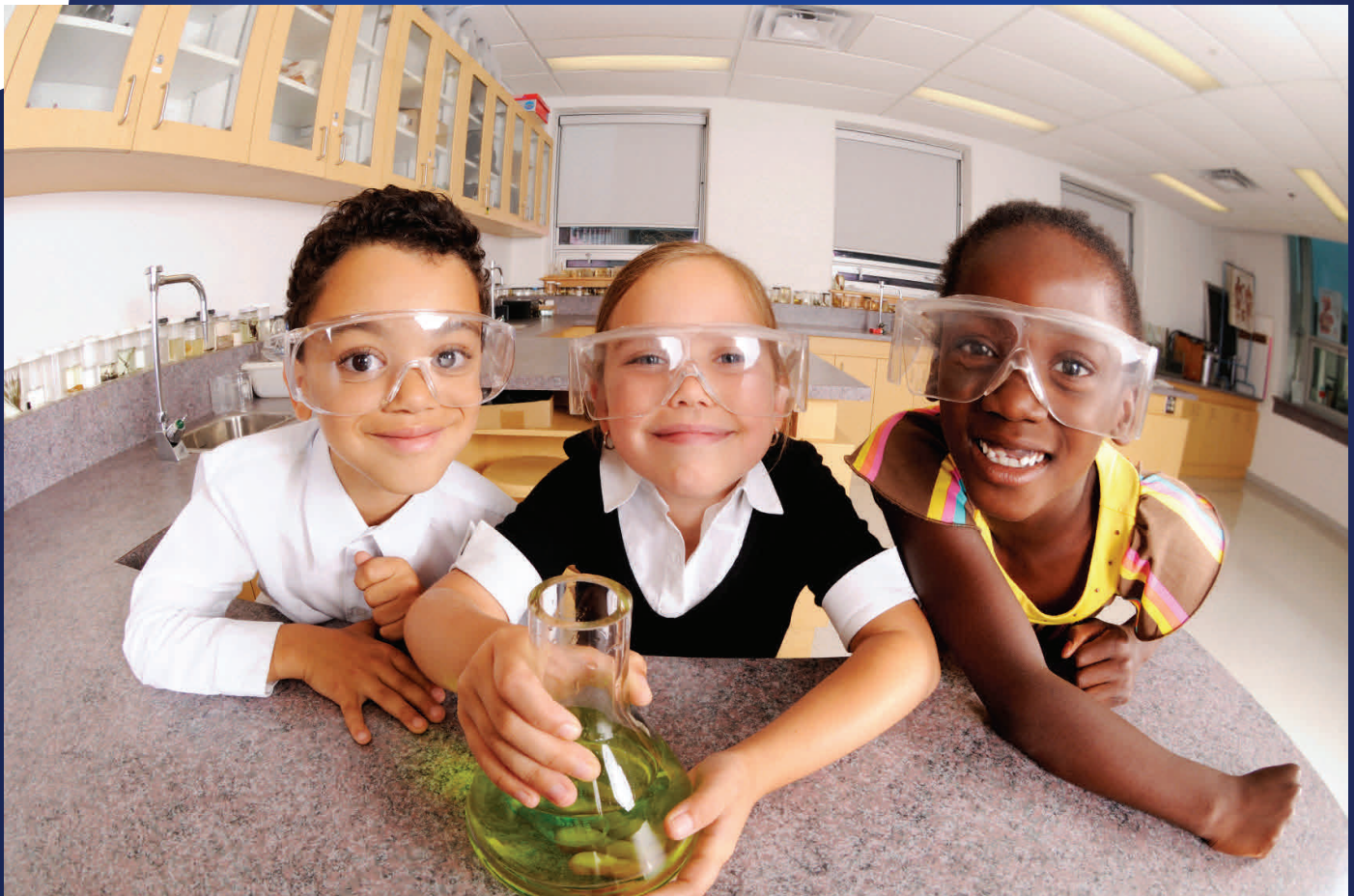


XXVII^e congrès de la recherche des étudiants gradués et post-gradués du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine



30 MAI 2012



Centre de
Recherche du
CHU Sainte-Justine

*Le centre hospitalier
universitaire mère-enfant*

Pour l'amour des enfants

Université 
de Montréal

MOT DE BIENVENUE

C'est avec un grand plaisir que je vous souhaite la bienvenue au XXVII^e Congrès annuel de la recherche des étudiants gradués et post-gradués du Centre de recherche du CHU Sainte-Justine. Je vous remercie d'y être et je vous félicite de participer au succès de cette journée.

La recherche est essentielle à la mission du CHU et sans vos efforts constants nous ne pourrions pas arriver à faire de notre Centre l'un des chefs de file internationaux de la recherche fondamentale et clinique sur la santé de la mère et de l'enfant.

Nous venons à peine d'entamer un nouveau siècle et plusieurs questions peuvent se poser. À quoi ressemblera la vie d'un enfant dans 10, 20 ou 50 ans? Quel sera le futur des sciences biomédicales? Nous pouvons faire une prédiction avec certitude : les percés scientifiques rapides et phénoménaux changeront nos vies et la médecine de façon remarquable.

Plusieurs groupes travaillent déjà à l'utilisation de la pharmacogénétique afin d'individualiser les traitements pharmacologiques à l'architecture génétique d'un individu ou de calculer ses risques de développer certaines maladies et de déterminer la meilleure façon de la prévenir. Il sera ainsi possible de personnaliser la médication en fonction d'un diagnostic de génétique moléculaire. La thérapie génique porte une immense promesse de prévenir et de guérir des maladies.

La découverte des fonctions des gènes nous donnera des informations primordiales dans notre compréhension des bases biologiques des malformations et des rationnels pour le développement de médicaments. L'influence de l'environnement sur le développement fœtal, l'activation ou l'inhibition des gènes et leurs expressions seront mis au jour et nous pourrions prendre des mesures positives pour prévenir des problèmes de santé.

Les percés dans le domaine des outils diagnostiques comme la résonnance magnétique à haute énergie, les sensors d'électrolytes et de glucoses couplés à des systèmes de régulations, la thérapie par cellules souches, le potentiel de pouvoir fortifier ou régénérer des organes entiers sont tous des exemples qui sont à l'horizon.

De nouvelles façons de produire des vaccins nous donnerons des outils économiques et efficaces pour éradiquer plusieurs maladies comme la grippe ou l'influenza pandémique. Pour les maladies du cœur, nous aurons de meilleures techniques diagnostiques non-invasives et des thérapies basées sur des drogues, mais aussi des gènes et des hormones. De façon similaire, nous aurons la possibilité de cibler spécifiquement des cellules malignes du cancer à l'aide d'immunomarquage ou de facteurs de l'angiogénèse. De nouveaux antibiotiques feront leurs apparitions pour surpasser les résistances aux médicaments lors d'infections et de nouveaux médicaments feront leur apparition pour non seulement soulager les symptômes, mais aussi traiter la cause de plusieurs maladies comme l'Alzheimer ou la sclérose en plaque.

L'espérance de vie de la population générale augmentera; il y aura une plus grande emphase sur la relaxation, l'exercice, la diète équilibrée contenant des vitamines, des antioxydants et des suppléments en protéines. En fait, nous espérons tous un futur où les enfants pourront vivre en santé dans un monde plus doux, moins stressant et sans violence.

La découverte scientifique avance à grande vitesse. Une grande quantité de connaissances s'accumulent dans le domaine biomédical, mais aussi dans le domaine des biotechnologies, de l'ingénierie, de la physique et autres. Notre plus grand défi sera de discerner lesquelles de ces découvertes détiennent le potentiel pour des applications humaines afin de les appliquer rapidement et efficacement. Notre plus grand défi sera de collaborer ensemble pour mettre en commun notre savoir de la médecine, des soins aux patients et des sciences fondamentales.

Nous sommes à l'aube d'une ère qui sera pavée d'un nombre de possibilités inégalé auparavant et je suis fier de voir que nous avons choisi, au CHU Sainte-Justine, d'y entrer à grande vitesse.

Bon congrès,

Nicolas Tremblay, Président

Association des étudiants gradués et post-gradués du Centre de Recherche du CHU Ste-Justine

REMERCIEMENTS

Cette journée annuelle de la recherche requiert une grande organisation. Nous tenons donc à remercier:

- Tous les membres du comité organisateur du congrès pour le temps et l'aide consacrée à la logistique et à la planification du congrès : Ossama Allam, Jose Mario Capo-Chichi, Geneviève Despars, Héloïse Gauvin, Joëlle Grégoire-Gauthier, Maryse Lefebvre, Nicolas Montpas, Nicolas Tremblay et Sabrina Yara;
- Le Fonds de la Recherche en Santé du Québec (FRSQ), le Réseau provincial de recherche en adaptation/réadaptation (REPAR), le Réseau de médecine génétique appliquée (RMGA), le Réseau en santé respiratoire (RSR), le Réseau de recherche de la santé de la vision(RRSV), le Réseau de recherche en santé buccodentaire et osseuse (RSBO) , le Réseau québécois de recherche sur la douleur (RQRD), le Réseau de bio-imagerie du Québec (RBIQ) ainsi que l' Ordre des Psychologues du Québec pour leur soutien financier;
- Les Drs Guy Rouleau et Alain Moreau, pour les multiples opportunités offertes aux étudiants, pour l'octroi des prix d'excellence (Centre de recherche du CHU Sainte-Justine) ainsi que pour leur aide dans l'organisation du congrès;
- Monsieur Alain Turcotte et le Collège Jean-de-Brébeuf pour leur accueil chaleureux et toute l'aide apportée pour faire de ce congrès une réussite;
- Tous les membres du jury, pour leur généreuse implication et le temps investi dans l'évaluation des présentations des étudiants;
- Toute l'équipe d'agente administrative du Centre de recherche pour la relecture des textes.

Finalement, nous souhaitons féliciter tous les présentateurs qui font de ce congrès un moment privilégié de partage des connaissances scientifiques. Encore une fois cette année, votre participation en grand nombre indique un intérêt certain pour l'avancement de la recherche scientifique concernant la santé de la mère et de l'enfant.

Sandy Lalonde
Responsable des affaires académiques

INFORMATIONS PRATIQUES POUR LE CONGRÈS DU MERCREDI 30 MAI 2012

Tous les étudiants qui présentent, soit par affiche soit à l'oral, doivent se présenter au Hall d'entrée de la salle Brébeuf du Collège Jean-de-Brébeuf entre 7h00 et 7h45 pour recevoir une cocarde permettant leur identification. Cette cocarde doit obligatoirement être remise à la fin de la journée.

Pour les présentations par affiche

Foyer du Complexe Jean Coutu

Dimension maximum des affiches : **43" x 68" (1.10 mètre x 1.70 mètre)**.

Temps de la présentation : **5 minutes de présentation**, 3 minutes de questions.

Les membres du jury auront un chronomètre en leur possession. Veuillez donc respecter les temps déterminés car vous serez pénalisés dans votre évaluation si le temps n'est pas respecté.

Une liste des noms des présentateurs en ordre alphabétique avec un numéro correspondant à l'emplacement de votre panneau dans la pièce sera disponible à l'entrée de la salle.

Un étudiant par groupe sera finaliste pour remporter le prix FRSQ. Les noms des finalistes seront annoncés à la fin de la session. Ces étudiants devront demeurer dans la salle afin que les membres du jury FRSQ puissent les évaluer. Les autres étudiants pourront retirer leur affiche.

Pour la session 1 : Votre affiche doit être fixée avant 7h45, c'est-à-dire avant le début de la première session de présentations orales et elle devra être retirée à la fin de la session d'affiches, c'est-à-dire avant l'heure du dîner.

Pour la session 2 : Votre affiche doit être fixée pendant l'heure du dîner, c'est-à-dire avant le début de votre session d'affiches. Elle devra être retirée à la fin de la session d'affiches, c'est-à-dire avant la troisième session de présentations orales.

Tout le matériel requis pour fixer votre affiche sera fourni sur place.

Pour les présentations orales

Salle Brébeuf (Collège Jean-de-Brébeuf)

Temps de la présentation : **10 minutes de présentation**, 3 minutes de questions.

Les étudiants qui ne respecteront pas le temps seront pénalisés de 5% par minute dépassée. De plus, le temps sera amputé à la période de questions.

Veuillez noter que l'horaire établi est à titre indicatif. Vous devez être prêt à passer avant ou après l'heure inscrite.

Prenez note qu'il n'est pas nécessaire d'apporter votre ordinateur puisque tout le matériel requis se trouve déjà dans la salle.

TABLE DES MATIÈRES

Information pratiques pour le congrès	i
Mot de Bienvenue	ii
Remerciements	iii
Tables de matières	iv
Horaire de la journée	vi
Liste des prix d'excellences et des commanditaires	vii
Présentations orales – session # 1 – Stagiaires postdoctoraux et étudiants au doctorat	1
Présentations orales – session # 2 – Étudiants au doctorat	5
Présentations orales – session # 3 – Étudiants à la maîtrise et au doctorat	9
Présentations par affiche – Groupe #1 – Étudiants au doctorat	13
Présentations par affiche – Groupe #2 – Étudiants au doctorat	17
Présentations par affiche – Groupe #3 – Étudiants au doctorat	21
Présentations par affiche – Groupe #4 – Étudiants au doctorat	25
Présentations par affiche – Groupe #5 – Étudiants au doctorat	29
Présentations par affiche – Groupe #6 – Étudiants au doctorat	33
Présentations par affiche – Groupe #7 – Étudiants au doctorat	37
Présentations par affiche – Groupe #8 – Étudiants au doctorat	41
Présentations par affiche – Groupe #9 – Étudiants au doctorat	45
Présentations par affiche – Groupe #1 – Étudiants à la maîtrise	49
Présentations par affiche – Groupe #2 – Étudiants à la maîtrise	53
Présentations par affiche – Groupe #3 – Étudiants à la maîtrise	57
Présentations par affiche – Groupe #4 – Étudiants à la maîtrise	61
Présentations par affiche – Groupe #5 – Étudiants à la maîtrise	66
Présentations par affiche – Groupe #6 – Étudiants à la maîtrise	70
Présentations par affiche – Groupe #1 – Stagiaires postdoctoraux et résidents	74
Présentations par affiche – Groupe #2 – Stagiaires postdoctoraux et résidents	79
Index des présentateurs et directeurs de recherche	I

HORAIRE DE LA JOURNÉE

Présentations orales : Salle Brébeuf (Collège Jean-de-Brébeuf)

Présentations par affiche : Foyer Complexe Jean Coutu (Collège Jean-de-Brébeuf)

7h-7h45 ACCUEIL ET INSTALLATION DES AFFICHES DE LA SESSION 1
(Foyer du complexe Jean-Coutu)

7h45 MOT DE BIENVENUE
(Salle Brébeuf)

8h00 à 9h33 1^{ÈRE} SESSION DE PRÉSENTATIONS ORALES

Modératrice : Léa Émonnot

8h00 Ariane Boivin, Postdoctorat Directeur : Anne-Monique Nuyt
Devenir obstétrical des femmes nées prématurément

8h13 Bhupendrasinh Chauhan, Directeur: Francine Ducharme
Usage intermittent vs. quotidien de corticostéroïdes inhalés (csi) pour les patients avec asthme léger persistant

8h28 Kristen Fay Gorman, Postdoctorat Directeurs : Alain Moreau, Carl-Eric Aubin
Profilage l'expression du génome à l'échelle de endophénotypes scoliose idiopathique

8h41 Jiang Wei Wu, Postdoctorat Directeur: Grant Mitchell
Structure et fonction des tissus adipeux bruns et blancs déficients en lipase

8h54 Anne-Laure Ménard, Ph.D. Directeurs : Isabelle Villemure, Florina Moldovan, Guy Grimard
Influence des paramètres de chargement dynamique sur la modulation de croissance

9h07 Vikrant Bhosle, Ph.D. Directeurs : Sylvain Chemtob, Alfredo Ribeiro-da-Silva
Rôle des rabs dans la localisation nucléaire du récepteur du facteur d'activation plaquettaire (paf-r)

9h20 Redouane Allache, Ph.D.
Rôle des gènes prickle dans les anomalies du tube neural chez l'homme

9h33 à 9h50 PAUSE-SANTÉ

9h50 à 10h55 SESSION D’AFFICHES 1

11h00 ANNONCE ET ÉVALUATION DES FINALISTES DE LA SESSION 1 POUR LE PRIX FRSQ

11h05 à 12h36 2^{ÈME} SESSION DE PRÉSENTATIONS ORALES

Modérateur : Nicolas Tremblay

11h05 Patricia Awad, Ph.D. Directeurs : Graziella Di Cristo, Lionel Carmant
Le rôle du cotransporteur kcc2 dans le développement des épines dendritiques dans un modèle de convulsions fébriles

- 11h18 Mohamed Aissiou, Ph.D.** Directeurs : Delphine Périé-Curnier, Farida Cheriet
Leucémie aiguë chez l'enfant: détection précoce de la cardiotoxicité de la doxorubicine par irm quantitative
- 11h31 Marie-Jeanne Blain, Ph.D.** Directeurs : Sylvie Fortin, Fernando Alvarez
Trajectoires d'intégration et identité de médecins immigrants : entre la continuité et la rupture
- 11h44 Martin Berryer, Ph.D.** Directeurs : Jacques Michaud, Graziella Di Cristo
Validation biologique de nouvelles mutations associées aux désordres neurodéveloppementaux
- 11h57 Nour El-amine, Ph.D.** Directeur : Gilles Hickson
L'enjeu entre anillin et citron kinase lors de la cytokinèse
- 12h10 Suzanne Samarani, Ph.D.** Directeur : Ali Ahmad
Association entre les gènes kir inhibiteurs et la résistance innée dans le développement de la maladie de Crohn
- 12h23 Michèle Salesse, Ph.D.** Directeurs : Jean-François Saucier et Catherine Mavrikakis
L'impact de l'écriture sur la symptomatologie psychophysiologique d'adolescents atteints d'une maladie chronique

12h36 à 13h30 LUNCH (*Cafétéria du Collège*)
INSTALLATION DES AFFICHES DE LA SESSION 2

13h30-14h40 **SESSION D’AFFICHES 2**
14h45-15h55 ANNONCE ET ÉVALUATION DES FINALISTES DE LA SESSION 2 PAR LE JURY FRSQ

14H48-16H06 **3ÈME SESSION DE PRÉSENTATIONS ORALES**

Modératrices : Sabrina Yara

- 14h48 Julie Frère, M.Sc.** Directeurs : Bruce Tapiero, Philippe De Wals
Évaluation de la vaccination familiale contre la coqueluche (cocooning) à la maternité du chu sainte justine
- 15h01 Madeleine Bird, M.Sc.** Directeurs : Tracie A Barnett, Geetanjali Datta
Fiabilité d'un outil d'évaluation des parcs pouvant promouvoir l'activité physique chez les jeunes
- 15h14 Iness Charfi, M.Sc.** Directeur : Graciela Pineyro
Rôle de la sélectivité fonctionnelle dans la modulation du trafic du récepteur delta-opiacé
- 15h27 Alain Pacis, M.Sc.** Directeur : Luis Barreiro
Caractérisation du rôle de la méthylation d'adn dans les réponses immunitaires à l'infection
- 15h40 Héloïse Gauvin, Ph.D.** Directeur : Marie-Hélène Roy-Gagnon
Description du partage génétique à l'échelle du génome dans la population fondatrice canadienne-française
- 15h53 Carla Martins, Ph.D.** Directeur : Alexey Pshezhetsky
Les altérations neuropathologiques dans le model de souris de la mucopolysaccharidose de type iiic

16h06 à 17h00 COCKTAIL
(*Ancienne Chapelle*)

17h00 REMISE DES PRIX ET FIN DE COCKTAIL

LISTE DES PRIX D'EXCELLENCE ET DES COMMANDITAIRES

PRIX D'EXCELLENCE POUR LES PRÉSENTATIONS ORALES

Réseau de médecine génétique appliquée(RMGA)	250 \$
Réseau de bio-imagerie du Québec (RBIQ)	250 \$

Toutes catégories 250 \$

Maîtrise

1^{er} prix 150 \$

Doctorat

1^{er} prix 150 \$

2^e prix 100 \$

Post-doctorat

1^{er} prix 150 \$

PRIX D'EXCELLENCE POUR LES PRÉSENTATIONS PAR AFFICHE

Prix FRSQ	1000 \$	
Réseau de médecine génétique appliquée(RMGA)	250 \$	
Réseau québécois de recherche sur la douleur (RQRD)	2 x 250\$	
Réseau de bio-imagerie du Québec (RBIQ)	250 \$	
Réseau provincial de recherche en réadaptation-réadaptation (REPAR)		250 \$

Maîtrise

1 ^{er} prix	(1 ^{er} groupe)	150 \$
1 ^{er} prix	(2 ^e groupe)	150 \$
1 ^{er} prix	(3 ^e groupe)	150 \$
1 ^{er} prix	(4 ^e groupe)	150 \$
1 ^{er} prix	(5 ^e groupe)	150 \$
1 ^{er} prix	(6 ^e groupe)	150 \$

Doctorat

1 ^{er} prix	(1 ^{er} groupe)	150\$
1 ^{er} prix	(2 ^e groupe)	150\$
1 ^{er} prix	(3 ^e groupe)	150\$
1 ^{er} prix	(4 ^e groupe)	150\$
1 ^{er} prix	(5 ^e groupe)	150\$
1 ^{er} prix	(6 ^e groupe)	150\$
1 ^{er} prix	(7 ^e groupe)	150\$
1 ^{er} prix	(8 ^e groupe)	150 \$
1 ^{er} prix	(9 ^e groupe)	150 \$

Post-doctorat et Résident/Fellow

1 ^{er} prix	(1 ^e groupe)	150 \$
1 ^{er} prix	(2 ^e groupe)	150 \$

PRIX D'EXCELLENCE TOUTES CATÉGORIES CONFONDUES

Réseau de recherche en santé buccodentaire et osseuse (RSBO)	3 x 250 \$
Réseau de recherche en santé respiratoire (RSR)	500 \$
Ordre des Psychologues du Québec	500\$
Réseau de recherche en santé de la vision (RRSV)	250 \$

Total des prix : 8 100\$

Les prix seront décernés aux étudiants éligibles (selon le domaine et la catégorie de présentation) avec la meilleure note à leur évaluation. Veuillez noter que les récipiendaires ne pourront pas bénéficier d'un autre prix d'excellence.

MERCI À NOS PARTENAIRES



Résumés des présentations de la Session # 1

Stagiaires postdoctoraux et étudiants au doctorat

Axe : Pathologies foeto-maternelles et néonatales

DEVENIR OBSTÉTRICAL DES FEMMES NÉES PRÉMATURÉMENT

Boivin, A ^{1;2}, Luo, ZC ^{1;3}, Audibert, F ^{1;3}, Masse, B ^{1;4},
Lefebvre, F ^{1;2}, Tessier, R ⁵, Nuyt, AM ^{1;2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de pédiatrie, Université de Montréal
3. Département d'obstétrique-gynécologie, Université de Montréal
4. Département de médecine sociale et préventive, Université de Montréal
5. École de psychologie, Université Laval, Québec

Introduction : De vastes études épidémiologiques ont montré que les adultes nés avec un petit poids de naissance sont plus à risque de développer des problèmes cardiovasculaires et métaboliques. Le petit poids de naissance peut être secondaire à un retard de croissance intra-utérin ou une prématurité, mais ces variables sont rarement analysées séparément. La survie des prématurés ayant augmenté surtout au cours des dernières années, l'incidence des pathologies cardiométaboliques dans cette population de jeunes adultes n'est pas encore connue. Compte tenu que la grossesse représente une fenêtre sur le devenir cardiovasculaire et métabolique de la femme, nous émettons l'hypothèse que les femmes nées prématurément sont plus à risque de développer les complications de grossesse que sont le diabète gestationnel, l'hypertension gravidique et la prééclampsie. **Méthodes :** Nous avons collecté dans les banques de données administratives les informations sur la naissance et sur les grossesses de toutes les femmes nées prématurément (< 37 semaines de gestation) au Québec entre 1976 et 1995 et ayant donné naissance entre 1987 et 2008, que nous avons apparié 2:1 des femmes nées à terme. **Résultats :** Cette étude inclut 554 femmes nées <32 semaines de gestation, 6851 nées entre 32 et 36 semaines et 16 714 nées à terme. En tout, 19.9 % des femmes nées < 32 semaines de gestation, 13.2% de celles nées à 32-36 semaines et 11.7% de celles nées à terme présentent des complications de grossesse (diabète gestationnel, hypertension gravidique et/ou prééclampsie) au moins une fois durant la période d'étude. Après l'ajustement des rapports de cotes (odds ratio) pour tenir compte de l'effet d'être né avec un poids petit vs approprié pour l'âge gestationnel, le risque de complications de grossesse demeure augmenté significativement avec la prématurité, avec des rapports de cotes de 1.9 (IC 95% = 1.5 à 2.4) pour les femmes nées < 32 semaines de gestation et de 1.1 (IC 95% = 1.1 à 1.2) pour celles nées à 32-36 semaines de gestation, comparativement aux femmes nées à terme. **Conclusions :** Naître prématurément, indépendamment du fait de naître avec un poids petit pour l'âge gestationnel, augmente le risque pour les femmes de développer au cours de leur grossesse un diabète gestationnel, une hypertension gravidique et une prééclampsie.

USAGE INTERMITTENT VS. QUOTIDIEN DE CORTICOSTÉROÏDES INHALÉS (CSI) POUR LES PATIENTS AVEC ASTHME LÉGER PERSISTANT

Chauhan B^{1,2}, Chartrand C^{1,2}, Ducharme FM^{1,2}

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

Introduction : Malgré le fait que les lignes directrices recommandent la prise quotidienne de CSI pour l'asthme léger persistant, la plupart des patients prennent (et plusieurs médecins prescrivent) les corticostéroïdes inhalés (CSI) de manière intermittente. **Objectifs :** Comparer l'efficacité et le profil de sécurité d'une utilisation intermittente versus quotidienne de CSI pour un asthme léger persistant. **Méthodes :** Les essais randomisés comparant l'utilisation intermittente vs. quotidienne de CSI chez les enfants et adultes étaient éligibles. Les issues incluaient : l'utilisation de corticostéroïdes oraux de secours (issue d'efficacité primaire), effets indésirables graves (issue de sécurité primaire), hospitalisations, fonction pulmonaire, contrôle de l'asthme, effets néfastes, et retrait des participants. **Résultats :** Six (4 enfants; 2 adultes) essais à groupes parallèles utilisant du bécloéthasone ou de la budésonide ont été inclus. Il n'y avait pas de différence significative entre les groupes par rapport à l'utilisation de corticostéroïdes oraux (RR=1.07, IC95% 0.87, 1.32) et aux réactions de santé indésirables graves (RR=0.82, IC95% 0.33, 2.03). Comparativement à l'utilisation quotidienne de CSI, l'utilisation intermittente était associée à un changement plus faible du débit de pointe, moins de jours en contrôle, plus d'utilisation de β_2 -agonistes, et une augmentation de l'oxyde nitrique expiré. Il n'y avait pas de différence inter-groupes pour les visites d'urgence, hospitalisations, VEMS, effets néfastes et retrait des participants. Comparativement à l'utilisation intermittente, la prise quotidienne de bécloéthasone et de budésonide était associée à une croissance moins élevée chez les enfants (différence de moyenne=0.41cm, IC95% 0.13, 0.69). **Conclusions :** Les stratégies d'utilisation intermittente et quotidienne de CSI ne sont pas significativement différentes quant à la prise de corticostéroïdes oraux de secours, mais elles ne rencontrent pas les critères d'équivalence. L'utilisation quotidienne de CSI était supérieure à une utilisation intermittente pour plusieurs indicateurs tels que la fonction pulmonaire, l'inflammation des voies respiratoires, le contrôle et l'utilisation de β_2 -agonistes de secours. Les résultats supportent une plus grande efficacité de la prise quotidienne de CSI pour les enfants et les adultes avec un asthme léger persistant, tout en utilisant la dose la plus faible et sécuritaire de CSI chez l'enfant.

Profilage de l'expression du génome à l'échelle de endophénotypes scoliose idiopathique

Gorman KF¹, Yuan Q¹, Julien C¹, Bouhnik S¹, Franco A¹, Moreau A^{1,2}

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

Introduction : Bien que l'étiologie de la scoliose idiopathique (IS) reste inconnue, nous avons démontré qu'un dysfonctionnement de signalisation liée à l'ostéopontine (OPN), agissant par l'intermédiaire des protéines Gi, existe. Ce dysfonctionnement peut être stratifié en trois groupes fonctionnels distincts (G1, G2, G3), qui représentent les premiers endophénotypes non-cliniques pour l'IS. Afin de mieux comprendre la biologie qui distingue ces endophénotypes, nous avons comparé les profils d'expression, à l'échelle du génome, pour chaque groupe. Les différences d'expression génique observées entre les groupes fournissent une liste de gènes candidats potentiellement importants pour la physiopathologie de l'IS. **Matériel et Méthodes :** Nous avons examiné l'expression des gènes exprimés par les ostéoblastes de 15 patients et 5 contrôles. Les ARNm ont été extraits de cultures primaires d'ostéoblastes issus de biopsies et hybridés sur des puces Affymetrix (HuU133 Plus 2 array). L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel FlexArray. Le principal critère de sélection pour l'exploration des données a été un changement d'expression de 3 fois entre les groupes. La fonction des gènes a été analysée en utilisant le logiciel DAVID. Nous avons effectué une analyse de variance sur l'ensemble des 54.000 sondes et les gènes ayant une p-value corrigée inférieure à 0,05 ont été retenus. La validation de certains de ces candidats a été effectuée par PCR quantitative sur une cohorte élargie de 30 patients. **Résultats :** Le profil d'expression de chaque groupe a été comparé et nous avons identifié 347 gènes qui présentent un changement d'expression de 3 fois. En général, le profil d'expression génique pour le G1 est radicalement différent de celui des groupes G2 et G3. Peu de différence dans l'expression des gènes a été observée entre les groupes G2 et G3. À partir de l'analyse de variance, nous avons identifié 20 gènes et un miRNA qui sont significativement et différenciellement exprimés entre les groupes. La validation des gènes candidats a révélé une différence d'expression distincte liée à la sensibilité à l'ostéopontine. **Conclusion :** Nous avons constaté que les différences d'expression des gènes observées, reflètent des activités biochimiques et de signalisation déjà démontrées. Nous nous attendons à ce que les 20 gènes et le miRNA identifiés aient un lien avec les voies de signalisation de l'ostéopontine, liées à l'étiologie primaire de l'IS.

