moléculaire des maladies musculo-squelettiques, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal, Qc*; 2. *Département de biochimie et médecine moléculaire, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal Qc*; 3. *Département de Stomatologie, Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal, Montréal, Qc*

PROBLÉMATIQUE : L'encéphalomyélite myalgique (EM) est une maladie chronique complexe et débilante. Son étiologie demeure inconnue et on ne possède ni biomarqueur diagnostique ni remède. On retrouve également une grande hétérogénéité clinique entre les patients rendant son diagnostic d'autant plus difficile. L'EM est caractérisée par une variété de symptômes, notamment le malaise après-effort. Le malaise après effort se déclenche suite à un effort physique ou mental et peut exacerber les symptômes de l'individu et/ou empirer sa situation générale et ce sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. La thrombospondine-1 (TSP-1) est une glycoprotéine matricellulaire impliquée dans une longue liste de processus biologiques, comme l'angiogenèse, l'inflammation et l'apoptose. Dans une étude sur les rats, l'expression de TSP-1 était 3,5 fois supérieure après une seule séance d'exercice.

HYPOTHÈSES : Notre hypothèse est que la modulation de la TSP-1 circulante joue un rôle dans l'exacerbation des symptômes qui sont caractéristiques du malaise après-effort chez les personnes atteintes d'EM.

MÉTHODES : Une cohorte de 49 participants a été constituée : 32 personnes atteintes d'EM (PAEMs) et 17 témoins associés pour le sexe et l'âge. Chaque individu a rempli trois questionnaires standardisés (SF-36, MFI-20, DSQ). Les niveaux plasmatiques de TSP-1 ont été mesurés par ELISA avant et après une stimulation mécanique de 90 minutes sur le bras, qui induit le malaise après-effort. La différence (deltaTSP-1) a été calculée et comparée aux scores des questionnaires suivi d'ANOVA et du test post-hoc de Tukey-Kramer. Finalement, les PAEMs ont été classifiés dans un de quatre clusters selon l'expression de 11 microARNs.

RÉSULTATS : On observe beaucoup de variation dans les niveaux plasmatiques de TSP-1 entre T0 et T90 autant entre les PAEMs que les contrôles. Mais selon la classification par les microARNs, on note une différence significative du delta de l'expression de TSP-1 entre les différents groupes. Les PAEMs du groupe 3 sont parmi ceux présentant plus de fatigue générale (MFI-20) et les pires scores de sommeil (DSQ) et le seul groupe dont le deltaTSP-1 est négatif.



CONCLUSION : On croit que plus le deltaTSP-1 est négatif, plus les symptômes semblent sévères. Plus de recherches seront nécessaires afin d'investiguer le rôle de la thrombospondine-1 dans la pathophysiologie de l'EM.

Projet financé par la Fondation Sibylla-Hesse et la Fondation Open Medicine Canada

H4. Anthony Lemieux, candidat à la MSc

Heritable Epigenetic Dysregulations in Promoter Regions Following a Temporary Inhibition of Dnmt1 in Mouse Embryonic Stem Cells

Lemieux, A. 1,2, Elder, E. 1,2, Bertrand-Lehouiller, V. 1,2, Caron, M. 1, Legault, LM. 1,2, McGraw, S. 1,2

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

In preimplantation mice embryos, a major reprogramming wave resets genome-wide DNA methylation (DNAm_{et}) profiles. Differentially methylated regions (DMRs) (i.e., imprinted genes) must escape reprogramming and sustain precise DNAm_{et} profiles through continuous DNMT1 (DNA methyltransferase 1) activity to ensure the proper establishment of the fetus's epigenome. Using an embryonic stem (ES) cell model with inducible Dnmt1 repression (Dnmt1^{tet/tet}), we showed that a temporary lack of Dnmt1 triggers the permanent loss of DNAm_{et} profiles on DMR and DMR-like regions. We still do not understand why these regions are unable to re-establish their DNAm_{et} profiles following

PROBLÉMATIQUE : L'encéphalomyélite myalgique (EM) est une maladie chronique complexe et débilitante. Son étiologie demeure inconnue et on ne possède ni biomarqueur diagnostic ni remède. On retrouve également une grande hétérogénéité clinique entre les patients rendant son diagnostic d'autant plus difficile. L'EM est caractérisée par une variété de symptômes, notamment le malaise après-effort. Le malaise après effort se déclenche suite à un effort physique ou mental et peut exacerber les symptômes de l'individu et/ou empirer sa situation générale et ce sur plusieurs heures, voire plusieurs jours. La thrombospondine-1 (TSP-1) est une glycoprotéine matricellaire impliquée dans une longue liste de processus biologiques, comme l'angiogenèse, l'inflammation et l'apoptose. Dans une étude sur les rats, l'expression de TSP-1 était 3,5 fois supérieure après une seule séance d'exercice.

HYPOTHÈSES : Notre hypothèse est que la modulation de la TSP-1 circulante joue un rôle dans l'exacerbation des symptômes qui sont caractéristiques du malaise après-effort chez les personnes atteintes d'EM.

MÉTHODES : Une cohorte de 49 participants a été constituée : 32 personnes atteintes d'EM (PAEMs) et 17 témoins associés pour le sexe et l'âge. Chaque individu a rempli trois questionnaires standardisés (SF-36, MFI-20, DSQ). Les niveaux plasmatiques de TSP-1 ont été mesurés par ELISA avant et après une stimulation mécanique de 90 minutes sur le bras, qui induit le malaise après-effort. La différence (deltaTSP-1) a été calculée et comparée aux scores des questionnaires suivi d'ANOVA et du test post-hoc de Tukey-Kramer. Finalement, les PAEMs ont été classifiés dans un de quatre clusters selon l'expression de 11 microARNs.

RÉSULTATS : On observe beaucoup de variation dans les niveaux plasmatiques de TSP-1 entre T0 et T90 autant entre les PAEMs que les contrôles. Mais selon la classification par les microARNs, on note une différence significative du delta de l'expression de TSP-1 entre les différents groupes. Les PAEMs du groupe 3 sont parmi ceux présentant plus de fatigue générale (MFI-20) et les pires scores de sommeil (DSQ) et le seul groupe dont le deltaTSP-1 est négatif.



CONCLUSION : On croit que plus le deltaTSP-1 est négatif, plus les symptômes semblent sévères. Plus de recherches seront nécessaires afin d'investiguer le rôle de la thrombospondine-1 dans la pathophysiologie de l'EM.

Projet financé par la Fondation Sibylla-Hesse et la Fondation Open Medicine Canada

H5. ElHadji Mouhamadou Sakhir Djite, candidat à la MSc

Effet de l'absence du CFTR sur la réponse in vitro à la PTH des cellules mésenchymateuses et d'ostéoblastes murins

Djite E1, Morin G1, Mailhot G1,2

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

Contexte : La maladie osseuse liée à la fibrose kystique (MOFK), l'une des complications extra-pulmonaires les plus prévalentes de la FK, se caractérise par une faible densité osseuse découlant d'une diminution de la formation osseuse et d'une augmentation de la résorption osseuse. Le gène CFTR, dont les mutations sont à l'origine de la FK, est exprimé par les cellules mésenchymateuses et les ostéoblastes. Nous avons démontré que les cellules mésenchymateuses de souris knockout pour le Cftr (Cftr^{-/-}) présentaient une altération de leur capacité à se différencier en ostéoblastes matures et fonctionnels. Ces résultats suggèrent l'implication du CFTR dans la pathogenèse de la MOFK. Hypothèse/objectif : Nous postulons que l'absence du CFTR compromet la capacité des cellules mésenchymateuses de la moëlle osseuse à répondre à des facteurs (hormones, facteurs de croissance) modulant la différenciation ostéoblastique et la formation osseuse. Notre objectif est de comparer la réponse des cellules mésenchymateuses et d'ostéoblastes matures de souris Cftr^{-/-} et Cftr^{+/+} à la parathormone (PTH), une hormone ayant des effets anaboliques et cataboliques sur l'os. En interagissant avec son récepteur membranaire, la PTH active une voie de signalisation menant à l'expression de gènes cibles qui modulent la prolifération, la différenciation et la fonction des ostéoblastes. Méthodes : Une courbe dose et temps-réponse a été réalisée afin d'établir la concentration optimale de PTH à utiliser. Des cellules mésenchymateuses de souris mâles Cftr^{+/+} ont été traitées aux concentrations 0 ;50 ;250 et 500 ng/mL de PTH pendant 8, 16 et 24h et ce, à trois stades de différenciation: Jour 0 (non différenciées), 14 (stade intermédiaire) et 28 de culture (ostéoblastes matures). L'expression de gènes cibles de la voie PTH-PTH1R tels IGF1, RANK-L et OPG et des récepteurs PTH1R et IGF1R a été mesurée par PCR quantitatif. Résultats et perspectives : La concentration 250ng/mL et le temps d'incubation de 16h sont les conditions induisant la meilleure réponse ostéoblastique. Des études sont en cours visant à comparer l'expression de nos gènes d'intérêt dans des cultures issues de souris Cftr^{-/-} et Cftr^{+/+} mâles et femelles en absence et en présence de PTH. Ces résultats permettront de confirmer si l'absence du CFTR modifie la réponse ostéoblastique à la PTH. Collectivement, ces travaux amélioreront notre compréhension de la pathogenèse et des mécanismes physiopathologiques sous-jacents à la MOFK.

H6. Camille Jutras, candidat à la MSc

Prevalence of anemia at discharge in 4588 consecutive pediatric intensive care survivors

Jutras C.1, Sauthier M.1, Tucci M.1, Emeriaud G.1, Trottier H.1, Lacroix J.1, Robitaille N.1,2, Du Pont-Thibodeau G.1

1 Sainte-Justine Hospital, Department of Pediatrics, Université de Montréal, Montreal, Canada; 2 Héma-Québec, Montreal, Canada.



Background. Given the results of randomized controlled trials advocating for a restrictive approach to transfusion therapy, transfusion practices targeting hemoglobin levels of < 70 g/L are increasingly being followed in pediatric intensive care units (PICU). As a consequence, more children leave the PICU anemic. The aim of this study is to determine the prevalence of anemia at PICU discharge.

Methods. A 5-year retrospective cohort study of all consecutive PICU survivors was performed at CHU Sainte-Justine(CHUSJ). Patient characteristics, admission hemoglobin level and last hemoglobin level prior to PICU discharge were collected using an electronic medical record database (IntelliSpace Critical Care and Anesthesia, Philips Medical Systems). Anemia was defined as per the Canadian Blood Services (CBS) diagnostic criteria. A multivariate analysis was done to identify possible risk factors for anemia at PICU discharge.

Results. From January 2013 to January 2018, 4698 patients were admitted to CHUSJ PICU; of which, 4588 (97.7%) survived to PICU discharge. Hemoglobin level at PICU discharge was available for 4124 patients. Overall, 1930 (47%) of survivors were found to be anemic at PICU discharge. Fifteen percent of patients (n=599) had a hemoglobin level at discharge <90 g/L. Anemia at admission was the strongest predictor of anemia at discharge in a multivariate analysis (odds ratios (OR): 13.9, p< 0.0001). Others factors that predicted anemia at discharge were the following: age, categories 6 months to 2 years old (OR: 2.9, p< 0.0001), 2 to 12 years old (OR: 4.2, p< 0.0001) and more than 12 years old (OR: 4.2, p< 0.0001); length of PICU stay of 24 to 48 hours (OR: 1.4, p=0.02), 48 to 72 hours (OR: 1.7, p= 0.0007) and >72 hours (OR: 1.7, p=0.0006); being admitted to the PICU for a surgery other than cardiac surgery (OR: 2.1, p<0.0001). Patients being admitted to the PICU for a cardiac surgery were less likely to be anemic at discharge when compared to patients admitted for a pediatric condition (OR: 0.3, p 0.023 and OR: 0.6, p <0.0001 for cyanotic and non-cyanotic patients at discharge, respectively).

Conclusions. A large proportion of PICU survivors are anemic at PICU discharge. Anemia at PICU admission was the strongest risk factor anemia at PICU discharge. The long-term consequences of anemia in these children is unknown and need to be investigated. Specifically, it is paramount that we determine the impact of anemia on the neurodevelopment of young children.

11. Alice Gravel-Chouinard, candidate à la MSc

Modulation du rythme thêta hippocampique par la projection sérotoninergique du raphé à l'hippocampe

Gravel-Chouinard, A.1,2, Brazeau, D. 1,2, Ducharme, G.1, Amilhon, B.1,2,

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

Le rythme thêta est une activité de 4-12 Hz présente dans l'hippocampe (HP) lors du sommeil paradoxal (REM) et de la course qui serait importante pour plusieurs fonctions de l'HP comme l'anxiété et la mémoire. Chez les humains, tous les anxiolytiques affectent les propriétés du rythme thêta, au contraire de médicaments tels que les antipsychotiques ou les sédatifs. Chez les souris, une inhibition du thêta pendant le REM immédiatement après un apprentissage spatial a diminué la capacité de rappel de cette tâche. Le rythme thêta de l'HP est modulé par plusieurs structures, dont les projections sérotoninergiques (5HT) du raphé. Il a été démontré qu'une diminution d'activité des neurones 5HT dans le MR augmente le rythme thêta. Les neurones 5HT du MR projettent au cortex, au diencephale et au tronc et jouent un rôle dans les processus émotionnels, le sommeil, l'appétit et la régulation de température. Pour comprendre le mécanisme de modulation du rythme thêta par le raphé et la 5HT, il est nécessaire d'isoler la projection raphé-HPv des autres projections 5-HT du raphé.



Ce projet vise à comprendre l'effet de la projection 5HT du MR à l'HP sur le rythme thêta dans l'HP pendant le REM et la course.

Nous avons utilisé un modèle exprimant une opsine activatrice ChETA uniquement dans la projection 5HT du MR à l'HP. Lorsque cette opsine est exposée à un laser de 450 nm, les neurones dans lesquels elle est exprimé sont activés. Nous avons implanté une fibre optique dans le MR pour permettre l'exposition au laser, et des électrodes d'enregistrement dans l'HPd et l'HPv. Ce modèle nous permet donc d'activer la projection 5HT du MR à l'HP, et d'observer l'effet sur le thêta hippocampique. Nous avons activé la projection 5HT du MR à l'HP lors du sommeil REM et de la locomotion, puis évalué l'effet sur la fréquence et la puissance des rythmes thêta (une mesure de l'amplitude du signal).

L'activation de la projection 5HT raphé-HP semble moduler le rythme thêta lors du sommeil, mais pas lors de la course. Malgré leur importance comportementale, les mécanismes de contrôle du rythme thêta sont mal connus. Une compréhension plus fine de la régulation du rythme thêta pourrait améliorer la compréhension, le diagnostic, et le traitement de l'anxiété.

12. Eve Racette, candidat à la MSc

Implication de TBC1D7 dans une forme de déficience intellectuelle associée à la mégalencéphalie

Racette, E.1,2, Michaud, JL.1,2

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

La déficience intellectuelle (DI) est un des désordres neurodéveloppementaux les plus fréquents. Dernièrement, l'implication de la génétique au sein de nombreuses voies de signalisation a été mise en lumière comme cause de DI. Plusieurs de ces voies sont nécessaires au développement du cerveau, comme la voie mTOR, qui est hyperactive dans certaines formes de DI, menant à des modifications structurelles et fonctionnelles. En temps normal, la voie mTOR est sous un contrôle inhibiteur par le complexe TSC1-TSC2, dont la perte de fonction d'une des sous-unités cause aussi une forme de DI. Récemment, la protéine TBC1D7 a été reconnue comme une troisième composante nécessaire à l'intégrité du complexe TSC1-TSC2. Chez l'humain, diverses mutations tronquantes bi-alléliques de TBC1D7 ont été rapportées, causant une perte d'expression de la protéine, ainsi qu'une hyperactivation de la voie mTOR au niveau cellulaire. Ceci suggère que TBC1D7 joue un rôle dans la régulation de la voie mTOR. Ces mutations sont toutes associées à une déficience intellectuelle et une mégalencéphalie. 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. Dans le but d'étudier les mécanismes sous-jacents la déficience intellectuelle et la mégalencéphalie causées par une perte de fonction de TBC1D7, nous travaillons à générer une souris possédant une mutation tronquante de TBC1D7 par CRISPR, afin de modéliser les mutations observées chez les patients. Cette étude permettra aussi une meilleure compréhension des mécanismes de régulation de la voie mTOR, dont l'importance pendant le développement est indisputable. À l'aide de techniques d'immunofluorescence effectuées sur le cerveau embryonnaire et adulte, notre étude permettra de déterminer l'impact d'une perte de fonction de TBC1D7 dans le cerveau en développement. De plus, à l'aide de test comportementaux validés par notre laboratoire, nous étudierons les déficits cognitifs engendrés par cette même mutation. Cette étude permettra globalement un approfondissement des connaissances liées au rôle de TBC1D7 dans le développement et à l'impact de sa perte de fonction dans la génération des déficits observés.



13. Karolanne Toulouse, candidate à la MSc

Mécanismes cellulaires des épilepsies associées au gène PIGB

P. K. Raju* 1, K. Toulouse* 1, T. T. M. Nguyen* 1, L. Eid1, A. Lupien-Meilleur1, M. Lachance1, P. Campeau1,2, E. Rossignol1,2,3 * Ces auteurs ont contribué également aux travaux

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

CONTEXTE. Les laboratoires des Drs. E. Rossignol et P. Campeau, ont récemment identifié des patients avec retard global du développement, épilepsie précoce et neuropathie axonale porteurs de mutations récessives du gène PIGB, induisant un déficit des ancrs glycoprotéiques (GPI). Bien que les GPI permettent l'ancrage de divers récepteurs, canaux ioniques et protéines d'adhésion à la membrane cellulaire, les mécanismes spécifiques sous-tendant le tableau neurodéveloppemental associé aux mutations de PIGB sont inconnus. Des données émergentes du labo Rossignol suggèrent qu'un tableau d'épilepsie avec atteinte cognitive sévère précoce (encéphalopathie épileptogène, EE) reflète souvent un déficit primaire de l'inhibition cérébrale, par altération du développement ou de la fonction des interneurons GABAergiques (INs).

HYPOTHÈSE ET MÉTHODES. Afin d'explorer l'hypothèse selon laquelle la perte des ancrs GPI induit un phénotype de EE en altérant le développement des INs, nous avons généré divers modèles murins porteurs de mutations ciblées de *Pigb* dans différentes populations neuronales que nous avons investigués de façon multimodale, par imagerie cellulaire à haute résolution, histochimie, quantification neuronale, enregistrements EEG et tests comportementaux.

RÉSULTATS. Alors que les knock-out constitutifs et les mutants conditionnels panneuronaux ne sont pas viables, les mutants porteurs d'une délétion conditionnelle de *Pigb* dans les INs sont viables et développent des déficits comportementaux et une épilepsie précoce. De plus, des quantifications neuronales à divers stades développementaux clés (e13.5, e15.5, P0, P7, P14, P21) ont démontré un retard de migration des INs, avec une diminution du nombre d'INs au front de migration à e13.5 et e15.5, persistant en postnatal (P0-P7), sans déficit de prolifération. De plus, l'imagerie en temps réel de la migration des IN suggère une altération notable du remodelage morphologique et de la cinétique de migration des INs.

En sommes, nos résultats démontrent que la perte des ancrs GPI, par mutation récessive du gène *Pigb*, induit un déficit de migration des INs suffisant pour résulter en une épilepsie précoce et des déficits comportementaux rappelant les symptômes observés chez les patients. Des études subséquentes permettront d'explorer les protéines spécifiques dont la localisation altérée au sein des INs suite à la perte des ancrs GPI induit ce déficit de migration.

14. Ariane Levesque, candidate à la MSc

Cancer-related fatigue in childhood cancer survivors: A scoping review on contributing domains of fatigue and whether they are addressed by non-pharmacological interventions

Levesque, A.1, Caru, M.1, Duval, M.1,2,3, Laverdière, C.1,2,3, Sultan, S.1,2,3,4

1. Sainte-Justine University Health Center, Research Center, Montreal, Canada; 2. Charles-Bruneau Cancer Care Center, Sainte-Justine University Health Center, Montreal, Canada; 3. Department of Pediatrics, University of Montreal, Montreal, Canada; 4. Department of Psychology, University of Montreal, Montreal, Canada



Objectives: We aimed to identify contributing domains of cancer-related fatigue (CRF) in childhood cancer survivors to help clarify their role as key characteristics of the symptom. We reviewed the evidence as to whether these contributing domains have been addressed by non-pharmacological interventions aiming to reduce fatigue.

Introduction: CRF is a commonly reported symptom in aftercare following cancer treatments. However, its operational definition and contributors are unclear, which makes it difficult to select targets and design adequate interventions. This scoping review will provide information to help better define CRF, identify knowledge gaps in the literature and direct future research efforts.

Methods: We performed a search in PubMed, PsycINFO, CINAHL, EMBASE, Cochrane Library, Grey Matters, OAlster, and OpenGrey. We used the Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses Extension for Scoping Reviews checklist. Data collection and analysis were performed by two independent reviewers and were classified in summary tables. The findings on contributors were synthesized in a cross table linking contributor domains with intervention type.

Results: Our search retrieved 1,832 articles, of which 44 were identified pertinent. We identified 35 contributors to CRF, among which depressive symptoms, physical activity levels and diagnosis were some of the most commonly cited. Each contributor was detailed in regard to its definition, specificities (e.g., for the “Diagnosis” contributor, Hodgkin lymphoma diagnosis was found to increase probability of reporting fatigue), and relationship to CRF. Three of the five identified non-pharmacological interventions were found to target contributors of CRF (i.e., exercise counselling, yoga, physical activity interventions). The remaining two interventions (i.e., cognitive-behavior therapy, Iyengar yoga) were found to globally target the CRF symptom.

Conclusion: This review addresses the need to pinpoint the contributors of CRF and non-pharmacological interventions aimed at reducing this symptom in childhood cancer survivors. Using such information makes it possible to identify various knowledge gaps, such as unclear definitions of CRF and its contributors, and unclear benefits of different non-pharmacological interventions. This review will help direct future research efforts through the formulation of recommendations to better address CRF targets in the specific context of pediatric cancer aftercare.

15. **Sandrine Beauregard, candidate à la MSc**

Génération d'une lignée cellulaire de macrophages portant une délétion du gène XIAP reflétant le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X de type 2

Beauregard, S. Benyoucef, A. Touzot, F

Centre de recherche CHU ste-justine

Les immunodéficiences sont caractérisées par un dysfonctionnement du système immunitaire et entraînent des pathologies graves chez les patients. Le syndrome lymphoprolifératif lié au chromosome X de type 2 est une immunodéficiences héréditaire primaire qui montre une activation excessive des macrophages due à une délétion du gène XIAP. Ce projet présente la création d'un modèle cellulaire de cette maladie en utilisant la lignée de cellules THP-1 ayant une délétion du gène XIAP. Cette délétion est introduite par l'entremise du système CRISPR/Cas12. Ceci a pour but de créer un modèle cellulaire reflétant cette maladie pour éventuellement étudier le processus d'hyper-inflammation et la production de cytokines inflammatoires. La génération de ces mutations au niveau du gène XIAP est confirmée par une T7EN1, puis l'absence de la protéine XIAP est validée par western blot. Il sera alors possible ensuite de continuer les expériences afin de caractériser et de mieux comprendre cette dysfonction.



I6. Josiane Hawkins, candidate à la MSc

Validation des partenaires de la glycoprotéine M du virus de l'herpès simplex de type 1 (VHS-1)

Hawkins J. 1,2, Boruchowicz H. 1,2 and Lippé R. 1,2

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

La protéine d'intérêt du projet est la glycoprotéine M (gM) du virus de l'herpès simplex de type 1 (VHS-1), une protéine transmembranaire possédant plusieurs fonctions conservées parmi les Herpesviridae. D'après des expériences préalables du laboratoire, nous savons que lorsqu'une cellule 143 TK- est transfectée avec un plasmide gM-HA puis infectée avec VHS-1 ΔgM-2, gM se retrouve au niveau de la membrane nucléaire 4 à heures post-infection (hpi) et qu'elle se retrouve au trans-Golgi network (TGN) à 12 hpi. Cependant nous ne savons pas comment les protéines transmembranaires telles que gM sont ciblées à la membrane nucléaire. Sachant que les protéines virales connues du VHS-1 ne sont pas directement impliquées dans cette migration de gM, une étude d'identification de nouveaux partenaires de celle-ci est conduite. Notre hypothèse est que certains des nouveaux partenaires de gM pourraient interagir avec cette dernière et être responsables de ses différentes localisations. L'objectif de ce projet est de présenter un modèle de transport cellulaire des protéines transmembranaires vers la membrane nucléaire interne (MNI). Une expérience de BioID suivie d'une spectrométrie de masse (MS) ont permis d'identifier 177 protéines cellulaires potentiellement partenaires de gM. Dans le cadre de mon stage, les protéines MTMR6, TMEM43 et XPO6 ont été sélectionnées pour validation de leur interaction avec gM due à leur implication préalablement connue au niveau du transport de protéines près de la MNI. Pour ce faire, l'inhibition de l'expression de ces cibles est effectuée par le biais de dsRNA puis la localisation de gM lors d'une infection de 4h et 12h est visualisée par immunofluorescence. Il est observé que l'inhibition d'expression de XPO6 affecte la localisation de gM lors d'une infection de 12 hpi tandis que l'inhibition de MTMR6 et TMEM43 n'a aucun effet sur celle-ci. Ces données suggèrent que XPO6 est impliquée au sein du transport de gM entre le noyau et le TGN lors de l'infection.

J1. Kateryna Petrykey, candidate au PhD

Étude d'association entre les facteurs génétiques et complications à long terme cardiaques liées au traitement chez les survivants de la leucémie lymphoblastique aiguë de l'enfant: Projet PETALE.

Petrykey, K.1,2, Beaulieu, P.2, St-Onge, P.2, Rezgui, A.2, Le Guern, M.2, Drouin, S.2, Bertout, L.2, Laverdière, C.2,3, Raboisson, M.-J.2,3, Andelfinger, G.U.2,3, Sinnott, D.2,3, Krajcinovic, M.1,2,3.

1. Département de pharmacologie et physiologie, Faculté de médecine, Université de Montréal. 2. Centre de recherche CHU Sainte-Justine. 3. Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal.

La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est le cancer le plus fréquent chez les enfants. Malgré le fait que plus de 80% des patients atteints de LLA sont aujourd'hui guéris de leur maladie, ce succès a toutefois un prix élevé, car l'exposition aux médicaments anticancéreux et/ou à l'irradiation pendant une période vulnérable du développement de l'enfant peut avoir des conséquences à long terme. En effet, environ 60% des survivants de LLA devront vivre avec des problèmes de santé liés au traitement. Parmi ces derniers, on notera des problèmes métaboliques, l'ostéoporose, une altération des fonctions cognitives ou cardiaques, ainsi que la dépression et l'anxiété. Si certains survivants ne présentent aucune de ces complications, d'autres peuvent en avoir plusieurs. Différents facteurs peuvent contribuer à cette variabilité, notamment le traitement reçu, les caractéristiques de la maladie, les habitudes de vie et, surtout, la constitution génétique du patient. Nous avons utilisé la présence ou non des



complications cardiaques dans l'étude d'association en comparant la fréquence des variants génétiques communs, potentiellement fonctionnels, situés dans 51 gènes sélectionnés dans les voies d'action de la doxorubicine, 107 gènes impliqués dans le fonctionnement du système cardiaque et 107 gènes de la fonction mitochondriale chez les 236 survivants de LLA. L'analyse a été effectuée en utilisant la régression linéaire, le chi carré et le test de Fisher avec 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 TTN, CBR1, NOS1, ABCG2, AKR1C3, ABCC5 et NOS3 qui sont associés de façon significative avec de complications cardiaques. Les analyses ont été corrigées pour des tests multiples; les résultats seront ensuite validés dans d'autres groupes de survivants.

J2. Maeva Lopez Poncelas, candidate au PhD

Biomechanical Modeling of Proximal Junctional Failure: Validation and Credibility Verification Using ASME V&V40 Standard Framework

Lopez Poncelas, M. 1,2,3, La Barbera, L.1,2, Rawlinson, J. 4, Crandall, D. 5, Aubin, C.E. 1,2,3

1. Département de mécanique, Polytechnique Montréal; 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 3. iLab Spine – International Laboratory – Spine Imaging and Biomechanics, Canada / France; 4. Medtronic Spinal and Biologics, Memphis, États-Unis; 5. Sonoran Spine Center, Arizona, États-Unis

OBJECTIVE: Computational models are increasingly used to study the biomechanics and failure risks of posterior spinal fusion (PSF), but very few studies have documented their validity and reliability. The objective was to validate and to establish the credibility of a biomechanical model developed to analyze Proximal Junctional Failure (PJF) risks according to ASME V&V40:2018 standard framework.

METHODS: A personalized computational multibody model of PSF developed to assess PJF risks was analysed following ASME V&V40:2018 standard framework. To this, the specific PSF surgery, postoperative erected posture and flexion movements were simulated in two adult cohorts: 1) five cases who didn't develop PJF (asymptomatic); 2) six cases who subsequently developed PJF. To quantify model variability in predicting mechanical factors related to PJF risks, a sensitivity analysis and uncertainty quantification were performed on the asymptomatic cohort. Simulations of the two cohorts were compared against actual outcomes to verify the model's concordance with the reality of interest.

RESULTS: The sensitivity analysis demonstrated a moderate correlation for the resulting moment at the vertebra above the upper instrumented vertebra (UIV+1) vs. spine stiffness ($r=0.57$, $p=0.11$). The variation (mean \pm STD) of the mechanical predictors was within reasonable range: pullout force (160 ± 187 N), sagittal moment at UIV+1 (8.7 ± 1.9 Nm). The sagittal moment at UIV+1 was significantly higher for the PJF cohort than the asymptomatic one (15.5 ± 5.0 vs. 8.7 ± 1.3 Nm, $p=0.03$) which could be a predictor of soft tissue failure. The other mechanical predictors were greater for the PJF cohort without statistical difference.

CONCLUSION: This study demonstrates the applicability of the ASME V&V40 guidelines for assessing biomechanical model's credibility to simulate PSF surgeries and predict PJF risks, notably by matching the numerical prevision to clinical outcomes and finding higher PJF biomechanical predictors occurred for the simulated PJF cohort.