STRUCTURE ET FONCTION DES TISSUS ADIPEUX BRUNS ET BLANCS DÉFICIENTS EN LIPASE

Wu JW¹, Wang SP¹, Mitchell GA¹

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal

Introduction : La lipolyse dans les tissus adipeux bruns (BAT) et blancs (WAT) est supposément catalysée séquentiellement par la lipase adipeuse de triglycérides (ATGL), la lipase hormono-sensible (HSL) et la lipase monoglycéride (MGL). ATGL est considérée comme étant la lipase catalysant l'étape limitante de l'hydrolyse des triglycérides (TG) en diglycérides (DG). HSL est la lipase principale pour l'hydrolyse des DG suivi par la MGL. **Méthode :** Nous avons étudié la lipolyse, le métabolisme énergétique et la structure du BAT/WAT chez des souris déficientes en lipase. **Résultats :** Nous avons créé une souris déficiente en HSL dans les tissus adipeux (HSLAKO). Elles présentent un phénotype léger avec une lipolyse résiduelle substantielle, mais une accumulation de DG dans les WAT. Ensuite, nous avons créé une souris déficiente en ATGL au niveau des tissus adipeux (ATGLAKO). Ces souris ne sont pas obèses, ont une hyperphagie le jour, une sensibilité à l'insuline augmentée et présentent une hypothermie suite au jeûne. Les souris ATGLAKO développent une protéolyse marquée dans le foie, le muscle squelettique, le cœur et le WAT, après seulement 5 heures de jeûne tel que démontré par des marqueurs protéiques et par l'ARNm. Les souris ATGLAKO n'ont pas de lipolyse basale, mais la lipolyse β -adrenergiquement stimulée a été détectée dans des adipocytes isolés. Donc, nous avons créé une souris double KO ATGL-HSL (DKO). Aucune lipolyse, autant basale que β -adrenergiquement stimulée, n'est détectée chez ces souris. Physiologiquement, les souris DKO sont similaires aux souris ATGLAKO mais avec un phénotype plus sévère. Autant les ATGLAKO que les DKO présentent une augmentation des DG dans le WAT. Ceci suggère que la lipolyse n'est pas une voie linéaire et qu'il y a une redondance entre ATGL et HSL. Les souris DKO développent une hypertrophie du BAT. Le BAT DKO présente un index mitotique élevé et un niveau faible de gras à l'âge de 12 mois. **Conclusion :** Les souris déficientes en lipases révèlent des propriétés de lipolyse qui sont inconsistantes avec le modèle actuel d'une voie linéaire séquentielle. Une lipolyse déficiente cause une protéolyse marquée après un bref jeûne ; si confirmé chez l'humain, ceci pourrait être traité avec une diète appropriée et pourrait améliorer la myopathie lipidique. La déficience combinée d'ATGL et HSL cause une prolifération anormale du BAT, ressemblant à une tumeur, ce qui suggère un nouveau lien entre le métabolisme et le développement tumoral.

Influence des paramètres de chargement dynamique sur la modulation de croissance

Ménard A-L^{1,2}, Valteau B^{1,2}, Grimard G¹, Londono I¹, Moldovan F^{1,3}, Villemure I^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal

2. Département de Génie biomédical, École Polytechnique de Montréal

3. Faculté de médecine dentaire, Université de Montréal

Introduction : La modulation mécanique de la croissance osseuse constitue un facteur clé dans la progression des maladies musculosquelettiques ainsi que dans le développement de nouveaux traitements minimalement invasifs (MIS). Cette étude in vivo vise à déterminer l'influence des paramètres de compression dynamique sur la modulation de croissance. **Méthodes :** Trente-et-un rats (28 jours) ont été répartis en quatre groupes : contrôle (n=6), sham (n=6), statique (n=6) et dynamique (n=13). Une compression (0,2 MPa) a été appliquée pendant 15 jours sur la 7^{ème} vertèbre caudale, de façon continue pour le groupe statique et sinusoïdale avec différentes fréquences et amplitudes pour le groupe dynamique : (a) 0,1 Hz et 30%; (b) 0.1 Hz et 100%; (c) 1.0 Hz et 30%. L'appareil de chargement a été implanté sur les shams sans transmettre de charge. Les taux de croissance et l'histomorphométrie de la plaque de croissance (PC) ont été mesurés et comparés. **Résultats préliminaires :** Les taux de croissance ($\mu\text{m}/\text{jour}$) des groupes statique (30.5) et dynamique (a : 30.4; b : 29.2 ; c : 29.4) n'ont présenté aucune différence significative comparés aux shams (37.8). La hauteur de la PC (μm) a diminué pour les groupes statique (150.9) et dynamique (a : 168.9; c : 167.5), mais a augmenté significativement (185.5) pour le groupe dynamique (b) par rapport aux shams (175.5). Les hauteurs des chondrocytes hypertrophiques ont diminué significativement pour le groupe statique (23.1) et tous les groupes dynamiques (a : 25.9; b : 25.2; c : 24.4) par rapport aux shams (28.6). **Conclusion :** Les chargements statique et dynamique, équivalents en termes de contrainte moyenne, donnent une diminution similaire des taux de croissance, mais une modulation de croissance moins dommageable pour la PC avec les chargements dynamiques. L'augmentation d'amplitude (b) s'avère également moins dommageable par rapport à l'augmentation de fréquence (c). Ces résultats sont essentiels au développement de nouveaux traitements MIS. **Pertinence :** Une meilleure compréhension de la mécanobiologie des plaques de croissance est primordiale pour développer de nouveaux traitements MIS basés sur une modulation mécanique de croissance optimale pour la correction précoce des scolioses modérées.

Axe : Pathologies foeto-maternelles et néonatales

RÔLE DES RABS DANS LA LOCALISATION NUCLÉAIRE DU RÉCEPTEUR DU FACTEUR D'ACTIVATION PLAQUETTAIRE (PAF-R)

Bhosle V ^{1,2}, Hamel D ^{1,3}, Sanchez M ^{1,2}, Zhut T ¹, Chemtob S ^{1,2;3;4}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Department of Pharmacology & Therapeutics, McGill University
3. Département de pharmacologie, Université de Montréal
4. Départements de pédiatrie, d'ophtalmologie, Université de Montréal

Introduction : Le facteur d'activation plaquettaire (PAF) est un médiateur pro-inflammatoire qui agit via un récepteur couplé aux protéines G (GPCR). La présence et la fonction intracellulaire du PAF-R notamment au noyau cellulaire ont été démontrées dans notre laboratoire. Cependant, le mécanisme de la localisation nucléaire du PAF-R et son implication dans l'inflammation ne sont pas caractérisés. Il semblerait aussi que la circulation intracellulaire des GPCRs pourrait être étroitement contrôlée par des petites GTPases appelées "Rab". Nous émettons l'hypothèse que les Rabs péri-nucléaires sont responsables de la translocation nucléaire du PAF-R grâce à leur interaction avec les motifs conservés de la région C-terminale du PAF-R. **Méthodes :** La localisation intracellulaire de PAF-R a été déterminée par fractionnement cellulaire suivi d'un immunobuvardage dans les cellules CHO. Un récepteur tronqué en C-terminal (311stop) fut fabriqué afin d'étudier le rôle des motifs d'internalisation. Le signal de localisation nucléaire (NLS) aux positions 298-303 du PAF-R a été modifié par mutagenèse dirigée (K.N). Sa localisation cellulaire a été étudiée selon la méthode employée ci-dessus. La circulation intracellulaire de PAF-R a été évaluée par co-immunoprécipitation avec 5 Rabs. Le rôle péri-nucléaire de Rab11a a été étudié à l'aide d'un siRNA dans les cellules HUVEC. Par la suite, l'origine du récepteur nucléaire a été déterminée par biotinylation afin de distinguer celui d'origine membranaire versus intracellulaire. Finalement, la fonction du PAF-R nucléaire a été étudiée. **Résultats :** Le récepteur tronqué n'est pas capable de se rendre au noyau et s'accumule dans la région péri-nucléaire. Par contre, la mutation du NLS ne semble pas affecter la localisation nucléaire du PAF-R. L'inhibition transitoire de l'expression de Rab11a empêche de façon significative la localisation nucléaire de PAF-R. Ce résultat a aussi été confirmé en utilisant la forme constitutive et la forme dominante négative de Rab11a. Le PAF-R nucléaire ne possède aucune tag-biotine en fonction du temps suivant la stimulation par un agoniste. Le PAF-R nucléaire stimule spécifiquement la synthèse de l'oxyde nitrique endothéliale (eNOS). **Conclusions :** L'interaction entre PAF-R et Rab11A entraîne une translocation nucléaire du GPCR. Sa translocation est agoniste indépendant et semble se faire à partir du réseau trans-golgien. Finalement, le PAF-R nucléaire est fonctionnel et peut activer eNOS.

Axe : Pathologies foeto-maternelles et néonatales

RÔLE DES GÈNES PRICKLE DANS LES ANOMALIES DU TUBE NEURAL CHEZ L'HOMME

Allache R ^{1,2}, Capra V ³, Bosoi CM ¹, Drapeau P ², Bassuk AG ⁴, Kibar Z ^{1;5}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Pathologie Biologie Cellulaire, Université de Montréal
3. Laboratorio del Servizio di Neurochirurgia, Istituto G. Gaslini, Genova, Italy
4. Department de Pédiatrie, Université de Iowa, Iowa City, Iowa, USA
5. Département d'Obstétrique-Gynécologie, Université de Montréal

Introduction : PK1 et PK2 font parties des gènes de la voie de polarité planaire cellulaire (PCP) qui contrôle le processus de l'extension convergente (CE) au cours de la gastrulation et de la fermeture du tube neural chez les vertébrés. Chez des modèles animaux ainsi que chez l'humain, cette voie a été impliquée dans la pathologie des anomalies du tube neural (ATN). Le but de notre projet est d'étudier le rôle de chacun des gènes PK1 et PK2 dans ces anomalies. **Méthodes :** Dans une cohorte de 810 patients atteints de différentes formes d'ATN, les cadres de lecture ainsi que les jonctions exon-intron des gènes PK1 et PK2 (GenBank NM_001144881, NM_198859) ont été déterminés en utilisant les données publiques de NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) et de ensembl <http://www.emsembl.org>), amplifiés par la réaction de polymérase en chaîne (PCR) et re-séquencés par les appareils ABI3700 (Applied Biosystems). De plus, 467 contrôles de la même origine ethnique ont été utilisés. Aucun des contrôles ne présente d'antécédents d'ATN dans sa famille. **Résultats :** Nous avons identifié respectivement 9 et 7 rares mutations faux-sens et hétérozygotes dans chacun de PK1 et PK2 et qui étaient absents dans tous les contrôles analysés. 10 de ces mutations ont été prédites, par Polyphen et SIFT, d'être fonctionnellement délétères. Dans des études d'interactions protéine-protéine, 4 mutations affectent l'interaction de PRICKLE1 avec d'autres protéines partenaires de la même voie, VANGI2, DVL3 et DIVERSIN. La validation fonctionnelle des variantes de PK2 avec le système double hybride de la levure est actuellement en cours. **Conclusion :** Notre étude démontre que PK1 et PK2 pourraient agir en tant que facteurs génétiques de prédisposition aux ATN et permet, aussi, d'élargir nos connaissances sur le rôle des gènes de la voie PCP dans la pathologie de ces malformations.

Résumés des présentations de la Session # 2 :

Étudiants au doctorat

Axe : Maladies du cerveau

LE RÔLE DU COTRANSPORTEUR KCC2 DANS LE DÉVELOPPEMENT DES ÉPINES DENDRITIQUES DANS UN MODÈLE DE CONVULSIONS FÉBRILES

Awad P ^{1,2}, Chattopadhyaya B ¹, Sanon N ¹, Baho E ¹, Carmant L ¹, Di Cristo G ¹

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal

2. Département de Physiologie, Université de Montréal

Introduction : Les enfants qui font des convulsions fébriles atypiques courent un risque élevé de développer l'épilepsie. D'ailleurs, la présence d'une malformation cérébrale prédispose au développement de convulsions fébriles atypiques et à l'épilepsie du lobe temporal. Le modèle animal alors établi consiste en l'induction d'une lésion à un jour de vie postnatale (P1), suivi de convulsions induites par hyperthermie à P10. 86% des rats mâles soumis à cette « double insulte » (LH) développent l'épilepsie à l'âge adulte (P80), ainsi que des troubles de mémoire et apprentissage. Le co-transporteur de chlore KCC2 est crucial pour la conversion de GABA dépolarisant dans le cerveau immature vers GABA hyperpolarisant chez l'adulte. Il est d'ailleurs impliqué dans le développement des épines dendritiques, le site des synapses glutamatergiques. Le but de ce projet est de déterminer le rôle de KCC2 dans l'altération du développement des épines chez les rats LH, avant le développement des convulsions récurrentes spontanées. **Méthodes :** La quantification du niveau de protéines est réalisée par Western Blot. Le patch clamp permet de mesurer le potentiel de réversion de GABA (EGABA) et les courants post-synaptiques excitateurs miniatures (mEPSC). Les épines dendritiques sont identifiées par marquage diolistique. La transfection biolistique permet de surexprimer KCC2 en culture organotypique d'hippocampe; tandis que la surexpression de KCC2 in vivo se fait par électroporation in utero. L'imagerie confocale et le logiciel Neurolucida permettent la quantification des épines. **Résultats :** L'expression de KCC2 augmente chez les rats LH à P20, accompagné d'une hyperpolarisation du EGABA. De plus, les rats LH présentent une diminution de 60% de la densité d'épines dendritiques à P20, dans la région du CA1 de l'hippocampe. Finalement, la surexpression de KCC2 en culture hippocampique et celle in vivo engendre une diminution de la densité d'épines dendritiques et d'épines de morphologie mature. **Conclusion :** Les rats LH présentent une hyperexcitabilité des circuits qui augmente l'expression de KCC2 par mécanisme de compensation. Par contre, cet effet engendre d'autres problèmes au niveau du développement des épines dendritiques, où les souvenirs seraient possiblement entreposés. Ceci pourrait être un des mécanismes responsables des troubles de mémoire et d'apprentissage observés chez les rats LH.

Axe : Maladies musculo-squelettiques et sciences du mouvement

LEUCÉMIE AIGÜE CHEZ L'ENFANT : DÉTECTION PRÉCOCE DE LA CARDIOTOXICITÉ DE LA DOXORUBICINE PAR IRM QUANTITATIVE

Aissiou M ^{1,2}, Gilbert G ^{3,4}, Curnier D ^{1,5}, Dahdad N ¹, Cheriet F ^{1,6}, Périé-Curnier D ^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Génie Mécanique. École Polytechnique de Montréal
3. MR Clinical Science, Philips Healthcare, Cleveland, OH, États-Unis
4. CHUM-Hôpital Notre-Dame, Montréal
5. Département de Kinésiologie, Université de Montréal
6. Département de Génie Informatique et Génie Logiciel, École Polytechnique de Montréal

Introduction : La doxorubicine est souvent utilisée comme agent chimiothérapeutique dans le traitement des leucémies aiguës chez l'enfant. Toutefois, son efficacité se heurte à une cohorte d'effets indésirables dont le plus notable est sa cardiotoxicité pouvant aller jusqu'à l'insuffisance cardiaque. Un nouveau protocole IRM incluant les séquences quantitatives T1, T2 et T2* ainsi que les séquences Ciné et Tagging couvrant tout le volume cardiaque est proposé ici dans le but de caractériser les changements biochimiques et structuraux du tissu cardiaque. **Méthode :** Le protocole a été testé chez 4 sujets sains sur une IRM 1.5T de Philips et une antenne cardiaque de 32-canaux synchronisée avec l'ECG. De plus, toutes les acquisitions ont été réalisées en apnée respiratoire de 15 à 20 secondes afin de réduire les artéfacts liés au mouvement. Dans une première partie, les temps de relaxation T1, T2 et T2* ont été évalués au niveau du septum interventriculaire en petit axe. Ensuite, des patrons de déformation 2D en petit axe ont été générés à partir des images Ciné IRM durant tout l'intervalle de contraction (30 phases) au niveau des parois interne et externe du myocarde ventriculaire. Enfin la fonction ventriculaire gauche (fraction de raccourcissement surfacique et diamétrale) a été évaluée pour chacun des sujets. **Résultats :** Les temps de relaxation moyens obtenus pour 3 sujets sont : T1=1029±160ms, T2=56±7ms et T2*=38±10ms. Les patrons de déformation évalués en 4 points stratégiques (jonctions ventricule gauche/ventricule droit, septum interventriculaire et paroi externe du ventricule gauche) démontrent des courbes similaires avec un écart moyen entre elles de 2.6±0.5% et 3.9±1.0% pour les parois interne et externe du myocarde respectivement. Les fractions de raccourcissement surfacique et diamétrales moyennes obtenues ont été de 52.3±6.8% et 32.3±2.1% respectivement. **Conclusion :** Les résultats obtenus concordent avec les valeurs retrouvées en littérature, toutefois nous avons noté un temps de relaxation T1 élevé chez un des sujets et dont l'origine demeure à confirmer. Le protocole IRM ainsi que la méthodologie proposée dans cette étude devront permettre la caractérisation et le suivi des cardiotoxicités induites par le traitement des leucémies à la doxorubicine chez l'enfant.

Axe : Avancement et devenir en santé

TRAJECTOIRES D'INTÉGRATION ET IDENTITÉ DE MÉDECINS IMMIGRANTS : ENTRE LA CONTINUITÉ ET LA RUPTURE

Blain MJ ^{1,2;4}, Alvarez F ^{1;3;4}, Fortin S ^{1;2;4}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département d'anthropologie, Université de Montréal
3. Département de pédiatrie, Université de Montréal
4. Unité de pédiatrie interculturelle

Introduction : Depuis 2002, le nombre de médecins diplômés à l'étranger (DHCEU) s'établissant au Québec ne cesse d'augmenter, « médecin » ayant été retiré des professions inadmissibles pour les candidats à l'immigration. Ces migrants rencontrent néanmoins de multiples obstacles lorsqu'il s'agit de faire reconnaître leurs acquis professionnels. S'orienter sur le marché du travail est un processus complexe, conjuguant des ressources et contraintes d'ordre structurel, relationnel et individuel. Ainsi, certains réintégreront la médecine tandis que d'autres se réorienteront vers d'autres professions (par choix ou manque de possibilités). Nous traiterons ici de l'identité professionnelle de médecins diplômés à l'étranger (MDÉ) et de leurs trajectoires d'intégration en contexte québécois. Notre thèse porte plus largement sur les stratégies et ressources mobilisées par ces derniers et leur insertion sur le marché du travail. **Méthode :** Recherche qualitative dans le cadre d'un doctorat en anthropologie sociale. Entretiens semi-dirigés individuels : 31 MDÉ au Québec depuis 2 à 12 ans (moy. 1h45); 10 MDÉ immigrés depuis moins de 2 ans ou ayant le projet de le faire (+/- 60 mi.); entretiens ouverts : 10 décideurs des milieux de la santé, l'immigration ou du counselling professionnel (+/- 60 mi.). **Résultats :** L'identité est comprise comme un processus individuel (l'identité pour soi), relationnel et contextuel (l'identité attribuée) (Oriol 1985). Nous en explorons ici différents aspects, telle l'influence de l'identité professionnelle sur leurs « nouveaux » choix de carrière. Dans le cas d'une réorientation, quelle est leur vision de leur nouvelle profession et en quoi leur trajectoire est perçue en continuité ou en rupture? Nous investiguons aussi des aspects de l'identité « attribuée » telle la reconnaissance différentielle reçue selon les contextes ou l'influence de l'idéologie prônant le deuil professionnel. **Conclusion :** Cette recherche anthropologique s'inscrit dans une perspective dynamique du monde du travail où l'intérêt est porté tant au vécu des acteurs et à leurs stratégies, qu'à la force des structures qui modulent le monde des possibles. Les enjeux liés à l'intégration et au maintien de ces professionnels de la santé sur le marché du travail sont complexes et d'actualité. Comprendre le rôle de l'identité professionnelle de ces médecins est une contribution en ce sens, pouvant inspirer l'adaptation des programmes et ressources dédiés à leur accueil et intégration.

VALIDATION BIOLOGIQUE DE NOUVELLES MUTATIONS ASSOCIÉES AUX DÉSORDRES NEURODÉVELOPPEMENTAUX

Berryer M¹, Hamdan F¹, Patry L¹, Carmant L¹, Di Cristo G¹, Michaud J¹

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal

Introduction : SYNGAP1 est une protéine activatrice de Ras lui permettant la conversion de la guanosine triphosphate en guanosine diphosphate. SYNGAP1 est requise dans la plasticité synaptique ainsi que dans la cognition. Nous avons précédemment montré que des mutations de novo dans SYNGAP1 sont associées à la déficience intellectuelle non-syndromique (DINS), accompagnée ou non d'épilepsie généralisée ou d'autisme. De façon intéressante, toutes les mutations de novo identifiées jusqu'à présent sont tronquantes, appuyant la possibilité d'une association spécifique de ce type de mutation à la DINS. Récemment, nous avons découvert les deux premières mutations de novo faux-sens dans le gène SYNGAP1 (p.W362R et p.P562L) chez des patients atteints de DINS. Un de ces patients est également affecté d'autisme alors que l'autre présente une épilepsie myoclonique sévère. **Résultats :** Dans les lignées cellulaires HEK293 et N7, la transfection de cDNA de SYNGAP1 indique que les deux mutations faux-sens ainsi que la mutation tronquante R579X affectent à différents degrés, la stabilité des protéines correspondantes; la mutation p.W362R étant moins préjudiciable. Nous avons ensuite apprécié la capacité de ces différentes protéines à agir sur ERK dans les neurones pyramidaux corticaux. Comme attendu, la transfection biolistique de neurones pyramidaux avec la forme wild-type de SYNGAP1 résulte en la diminution de l'expression de pERK de l'ordre de 30%. Cependant, les transfections réalisées avec les versions mutées de SYNGAP1 (p.W362R, p.P562L ou p.R579X) n'ont aucun effet significatif sur l'expression de pERK. **Conclusion :** Ces expériences suggèrent que les mutations faux-sens ainsi que la mutation tronquante p.R579X, et possiblement toutes les mutations identifiées dans le gène SYNGAP1 résultent en la perte de fonction de la protéine associée à la DINS, via un mécanisme d'haploinsuffisance. Par ailleurs, l'étude de l'activation de pERK dans les neurones pyramidaux constituent un puissant paradigme pour la validation de nouvelles mutations dans le gène SYNGAP1. **Perspectives :** Plus récemment, nous avons acquis une souris KO pour le gène SYNGAP (généreux don du Pr S.Grant). Ce modèle murin présente des déficits de LTP hippocampale associés entre autres à des problèmes d'apprentissage spatial, d'hyperactivité, d'anxiété et d'attention. Nous proposons de développer et de valider une stratégie thérapeutique afin de rétablir ces déficits chez cette souris SYNGAP1 hétérozygote.

L'enjeu entre anillin et citron kinase lors de la cytokinèse.

El-amine N^{1;2}, Kechad A^{1;2}, Hickson G^{1;2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal

2. Département pathologie et biologie cellulaire, Université de Montréal

Introduction : Suite à la ségrégation des chromosomes en mitose, une cellule se divise en deux par le processus de la cytokinèse. La cytokinèse requiert la formation d'un anneau contractile (AC), qui est une structure dynamique d'acto-myosine qui se forme au niveau équatorial de la cellule, lieu du futur sillon de clivage. L'activité motrice de la myosine II crée des glissements de filaments d'actines conduisant à la constriction de l'AC ce qui mène à la formation de l'anneau du midbody (AM). L'AM est une structure très dense qui relie les deux cellules soeurs jusqu'au moment de l'abscission. La Citron Kinase (CIT-K) est une protéine essentielle à la cytokinèse qui se localise à l'AC et l'AM. Chez l'humain, la CIT-K interagit physiquement avec l'anillin, une protéine d'échafaudage indispensable à la stabilisation de l'AC et à l'assemblage de l'AM. L'enjeu de cette interaction n'a pas encore été défini, et la fonction de la CIT-K dans la cytokinèse reste à être déterminée. **Méthodes :** Nous avons utilisé la microscopie à fluorescence de haute résolution et à temps réel dans des cellules de drosophiles S2 pour examiner le rôle de la CIT-K. **Résultats :** La réduction de l'expression de la CIT-K par ARNi n'a pas affecté la formation de l'AC, marquée par l'Anillin-GFP, mais elle a déstabilisé l'AM moins de 1 heure après sa formation, conduisant à sa désintégration et à la formation de cellules binucléées. De plus, l'ARNi de CIT-K a augmenté des phénomènes de rejets partiels et graduels de structures de l'AM, marqué par l'Anillin-GFP. L'analyse quantitative au cours du temps indique qu'après ARNi de CIT-K, ces structures rejetées étaient plus nombreuses et se produisaient plus longtemps. Par immunofluorescence, l'Anillin-GFP dans ces structures colocalisait avec la septine, Peanut, et Rho1. Une troncature C-terminal de l'anillin-GFP (a.a.1-758) permet la formation d'une structure qui ressemble au AM, mais qui n'est que partiellement fonctionnel. L'ARNi de CIT-K dans des cellules exprimant cette troncature d'Anillin a empêché la biogenèse de ces structures semblables à l'AM. Par contre, ARNi de CIT-K n'avait aucun effet sur le comportement d'une troncature C-terminale d'anillin-GFP (a.a.759-1228) qui est recruté à l'AC lors de la cytokinèse. **Conclusion :** Cette étude indique que la CIT-K stabilise l'AM et qu'elle le fait en agissant spécifiquement sur la partie N-terminale de l'Anillin. Une conséquence de cette stabilisation est une réduction de la perte d'Anillin qui serait autrement rejetée de l'AM.

ASSOCIATION ENTRE LES GÈNES KIR INHIBITEURS ET LA RESISTANCE INNÉE DANS LE DÉVELOPPEMENT DE LA MALADIE DE CROHN

Samarani S^{1,2}, Mack D^{1,2}, Deslandre C^{1,2}, Jantchou P^{1,2}, Ahmad A^{1,2}, Amre D^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Microbiologie et Immunologie, Université de Montréal

Introduction : Les gènes "Killer-cell Immunoglobulin-like Receptor "(KIR) sont localisés sur le chromosome humain 19 et le locus 23 (19q23), dans une région appelée "Leukocyte Receptor Complex "(LRC). Cette dernière est composée de 14 gènes fonctionnels et deux pseudogènes. Ces gènes sont divisés en 2 groupes, activateurs et inhibiteurs. La stimulation de leurs récepteurs encodés active ou inhibe respectivement les cellules du système immunitaire portant ces récepteurs. On trouve ces récepteurs, sur la surface des cellules NK, NKT aussi bien que sur certains sous-types des lymphocytes T. Les récepteurs inhibiteurs interagissent avec différents épitopes présents sur certaines molécules du CMH de classe I. Tout en respectant leur affinité de se lier à leurs ligands du CMH pour inhiber les fonctions cellulaires, ces récepteurs sont différents l'un de l'autre. En plus du polymorphisme de ces gènes, et tout en respectant le nombre et le type de ces gènes, il existe une variation extensive des haplotypes. Par conséquent, une variation extensive dans le répertoire des gènes KIR et du CMH est observée d'un individu à l'autre. De même, il a été montré que le génotype d'un individu peut déterminer la résistance ou la susceptibilité de se débarrasser d'une infection virale, et de développer une maladie auto-immune, un cancer et des maladies inflammatoires chroniques. Nous avons démontré précédemment la présence d'une association entre les gènes KIR activateurs et le risque de développer la maladie de Crohn, une inflammation chronique qui affecte le tract gastro-intestinal. Nous démontrons ici que la fréquence des gènes KIR inhibiteurs et leurs ligands sont réduits significativement chez les patients qui ont la maladie de Crohn. **Résultats :** Nos résultats ont démontré une réduction significative de ces gènes chez les enfants canadiens d'origine française. Des résultats similaires ont été obtenus, après la réplication de cette étude chez les enfants canadiens d'origine non française. En combinant ces deux études, nos résultats suggèrent, que la transmission des gènes KIR inhibiteurs est associée au développement d'une résistance innée contre la maladie de Crohn. **Conclusion :** Ces résultats peuvent être utiles à identifier les individus à risque de cette maladie et à développer une nouvelle thérapie basée sur KIR/ligand pour cette maladie.

L'IMPACT DE L'ÉCRITURE SUR LA SYMPTOMATOLOGIE PSYCHOPHYSIOLOGIQUE D'ADOLESCENTS ATTEINTS D'UNE MALADIE CHRONIQUE

Salesse M^{1,2,5}, Mavrikakis C⁴, Saucier J-F^{1,3}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. FESP Université de Montréal
3. Faculté de médecine, Université de Montréal
4. Département des langues et littératures de langue française
5. UQAM

Introduction : Beaucoup d'études chez les adultes montrent que l'écriture expressive a des effets positifs sur la santé psychophysiologique. Quatre portent sur les jeunes. Aucune étude scientifique n'a été faite concernant les effets de l'écriture littéraire. Celle-ci, en permettant une distanciation entre son auteur et le contenu exprimé, faciliterait aussi l'expression des émotions. L'objectif de cette recherche exploratoire est d'amener les adolescents à exprimer leurs émotions via l'écriture littéraire (gr. expérimental) ou l'écriture expressive (gr. contrôle), selon le groupe qui leur est assigné aléatoirement. **Méthode :** Un site informatique multi-medium, confidentiel et sécurisé, hébergé à l'UQAM, a été créé. Des activités structurées sont offertes aux sujets âgés de 12 à 18 ans. Ils ont été évalués par des échelles d'évaluation : au T1, avant de commencer à écrire; au T2, une semaine après la fin des séances et au T3, 4 mois après la fin des séances d'écriture. Une analyse de contenu a aussi été réalisée. Cette étude ne comprend pas de groupe équivalent à un placebo. Grâce aux 146 études sur l'écriture expressive comportant un groupe «placebo», telle que répertoriées et méta-analysées par Frattaroli (2006), on a maintenant un portrait clair et mesuré de l'efficacité de cette intervention. Il n'a donc pas été nécessaire d'inclure dans notre devis un troisième groupe équivalent à un groupe placebo. Notre devis se compare à celui de multiples essais cliniques pharmacologiques où l'on compare un nouveau médicament à un médicament bien connu dans le domaine, dont on connaît l'efficacité. **Résultats préliminaires :** Entre le T1 et le T2, il y a une diminution des symptômes dépressifs; au T3, les résultats sont maintenus. Les stratégies pour faire face à la maladie ont changées. L'écriture fait maintenant partie des stratégies de coping. Les 3e, 4e et 5e séances d'écriture semblent être des points tournants dans l'évolution de l'écriture et dans l'expression des émotions. Les résultats finaux, n'étant pas encore tous compilés au moment d'écrire ces lignes, vous seront communiqués lors de ce colloque. **Conclusion/discussion :** Comme les séances d'écritures sont informatisées, elles sont identiques, ce qui permet d'objectiver la démarche et les données.

Résumés des présentations de la Session # 3 :

Étudiants à la maîtrise et au doctorat

Axe : Maladies virales, immunitaires et cancer

ÉVALUATION DE LA VACCINATION FAMILIALE CONTRE LA COQUELUCHE (COCOONING) À LA MATERNITÉ DU CHU SAINTE JUSTINE

Frere J ^{1;2}, Ovetchkine ^{P 2}, Audibert ^{F 1;3}, De Wals ^{P 4}, Tapiero B ^{1;2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de pédiatrie, Service de Maladies Infectieuses, CHU Sainte-Justine, Montréal
3. Département de Gynécologie et obstétrique, CHU Sainte-Justine, Montréal
4. Institut National de Santé Publique, Québec

Introduction : Dans les pays où la vaccination universelle contre B.pertussis est implantée depuis longtemps, la coqueluche reste un problème de santé particulièrement grave chez les nourrissons de moins de six mois encore incomplètement protégés par la vaccination. Les adultes sont leurs principales sources d'infection. Les recommandations visant à vacciner tous les adultes au Québec (2008) sont peu appliquées. La stratégie du «cocooning» cible l'immunisation de l'entourage proche des nourrissons afin de prévenir la transmission intrafamiliale et la naissance d'un enfant constitue une opportunité pour l'appliquer. Nos objectifs étaient d'évaluer l'impact de l'implantation du cocooning à la maternité sur le taux de couverture vaccinal des nouveaux parents contre la coqueluche, et d'analyser certains facteurs qui pourraient influencer l'acceptabilité du vaccin. **Méthode :** Première phase : un questionnaire standardisé évalue les caractéristiques sociodémographiques des mères, leur statut vaccinal, leurs connaissances sur la coqueluche et l'acceptabilité du vaccin. Les familles sont, par la suite, informées sur la coqueluche et le vaccin anticoquelucheux. La vaccination des parents dans la communauté est fortement recommandée et évaluée par contact téléphonique 6 mois plus tard. Deuxième phase : l'information sur la coqueluche est donnée aux mères avant de compléter le questionnaire standardisé. La vaccination est proposée à la maternité aux nouveaux parents éligibles. **Résultats :** Lorsque la vaccination est encouragée dans la communauté, le taux de couverture vaccinale des mères contre la coqueluche passe de 5% avant intervention à 11.4% après information. Lorsque la stratégie du cocooning est proposée à la maternité, ce taux augmente ($p < 0.001$) de 7% à 50.8%. L'acceptabilité du vaccin par les mères n'est pas influencée par leur connaissance de la coqueluche, leur niveau socio-économique ou d'éducation. La proportion de pères vaccinés est significativement plus élevée ($p < 0.001$) à la maternité (58.6%) que dans la communauté (5.8%). **Conclusion :** La couverture vaccinale contre la coqueluche est faible parmi les jeunes parents. Lorsque la stratégie du cocooning est proposée à la maternité, le taux de couverture vaccinale obtenu est significativement plus élevé que lorsque les nouveaux parents sont adressés dans la communauté. Une analyse coût-efficacité de cette stratégie est indispensable en vue de généraliser cette approche et d'orienter les organismes décideurs.