J3. Mohamed Hawash, candidat au PhD

Primate innate immune responses to bacterial and viral pathogens reveals an evolutionary trade-off between strength and specificity



Mohamed Bayoumi Fahmy Hawash¹, Joaquin Sanz-Remón^{2,3}, Jean-Christophe Grenier⁴, Jordan Kohn^{5, 6}, Vania Yotova¹, Zach Johnson⁷, Robert E. Lanford⁸, Jessica F. Brinkworth^{9,10}, Luis B. Barreiro¹¹

1. CHU Sainte-Justine, University of Montreal, Montreal, Canada, 2. Departamento de Fisica Teórica, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain, 3. Institute BFI for Biocomputation and Physics of Complex Systems, Universidad de Zaragoza, Zaragoza, Spain, 4. Montreal Heart Institute, University of Montreal, Montreal, Canada, 5. Department of Neuroscience, Emory University, 6. Department of Psychiatry, College of Health Sciences, University of California San Diego, United States, 7. Illumina, San Diego CA, United States, 8. Southwest National Primate Research Center, Texas Biomedical Research Institute, San Antonio, TX 78227, USA. 9. Department of Anthropology, University of Illinois Urbana-Champaign, United States, 10. Carl R. Woese, Institute for Genomic Biology, University of Illinois Urbana-Champaign, United States, 11. Department of Genetic Medicine, University of Chicago, Chicago, United States

Despite their close genetic relatedness, apes and African and Asian monkeys (AAMs), strongly differ in their susceptibility to severe bacterial and viral infections that are important causes of human disease. Such differences between humans and other primates are thought to be a result, at least in part, of inter-species differences in immune response to infection. However, due to the lack of comparative functional data across species, it remains unclear in what ways the immune systems of humans and other primates differ. Here, we report the whole genome transcriptomic responses of ape species (human, common chimpanzee) and AAMs (rhesus macaque and olive baboon) to bacterial and viral stimulation. We find stark differences in the responsiveness of these groups, with apes mounting a markedly stronger early transcriptional response to both viral and bacterial stimulation, altering the transcription of ~40% more genes than AAMs. Additionally, we find that genes involved in the regulation of inflammatory and interferon responses show the most divergent early transcriptional responses across primates and that this divergence is attenuated over time. Finally, we find that relative to AAMs, apes engage a much less specific immune response to different classes of pathogens during the early hours of infection, upregulating genes typical of anti-viral and anti-bacterial responses regardless of the nature of the stimulus. Overall, these findings suggest apes exhibit increased sensitivity to bacterial and viral immune stimulation, activating a broader array of defense molecules that may be beneficial for early pathogen killing at the potential cost of increased energy expenditure and tissue damage.

J4. **Hinatea Dieumegard, candidate au PhD**

Analyse des facteurs qui influencent les réponses immunitaires spécifiques au VIH et l'épuisement des lymphocytes T chez les enfants et les adolescents infectés par le VIH.

Hinatea Dieumegard^{1,2}, Doris G. Ransy¹, Ari Bitnun³, Jason Brophy⁴, Lindy Samson⁴, Fatima Kakkar^{5,6}, Michael T. Hawkes⁷, Stanley Read³, Armelle Le Campion², Hugo Soudeyns^{1,2,5,6}, EPIC4 Study Group.

1Unité d'immunopathologie virale, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montreal; 2Département de microbiologie, infectiologie et immunologie, Faculté de médecine, Université de Montréal; 3Hospital for Sick Children, Toronto; 4Children's Hospital of Eastern Ontario, Ottawa; 5Centre d'infectiologie mère-enfant, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montreal; 6Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de Montréal; 7Department of Pediatrics, University of Alberta, Edmonton.

La thérapie antirétrovirale (TAR) et l'immunité à médiation cellulaire contribuent à enrayer la progression de l'infection à VIH vers le stade SIDA. L'atteinte et le maintien de la suppression virale soutenue (SVS) résultant d'une TAR efficace sont également associées à une taille réduite du réservoir cellulaire du VIH chez l'enfant. Nous avons exploré les facteurs qui influencent les réponses immunitaires à médiation cellulaire spécifiques au VIH et l'expression de marqueurs de surface liés à l'épuisement des cellules T chez des enfants et les adolescents infectés par le VIH par voie périnatale.



Des cellules mononucléées du sang périphérique (PBMC) ont été utilisées dans des tests ELISpot pour mesurer la production d'IFN-g (exprimée en unités formant des spots [SFU]/106 PBMC) après stimulation avec des pools de peptides appariés au clade de VIH infectant le sujet, et en cytométrie en flux pour mesurer l'expression des marqueurs d'épuisement des lymphocytes T (PD-1, CD160, CTLA-4, LAG-3, TIGIT, Tim-3).

Les participants à l'étude (n = 43; âge médian = 14 ans, intervalle interquartile = 10-18 ans) ont été stratifiés en fonction de la valeur médiane de la proportion cumulative de vie sous SVS (cPLUS) (cPLUS < 41%, n = 21; cPLUS ≥ 41%, n = 22). L'âge au moment du prélèvement n'était pas significativement différent entre les participants avec cPLUS < 41% et cPLUS ≥ 41%. Les participants avec une cPLUS faible présentaient une amplitude plus élevée de réponses IFN-g spécifiques au VIH (p = 0.0313), et avaient des fréquences plus élevées de cellules TCD8+ et des fréquences plus faibles de cellules T CD4+ (p = 0.0096 et p = 0.0155). Les participants avec une cPLUS faible avaient une proportion plus élevée de cellules co-exprimant CD160, PD-1 et TIGIT dans les cellules T CD8+ naïves (p = 0.0193), centrales mémoires (p = 0.0014), effectrices mémoires (p = 0.0021) et effectrices mémoires terminalement différenciées (p = 0.0300) comparativement aux participants avec une cPLUS élevée. Enfin, une corrélation positive a été observée entre la fréquence de cellules T CD8+ co-exprimant CD160, PD-1 et TIGIT, et les réponses IFN-g spécifiques au VIH (p < 0.0005).

Ces résultats suggèrent qu'une exposition plus élevée aux antigènes du VIH-1 (cPLUS faible) est associée à une amplitude plus élevée des réponses IFN-g spécifiques au VIH et à une augmentation de l'expression des marqueurs d'épuisement immunitaire dans plusieurs sous-populations de cellules T CD8+.

J5. Mingqin Wang, candidate au PhD

Fishing out the molecular partners of PTK7a in zebrafish embryonic development

Wang, M. 1,2, Guyot, M.1, Kibar, Z.1,2

1. Research center, CHU Sainte-Justine; 2. Department of neuroscience, University of Montreal.

Protein tyrosine kinase 7 is a single transmembrane protein implicated in a wide variety of developmental processes including convergent extension and axonal guidance. A defective Ptk7 function results in neural tube closure defects in mouse and frog models and in a shortened body axis and scoliosis in zebrafish. Ptk7 genetically interacts with a core gene of the non-canonical Wnt planar cell polarity (PCP) called Vangl2, identifying ptk7 as a regulator of PCP pathway. Ptk7 physically interacts with other members of the Wnt signaling pathways including Wnt3a, Wnt8, Wnt5a, Fz7, Ror2, Lrp6, Dvl, Rack1 and β -catenin. Despite these extensive biochemical studies, the exact molecular mechanisms by which Ptk7 exerts its function during development remain poorly characterized.

In this study, we aim at identifying novel molecular interactors of Ptk7 using a novel and highly sensitive approach called BioID for proximity dependent biotin identification. BioID is based on fusion of a promiscuous biotin protein ligase to a protein of interest. When the fusion construct is expressed in cells, the ligase will biotinylate proximal endogenous proteins that can be later isolated by affinity capture and identified by mass spectrometry. BioID can be applied to insoluble proteins and can identify weak and/or transient interactions in vivo. We have constructed a fusion of Ptk7a with a promiscuous biotin ligase (BL). We will microinject Ptk7a-BL mRNAs together with biotin in one cell stage Zebrafish eggs and collect the embryos at 50% epiboly and tailbud stages. Biotinylated proteins will be recovered from embryo lysates using streptavidin beads and identified by mass spectrometry. Molecular interactions with potential candidate proteins will be confirmed by GST pulldown and co-



immunoprecipitation assays. Identification of novel molecular interactors of ptk7a will help better understand the role of this gene in normal development and pathogenic conditions.

J6. Arnaud Brignol, candidat au PhD

Extraction automatique de repères vertébraux à partir d'échographies.

Brignol, A.1,4, Gueziri, H-E.2, Cheriet, F.3,4, Collins D.L.2, Laporte C.1,4

1. Département de génie électrique, École de technologie supérieure; 2. Montreal Neurological Institute, Université McGill; 3. Département de génie informatique et génie logiciel, Polytechnique Montréal; 4. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

Objectif : Il est difficile d'interpréter les échographies du rachis en raison de la variabilité élevée du contraste pendant des acquisitions à main levée. La méthode proposée extrait automatiquement des repères vertébraux (processus épineux et lames) à partir d'échographies acquises dans le plan transverse.

Méthodes : La connaissance a priori de la géométrie des vertèbres ainsi que l'hyper-échogénicité de ces dernières sont estimées à partir de la projection horizontale et verticale de l'intensité des pixels. Après redressement, la valeur moyenne des projections est utilisée pour définir le concept de borne moyenne, permettant ainsi de localiser les repères vertébraux sans seuillage ni ajustement de paramètre empirique.

La méthode est validée sur un cadavre de porc (CP) pour lequel un étalon-or est obtenu à partir d'un scan CT de ce dernier, et sur des sujets sains (SS) pour lesquels un étalon-argent a été généré à partir de repères placés manuellement pour des acquisitions faites avec des sondes curvilinéaire (6C2) et linéaire (14L5).

Résultats : Les sommes des distances moyennes (SDM) de l'extraction des repères sont respectivement $SDM = 0.90 \pm 1.05$ mm pour CP, $SDM = 1.14 \pm 1.08$ mm (6C2) et $SDM = 3.54 \pm 2.69$ mm (14L5) pour SS. Les résultats sont satisfaisants sur CP et pour SS avec 6C2. La qualité variable du contraste de 14L5 donne des résultats satisfaisants pour le processus épineux, mais pas pour les lames.

Conclusion : L'approche proposée a le potentiel d'être utilisée dans le contexte de l'échographie du rachis pour des applications telles que le suivi de la scoliose et le guidage chirurgical pré-opératoire.

K1. Isabelle Gaudet, candidat au PhD

Neurodéveloppement des enfants nés avec une cardiopathie congénitale: de la petite enfance à l'âge préscolaire

Gaudet I., Paquette N., Bernard C., Poirier N., Simard M-N., Gallagher A., L'équipe CINC

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

Introduction: Les cardiopathies congénitales (CC) sont les malformations congénitales les plus fréquentes chez le nouveau-né. Grâce aux avancées médicales, le pronostic cardiaque est généralement favorable. Or, les atteintes neurodéveloppementales sont courantes dans cette population, touchant environ la moitié des survivants à mesure qu'ils grandissent. À l'âge scolaire, une incidence plus élevée de difficultés langagières, académiques, sociales et comportementales sont rapportés chez les enfants nés avec une CC que chez leurs pairs en santé. On en sait toutefois peu sur l'émergence de ces difficultés en âge préscolaire. De plus, la trajectoire et la stabilité neurodéveloppementale de ces enfants au fil du temps sont encore relativement peu connues. L'objectif principal de la présente étude est de



caractériser le fonctionnement cognitif et langagier des enfants de 5 ans atteints de CC modérée à sévère et leur évolution neurodéveloppementale entre 1 et 5 ans.

Méthode: Cinquante-trois enfants de 5 ans atteints de CC suivis à la Clinique d'investigation neuro-cardiaque (CINC) du CHU Sainte-Justine ont eu une évaluation neuropsychologique incluant une large batterie de tests standardisés. La majorité de ces enfants ont également été évalués à l'aide du Bayley-3 à l'âge de 12 mois (n=45), de 24 mois (n=46), ou les deux (n=41).

Résultats: Une prévalence nettement plus élevée de difficultés touchant principalement l'attention, la mémoire de travail et les prérequis aux mathématiques ($p < 0,01$) est observée chez les enfants avec CC âgés de 5 ans. Les analyses longitudinales mettent en lumière des patrons développementaux distincts selon le domaine neurodéveloppemental (cognition vs. langage), de même qu'en fonction du versant langagier (réceptif vs expressif). En effet, bien que le langage soit significativement inférieur à la cognition à l'âge d'un an ($p < 0,05$), cette différence s'estompe avec l'âge (i.e. à 24 mois et 5 ans, $p > 0,05$). De plus, le langage réceptif est inférieur au langage expressif à 12 mois ($p < 0,05$), mais cette tendance s'inverse avec l'âge, puisque le versant réceptif s'améliore graduellement au détriment du versant expressif, qui est significativement plus faible à 5 ans ($p < 0,05$).

Conclusion: Ces résultats mettent en lumière la nécessité d'offrir un suivi étroit à ces enfants, dont les besoins évoluent au fil du développement, afin de leur fournir des interventions appropriées et promouvoir leur réussite scolaire et leur développement psychosocial.

K2. **Diego Rolando Mahecha Capacho, candidat au PhD**

Que peuvent nous dire les publications sur les écosystèmes d'innovation en santé ?

Mahecha, D.1,2 Beaudry, C.1 Aubin C-É.1,2 Armellini F.1

1. 4POINT0, Polytechnique Montréal; 2. TransMedTech, CHU Saint-Justine

Les écosystèmes d'innovation en santé sont en constante évolution, et la croissance exponentielle des données et publications sur ces écosystèmes rendent leur analyse difficile. Afin de mieux comprendre les facteurs organisationnels et les conditions menant à l'innovation au sein de ces écosystèmes, ce projet vise à développer des outils permettant de systématiser la recherche de données et d'en faciliter l'interprétation.

Les documents mentionnant ces écosystèmes ont été extraits de la base de données structurée de Web of Science a été utilisée. Au total, 3195 documents rédigés en anglais ont été retenus (de 1993 à 2020) dont 372 correspondent spécifiquement à des documents sur l'écosystème de la santé. Un prétraitement du texte a d'abord été effectué afin de modifier ou éliminer les champs lexicaux qui limitent l'analyse. Ensuite, les données ont été traitées avec un apprentissage non supervisé utilisant la factorisation matricielle non négative et l'allocation de Dirichlet latente.

Résultats : Les 50 thèmes les plus pertinents ont été recensés. Ces thèmes sont composés des groupes de mots auxquels un poids spécifique a été associé selon leur proximité dans les différents documents. De façon générale, les thèmes distinctifs principaux retrouvés dans la littérature sont regroupés dans 5 grandes catégories, chacune ayant différentes interactions avec le secteur émergent des nouvelles technologies numériques : les politiques publiques, les systèmes organisationnels (gouvernance), l'impact environnemental, la prestation des soins, ainsi que les réseaux de la santé. Parmi les concepts les plus marquants, on distingue: la santé numérique (ehealth) reliée avec les plates-formes numériques et l'Internet des Objets ; la santé mobile (mhealth) liée à la création de solutions mobiles intelligentes interopérables ; ainsi que la santé personnalisée (phealth) qui relie les fournisseurs de soins et les politiques.



Conclusion : L'analyse montre que la littérature scientifique est très riche et diversifiée sur les écosystèmes de santé. Cette analyse fait ressortir d'importants volets émergents, comme l'importance de la transformation numérique, ainsi que l'interaction entre différents facteurs organisationnels et les enjeux environnementaux, réglementaires (politiques publiques) et leurs impacts. On note toutefois que les conditions menant à l'innovation sont généralement absentes de la littérature scientifique. L'étude des brevets pour ces écosystèmes devrait pallier ce manque.

K3. Alyson Deprez, candidate au PhD

Impact de l'exposition néonatale transitoire à l'hyperoxie sur les cellules souches musculaire

Deprez, A.1,2, Orfi, Z.1, Molina, T.1,2, 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

Les nouveau-nés prématurés, qui représentent 7,7% des naissances au Québec, sont exposés à de hautes concentrations d'oxygène (O₂), comparées à celles in utero, qui induisent stress oxydatif et inflammation systémique. Au cours de cette période, le muscle squelettique est en phase critique de développement et de maturation. Par ailleurs, les cellules satellites, une population de cellules souches musculaires responsables de la myogenèse, sont très sensibles aux variations d'oxygène et à l'inflammation. Ainsi, l'exposition néonatale à l'hyperoxie pourrait affecter les cellules satellites conduisant à 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% O₂) de 3 à 10 jours de vie ou maintenus en air ambiant. Pour évaluer l'effet de l'exposition à l'hyperoxie sur le développement et la capacité de régénération musculaire, des lésions musculaires ont été réalisées par injection de cardiotoxine et des analyses immunohistologiques, in vitro et fonctionnelles ont été menées sur le tibial antérieur et le long extenseur des orteils des mâles et femelles à 4 semaines (stade juvénile).

L'exposition néonatale transitoire à l'hyperoxie conduit à une réduction du nombre de cellules satellites et de leur potentiel prolifératif in vitro. Chez les rats en hyperoxie à 7 jours (phase aigüe) et 21 jours (retour à l'homéostasie) post-blessure, on observe une diminution du nombre de cellules satellites et myogéniques différenciées, de la taille des fibres nouvellement formées et une augmentation du dépôt de collagène de type I. En parallèle, la fonction musculaire est retrouvée altérée.

Nos résultats démontrent que l'exposition néonatale transitoire à l'hyperoxie impact négativement les cellules satellites et leur potentiel régénérative pouvant au long terme affecter l'intégrité du tissu musculaire. De futures expériences caractériseront les voies impliquées dans l'altération du potentiel myogénique des cellules satellites et investigueront de nouvelles avenues thérapeutiques.

K4. Sarah Provost, candidate au PhD

La relation entre les réseaux cérébraux fonctionnels et le neurodéveloppement chez les enfants avec cardiopathie congénitale : résultats préliminaires

Provost, S.1,1, Fourdain S.1,2, Vannasing P.1,2, Tremblay J.1,2, Vinay MC.3, Von Siebenthal Z.3, Doussau A.3, Poirier N.3, Gallagher A.1,2



1. *Laboratoire d'imagerie optique en neurodéveloppement, Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de psychologie, Université de Montréal; 3. Clinique d'investigation neurocardiaque (CINC), CHU Sainte-Justine.*

Les cardiopathies congénitales (CC) sont des malformations cardiaques touchant près de 1% des nouveau-nés. Les récentes avancées médicales ont permis une augmentation majeure des taux de survie. Toutefois, les retards neurodéveloppementaux affectent maintenant plus de 50% des survivants. Ces retards peuvent se manifester dans plusieurs sphères du développement (e.g. motricité, langage, cognition) et avoir un impact sur la qualité de vie de ces enfants et de leur famille. Des études ont montré des altérations cérébrales structurelles et fonctionnelles chez ces nourrissons présents dès la naissance. Dans d'autres populations cliniques semblables (e.g. prématurés), une relation a été montrée entre ce type d'anomalies cérébrales et le neurodéveloppement. Cette relation n'a pas encore été investiguée chez les enfants avec CC. L'objectif du présent projet est d'étudier l'association entre la connectivité cérébrale fonctionnelle au repos à 4 mois et le neurodéveloppement à 24 mois afin d'identifier des marqueurs cérébraux associés au neurodéveloppement des enfants avec CC. À ce jour, 28 enfants sains et 15 enfants avec CC ont eu une spectroscopie proche infrarouge au repos (rs-fcNIRS) à 4 mois et une évaluation développementale à l'aide du Bayley-III à 24 mois. Une analyse de cohérence de phase du signal rs-fcNIRS a été utilisée afin de caractériser les réseaux cérébraux fonctionnels des enfants. Les résultats révèlent qu'à 24 mois les enfants avec CC obtiennent des scores moyens significativement inférieurs à l'échelle du langage $t(28,099) = 3,288$, $p < ,003$, tant pour la sphère langagière réceptive $t(31,57) = 2,861$, $p < ,007$ qu'expressive $t(27,027) = 3,04$, $p < ,005$ du Bayley-III. Des analyses de corrélations révèlent des associations positives significatives entre les valeurs rs-fcNIRS à 4 mois et les scores du Bayley-III (échelles cognitive, langagière et motrice) à 24 mois pour les deux groupes. Pour les enfants avec CC, moins de valeurs rs-fcNIRS à 4 mois sont positivement associées aux scores du Bayley-III. Ces résultats suggèrent que des altérations cérébrales fonctionnelles pourraient être liées à des scores neurodéveloppementaux plus faibles, mais que cette relation est différente chez les enfants avec CC comparativement aux enfants contrôles. Plus d'enfants doivent être recrutés pour bien caractériser ces associations et leurs différences et éventuellement identifier des marqueurs associés au neurodéveloppement des enfants avec CC.

K5. Evguenia Nepotchatykh, candidate au PhD

Profile of Circulating MicroRNAs in Myalgic Encephalomyelitis and their Relation to Symptom Severity, and Disease Pathophysiology

Nepotchatykh, E.1,2, Elremaly, W.1,3, Caraus, I.1,3, Leveau, C. 1,3, Chalder, L. 1,3, Li, D. 4, Bouhanik, S. 1, Franco A. 1, Moreau, A. 1,2,3,5

1 Viscogliosi Laboratory in Molecular Genetics of Musculoskeletal Diseases, Sainte-Justine University Hospital Research Center, Montreal, Qc, Canada; 2 Program of Molecular Biology, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Qc, Canada; 3 Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Université de Montréal, Montreal, Qc, Canada; 4 Department of Microbiology and Molecular Genetics, University of Vermont, Burlington, Vermont, USA; 5 Department of Stomatology, Faculty of Dentistry, Université de Montréal, Montreal, Qc, Canada.

Myalgic encephalomyelitis also known as chronic fatigue syndrome (ME/CFS) is a complex, heterogeneous, chronic illness, characterized by multi-systemic dysfunctions and an unexplained debilitating fatigue that is not relieved by rest. Post-exertional malaise (PEM), which is defined as the exacerbation of the patient's symptoms following minimal physical or mental stress, is a hallmark of ME/CFS. While multiple case definitions for ME/CFS exist, there is currently no well-established



biomarkers or laboratory tests that permit to diagnose this disease. Our study aimed to investigate the expression of circulating microRNAs (miRNAs) in severely ill ME/CFS patients before and after an innovative stress challenge that stimulates PEM. MiRNAs are small non-coding RNAs that may regulate the expression of several genes at a posttranscriptional level. MiRNAs play an essential role in developmental and physiological processes and their dysregulation is seen in many human diseases. Our findings highlight the differential expression of eleven miRNAs (has-miR-28-5p, has-miR-29a-3p, has-miR-127-3p, has-miR-140-5p, has-miR-150-5p, has-miR-181b-5p, has-miR-374b-5p, has-miR-486-5p, has-miR-3620-3p, has-miR-4433a-5p, and hsa-miR-6819-3p). These miRNAs are associated with a physiological response to PEM and are also considered to be inflammatory miRNAs, some are also involved in the regulation of the immune system. The present study uncovers specific miRNA expression signatures associated with ME/CFS in response to the induction of PEM. With the help of machine learning approach, based on those expression signatures we are able to differentiate ME/CFS subjects from healthy individuals. We also found miRNA expression patterns that permit us to classify patients into four distinct clusters by applying K-means clustering and associate the clusters with specific symptom severities. The identification of distinctive miRNA expression signatures for ME/CFS through a provocation challenge is not only essential to reveal new insights into the ME/CFS pathophysiology but will also aid in accurate diagnoses, prevention measures, and elucidate effective treatment options for ME/CFS patients.

K6. Andrew T. Song, candidat au PhD

Human iPSC-derived Intestinal Tissue As A Model To Study Human Development And Congenital Genetic Disorder

Song, A.T.1,2, Sindeaux, R.1, Li, Y.1, Affia, H.1, Van Vliet, P.1, Leclerc, S.1. Herblot, S.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

In vitro tissue models (a miniature lab-grown organ) can recapitulate human organ development and physiology at an astounding level. We are using an intestinal organoid model to understand 1) early human intestinal development and 2) the mechanism behind the congenital genetic disease that affects the intestine and the heart.

Macrophage is an immune cell ubiquitous in the human body and is associated with many diseases as a modulator of inflammation. Macrophages also play a role in regulating the homeostasis of tissue-specific functions. It's function during human development is implied, however, little is yet known. In our first endeavor, we leveraged on the advantages of the organoid model to study macrophage specification and the effects of its presence in the developing intestine with single-cell transcriptomics. Furthermore, we found that macrophage may directly affect organ hypertrophy during the development and that the intestine at a steady-state, which is yet populated with macrophages, may dynamically regulate secreted factors in order to attract embryonic macrophages.

In our second endeavor, we derived intestinal organoids from patient cell lines where the patients are afflicted with Chronic atrial and intestinal dysrhythmia (CAID) syndrome. CAID presents with progressive congenital cardiac and intestinal contractile dysfunction due to the mutation of the gene SGO1. Analyses of the contractile force of the organoids revealed a contractile pattern which may precede the pseudo-obstruction, which is an abnormally insufficient contractile activity, observed in the patients. Using the organoid model which, in effect, reverses the time in which the pathomechanism of the disease can be studied, we will be working towards understanding the pathomechanism and therapeutic measures.



K7. Devanshi Shah, candidate au PhD

Control of GABAergic interneuron development by retinoic acid signaling

Devanshi Shah and Jacques L Michaud

Research Center, CHU Sainte-Justine; Department of Neuroscience, University of Montreal

Retinoic acid (RA) signaling has emerged as an essential regulator for the development of several organs including the eye, limbs, and 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 discovered that gain-of-function (GOF) and dominant-negative mutations in RARB cause motor and cognitive impairment. In the developing brain, RARB is predominantly expressed in the lateral ganglionic eminence (LGE), which will become the striatum, and in the caudal ganglionic eminence (CGE). The LGE and CGE give rise to specific populations of GABAergic interneurons that migrate and populate the olfactory bulb and the cortex. Previous studies have suggested that RA signaling modulates the development of these interneurons. We thus hypothesize that disruption of RARB signaling impairs cognition by affecting the development of cortical interneurons.

In order to investigate this hypothesis, we used Crispr-Cas9 technology to generate mice carrying the mutation p.Arg394Cys (p.R394C), which is homologous to the GOF mutation p.Arg387Cys (p.R387C) found in almost half of the patients. *Rarb*R394C/R394C mice die perinatally whereas *Rarb*R394C/+ mice survive and show a motor behavior that is reminiscent of that of the patients. We are currently determining whether *Rarb*R394C/+ mice show any cognitive deficits by performing a series of behavioral studies. We are also performing immunohistochemistry studies in these mice to determine whether the mutation affects the number of GABAergic interneurons in the olfactory bulb and the cortex. We did not observe any significant reduction of NPY- and VIP-expressing neurons in the prefrontal cortex of young *Rarb*R394C/+ adults when compared to littermate controls. However, preliminary results suggest a significant reduction of calretinin-expressing neurons in the prefrontal cortex of *Rarb* heterozygous mice. Interestingly, we found a significant reduction of GAD67 and calretinin-expressing neurons in the cortex and olfactory bulb of E18.5 *Rarb*R394C/R394C embryos.

These on-going studies will allow us to determine whether disruption of GABAergic interneuron development contributes to RARB-related disorders.

L1. Marta Martisella, candidate au PhD

Élaboration d'un atelier de formation et de soutien pour des équipes interprofessionnelles travaillant avec des patients et leurs familles dans un contexte de soins palliatifs pédiatriques.

Martisella Gonzalez, M. 1; Bourque, C.J. 2,3; Avoine-Blondin, J. 4; Allard-Villeneuve, S. 5; Sultan, S. 4; Marquis, M.-A. 6.

1. Doctorante en sciences biomédicales option éthique clinique, Université de Montréal ; 2. Faculté de médecine, Université de Montréal ; 3. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine ; 4. Centre de psycho-oncologie, CHU Sainte-Justine ; 5. Service d'hématologie-oncologie, CHU Sainte-Justine; 6. Équipe de soins palliatifs pédiatriques, CHU Sainte-Justine.

Problématique: Le projet de recherche longitudinale VIE en cours au sein du service d'hémo-oncologie du CHU Sainte-Justine (CHUSJ) vise à évaluer l'impact de l'alimentation et de l'activité physique sur la santé globale des enfants et des adolescents atteints de cancer. Les membres de l'équipe de recherche



comprennent des cliniciens, des chercheurs et des étudiants, exprimant des niveaux de confort variables lors de leurs interventions avec des patients recevant des soins palliatifs pédiatriques (SPP). En raison de la nature urgente des interventions dans le cadre d'une maladie potentiellement mortelle et du risque de détresse des membres de l'équipe, nous avons développé un atelier de formation axé sur le soutien, l'éducation et l'offre de stratégies concrètes.

Objectifs : Répondre à des nécessités du terrain ainsi qu'à des besoins de formation et d'information au sujet des dimensions communicationnelles, émotives et psychologiques dans les interactions des différents intervenants avec des patients atteints d'une maladie mortelle et de leurs familles.

Méthode : Un atelier d'introduction sur les SPP a été mené en octobre 2019 au CHUSJ, à la suite d'un sondage sur les besoins de formation auprès des membres de l'équipe de recherche du projet VIE. L'atelier, d'une durée de trois heures, prend appui sur la recherche intervention et mobilise le chef et médecin de l'équipe de SPP du CHUSJ et d'autres intervenants considérés comme essentiels. Évaluer par une étude prépost, la formation a été divisée en 3 parties, ayant chacune un objectif spécifique: (1) philosophie des SPP et approche spécifique au CHUSJ (2) outils réflexifs sur la communication, les attitudes et le « self-care » et (3) partage d'expériences et d'informations pratiques.

Résultats : 16 intervenants ont participé à l'activité, dont 6 cliniciens du CHUSJ, 7 étudiants et 3 professionnels de recherche. La majorité d'entre eux (10) avaient déjà eu des interactions directes avec au moins un patient en SPP ou avec un proche au cours de la dernière année. Après l'intervention, la majorité des participants ont confirmé se sentir plus confiants dans leurs interactions, plus à l'aise de poser des questions et ont demandé d'autres formations de suivi.

Conclusion: Cet atelier permet d'accroître les connaissances et de renforcer la confiance des intervenants en santé qui doivent travailler en contexte de soins palliatifs pédiatriques. L'atelier sera bonifié et adapté à divers milieux cliniques et académiques.

L2. Nicolas Lemmetti, candidat au PhD

Motor Impairment in Mice with a Gain-of-Function Mutation in the Retinoic Acid Receptor Beta (RARβ)

Lemmetti, N.1,2, Nassif, C.1, Danik, M.1, Michaud, J.L.1,2.

1. CHU Ste-Justine Research Center; 2. Department of Neurosciences, Université de Montréal.

Retinoic acid (RA) plays a critical role during brain development by binding to receptors that function as ligand-activated transcription factors. We previously described mutations in the retinoic acid receptor beta gene (RARβ) in patients with dystonia. We found that these mutations enhance RA-induced transcriptional activity 2- to 3-fold over the WT receptor, suggesting a gain-of-function (GOF) mechanism. Loss of Rarb in mice cause motor impairment and a reduction of striatonigral neurons due to premature differentiation of their progenitors. We hypothesize that the motor impairment of patients with RARB GOF mutations is caused by increased RARB signaling in the striatum, possibly disrupting homeostatic control of the same pathways as those affected by decreased Rarb signaling. In order to investigate this hypothesis, we introduced p.R394C, the equivalent of the recurrent p.R387C GOF mutation found in some patients, at the Rarb genomic locus in mice. Behavioral assessment at 2 months of age showed a specific motor phenotype characterized by a short stride, normal strength in the hanging test, increased activity in the open field test, and dramatically reduced motor coordination in the rotarod paradigm. This motor phenotype is reminiscent of that of mouse models of dystonia. Additionally, these mice show alterations of dopamine receptors labelling in the striatum. In order to further understand the cellular basis of the motor impairment associated with p.R394C, we are currently



characterizing the striatum of *RarbR394C/+* and *RarbR394C/R394C* mice using molecular markers and transcriptomic studies.