Axe : Avancement et devenir en santé

FIABILITÉ D'UN OUTIL D'ÉVALUATION DES PARCS POUVANT PROMOUVOIR L'ACTIVITÉ PHYSIQUE CHEZ LES JEUNES

Bird M^{1,2}, Datta GD^{3,2}, van Hulst A^{1,2}, Kestens Y^{2,3},
Lambert M^{1,4}, Barnett TA^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de médecine sociale et préventive, Université de Montréal
3. Centre de Recherche du Centre Hospitalier de l'Université de Montréal (CRCHUM), Montréal
4. Département de pédiatrie, Université de Montréal

Introduction : Les parcs urbains offrent des opportunités importantes pour la pratique de l'activité physique (AP) chez les jeunes. Cependant, les outils existants ne permettent pas l'évaluation des caractéristiques des parcs considérés comme étant attrayantes spécifiquement pour les jeunes. Les objectifs de cette étude étaient de développer un outil d'évaluation des parcs orienté vers l'AP chez les jeunes, d'estimer sa fiabilité et de générer des composantes en utilisant un modèle conceptuel établi des parcs et de l'AP.

Méthodes : Les données de QUALITY, une étude longitudinale sur l'histoire naturelle de l'obésité chez des jeunes considérés à haut risque en raison de l'obésité des parents ont été utilisées. Un outil de mesure a été adapté à partir du « Public Open Space Tool » (POST) et du « Bedimorung Assessment Tool – Direct Observation » de manière à inclure les caractéristiques des parcs particulièrement intéressantes pour les jeunes. Entre avril 2008 et décembre 2010, cinq paires indépendantes d'observateurs ont évalué jusqu'à trois parcs (n=584) situés dans une zone de 1000 m autour du domicile des participants de l'étude (n=368) dans la région de Montréal. La fiabilité inter- et intra-observateurs a été estimée. Une analyse par composante principale exploratoire (ACP) a été utilisée pour valider les composantes du modèle conceptuel établi et possiblement en identifier des nouveaux. **Résultats :** Un outil de mesure contenant 92 items, conçu pour évaluer l'AP chez les jeunes, a été développé suite à l'étude pilote. Dans la majorité des cas (86%), la concordance des évaluations effectuées de manière indépendante par deux observateurs d'une même paire était = 75% et la valeur des coefficients kappa se situait entre 0.41-1 pour 83% des items. La corrélation globale ainsi que les valeurs de kappa étaient également élevées pour 41 événements de test-retest. Les valeurs de kappa des items communs au POST et au nouvel outil développé ont été comparées et se sont avérées de magnitude similaire. De plus, l'ACP a permis de mettre en évidence 10 composantes principales, dont trois (la sécurité, les incivilités et les attraits esthétiques) ressortent aussi du modèle conceptuel sous-jacent. **Conclusion :** Le développement de cet outil était facilement réalisable, il a démontré une haute fiabilité et son utilisation est recommandée pour l'évaluation des caractéristiques des parcs pouvant promouvoir l'AP chez les jeunes.

Axe : Maladies du cerveau

RÔLE DE LA SÉLECTIVITÉ FONCTIONNELLE DANS LA MODULATION DU TRAFIC DU RÉCEPTEUR DELTA- OPIACÉ

Charfi I^{1,2}, Mnie-Filali O^{1,2}, Nagi K^{1,2}, Thibault D³,
Trudeau LE², Pineyro G^{1,2}

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

Introduction : Les opiacés sont parmi les analgésiques les plus puissants pour le traitement des douleurs sévères. Les agonistes du récepteur delta opiacé (DOR) induisent moins d'effets secondaires que ceux du récepteur mu, ce qui les rend une cible d'intérêt pour le traitement des douleurs chroniques. Cependant, ils induisent la tolérance à l'analgésie. Des hypothèses récentes proposent que le potentiel des drogues à induire la tolérance soit la conséquence d'une stabilisation de différentes conformations du récepteur spécifiques du ligand, chacune ayant différentes propriétés de trafic (internalisation/recyclage) soutenues par des mécanismes distincts. Dans ce contexte, nous avons déterminé si différents ligands du DOR différaient par rapport à leur capacité à induire le trafic du récepteur. En particulier, nous avons étudié le rôle de la PKC, GRK2 et β -arrestine2 dans l'internalisation du DOR suite à l'exposition à différents agonistes ainsi que la capacité de ces différents ligands à induire le recyclage. **Méthodes :** Les expériences ont été réalisées au niveau des neurones corticaux transfectés transitoirement avec le DOR. **Résultats :** Nos résultats indiquent que le DPDPE et le SNC80 sont les drogues les plus efficaces à inhiber la production d'AMPC, suivis par l'UFP512, la morphine et le TIPP. L'internalisation induite par ces différents agonistes est proportionnelle à leur efficacité de signalisation et tous dépendent de façon similaire de la PKC, GRK2 et β -arrestine2 pour induire la séquestration du récepteur. Finalement, seulement le DPDPE, UFP-512 et TIPP réussissent à induire le recyclage du DOR. **Conclusion :** On peut alors conclure que ces drogues démontrent des propriétés d'internalisation similaires et des profils de recyclage spécifiques des ligands stabilisant des conformations distinctes du DOR. Nos perspectives sont de corréler ces différentes conformations avec le potentiel de tolérance analgésique de chaque drogue. Ces résultats devraient permettre une meilleure compréhension du phénomène de tolérance et le développement de ligands ayant une activité analgésique plus durable.

CARACTÉRISATION DU RÔLE DE LA MÉTHYLATION D'ADN DANS LES RÉPONSES IMMUNITAIRES À L'INFECTION

Pacis A ¹, Tailleux L ², Grenier JC ¹, Gilad Y ³, Barreiro L ¹

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Unité de Génétique Mycobactérienne, Pasteur Institute, Paris
3. Department of Human Genetics, University of Chicago, Chicago

Introduction : La modification épigénétique de l'ADN par la méthylation de cytosine joue un rôle important dans l'expression des gènes. Des études antérieures ont démontré que l'hyper-méthylation des îles CpG situées dans la région promotrice d'un gène provoque une baisse dans sa transcription. Par contre, l'importance des changements de méthylation d'ADN dans les réponses immunitaires à l'infection reste à déterminer. **Méthodologie :** Pour répondre à cette question, nous avons infecté des cellules dendritiques (CDs) de deux individus par *Mycobacterium tuberculosis* (MTB), l'agent causant la tuberculose (TB). Suivant l'infection, nous avons obtenu la méthylome ADN dans des CDs infectées et non-infectées à une résolution d'une paire de base en utilisant le séquençage de nouvelle génération. Dans cette méthode, nommée MethyLC-seq, l'ADN génomique est traité avec du bisulfite de sodium pour convertir la cytosine, mais pas la cytosine associée à un groupement méthyle, à l'uracile (qui est ensuite reconnue comme thymine). Cette étape est suivie par le séquençage à haut débit. **Résultats :** Nos résultats préliminaires montrent que la majorité des régions à basse méthylation dans le génome sont proches des sites de départ de transcription soulignant l'importance de la méthylation de la région promotrice et 5'UTR dans la régulation des gènes. Également, il y a les exons qui montrent une diminution dans la méthylation et donc, peuvent également jouer un rôle dans la régulation des gènes. Nos résultats montrent également qu'il y a une corrélation négative entre l'expression des gènes et la méthylation dans leur région promotrice. Finalement, nous avons identifié des régions différemment méthylées (RDM), entre les échantillons infectés et non-infectés, qui influencent des changements dans l'expression des gènes après infection avec MTB. Ces régions s'étendent sur une moyenne de 300 paires de base et semblent affecter l'expression du gène le plus proche. **Conclusion :** Ces résultats suggèrent que le profil de méthylation d'ADN est très dynamique et que des changements épigénétiques peuvent jouer un rôle dans l'immunité. Nous sommes maintenant dans la voie de séquencer 16 échantillons (8 infectés et 8 non-infectés) à une plus haute résolution et aussi d'obtenir l'expression et les patrons d'épissage des gènes en utilisant le séquençage de l'ARN.

DESCRIPTION DU PARTAGE GÉNÉTIQUE À L'ÉCHELLE DU GÉNOME DANS LA POPULATION FONDATRICE CANADIENNE-FRANÇAISE

Gauvin H ^{1,2}, Moreau C ¹, Lefebvre JF ¹, Vézina H ³, Labuda D ^{1,4}, Roy-Gagnon MH ^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Médecine sociale et préventive, Université de Montréal
3. Département des sciences humaines, Université du Québec à Chicoutimi
4. Département de pédiatrie, Université de Montréal

Introduction : En génétique, et dans d'autres domaines de recherche, la description de l'apparentement parmi un groupe d'individus peut être avantageuse, voire même essentielle. De nouveaux outils statistiques ont réussi à prédire, avec une bonne puissance, le degré de parenté allant de 6 à 7 générations, en utilisant des données de marqueurs génétiques couvrant tout le génome pour estimer l'étendue du partage identique par descendance (IBD). Cependant, les patrons de partage IBD n'ont pas été décrits pour un apparentement plus éloigné et complexe comme celui observé dans une population fondatrice telle que celle du Québec. **Méthodes :** Dans notre étude nous prenons avantage des données généalogiques de la population fondatrice canadienne-française pour 1) comparer les différents outils pour identifier les régions IBD, et 2) décrire la distribution des segments IBD selon la complexité des relations de parenté et leur degré. On compare d'abord la performance, entre autres, des outils GERMLINE, PLINK et fastIBD, sur un échantillon de 140 individus provenant de différentes populations régionales du Québec et pour lequel nous avons des données généalogiques et génotypiques. Ensuite, nous séparons les paires d'individus selon leur type de relation, qui est déterminé par des facteurs comme le nombre d'ancêtres communs les plus récents et leur distance et niveau de consanguinité. On utilise ces types pour évaluer comment les relations complexes se reflètent sur le partage génétique. **Résultats :** Les résultats démontrent que le niveau de partage IBD identifié par fastIBD corrèle mieux avec l'apparentement mesuré par les données généalogiques. Les patrons de partage IBD sont différents et un niveau de partage plus élevé est observé parmi les paires ayant au moins un ancêtre consanguin comparativement à ceux qui n'en ont pas. **Conclusion :** Nos résultats suggèrent que, tel qu'attendu, l'apparentement complexe présent dans les populations fondatrices se reflète sur les patrons de partage IBD. En utilisant ces patrons, il est donc envisageable d'avoir une idée des types d'apparentement éloigné dans une population fondatrice comme celle du Québec.

LES ALTÉRATIONS NEUROPATHOLOGIQUES DANS LE MODEL DE SOURIS DE LA MUCOPOLYSACCHARIDOSE DE TYPE IIIC

Martins C ^{1;2}, Dormoy-Raclet V ¹, Grigoryeva L ¹, Dridi L ¹, Di Cristo G ¹, Pshezhetsky A ^{1;2;3}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Biochimie de l'Université de Montréal
3. Department of Anatomy and Cell Biology, McGill University

Introduction : La mucopolysaccharidose de type IIIC (MPSIIIC), également appelée maladie de Sanfilippo, est causée par des mutations touchant le gène HGSNAT codant la sulfate d'héparane acétyl-CoA : α -glucosaminide N-acétyl-transférase. Cette enzyme est impliquée dans la dégradation de l'héparane sulfate et son absence entraîne une accumulation lysosomale du substrat. Les patients présentent une détérioration neurologique progressive entraînant d'abord des problèmes comportementaux suivi d'un déclin cognitif et d'une démence. L'inflammation chronique du cerveau a été associée à la neurodégénérescence dans les autres sous-types de MPS III, mais les mécanismes ne sont pas encore compris. **Objectif :** Le but de ce travail est d'évaluer les altérations pathologiques dans le cerveau d'un model de souris MPSIIIC, et de les corréliser avec les capacités cognitives de ces souris.

Méthodes : L'ARNm de MIP1a, IL-1 β , TGF β 1 et TNF α a été quantifié par qPCR dans le cerveau des souris Wt et KO aux âges de 10 jours, 2 et 4 mois. L'activation des astrocytes et de la microglie a été déterminée par immunohistochimie dans des coupes de cerveau, en utilisant respectivement les anticorps (Ac) GFAP et Iba1. La densité neuronale a été déterminée avec l'Ac anti-NeuN, et l'accumulation de ganglioside GM2 avec l'Ac KM966. L'acquisition et la rétention de mémoire ont été évaluées par le test de Morris Water Maze à l'âge de 5 et 7 mois. **Résultats et discussion :**

Les souris MPSIIIC de 2 et 4 mois montrent une vacuolisation neuronale et une accumulation de ganglioside GM2 cohérente avec le phénotype de surcharge lysosomale. Cependant, il y a une même densité neuronale entre les souris Wt et KO (anti-NeuN), ce qui montre qu'à ces âges il n'y a pas de mort neuronale. L'ARNm MIP1a dans les cerveaux a doublé durant les 10 premiers jours et augmenté 5 fois à l'âge de 2 et 4 mois chez le KO. Il y a une augmentation d'un facteur deux à 10 jours et 2 mois et d'un facteur 3 à 4 mois pour TNF α . Il n'y a aucune différence pour IL-1 β et TGF β 1.

Conclusion : Chez les souris KO l'induction de marqueurs de l'inflammation est bien corrélée avec l'activation microgliale et des astrocytes. En dépit de cela et de la production de chimiokines et de cytokines inflammatoires dans les cerveaux des souris, MPSIIIC de 2 et 4 mois, les animaux ne présentent pas encore un déclin cognitif (comme le test de Morris Water Maze l'atteste). Ces résultats montrent que des tests sur des souris plus âgées devront être réalisés.

Résumés des présentations de la Session # 1 :

Étudiants au doctorat

Groupe # 1

Axe : Maladies du cerveau

Le raisonnement socio-moral suite à un traumatisme crânio-cérébral à l'adolescence.

Bellerose J^{1,2}, Neugnot Cerioli M^{1,2}, Vera-Estay E^{1,2},
Beauchamp MH^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal

2. Département de psychologie, Université de Montréal

Introduction : Le traumatisme crânio-cérébral (TCC) à l'adolescence peut entraîner des difficultés cognitives et sociales persistantes. Toutefois, le lien entre le TCC et les comportements socialement mésadaptés reste mal compris. Le raisonnement socio-moral (RM), une habileté cognitive nécessaire au bon fonctionnement social, peut être perturbé suite à un TCC. Cette étude visait donc à examiner comment les difficultés de RM suite à un TCC peuvent venir contribuer aux difficultés sociales. **Méthode :** 26 adolescents ayant subi un TCC (19 léger, 7 modéré / sévère) et 47 adolescents contrôles âgés entre 11 et 19 ans ont complété la tâche So-Moral qui est une mesure du RM. **Résultats :** La maturité du RM chez les adolescents ayant subi un TCC (33.94 ± 1.50) apparaît significativement moins développée que chez le groupe contrôle apparié (38.64 ± 1.30 ; $t(60.48) = 2.36$; $p < .05$), d'autant plus lorsque le TCC est modéré ou sévère. **Conclusion :** Un TCC modéré à sévère durant l'adolescence peut perturber le développement des capacités de RM et pourrait contribuer aux difficultés sociales rapportées.

LE RÔLE DE LA VOIE MTOR DANS LA MATURATION GABAERGIQUE NÉOCORTICALE

Choudhury M^{1,2}, Di Cristo G¹

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

Introduction : La voie de signalisation de mTOR est impliquée dans la synthèse de protéine neuronale qui est nécessaire dans plusieurs aspects du neurodéveloppement. La traduction d'ARNm est facilitée par la protéine ribosomale S6 (pS6), qui est phosphorylée par P70S6K, une enzyme en aval de la voie de signalisation de mTOR. En effet, mTOR forme deux complexes, soit mTORC1 et mTORC2. mTORC1 est sensible à la Rapamycin et il est régulé par le complexe TSC1/TSC2. Des mutations au niveau de TSC1 et TSC2 engendrent une augmentation de la traduction d'ARNm qui cause la Sclérose Tubéreuse (TSC) chez les humains. Par contre, l'administration de la Rapamycin dans un modèle animal de TSC est suffisante pour renverser les symptômes, et cette drogue est maintenant en essais cliniques chez les humains. D'ailleurs, une manifestation clinique importante de la sclérose tubéreuse est l'épilepsie, qui est en partie due à des altérations du développement des circuits GABAergiques. Les événements clés du développement des interneurons GABAergic, par exemple la croissance axonale, sont dépendants de la synthèse protéique. Notre hypothèse est qu'un 'knockout' conditionnel de Tsc1/2 *in vitro* et *in vivo* perturbe la morphologie, la synaptogénèse et la fonction synaptique des cellules à panier, un type d'interneurons GABAergic qui exprime la parvalbumin (PV), qui mène aux symptômes épileptiques. **Méthodes :** L'immunohistochimie de pS6 sur des coupes de cerveau de souris à différents âges permet de mesurer l'activité de mTOR dans les cellules PV+ et NeuN+. Le niveau protéique de pS6 est confirmé par Western Blot sur des tissus corticaux. Tsc1 est aboli dans des cellules à panier individuelles par transfection de CRE par "gene gun" dans des coupes corticales de souris Tsc1flox/flox. Ces coupes sont marquées par immunofluorescence et acquises par microscopie confocale. La morphologie des cellules à panier et leurs synapses sont analysées grâce aux logiciels Neurolucida. **Résultats :** L'activité de mTORC1 dans des cellules à panier s'accroît durant la phase de maturation. Tsc1 knockdown dans des cellules à panier individuelles démontrent une augmentation de la densité de boutons synaptiques, et des embranchements terminaux comparés aux contrôles. **Conclusion :** Le knockdown de Tsc1 dans des cellules à panier individuelles affecte la synaptogénèse à travers l'hyperactivité de mTORC1.

L'IRM STRUCTURELLE COMME TECHNIQUE D'ÉVALUATION DE LA NEUROTOXICITÉ DU MANGANÈSE

Dion L^{1,2}, Bouchard M^{1,2}, Beaudoin G³, Major P¹, Tucholka A³, Saint-amour D^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Université du Québec à Montréal
3. Centre de recherche du CHUM, Hôpital Notre-Dame, Montréal

Introduction : Le manganèse (Mn) est un nutriment essentiel, mais peut avoir des effets néfastes s'il se retrouve en excès dans l'organisme. À cause de ses propriétés paramagnétiques, le Mn peut être observé grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). Les dépôts de Mn, s'accumulant préférentiellement dans le globus pallidus (GP), peuvent être détectés dans des cartes T1 quantitatives à cause de leur temps de relaxation court ainsi que dans des images pondérées en T1, à cause de leur signal de forte intensité. **Méthodologie :** Le projet se base sur une étude épidémiologique récente réalisée chez 362 enfants québécois âgés de 6 à 13 ans exposés au Mn par la consommation d'eau potable (Bouchard et al., 2011). Des effets neuropsychologiques furent trouvés dus à une telle exposition. De cette cohorte, nous avons testé 18 enfants âgés de 9 à 14 ans par l'IRM. Les sujets furent ensuite divisés en deux groupes en fonction de la concentration de Mn trouvée dans l'eau potable de leur résidence, soit hautement (n=7) et faiblement (n=11) exposés. Différentes analyses d'intensité du signal ont été effectuées sur les images pondérées en T1 (index pallidal avec référence sur les muscles du cou) ainsi que sur les cartes T1 quantitatives pour évaluer la présence ou l'absence de dépôts de Mn dans le GP. **Résultats :** Les deux mesures d'intensité du GP, soit l'index pallidal avec référence dans les muscles du cou et les cartes T1 quantitatives, corrôlaient significativement ensemble ($r = -.693$; $p = 0.006$). De plus, les cartes T1 quantitatives suggèrent une tendance vers une hypointensité dans le GP ($t(14) = -1.820$, $p = 0.090$). Une telle tendance est aussi observable avec l'index pallidal, sans que la différence entre les sujets hautement et faiblement exposés ne soit significative ($t(14) = 1.547$, $p = 0.144$). **Conclusion :** Les données indiquent que le Mn présent dans l'eau potable ne s'accumule pas dans le GP. Par contre, de par la chronicité de l'exposition, la possibilité que le Mn puisse créer des dommages neurologiques permanents peut être envisagée. En effet, l'hypointensité trouvée dans le GP peut refléter la présence de lésions locales. Des analyses sur des images pondérées en T2 permettront d'appuyer cette théorie. Enfin, des analyses de diffusion et de morphométrie sont en cours afin d'évaluer l'intégrité de la matière blanche et grise, respectivement.

Axe : Maladies du cerveau

L'ADVERSITÉ PRÉCOCE ET LE FONCTIONNEMENT DU CERVEAU À L'ADOLESCENCE : UNE ÉTUDE CHEZ DES JUMEAUX MONOZYGOTES

Lévesque ML^{1,2}, Casey KF¹, Ismaylova E^{1,2}, Boivin M³, Tremblay RE^{1,4,5}, Boijl L^{1,2,6}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de psychiatrie, Université de Montréal
3. Département de psychologie, Université Laval
4. Département de psychologie, Université de Montréal
5. Département de pédiatrie, Université de Montréal
6. Department of Psychiatry, McGill University

Introduction : L'adversité précoce, incluant le stress durant la grossesse, peut mener à des conséquences à long terme au niveau de la structure et du fonctionnement du cerveau ainsi qu'au niveau de l'expression des gènes. Nous nous intéressons principalement au fonctionnement des régions du circuit fronto-limbique, et à l'expression des gènes de la sérotonine (5-HT) due à leurs rôles importants dans la régulation des émotions. **Méthodologie :** Ici, nous utilisons la technique d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle pour mesurer l'activation des régions fronto-limbiques en réponse à des stimuli émotifs chez des jumeaux monozygotes (MZ). Chez ces mêmes jumeaux, nous allons aussi mesurer la méthylation d'ADN de gènes 5-HT, dont le transporteur (5-HTT). L'utilisation des jumeaux MZ nous permet de mesurer l'impact de l'environnement unique tout en contrôlant pour la génétique. Des analyses inter- et intra-paires seront effectuées pour mesurer l'impact de l'adversité périnatale sur le fonctionnement des régions fronto-limbiques et sur le taux de méthylation d'ADN des gènes 5-HT. **Résultats :** Des résultats préliminaires seront présentés sur les premières 10 paires à être testées. Nous nous attendons à trouver qu'un taux d'adversité précoce plus haut est associé à une sur-activation de l'amygdale et une sous-activation du cortex préfrontal (CPF), un profil d'activation associé à la dérégulation des émotions. Nous nous attendons aussi à trouver une association positive entre l'adversité périnatale et le taux de méthylation d'ADN de gènes 5-HT. Finalement, nous croyons trouver une association entre le profil d'activation du système fronto-limbique modifié suite à l'adversité périnatale, c'est-à-dire une sur-activation de l'amygdale et une sous-activation du CPF, et le taux de méthylation d'ADN de gènes 5-HT. **Conclusion :** Ces résultats suggéreraient que l'adversité précoce est associée à une vulnérabilité à la dérégulation des émotions. De plus, si on trouve des différences intra-paires, cela démontrera l'importance de l'adversité environnementale unique pour la vulnérabilité à la dérégulation des émotions, au-delà du bagage génétique.

Axe : Maladies du cerveau

Trois tâches de langage utilisées pour localiser et latéraliser le langage avec la magnétoencéphalographie

Pirmoradi M^{1,2}, Béland R^{1,2,3}, Tremblay J^{1,2}, Lassonde M^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Centre de recherche en neuropsychologie et cognition, Montréal
3. École d'orthophonie et d'audiologie, Montréal

Introduction : Il est impératif de déterminer l'hémisphère dominant pour les fonctions langagières et de localiser ces fonctions lors de l'évaluation préchirurgicale de patients épileptiques. De nouvelles méthodes non invasives sont en cours de développement afin de diminuer les risques associés avec la technique d'injection intra-carotidienne de sodium amyral, une méthode d'évaluation préchirurgicale plutôt invasive. **Méthodes :** Quelques (4) participants ont complété notre protocole de langage comprenant trois tâches avec enregistrement en magnétoencéphalographie. Dans l'examen du langage réceptif, une histoire est présentée en français et en arabe. Dans l'examen du langage expressif, le participant doit nommer un mot appartenant à une catégorie sémantique (ex. un animal). Finalement, le participant effectue une tâche de mémoire verbale. **Résultats :** Les résultats préliminaires obtenus avec la magnétoencéphalographie montrent une plus grande activation dans les régions frontales et temporales gauches que droites dans la tâche de fluence verbale (production de mots) et de reconnaissance de mots (mémoire verbale). Dans la tâche d'écoute d'histoire l'activation semble plutôt bilatérale. **Conclusion :** La tâche de fluence verbale et la tâche de mémoire verbale semblent appropriées pour la détermination de la latéralisation des fonctions langagières à l'aide de la magnétoencéphalographie.

FACTEURS ASSOCIÉS AUX TRAJECTOIRES DÉVELOPPEMENTALES DE SURPOIDS AU COURS DE L'ENFANCE

Pryor L^{1,3}, Brendgen M^{3,4}, Tremblay R^{1,3}, Touchette E³, Dubois L⁵, Côté S^{1,3}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de médecine sociale et préventive, Université de Montréal
3. Groupe de recherche sur l'inadaptation psychosociale chez l'enfant (GRIP), Montréal/Québec
4. Département de psychologie, Université du Québec à Montréal
5. Département d'épidémiologie et médecine communautaire, Université d'Ottawa, Ottawa

Introduction : L'étude des mécanismes de développement du surpoids et des facteurs associés à l'aide de données recueillies de manière longitudinale au cours de l'enfance est nécessaire pour augmenter l'efficacité des interventions préventives de l'obésité. **Méthodes :** L'Étude Longitudinale du Développement des Enfants du Québec (ÉLDEQ) est basée sur une cohorte de 2120 sujets représentatifs des enfants nés au Québec en 1997-1998 (naissances simples) dont les mères ont rapporté chaque année, depuis la naissance jusqu'à 12 ans, des informations sur les caractéristiques physiques, psychologiques et socio-démographiques des sujets et de leur famille. L'Indice de Masse Corporelle (IMC : poids en kilogrammes divisé par la taille en mètres au carré) des enfants a pu être calculée annuellement, entre 6 et 12 ans, à l'aide des mesures du poids et de la taille. Le programme de modélisation semi-paramétrique du logiciel SAS (proc TRAJ) a permis d'identifier des trajectoires de probabilité d'être en surpoids selon les critères internationaux pendant cette période développementale (n = 1678). Des analyses bivariées ont ensuite été utilisées pour examiner la répartition des caractéristiques des enfants dans chaque groupe de trajectoire identifiée. Enfin, la contribution relative des facteurs associés et les interactions potentielles ont été étudiées par régression logistique multinomiale. **Résultats :** Trois groupes de trajectoires ont été identifiés : "bas-stable" (71,4%), «croissant» (17,4%) et «haut-stable» (11,2%). Le groupe « haut-stable » était composé d'enfants en surpoids dès le début de la période d'évaluation tandis que l'IMC du groupe « croissant » commençait à augmenter vers l'âge de 7 ans. Les résultats des analyses multivariées suggéraient l'importance des facteurs suivants pour le développement de l'obésité : le surpoids parental (groupe « croissant » et « haut-stable »), la surprotection parentale (groupe « haut-stable »), l'insécurité alimentaire (groupe « croissant ») et le nombre d'heures de sommeil (groupe « haut-stable »). **Conclusion :** Le développement du surpoids semble suivre deux trajectoires distinctes au cours de l'enfance, une à début précoce, l'autre à début plus tardif. Des facteurs associés communs et distincts pour chacune de ces trajectoires ont été retrouvés.

ALTÉRATIONS DES SSVEPS CHEZ LES ENFANTS AYANT SUBI UNE CONVULSION FÉBRILE ATYPIQUE

Sheppard E^{1,2}, Birca A¹, Lassonde M^{1,2}, Lippé S^{1,2}

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

Introduction : Les Steady-State Visual Evoked Potentials (SSVEPs) représentent des oscillations synchronisées à une fréquence identique à celle du stimulus présenté. Les oscillations synchronisées sont mesurées par l'alignement de phase à chaque fréquence. La Intermittent Photoc Stimulation (IPS), un test fréquemment utilisé en EEG clinique pour les patients épileptiques, est une forme de SSVEP. Les convulsions fébriles (CF) sont le type de convulsion le plus fréquemment rencontré chez le très jeune enfant. 15% des CF sont atypiques. Malheureusement, les CF atypiques sont un facteur de risque au développement d'une épilepsie et à des atteintes cognitives. Chez l'enfant normal, on observe une augmentation de la réponse SSVEP avec l'âge. Nous avons fait l'hypothèse que les enfants ayant présenté une CF atypique montreraient un développement de la réponse SSVEP anormal. **Méthode :** Une étude transversale rétrospective comparant des enfants CF versus témoins (T) à 3-5ans (CF : n=10; T : n=11) a été menée en utilisant la IPS à 5Hz, 7.5Hz, 10Hz et 12.5Hz. **Résultats :** En premier lieu, nous avons observé une corrélation entre l'âge et l'alignement de phase (5Hz, p=0.036). De plus, les analyses ont montré une interaction entre le type de stimuli présentés et le groupe (CF vs Témoins) (D=5.5, p=0.03). Spécifiquement, les enfants CF ont démontré une diminution de l'alignement de la phase aux harmoniques basses (5Hz : F=6.641, p=0.018; 7.5Hz : F=6.440, p=0.02). Malgré qu'il y avait une augmentation de la synchronisation SSVEPs chez les enfants normaux et CF atypiques avec l'âge, les enfants CF atypique démontrent une diminution de la synchronisation cérébrale comparativement aux témoins. **Conclusion :** Nous spéculons que les SSVEPs chez les enfants CF atypiques pourraient être une mesure du devenir de l'enfant sur le plan cognitif et neurologique.