L3. Lara Feulner, candidate au PhD

Single Cell Rna-seq Characterization of Valve Development and Maturation

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

1. Centre de recherche, CHU Ste-Justine; 2. Université de Montréal; 3. Montreal Heart Institute.

Valvular heart disease affects 1-2% of the population, often requiring surgical replacement. However, current mechanical or tissue valves do not respond normally to biological signals and cannot undergo growth or proper remodeling. An alternative is the use of valves generated via directed differentiation of human pluripotent stem cells (hPSCs) into valvular interstitial cells (VICs), recapitulating in-vivo valve development. Valve development involves the formation of endocardial cushions into which cells that undergo endothelial-to-mesenchymal transition (EndoMT) migrate, followed by valve elongation and stratification. The transcriptional programs driving these changes remain insufficiently defined, even though understanding these is essential for reproducing the trilaminar valve structure. Moreover, current differentiation protocols give rise to heterogeneous populations rather than specific VIC subtypes.

We have performed single cell RNA-seq on E9-P7 whole mouse hearts using Dropseq and 10X, covering all developmental timepoints from cushion formation to postnatal remodeling. We used Seurat to computationally analyze and integrate these samples (n=114,570 cells), and defined cell cluster-specific marker genes for valve cell types. Gene regulatory network (GRN) analysis will identify important transcription factors and pathway interactions, and trajectory analysis will be used to model transitions between cell states over pseudotime. This work will seek to identify the underlying factors and 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 the optimization of protocols for differentiating hPSCs into VICs and, ultimately, generation of stem cell-derived valves.

L4. Marie-Lyn Goyer, candidat au PhD

Évaluation de l'immunogénicité de cellules sénescents humaines par l'utilisation de modèles autologues

Goyer, ML.1,2 Benabdallah, B.1 Desaulniers-Langevin, C.1 Li, Y.1 Haddad, E.1,3 and Beauséjour, C.1,2

1. Département de pharmacologie et physiologie, Université de Montréal. 2. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine. 3. Département de pédiatrie, Université de Montréal.

Différents stress tels que l'exposition à l'irradiation ou la surexpression d'un oncogène résultent en dommages majeurs à l'ADN. Ceux-ci peuvent entraîner une mort cellulaire programmée ou un arrêt de croissance permanent: la sénescence. Les cellules sénescents sécrètent plusieurs molécules pro-inflammatoires et leur accumulation diminue la régénération tissulaire, causant diverses maladies liées à l'âge (1). Chez la souris, il a été démontré que des cellules de foie sénescents induits par un oncogène étaient éliminés par les cellules immunitaires (2). Néanmoins, d'autres cellules sénescents, telles que celles trouvées dans les naevi (grains de beauté), au cours du vieillissement ou dans les tissus irradiés, semblent résister à la clairance immunitaire (3, 4).



Nous émettons alors l'hypothèse que, selon le type cellulaire et l'inducteur de sénescence, ces cellules ont un profil sécrétoire différent leur permettant d'être reconnues ou non par le système immunitaire de l'hôte. Notre objectif est donc de comprendre les mécanismes d'élimination des cellules sénescents chez l'humain en faisant appel à l'utilisation de modèles autologues, c'est-à-dire des cellules sénescents et immunitaires d'un même donneur afin d'éviter une réaction de type greffon contre l'hôte.

Afin de tester la cytotoxicité chez plusieurs types cellulaires, nous utilisons des cellules différenciées à partir de cellules souches pluripotentes induites (iPS) issues d'une biopsie de peau d'un donneur. Ces cellules sont rendues sénescents soit par surexpression d'un oncogène ou par irradiation. Celles-ci sont mises en co-culture ou injectées chez la souris immunodéficiente avec des cellules immunitaires isolées du même donneur pour ensuite quantifier la cytotoxicité engendrée. Nous évaluons aussi l'expression différentielle du phénotype sécrétoire et des molécules membranaires entre types cellulaire et inducteurs de sénescence. Jusqu'à présent, des fibroblastes, myoblastes et cellules endothéliales ont pu être différenciés avec succès. Seuls les myoblastes présentent une augmentation de l'immunogénicité après la sénescence induite par un oncogène, dont la sécrétion de plusieurs cytokines pro-inflammatoires est augmentée. En conclusion, notre modèle autologue offrirait une meilleure compréhension sur l'immunogénicité des cellules sénescents chez l'humain afin de renverser les effets délétères du vieillissement (normal ou prématuré).

L5. Bohao Ning, candidat au PhD

High impact loading applied during puberty intensifies bone (re)modelling in growing rats

Ning, B. 1,2, Laporte, C. 2,3, Mustafy, T. 1,2, 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.*

Objective: Investigate the effects of high impact axial tibial loading applied during puberty on bone (re)modelling in growing rats.

Material and Methods: Male Sprague-Dawley rats of 28 days old were randomly divided into two groups (n=6/group): sham and high impact, the later mimics jumping exercise (1250 μ e on tibia). An in vivo axial tibial cyclic compression (2 Hz) was applied 5 days/week on the impact group rats during their pubertal stage (until 84 days old). Sham group rats received the same experimental conditions without any load. A micro-CT scanner provided weekly scan of the right tibia at a voxel resolution of 18 μ m. Reconstructed images were registered on the cortical area using a custom-developed algorithm between consecutive scanning time points. Cortical bone (re)modelling parameters including bone formation (BFR/BV) and resorption (BRR/BV) rates (%/day), mineral apposition (MAR) and resorption (MRR) rates (μ m/day), mineralizing (MS/BS) and eroded (ES/BS) surfaces were further calculated at 37% proximal sites. Statistical significance was analyzed using one-tailed paired t-tests ($p < 0.01$ and $p < 0.05$).

Results: High impact group showed significantly higher BFR/BV and MAR compared to the shams for all stages, except for 56 days old. Rats from the impact group also resulted in significantly higher BRR/BV and MRR compared to the sham rats for all ages, except for 49 days old. As for MS/BS, significant decrease was observed at 42, 56 and 70 days old while ES/BS showed significantly greater values at all stages except for 49 and 63 days old.

Conclusions: High impact loading intensifies bone (re)modelling, both in terms of apposition and resorption volumes, surfaces and thicknesses, at most pubertal time points. Whether this effect is biomechanically and morphologically positive or not on skeleton growth remains to be investigated. Similar analysis could be conducted with lower intensity of loading, to provide more insights about different loading levels on pubertal growth.



Acknowledgments : The authors acknowledge helpful contributions of laboratory team members, especially Irène Londoño. Funding was provided by NSERC programs.

L6. Audrey-Ann Fauteux, candidate au PhD

L'impact de la maladie de Kawasaki sur le développement neuropsychologique : une étude pilote

Fauteux, A-A.1,2, Gutierrez-Rojas, R.G.2,3, Rolland-Déry, M.1,2, Dahdah, N.2,3, Lippé, S.1,2.

1. Département de psychologie, Université de Montréal; 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 3. Département de cardiologie pédiatrique, CHU Sainte-Justine.

La maladie de Kawasaki (MK) est une maladie inflammatoire aigüe se manifestant principalement chez les enfants âgés de moins de cinq ans. Le stade aigu de la maladie se présente généralement avec une irritabilité excessive par rapport à la fièvre et aux symptômes présents. Une association entre cet état et une inflammation cérébrale a été soutenue par diverses études. Toutefois, les conséquences neurodéveloppementales pouvant découler de la maladie sont encore peu connues. L'objectif de cette étude est donc d'évaluer rétrospectivement les impacts de la MK sur le développement neuropsychologique d'enfants d'âge scolaire primaire. Il est prédit que les fonctions intellectuelles globales seront préservées, tandis que des atteintes légères au niveau attentionnel, mnésique et comportemental pourraient être observées.

Quatorze enfants (10 garçons, âge moyen de 8.9 ans) ont participé à l'étude, 5.2 ans en moyenne après la MK. Une évaluation neuropsychologique incluant la mesure des habiletés intellectuelles, des performances en attention auditive soutenue et en mémoire épisodique verbale a été réalisée. Les parents ont répondu à quatre questionnaires standardisés concernant diverses caractéristiques comportementales.

Les aptitudes intellectuelles et la mémoire épisodique verbale étaient dans les normes. La performance attentionnelle était limite ou faible pour quatre enfants. Dans le questionnaire Conners-3, 35.7% des parents ont rapporté des niveaux élevés d'inattention et d'hyperactivité. Selon le Behavior Rating Inventory of Executive Function, 50% des participants auraient des difficultés en mémoire de travail et 42.9% au niveau de l'organisation matérielle. Des difficultés internalisées et externalisées ont été rapportées dans le Child Behavior Checklist chez 28.6% et 21.4% des enfants. Au niveau du Social Responsiveness Scale-II, un seul parent a rapporté des déficits sociaux chez son enfant. Afin d'approfondir l'analyse des données neuropsychologiques, celles-ci seront comparées aux résultats obtenus par les échantillons normatifs des instruments utilisés.

Cette étude pilote est une première étape vers une meilleure compréhension des enjeux neurocognitifs liés à la MK. Un volet électrophysiologique sera d'ailleurs ajouté, permettant de mieux caractériser les mécanismes cérébraux attentionnels des enfants ayant eu la maladie. Cette étude contribuera à éclaircir les besoins de cette population et à orienter les paramètres d'une plus large étude longitudinale.

L7. Stephanie Tremblay, candidat au PhD

L'environnement précoce et le développement du cerveau chez des jumeaux identiques de quatre ans: Résultats préliminaires

Tremblay, S.1,2, Tremblay, R.E.2, Casey, K.F.1,2, Azar, N.1,2, Dehaes, M.2; Boivin, M.3, Nguyen, T-V.4, Côté, S.2, El-Jalbout, R2, Dubois, J.2, Beauchamp, M.2; Booij, L.1,2



1. *Département de Psychologie, Université Concordia*; 2. *Centre de recherche, CHU Sainte-Justine*; 3. *Département de Psychologie, Université Laval*; 4. *Département de Psychologie, Université McGill Centre Hôpital*

Introduction : Plusieurs études ont démontré que l'adversité dans l'environnement précoce peut mener à plusieurs problèmes comportementaux et cognitifs pendant la vie. De plus, plusieurs études d'imagerie cérébrale ont trouvé des liens entre l'adversité précoce et le développement du cerveau, incluant des changements dans la structure sous-corticale et l'intégrité de la substance blanche. Pourtant, même si ces associations sont relativement bien démontrées, les mécanismes spécifiques demeurent inconnus. Notre étude est menée chez des jumeaux monozygotes (MZ). Des jumeaux MZ permettent de contrôler l'influence de l'ADN puisqu'ils sont génétiquement identiques. Les objectifs principaux de cette étude sont d'examiner l'association entre l'environnement précoce et le développement du cerveau chez des jumeaux de 4 ans et d'évaluer le rôle médiateur de la méthylation de l'ADN. De plus, nous comparons ces résultats à ceux obtenus chez des jumeaux adolescents (Casey et al., 2017) pour évaluer la continuité développementale de cette association. Méthode et Matériaux : Les paires de jumeaux MZ font partie de la cohorte PDIMOZY et ont été suivis depuis la naissance. Nous avons recueilli des mesures épigénétiques ainsi que des mesures portant sur la parentalité, le comportement de chaque enfant et le fonctionnement de la famille lorsque les jumeaux étaient âgés de 1, 12 et 24 mois. Nous utilisons une méthode de familiarisation comportementale pour permettre l'imagerie cérébrale sans sédation. Le protocole comprend de l'imagerie par résonance magnétique (IRM) sur un scanneur GE 3T au CHU Sainte-Justine pour étudier l'anatomie cérébrale (7 minutes) et un diffuseur de tension (DTI) pour examiner l'intégrité de la substance blanche (10 minutes). L'étude de ces mécanismes nous permettra de contribuer au développement d'interventions pour prévenir des problèmes comportementaux et cognitifs futurs. Cette étude est en cours et les résultats des premières paires seront présentés.

M1. Olivier Aubuchon, candidat au PhD

Utilisation des médias chez les enfants en contexte de pandémie COVID-19

Aubuchon, O.1,2, Larivière-Bastien, D.2, Blondin, A.2, Dupont, D.2, Libenstein, J.2, Séguin, F.2, Tremblay, A.2, Zarglayoun, H.2, Herba, C.3 et Beauchamp, M.1,2

1. *Centre de recherche, CHU Sainte-Justine*; 2. *Université de Montréal* 3. *Université du Québec à Montréal*

Introduction : La pandémie COVID-19 a engendré la fermeture des écoles, alors que certains parents devaient occuper un emploi à temps plein. Afin de concilier les responsabilités travail-famille durant cette période, il est possible que les familles aient eu recours à une utilisation accrue des médias afin d'éduquer et d'occuper les enfants.

Objectifs : L'étude visait à documenter le temps d'utilisation des médias de l'enfant avant et pendant le confinement et vérifier si l'horaire de travail des parents est associé au temps d'utilisation des médias de l'enfant.

Méthode : 70 parents ont complété un questionnaire pour documenter l'impact de la COVID-19 sur l'utilisation des médias par leurs enfants (Coronavirus Health Impact Survey, CRISIS). Les résultats ont été comparés avant et durant le confinement (13 mars à mi-juin) et en fonction de si les parents travaillaient à temps plein ou partiel.

Analyses et résultats : Selon leurs parents, les enfants ont démontré une plus grande utilisation des médias durant le confinement qu'avant le début de la pandémie au Québec, tels que pour le temps de télévision ($t = -9.62, p < .001$), des médias sociaux ($t = -6.06, p < .001$) et des jeux vidéo ($t = -6.42, p <$



.001). Cependant, lorsque comparés selon l'horaire de travail des parents, les résultats ne démontrent aucune différence significative entre les familles dont les parents travaillaient à temps plein et ceux dont au moins un parent travaillait à temps partiel.

Discussion : La situation de confinement engendrée par la COVID-19 peut être liée à une plus grande utilisation des médias par les enfants, et ce, peu importe si l'horaire de travail des parents est plus ou moins chargé.

M2. Emilie Ollame-Omvane, candidat au PhD

Immunothérapie de la leucémie lymphoblastique aiguë par transfert adoptif de cellules dendritiques plasmacytoïdes différenciées et activées in vitro : Mécanismes et biomarqueurs.