Résumés des présentations de la Session # 1 :

Étudiants au doctorat

Groupe # 2

Axe : Maladies du cerveau

BASES GÉNÉTIQUES D'UNE NOUVELLE FORME D'HYPEREKPLEXIE

Capo-chichi JM^{1;2;3}, Patry L^{1;3}, Hamdan F^{1;3}, Samuels ME^{1;2;3}, Michaud JL^{1;2;3}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Biochimie, Université de Montréal
3. Centre d'excellence en neuromique, Université de Montréal

Introduction : L'hyperekplexie (HK) est une condition génétique rare caractérisée par une perte d'inhibition des signaux inhibiteurs de la glycine. Elle traduit une situation d'hyperexcitabilité avec une hypertonie et des réactions de sursauts. Nous avons observé une nouvelle forme d'HK chez 4 sœurs d'une union consanguine, toutes décédées peu après la naissance. Outre le tableau classique d'HK, elles présentaient toutes des dysfonctions cérébrales (microcéphalie congénitale, bouffées suppressives à l'EEG) et un petit poids à la naissance. Ce phénotype n'a pas été décrit auparavant. **Méthodes :** Afin d'identifier la cause de cette pathogenèse, nous avons cartographié les régions d'homozygoties (RH) partagées entre les 4 sœurs (Illumina 610 Quad). Nous avons ensuite capturé (librairie d'Agilent 38Mb) puis séquencé (Illumina Gallx) tous les exons/jonctions d'épissage d'une des sœurs. **Résultats :** Nous avons cartographié 12 RH (= 1000 kb et = 25 marqueurs) communes aux 4 sœurs. Aucun des gènes connus d'HK (GLR1, GLRB, GPHN, SLC6A5, ARHGEF9) ne fait partie de ces RH. De plus, le séquençage de 8 gènes des RH (ACP2, ALG8, DHCR7, NDUFS3, NDUFS8, NDUFV1, RNASEH2C, SLC35C1) associés à des encéphalopathies néonatales n'a révélé aucune variante rare. Après séquençage de la totalité des régions codantes d'une des sœurs, nous avons ciblé les variations contenues dans les RH, desquelles nous avons filtré les variations synonymes, puis celles étant fréquentes (>1%) dans les populations référence (Hapmap, 1000 Genomes). Le séquençage par PCR des variants rares dans la famille a permis d'identifier 11 mutations récessives. Nous avons priorisé la validation de l'une d'elles, une mutation tronquante homozygote abolissant le domaine fonctionnel d'une chaperonne hautement conservée et requise dans la biogenèse des mitochondries. La mutation n'a pas été retrouvée chez 87 contrôles de même origine ethnique. Nous avons utilisé un morpholino d'épissage afin de réprimer l'expression de l'homologue de ce gène chez le poisson zèbre. Les poissons mutants présentent une microcéphalie et des défauts de croissance apparents à ceux observés chez les patientes. **Conclusion :** Les techniques de séquençage à haut-débit vont faciliter le processus d'identification des bases génétiques de différents troubles du neurodéveloppement. L'utilisation de ces techniques dans l'étude d'une nouvelle forme d'HK nous a permis d'identifier une mutation tronquante homozygote que nous oeuvrons à valider biologiquement.

Axe : Maladies du cerveau

IMPACT D'UN DIAGNOSTIC D'ÉPILEPSIE BÉNIGNE SUR L'ESTIME DE SOI CHEZ L'ENFANT ET SUR LE STRESS PARENTAL

Malfait D ^{1,2}, Gagner C ², Chartrand D ³, Carmant L ^{1,3},
Vanasse C M ³, Lippé S ^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Psychologie, Université de Montréal
3. Unité de neurologie, CHU Ste Justine, Montréal

Introduction : L'épilepsie est une maladie ayant un spectre de sévérité très large. Toutefois, quelle que soit l'hétérogénéité des tableaux cliniques observés, cette condition neurologique pourrait avoir un impact sur la qualité de vie de l'enfant et de sa famille (Sabaz, 2003; Hills, 2007; Hamiwka 2008). Ainsi, nous nous sommes intéressés à l'impact d'un diagnostic d'épilepsie bénigne chez 18 familles d'enfants âgés de 8 à 12 ans. **Méthode :** Nous avons utilisé la version francophone du « Self perception profile for children » (Harter, 1985; Boivin, 1992) afin de mesurer l'estime de soi des enfants, ainsi que l'« Indice de stress parental » (Abidin, 1995) pour évaluer les aspects en lien avec les mécanismes de gestion du stress des parents. **Résultats :** Nous avons identifié un indice d'estime de soi global inférieur ($p=0,02$) chez les enfants avec une épilepsie partielle ($N=6$) comparativement aux enfants avec une épilepsie généralisée ($N=8$). De plus, les résultats suggèrent que les parents des enfants ayant une épilepsie partielle sembleraient se plaindre davantage des restrictions imposées par leur rôle parental ($p=0,01$). Par ailleurs, 13 des parents ont obtenu, à une ou plusieurs échelles du questionnaire, des résultats dépassant les seuils cliniques. **Conclusion :** À la lumière de ces résultats, il semblerait que l'apparition d'une nouvelle condition neurologique, même bénigne, puisse avoir un impact sur l'estime de soi de l'enfant et la gestion du stress de sa famille. Les liens entre ces résultats et les caractéristiques cliniques associées aux diagnostics, telles que le type de crise, la durée et le niveau de conscience pendant la crise seront discutés.

Axe : Maladies du cerveau

DÉSENSIBILISATION DIFFÉRENTIELLE DU RÉCEPTEUR OPIOÏDE DELTA LORSQUE ASSOCIÉ AU CANAL POTASSIQUE DE LA FAMILLE KIR3

Nagi K ^{1,2}, Charfi I ^{1,2}, Hébert T ⁴, Pineyro G ^{1,2,3}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Pharmacologie, Université de Montréal
3. Département de Psychiatrie, Université de Montréal
4. McGill University

Introduction : Les opiacés figurent parmi les analgésiques les plus efficaces pour le traitement des douleurs sévères. Ces analgésiques ciblent spécifiquement les récepteurs opioïdes. Des études de notre laboratoire ont révélé que le récepteur opioïde delta (ROD), la protéine G et certains effecteurs atteignent la membrane comme une unité de signalisation. Face à ces observations, nous proposons que les protéines régulatrices du ROD, comme la β -arrestine (β arr), soient recrutées aux complexes plutôt qu'aux récepteurs isolés. Si cela est vrai, on estime que la désensibilisation du ROD est influencée par différents partenaires d'interaction, tels que les effecteurs. **Méthodologie :** Pour tester cette hypothèse, nous avons comparé la régulation des RODs exprimés seuls ou associés à la protéine G et l'effecteur Kir3. Tout particulièrement, nous avons évalué, par la technique de BRET, la capacité du récepteur isolé ou en complexe avec le canal à recruter la β arr. Cependant, les conséquences fonctionnelles de chacun des recrutements sur l'internalisation et le recyclage du récepteur ont été caractérisées par les techniques d'ELISA et d'immunocytochimie. **Résultats :** Nos résultats montrent que le ROD, la protéine G et Kir3 de type neuronal restent associés suite à une activation soutenue (30 min) avec l'agoniste SNC-80 ($1\mu M$). La β arr est recrutée vers l'extrémité C-terminale de ROD et à proximité du dimère Gbetagamma et Kir3 ce qui cause l'internalisation de ROD et Kir. Cette dernière observation a été visualisée dans les lignées immortalisées HEK ainsi qu'au niveau des neurones corticaux. De plus, la présence de Kir3 au sein du complexe contenant ROD et la protéine G modifie le recrutement de β arr vers le récepteur et augmente son internalisation et recyclage. **Conclusion :** Prises ensemble, ces données indiquent que le ROD et le canal Kir3 de type neuronal sont régulés en tant qu'un complexe et montrent que le récepteur est régulé d'une manière différentielle qui dépend de la composition du complexe signalétique dans lequel il est exprimé.

Axe : Maladies du cerveau

Traitement langagier et attentionnel atypique chez le bébé né prématurément.

Paquette N ^{1,2}, Vannasing P ¹, Lefebvre F ¹, McKerral ², Lepore F ^{1,2}, Lassonde M ^{1,2}

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

Introduction : Les séquelles physiques et cognitives d'une naissance prématurée sur le développement de l'enfant sont considérables. Par ailleurs, depuis quelques années les potentiels évoqués auditifs (PEAs) et la Mismatch Negativity (MMN) sont utilisés comme mesures du développement cognitif chez les enfants nés avant terme. Le but de cette étude vise à vérifier l'hypothèse attestant que les enfants nés prématurément, comparativement aux enfants nés à terme, montrent une réponse électrophysiologique atypique (PEAs et MMN) dès la première année de vie lors d'une tâche de discrimination auditive mesurant l'attention verbale et non verbale. **Méthodologie :** Les PEAs ont été acquis auprès d'enfants de 3 mois (N = 23) nés à terme et nés prématurément (entre 26 et 32 semaines et entre 34 et 36 semaines de gestation). Les enfants ont également été évalués avec les échelles de développement langagier et cognitif du Bayley-III. **Résultats :** Les résultats montrent que comparativement aux enfants nés à terme ou nés entre 34 et 36 semaines de gestation, les enfants nés entre 26 et 32 semaines de gestation montrent des mismatches verbaux et non verbaux significativement plus tardifs lors d'une tâche de discrimination auditive (syllabes ou tons complexes). De plus, les deux groupes d'enfants nés prématurément tendent à montrer des résultats plus faibles que les enfants nés à terme aux échelles cognitives et langagières du Bayley-III. **Conclusion :** Ces résultats suggèrent que dès l'âge corrigé de 3 mois il est possible d'identifier, chez les enfants nés prématurément, un traitement acoustique et phonologique atypique à l'aide de la MMN et des PEAs.

Axe : Maladies du cerveau

ESTIMATION DU SEUIL D'ACUITÉ VISUELLE CHEZ L'ENFANT PRÉVERBAL : MÉTHODES ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE ET COMPORTEMENTALE

Polevoy C ^{1,2}, Muckle G ³, Fraser WD ^{1,4}, Séguin JR ¹, Simard M ¹, Saint-Amour D ^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de psychologie, Université du Québec à Montréal
3. Centre de recherche du CHUQ, Québec
4. Département d'obstétrique-gynécologie, Université de Montréal

Introduction : L'évaluation de l'acuité visuelle en bas âge, à partir de techniques électrophysiologique et comportementale, est essentielle afin d'identifier la présence de potentiels troubles visuels ou cérébraux. Alors que ces méthodes corrélaient très bien auprès d'adultes, un tel lien n'est pas clairement établi chez les jeunes enfants. Parmi les travaux qui se sont intéressés à cette question, très peu ont utilisé les potentiels évoqués visuels stationnaires par balayage (sweep VEPs), pourtant reconnus comme étant la technique à privilégier. De plus, peu de recherches ont évalué les enfants à l'âge de 6 mois, période particulièrement vulnérable étant donné la maturation exponentielle du cerveau visuel. Le but de cette étude est d'évaluer la relation entre les méthodes comportementale et électrophysiologique chez les enfants, au cours d'une période des plus critiques pour le développement visuel. **Méthodes :** L'estimation des seuils d'acuité a été menée auprès de 56 enfants âgés de 6 mois. Les cartes d'acuité de Teller ont été utilisées comme mesure comportementale à choix forcés, selon lesquelles le seuil était déterminé par la plus haute fréquence spatiale vue par l'enfant. Les sweep VEPs ont été utilisés comme mesure électrophysiologique, à partir desquels le seuil était estimé par extrapolation linéaire à 0 mV. Les stimuli (réseaux de fréquences spatiales verticales) étaient présentés à 80% de contraste, variant de 1 à 13.5 cycles/deg, à un taux de 12 renversements/sec. **Résultats :** Une analyse de test-t a révélé que les seuils d'acuité obtenus par la technique comportementale (M = 5.51, ÉT = 3.01) étaient significativement plus faibles (p < .001) que les seuils électrophysiologiques (M = 9.93, ÉT = 2.72). Aucune corrélation n'a été observée entre les deux mesures (rp = 0.19, p = 0.16), bien que nos estimations d'acuité sont très similaires à celles rapportées dans la littérature. Nos résultats sont aussi cohérents avec le fait que, chez les enfants, l'acuité comportementale est généralement plus faible que l'acuité électrophysiologique. **Conclusion :** Ces résultats suggèrent que l'acuité comportementale pourrait être sous-estimée durant les premiers mois de vie étant donné l'intégration visuo-motrice nécessaire afin de répondre correctement au test, laquelle est immature à 6 mois. Ceci pourrait expliquer l'augmentation de la force de la relation entre les deux méthodes au cours du développement.

LE DÉVELOPPEMENT DU SYSTÈME DE NEURONES MIROIRS CHEZ L'ADOLESCENT

Ptito, A^{1;2}, Théoret, H^{1;2}

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

Introduction : D'abord observé chez le singe macaque au niveau du cortex moteur primaire et interprété comme un phénomène purement moteur, le système de neurones miroirs (SNM) fait maintenant l'objet d'un important nombre d'études et de maintes interprétations chez le singe comme chez l'humain. Le SNM fait référence à un ensemble de cellules neuronales réagissant tant à l'observation qu'à l'exécution d'un acte moteur à but spécifique (e.g., un mouvement de préhension, qu'il soit effectué avec deux doigts ou toute la main). Des recherches extensives ont portés sur l'adulte et le jeune enfant, pour essayer de comprendre les implications du SNM, notamment au niveau de son lien avec les mécanismes d'empathie. Aucune étude, par contre, n'a encore adressé le développement de ce système chez l'adolescent. Or, nous savons que l'adolescence est une période de changements physiologiques et neurobiologiques rapide et que la compréhension de la maturation du SNM, si elle peut-être éventuellement reliée avec celle des fonctions d'empathie, semble capitale.

Pertinence : Notre recherche vise donc à quantifier le développement du cortex moteur fonctionnel chez l'adolescent en utilisant un paradigme classique d'observation et d'imitation d'un mouvement de préhension de la main et d'analyses classiques de l'activité neuronale (enregistrements électrophysiologiques) et musculaire (enregistrements électromyographiques)

ANXIÉTÉ, CIRCUIT NEURONAL DE LA PEUR ET CONTAMINANTS ENVIRONNEMENTAUX CHEZ LES JEUNES INUITS DU NUNAVIK

Suffren S^{1;2;3}, Saint-Amour D^{1;3;4}, Chauret M^{1;4}, Nassim M¹, Lepore F^{1;2;3}, Maheu FS^{1;3;5}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de psychologie, Université de Montréal
3. CERNEC, Université de Montréal
4. Département de psychologie, Université du Québec à Montréal
5. Département de psychiatrie, Université de Montréal

Introduction : En raison de leur alimentation riche en poissons et mammifères marins, les Inuits représentent une population fortement exposée aux contaminants environnementaux (CE), particulièrement aux métaux lourds (mercure, plomb), et à certains polluants organiques (biphényles polychlorés, pesticides). L'exposition aux CE a été mise en lien avec l'apparition de déficits comportementaux, cognitifs, visuels, cérébraux, et avec l'émergence de troubles émotionnels. Or, les structures impliquées dans le circuit neuronal de la peur semblent liées à l'émergence de troubles émotionnels tels que l'anxiété. En effet, les personnes anxieuses présentent généralement une hyperactivation de l'amygdale et une hypoactivation du cortex pré-frontal (CPF). Etant donné que l'exposition à certains contaminants peut altérer les processus émotionnels et induire de l'anxiété, et que les enfants du Nunavik sont hautement exposés à ces contaminants, il semble important d'investiguer la régulation émotionnelle chez ces enfants, non seulement comportementalement, mais également au niveau cérébral. **Méthode :** Notre objectif est de comprendre le fonctionnement du circuit de la peur chez les adolescents Inuits faiblement ou fortement exposés aux contaminants, en lien avec leur niveau d'anxiété. Pour ce faire, nous utilisons une tâche de conditionnement et d'extinction de la peur, en imagerie par résonance magnétique. Lors de cette tâche, nous demandons aux participants d'indiquer leur niveau d'anxiété subjectif, et nous mesurons également la réponse électrodermale (niveau d'anxiété objectif). **Résultats :** Les résultats préliminaires indiquent que la tâche employée sollicite effectivement le circuit de la peur, chez un jeune Inuit exposé, et un contrôle non-exposé de 15 ans, lors de la tâche de conditionnement de la peur. La phase d'extinction est en cours d'analyse. **Conclusion :** Cette tâche semble adéquate pour mettre en évidence le circuit neuronal de la peur chez les Inuits. L'identification de patterns neuronaux liés à l'anxiété à un jeune âge est cruciale et permettrait de mettre en place des thérapies ciblées, avant que l'anxiété ne devienne chronique.

Résumés des présentations de la Session # 1 :

Étudiants au doctorat

Groupe # 3

Axe : Santé métabolique

CONTRÔLE ÉPIGÉNÉTIQUE DE L'EXPRESSION DE FOXE1 CHEZ L'HUMAIN

Abu-Khudir R^{1,3}, Mange F^{1,4}, Hasselmann C^{1,5},
Rodrigue-Way A^{1,2}, Deladoëy J^{1,2,3}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de pédiatrie, Université de Montréal
3. Département de Biochimie, Université de Montréal
4. Programme de Sciences Biomedicales, Université de Montréal
5. Département de pédiatrie, Tours, France

Introduction : La « forkhead box E1 » (FOXE1), auparavant appelée le facteur de transcription thyroïdien 2 (TTF2), est un membre de la famille des facteurs de transcription forkhead/winged-helix. FOXE1 fait partie d'un réseau de régulation intégré de facteurs de transcription qui initie la différenciation et la migration de la glande thyroïde. Une méthylation aberrante de FOXE1 a été décrite dans certains cancers cutanés, pancréatiques et mammaires. Le but de cette étude était de déterminer le rôle de la méthylation dans la régulation de l'expression différentielle de FOXE1 dans les tissus non tumoraux, en particulier dans la thyroïde et les leucocytes. **Méthodes :** Pour analyser la méthylation des îlots CpG et comparer l'expression du gène FOXE1 entre la thyroïde humaine et les leucocytes, nous avons utilisé le séquençage au bisulfite, validé par pyroséquençage au bisulfite et RT-PCR semi-quantitative. Par ailleurs, les techniques de méthylation in vitro et d'essai rapporteur luciférase ont été utilisées pour détecter l'impact de la méthylation de l'ADN sur l'expression du gène FOXE1 dans des cellules murines thyroïdiennes PC Cl3. **Résultats :** Le séquençage au bisulfite a montré que le niveau de méthylation de deux dinucléotides CpG consécutifs (CpG14 et CpG15) dans l'îlot CpG 1 en amont de la région 5' régulatrice de FOXE1 (-1600 à -1140 à partir du site de départ de la transcription) est significativement plus élevé dans les leucocytes que dans le tissu thyroïdien (51% pour CpG14 et 43% pour CpG15 dans les leucocytes vs 5% pour les deux CpGs dans la thyroïde; $p < 0.001$). L'expression de FOXE1 a été trouvée inversement corrélée au statut de méthylation de cette région différemment méthylée. En effet, la méthylation des vecteurs contenant différentes parties de la région de régulation en 5' de FOXE1 a montré une forte répression de l'activité de la luciférase dans les cellules PC Cl3 (l'activité luciférase des vecteurs méthylés représentait 1.5 à 6.9% des mock-méthylés ; $p < 0.001$). **Conclusion :** Nos données indiquent que la méthylation de l'ADN de seulement deux dinucléotides CpG dans la partie 5' de la région régulatrice de FOXE1 pourrait rendre compte de son expression différentielle dans la thyroïde normale et les leucocytes. Le rôle de cette région différemment méthylée dans le développement de la thyroïde est actuellement étudié.

Axe : Maladies du cerveau

Implication des spasmes infantiles sur le développement cognitif des enfants

Bitton J ^{1,2}, Sauerwein HC ^{1,3}, Lassonde M ^{1,3}, Weiss, SK ⁴, Donner EJ ⁴, Carmant L ^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Physiologie, Université de Montréal
3. Département de Psychologie, Université de Montréal
4. The Hospital for Sick Children, Toronto

Introduction : Les spasmes infantiles sont une forme sévère d'épilepsie qui est aussi associée avec l'arrêt ou la régression de développement chez l'enfant (plus de 80% des enfants affectés développent un retard mental et plus de 10% développent un comportement autistique). Malgré l'efficacité des traitements dans le contrôle des spasmes, ni le vigabatrin (VGB) ni l'ACTH ont démontré un impact sur le devenir cognitif des enfants sauf pour le sous-groupe atteint de sclérose tubéreuse. L'objectif de cette étude est d'examiner les effets d'un agent neuroprotecteur, la flunarizine, sur la cognition à long terme chez les patients atteints de spasmes infantiles. **Méthodologie :** Dans cette étude randomisée en double aveugle, les patients ont eu une thérapie standard plus du flunarizine ou placebo. Le vigabatrin, la thérapie de premier choix, était remplacée au bout de 2 semaines par de l'adrénocorticotrophine synthétique (sACTH) au cas où il n'avait aucun effet, et éventuellement par du topiramate suivant le même protocole. Le Vineland Adaptive Behaviour Scale (VABS) ainsi que le Bayley Scales of Infant Development (BSID) ont été utilisés pour mesurer la cognition au moment du diagnostic ainsi que 24 et 60 mois plus tard. **Résultats :** Les résultats intérimaires à 24 mois montrent que les patients traités ont un quotient développemental de 10 points plus élevé que ceux du groupe contrôle. Cet effet devient statistiquement significatif quand on analyse post-hoc le sous-groupe cryptogénique. En effet, des 18 patients de ce sous-groupe, on remarque de meilleurs résultats cognitifs à 24 mois chez les 10 patients traités avec flunarizine que les 8 contrôles, sur le Vineland Scale (84.1 ± 11.3 vs. 72.3 ± 9.8 ; $p=0.03$) et sur le Bayley Scale (87.6 ± 14.7 vs. 69.9 ± 25.3 ; $p=0.07$). **Conclusion :** Malgré que notre étude ne démontre pas un effet neuroprotecteur du flunarizine sur le devenir cognitif des enfants atteints de spasmes infantiles, une analyse de sous-groupe suggère que la flunarizine pourrait améliorer le bien être cognitif des patients dans le sous groupe cryptogénique. Nos résultats éventuels de 5 ans auront pour but de confirmer ces résultats.

Axe : Santé métabolique

LE REDOX SANGUIN EST UN REFLET DE LA PERTURBATION DU MÉTABOLISME HÉPATIQUE DU GLUTATHION CHEZ LE NOUVEAU-NÉ

Elremaly W ^{1,2}, Rouleau T ¹, Lavoie JC ^{1,2,3}

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

Introduction : Le stress oxydatant est au cœur de plusieurs complications pathologiques chez les prématurés telle que la dysplasie broncho-pulmonaire. Ce stress est associé aux peroxydes contaminant leur solution de nutrition parentérale (NP) et à leur faible défense antioxydante, notamment le glutathion. La faible disponibilité de cystéine limite la synthèse du glutathion. La principale source de cystéine dans cette population est la conversion hépatique de la méthionine en cystéine. Cependant, la première enzyme de cette conversion, la méthionine adénosyltransférase (MAT), possède des résidus cystéinyles sensibles à l'état redox cellulaire. Nous soupçonnons que les peroxydes contaminant la NP inhibent l'activité de MAT, conduisant à un potentiel redox oxydé. Puisque chez le nouveau-né il est impossible de vérifier l'état du métabolisme hépatique du glutathion, nous émettons l'hypothèse que le redox sanguin en soit un bon reflet. **Méthode :** Un cathéter est placé dans la jugulaire droite de vingt cobayes de trois jours de vie. Quatre groupes sont comparés par ANOVA ($p<0.05$) : 1) Témoin : animaux sans cathéter et nourris normalement ; 2) sham : animaux avec cathéter fermé et nourris normalement ; 3) NP : animaux nourris exclusivement par voie intraveineuse (acides aminés + dextrose + lipides + vitamines + électrolytes), cette solution génère environ 400 μM de peroxydes ; 4) H₂O₂ : animaux nourris normalement et recevant via le cathéter 400 μM de H₂O₂. Après quatre jours, l'activité de MAT est mesurée dans le foie tandis que le glutathion total (GSH + 2 GSSG) et le potentiel redox sont déterminés dans le foie et le sang. **Résultats :** Il n'y a pas de différence entre les groupes témoin et sham, ni entre NP et H₂O₂. L'activité de MAT (témoin & sham = 5.3 ± 0.3 ; PN & H₂O₂ = 2.8 ± 0.3 nmoles/min/mg prot.) et les niveaux de glutathion (témoin & sham = 32.1 ± 3.4 ; PN & H₂O₂ = 28.4 ± 2.4 nmoles/mg prot.) sont plus faibles dans les groupes NP et H₂O₂. Le potentiel redox est plus oxydé dans le groupe NP (témoin & sham & H₂O₂ = -228.5 ± 2.2 ; PN = -208.4 ± 3.3 mV). **Conclusion :** La similitude des résultats entre les groupes PN et H₂O₂ suggère que le statut oxydé du redox ainsi que l'inhibition de MAT soient dus aux peroxydes contaminant la NP. Un impact similaire sur le glutathion sanguin et hépatique suggère que, en clinique le statut sanguin, pourrait être un bon reflet des perturbations hépatiques.

CIRCUITS NEURONAUX DES RÉCOMPENSES CHEZ LES JEUNES À RISQUE PARENTAL DE DÉPRESSION MAJEURE OU DE TROUBLE BIPOLAIRE

Kraushaar C^{1,2}, Nassim M¹, Chauret M^{1,3}, Lepore F^{1,2}, Maheu FS^{1,4}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de psychologie, Université de Montréal
3. Département de psychologie, Université du Québec à Montréal
4. Département de psychiatrie, Université de Montréal

Introduction : Les enfants dont les parents souffrent de dépression majeure ou de trouble bipolaire sont à haut risque parental de développer eux-mêmes ces troubles. L'hypothèse d'altérations neuronales du circuit des récompenses chez ces jeunes est actuellement avancée. Notre objectif est d'étudier les processus d'anticipation et d'obtention de récompenses chez les jeunes à haut risque parental de développer une dépression majeure ou un trouble bipolaire, en comparaison aux jeunes non à risque. Ce travail nous permettra de mieux comprendre comment un facteur de risque, à savoir le risque parental pour la dépression majeure d'une part, et pour le trouble bipolaire d'autre part, peut influencer le fonctionnement du circuit des récompenses durant l'adolescence. **Méthode :** 1) Participants : trois groupes de 25 jeunes chacun, âgés entre 13 et 16 ans, seront recrutés : (a) des jeunes en bonne santé mentale dont un ou les deux parents souffrent ou ont souffert d'une dépression majeure; (b) des jeunes en bonne santé mentale dont un ou les deux parents sont atteints d'un trouble bipolaire de type I ou II; (c) des jeunes en bonne santé mentale de parents en bonne santé mentale. 2) Paradigme expérimental : nous utiliserons une tâche de récompenses monétaires développée par Knutson et al. (2008), réalisable lors d'une acquisition d'IRMf. Durant chaque essai, un indice indiquant la possibilité de gagner ou de perdre un certain montant d'argent est présenté, suivi d'une croix de fixation pendant un délai variable (correspondant à la phase d'anticipation). Pour gagner ou éviter de perdre le montant indiqué, le sujet doit presser un bouton le plus rapidement possible lorsqu'une cible apparaît. Enfin, le montant d'argent gagné ou perdu est présenté au sujet (phase d'obtention). **Résultats préliminaires :** Nous avons piloté la tâche avec 6 jeunes contrôles. Conformément à la littérature, les données IRMf obtenues montrent une activation significative du striatum, du cortex préfrontal et orbitofrontal (ps non-corr.<0.05) durant l'anticipation et l'obtention de gains et de pertes augmentant en magnitude. **Conclusion :** Ces résultats démontrent que notre tâche recrute bel et bien le circuit des récompenses et nous permettra d'en comparer le fonctionnement entre nos groupes. L'identification précoce de patterns neuronaux prédictifs d'une part de la dépression majeure et d'autre part du trouble bipolaire est essentielle afin d'améliorer la prévention de chacun de ces troubles.

MÉMOIRE DE TRAVAIL VISUOSPATIALE ET ATTENTION: DE L'ENFANT À L'ADULTE

Mendizabal S^{1,2,3}, Jolicoeur P^{2,3}, Lippé S^{1,2,3}

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

Introduction : La capacité de la mémoire de travail visuospatiale (MdTvs) s'améliore considérablement durant l'enfance (Gathercole, 1999). Cependant les mécanismes qui facilitent le développement restent flous (Cowan et al., 2010). Un adulte peut retenir entre 3 et 5 items en MdTvs, ceci pouvant refléter la limite de son attention (Cowan et al., 2005). **Objectif et Méthode :** L'objectif ici a été d'étudier le développement de la MdTvs et l'influence de l'attention chez 3 groupes : 24 enfants (M=10,8 ans), 21 adolescents (M=14,9 ans) et 18 adultes (M=23 ans). La tâche 1 était une tâche d'empan visuel simple, avec 40 essais par niveau, commençant avec 1 item à retenir jusqu'à un maximum de 6 items. Lorsque les réponses correctes étaient inférieures à 70%, nous atteignons la règle d'arrêt en supposant que la limite de l'espace de stockage était atteinte. La tâche 2 était similaire à la tâche 1, à une exception près : un indice visuel indiquait l'hémichamp à mémoriser. **Résultats :** Les performances des enfants pour les tâches 1 et 2 étaient plus faibles que celles obtenues par les adolescents et les adultes (p<.05). Les performances des adolescents pour les 2 tâches étaient similaires à celles obtenues par les adultes (p>.05). Les résultats indiquent que les performances obtenues à la tâche 1 étaient meilleures que celles obtenues à la tâche 2, seulement pour les enfants (p<.05). **Conclusion :** Ces résultats concordent avec ceux de la littérature : la capacité de la MdTvs augmente avec l'âge de l'enfance à l'adolescence. Le résultat central de cette étude est, pour la première fois, la démonstration de l'influence de l'attention sur les capacités de la MdTvs pendant l'enfance. Ainsi, les capacités de la MdTvs sont diminuées seulement chez les enfants, lorsque les éléments à encoder doivent être sélectionnés sur la base d'un indice attentionnel spatial. Les adolescents possèdent des capacités de MdTvs et d'attention similaires aux capacités des adultes.

MODIFICATIONS ÉPIGÉNÉTIQUES DES DÉFENSES ANTIOXYDANTES DANS LE SYNDROME MÉTABOLIQUE

Yara S^{1,2}, Lavoie JC^{1,2,3}, Garofalo C¹, Levy E^{1,2,4}

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

Introduction : Le syndrome métabolique, composé d'obésité abdominale, de dyslipidémies, d'hypertension et d'intolérance au glucose, est étroitement associé au stress oxydant connu pour augmenter considérablement les comorbidités. Cependant, les mécanismes ne sont pas encore établis. **Hypothèse :** Nous avons émis l'hypothèse que le syndrome métabolique est caractérisé par la perturbation des défenses antioxydantes due à des défauts épigénétiques.

Méthodes : Comme première étape pour vérifier notre postulat, nous avons choisi d'initier nos travaux avec les cellules intestinales absorbantes qui contribuent au stress oxydant et à la dyslipidémie postprandiale dans le syndrome métabolique. Notre modèle est donc représenté par les cellules intestinales Caco2/15 qui sont traitées avec le complexe fer-ascorbate (0.2 mM-2 mM) pour induire un puissant stress oxydant en présence ou absence de l'antioxydant trolox (0.25 mM) capable de neutraliser le stress oxydatif. La peroxydation lipidique a été mesurée via la quantification du malondialdéhyde (MDA) par HPLC. Afin d'étudier le lien entre le stress oxydant et l'épigénétique, les taux de méthylation de deux enzymes antioxydantes [superoxyde dismutase 2 (SOD2) et glutathion peroxydase (GPx2)] sont déterminés par la technique de bisulfite, suivie de PCR. Les activités enzymatiques sont mesurées par spectrophotométrie et l'expression protéinique par Western Blot. **Résultats :** L'induction d'un stress oxydant au niveau des cellules Caco2/15 résultent en une augmentation du MDA. Une élévation de l'activité de la SOD2 est notée probablement due à l'hypométhylation de son gène (20 % de moins que les témoins). Par ailleurs, une diminution de l'activité de la GPx est enregistrée, concomitante avec une hyperméthylation de son gène (20 % de plus que les témoins). Le stress oxydant est aussi associé à l'inflammation en raison d'une plus grande expression protéique de la cyclooxygénase-2, de NF- κ B et d'une baisse de l'expression protéique d'I κ B. **Conclusion :** L'induction d'un stress oxydant résulte en une altération des défenses antioxydantes comme la SOD et la GPx via un mécanisme impliquant la méthylation de l'ADN avec la contribution de l'inflammation. **Perspectives :** Nos prochaines perspectives seront de vérifier l'impact du stress oxydant sur la résistance à l'insuline ainsi que l'action de l'agent déméthylant 5-aza-2'-deoxycytidine sur le stress oxydant et l'inflammation.

Résumés des présentations de la Session # 1 :

Étudiants au doctorat

Groupe # 4

Axe : Maladies virales, immunitaires et cancer

LE TAUX D'IL-18-BINDING PROTÉINE DIMINUE CHEZ LES INDIVIDUS INFECTÉS PAR LE VIH ET NON CHEZ LES NON-PROGRESSEURS

Allam O ^{1,2}, Samarani S ^{1,2}, Marzouk R ^{1,2}, Ahmad A ^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal

2. Département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal

Introduction : L'activation aberrante du système immunitaire est connue chez les individus infectés par le VIH. Cela résulte en partie d'une production dérégulée des cytokines. À cet égard, des plus grandes concentrations d'IL-18 ont été rapportées chez les individus VIH-infectés. Comme le mécanisme de rétroaction négative, la cytokine induit l'expression de son propre antagoniste, la protéine fixant au IL-18 (IL-18 binding protein ou IL-18BP), qui lie et inactive la cytokine mature avec grande affinité. Jusqu'à ce jour, le fonctionnement de ce mécanisme de rétroaction négative au cours de l'infection par le VIH aussi bien que dans différentes catégories des individus infectés par le virus est mal connu. Le problème a été abordé dans cette étude. **Méthodes :** Nous avons infecté les macrophages monocyte-dérivés humains *in vitro* (MDM) avec les souches M-tropic and dual tropic du VIH, et étudié leurs effets sur la production d'IL-18 et de son antagoniste. En outre, nous avons mesuré des concentrations de ces deux médiateurs solubles dans la circulation de 32 personnes saines et de 104 individus infectés des catégories différentes (infections primordiales ou chroniques, avec traitement ou sans traitement, progresseurs normaux ou non-progresseurs à long-terme ou LTNP). Nous avons utilisé des méthodes non paramétriques (les essais de comparaison multiples de Kruskal-Wallis et de Dunn) pour comparer des médianes. Des essais de comparaison multiples à sens unique d'ANOVA et de Tukey ont été employés pour comparer des moyennes à partir des données des expériences *in vitro*. **Résultats :** Nous avons remarqué un déséquilibre de production d'IL-18 et de son antagoniste chez les personnes infectées par le VIH. Les concentrations d'IL-18 ont été augmentées, mais ceux d'IL-18BP ont été diminuées dans la circulation. Le déséquilibre était dû à un taux accru d'IL-18 libre dans la circulation chez les personnes infectées. Ce qui est plus intéressant, c'est que les LTNP pouvaient maintenir leurs niveaux d'IL-18BP près des niveaux physiologiques. Nos résultats prouvent pour la première fois que le mécanisme de rétroaction négative d'IL-18 devient défectueux chez les individus infectés par le VIH. **Conclusions :** L'infection par le VIH cause un déséquilibre entre la production d'IL-18 et son antagoniste, IL-18BP. Ce déséquilibre augmente la réplication du virus. On n'observe pas ce déséquilibre chez LTNP. Alors, l'inactivation d'IL-18 peut servir de cible important pour l'immunothérapie chez les sidéens.

Axe : Maladie musculo-squelettiques et sciences du mouvement

MODÈLE PROBABILISTE POUR LA PRÉDICTION DE L'APPARENCE EXTERNE POSTOPÉATOIRE DU TRONC DE PATIENTS SCOLIOTIQUES

Assi K C ^{1,2}, Labelle H ¹, Cheriet F ^{1,2}

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

Introduction : La scoliose idiopathique de l'adolescence (SIA) est une maladie affectant le système musculo-squelettique du tronc, et est caractérisée par une déformation tridimensionnelle complexe de la colonne vertébrale et de la cage thoracique. Dans le cas de déformation sévère, le recours à la chirurgie correctrice de la colonne vertébrale est requis comme moyen de traitement. Environ un patient sur mille atteint de SIA aura à subir une chirurgie correctrice de la colonne vertébrale. Cependant, il peut arriver qu'une asymétrie du tronc subsiste même à l'issue de la chirurgie et cela est difficile à prédire par les cliniciens. L'apparence externe constituant l'un des facteurs majeurs de satisfaction pour les patients, il serait donc intéressant de disposer d'outils d'assistance à la planification de chirurgie pour la scoliose. Nous proposons un modèle probabiliste de formes du tronc pour la prédiction de l'apparence externe de patients scoliotiques suite à une chirurgie correctrice de la colonne vertébrale. **Méthodes et Résultats :** Les géométries externes du tronc est acquise et reconstruite par un système calibré de vision active constitué de numériseurs 3D. Les données de la géométrie de la structure osseuse du tronc sont obtenues par reconstruction 3D à partir d'images radiographiques bi-planaires. Les géométries externe et interne ainsi obtenues sont ensuite recalées dans un système de coordonnées commun. Un modèle probabiliste de forme de tronc basé sur les données géométriques préopératoires du tronc de patients scoliotiques est utilisé afin de prédire l'apparence externe postopératoire. Les résultats, qualitativement évalués par la comparaison visuelle des formes postopératoire réelle et postopératoire simulé, montrent un bon accord entre l'apparence réelle et celle prédite. **Conclusion :** Une approche probabiliste pour la prédiction d'apparence du tronc postopératoire offre l'avantage de permettre d'incorporer de façon naturelle dans la modélisation des informations a priori sur la géométrie du tronc des patients, ainsi que la prise en compte des incertitudes des formes. Cette méthode, conduirait au développement d'outils d'assistance à la planification du traitement chirurgical de la scoliose.

Axe : Maladies virales, immunitaires et cancer

APPROCHE IMMUNOTHÉRAPEUTIQUE ANTIVIRALE POUR PRÉVENIR LA MALADIE LYMPHOPROLIFÉRATIVE POST-GREFFE

Bah R ^{1,2}, Hu J ¹, Tanner JE ¹, Alfieri C ^{1,2}

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

Introduction : La maladie lymphoproliférative post-greffe (ou PTLT, Post-Transplant Lymphoproliferative Disease) est une forme de lymphome B non Hodgkinien associée au virus Epstein-Barr (ou EBV, Epstein-Barr Virus). Celui-ci est un virus herpès qui se distingue par sa capacité d'immortaliser les lymphocytes B humains. Sachant que 50% des enfants sont immunologiquement naïfs pour l'EBV au moment de leur greffe, ce groupe présente un risque plus élevé de développer la PTLT. De plus, les traitements disponibles pour prévenir ce lymphome ne sont pas efficaces. Pour cette raison, notre laboratoire travaille sur le développement d'un anti-EBV monoclonal chimère (humain-souris) qui pourrait être utilisé en prophylaxie pour bloquer l'infection des cellules B par le virus EB et ainsi, prévenir le développement de la PTLT. Cependant, de nombreux cliniciens utilisent les immunoglobulines intraveineuses (IgIV) préparées à partir de sérums humains EBV positifs pour prévenir une multitude d'infections, incluant celle causée par l'EBV. De ce fait, dans un premier temps nous voulons démontrer l'inefficacité de ce produit dans la prévention du développement de la PTLT. Ainsi, nous avons émis l'HYPOTHÈSE suivante : les anticorps anti-EBV présents dans les IgIV ne sont pas suffisants et/ou fonctionnels pour neutraliser l'infection des cellules B naïves par l'EBV. Notre OBJECTIF consiste à déterminer la capacité de neutralisation de l'EBV par les IgIV. **Méthodes :** Nous avons déterminé par immunofluorescence sur des frottis de cellules transfectées avec le gène viral gp350, les titres anti-gp350 dans 22 différentes préparations commerciales d'IgIV. Ensuite, nous avons déterminé leurs titres neutralisants anti-gp350 en évaluant la capacité des IgIV d'inhiber l'induction de l'antigène EBV précoce (EA) dans la lignée Raji infectée. **Résultats :** On observe que les titres anti-gp350 sont variables (20, 100, 200 et 400) avec une moyenne de 160 et une médiane de 200. Cependant, les titres neutralisants anti-gp350 sont à 20. Ceci suggère, que les anti-gp350 présents dans les IgIV ont un faible pouvoir neutralisant contre le virus EB. Des études futures sont nécessaires pour évaluer l'effet neutralisant de ces IgIV et de l'anticorps chimère (que nous développons dans notre laboratoire) dans un modèle murin de PTLT. **Conclusion :** Ces résultats permettront de considérer un meilleur traitement pour prévenir la PTLT chez les greffés.

Axe : Maladies musculo-squelettiques et sciences du mouvement

IDENTIFICATION DE FACTEURS MODIFICATEURS CLÉS DE LA SCOLIOSE IDIOPATHIQUE DE L'ADOLESCENT

Elbakry M ^{1;2;3}, Akoume M-Y ¹, Taheri M ¹, Bouhanik S ¹, Moreau A ^{1;2;4}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Biochimie, Faculté de Médecine, Université de Montréal
3. Section de Biochimie, Département de Chimie, Faculté de Science, Université de Tanta, Égypte
4. Département de Stomatologie, Faculté Dentaire, Université de Montréal

Introduction : Nous avons démontré qu'un dysfonctionnement de signalisation lié à l'ostéopontine (OPN), agissant par l'intermédiaire des protéines Gi, existe. Ce dysfonctionnement peut être stratifié en trois groupes fonctionnels distincts (G1, G2, G3), qui représentent les premiers endophénotypes non-cliniques pour l'AIS. Nous avons identifié *in silico* la présence du gène PTPx codant pour la Tyrosine Phosphatase x (PTPx) membranaire près d'un locus de susceptibilité de la SIA. La disponibilité de souris PTPx-/- nous a permis de valider la pertinence pathophysiologique de ce gène. L'objectif du présent projet est de valider le rôle de PTPx dans la SIA et d'identifier les mécanismes et les acteurs régulant la réponse cellulaire envers l'OPN et leur lien avec le défaut de signalisation observé. **Méthodes :** Les niveaux d'expression de PTPx ainsi qu'une molécule qui contrôle son activité, HSJ-1, ont été étudiés par qPCR et par Western blot chez les ostéoblastes de 34 patients et 17 sujets témoins. De plus, la contribution d'autres membres de la famille protéique HSJ dans le contrôle de l'activité des récepteurs à l'OPN a été évaluée. L'analyse fonctionnelle des ostéoblastes des souris PTPx-/- a été évaluée par Spectroscopie Cellulaire Diélectrique (SCD) afin d'évaluer l'état de signalisation cellulaire des récepteurs couplés aux protéines Gi. **Résultats :** Nous avons constaté une diminution du niveau d'expression des protéines PTPx et HSJ-1 chez 34 patients SIA comparés à 17 individus sains. L'expression de HSJ-2 est augmentée par les ostéoblastes de patients du groupe 1, alors que l'expression de HSJ-5 est diminuée par les ostéoblastes de patients du groupe 3. Les souris bipèdes PTPx-/- développent plus fréquemment et plus sévèrement une scoliose (80%) que les souris C57Bl/6 bipèdes sauvages (45%). L'analyse fonctionnelle des ostéoblastes PTPx-/- par SCD a montré un défaut de signalisation cellulaire, similaire aux patients G2. Les niveaux circulants en OPN chez ces souris étant similaires nous a suggéré que l'absence de PTPx puisse contribuer à augmenter la sensibilité des cellules envers l'OPN. **Conclusion :** Nos données soulignent le rôle potentiel de PTPx et de certaines protéines de la famille HSJ comme facteurs aggravant dans le développement de la scoliose, déclenché par OPN. Cette étude apporte des éclaircissements sur l'étiopathologie de la SIA et pourrait avoir un impact sur le développement d'approches diagnostiques et thérapeutiques.

Axe : Maladie musculo-squelettiques et sciences du mouvement

MODÉLISATION PAR ÉLÉMENTS FINIS DU RACHIS PORCIN POUR SIMULER UN NOUVEAU TRAITEMENT SANS FUSION DE LA SCOLIOSE

Hachem B ^{1;2}, Parent S ^{1;4}, Driscoll M ^{1;2}, Aubin CE ^{1;3}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de génie biomédical, École Polytechnique de Montréal
3. Département de génie mécanique, École Polytechnique de Montréal
4. Faculté de médecine, Université de Montréal

Introduction : Un dispositif épiphysaire novateur sans fusion visant à traiter la scoliose pédiatrique a été développé par notre équipe de recherche, ce qui a nécessité des essais expérimentaux longs et coûteux sur des modèles animaux. L'objectif de ce projet est de développer un modèle numérique du rachis porcin comme un outil alternatif pour la validation de nos implants sans fusion. **Méthodes :** Un modèle paramétrique par éléments finis (MEF) du rachis et de la cage thoracique d'un porc, y compris les détails de la plaque de croissance épiphysaire, a été développé en utilisant des mesures anatomiques d'un rachis porcin. Les propriétés mécaniques ont été prises de la littérature ou définies à partir d'essais de calibration. Le modèle a été validé avec des données expérimentales. La croissance et la modulation de la croissance vertébrale ont été programmées en fonction du principe de "Hueter-Volkman", avec un chargement de type "follower-load" simulant les forces physiologiques. En utilisant une approche inverse, l'induction d'une scoliose a été simulée à l'aide d'agrafes épiphysaires insérées sur 4 vertèbres (T5-T8) dans le plan frontal. La progression de la courbure a été simulée pour trois mois. Les angles de Cobb et de cunéiformisation vertébrale simulés ont été comparés à des données longitudinales expérimentales. **Résultats :** Le comportement du modèle porcin était en accord avec les données expérimentales de flexibilité en flexion, extension et flexion latérale. La simulation de la croissance a produit un angle de Cobb de 5,6 ° et de cunéiformisation vertébrale de 3,4 °, ce qui était représentatif d'une scoliose expérimentale sur des porcs instrumentés sur les niveaux T5-T8 pendant 3 mois. **Conclusion :** Les résultats ont démontré la faisabilité du modèle numérique à reproduire de façon réaliste l'effet d'un implant épiphysaire avec une modulation de croissance adéquate. Le modèle développé permettra l'optimisation de la conception de notre dispositif novateur sans fusion, offrant un outil numérique rapide et rentable, avant de procéder à la chirurgie expérimentale sur des animaux comme validation ultime.

Axe : Maladie musculo-squelettiques et sciences du mouvement

Le développement de la segmentation visuelle des textures durant la petite enfance

Sayeur M^{1;2;3}, McKerral M^{2;3}, Tremblay E^{1;2;3},
Vannasing P¹, Lepore F^{1;2;3}, Llassonde M^{1;2;3}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Psychologie, Université de Montréal
3. Centre de Recherche Neuropsychologie et Cognition (CERNEC) Montréal

Introduction : La plupart des études qui se sont intéressées au développement du système visuel chez les enfants ont utilisé des potentiels évoqués visuels (PEVs), dont les stimuli sollicitaient un niveau primaire de traitement visuel. Cependant, la perception d'une scène visuelle requiert de nombreux processus analytiques allant de l'encodage des caractéristiques visuelles d'un stimulus visuel, au traitement « top-down » de l'information et finalement, à la segmentation des formes et à la reconnaissance des stimuli. De nombreuses études montrent que ce processus visuel complexe peut être étudié objectivement grâce à un PEV spécifique, nommé potentiel évoqué visuel associé à la segmentation visuelle des textures (tsPEVs). Bien qu'il ait été démontré que la segmentation des textures apparaît durant les premiers mois de vie et qu'elle continue de se développer au cours de la première année, l'âge auquel ce processus atteint sa maturité demeure inconnu. L'objectif de la présente étude était de documenter, à l'aide des tsPEVs et l'électrophysiologie à haute-densité, le développement du traitement visuel de haut niveau durant la petite enfance.

Méthode : Nous avons évalué des enfants au développement normal âgés de 12 mois (n=15), 24 mois (n=15) et 36 mois (n=15). Quatre différents stimuli, deux de bas niveau (lignes orientées de manière homogène à gauche ou à droite), et deux de haut niveau (damier défini par l'orientation, composé de lignes à 90° orientées concentriquement ou vers l'extérieur) étaient présentés aléatoirement sur un écran en face de l'enfant. Les tsPEV ont été obtenus en soustrayant les réponses de bas niveau à celle de haut niveau. **Résultats :** Les résultats montrent des différences significatives ($p < .05$) entre les groupes de 12 et 36 mois, pour l'amplitude et la latence de la composante N2. Ces différences se manifestent par une réduction de la latence et un gain d'amplitude avec l'augmentation de l'âge. Par ailleurs, le patron de réponse électrophysiologique obtenu à 36 mois est comparable à celui observé chez les adultes. **Conclusion :** En conclusion, nos données montrent qu'il y a une maturation claire du processus de segmentation visuelle des textures qui prend place entre 12 et 36 mois.

Axe : Maladies musculo-squelettiques et sciences du mouvement

DESIGN ET ÉVALUATION IN VIVO D'UN IMPLANT DYNAMIQUE SANS FUSION POUR LE TRAITEMENT PRÉCOCE DES SCOLIOSES MODÉRÉES

Tireh Dast M^{1;2}, Aubin C-É^{1;2}, Parent S^{1;3}, Villemure I^{1;2}

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

Introduction : La scoliose idiopathique adolescente est une déformation 3D du rachis, affectant 1-3% des adolescents. Les traitements sans fusion du rachis scoliotique, basée sur la modulation mécanique de la croissance vertébrale, ont montré des progrès encourageants dans le traitement précoce des scolioses modérées. Une étude récente a également montré que les charges dynamiques sont aussi efficaces, mais moins dommageables que les charges statiques pour moduler la croissance. Il est proposé d'exploiter ce résultat prometteur dans le développement de nouveaux traitements. Ce projet comprend trois objectifs spécifiques : 1) raffiner la conception d'un implant dynamique; 2) fabriquer l'implant; 3) tester et évaluer l'implant in vivo avec un modèle animal. **Méthodologie :** Un modèle par éléments finis du rachis sera d'abord utilisé pour analyser les spécifications techniques de l'implant préliminaire, et sera ensuite optimisé à l'aide d'un logiciel de conception assistée par ordinateur. L'implant sera fabriqué et testé in silico (os synthétiques) et in vitro (spécimens cadavériques) afin de raffiner la procédure chirurgicale. L'implant développé sera finalement testé et évalué in vivo sur un modèle animal porcin. Des mini-porcs immatures (3 mois) (contrôle n=3; sham n=3; instrumenté n=6) seront utilisés pour évaluer l'implant en termes de déformations vertébrales, de taux de croissance et d'histomorphométrie de la plaque de croissance, du disque et de l'os. Les animaux instrumentés auront quatre implants au niveau thoracique pendant deux mois. Les animaux sham subiront la procédure chirurgicale sans l'installation des implants dynamiques.

Résultats : Il est attendu que les résultats démontrent la faisabilité du concept d'implant dynamique, en respectant les caractéristiques et contraintes inhérentes à son application aux scolioses modérées en croissance, ainsi que son efficacité accrue par rapport aux implants sans fusion de type statique.

Pertinence : Présentement, seules les scolioses sévères sont traitées par chirurgies avec une instrumentation invasive, qui réduit la mobilité rachidienne des jeunes patients, à cause de concepts non démontrés pour les traitements sans fusion visant les scolioses modérées dans leurs stades précoces de progression. Les jeunes patients profiteraient grandement de ces nouvelles interventions, qui présentent moins de complications et de risques chirurgicaux et qui préservent la mobilité rachidienne.

Résumés des présentations de la Session # 1 :

Étudiants au doctorat

Groupe # 5

Axe : Maladies musculo-squelettiques et sciences du mouvement

DÉVELOPPEMENT D'UN MODÈLE NUMÉRIQUE POUR L'ANALYSE BIOMÉCANIQUE DE VERTÈBRES INSTRUMENTÉES PAR VIS PÉDICULAIRES

Bianco R-J ^{1;2;3}, Mac-Thiong J-M ¹, Arnoux P-J ³, Wagnac E ^{2;3}, Aubin C-E ^{1;2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. École Polytechnique de Montréal
3. LBA/IFSTTAR - Marseille, France

Introduction : Les vis pédiculaires sont largement utilisées pour l'instrumentation et la correction du rachis. Lors d'une chirurgie, plusieurs manœuvres conduisent à des chargements complexes sur les vis et ont un impact sur la tenue de l'instrumentation. L'objectif de ce projet est de développer un modèle par éléments finis (MEF) et le valider expérimentalement pour la caractérisation biomécanique de vis pédiculaires lors de chargements per-opératoires.

Méthodes : Le MEF a été créé à partir d'images CT-scan d'une vertèbre lombaire L3 intégrant des épaisseurs locales d'os corticaux et des propriétés de matériaux simulant fidèlement le comportement osseux. Deux vis pédiculaires avec des pas de vis différents (type Legacy et Osteogrip de Medtronic) ont été modélisées et insérées selon différentes trajectoires. Des tests d'arrachement axiaux ont été simulés et les résultats ont d'abord été comparés avec des données publiées. Des essais expérimentaux de chargements non axiaux ont aussi été réalisés afin de caractériser le comportement et d'alimenter le MEF pour de futures simulations. La validation expérimentale a été faite sur 12 vertèbres cadavériques suivant un plan d'expérience, ayant pour facteurs le type de vis et différentes trajectoires d'insertion et de chargements. **Résultats :** Dans les cas d'arrachements axiaux simulés numériquement, les courbes de force/déplacement montrent le même comportement non linéaire que les courbes expérimentales. Les forces maximales d'arrachement (200-600N) et les rigidités initiales (1300-3300 N.mm-1) simulées sont dans les limites des données expérimentales de la littérature. Pour les chargements non axiaux expérimentaux, les vis Osteogrip à pas variable ont une rigidité initiale supérieure à celle des vis Legacy à pas constant. Les simulations préliminaires de chargements non axiaux montrent un comportement biomécanique similaire aux essais expérimentaux. **Conclusion :** Le modèle numérique développé présente un comportement biomécaniquement réaliste. À terme, cet outil permettra de fournir des recommandations pour le choix des types de vis et trajectoires d'insertion.

EFFETS DES PARAMÈTRES DYNAMIQUES SUR LA MÉCANOBIOLOGIE D'EXPLANTS DE PLAQUE DE CROISSANCE MODULÉS MÉCANIQUEMENT

Kaviani R ^{1,2}, Moldovan F ^{1,3}, Londono I ¹, Parent S ^{1,3}, Villemure I ^{1,2}

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

Introduction : Il est reconnu que les charges statiques et dynamiques peuvent moduler le taux de croissance d'un os. Ce phénomène a d'importantes implications dans la progression des déformations squelettiques pédiatriques et le développement d'approches sans fusion pour leur traitement précoce. Différentes études ont investigué la régulation biologique et mécanique de la croissance en réponse au chargement mécanique. Cependant, la réponse de la plaque de croissance par rapport aux charges dynamiques n'est pas encore clairement définie. Ce projet vise à étudier les effets de trois paramètres dynamiques (fréquence, durée et magnitude) sur les réponses biologiques et mécaniques d'explants de la plaque de croissance modulés mécaniquement in vitro. **Méthodologie :** Des explants de plaque de croissance porcine (4 semaines) seront divisés en quatre groupes (normal n=6; contrôle de culture n=15; statique n=3X6; dynamique n=2X2X3X6). Pour les groupes chargés, les explants seront modulés dans un bioréacteur selon 3 durées : 12h/48h, 24h/48h et 48h/48h. Pour le groupe statique, une compression de 0,2 MPa sera appliquée et pour le groupe dynamique deux niveaux de compression (0,2±0,06 MPa; 0,2±0,2 MPa) seront combinés à deux fréquences (0.1Hz ou 1,0 Hz). Le groupe contrôle de culture sera incubé dans les mêmes conditions, mais sans chargement. Après 48 heures de modulation (ou après la dissection pour le groupe normal), les explants seront analysés par immunohistochimie et histomorphométrie. Les explants, colorés au SYTO-17, seront aussi testés à l'aide d'un montage combinant un appareil de micro-charge et un microscope confocal, puis les patrons de déformation tissulaire seront évalués. Finalement, des analyses statistiques permettront d'évaluer l'effet de l'incubation et des trois paramètres dynamiques. **Résultats Attendus :** Il est attendu que les résultats déterminent les paramètres de chargement dynamique permettant une modulation de croissance optimale et qu'ils servent de base pour le développement d'approches sans fusion pour le traitement précoce de scolioses modérées. **Pertinence :** Le développement de nouvelles approches sans fusion exploitant directement le principe de modulation mécanique de la croissance passe par la définition des paramètres de chargements optimaux. Les jeunes patients profiteraient grandement de ces nouvelles interventions, qui présentent moins de complications et de risques chirurgicaux et qui préservent la mobilité segmentaire.

ÉVALUATION DES DÉFORMATIONS DES TIGES D'INSTRUMENTATION CHIRURGICALE DE LA SCOLIOSE

Le Naveaux F ^{1,2}, Labelle H ¹, Aubin C-E ^{1,2}

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

Introduction : L'instrumentation du rachis scoliotique consiste à fixer des implants et des tiges métalliques pré-cintrées sur les vertèbres du patient, afin de corriger les courbures pathologiques et d'obtenir une fusion osseuse du segment instrumenté. Lors de l'opération, le chirurgien exécute différentes manœuvres de correction, ce qui crée des efforts importants sur les implants et les tiges, et déforme davantage les tiges de façon élastique et/ou plastique. L'objectif de cette étude est de quantifier les déformations des tiges lors de l'instrumentation du rachis ainsi que les efforts générés sur les implants. **Méthodes :** L'étude a été réalisée sur un premier cas de scoliose d'un patient ayant une courbure double thoracique dont la majeure de 56° est corrigée chirurgicalement de 56%. La forme intra-opératoire de la première tige insérée du côté concave de la courbure a été mesurée avant son insertion dans les implants à partir d'un calque tracé par le chirurgien sur une feuille stérile. La forme post-opératoire provient de la reconstruction 3D des radiographies postéro-antérieures et latérales du patient. Un modèle par éléments finis de la tige dans sa configuration pré opératoire a été réalisé, intégrant le comportement élastoplastique du matériau (acier inoxydable) et son diamètre (5 mm). Des déplacements ont été imposés à la tige au niveau de chaque implant conformément à sa configuration post-opératoire. Les contraintes résultant de la déformation de la tige ont été calculées ainsi que les efforts nécessaires à cette déformation au niveau de chaque implant. **Résultats :** La simulation des déformations pré-opératoires a engendré une déformation élastique et plastique de la tige dans les plans sagittal et coronal. On note une diminution des courbures de la tige de 33 % au niveau thoracique et de 24 % au niveau lombaire dans le plan sagittal. Les contraintes maximales dans les tiges sont situées aux apex de ses courbures. Les efforts à l'interface tige/implants nécessaires à cette déformation sont compris entre 45 N et 288 N. **Conclusion :** Les tiges d'instrumentation du rachis sont soumises à des efforts importants engendrant des déformations irréversibles de leur forme initiale, ce qui réduit les forces exercées sur les vertèbres. Cet effet peut être influencé par les paramètres associés aux tiges (matériau, diamètre, et forme de pré-cintrage) dont l'impact reste à évaluer.

Axe : Maladie musculo-squelettiques et sciences du mouvement

UN NOUVEAU CADRE DE TRAVAIL POUR SEGMENTER LES COLLATÉRALES AORTO-PULMONAIRES MAJEURES DANS LES ANGIOGRAPHIES

M'hiri F ^{1,2}, Couët J ², Miró J ³, Lapierre C ³, Cheriet M ⁴, Duong L ^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de génie logiciel et des TI, École de technologie supérieure
3. Service de cardiologie et de radiologie, CHU Sainte-Justine, Montréal
4. Département de génie de la production automatisée, École de technologie supérieure

Introduction : Afin de guider la navigation du cathéter dans les collatérales aorto-pulmonaires majeures (MAPCAS), lors des interventions percutanées, les cardiologues ont besoins d'informations additionnelles. Ces informations sont apportées par un recalage entre le modèle préopératoire CT du patient et l'angiographie en temps réel. Pour ce faire, une segmentation des MAPCAS dans l'angiographie est nécessaire. Nous présentons un nouveau cadre de travail (framework) pour la segmentation des MAPCAS dans les angiographies. L'approche se base sur une méthode de contour actif hybride combinant une force locale et globale (Wang, 09). Cette méthode est améliorée grâce au calcul automatique des poids associés aux deux forces. Ces pondérations dépendent de l'homogénéité calculée de l'image. **Méthodologie :** Le framework se divise en deux étapes. La première sert à initialiser le contour actif. Un filtre de vascularité (Frangi, 98) est utilisé pour rehausser toute structure tubulaire présente dans l'image angiographique. Une extraction des plus grandes composantes connectées est appliquée par la suite pour s'assurer que seuls les MAPCAS seront rehaussés. À la deuxième étape, et pour raffiner le contour initial, une approche hybride de contours actifs combinant une force locale et globale est utilisée. La valeur des poids associés à la force locale et globale dépend du degré d'homogénéité de l'image. Celui-ci est calculé à partir de la discontinuité dans l'image et de la variation des intensités dans l'image. **Résultats :** Des tests ont été effectués sur des angiographies de fantôme de l'aorte et sur des angiographies de patients avec des MAPCAS. L'évaluation des résultats a été réalisée de manière visuelle en comparant les résultats de notre approche avec une méthode locale (Li et al., 08) de contour actif et une autre globale (Chan et Vese, 01). Les résultats de segmentation démontrent que l'approche proposée retourne une segmentation des artères mieux définie que celle des autres méthodes. **Conclusion :** Ce travail présente un nouveau framework de segmentation de MAPCAS utilisant les contours actifs. Le contour est d'abord initialisé par un filtre de vascularité puis il est raffiné grâce à une approche hybride de contour actif combinant force locale et globale. La méthode pourrait servir à identifier les MAPCAS dans les angiographies lors du recalage entre le modèle préopératoire CT et l'angiographie.

Axe : Maladies virales, immunitaires et cancer

Identification des déterminants favorisant le nichage des cellules souches mésenchymateuses à la niche tumorale

Palacio L ^{1,2}, Lee O ¹, Beauséjour CM ^{1,2}

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

Introduction : Les cellules souches mésenchymateuses (MSC) sont obtenues de diverses sources comme la moelle osseuse et le sang de cordon. Les MSC sont soupçonnées de jouer un rôle important dans la régénération et le maintien de plusieurs tissus par leur capacité à se différencier en plusieurs types cellulaires de mésoderme. Les MSC ont aussi la capacité d'infiltrer le tissu tumoral où elles agissent principalement comme cellules de support vasculaire. Une approche anticancéreuse novatrice consiste à injecter des MSC modifiées génétiquement pour l'expression d'un gène suicide (i.e. HSV-TK, interféron), afin que ceux-ci puissent infiltrer et détruire le support stromal de la tumeur. Cependant, l'efficacité de cette approche anticancéreuse est limitée par le fait que très peu de cellules sont capables d'infiltrer la tumeur. En effet, les mécanismes de migration/homing des MSC vers le site tumoral sont méconnus. De plus, la grande hétérogénéité des MSC suggèrent également que ce ne sont pas toutes les MSC qui ont la capacité d'infiltrer une tumeur. Notre hypothèse est donc que l'infiltration tumorale d'un plus grand nombre de MSC modifiées aurait une efficacité anticancéreuse accrue. Notre objectif est d'identifier les déterminants favorisant le homing des MSC au site tumoral. **Méthodologie & Résultats :** Pour ce faire, nous avons injecté de manière intra-veineuse des cellules MSC-GFP à des souris de type NOD/SCID/c portant une tumeur dérivée d'un neuroblastome humain (SK-N-DZ) d'un volume de 1–3 cm³. Une heure après l'injection des MSC, la tumeur était prélevée/dissociée et le nombre de cellules MSC-GFP évalué par cytométrie en flux. Une moyenne de 5000 cellules ont été retrouvées. L'ARN de ces cellules, ainsi que celui de MSC ayant migré de manière non-spécifique (i.e. au poumon) seront prélevés et une analyse du transcriptome de ces 2 populations de MSC sera effectuée. **Conclusion :** ce projet devrait permettre d'identifier les gènes impliqués dans le recrutement de MSC au microenvironnement tumoral.