Ollame-Omvane, E.1, Herblot, S.1, Cordeiro, P.1, Poirier, N.1, Duval, M.1

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

Le pronostic des patients atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) en situation de rechute n'a pas évolué ces 20 dernières années. La seule alternative thérapeutique demeure la transplantation allogénique de cellules souches hématopoïétiques (TACSH). Cependant, elle échoue dans 40% des cas. Les cellules natural killer (NK), 1^{ères} cellules immunitaires reconstituées à l'issue d'une TACSH jouent un rôle important dans l'effet greffon contre leucémie. Pourtant, les cellules de LLA sont connues pour être résistantes à leur lyse. Afin de diminuer les rechutes post-transplantations, notre laboratoire a mis au point une nouvelle immunothérapie basée sur le transfert adoptif de cellules capables de stimuler l'activité anti-LLA des cellules NK. Nous avons ainsi développé un nouvel outil thérapeutique : les ThINNK pour Therapeutic Inducers of Natural Killer cell Killing. A l'image des cellules dendritiques plasmacytoïdes, les cellules ThINNK sont CD123+HLA-DR^{hi} et produisent rapidement de grandes quantités d'interféron de type I. Elles sont produites in vitro à partir de cellules progénitrices CD34+ issues du sang de cordon. Enfin, elles sont activées par stimulation de leurs récepteurs toll-like-receptor. Nous avons précédemment montré la capacité des ThINNK à induire une activation des cellules NK. Cette activation est associée à une augmentation de l'expression de TRAIL à leur surface. Aussi, la résistance des cellules LLA à la lyse par les NK est levée par une coculture de ces dernières avec des ThINNK. Enfin, dans un modèle murin de TACSH, l'administration de ThINNK permet de contrôler le développement de la LLA conduisant à la survie de 100% de souris. L'ensemble de ces résultats est en faveur de la mise en place d'un essai clinique. Comprendre les mécanismes impliqués dans la lyse des cellules LLA par les stNK permettrait d'améliorer l'efficacité de notre nouvelle immunothérapie. Ainsi, nos objectifs actuels sont : 1) décrypter les mécanismes de cytotoxicité des cellules NK et stNK vis-à-vis des cellules leucémiques LLA (2) identifier des biomarqueurs permettant de prédire la sensibilité des LLA pédiatriques à la lyse des cellules stNK et les traduire en critères d'inclusion pour l'essai clinique à venir (3) déterminer si une incompatibilité KIR-HLA peut potentialiser l'efficacité de l'immunothérapie.

M3. Geneviève Laporte, candidat au PhD

Protocole de traduction, d'adaptation et de validation d'un instrument de mesure de la résilience familiale auprès de parents de nouveau-nés prématurés

Laporte, G. 1,2, Aita, M. 1,2,3

1. Faculté des sciences infirmières, Université de Montréal ; 2. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine ; 3. Réseau de recherche en interventions infirmières du Québec (RRISIQ)



Introduction. L'hospitalisation d'un nouveau-né prématuré à l'unité des soins intensifs néonataux (USIN) semble engendrer chez les parents plusieurs sentiments négatifs en plus d'émotions se rapportant au deuil, à la détresse et à l'isolement. Dans le cadre d'autres expériences familiales de santé, la résilience familiale, définie comme la capacité du système familial à s'adapter à une période d'adversité, est identifiée comme un facteur protecteur des symptômes négatifs engendrés par ces moments difficiles. Ce concept semble alors prometteur dans le contexte néonatal pour la promotion de la santé mentale des parents de prématurés.

Afin d'évaluer adéquatement la résilience familiale, un instrument de mesure valide et fidèle est impératif. Cependant, peu d'instruments de mesure de la résilience familiale ayant des qualités psychométriques adéquates sont disponibles. La Family Resilience Assessment Scale (FRAS) se démarque néanmoins pour les populations requérant des soins de santé, mais cet instrument n'est pas disponible en français et n'est pas validé pour les parents de nouveau-nés prématurés.

But. Le but de ce projet doctoral est donc de traduire en français, d'adapter et de valider un instrument de mesure de la résilience familiale, la FRAS, auprès de parents de nouveau-nés prématurés francophones.

Méthodologie. Un devis méthodologique de cinq phases est prévu : (I) la traduction en langue française par un processus d'adaptation transculturelle (II) la validation de contenu des items traduits par un groupe de 12 experts, composé d'infirmières (n=6) et de parents de prématurés (n=6), (III) l'administration en ligne de la FRAS auprès de 330 parents de prématurés recrutés sur une base volontaire (IV) l'adaptation de la FRAS en une version courte pour offrir une utilisation simplifiée et (V) l'estimation de ses propriétés psychométriques (cohérence interne, structure interne, fidélité inter-juges).

Retombées attendues. La traduction, l'adaptation et la validation de cet instrument de mesure offriront aux chercheurs une mesure fidèle et valide de la résilience familiale à utiliser dans des études ultérieures. De plus, cet instrument contribuera au développement méthodologique de la mesure en sciences infirmières, permettra l'acquisition de résultats probants quant à la résilience familiale et guidera l'implantation de meilleures pratiques en néonatalogie.

M4. **Élisabeth Morin, candidate au PhD**

Favoriser le recrutement des parents dans les programmes d'habiletés parentales pour les comportements extériorisés.

Morin, E. 1,2, Murray, J. 1,2, Rioux, C. 3, Castellanos-Ryan, N. 1,2

1. *Centre de recherche, CHU Sainte-Justine; 2. Département de psychoéducation, Université de Montréal.*
3. *Département de psychopédagogie et de leadership, Texas Tech University*

Cet article passe en revue les études disponibles sur les facteurs susceptibles de jouer un rôle dans la participation des parents à des programmes d'habiletés parentales pour prévenir les comportements extériorisés. Une revue systématique suivant les lignes directrices PRISMA a été effectuée pour les études publiées en anglais et en français sur Web of Science, PsycINFO et ProQuest Dissertations & Theses Global de janvier 2000 au 14 juin 2020. Sur plus de 830 articles repérés, huit études examinant les différences entre les parents qui acceptent ou refusent de participer aux différents programmes ont été identifiées dans des banques de données en utilisant une combinaison de mots-clés. La qualité des études a été analysée avec la grille à cocher Mixed Methods Appraisal Tool. Les résultats ont ensuite été regroupés en thèmes pour permettre de mieux faire émerger les concepts. La plupart des études se sont centrées sur la perception de la sévérité des comportements extériorisés par le parent, le statut



socioéconomique de la famille et les modalités et stratégies de recrutement. Les résultats suggèrent que la sévérité et la fréquence des comportements extériorisés, un statut socioéconomique élevé, la connaissance de l'existence du programme ainsi qu'une combinaison de stratégies de recrutement peuvent jouer un rôle important dans le recrutement des parents dans un programme d'entraînement aux habiletés parentales pour prévenir les comportements extériorisés.

M5. Samuel Boris Tene Tadoum, candidat au PhD

Présentation clinique et modélisation des troubles du neurodéveloppement associés aux mutations du gène FASN

Tene Tadoum Samuel Boris^{1,2}, Praveen Kumar Raju^{1,2}, Smrithi Raghuram^{1,2}, Lachance Mathieu^{1,2}, Campeau Philippe^{1,3}, Rossignol Elsa^{1,2,3}

1. Centre de recherche du CHU Ste Justine, Montréal, Qc, Canada. 2. Département de Neurosciences / Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada 3. Département de Pédiatrie / Université de Montréal, Montréal, Qc, Canada

L'acide gras synthase, encodée par le gène FASN, est une protéine multifonctionnelle responsable de la lipogénèse de novo à partir de l'acétyl-Coa et du malonyl-Coa en présence de NADPH. Exprimée de manière ubiquitaire dans l'embryon, elle est essentielle pour le développement cérébral et la fonction neuronale. Par conséquent, des mutations du gène FASN ont été récemment associées à l'autisme (TSA), ainsi qu'à un tableau d'épilepsie précoce avec déficience intellectuelle dans le cadre de projets de séquençage génomique en cours au CHUSJ. Les mécanismes sous-jacents demeurent cependant incertains. Nous postulons que les mutations du gène FASN modifient la synthèse de l'acide palmitique et perturbent le développement des réseaux neuronaux, entraînant une hyperexcitabilité neuronale et l'épilepsie.

Afin d'explorer l'étendue phénotypique des troubles du neurodéveloppement associés aux mutations du gène FASN, nous avons colligé les données cliniques d'une cohorte de 11 patients identifiés via un large réseau de collaborateurs internationaux. De plus, afin d'étudier les mécanismes cellulaires sous-tendant l'émergence d'un trouble du neurodéveloppement, nous avons généré puis caractérisé un nouveau modèle murin porteur d'une mutation humanisée (S154A) introduite par CRISPR/Cas9.

Nous constatons que les mutations du gène FASN induisent chez l'humain un phénotype d'épilepsie précoce avec retard global du développement, spasticité, déficience intellectuelle sévère, dysmorphies craniofaciales et malformations cardiaques ou osseuses. De plus, notre nouveau modèle murin (souris Fasn-S154A hétérozygote) est viable et développe un phénotype d'anxiété et des marqueurs électrophysiologiques d'épilepsie, avec une latence réduite aux crises phamaco-induites par pentylènetétrazole. Nos résultats soutiennent donc l'implication de la lipogénèse dans le développement cérébral. L'étude subséquente de notre nouveau modèle murin permettra d'établir les mécanismes cellulaires induisant un trouble du neurodéveloppement avec épilepsie associé aux mutations du gène FASN.

Mots-clés : gène FASN, lipogénèse, encéphalopathie épileptogène, autisme.

M6. Yara Maalouf, candidat au PhD

The Cognitive Profile of School-aged Children Born with Congenital Heart Diseases (CHD): Preliminary Findings



Maalouf, Y. 1,2, Paquette, N.1, Gaudet, I.1,2, Petitpas, L.1,2, Bernard, C.1,3, Doussau, A.4, Pinchefs, E.4, Beaulieu-Genest, L. 4, Poirier, N.4, Simard, M-N.1,3, Gallagher, A.1,2

1. Sainte-Justine University Hospital Research Center, University of Montreal; 2. Department of psychology, Faculty of arts and science, University of Montreal; 3. School of rehabilitation science, Faculty of medicine, University of Montreal; 4. Clinique d'Investigation NeuroCardiaque, Sainte-Justine University Hospital

Introduction: The mortality rate of children born with CHD is decreasing due to the advancement of medical knowledge and the refinement of surgical techniques. However, with a longer lifespan, a plethora of neurodevelopmental sequelae is observed in this population. As of 2012, the American Heart Association and the American Pediatric Association recommend early systematic follow-ups for children born with CHD. Based upon these guidelines, the CHU Sainte-Justine founded the Clinique d'Investigation NeuroCardiaque (CINC) in 2013. To refine the CINC program and to provide the most beneficial interventions for these patients, it is first primordial to better understand their cognitive difficulties. This project aims to characterize the cognitive profile of 8-year-olds born with CHD before the opening of the CINC and thus who received the standard clinical care and did not benefit from systematic neurodevelopmental follow-ups.

Method : Participants who were born with CHD between December 2010 and February 2013, and that underwent corrective cardiac surgery in their first year of life are recruited to participate in the study. All participants undergo a 4-hour comprehensive neuropsychological evaluation that takes place at the Sainte-Justine hospital. The tests provided an estimate of intellectual quotient (IQ), memory, attention, mathematical skills, visuo-constructive abilities and school achievement (reading and spelling).

Results : Preliminary data from 11 boys and 4 girls (N=15, Mage =8.5) reveal a significant difference in visual memory and visuo-constructive abilities as compared to the norms ($p = 0.006$). Scores in these domains fall below the average and more than half of the participants experienced difficulties when presented with these tasks. Similarly, scores on attention tasks show a significant difference as compared to the norms ($p = 0.0004$) and fall below the average, with 66% of participants demonstrating difficulties when completing the attention task. Contrastingly, intellectual quotient, executive functions, reading pre-requisites and abilities, spelling, verbal memory and mathematical skills were situated in the average as compared to the norms. Additional data is needed for more conclusive results. Nevertheless, preliminary findings reveal specific cognitive deficits related to attention, visual memory and visuo-constructive skills, while other cognitive functions seem preserved in this small sample.

M7. Lorie Marchitto, candidate au PhD

Defective cytosolic Reactive Oxygen Species (ROS) in NOX2 deficient cell line is affecting the activation of the inflammasome through hyper-activation of NF-kB and accumulation of damaged mitochondria

Marchitto.L Benyoucef.A, Stanga.D, Touzot.F

Centre de recherche du CHU Ste-Justine, Université de Montréal Département Microbiologie, Immunologie, Infectiologie, Université de Montréal Département de pédiatrie

The inflammatory response is a tightly regulated mechanism that involves crucial mediators of the signal such as Reactive Oxygen Species (ROS), an immune actor with antimicrobial and regulation of immune response properties. Sustained ROS is linked to chronic inflammation in pediatric diseases. Chronic Granulomatous Disease (CGD) is a hereditary disease caused by the mutation of NOX2, the main producer of ROS in phagocytic cells. Using a newly generated model of NOX2 deficiency in the



phagocytic cell line, our group has recently shown the link between chronic inflammation and ROS production through inflammasome activation, a key protein complex in the inflammatory response. It's activation is a process that requires an upregulation of the inflammasome components by prior to its activation by a stimulus.

I hypothesize that the inflammation in CGD is due to a defective ROS production.

Using RT-qPCR and flow cytometry we found that a defective production of cytosolic ROS in phagocytic cells is responsible for the priming of inflammasome through enhanced NF- κ B dependent transcription of inflammasome components and a relationship between the activation of the inflammasome and damage mitochondria.

I currently investigate the kinetic of NF- κ B pathway in NOX2 deficient (K.O) cell through Western Blotting and in patient's cells by flow cytometry at a steady-state and a timecourse after LPS stimulation. I also measure the inflammatory NF- κ B dependant gene transcription (IL-1b, IL-6, TNF-a) by RT-qPCR in K.O. cells and in patient's cells. Finally, I will assess quantitatively the post-translational modification associated with and NF- κ B p50 activation in nuclear and cytosolic extracts from NOX2 deficient cells by Mass-spectrometry.

I also investigate the impact of the NOX2 deficiency on the mitochondria and its influence on the inflammasome. I study the mitochondrial biogenesis in K.O cells by RT-qPCR analysis of the gene regulator of mitochondrial transcriptional biogenesis (PGC-1 α , NRF-1, TFAM) and I will investigate the mitochondrial membrane potential and metabolism through oxygen consumption rate, ATP production and glycolytic metabolism. I will measure the recruitment of inflammasome components (NEK7, NLRP3, ASC and Caspase 1) assess the mitochondrial-dependent inflammasome activation through mitochondrial ROS inhibition.

This research program will explore significant gaps in our understanding of the regulation of inflammatory response by cytosolic ROS.

N1. Kevin Kovalchik, stagiaire postdoctoral

Immunopeptidomics for Dummies: User-Friendly and Rapid Visualization of MHC I and II Ligand Datasets with MhcVizPipe

Kovalchik, K. 1, Kubiniok, P. 1, Wessling, L. 1, Saab, F. 1, Despault, J. 1, Hamelin, D. 1, Sirois, I. 1, Caron, E. 1

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

Immunopeptidomics is referred to as the science that investigates the composition and dynamics of peptides presented by major histocompatibility complex (MHC) class I and class II molecules using mass spectrometry (MS). As in any laboratory-based research, common hurdles in immunopeptidomics are the establishment of new workflows and quality assessment of ongoing research. To help enable newcomers to the field of immunopeptidomics, especially those with limited computational knowledge and resources, we developed MhcVizPipe (MVP), a new and easy-to-use software tool to rapidly visualize and assess the quality of immunopeptidomic datasets generated by MS. MVP enables the rapid visualization of immunopeptidomic data across multiple samples, an essential feature for protocol optimization, routine quality control and the testing of new antibodies for the isolation of MHC class I and II peptides. We anticipate this tool and others like it will ease the adoption of, and transition into, immunopeptidomics by non-experts and therefore foster the accessibility and expansion of the field to ultimately boost its maturity and impact.



N2. Angela, Gutierrez-Camino, stagiaire postdoctorale

Characterization of CircRNA Profiles in Childhood Acute Lymphoblastic Leukemia

Gutierrez-Camino, A.1, Caron, M.1, Richer, C.1, Lopez-Lopez, E.2,3, Martin-Guerrero, I.2,3, St-Onge, P.1, Bataille, A.1, Sinnett, D.1,4

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

Childhood acute lymphoblastic leukemia (cALL) represents one of the most frequent causes of death by disease in children. Accurate patient diagnosis is fundamental to obtain higher cure rates. In recent years, a new type of non-coding RNAs, circRNA, has emerged as a promising biomarker for cancer diagnosis, however little is known about their roles in cALL development and treatment response. We propose to investigate and characterize a circRNA in cALL, which might allow a more precise diagnosis and prognosis assessment, thus opening the door to better outcomes.