**ANALYSE STRUCTURELLE DE LA RÉGION 3'UTR DU
GÉNOME DU VIRUS DE L'HÉPATITE C IN VIVO**

Rance E^{1;2}, Hu J¹, Tanner JE¹, Alfieri C^{1;2}

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

Introduction : Le virus de l'hépatite C (VHC) possède un génome ARN simple brin de polarité positive et de 9.6 Kb. Il est constitué d'un cadre ouvert de lecture flanké par deux régions non traduites fortement conservées, le 5' et le 3'UTR. Le 5'-UTR long de 340 nucléotides est composé d'une série de structures ARN double-brin (ARNdb) complexes qui constituent l'IRES (Internal Ribosome Entry Site). L'IRES permet l'initiation de la traduction virale indépendamment d'une coiffe. Le 3'-UTR long de 240 nt est constitué d'une région variable (VR), d'un segment de répétitions poly(U)/C(U) et d'une séquence hautement conservée de 98 nt appelée X-tail. Les données in vitro suggèrent que la région X-tail forme trois structures d'ARNdb en forme de tige boucle (Stem-loop : SL1, SL2 et SL3). Le segment X-tail et la séquence adjacente sont essentiels à la synthèse in vitro de l'ARN négatif (ARN(-)) du VHC et pour l'infectiosité du virus chez le chimpanzé. De plus, la région VR qui n'est pas indispensable pour la synthèse de l'ARN(-), semble avoir un effet activateur sur la réplication virale. **Question :** L'étude de la structure ARN du 3'UTR du VHC in vivo est fondamentale pour comprendre la réplication virale. Des données in vitro obtenues précédemment, montrent que le 3'UTR est formé par différentes structures d'ARNdb. Cependant, l'état des structures ARNdb comme elles existent dans le 3'UTR du génome du VHC in vivo est inconnu. **Méthodes :** Le fragment ARN subgénomique du 3'UTR ou le génome entier du VHC ont été « crosslinkés » in vivo et utilisés comme substrat pour des RT-PCR afin d'identifier des régions ARNdb au sein du 3'UTR du VHC. **Résultats :** En accord avec les études antérieures, le crosslinking in vivo du petit fragment 3'-UTR permet de détecter des structures ARNdb dans la région X-tail. Cependant, l'analyse in vivo de la structure du 3'-UTR du VHC dans un contexte de génome entier montre que la structure du X-tail semblerait plus « ouverte » ou complexée à des protéines masquant la structure. Les données indiquent aussi que la séquence VR-poly(U)/C(U) forme une structure ARNdb avec une autre séquence ARN localisée en dehors du 3'UTR. **Conclusion :** Nos résultats fournissent les premières preuves physiques de l'existence de structures ARNdb dans le 3'-UTR du génome du VHC in vivo. Ils démontrent aussi l'utilité de la méthode « crosslinking » combinée à la PCR pour cartographier les régions de structure ARNdb dans les grands génomes ARN in vivo.

Résumés des présentations de la Session # 1 :

Étudiants au doctorat

Groupe # 6

Axe : Maladies virales, immunitaires et cancer

IL-2 ET IL-15 DANS LA DIFFÉRENCIATION ET
L'ÉPUISEMENT DES LT CD8 AU COURS D'UNE
INFECTION VIRALE CHRONIQUE

Beltra J-C ^{1,2}, Charpentier T ³, Lamarre A ³, Decaluwe H ¹

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département Microbiologie et Immunologie, Université de Montréal
3. INRS, Institut Armand Frappier, Laval, Canada

Introduction : Les lymphocytes T CD8 (LT CD8) sont les principaux acteurs de l'immunité adaptative. Les propriétés cytotoxiques qu'ils développent leur permettent d'éliminer efficacement les cellules infectées. Certains se différencient ensuite en LT mémoires générant une immunité à long terme. Dans certaines pathologies (infections virales chroniques, cancer), la persistance antigénique épuise la réponse CD8. Cet épuisement entraîne la perte des fonctions cytotoxiques par les LT CD8 et abolit la génération de cellules mémoires. Les cytokines partageant la chaîne gamma (.c) sur leur récepteur, incluant IL-2 et IL-15 jouent un rôle majeur dans la différenciation CD8. IL-2 permet l'acquisition terminale des fonctions cytotoxiques et l'IL-15 favorise la survie des CD8 effecteurs et mémoires. IL-2 et l'IL-15 pourraient donc avoir un rôle critique dans la prévention de l'épuisement. **Méthodes :** Nous réalisons le transfert adoptif de 104 CD8 P14 (spécifique pour l'épitope gp33-41 du LCMV), déficients ou non pour la chaîne IL-2R β (commune aux récepteurs à l'IL-2 et IL-15) dans des souris wild type (wt). Ces souris sont ensuite infectées par le variant clone 13 du LCMV générant une infection virale chronique. Nous analysons ensuite la réponse CD8 en présence ou absence de signaux via IL-2 et IL-15. **Résultats :** En absence de la chaîne IL-2R β , la magnitude de la réponse CD8 est largement diminuée. Les LT CD8 déficients perdent leur capacité à se différencier en cellules effectrices KLRG1+CD127-, sécrètent moins de molécules cytotoxiques (Granzyme B) et se différencient préférentiellement en cellules mémoire CD62L+CD127+. Cette différenciation s'accompagne d'une augmentation de l'expression de facteurs de transcriptions clés du développement mémoire (Eomes et Bcl6). On observe également une hétérogénéité dans l'expression de récepteurs inhibiteurs caractéristiques de l'épuisement au pic de la réponse et de manière intéressante, l'expression de l'ensemble de ces récepteurs est diminuée à J60 post-infection dans les LT CD8 IL-2R β déficients. **Conclusion :** IL-2 et IL-15 sont critiques pour génération et le maintien des LT CD8 effecteurs au cours d'une infection virale chronique ainsi que dans l'acquisition et le maintien des fonctions cytotoxiques. En revanche, l'absence de signaux via IL-2 et IL-15 restaure la capacité des LT CD8 à se différencier en cellule mémoire et limite l'épuisement.

L'IRRADIATION ALTÈRE LE POTENTIEL OSTÉOCLASTOGÉNIQUE DES CELLULES STROMALES DE LA MOELLE OSSEUSE

Carbonneau CL^{1,2}, Despars G^{1,2}, Beauséjour CM^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de pharmacologie, Faculté de médecine, Université de Montréal

Introduction : L'exposition à des agents causant des dommages à l'ADN peut induire de manière prématurée la formation de cellules sénescences, de façon similaire à ce qui est observé lors du vieillissement normal. L'accumulation de ces cellules, particulièrement au niveau de la niche osseuse, affecte les fonctions des cellules souches hématopoïétiques. En effet, nous avons démontré que l'irradiation endommage de façon permanente les cellules stromales de la moelle, affectant entre autres l'hématopoïèse des cellules B d'une manière non-cellulaire autonome (Carbonneau et al. Blood 2012). Cependant, les effets directs d'un tel dommage sur leur potentiel ostéoclastogénique ne sont pas connus. Le ratio du ligand du récepteur activateur du facteur nucléaire kappa-B (RANKL) sur l'ostéoprotégérine (OPG) est un indice de ce potentiel; RANKL étant essentiel à l'ostéoclastogénèse et OPG l'inhibant. **Méthodes & Résultats :** Suite à l'irradiation des cellules stromales in vitro, une analyse par qPCR a révélé que le niveau basal du ratio RANKL/OPG est diminué dans les cellules stromales isolées des os par un traitement à la collagénase (OB-SC). En outre, nous avons observé que suite à une stimulation à la vitamine D3, les OB-SC ne sont plus capables d'induire une surexpression de RANKL. De plus, une mesure par ELISA a confirmé une diminution du ratio sérique RANKL/OPG chez les souris 8 semaines après l'irradiation. Enfin, la capacité des cellules stromales à provoquer la formation d'ostéoclastes in vitro sur des cellules mononucléées isolées de la moelle de souris et in vivo dans des implants sous-cutanés de collagène est en cours. **Conclusion :** Nos résultats suggèrent que l'irradiation affecte l'homéostasie osseuse en altérant le potentiel ostéoclastogénique des cellules stromales de la moelle osseuse. D'autres expériences sont en cours pour déterminer la cause mécanistique de l'absence de surexpression de RANKL dans les OB-SC.

CARACTÉRISATION DU MÉCANISME DE CYTOTOXICITÉ DES CELLULES CIK CONTRE LA LEUCÉMIE LYMPHOBLASTIQUE AIGÜE DE L'ENFANT

Durrieu L^{1,2}, Gregoire-Gauthier J^{1,2}, Mame MD¹, Fontaine F¹, Le Deist F^{1,2,3}, Haddad E^{1,2,3}

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

Introduction : Les cytokine-induced killer cells (cellules CIK) sont caractérisées par les marqueurs phénotypiques CD3 et CD56. Elles ont été montrées à être cytotoxique contre de nombreux types de tumeurs. Cette reconnaissance se fait de façon CMH non restreint, et fait intervenir principalement la voie perforine via le récepteur NKG2D. Dans un premier papier, j'ai démontré que les cellules CIK dérivées de sang de cordon étaient cytotoxiques contre la leucémie lymphoblastique aiguë (B-ALL). Mon objectif est de déterminer la voie qu'utilisent les cellules CIK pour tuer les cellules B-ALL. **Méthodes :** Les cellules CIK sont générées à partir de cellules mononucléées de sang de cordon en les stimulant avec l'interféron gamma, suivies avec l'OKT3 et l'interleukine 2. Les cellules CIK et les cellules B-ALL sont caractérisées phénotypiquement en utilisant la cytométrie en flux. Pour les tests de cytotoxicité, nous utilisons la technique du chrome 51. Pour l'inhibition de voie spécifique, des anticorps bloquant sont utilisés (anti-NKG2D, anti-DR4 et anti-DR5). Aussi, des tests de sensibilité d'apoptose sont réalisés par la technique de l'Annexine 5 et le 7AAD afin de déterminer si les B-ALL peuvent être tuées par la voie TRAIL ou la voie Fas. De plus, des tests de dégranulation sont effectués par le marquage CD107. **Résultats :** Les cellules CIK expriment à leur surface les récepteurs NKG2D, NKp30, et légèrement NKp44. Elles expriment également le ligand TRAIL. De plus, ces cellules expriment au niveau intracellulaire la perforine, le granzyme B et un peu la granulysine. Pour les cellules B-ALL, elles expriment les ligands MICA et MICB, le récepteur DR4 ou DR5, et très légèrement le récepteur Fas. Les cellules B-ALL sont résistantes à l'apoptose par Fas, par contre elles sont très sensibles à l'apoptose par TRAIL. Au niveau des tests d'inhibition, les anticorps bloquants anti-NKG2D et anti-DR4/anti-DR5 inhibent partiellement la lyse des cellules B-ALL. De plus, lors des tests de dégranulation, les cellules CIK ne dégranulaient pas contre les cellules B-ALL. **Conclusion :** Les cellules CIK n'utiliseraient pas principalement la voie NKG2D comme décrit dans la littérature. Pour tuer les cellules B-ALL, elles utiliseraient plusieurs en même temps dont la voie NKG2D et la voie TRAIL. Aussi, elles expriment NKp30 et NKp44.

RELATION ENTRE LA STRUCTURE ET LA FONCTION DES MOTIFS DRY et N(L/F)YSS SUR LE RÉCEPTEUR DE CHIMIOKINE, CXCR7

Gravel S^{1,2}, Montpas N^{1,2}, Sylvain-Drolet G¹, Heveker N^{1,2}

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

Introduction : CXCR7 est un récepteur de chimiokines appartenant à la classe A des récepteurs couplés aux protéines G (rhodopsine / β 2-adrénérgic like receptor). Ces récepteurs ont en commun des motifs conservés tel que le motif DRY impliqué dans le maintien de la conformation inactive du récepteur en absence de ligand. Nous retrouvons également le motif N(L/F)YSS qui est conservé à travers les récepteurs de chimiokines de type CXC. Le résidu asparagine de ce motif serait important lors du couplage de la protéine G hétérotrimérique au récepteur suite à l'activation par le ligand. En revanche, le lien entre la conformation adoptée par le récepteur et son activité est peu décrit dans la littérature et encore mal compris. **Méthodes :** Pour mieux comprendre la relation structure-fonction lors de l'activation de CXCR7, nous avons générés différents mutants de CXCR7 (D141N, R142A et N127S). La méthode de transfert d'énergie par résonance de bioluminescence (BRET) et de cytométrie en flux (FACS) a permis de déterminer que les mutants de CXCR7 adoptent différentes conformations donnant lieu à des activités distinctes. D'une part, les mutants D141N et R142A interagissent avec la β 2-arrestine, comme le fait CXCR7 de type sauvage, suite à la stimulation avec SDF-1. Cependant, le mutant N127S présente une interaction constitutive avec la β 2-arrestine et la présence de SDF-1 n'affecte en rien cette interaction. **Résultats :** Les résultats de FACS suggèrent que, tout comme pour CXCR7 de type sauvage, les mutants internalisent de manière rapide et constitutive sans la présence de ligand. Cependant, les mutants D141N et N127S ne présentent pas de recyclage/exocytose vers la membrane contrairement au type sauvage et à R142A. Nous montrons que l'internalisation de CXCR7 se ferait indépendamment du recrutement de la β 2-arrestine. Au contraire, les résultats suggèrent que le recrutement de la β 2-arrestine empêcherait le recyclage/exocytose du récepteur vers la membrane. **Conclusion :** Pour terminer, ces travaux illustrent la relation entre la structure et la fonction de CXCR7 qui ont fait l'objet de très peu d'études jusqu'à présent. En élucidant le fonctionnement de CXCR7, il sera possible de mieux comprendre son rôle dans la prolifération tumorale du cancer du sein ainsi que dans la dissémination métastatique.

L'ETUDE DES PATRONS DE RECOMBINAISON GÉNOMIQUE IMPLIQUENT LE GÈNE PRDM9 DANS LA LEUCÉMIE CHEZ L'ENFANT

Hussin J^{1,2}, Casals F¹, Bruat V¹, Mullighan C³, Sinnett D¹, Awadalla P¹

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Biochimie, Université de Montréal
3. St. Jude Children's Research Hospital, Memphis, Tennessee, USA

Introduction : L'un des gènes évoluant le plus rapidement chez l'humain, PRDM9, est un déterminant clé de la distribution des événements de recombinaison méiotique. Des mutations dans ce gène ont été précédemment associées à l'infertilité masculine et certains travaux suggèrent que la variabilité allélique de PRDM9 chez l'humain influence la stabilité génomique, ce qui l'impliquerait dans l'apparition de certains réarrangements génomiques pathologiques. **Méthodes :** Dans le cadre d'un projet de séquençage génomique de familles d'enfants leucémiques du Québec, nous avons caractérisé les patrons de recombinaison méiotique d'enfants atteints de leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) et constaté une disposition anormale des événements de recombinaison, en comparaison aux patrons observés dans la population québécoise. Nous avons donc typé le gène PRDM9, facteur clé de la disposition des recombinaisons, dans 23 familles avec des enfants atteints de LLA. **Résultats :** Cet effort a mené à la découverte d'un excès significatif et substantiel d'allèles rares de PRDM9 chez les parents d'enfants atteints de LLA. Par ailleurs, nous avons répliqué ce résultat dans une cohorte indépendante d'enfants leucémiques américains. **Conclusion :** Puisqu'il a été proposé que certaines formes alléliques de PRDM9 résultent en une instabilité génomique accrue, l'activité de PRDM9 dans les gamètes parentaux pourrait modifier le risque d'acquérir des aberrations génomiques associées à la leucémie chez l'enfant.

LE RÔLE DE L'ANILLINE DURANT LA CYTOKINÈSE

Kechad A^{1;2}, Jananji S¹, Ruelle Y^{1;2}, Hickson G^{1;2}

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

Introduction : La cytokinèse est un processus fondamental et conservé, par lequel une cellule se divise en deux. Elle exige la formation d'une structure dynamique contenant l'actine et la myosine, l'anneau contractile (AC), qui se forme sous la membrane plasmique au niveau de l'équateur. La constriction de cet anneau tire la membrane vers l'intérieur de la cellule, mais ne suffit pas pour compléter la cytokinèse. L'AC doit se transformer en une structure stable ; l'anneau du midbody (AM) qui gère la séparation des deux cellules sœurs. Actuellement, nos efforts sont centrés sur la compréhension de la façon dont l'AM découle de l'AC et comment ses structures lient la membrane. Plusieurs études ont identifié les protéines clés qui constituent la machinerie de la cytokinèse. L'Anilline est une protéine centrale de cette machinerie qui se localise à l'AC et l'AM et qui lie plusieurs protéines essentielles à la cytokinèse. Cependant, on ignore comment l'Anilline agit avec ses nombreuses interactions pour guider la progression de la cytokinèse. **Méthodes :** Nous utilisons comme système les cellules de drosophile S2, très sensibles au ARNi et adaptées à la vidéo-microscopie à haute résolution. Ceci nous permet de suivre en temps réel le comportement dynamique de protéines marquées durant la cytokinèse. **Résultats :** Notre étude par microscopie en temps réel des cellules S2 dans lesquelles le niveau d'Anilline a été réduit par ARNi a révélé que l'Anilline est requise pour la fermeture complète de l'AC et la formation de l'AM. L'analyse de mutants tronqués a démontré que la portion N-terminale de l'Anilline est recrutée à l'AC et supporte la formation d'une structure semblable à l'AM ; mais est incapable de maintenir l'ancrage à la membrane plasmique. Au contraire, la portion C-terminale n'est recrutée ni à l'AC ou l'AM, mais localise et recrute la septine Peanut à des structures membranaires. **Conclusion :** Ces résultats démontrent que l'Anilline coordonne la transition de l'AC à l'AM et ce, en liant deux éléments distincts du cytosquelette. D'un côté, elle agit comme élément de base pour l'assemblage de l'AM et d'un autre, elle permet l'ancrage stable de cette structure à la membrane plasmique.

L'ÉVALUATION PRÉCLINIQUE DE POLYMORPHISMES PRÉDISPOSANT À LA RECHUTE DANS LES GÈNES DHFR ET TS

Sharif Askari B^{1;2}, Fontaine F¹, Haddad E¹, Sinnott D¹, Krajcinovic M^{1;2;3}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Department of Pharmacology, University of Montreal, Montreal
3. Department of Pediatrics, CHU St-Justine, Montreal

Introduction : La leucémie lymphoblastique aiguë (LLA) est une tumeur maligne la plus fréquente de l'enfance. Dihydrofolate réductase (DHFR) et thymidylate synthase (TS) sont des cibles majeures de méthotrexate (MTX), une des principales composantes de traitement de la LLA. Les résultats de notre étude pharmacogénétique, visant à interroger l'association entre les variations génétiques de la voie de l'action du MTX et la progression de la LLA, ont indiqué qu'il y a un risque plus élevé de rechute chez les patients qui sont homozygotes pour la répétition triple (3R) allèle du gène TS et/ou porteur de l'haplotype*1b lequel se définit par une combinaison allélique particulière de polymorphismes dans le promoteur du gène DHFR. Ces deux variants ont été associés à une augmentation de l'expression de ces deux gènes, ce qui suggère qu'une plus faible sensibilité au MTX associée à ces variations pourrait être une cause plus élevée de risque de rechute. **Méthodologie :** Pour vérifier cela et examiner si toute augmentation de la dose de MTX peut surmonter le problème de résistance au MTX associé au génotype, nous avons récemment lancé une étude préclinique qui utilise des modèles in vitro et animaux appropriés (lymphoblastes de patients qui sont injectés dans des NSG souris immunodéprimées) pour répondre aux questions ci-dessus. Nous utilisons des individus CEPH d'une lignée de cellules lymphoblastoïdes afin d'établir une corrélation entre la sensibilité in vitro au MTX et les génotypes dans les gènes DHFR et TS prédisposant à une rechute. **Résultats :** Les résultats préliminaires au test de viabilité cellulaire indiquent que 41,48% des individus sont sensibles au MTX (avec IC50 allant de 0,01 à 1 µM), 24,46% sont résistants au traitement au MTX (IC50 est égal ou supérieur à 100 µM), tandis que le restant sont du phénotype intermédiaire. NSG souris injectées avec des cellules leucémiques de patients ont montré une prolifération des cellules leucémiques environ quatre semaines après la première injection. Le groupe traité au MTX a montré une réduction significative de la quantité des cellules leucémiques par rapport à un groupe témoin PBS une semaine après un traitement avec le MTX. **Conclusion :** En conclusion, ce projet permettra d'estimer si les génotypes de DHFR et TS, identifiés dans l'étude pharmacogénétique de la LLA comme augmentant le risque de rechute, réduisent effectivement la sensibilité au MTX. Ceci amènera la possibilité d'un ajustement de la dose de médicament basé sur le génotype et d'un traitement personnalisé de la LLA.

Résumés des présentations de la Session # 1 :

Étudiants au doctorat

Groupe # 7

Axe : Maladies virales, immunitaires et cancer

Les cellules NK induites par les IVIG réduisent la GvHD dans un modèle murin xénogénique

Gregoire-Gauthier J ^{1,2}, Durrieu L ^{1,2}, Fontaine F ¹, Dieng MM ¹, Haddad E ^{1,2,3}

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

Introduction : La réaction du greffon contre l'hôte (GvHD) demeure une complication majeure suite à la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (HSCT) et touche de 30 à 70% des jeunes patients leucémiques qui reçoivent un tel traitement. La prophylaxie contre la GvHD comprend l'utilisation d'immunosuppresseurs, ce qui non seulement retarde la reconstitution immunitaire suite à la HSCT, mais maintient également les patients dans un état vulnérable sur une période prolongée. Nous avons précédemment démontré au sein de notre laboratoire que l'utilisation des immunoglobulines intraveineuses (IVIG), un immunomodulateur, permettait la réduction de l'incidence et de la sévérité de la GvHD, sans affecter la reconstitution immunitaire. Le mécanisme d'action des IVIG n'ayant jamais été démontré clairement, nous tentons également de déterminer leur mécanisme dans cette utilisation.

Méthodes : Nous avons développé au laboratoire un modèle murin xénogénique de GvHD en utilisant les souris NOD/SCID .c-. Ces souris, hautement immunodéficientes, ne peuvent rejeter les cellules humaines qui leur sont injectées. Brièvement, les souris sont irradiées et reçoivent 10e7 PBMC humains par voie intrapéritonéale (ip). Les souris sont traitées hebdomadairement avec du PBS (contrôle) ou 50 mg d'IVIG par voie ip. Le suivi du développement de la GvHD est effectué par la notation de l'apparition de signes cliniques caractéristiques de la GvHD, ainsi que par l'analyse des populations cellulaires lymphocytaires dans la circulation sanguine périphérique. **Résultats :** L'administration hebdomadaire d'IVIG induit l'apparition d'une population cellulaire NK, qui est responsable de la diminution de l'incidence et de la sévérité de la GvHD dans notre modèle murin xénogénique. L'absence de cellules NK au sein du greffon abroge tout effet bénéfique des IVIG sur la prévention de la GvHD, démontrant du coup que les cellules NK sont responsables de la réduction de la GvHD, et que les IVIG ne semblent pas avoir d'autres effets sur la prévention de la GvHD. De plus, les IVIG doivent être administrés de façon très précise afin d'assurer une expansion des cellules NK. **Conclusion :** Ces résultats confirment les propriétés immunomodulatrices des IVIG, de par leur capacité d'induire l'expansion et l'activation des cellules NK, collaborant ainsi à réduire significativement la sévérité de la GvHD dans notre modèle murin xénogénique, le tout sans effet secondaire indésirable.

ÉTUDE PAR SÉQUENÇAGE À HAUT DÉBIT DE L'ÉVOLUTION DE LA PROTÉINE D'ENVELOPPE E2 DU VHC DURANT LA GROSSESSE

Larouche A ^{1;2}, Le Champion A ^{1;2}, Fauteux-Daniel S ^{1;2},
Boucher M ³, Lapointe N ^{3;4}, Soudeyns H ^{1;2;4}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal
3. Centre maternel et infantile sur le SIDA, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine
4. Département de pédiatrie, Université de Montréal

Introduction : Le virus de l'hépatite C (VHC) est un virus à ARN qui a un taux de mutation élevé et évolue rapidement. Pour cette raison, on le retrouve chez l'hôte sous forme de quasiespèce, un spectre de variantes semblables, mais génétiquement distinctes dont la composition est influencée par la réponse immunitaire de l'hôte. Des résultats préliminaires obtenus chez la femme enceinte infectée par le VHC ont mis en évidence l'existence d'une pression de sélection exercée sur des régions de la protéine d'enveloppe E2 qui sont accessibles aux anticorps (Ac) neutralisants. L'objectif de ce projet est de démontrer que l'évolution du spectre de variantes est influencée par le remodelage des niveaux et/ou de la spécificité des Ac qui accompagne la grossesse. **Méthodes :** Un portrait détaillé de l'évolution d'E2 au cours du temps a été réalisé par séquençage à haut débit (454 Titanium) au moyen d'échantillons de sérum prélevés chez un groupe de femmes enceintes infectées par le VHC ou coinfectées par le VHC et le VIH. Des profils de quasispéciation individuels ont été obtenus. Certaines séquences ont été sous-clonées dans pCMV-7a-opt pour produire des pseudoparticules (ppVHC) qui seront utilisées dans des tests de neutralisation autologue servant à titrer les Ac maternels. **Résultats :** Des échantillons sériques provenant de 38 patientes (129 échantillons) ont été amplifiés et séquencés. L'analyse de la quasiespèce a révélé que les patientes mono-infectées par le VHC présentaient un profil de variantes diversifiées et d'évolution rapide. Chez les patientes coinfectées non-traitées, on note la persistance de variantes prédominantes et une absence d'évolution de la quasiespèce, alors que les patientes coinfectées traitées par des agents antirétroviraux affichent un profil intermédiaire. Plusieurs séquences de variantes prototypiques ont été sélectionnées pour la production de ppVHC autologues. **Conclusion :** Le profil de quasispéciation du VHC basé sur E2 est fortement influencé par la présence de coinfection à VIH et par le traitement antirétroviral, confirmant et approfondissant des données obtenues par séquençage conventionnel. Ces résultats sont compatibles avec une modulation par le VIH de la pression sélective exercée sur le spectre de variantes VHC par la réponse immunitaire de la gestante. Les tests de neutralisation autologue permettront de déterminer si l'évolution du spectre de variantes est associée au remodelage de la réponse humorale durant la grossesse.

L'IL-2 et l'IL-15 conditionnent le développement des lymphocytes T CD8+ lors d'une infection virale aiguë

Mathieu C ^{1;2}, Charpentier T ³, Lamarre A ³, Decaluwe H ¹

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département Microbiologie et Immunologie, Université de Montréal
3. INRS, Institut Armand Frappier, Laval

Introduction : Les lymphocytes T CD8 mémoires augmentent la résistance aux infections virales et leur génération est un intérêt majeur de la vaccination. Nous avons déjà démontré que les souris déficientes pour la chaîne commune gamma (.c) de certains récepteurs cytokiniques n'arrivaient pas à générer des LT CD8 mémoires. De nombreuses études ont démontré qu'une déficience individuelle en cytokine .c n'abolissaient pas complètement l'établissement d'une population LT CD8 mémoires. Nous avons donc émis l'hypothèse que certaines cytokines .c dépendantes ont des fonctions combinées qui sont essentielles au développement des LT CD8+ mémoires. L'IL-2 et IL-15 sont des cytokines .c connues pour influencer la différenciation des LT CD8 lors d'une infection. Nous voulons caractériser le développement mémoire en absence de signaux IL-2 et/ou IL-15 lors d'une infection virale aiguë. Nous espérons démontrer qu'une combinaison de cytokines .c est essentielle à la différenciation en lymphocytes CD8 mémoires à travers la régulation de voies métaboliques et l'expression de facteurs de transcriptions clés. **Méthodes :** Nous avons généré un modèle murin C57BL/6 Rag2^{-/-} portant une délétion sur la chaîne IL2R β conduisant à l'abolition simultanée de signaux IL-2 et IL-15. Les LT CD8 de nos souris ont un TCR transgénique P14 spécifique de la glycoprotéine GP33-41 du virus de la Chorioméningite Lymphocytaire (LCMV). Ces LT CD8 seront transférés au sein de souris receveuses. Nous infecterons par voie intrapéritonéale des souris receveuses avec 2.10⁵ PFU de LCMV souche Armstrong. Pour évaluer la génération de LT CD8+ mémoires, des prélèvements de sang et des sacrifices à des temps précis seront effectués. Nous évaluerons la différenciation des LT CD8 ainsi que l'acquisition des fonctions cytotoxiques (Granzyme B, Perforin) par cytométrie en flux. **Résultats :** Les premiers résultats montrent que les cytokines IL-2 et IL-15 conditionnent la prolifération terminale et la différenciation en effecteur des LT CD8. De plus malgré une réduction d'expression du Granzyme B, les LT CD8 IL2R β ^{-/-} sont aussi capables d'éliminer des cellules cibles que les LT CD8+ contrôles. Enfin on peut constater une réduction significative du nombre de LT CD8 mémoires générés en absence de signaux IL-2 et IL-15. **Conclusion :** Les résultats préliminaires laissent penser qu'une combinaison de cytokines .c pourrait être utilisée comme adjuvant au sein de nouveaux protocoles vaccinaux pour maximiser la réponse T.

RÉGULATION DE L'ACTIVITÉ DU RÉCEPTEUR DE CHIMIOKINE CXCR4 PAR CXCR7

Montpas N^{1,2}, Lamothe S^{1,2}, St-Onge G¹, Nama NV², Sylvain-Drolet G¹, Heveker N^{1,2}

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

Introduction : La chimiokine CXCL12 est responsable, entre autres, de la mobilisation des cellules souches hématopoïétiques vers la moelle osseuse et de la migration des leucocytes. Ces fonctions sont régies par deux récepteurs de chimiokines soit : CXCR4 et CXCR7. La liaison de CXCL12 à CXCR4 provoque l'internalisation du récepteur et une signalisation menant ultimement à la chimiotaxie. CXCR7 a quant à lui pour rôle d'internaliser et de dégrader CXCL12, assurant la création et la maintenance des gradients nécessaires à la chimiotaxie médiée par CXCR4. Il a été montré que, lorsque co-exprimés, CXCR7 atténue la signalisation par CXCR4, possiblement dû à leurs hétérodimérisation. Nous posons donc l'hypothèse que CXCR7 régule également la chimiotaxie des cellules médiée par CXCR4 et ce, en modulant sa capacité de recyclage et de resensibilisation. **Méthodes :** Les essais de chimiotaxie ont été réalisés avec des lignées leucémiques (K562, Reh) en utilisant des plaques ChemoTx® (pores 5µm). Les récepteurs sont quantifiés à l'aide d'anticorps spécifiques (CXCR4 : clone 12G5 ; CXCR7 : clone 358426) par cytométrie en flux (FACSCalibur™). La resensibilisation de CXCR4 sera évaluée en dosant l'activité de l'AMPc par résonance d'un transfert d'énergie par bioluminescence (BRET). **Résultats :** Nos observations initiales montrent qu'au fil des jours, la capacité migratoire de cellules leucémiques varie tout comme le niveau d'expression des récepteurs CXCR4 et CXCR7. Partant de ces observations, nous avons établi une corrélation entre le ratio d'expression de CXCR4/CXCR7 et le taux de migration de cellules Reh et K562. Cette corrélation suggère que, plus il y a de CXCR7, moins les cellules migrent. Ces résultats concordent donc avec l'hypothèse initiale sous-entendant un rôle de CXCR7 dans la régulation de la chimiotaxie de la cellule. De plus, le niveau d'expression de CXCR7 n'affecte pas l'endocytose CXCL12-dépendante de CXCR4, mais ralentit son recyclage et sa resensibilisation. **Conclusion :** Nos résultats suggèrent que CXCR7 régulerait la chimiotaxie médiée par CXCR4. Plusieurs questions sous-tendant cette régulation restent en suspens notamment : est-ce que CXCR7 promouvoit la dégradation de CXCR4 ou tout simplement sa séquestration intracellulaire? Est-ce que cette régulation s'effectue grâce à l'hétérodimérisation des récepteurs ou à une signalisation de CXCR7?