Towards this goal we have performed a transcriptome analysis (RNA-Seq) of 156 cALL patients (124 B-ALL and 26 T-ALL) from two independent cohorts. CircExplorer was used to quantify, annotate and characterize circRNAs.

A total of 187,504 circRNAs were identified in the discovery cohort. The size of the circRNAs was on average 820 bp, with a mean of 5 exons per circRNA. The overall expression of circRNA variants was between 1 and 452 per gene with a mean of 14,6 circRNAs/gene. Unsupervised clustering analysis showed that circRNAs could properly stratify cALL subtypes. Differential circRNA expression between ALL and controls, showed a total of 726 deregulated in the whole cohort (390 upregulated and 336 downregulated). 50% of circRNAs were unique for specific subtypes. These results were validated in an independent cohort.

In conclusion, we have defined circRNA characteristics in cALL and identified subtype-specific circRNAs. In addition to protein-coding genes and other non-coding RNAs, we have shown that circRNA expression profiles can accurately classify cALL subtypes.

N3. Sabrya Carim, stagiaire postdoctorale

The Rho-dependent Anillin-septin Network Facilitates Contractile Ring Closure and Disassembly During Cytokinesis.

Carim, S. & Hickson, G.R.

1. Sainte-Justine Hospital Research Center, 3175 Chemin de la Côte Ste-Catherine, Montreal, QC H3T 1C5, Canada. 2. Département de Pathologie et Biologie Cellulaire, Faculté de Médecine, Université de Montréal, P.O. Box 6128, Station Centre-Ville, Montréal, QC H3C 3J7, Canada.

Animal cell cytokinesis proceeds through assembly and closure of an actomyosin contractile ring (CR) at the cell equator, which constricts to cleave the cell. Defective ring closure can cause unsuccessful completion of cytokinesis, which can subsequently lead to genomic instability and set the stage for the development of cancer. Despite nearly 50 years of research, the specific mechanisms of how the CR closes and disassembles as it constricts, remain elusive. Activation of the small GTPase Rho is known to drive the assembly of actomyosin. Moreover, Rho activation also controls the recruitment of the scaffold protein Anillin and septins, GTP-binding cytoskeletal proteins to the CR, independently of actomyosin. However, the roles and regulation of the Rho-dependent control of Anillin at the CR are not understood.



This study probes the mechanisms of contractile ring closure and specifically investigates the mechanism of septin recruitment to the CR by Anillin, and in turn septin-driven removal of Anillin from the ring. Time-lapse imaging of dividing *Drosophila* S2 cells revealed that a point mutant of Anillin unable to bind to active Rho (Anillin-RBD*), while still able to localize to the CR, failed to recruit septins to the contractile ring. Closure of CRs dependent upon Anillin-RBD* was significantly slowed and did not exhibit the typical septin-dependent membrane extrusion and shedding that normally accompanies CR disassembly and maturation of the subsequent midbody ring. Furthermore, cells dependent upon Anillin-RBD* exclusively failed cytokinesis while harboring an aberrant internal midbody ring-like structure. Together, these data suggest that active Rho binding to Anillin is a prerequisite for septin binding and subsequent recruitment to the contractile ring. As the CR constricts, septins then drive the removal and shedding of Anillin and its associated membrane from the CR to facilitate its closure and disassembly. The data testify to the existence and highlight the importance of another Rho-dependent cytoskeletal sub-network: the Rho-Anillin-septin sub-network that, together with the actomyosin sub-network, makes up the contractile ring and facilitates its closure, disassembly and allows successful completion of cytokinesis.

N4. Abdellatif Elseoudi, stagiaire postdoctoral

Role Of Prohibitin (PHB1) In Primary Osteoarthritis And Its Value As A Biomarker For The Disease Onset And Progression

Elseoudi A. 1, Elremaly W. 1, Elbakry M. 1, Wang D. 1, Doucet R. 1, Taheri M. 1, Pellicelli M. 1, Picard C. 1, Lavoie JF. 1, Lavigne P. 3,4, Gorman K. 1, and Moreau M. 1,2,5

1. Viscogliosi Laboratory in Molecular Genetics of Musculoskeletal Diseases, Sainte-Justine University Hospital Research Center; 2. Department of Biochemistry and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, University of Montreal; 3. Department of Surgery, Faculty of Medicine, University of Montreal; 4. Orthopedic Division, Maisonneuve-Rosemont Hospital; 5. Department of Stomatology, Faculty of Dentistry, University of Montreal.

Osteoarthritis (OA) is the most frequent degenerative joint disease with estimated 9.6 % of men and 18.0 % of women aged over 60 years. A growing body of evidence indicates that epigenetic effectors and posttranslational modifications triggered by oxidative stress may modulate gene expression and protein activities regulating chondrocyte hypertrophy and thus contribute to OA pathology. Previously, we identified the repressed expression of the paired-like homeodomain 1 (Pitx1), as a candidate risk factor. Moreover, we observed aberrant nuclear accumulation of mitochondrial chaperone protein Prohibitin 1 (PHB1) in OA articular chondrocytes. PHB1 interacts with the transcriptional regulators RB, E2F1 and p53 to decrease the expression of E2F targets, such as PITX1. As a posttranslational modification, SUMOylation seems to have an inhibitory effect on gene transcription as we demonstrated that increased SUMOylation is associated with knee/hip OA pathogenesis.

In the present study, we investigate the role of SUMOylation in the nuclear accumulation of PHB1, which may explain PITX1 suppression in OA patients. We observed increased nuclear accumulation of SUMO proteins (SUMO1 and SUMO2/3) in the cartilage of OA patients when compared to non-OA control subjects. We performed in silico and in vitro analyses of PHB1 to identify potential SUMOylation loci. Despite co-localization of nuclear PHB1 and SUMO1, PHB1 only indirectly interacts with SUMO1 proteins through a SUMO-binding motif (SBM). Deletion of the SBM prevents nuclear accumulation of PHB1. Interestingly, ubiquitin conjugation enzyme E2 (Ubc9) protein levels were increased in OA cartilage. Its overexpression appears to stabilize and increase the nuclear accumulation of PHB1. Furthermore, access to CART@GENE biobank provides a powerful approach to demonstrate the clinical utility of PHB1 as a



biomarker to predict the risk of OA onset and progression. Blood samples, collected from confirmed disease fast or slow OA progressors, revealed difference in mean values of plasma among controls, fast-progressing and slow-progressing OA groups. Indeed, PHB1 was drastically decreased in the fast-progressing group compared to the controls, which is in consistent with the results of increased nuclear aggregates of PHB1 in chondrocytes.

These data might have practical implications for diagnosis, prevention, and treatment of OA, and may better define OA pathogenesis in terms of mitochondrial dysfunction and cellular aging.

N5. Damie Maggiorani, stagiaire postdoctoral

Rejuvenating senescent immune cells for better cancer immunotherapies

Maggiorani, D.1, Oanh, L.1, Goyer, M-L.1, Cruz, M.1, Ruisseaux, C.1, Decaluwe, H.1, Beauséjour, C.1

1. Centre de recherche, CHU Sainte-Justine

Senescence is a complex process which irreversibly modifies the cellular biology. Senescent cells stop to divide by expressing cell cycle inhibitor like p53/21 and p16, they exhibit cellular functions changes and they acquire a new secretory phenotype including cytokines, growth factors and pro-fibrotic proteins (Senescence associated secretory phenotype). These senescent cells accumulate in several organs during chronological aging or following exposure to genotoxic stresses like irradiation and oxidative stress. Many recent studies suggest a detrimental role of senescent cells because their elimination in aged mice with genetic or senolytic approaches, which eliminate senescent cells specifically, decrease disease risk related to aging (atherosclerosis, diabetes, cancer...) and increase the mice lifespan. Otherwise, it's well defined that aged patients or cancer survivors, previously exposed to radiotherapy or chemotherapy, accumulate senescent p16+ cells in tissues and are more prone to develop a primary or secondary cancer. Moreover, different recent studies shown that aged mice are resistant to immunotherapies against cancer. Considering these aspects, our hypothesis is that cellular senescence could be implicated in alteration of cancer immunotherapy treatment in association with aging. To address this question, we previously found that irradiation induces p16+ senescent cells accumulation in the spleen, a secondary lymphoid organ implicated in immune response. However, the impact of splenic senescence and immunosenescence in general, on tumor growth and the efficacy of immunotherapies remain to be elucidated. Using the senolytic drug ABT263, a compound able to selectively kill senescent cells, we are currently evaluating the impact of senescent cells clearance on the tumor growth and we also investigate associated mechanisms. This project will lead to a better understanding of the role of cellular senescence in splenic cell functions with the potential to improve cancer immunotherapies in aged patients.

P1. Khadidja Chelabi, stagiaire

Validation d'un contrôleur de jeu portatif pour représenter le débit expiratoire de pointe contre la spirométrie conventionnelle

Chelabi, K. 1, Balli, F. 2, 3, Bransi, M.4, Gervais, Y. 2,5, Marthe, C. 2, Tse, S. M. 6

1.étudiante à la faculté de médecine de l'université McGill; 2.Breathing Games, Suisse; 3.Université Concordia; 4.Département de pédiatrie, Faculté de médecine de l'université Laval, Centre mère-enfant Soleil du CHU de Québec; 5. Université de Montréal; 6. Division de médecine respiratoire, Département de pédiatrie, Faculté de médecine, CHU Sainte-Justine, Université de Montréal



Introduction: Malgré les recommandations internationales pour un suivi régulier du débit expiratoire de pointe (DEP) chez les individus atteints d'asthme de plus de 5 ans, cette mesure est sous utilisée en pédiatrie étant donné la variabilité des résultats et l'adhérence sous optimale aux mesures. L'intégration des jeux vidéo sérieux en santé est une méthode attrayante pour encourager l'adhérence. Nous avons développé un contrôleur de jeu vidéo pouvant mesurer le DEP. Dans cette étude, nous évaluons la concordance entre le DEP mesuré avec ce jeu (DEPjeu) et les valeurs de la spirométrie conventionnelle, la reproductibilité du DEPjeu et le retour des participants sur le contrôleur et le jeu. Méthodologie: Dans cette étude transversale bicentrique, 158 enfants âgés de 8-15 ans avec diagnostic ou suspicion d'asthme ont effectué une spirométrie conventionnelle (+/- bronchodilatateur) ainsi qu'une mesure de DEP via le contrôleur de jeu. Nous avons évalué la corrélation entre le DEPjeu et les mesures de la spirométrie (DEPsirométrie, volume expiratoire forcé en 1 seconde [VEMS], débit expiratoire maximal médian [DEMM]) via la corrélation de Spearman, la concordance entre le DEPjeu et DEPsirométrie via un graphique Bland-Altman, et le retour des participants via une analyse descriptive. Résultats: Les participants avaient un âge moyen de 10,9 +/- 2,5 ans, 44% sont de sexe féminin et 88.6% sont caucasiens. La fonction pulmonaire moyenne des participants, incluant le VEMS, DEMM et VEMS/capacité vital forcée (CVF), était normale. Selon les critères de l'American Thoracic Society, le DEPjeu était reproductible chez 96,2% des participants. Le DEPjeu présentait une bonne corrélation avec le DEPsirométrie ($r=0,83$; $p<0.001$), le VEMS ($r=0,74$; $p<0.001$) et le DEMM ($r=0,65$; $p<0.001$). Le DEPjeu présentait un biais de -36L/min par rapport au DEPsirométrie, résultat attendu étant donné les différentes techniques utilisées (souffle maximal pour le DEPjeu et souffle maximal et prolongé pour le DEPsirométrie). Le retour des participants était favorable, avec 78,4% des participants rapportant qu'ils utiliseraient le jeu s'ils l'avaient à la maison. Conclusion : Les valeurs obtenues avec le contrôleur de jeu sont reproductibles et ont une bonne corrélation avec les valeurs de la spirométrie conventionnelle. Des études évaluant l'impact de l'utilisation d'un tel jeu sur la prise en charge de l'asthme pédiatrique sont nécessaires pour informer sur son utilité clinique.

P2. Claire Chabut, stagiaire

Programme de surveillance de la contamination de surface à neuf antinéoplasiques dans 109 hôpitaux canadiens ; résultats obtenus pendant la pandémie à COVID-19

Chabut C.1, Tanguay C.1, Bussièrès JF.1, 3

1 Département de Pharmacie et Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada; 2 Faculté de Pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada.

La manipulation des antinéoplasiques entraîne la présence de traces de contamination sur les surfaces. Plusieurs lignes directrices encadrent la manipulation sécuritaire des antinéoplasiques pour les travailleurs. L'exposition professionnelle à des traces d'antineoplasiques peut causer des effets néfastes sur la santé à long terme des travailleurs. Aucune limite acceptable d'exposition n'a été déterminée, il est donc nécessaire de limiter au plus l'exposition. L'objectif est d'évaluer la contamination des surfaces des hôpitaux canadiens participant à neuf antinéoplasiques. Douze sites de prélèvement standardisés ont été échantillonnés dans chaque hôpital, 6 en pharmacies et 6 sur les étages. Les échantillons étaient analysés par chromatographie liquide haute performance couplée à la masse. Les limites de détection (en ng/cm²) étaient : 0,001 pour le cyclophosphamide ; 0,3 pour le Docétaxel ; 0,04 pour le 5-fluorouracil ; 0,001 pour la gemcitabine ; 0,3 pour l'ifosfamide ; 0,003 pour l'irinotécan ; 0,002 pour le méthotrexate ; 0,04 pour le paclitaxel et 0,01 pour la vinorelbine. Les hôpitaux ont échantillonné les surfaces du 31-01-2020 au 18-06-2020, pendant la pandémie à COVID-19. 109 hôpitaux canadiens ont



participé, et 1305 échantillons ont été analysés. Les molécules les plus fréquemment retrouvées sur les surfaces étaient le cyclophosphamide (412/1217 33,8% des échantillons positifs) et la gemcitabine (192/1217 15,8% des échantillons positifs). Le 75^e percentile de la concentration mesurée sur les surfaces était de 0,00165 ng/cm² pour le cyclophosphamide et de 0,0005 ng/cm² pour la gemcitabine. Moins de 7% des surfaces étaient contaminées par du 5-fluorouracil, docétaxel, ifosfamide, irinotécan, paclitaxel ou vinorelbine. Les sites les plus contaminés étaient le bras de fauteuil utilisé pour l'administration (78/104, 75% de surfaces contaminées au cyclophosphamide), la grille frontale de la hotte (64/108, 59,3%) et le plancher devant la hotte (59/107, 55,1%). Malgré l'arrêt des analyses durant plusieurs semaines par les laboratoires, les résultats ont pu être livrés aux hôpitaux à la reprise des activités. Aucun hôpital n'a annulé sa participation dans le contexte de pandémie à COVID-19. Les surfaces les plus à risque de contamination présentent fréquemment des traces d'antinéoplasiques, leur mesure permet d'évaluer la situation et de se comparer avec d'autres hôpitaux afin d'identifier des mesures supplémentaires à mettre en place.

P3. Naomie Poitras, stagiaire

Are Misperceptions About Pediatric Asthma and Inhaled Corticosteroids Associated with Adherence?