IDENTIFICATION DES FACTEURS DE PROTECTION DE LA SCOLIOSE IDIOPATHIQUE DE L'ADOLESCENT

Nada D^{1,2}, Taheri M¹, Akoume MY¹, Moreau A^{1,2,3,4}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Programme de Sciences Biomédicales, Université de Montréal
3. Département de Stomatologie, Université de Montréal
4. Département de Biochimie, Université de Montréal

Introduction : La comparaison des profils d'expression protéique de patients souffrant de scoliose idiopathique de l'adolescent (SIA) nous a conduits à l'identification d'un nouveau facteur circulant que nous avons appelé HSJ380. En effet, le HSJ380 a une expression diminuée de 15 fois dans les ostéoblastes provenant d'un sous-groupe de patients SIA (FG2), qui présente une plus grande prévalence de développer une scoliose sévère nécessitant une chirurgie par rapport aux ostéoblastes provenant d'individus non-scoliotiques. **Hypothèse :** Nous proposons que le HSJ380 puisse jouer un rôle protecteur dans la SIA et les troubles liés aux déformations du rachis découlant de l'inhibition des récepteurs couplés aux protéines Gi induite par l'ostéopontine (OPN), une cytokine multifonctionnelle. **Méthodologie :** Le rôle de l'OPN dans le dysfonctionnement de la signalisation médiée par les protéines Gi a été examiné dans les ostéoblastes de patients SIA et la lignée cellulaire MG63. Ceci a été effectué en présence et en l'absence de protéine humaine HSJ380 recombinante. La transduction du signal cellulaire a été évaluée par la spectroscopie diélectrique cellulaire (SDC) à l'aide de concentrations variables de LPA (acide lysophosphatidique) pour initier la signalisation via les protéines Gi. En outre, cette approche a également été utilisée après extinction par siRNA de l'expression de certains partenaires connus de HSJ380. **Résultats :** L'OPN seule est suffisante pour provoquer une inhibition de signalisation spécifique aux protéines Gi. Mais en présence de HSJ380, cet effet est aboli par une interaction physique avec un autre facteur appelé HSJIP. Suite aux expériences de siRNA, ce partenaire semble être essentiel pour bloquer l'effet de l'OPN. En outre, la pertinence clinique de HSJ380 dans les scolioses pédiatriques est soutenue par l'étude de patients souffrant du syndrome de Prader-Willi (SPW). En effet, 85% d'entre eux développent une scoliose à environ 10 ans. En étudiant les patients SPW non-scoliotiques (15% seulement) nous avons déterminé une élévation significative de HSJ380 circulant (200ng/ml) par rapport aux patients SPW scoliotiques (50ng/ml) et aux sujets sains (25ng/ml). **Conclusion :** HSJ380 semble avoir un rôle protecteur dans le défaut de signalisation par les protéines Gi, causé par l'OPN. Cependant, des expériences supplémentaires seront entreprises afin de mieux caractériser le mécanisme moléculaire régulant l'expression du HSJ380 chez les patients SIA et SPW.

**IDENTIFICATION DE NOUVELLES CIBLES
TRANSCRIPTIONNELLES DU FACTEUR DE
TRANSCRIPTION ETV6**

Neveu B^{1,2}, Lagacé K^{1,2}, Malouf C^{1,2}, Sinnett D^{1,3}

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

Introduction : La leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) est la forme la plus fréquente de cancer pédiatrique, comptant pour environ le tiers des cas. La translocation t(12;21) est observée dans environ 26% des cas de LLA de l'enfant, ce qui en fait l'aberration génétique la plus fréquemment retrouvée dans ce type de leucémie. L'expression de la chimère résultante, ETV6-AML1, n'est pas suffisante pour initier la leucémogénèse, suggérant que des mutations supplémentaires sont requises afin de déclencher ce processus. Or, il a été observé que dans environ 75% des cas de LLA ayant la t(12;21), il y a également perte de l'allèle résiduel d'ETV6. L'inactivation complète d'ETV6 suite à ce second incident serait l'événement déclencheur de la maladie. **Méthodes :** À l'aide d'analyses pan-génomiques de l'expression globale des gènes (expression microarrays), il est possible d'identifier les gènes dont l'expression est modifiée en fonction de la présence ou l'absence de la t(12;21) chez les patients LLA. Les cibles putatives d'ETV6 ainsi identifiées sont ensuite validées par qRT-PCR dans une cohorte de patients. Finalement, des expériences de gène rapporteur dans trois lignées cellulaires différentes et d'immunoprécipitation de la chromatine (ChIP) sont réalisées afin d'évaluer directement l'effet d'ETV6 sur les promoteurs ciblés. **Résultats :** L'activité promotrice de ELK3, TERF2, CBFA2T3, RAG1, TCFL5, DPYSL2, FAM134B, RASA4 et SERINC5 est réduite en présence de l'expression d'ETV6 (expérience de co-transfection). Des expériences de ChIP confirment les résultats obtenus dans notre système d'essais de gène rapporteur. Nous avons ensuite mis en évidence l'importance des domaines fonctionnels d'ETV6 (i.e Pointed et ETS) sur la répression en utilisant des formes tronquées de la protéine. De façon intéressante, pour les promoteurs TCFL5 et TERF2, le domaine de liaison à l'ADN d'ETV6 (ETS) n'est pas nécessaire pour la répression, suggérant un mécanisme de répression alternatif. **Conclusion :** L'identification de nouvelles cibles transcriptionnelles d'ETV6 et les études menées sur celle-ci ont permis de mettre en évidence la capacité d'ETV6 à réprimer la transcription par différents mécanismes, soit par une liaison directe à l'ADN via son domaine ETS, soit par son recrutement par d'autres facteurs de transcription.

**PAR-2 NEURONALE FAVORISE LA RÉVASCULARISATION
RÉTINIENNE DANS UN MODÈLE MURIN DE
RÉTINOPATHIE INDUITE PAR L'OXYGÈNE**

Sitaras N^{1,2;3}, Joyal JS¹, Rivera JC¹, Shao Z¹, Sapieha P^{3;4}, Chemtob S^{1;2;3;4}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de pharmacologie, Université de Montréal
3. Centre de recherche de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal
4. Département d'ophtalmologie, Université de Montréal

Introduction : Les rétinopathies prolifératives (RPs) sont la cause majeure de cécité chez les personnes âgées de moins de 65 ans. Les RPs sont décrites en deux phases, soit la phase de vasoblitération, marquée par une perte importante de vaisseaux sanguins, suivie de la phase de néovascularisation secondaire à l'ischémie menant à une croissance pathologique de nouveaux vaisseaux. Malheureusement, il n'existe que peu de facteurs qui visent à accélérer la revascularisation induite lors de ce phénomène ischémique rétinien. Récemment, nous avons identifié le rôle pro-angiogénique du récepteur PAR-2, exprimé sur les cellules ganglionnaires rétiniennes (CGRs), dans le développement vasculaire rétinien. Cependant, sa contribution dans les RPs n'a jamais été démontrée. **Méthodes :** Nous avons évalué l'expression du récepteur PAR-2 par immunohistochimie et western blot lors de la vasoblitération (VO) et la néovascularisation (NV) chez les souris ayant subi une hyperoxie (75 % O₂) de P7 à P12 (modèle de rétinopathie induite par l'oxygène (RIO)). Afin de déterminer le rôle de PAR-2 sur l'angiogénèse, nous avons évalué l'expression de la Sema3A et du VEGF par qPCR en temps-réel après une injection intraoculaire de son agoniste peptidique, SLIGRL, chez les souris RIO. Des souris transgéniques n'exprimant pas PAR-2 (PAR2KO) ont été utilisées pour identifier le rôle du récepteur dans le modèle de RIO. Des lignées de cellules RGC-5 natives ou traitées avec un shRNA contre PAR-2 ont été utilisées comme modèle ex vivo. **Résultats :** Chez les souris ayant subi la RIO, l'expression de PAR-2 est augmentée durant la phase de VO (P8) ainsi que durant la phase de NV (P14). De plus, suite à l'injection de l'agoniste, SLIGRL, l'expression du VEGF est augmentée alors que l'expression de la Sema3A est diminuée dans la rétine. Les résultats concordent avec les résultats observés in vitro dans les cellules RGC-5 traitées avec SLIGRL. Une augmentation de l'angiogénèse est observée lorsque des explants d'aortes sont incubés avec du milieu conditionné avec le surnageant des cellules RGC-5. Cet effet est aboli en utilisant les RGC-5 infectées avec le shPAR-2. In vivo, les souris exposées à l'hyperoxie ont démontré une revascularisation plus rapide suite à l'injection de l'agoniste de PAR-2, ce phénomène n'avait pas été observé chez les souris transgéniques PAR2KO traitées avec l'agoniste. **Conclusion :** Cette étude souligne l'importance des neurones dans les PRs. Le récepteur PAR-2, spécifique

Résumés des présentations de la Session # 1 :

Étudiants au doctorat

Groupe # 8

Axe : Santé métabolique

IDENTIFICATION DU GÈNE DE LA HYALURONIDASE HYAL-1 COMME NOUVELLE CIBLE DU RÉCEPTEUR DE L'ESTROGÈNE ER α

Edjekouane L ^{1,2}, El Khouri J ², Carmona E ^{3,4}, Tremblay A ^{1,2,5}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de biochimie, Université de Montréal
3. Centre de recherche de l'hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal
4. Faculté de Médecine, Université de Montréal
5. Département d'obstétrique-gynécologie, Université de Montréal

Introduction : HYAL-1 appartient à la famille des hyaluronidases connues pour leur rôle dans la dégradation de l'acide hyaluronique, un glycosaminoglycan de la matrice extracellulaire. L'expression de HYAL-1 est élevée dans de nombreux type de cancers, notamment celui de la prostate, de la vessie, des reins et des seins, où le HYAL-1 est impliqué dans la croissance tumorale et l'apparition de métastases. Récemment, notre laboratoire a démontré une expression élevée de HYAL-1 dans les tumeurs du cancer épithélial de l'ovaire (CEO) mucineuses et à cellules claires. Cette augmentation de l'expression de HYAL-1 est inversement corrélée à celle du récepteur de l'estrogène ER α , suggérant une régulation croisée. Malgré le fait que le rôle de HYAL-1 et de ER α soit bien établi dans les cancers gynécologiques, le mécanisme de cette régulation est encore inconnu. ER α est un facteur de transcription qui contrôle l'expression de plusieurs gènes en réponse aux estrogènes. L'objectif de ce projet est de caractériser le mécanisme impliqué dans la régulation de HYAL-1 par le récepteur ER α .

Méthodologie et Résultats : Dans ce travail, nous avons étudié le mécanisme de la régulation du gène HYAL-1 par ER α dans le CEO à cellules claires et dans le cancer du sein. L'expression ectopique de ER α dans les cellules ovariennes TOV21G (ER α négatives) de même que le traitement des cellules de sein MCF-7 (ER-positives) avec l'estrogène a permis de diminuer significativement l'expression de HYAL-1, tel que déterminé par qPCR. Ces résultats nous ont permis d'identifier HYAL-1 comme gène cible de ER α . La détermination des sites d'interaction du promoteur de HYAL-1 avec ER α a été faite par essai ChIP. Nous avons identifié deux éléments de liaison ERE, un dans la région proximale du promoteur et un en position plus distale, qui favorise le recrutement de ER α . De plus, l'importance d'un groupe d'éléments Sp1 dans l'association avec ER α est démontrée par essai ChIP. La validation fonctionnelle des éléments en position proximale a été effectuée par essai luciférase sous le contrôle du promoteur HYAL-1.

Conclusion : Cette étude identifie HYAL-1 comme gène cible du récepteur ER α dans les tissus reproducteurs et suggère un mécanisme pour la répression transcriptionnelle de HYAL-1 par les estrogènes. Avec leur rôle respectif dans la croissance cellulaire et dans la tumorigenèse, l'identification de la voie de régulation ER α /HYAL devient une avenue d'investigation dans les pathologies hormonales-dépendantes.

SNX30: UN NOUVEAU RÉGULATEUR CARDIAQUE IDENTIFIÉ DANS LA GRENOUILLE

Cameron, M^{1,2}, Leclerc, S¹, Chemtob, S^{1,2}, Andelfinger, G^{1,2}

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

Introduction : L'apparition des premières cellules progénitrices cardiaques est un processus conservé évolutivement, qui survient pendant la gastrulation, suite à une inhibition de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine dans des cellules du mésoderme. Plusieurs antagonistes sécrétés de la voie Wnt/ β -caténine ont déjà été identifiés mais aucun mécanisme d'inhibition intracellulaire n'a jusqu'à date été découvert. Dans cette étude, nous démontrons qu'une protéine de trafic intracellulaire, SNX30, est requise pour la cardiogénèse par son rôle inhibiteur de la voie de signalisation Wnt/ β -caténine. **Méthodes et Résultats:** Chez le *Xenopus laevis*, Snx30 était exprimé en trois vagues, avec une forte expression avant la gastrulation dans le pôle animal de l'embryon et plus tard, dans la région cardiaque et autres tissus antérieurs. Ce patron d'expression temporel a également été remarqué pendant la différenciation cardiaque de cellules souches humaines, qui démontrent une expression de Snx30 en trois vagues. Le "knockdown" de Snx30 par morpholinos dans des embryons de grenouille a causé un délai développemental et des défauts antérieurs, incluant des malformations cardiaques (ventricule hypoplasique, absence de septum interauriculaire, œdème péricardiaque). Dans ces animaux, l'expression de gènes cibles classiques de la voie Wnt/ β -caténine (*Xnr3* et *Siamois*) étaient aussi augmentés. L'effet négatif de Snx30 sur la voie Wnt/ β -caténine a été confirmé dans des cellules HEK293 avec le système de luciférase TOPflash, dans lequel on a observé une augmentation du signal après "knockdown" de Snx30 par siRNA. Le marquage de SNX30 par immunohistochimie montre une localisation intracellulaire dans le "early endosome", où se fait le triage initial des protéines membranaires internalisées. **Conclusion:** Nous proposons que Snx30 agit lors de la différenciation cardiaque, à partir des "early endosome". Snx30 aurait soit un effet négatif sur une protéine pro-Wnt/ β -caténine (ex : triage d'un récepteur vers un parcours de désensibilisation ou de dégradation) ou à l'inverse, positif, sur une protéine anti-Wnt/ β -caténine (ex: recyclage d'un antagoniste). Les malformations congénitales cardiaques sont la cause majeure de mortalité chez le nouveau-né et surviennent dans environ 1% des naissances. Les études sur les mécanismes de la différenciation cardiaque pourraient mener à des nouveaux traitements par thérapie cellulaire pour les maladies cardiaques.

RÉGULATION DE L'ANGIOGÈSE RÉTINIENNE PAR UN NOUVEAU RÉCEPTEUR DU LACTATE, GPR81

Madaan A^{1,2}, Hamel D¹, Rivera JC¹, Chemtob S^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Department of Pharmacology, McGill University

Contexte : Les rétinopathies ischémiques prolifératives caractérisées par une néovascularisation rétinienne exagérée sont les principales causes de déficience visuelle et de cécité chez les adultes et les enfants. Malgré le rôle important du VEGF dans cette néovascularisation, il existe des preuves que d'autres facteurs participent à ce processus. Notamment des facteurs qui sont sensibles à l'hypoxie-ischémie, les métabolites. En outre, l'augmentation de la production d'acide lactique a été associée à l'angiogenèse tumorale. Pour le moment, le rôle du lactate dans le développement des rétinopathies ischémiques n'est pas bien connu. Il a été récemment montré que le lactate exerce ces effets biologiques via un récepteur couplé à une protéine G, le récepteur GPR81. **Hypothèse :** Nous avons émis l'hypothèse que le lactate peut jouer un rôle important dans le développement de la néovascularisation rétinienne induite par ischémie en agissant par le biais du récepteur GPR81. **Méthodes :** Les taux de lactate ont été mesurés par un essai colorimétrique dans les rétines de souris soumises au modèle de rétinopathie induite par l'oxygène (RIO). L'ARNm de GPR81 a été analysé par RT-PCR dans les rétines de souris exposées à l'oxygène et dans des cultures de cellules. La protéine GPR81 a été localisée sur des cryosections de rétines par un co-immunomarquage avec des marqueurs cellulaires spécifiques. La réponse pro-angiogénique au lactate a été mesurée *in vitro* en utilisant un test cellulaire de migration de cellules endothéliales et *in vivo* par une analyse de la densité vasculaire dans des montages à plats de rétines de souris injectés avec du lactate par voie intravitréenne. **Résultats :** La concentration de lactate est trois fois plus importante dans les rétines des animaux soumis au modèle RIO par rapport aux contrôles sous normoxie. L'ARNm de GPR81 est présent dans la rétine de souris et dans toutes les cellules analysées. La protéine GPR81 est principalement localisée dans les cellules ganglionnaires, endothéliales et de Müller. Le lactate ayant une concentration de 10 mM montre un effet pro-angiogénique dans le test de migration des cellules endothéliales et augmente significativement ($p < 0,05$) la densité vasculaire rétinienne dans les montages à plats. **Conclusion :** Le lactate, un métabolite pro-angiogénique produit lors de la néovascularisation dans le modèle de RIO, joue un rôle important dans le développement des rétinopathies via son récepteur GPR81.

L'ARCHITECTURE GÉNOMIQUE DE L'ANÉMIE FALCIFORME EN AFRIQUE DE L'OUEST

Quinlan J^{1,2}, Idaghdour Y¹, Grenier JP¹, Gbeha E¹, Rahimy MC³, Awadalla P¹

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. École de santé publique, Université de Montréal
3. National Sickle Cell Disease Center, Faculté des Sciences de la Santé, Université d'Abomey-Calavi, Cotonou, RP, Bénin.

Introduction : Nous connaissons très peu des déterminants génétiques qui contribuent à la variation clinique observée chez les patients avec l'anémie falciforme. Notre objectif est de caractériser la variation génomique des patients atteints à différents niveaux de sévérité par l'anémie falciforme afin d'identifier les profils génétiques associés à la maladie.

Méthodes : 400 enfants âgés entre 6 mois et 5 ans ont été recrutés au Bénin entre février et août 2010 après consentement. Les enfants ont été diagnostiqués avec une forme d'anémie falciforme HbSS ou HbSC. Des frères et des sœurs non atteints d'anémie falciforme ont été recrutés pour le groupe témoin. Une prise sanguine a été faite chez ces enfants pour l'analyse génétique, ainsi qu'une évaluation clinique pour en déduire leur état de sévérité. Les profils d'expression génique et le génotypage génomique ont été générés. Les variables de sexe, de l'hémogramme, et du groupe ethnique ont été considérées comme variables confondantes, et ont été corrigées dans les modèles statistiques. **Résultats :** Des patients avec des profils d'expression géniques similaires ont été identifiés par une analyse de regroupement et des analyses en composantes principales indiquent que les 3 premières composantes principales expliquent 30% de la variation transcriptionnelle. La mutation d'hémoglobine ainsi que le statut clinique expliquent la majorité de cette variance. Des centaines de transcriptions différentiellement exprimées entre les patients de différents statuts cliniques ont été identifiées. Des analyses d'enrichissement ont trouvé des voies biologiques enrichies pour les profils d'expressions associés au statut clinique. Une analyse discriminante a identifié seize biomarqueurs qui classifient les patients avec différents statuts de sévérité de la maladie avec 80% de certitude. Dans une analyse d'association entre les données génotypiques et les données d'expression géniques (eQTL analysis), plusieurs variantes génétiques ont été associées au niveau d'expression transcriptionnel ainsi que des effets d'interactions entre le statut clinique de la maladie et les variantes génétiques. **Conclusion :** Des profils d'expression existent chez les enfants atteints d'anémie falciforme et des biomarqueurs transcriptionnels qui peuvent identifier le statut clinique de ces enfants. Des analyses d'association eQTL ont identifié la régulation génétique de l'expression qui est probablement liée à la sévérité de la maladie.

ÉTUDE DE LA RECONSTITUTION DE L'IMMUNITÉ ANTIVIRALE ET DE L'ÉPUISEMENT CLONAL APRÈS GREFFE DE SANG DE CORDON

Salem Fourati I^{1,2,3,4}, Merindol N^{1,2,3,4}, Grenier AJ^{1,2,3,4}, Caty M^{1,3}, Duval M^{1,4,5}, Soudeyns H^{1,2,3,4,5}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal
3. Unité d'immunopathologie virale, Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
4. Groupe de recherche en transplantation et immunologie du sang de cordon (GRETISC), Montréal
5. Département de pédiatrie, Université de Montréal

Introduction : La transplantation de sang de cordon ombilical (TSCO) constitue un traitement de choix pour les pathologies hématologiques malignes et non malignes. Toutefois, elle est associée à de nombreuses complications liées à l'apparition d'infections causées par le cytomégalovirus (CMV) et le virus de la varicelle (VZV), qui représentent les principales causes de mortalité durant les 6 premiers mois post-transplantation. L'objectif général du présent travail consiste à identifier des biomarqueurs immunologiques associés à la prédisposition de patients transplantés à développer des complications causées par CMV et VZV après une TSCO ou une transplantation de moelle osseuse (TMO). **Méthodes :** Étude longitudinale et prospective qui s'étend sur une période de suivi de 36 mois portant sur des greffés pédiatriques. Une analyse multiparamétrique en cytométrie de flux permettra de détecter l'expression de PD-1, de TIM-3, de CTLA-4 et de 2B4 à la surface des lymphocytes T CD4+ et CD8+. **Résultats :** Le suivi de l'expression des récepteurs inhibiteurs a été réalisé chez 4 patients pédiatriques receveurs de TMO et souffrant de pathologies hématologiques non-malignes. Un patient sur trois (33.3 %) a développé une GvHD aiguë (GvHDA) et une infection herpétique à EBV à 6 mois post-transplantation. Les résultats préliminaires montrent une fréquence élevée des lymphocytes T CD4+ PD-1+ et CD8+ PD-1+ (moyenne : 60.1% pour les CD8+ et 61.7% pour les CD4+) pendant les 3 premiers mois, comparée à 6-36 mois post-transplantation. Cette fréquence élevée a été également observée dans le cas d'une TSCO et ne semble donc pas être une propriété exclusive aux lymphocytes T de la moelle osseuse. En outre, aucune population lymphocytaire PD-1-exprimant fortement CTLA-4, CD244 ou TIM-3 n'a été détectée. Ceci suggère que l'expression de PD-1 caractérise la population épuisée présente pendant les premiers mois post-transplantation. Une faible fréquence de cellules T exprimant deux ou trois récepteurs inhibiteurs a été observée. Toutefois, à 6 mois post-transplantation, 46.3% des lymphocytes T CD8+ du patient ayant développé une GvHDA étaient PD-1+CTLA-4+ et 41.8% étaient PD-1+2B4+. **Conclusions :** Ces résultats pourraient mener à une meilleure gestion des infections virales après TSCO ou TMO grâce à la mise en place de nouvelles approches immunothérapeutiques permettant de moduler la réponse endogène des acteurs de l'immunité à médiation cellulaire.

Le paysage génomique de la leucémie aiguë lymphoblastique de type pré-B chez l'enfant

Spinella JF ¹, Healy J ¹, Saillour V ¹, Vidal R ¹, Bareke E ¹, Sinnott D ^{1;2}

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

Introduction : La leucémie aiguë lymphoblastique de type pré-B (LAL pré-B) est le cancer pédiatrique le plus fréquent. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de la LAL pré-B a permis le développement de stratégies thérapeutiques ciblées et adaptées au risque conduisant à un taux de survie accrue. Toutefois, les causes de ce cancer pédiatrique et les contributions génétiques potentielles restent encore largement inconnues. **Méthodologie & Résultats :** Nous utilisons la technologie de séquençage nouvelle génération afin de mieux comprendre le paysage génomique de la LAL pré-B et de construire un catalogue de variations somatiques impliquées dans le développement et/ou la progression de la LAL. Grâce à notre design expérimental constitué de quartets comprenant le matériel tumoral (diagnostic), le matériel normal correspondant (rémission), ainsi que le matériel des 2 parents, nous sommes en mesure d'intégrer à notre analyse les données parentales permettant de réduire les erreurs de séquençage. L'objectif de ce projet est d'identifier des variants somatiques privés ou récurrents au sein de notre cohorte pouvant jouer le rôle de "driver", c'est-à-dire contribuant au processus leucémogénique. Ici, nous rapportons le séquençage pan-exonique de 30 quartets LAL pré-B. En utilisant le système de capture SureSelect d'Agilent et la plateforme de séquençage ABI SOLiD, nous avons généré en moyenne plus de 4.0 Gb de séquences par échantillon conduisant à une couverture moyenne de 30X. Le génotypage pan-génomique (Omni 2.5 array d'Illumina) a également été réalisé pour chaque paire normal-tumoral afin de contrôler la qualité de nos expériences de séquençage et d'identifier les variants structuraux. Les variants somatiques ont été mis en évidence à partir d'un processus développé au sein de notre équipe tirant parti des outils d'annotation publics et des données provenant de l'ensemble de notre cohorte. Nous présentons ici les profils de mutations somatiques de génomes LAL pré-B et nous mettons en évidence des gènes/voies de signalisation présentant un enrichissement de variants somatiques "perte de fonction". La validation fonctionnelle de ces variants permettra l'identification de mutations "driver" potentielles. **Conclusion :** Ultiment, ce projet fournira des indications précieuses pour la compréhension des mécanismes génétiques qui sous-tendent la LAL pédiatrique et pourrait conduire à la mise au point d'outils cliniques puissants permettant d'améliorer la détection, le diagnostic et le traitement.

LES MICROPARTICULES MODULENT LES FACTEURS ANGIOSTATIQUES DANS L'ÉPITHÉLIUM PIGMENTAIRE RÉTINIEN

Tahiri H ^{1;2}, Yang C ¹, Duhamel F ^{1;2}, Gagnon C ¹, Chemtob S ^{1;2}, Hardy P ^{1;2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de pharmacologie, Faculté de médecine, Université de Montréal, Montréal

Introduction : Les cellules de l'épithélium pigmentaire rétinien (EPR) jouent un rôle central dans la vascularisation de la rétine. Ces cellules produisent une variété de facteurs de croissance qui contribuent à maintenir l'intégrité structurale de l'endothélium choriocapillaire. Nous avons rapporté précédemment que des microparticules dérivées de lymphocytes T humain (MPLs) inhibent significativement l'angiogenèse dans plusieurs modèles de la néovascularisation (NV) oculaire. D'autre part, nous avons récemment observé les effets anti-angiogéniques des MPLs sur la NV choroïdienne et la surexpression du récepteur de faible affinité des neurotrophines le p75NTR dans des explants choroïdiens. Dans ce sens, notre étude vise à déterminer comment l'EPR module les effets anti-angiogéniques des MPLs sur la NV choroïdienne. **Méthodes :** Les MPLs ont été produites par le traitement des lymphocytes T humain avec l'actinomycine D. Des explants choroïdiens ont été utilisés pour déterminer les effets anti-angiogéniques des MPLs. Le fond de l'œil a subi un traitement enzymatique par la dispase afin de retirer l'EPR des explants choroïdiens. L'expression des facteurs angiostatiques a été évaluée par RT-PCR, à partir des explants avec et sans l'EPR. La caspase-3 a été utilisée afin de déterminer l'apoptose des cellules endothéliales dans les explants. **Résultats :** La présence des MPLs a montré une diminution de la NV choroïdienne en fonction du temps. Retirer l'EPR des explants choroïdiens a entraîné une réduction des effets anti-angiogéniques des MPLs de façon très significative. Nous avons aussi remarqué que les MPLs ont augmenté considérablement l'expression des facteurs angiostatiques dans les explants, comme le facteur dérivé de l'épithélium pigmentaire (PEDF) et le facteur de croissance neuronale (NGF), mais cette augmentation n'est observée qu'avec la présence des cellules de l'EPR. En utilisant des anticorps spécifiques contre le PEDF, le p75NTR ou un shRNA contre le p75NTR, nous avons réussi à bloquer de façon significative les effets anti-angiogéniques des MPLs. Finalement, les MPLs induisent l'expression du NGF et par conséquent causent l'apoptose des cellules endothéliales de la choroïde. **Conclusion :** Les effets anti-angiogéniques des MPLs sur la NV choroïdienne dépendent de l'EPR et des cellules endothéliales de la choroïde. Le PEDF et les neurotrophines induits par les MPLs s'avèrent avoir une grande valeur thérapeutique pour le traitement de la NV oculaire.

Résumés des présentations de la Session # 1 :

Étudiants au doctorat

Groupe # 9

Axe : Santé métabolique

CONTRÔLE TRANSCRIPTIONNEL DU RÉCEPTEUR DES ACIDES BILIAIRES FXRa PAR L'UBIQUITINATION

Bilodeau S^{1,2}, Caron V¹, Keil S^{1,2}, Tremblay A^{1,2,3}

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

Problématique : Les acides biliaires sont essentiels non seulement pour l'absorption intestinale des lipides, mais aussi pour la régulation hépatique du métabolisme des lipides et du cholestérol. Une cible principale des acides biliaires est le récepteur FXRa, un récepteur nucléaire pour lequel il existe de plus en plus d'évidences de la contribution de FXRa sur le contrôle du métabolisme avec une amélioration du profil lipidique et de la sensibilité à l'insuline dans des conditions d'activation du récepteur. Ceci suggère que le contrôle de régulation de FXRa doit être finement régulé. Cependant, les mécanismes exacts de ces effets restent encore peu connus et leur élucidation devient importante pour le développement de nouvelles approches thérapeutiques des pathologies associées au syndrome métabolique, telles que le diabète, l'athérosclérose et les dyslipidémies. Nos résultats préliminaires démontrent que l'ubiquitination, une modification post-traductionnelle impliquée dans la dégradation protéique, régule l'activité de FXRa. L'objectif du projet est donc de déterminer et caractériser l'impact de l'ubiquitination de FXR dans les hépatocytes. **Méthodes :** Pour comprendre le rôle de l'ubiquitination de FXRa, des essais d'ubiquitination ont été faits avec des cellules humaines embryonniques de rein 293T et d'hépatocytes HepG2, traitées avec des ligands de FXR. Des essais de gène rapporteur à la luciférase ont permis de mesurer l'activité transcriptionnelle de FXRa, en réponse aux ligands et aux traitements avec MG132, un inhibiteur du protéasome. **Résultats :** Les essais d'ubiquitination ont permis de démontrer que FXRa est fortement ubiquitiné de façon basale en absence de ligand. L'activation ligand-dépendante de FXRa s'accompagne d'une dé-ubiquitination en fonction du temps de traitement, corrélant ainsi avec l'accumulation et l'activation de FXRa. Par ailleurs, le traitement au MG132 diminue l'activité transcriptionnelle de FXRa en essai luciférase. Ces résultats démontrent que l'ubiquitination est une modification inhibitrice de FXRa. **Conclusions :** Cette étude propose que l'ubiquitination est un processus important de régulation de l'activité transcriptionnelle de FXRa. Les travaux futurs consisteront à identifier les sites d'ubiquitination, ainsi que la dé-ubiquitinase impliquée dans ce processus. Cette étude permettra de développer de nouvelles approches dans le traitement des pathologies associées au syndrome métabolique.