Poitras, N.1,2, Smyrnova, A.2, Ducharme, F.2,3,4, Drouin, O.2,3,4

*1. Faculty of Medicine, University of Montreal; 2. Research Center, CHU Sainte-Justine; 3. Division of General Pediatrics, Department of Pediatrics, CHU Sainte-Justine, Montreal (Canada); 4. Department of Social and Preventive Medicine, University of Montreal School of Public Health, Montreal (Canada).
Medicine*

Low adherence to inhaled corticosteroids (ICS) is common in children with asthma and contributes to preventable asthma exacerbations. Misperceptions about asthma or ICS could lead to lower adherence to ICS. We describe the presence and importance of seven misperceptions among parents of children with asthma, and its association with adherence to ICS.

We surveyed parents of children aged 2 to 17 years old followed at the Asthma Clinic of the CHU Sainte-Justine and who were prescribed ICS. For exposure, participants were asked whether they endorsed 7 statements about asthma or ICS. If their response suggested a misperception, they were asked how important this factor was in their decision about administering ICS to their child, on a 4-point Likert scale. Subsequently, a 28-point misperception score (endorsement (yes/no) * importance) was calculated and analyzed in tertiles of participants: 0-2, 3-5, and >6. Our outcome was adherence to ICS in the previous 12 months, calculated as the proportion of prescribed days covered (PPDC) transformed in four categories: 0-25%, 26-50%, 51-75%, 76-100%. Bivariate analyses were done using chi-square tests.

We recruited 118 parent participants, of which 65.3% were females. Children's mean age was 7.58 years (SD 4.23). Overall, 83.9% endorsed at least one misperception, the most common being Growth impairment (41.5%). Median PPDC was 33.3%, and 26 participants (22.0%) had no pharmacy fills (primary non-adherence). Median PPDC was not statistically different between tertiles of misperception score (32.9%, 33.4%, 33.3%). There was no statistically significant relationship between misperception score and PPDC categories (p=0.79). However, primary non-adherence varied by misperception score tertiles (p=0.02).

Misperceptions about asthma or ICS are very prevalent among parents of children with asthma, but did not seem to influence adherence. Inquiring, and correcting those misperceptions is important, but may be insufficient to improve adherence to ICS.



P4. Gael Kornitzer, stagiaire

A Novel Single Variant TJP2 Mutation in a Case of Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis

Kornitzer, G. 1,2, Alvarez, F. 1, 2

1. Research Center, CHU Sainte-Justine; 2. Department of Gastroenterology, hepatology and nutrition, CHU Sainte-Justine

INTRODUCTION: TJP2 mutations have been associated with cholestasis and pruritus with or without precipitation by an acute factor (drug, pregnancy or infection). These generally accompany mutations in other known cholestasis genes, such as ABCB11, ATP8B1 and ABCB4. In recent years, genetic testing has allowed identification of a variety of TJP2 mutations associated with a clinical phenotype of Progressive Familial Intrahepatic Cholestasis and Intrahepatic Cholestasis of Pregnancy. Benign Recurrent Intrahepatic Cholestasis (BRIC) is another clinical entity on the spectrum of Familial Intrahepatic Cholestasis, caused by homozygous mutations in ABCB11 and ATP8B1. To our knowledge, no cases of BRIC caused by heterozygous mutation of TJP2 have been described.

CASE: We describe a fifteen-year-old female with recurrent episodes of cholestasis consistent with BRIC. She presented with scleral icterus, nausea and vomiting, anorexia and weight loss, and intense pruritus following a viral infection. On physical exam, no hepato-splenomegaly or other stigmata of liver disease were noted. Initial blood work showed elevated serum bilirubin of 41.8 $\mu\text{mol/L}$ and ALT of 178 U/L, with normal GGT. This episode seemed to correlate with the start of combined oral contraceptives, and partial improvement was noted upon their discontinuation. Treatment with Rifampin was initiated with resolution of pruritus. Within seven months, serum bilirubin was normalized but mild elevation of ALT persists at 60 U/L and symptoms have completely resolved. History revealed three to four episodes of self-limiting jaundice per year from the age of four, often preceded by minor viral infections. No known family history of intrahepatic cholestasis was reported, but further questioning revealed similar episodes of intermittent pruritus in relatives of patient's father.

GENETICS: A genetic panel was performed, probing ABCB11, ABCB4, AKR1D1, ATP8B1, HSD3B7, JAG1, NOTCH2, NR1H4, SERPINA1, SLC25A13, TJP2, VIPAS39, VPS33B (Prevention Genetics). We identified a single heterozygous variant of unknown significance in TJP2 (c.3067_3068delinsTT variant, substitution p.Ala1023Phe).

DISCUSSION: This case is significant in that it is the first reported case of a clinical entity resembling BRIC with only a heterozygous mutation in TJP2, with no associated mutations in other cholestasis-related genes. Further observation is necessary in order to ascertain the benign, non-progressive nature of this case.

Q1. Pierre Fontaine, stagiaire

Vaccine Hesitancy, a Major Challenge Ahead! – Intention to vaccinate against COVID-19 among parents with asthmatic children

Pierre Fontaine B. Eng. MD Candidate 1; Claude Montmarquette, PhD 2; Roxane Borgès Da Silva, PhD 3,4; Alexandre Prudhomme, Olivier Drouin MDCM MSc MPH 1,4,5

1. Faculté de Médecine, Université de Montréal; 2. Université de Montréal, CIRANO Researcher and Fellow 3. École de santé Publique, Université de Montréal, CIRANO Researcher and Fellow; 4. Department of Social and Preventive Medicine, School of Public Health, Université de Montréal; 5. CHU Sainte-Justine, Département de Pédiatrie, Division de Pédiatrie Générale



Background: A safe vaccination program is part of a comprehensive long-term solution to end the COVID-19 pandemic. However, there is growing concern that vaccine hesitancy and vaccine refusal may prevent to full population inoculation against COVID-19.

Objectives: Among parents of children with asthma, determine the proportion declaring not intending to have their children vaccinated if the vaccine was available today and the factors associated with parents' intention.

Methods: We performed a cross-sectional survey of parents whose child was followed at the asthma clinic of CHU Sainte Justine; answers were obtained between July 30 and August 14, 2020. We report outcome data for the question: "if a vaccine for COVID-19 was available today, what is the likelihood that you would get your child vaccinated?" with answers on a 4-point Likert from very unlikely to very likely. Results were reported overall as well as by age of child and parent, and by parent's personal intent to get vaccinated. Relationship between intent to vaccinate and the independent variables were examined using Fisher's exact and chi-square tests.

Results: In total, 305 participants completed the survey among the 580 approached. Half of the participants were less than 39 years old and 94.5 % were female. The median age of child was 8 years old (interquartile range (IQR) 5–11). Overall, 22.9% of participants [95%C.I. 18.0%; 28.7%, n=58] reported being unlikely or very unlikely to vaccinate their child against COVID-19 once a vaccine would become available. Participants with younger children were less likely to intent to have their child vaccinated (p-value = 0.042), as were participants with lower educational attainment (p-value < 0.001). Moreover, there was a strong relationship between likelihood of not intending to have one's child vaccinated and personal intent not to get vaccinated (p-value < 0.001).

Conclusion: Among parents of children with asthma, close to 1 in 4 reported being unlikely or very unlikely to vaccinate their child against COVID-19 once a vaccine would become available. As research for a vaccine continues, with a second wave of infections being very likely, there is a strong need to educate, actively fight misinformation, and work on public acceptancy of a COVID-19 vaccine before it becomes available.

Q2. Nadine Mohamed, stagiaire

Quantitative Analysis Of Neuronal Dendrites And Dendritic Spines In A Model Of Neurodegeneration

Nadine Mohamed, Romane Manceau, Soledad Miranda-Rottmann, Roberto Araya

CHU Sainte-Justine Research Center, Department of Neuroscience, University of Montreal

Introduction: Nova2 (N2) is a key neuronal splicing factor regulating neuronal development and synapse formation in the brain cortex. N2 has an upstream translation initiation site that encodes a second isoform, Supernova2 (SN2), of unknown function. SN2 knock-out (KO) mice, that have a partial ablation of the N2 gene, have a milder phenotype than N2 mutants. Cortical pyramidal neurons express N2 and SN2 and are the most abundant neurons in the cerebral cortex, with layer 5 pyramidal neurons (L5PN) being the main integrators due to their unique morphology that spans all cortical layers. The dendrites of pyramidal neurons are covered by tiny protrusions called dendritic spines where synapses occur. Spine malformation is the hallmark of several neuropsychiatric disorders

We hypothesize that the absence of N2 expression in the N2KO generates dendritic morphological defects which lead to impaired neuronal connectivity and that the SN2KO will have milder dendritic malformations.



Aims: 1) Image dendritic spines of L5PN in N2KO, SN2KO and control mice with confocal microscopy 2) Analyze the data using Imaris neuronal tracer to study the role of N2 and SN2 on dendritic spine morphology.

Method and results: Brain cryosections from transgenic N2KO and SN2KO mice expressing GFP in L5PN were immunostained to enhance GFP signal, cortical dendrite images were obtained using confocal microscopy from mice at P14 (juvenile) and P30 (young adult). At P14 SNKO, compared to controls, have a higher spine density (WT 5.7 ± 0.7 , KO 7.8 ± 0.6 spines/10 mm; $p < 0.05$) with immature small-head spines. At P30, spine density was significantly increased in SN2KOs compared to controls (WT 8.6 ± 0.7 , KO 12.2 ± 0.6 spines/10 mm; $p < 0.005$) and to P14 ($p < 0.0005$). Small-head spines were also present at P30, suggesting a fundamental defect, not a developmental delay. We are presently studying the role of N2 on spine morphology and extending our quantitative analysis to other parameters such as spine head size and dendritic branching.

Future directions: Determine neuronal electrophysiological function in brain slices and perform in-vivo imaging of neuronal network activity, in order to study the effects of spine morphology on neuronal connectivity.

Q3. Danna Weizmann, stagiaire

Tissue-Transglutaminase Antibody Higher Than 10 Times The Normal Value Is A Reliable Predictive Test Of Villous Atrophy In Patients With Suspicion Of Celiac Disease

D. Weizmann, P. Amir-Yazdani, M. Dirks, T. Nguyen, O.V. Portolese, K. Grzywacz, N. Patey, , D. Dal Soglio, L. Oligny, V. Marchand, U. Halac, V. Groleau, D. Dal Soglio, L. Oligny, E. Drouin, C. Deslandres, P. Jantchou

1. *Research Center of CHU Sainte-Justine, Montreal, QC, Canada*; 2. *University of Montreal, Montreal, QC, Canada*; 3. *Gastroenterology Unit, Pediatrics Department, CHU Sainte-Justine, Montreal, QC, Canada*; 4. *Pathology Department, CHU Sainte-Justine, Montreal, QC, Canada*

INTRODUCTION: The ESPGHAN recommends diagnosis of Celiac Disease (CD) based solely on clinical symptoms, serum transglutaminase IgA-antibodies (TGA) ≥ 10 times the normal limit (10XN) and positivity of anti-endomysium antibody. In Canada and the United States, endoscopy with biopsies still remains the gold standard for diagnosis.

Our primary aim was to assess the reliability of the tTGA cut-off value of 10XN for the diagnosis of CD. Our secondary aim was to investigate the rate of supplemental histological findings in a cohort of children with TGA $\geq 10XN$.

METHODS: Children aged 1 to 18 years, followed at the pediatric gastroenterology unit of CHU Sainte-Justine between 2011 and 2018, were included in the study. All patients had baseline IgA TGA levels done in our institution and an endoscopy with biopsies performed. The tTGA kit used was INOVA Diagnostic kit Quanta Lite (R) h-tTG IgA ELISA. With a cut-off tTGA value of 100 UI/mL (10XN), we calculated the sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV) and receiver operating curve. We analyzed the supplementary diagnostic yield of endoscopy in patients with tTGA $\geq 10XN$. All analyses were carried out with SAS Statistical Software 9.4.

RESULTS: From 2011 to 2018, 256 new cases of CD were identified in our center. In total, 108 (42.19%) patients had baseline TGA levels $\geq 10XN$ (61.1% females, median age at diagnosis [interquartile range (IQR) 7.45 (6.35)] years. The median (IQR) interval between the first visit and the endoscopy was 45 (65.5) days. The sensitivity for CD diagnosis was 48.65% (95% CI:), the specificity was 100% (95% CI:), the PPV was 100 and the area under curve was 0.9459.



In the group with tTGA levels $\geq 10\text{XN}$, histology confirmed eosinophilic esophagitis in 2 cases (1.46%) and non-specific gastritis in 33 (24.09%) patients. Biopsies of the duodenum showed total or partial villous atrophy in 112 (81.75%) and 23 (16.79%) of patients respectively. Those of the bulb showed total or partial atrophy in 108 (80.60%) and 22 (16.42%) patients respectively.

CONCLUSION: This study validates the reliability of the tTGA test when using a cut-off level of greater than 10XN. Additionally, apart from the classical features associated with CD, the supplementary yield of endoscopy was low in the cohort with tTGA levels $\geq 10\text{XN}$. Therefore, these results support the no-biopsy approach in the setting of TGA $\geq 10\text{XN}$ and may guide a change in the practice of CD diagnosis in children in Quebec.

Q4. Rui Ning Gong, stagiaire

Risk Perception of COVID-19 Infection and Adherence to Preventive Measures among Youth

Yang, XY.1,2, Gong, RN.1,2, Sassine, S.1,2, Morsa, M.2,7, Tchogna, S. 1, Drouin, O. 1,2,5,6, Chad, N.1,2,3, Jantchou, P. 1,2.

1. CHU Sainte-Justine Research Center, Montréal, Quebec, Canada; 2. Université de Montréal, Montréal, Québec; 3. Division of Adolescent Medicine, Department of pediatrics, CHU Sainte-Justine; 4. Division of Gastroenterology, Department of pediatrics, CHU Sainte-Justine; 5. Division of General Pediatrics, Department of pediatrics, CHU Sainte-Justine; 6. Department of Social and Preventive Medicine, School of Public Health, Université de Montréal; 7. University Sorbonne Paris Nord, Laboratory of Education and Health Practices (UR 3412), Paris, France

Background: For adolescents and young adults (AYAs), COVID-19 complications are rare, yet their behaviors are important in containing the virus. We aimed to explore factors influencing AYAs' risk perception and adherence to public health measures in the current pandemic.

Methods: We conducted a cross-sectional study AYAs (14-22 years old) from Quebec (Canada). Participants were recruited through school and community partners. Data were collected through an electronic questionnaire. Risk of COVID-19 was assessed using 11-point Visual analog scale. Adherence to preventive measures was assessed with a dichotomous outcome: Always vs. not always following 4 key measures. We performed multiple logistic regressions to explore associations between individual characteristics, perceptions of risk, and adherence to preventive measures.

Results: The study included 3,037 participants (mean age = 17.7 years, 74.6% female). AYAs had higher mean risk perception of COVID-19 for their relatives (8.2) than for themselves (5.6) ($P < .001$). Factors associated with higher risk perception included higher disease knowledge (adjusted odds ratio (aOR) 1.06, 95% CI 1.01-1.11), presence of chronic disease (aOR 2.31, 95%CI 1.82-2.93) and use of immunosuppressants (aOR 2.53, 95%CI 1.67- 3.87). AYAs with a higher risk perception (aOR 1.06, 95%CI 1.02-1.10) those wishing to help flatten the disease curve (aOR 1.18, 95%CI 1.12-1.25) or to protect their family/friends (aOR 1.14, 95%CI 1.05-1.24) were more likely to engage in preventive behaviors.

Conclusion: Self-perceived risk and desire to protect others were significantly associated with adherence to preventive measures among youth. These findings may help inform public health messaging to AYAs in future pandemics.