PRÉVENTION DU STRESS OXYDATIF ET DE L'INFLAMMATION AU NIVEAU INTESTINAL PAR LES POLYPHÉNOLS DE POMME

Denis MC^{1,2}, Furtos A³, Desjardins Y^{4,5}, Garofalo C¹, Delvin E^{1,3}, Levy E^{1,2,5}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de nutrition, Université de Montréal
3. Département de biochimie, Université de Montréal
4. Département de phytochimie, Université de Laval, Québec
5. INAF, Québec

Introduction : La muqueuse intestinale est exposée de façon constante à des agents oxydants provenant de l'ingestion d'aliments modifiés, de cellules immuno-inflammatoires et de la flore intestinale. Une diète élevée en fruits et légumes peut diminuer le stress oxydant ainsi que l'inflammation via plusieurs mécanismes. Ces effets bénéfiques peuvent être en partie attribuables à leur contenu élevé en vitamines, micronutriments et polyphénols qui sont considérés comme de puissants antioxydants. Hypothèse : Nous proposons que les polyphénols extraits de pelures de pomme (DAPP) peuvent diminuer le stress oxydant et l'inflammation impliqués dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Objectifs : (i) Caractériser les polyphénols des DAPP par spectrométrie de masse; et (ii) examiner leur potentiel antioxydant et anti-inflammatoire dans l'intestin. **Méthodes :** L'identification des structures chimiques des polyphénols est effectuée par LC-MS. Le stress oxydant est induit par l'ajout du complexe Fer2+/Asc (200 µM/2 mM) et l'inflammation par la LPS (200µg/mL) à des cellules intestinales Caco-2/15 pré-incubées avec les DAPP (250 µg/mL). L'effet du stress oxydant est déterminé par le dosage du malondialdéhyde, de la composition des acides gras polyinsaturés, et de l'activité des enzymes antioxydantes endogènes. L'impact des DAPP sur l'inflammation est testé par l'analyse de l'expression des marqueurs inflammatoires (COX-2, TNF-α et IL-6) et des facteurs de transcription NF-κB, Nrf-2 et PGC1-α par immunobuvardage. **Résultats :** Nos données montrent que les flavonols et les flavanols constituent les polyphénols majoritaires des DAPP. L'ajout de Fer2+/Asc a provoqué une augmentation de la peroxydation lipidique comparativement aux cellules contrôles, un appauvrissement des acides gras polyinsaturés n-3 et n-6, une modulation des enzymes antioxydantes, se traduisant par une augmentation de l'activité de la SOD et une diminution de la GPx. Cependant, les DAPP ont exhibé leur potentiel à rétablir la plupart des perturbations y compris l'expression protéique anormalement élevée du Cox-2 et de la production des prostaglandines E2, ainsi que du NF-κB, TNF-α et IL-6. Par ailleurs, les mécanismes ont fait bénéfiquement intervenir les facteurs de transcription antioxydants (Nrf-2, PGC1-α et prohibitine), essentiellement dû à la présence des DAPP. **Conclusions :** Les polyphénols des DAPP diminuent le stress oxydant et réduisent l'inflammation; deux processus impliqués dans les MII.

INDICES DE RIGIDITÉ ARTÉRIELLE CHEZ DE JEUNES ADULTES NÉS TRÈS PRÉMATURÉMENT (< À 29 SEM). RÉSULTATS PRÉLIMINAIRES

Huyard F¹, Vaujois L¹, Bertagnolli M¹, Cloutier A¹, Bigras JL¹, Nuyt AM¹

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal

Introduction : Des travaux antérieurs ont montré que la grande prématurité est associée à une augmentation du risque cardiovasculaire et notamment à une élévation de la pression artérielle systémique à l'âge adulte. Nous avons précédemment démontré, dans un modèle animal, que des phénomènes de vieillissement prématuré des vaisseaux pouvaient être mis en jeu. Notre objectif est de définir l'état de l'arbre vasculaire au niveau des propriétés biophysiques de l'aorte pouvant ainsi mettre en évidence une rigidité artérielle accrue, indice de vieillissement vasculaire précoce dans cette population. **Méthodes :** 5 sujets (4 femmes, 23±0.5 ans) nés très prématurément (<29 sem) appartenant à une cohorte préalablement constituée et 7 sujets contrôles (6 femmes, 21±1 ans) ont été étudiés. La vitesse d'onde de pouls a été mesurée au niveau de l'arc aortique. Des indices de rigidité ont été calculés : le β stiffness index (BSI), le Peterson's elastic modulus (Ep), l'impédance caractéristique (Zc) et l'impédance d'entrée (Zi). Le BSI et l'Ep ont été calculés en mesurant la distensibilité artérielle au niveau de l'aorte ascendante. La Zc et la Zi ont été calculées en mesurant la surface de l'anneau aortique et la vitesse d'éjection du flux dans l'aorte ascendante. Les tensions artérielles ont également été mesurées. **Résultats :** Comparés aux sujets nés à terme, les prématurés ont une pression artérielle systolique plus élevée (112±4 vs. 107±3 mmHg). La pression artérielle diastolique et la pression artérielle moyenne ne présentent pas de différence (63±3 vs. 62±3 et 77±3 vs. 76±3 mmHg, respectivement). La vitesse d'onde de pouls ne présente pas de différence chez les prématurés comparés aux contrôles (3.6±0.5 vs. 3.7±0.8 m/sec). Le BSI et l'Ep, reflétant directement la rigidité artérielle au niveau central, présentent une augmentation chez les prématurés comparés aux contrôles (4.4±1.6 vs. 3.8±0.3 et 52±18 vs. 43±4 kPa respectivement). La Zc et la Zi, reflétant les résistances à l'éjection du flux, présentent une augmentation comparés aux contrôles (123±20 vs. 109±9 et 183±6 vs. 148±9 dynes. sec. cm⁻⁵, respectivement). **Conclusion :** Cette analyse des premiers sujets nous montre déjà une augmentation des indices de rigidité artérielle. Cette altération de l'arbre vasculaire pourrait intervenir dans la physiopathologie des complications cardiovasculaires associées. D'autres recrutements seront nécessaires afin de confirmer ces résultats.

IDENTIFICATION D'UN HAPLOTYPE PROTECTEUR POUR LA SYRINGOMYÉLIE CHEZ LES CHIENS CAVALIER KING CHARLES SPANIELS

Lemay P¹, Trinh Q-H¹, Rouleau G², Dubé M-P³,
Rusbridge C⁴, Kibar Z¹

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Centre de recherche du CHUM, Université de Montréal, Canada
3. Institut de cardiologie de Montréal, Statgen, Université de Montréal
4. Stone Lion Veterinary Centre, Wimbledon Village, Royaume-Uni

Introduction : La malformation Chiari-like (CM) est causée par une herniation du cervelet à travers le foramen magnum. Le CM est souvent associé à une autre maladie nommée syringomyélie (SM) qui est caractérisée par des cavités de liquide à l'intérieur de la moelle épinière. Les symptômes de CM/SM varient de douleurs neuropathiques modérées à sévères, accompagnées d'ataxie, de scoliose, de parésie et de paralysie. La prévalence de CM/SM chez les Cavalier King Charles Spaniels (CKCS) est de 50 à 70%. La forte prévalence de la maladie suggère que des facteurs génétiques sous-tendent l'étiologie de la maladie, faisant du chien un outil intéressant pour la cartographie génétique. **HYPOTHÈSE ET BUTS :** L'hypothèse est que (1) des facteurs génétiques sous-tendent l'étiologie de CM/SM chez les CKCS et (2) la forte prévalence de la maladie ainsi que l'homogénéité génétique chez le chien faciliteront l'identification de mutations associées à la maladie. Le but est d'identifier le(s) gène(s) responsable(s) de la CM/SM chez le CKCS. Les résultats seront utilisés pour réduire ou éliminer la maladie chez le chien en plus de servir de porte d'entrée dans la pathologie humaine. **Méthodologie :** Une étude de liaison du génome entier pour la CM/SM a été effectuée chez le CKCS. Cette étude de type deux points non-paramétrique utilise la routine LODPAL dans le programme SAGE V5.2.0. L'analyse investiguait les paires de relatifs affectées, les fratries avec des phénotypes discordants et les fratries non-affectées. Le programme Plink v1.07 fut ensuite utilisé pour l'étude d'association cas-contrôle et la reconstruction des haplotypes. **Résultats :** L'étude du génome effectuée à l'aide d'une cohorte de 173 CKCS distribués dans 34 familles a permis d'identifier 6 régions candidates pour CM/SM avec des valeurs LOD au-dessus de 1. Par la suite, ces régions furent investiguées par 57 nouveaux marqueurs dans une cohorte de 198 CKCS répartis sur 39 familles. Cette nouvelle analyse a permis d'identifier de nouvelles valeurs LOD au-dessus de 1 dans 5 de ces régions, en plus d'identifier une valeur LOD de 3.03 chez le locus 1. Une cartographie fine du locus 1 avec 170 SNP a permis d'identifier un haplotype protecteur très fort de 3.5 Mb avec un P value de 6.21×10^{-14} . **Conclusion :** Un haplotype protecteur très fort a été identifié pour CM/SM. Afin de réduire cette région, nous comparons présentement cette région à d'autres races affectées et nous séquençons les gènes candidats en parallèle.

La desialylation des LDL par les neuraminidases (Sialidases)

Smutova V^{1,2}, Pshezhetsky A^{1,2}

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

Introduction : L'artériosclérose est une maladie des artères caractérisée par un dysfonctionnement de l'endothélium, d'une inflammation vasculaire et d'une accumulation de lipides, de cholestérol, de calcium et de débris cellulaires sur l'intima de la paroi des vaisseaux. Au début de la maladie il y a une accumulation des lipoprotéines à faibles densité (LDL) dans les macrophages locaux. Ces cellules vont ensuite s'accumuler et former des plaques d'athéromes. Il a été proposé que la perte des acides sialiques (desialylation) contenus dans les glycoprotéines et les lipoprotéines de la surface des LDL puisse contribuer à l'augmentation de leur affinité vis-à-vis des macrophages et des cellules musculaires lisses. Les particules natives de LDL contiennent une glycoprotéine majeure à leur surface qui est l'apolipoprotéine B100 (Apo B100) et qui contient entre 12 et 14 résidus d'acide sialique par molécule. Les LDL ayant moins d'acide sialique ont montrées avoir un haut potentiel artériosclérosant. Cependant, le mécanisme de perte des acides sialiques est encore inconnu et le lien direct avec l'artériosclérose n'a pas encore été prouvé. **Objectif :** Notre but principal est de vérifier si la perte des acides sialiques peut être due aux neuraminidases. Il existe quatre enzymes Neu1, Neu2, Neu3 et Neu4. Il a été montré que ces neuraminidases jouent un rôle physiologique important dans la réponse immunitaire, dans la prolifération cellulaire et dans le métabolisme. **Méthodes & Résultats :** Les 4 neuraminidases recombinantes marquées en C-terminal avec un marqueur fixé sur la streptavidine, ont été exprimées dans les cellules COS 7 et purifiées par chromatographie d'affinité. Nous avons observé que Neu1 est plus spécifique avec les glycoprotéines, que Neu3 avec les gangliosides et Neu2 et Neu4 pour les deux. Des LDL purifiées ont été incubées individuellement avec les neuraminidases et le niveau d'acide sialique des principales protéines des LDL a été mesuré par lectin blot. Nous avons observé que Neu1 et Neu4, et dans une moindre mesure Neu2, desialylait une protéine LDL de 27 kDa. Cela suggère que toutes les enzymes peuvent potentiellement desialyler des LDL. **Conclusion :** Les LDL desialylés sont incorporés plus facilement par les macrophages ce qui augmente leur concentration intracellulaire. Toutes ces données suggèrent que les neuraminidases pourraient contribuer à la formation de plaque d'athérome et donc, serait un facteur potentiel de risque ou biomarqueur à l'artériosclérose.

Axe : Pathologies foeto-maternelle et néonatales

Exposition environnementale aux phthalates et prématurité chez l'enfant

Sokoloff KI^{1,2}, Bouchard MF^{1,2}, Fraser WD^{1,3}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de santé environnementale et santé au travail, Université de Montréal
3. Département d'obstétrique-gynécologie, Université de Montréal

Introduction : La prématurité explique 75 % à 85 % des décès périnataux au Canada. La physiopathologie de la prématurité n'est pas encore bien établie, mais des hormones telles la progestérone et l'œstrogène semblent y jouer un rôle. Les phthalates font partie des perturbateurs endocriniens et ils sont omniprésents dans l'environnement en raison de leur grande utilité dans les produits de consommation courants tels que les emballages plastiques alimentaires, les cosmétiques, les produits médicaux, les revêtements de sol, les tapisseries et les jouets. L'objectif de cette étude est de vérifier l'état des connaissances actuelles sur l'association entre l'exposition aux phthalates et la prématurité. **Méthode :** Dans un premier temps, la recherche a été effectuée par mots clés à l'aide des moteurs de recherche Medline et World Catalogue. Dans un second temps, les nouveaux mots clés générés et les publications citées d'intérêt qui n'avaient pas été obtenues lors de la première étape ont permis d'obtenir d'avantage des données supplémentaires. Puis, la littérature des principaux organismes réglementaires et ceux œuvrant en santé publique a également été consultée. Les données extraites ont été triées selon leur pertinence. **Résultats :** Il existe encore très peu de littérature portant sur l'association entre la prématurité chez l'humain et l'exposition périnatale aux phthalates. Les données obtenues démontrent qu'il pourrait effectivement y avoir une association entre certains phthalates et la prématurité chez l'humain. **Conclusion :** Cette revue de littérature aura permis d'identifier les lacunes dans la littérature scientifique quant aux liens possibles entre la prématurité et les phthalates.

Axe : Santé métabolique

INTERVENTION EN ACTIVITÉ PHYSIQUE ET EN NUTRITION DANS UN SERVICE DE GARDE EN MILIEU SCOLAIRE : UNE ÉTUDE PILOTE

Suppère C^{1,2}, Coté M³, Leblanc M-C³, Mathieu M-E^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de kinésiologie, Université de Montréal
3. YMCA du Parc, Montréal

Introduction : La période de temps qui correspond au service de garde en milieu scolaire (i.e. entre 15h et 18h) est un moment idéal pour que les jeunes soient actifs physiquement. Malheureusement, la plupart d'entre eux ne consacrent que 14 minutes, sur une possibilité totale de 180 minutes, à la pratique d'activités physiques. **Objectif :** L'objectif de ce projet pilote est d'évaluer l'implantation du programme CATCH Kids Club dans un service de garde en milieu scolaire. **Méthode :** 21 jeunes de 3e et 4e année du primaire furent recrutés. Des évaluations pré et post intervention furent effectuées (mesures anthropométriques, mesures de repos, questionnaires, tests d'agilité et tests d'aptitudes musculosquelettiques). Les interventions, d'une durée de 1 heure chacune, ont eu lieu deux fois par semaine pendant 10 semaines. Elles comprenaient des séances d'activité physique et des ateliers de nutrition inspirés du programme CATCH-KC. **Résultats :** Douze jeunes ont complété les évaluations pré et post. Suite à l'intervention, il y a eu une diminution significative de 4 points de percentile de l'indice de masse corporelle et de 1,4% du pourcentage de gras. Les paramètres de condition physique furent améliorés post-intervention (capacité aérobie et force de préhension), sauf pour les tests d'équilibre yeux fermés et de coordination mains-pieds où une détérioration a été notée. La qualité de vie a augmenté post-intervention. Aucune association entre les changements de la qualité de vie et des autres paramètres ne fut notée. **Conclusion :** Le programme CATCH Kids Club semble intéressant pour bonifier la période après l'école et contribuerait potentiellement à augmenter la qualité de vie et certains paramètres de condition physique des jeunes. Cette étude ouvre la voie à la réalisation d'une étude contrôlée randomisée.

Résumés des présentations de la Session # 2 :

Étudiants à la maîtrise

Groupe # 1

Axe : Maladies du cerveau

RÉGULATION DIFFÉRENTIELLE DE DIFFÉRENTS LIGANDS SUR LA DÉSENSIBILISATION DU RÉCEPTEUR OPIOÏDE DELTA

Bagheri H^{1;2}, Pineyro G^{1;2;3}

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

Introduction : Les opiacés sont des analgésiques très efficaces pour le traitement des douleurs, mais leur administration prolongée peut induire de la tolérance analgésique. Au niveau moléculaire, la tolérance serait associée à la désensibilisation des récepteurs opiacés. La morphine, agoniste du récepteur Mu, produit le plus de tolérance avec une faible capacité d'internalisation et une grande capacité de désensibilisation. Ces observations mettent en évidence que la conformation spécifique de la morphine détermine ces phénomènes. Nous estimons que les conformations distinctes stabilisées par les ligands opioïdes semblent être responsables des différents profils de désensibilisation et d'internalisation. **Méthodologies :** Pour ce faire, nous avons caractérisé différents agonistes du RDO par rapport à leur capacité à induire la désensibilisation, l'internalisation et leur efficacité de signalisation. Pour évaluer la désensibilisation et l'efficacité de signalisation, nous avons mesuré la production de l'AMPc en utilisant un biosenseur basé sur le principe de BRET. Nous avons aussi effectué des expériences d'ELISA pour évaluer l'internalisation du RDO. **Résultats :** En ce qui concerne la désensibilisation du RDO, nous avons observé que la réponse à l'agoniste mcpTIPP désensibilise plus lentement que celle du DPDPE qui est similaire au snc-80. D'autres agonistes tels que la deltorphine, la met-enképhaline et le SB 235863, qui ne se différencient pas entre eux, ont une plus grande capacité de désensibilisation que le DPDPE et le snc-80. Quant à leur capacité d'internalisation, le mcpTIPP et le SB 235863 n'induisent aucune internalisation du RDO. Alors, que la deltorphine engendre 80 % d'internalisation du RDO. Les agonistes DPDPE, le snc-80 et la met-enképhaline induisent ± 60 % d'internalisation du RDO. Finalement, les ligands opiacés tels que la deltorphine, la met-enképhaline, le snc-80 et le DPDPE sont les plus efficaces à inhiber l'AMPc, contrairement au mcpTIPP et au SB 235863. **Conclusion :** Ces résultats nous indiquent qu'il n'existe aucune corrélation entre l'internalisation et la désensibilisation du RDO. Ce manque de corrélation est caractéristique de la stabilisation de différentes conformations du récepteur activé par des ligands distincts.

VULNÉRABILITÉ COGNITIVE ET SOCIALE D'ADOLESCENTS DÉPRESSIFS, DE LEUR FRATRIE ET D'UN GROUPE CONTRÔLE

Chartier G ^{1,5}, Booij L ^{1,2,4}, Garel P ^{1,2}, Lafrance M-A ¹,
Herba C ^{1,3}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de psychiatrie, Université de Montréal
3. Département de psychologie, Université du Québec à Montréal
4. Département de Psychiatrie, University McGill
5. Faculté de médecine, Université de Montréal

Introduction : La Dépression Majeure (DM) affecte 17% des Canadiens au cours de leur vie (Santé Canada, 2009). La moitié des individus DM rapporte leur premier symptôme avant l'âge de 20 ans (Kessler, 1997). Le plus tôt un traitement adéquat est proposé, meilleur en est le pronostic. Le développement de cette maladie est encore incompris. Il a été démontré que les enfants sains de parents DM, les individus en épisode de DM et les individus remis de DM présentent un biais cognitif négatif lors du traitement des émotions (Joormann, 2006; Harmer, 2009) et que leur axe HPS est altéré ou compromis (Goodyer, 2000; Halligan, 2007; Lupien, 2009). Les cliniciens ont aussi remarqué une difficulté à saisir et à répondre adéquatement aux situations sociales chez les adolescents DM, mais peu d'études existent à ce sujet. L'objectif de cette recherche est d'analyser les mécanismes sous-jacents à la cognition émotionnelle et sociale ainsi que la psychophysiologie qui pourrait prédisposer l'individu à développer une DM. Pour ce faire, nous évaluons les différences de fonction cognitive et de l'axe HPS entre des adolescents dépressifs, leur fratrie et un groupe contrôle. **Méthode :** Quatre-vingt-dix adolescents âgés entre 13 et 20 ans seront évalués (30 DM, 30 frères et soeurs et 30 contrôles). Chaque participant doit répondre à une entrevue semi-structurée (K-SADS), à des questionnaires papier au sujet de leurs pensées dépressives (CES-D et LEIDS-R), leur personnalité (EPQ-Junior) et leur statut socio-économique. Puis ils répondent à des tâches à l'ordinateur : reconnaissance d'expression faciale (Ekman, 1976) et MASC (Movie for Assessment of Social Cognition) (Dziobek, 2006), une tâche vidéo écologique et validée évaluant la Théorie de l'esprit. Les participants doivent aussi faire une collecte de leur salive pour le matin de leur seconde rencontre. **Résultats :** Nous sommes toujours en cours de collecte de données et pourrons présenter des résultats préliminaires. **Conclusion :** Les résultats de notre étude permettront de mieux comprendre le rôle des processus cognitifs et de l'axe HPS dans la vulnérabilité à la DM. Ce qui pourrait éventuellement nous guider vers le développement de nouvelles mesures préventives et thérapeutiques.

ÉTUDE DU DÉVELOPPEMENT DES CAPACITÉS D'INTÉGRATION AUDIO-VISUELLE CHEZ L'ENFANT

Dionne-Dostie E ^{1,2}, Vannasing P ¹, Tremblay J ¹,
Lefrançois M ¹, Collignon O ^{1,2}, Lassonde M ^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Centre de recherche en Neuropsychologie et Cognition (CERNEC),
Département de Psychologie, Université de Montréal

Introduction : Dans la vie quotidienne, la survenue d'un événement fait en général appel à plusieurs modalités sensorielles. Notre capacité à intégrer ces informations sensorielles est fondamentale pour réagir de façon optimale à notre environnement. Une question largement débattue est de savoir à quel moment le cerveau humain intègre l'information multisensorielle après la naissance et comment cette habileté se développe à travers le temps. À ce jour, très peu d'études ont été réalisées chez le jeune enfant concernant ces capacités d'intégration multisensorielle (IMS). L'objectif principal de ce projet est de déterminer si notre capacité à intégrer des informations multisensorielles est présente dès la naissance ou si elle s'acquiert avec l'expérience. **Méthodologie :** Ainsi, nous avons examiné la trajectoire développementale de l'intégration d'informations auditives et visuelles chez des enfants âgés entre 3 mois et 9 ans. Pour ce faire, nous utilisons l'électroencéphalographie (EEG). Nous présumons que le développement de l'IMS sera lié aux expériences sensorielles acquises au cours du développement. Nous avons enregistré l'activité cérébrale de 40 enfants sains, nés à terme, et répartis dans 4 groupes d'âges différents : 3-6 mois, 6-12 mois, 3-4 ans et 6-9 ans. Durant l'enregistrement EEG, trois types de stimuli ont été présentés de façon pseudo-aléatoire et ce, chacun pour une durée de 150 ms. 1) Des stimuli auditifs (ton de 1000Hz) émis par des haut-parleurs, 2) des stimuli visuels (damier noir et blanc) projetés sur un écran CRT et 3) la présentation simultanée des stimuli auditifs et visuels. L'expérience a été divisée en 5 blocs de 2 minutes, chacun comportant 35 stimuli de chaque type. Les capacités d'intégration audio-visuelle ont été mesurées en employant une méthode comparant la somme des potentiels électroencéphalographiques évoqués des ondes des paires de modalités (auditive + visuelle) avec les réponses obtenues pour la condition multisensorielle audio-visuelle. **Résultats préliminaires :** Nos résultats préliminaires indiquent une différence significative d'amplitude et de latence entre l'onde issue de la sommation arithmétique des deux modalités (auditive + visuelle) et l'onde obtenue par la présentation multisensorielle(audio-visuelle) entre les enfants des différents groupes d'âges.

Axe : Avancement et devenir en santé

IMPACT CLINIQUE DES TRANSFUSIONS DE GLOBULES ROUGES AUX SOINS INTENSIFS PÉDIATRIQUES

Demaret P^{1;2;3}, Tucci M^{1;2;3}, Ducruet Th¹, Trottier E¹, Lacroix J^{1;2;3}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de pédiatrie, Université de Montréal
3. Soins intensifs pédiatriques, CHU Sainte-Justine, Montréal

Introduction : Les transfusions sanguines peuvent être associées à certaines complications. Notre objectif est de déterminer l'impact clinique potentiel des transfusions sanguines chez l'enfant gravement malade hospitalisé aux soins intensifs du CHU Sainte-Justine. **Méthodes :** Étude prospective observationnelle de tous les enfants admis aux soins intensifs sur une période de 1 an. Les informations ont été collectées dans les dossiers médicaux. Les possibles impacts cliniques des transfusions sanguines ont été identifiés au préalable, puis recherchés à partir de la première transfusion (cas transfusés) ou de l'entrée aux soins intensifs (cas non transfusés), et ce jusqu'à la sortie des soins intensifs ou au décès. **Résultats :** Durant la période d'étude, 913 admissions consécutives ont été documentées aux soins intensifs, dont 843 ont été incluses dans l'étude. Parmi les patients inclus, 144 (17%) ont reçu au moins 1 culot globulaire. Les cas transfusés (CTs) étaient plus jeunes et plus gravement malades que les cas non transfusés (CNTs). La proportion de cardiopathies congénitales était plus importante parmi les CTs (34.7%) que parmi les CNTs (17.3%) ($p < 0.05$). Un syndrome de défaillance multiviscérale nouveau ou progressif a été retrouvé chez 51.2% des CTs versus 21.4% de CNTs ($p < 0.001$); cette association n'était plus significative après ajustement multivarié (OR 1.27, IC95%[0.78-2.05]). L'odds ratio d'infection nosocomiale comparant les CTs aux CNTs était significativement accru (4.79, IC95%[2.54-9.03]), de même que l'odds ratio de mortalité à 28 jours (9.49, IC95%[4.41-20.43]). Les CTs ventilés ont été intubés plus longtemps que les CNTs (14.1±32.6 jours vs 4.3±9.6 jours, $p < 0.001$). Cette association persistait après ajustement multivarié (HR 2.11, IC95%[1.6-2.76]). De même, les CTs ont eu un séjour plus long aux soins intensifs que les CNTs (12.4±26.2j vs 4.9±10.2j, $p < 0.001$; HR 1.65, IC95% [1.36-2.01]). **Conclusions :** Les transfusions sont fréquentes aux soins intensifs. Elles sont prescrites afin d'améliorer la condition du patient. Toutefois, notre étude décrit une association entre ces transfusions et certaines issues cliniques défavorables, dont la durée de séjour aux soins intensifs et la durée de ventilation mécanique. Même si le plan de notre étude ne permet pas de conclure à une relation de cause à effet, nos résultats doivent inciter à un usage mieux choisi et mieux ciblé des transfusions de globules rouges aux soins intensifs pédiatriques.

Axe : Santé métabolique

RÉGULATION DU MÉTABOLISME ÉNERGÉTIQUE EN RÉPONSE À LA GHRÉLINE : RÔLE DE PGC-1 α

Keil S^{1;2}, Hassan M¹, Bilodeau S^{1;2}, Caron V¹, Tremblay A^{1;2;3}

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

Introduction : L'homéostasie énergétique est un processus qui permet l'équilibre entre la consommation, le stockage et la dépense calorique. En cas de surplus énergétique, le métabolisme gluco-lipidique est perturbé, favorisant le développement de complications liées au syndrome métabolique. Le principal mécanisme cellulaire impliqué dans la régulation de cet équilibre est la transduction des signaux hormonaux dans les tissus cibles. Il a été démontré que la ghréline, connue pour stimuler la prise alimentaire, détient un rôle dans la stimulation de la gluconéogenèse. Cette synthèse glucidique, majoritairement effectuée par le foie, est nécessaire à la survie de l'organisme en cas de jeûne ou chez les sujets diabétiques. Dans ces deux cas, des modifications d'expression génique dans la cellule sont observées, dont une surexpression de PGC1 α , un régulateur transcriptionnel essentiel du métabolisme lipidique. PGC-1 α est connue pour lier plusieurs facteurs de transcriptions et réguler la synthèse de divers gènes, dont ceux des enzymes clés de la gluconéogenèse. L'objectif de ce projet est de caractériser l'effet de la ghréline sur le potentiel intrinsèque de PGC-1 α à activer la transcription de gènes cibles, sur la modulation de son affinité avec ses partenaires d'interaction et sur les modifications post traductionnelles de PGC-1 α . **Méthodes & Résultats :** L'effet de la ghréline sur PGC-1 α dans les lignées d'hépatocytes HepG2 et de cellules embryonnaires de rein HEK293T est étudié. Des essais de gène rapporteur à la luciférase permettent de démontrer une diminution de l'activité transcriptionnelle de PGC-1 α en réponse à la ghréline. Des essais d'immunoprécipitation de PGC-1 α et analyses Western avec des anticorps anti-phosphosérine et anti-acétyl-lysine sont en cours pour déterminer les modifications post-traductionnelles. Les enzymes qui en sont responsables seront identifiées grâce à l'utilisation d'inhibiteurs sélectifs. Pour caractériser l'effet de la ghréline sur l'activité de PGC-1 α , des essais d'interaction sur ses différents partenaires, tels que les récepteurs hormonaux nucléaires, seront également faits. **Conclusion :** Ces approches nous permettront de définir le rôle périphérique de la ghréline dans la gluconéogenèse via la régulation de PGC-1 α . De plus, l'identification des voies de signalisation et des facteurs impliqués sera nécessaire au développement de nouvelles approches pour faire face à plusieurs des pathologies associées au syndrome métabolique.

ÉTUDE ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE PRÉLIMINAIRE SUR LA PLASTICITÉ CÉRÉBRALE CHEZ LES PATIENTS AYANT LE SYNDROME X FRAGILE

Knoth IS^{1;2;3}, Lafontaine MP^{1;2;3}, Sheppard E^{1;2;3},
Michaud J¹, Lippé S^{1;2;3}

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

Introduction : La déficience intellectuelle est un handicap sévère retrouvé chez environ 1 % d'enfants. Cependant, on retrouve une grande variabilité concernant les causes ou encore le phénotype. Même si la déficience intellectuelle est souvent associée à une mutation génétique, les mécanismes sous-jacents n'ont pas encore été clairement identifiés. Cette étude a pour but d'examiner les mécanismes sous-jacents qui causent les troubles d'apprentissage chez des patients avec un syndrome X fragile (SXF), une des formes de déficience intellectuelle génétique la plus commune. Des perturbations au niveau des voies synaptiques semblent jouer un rôle majeur dans les atteintes cognitives et comportementales retrouvées chez des patients ayant un SXF. **Méthodologie :** Nous avons l'intention d'étudier la plasticité cérébrale en EEG avec un paradigme d'apprentissage par habituation visuelle et auditive. Nous présenterons de manière répétée des visages et des pseudo-mots, puis une tâche de reconnaissance à choix forcé, pendant l'enregistrement EEG. **Résultats :** La réponse cérébrale obtenue chez des sujets contrôles sains montrent une réduction de l'amplitude de N170 après plusieurs répétitions de visages et un changement de la latence de N1 et P2 après plusieurs répétitions des pseudo-mots. La performance en reconnaissance des participants contrôles est clairement au-dessus du niveau aléatoire. Ce paradigme nous permettra d'examiner les mécanismes perturbés de la plasticité cérébrale chez les patients ayant un SXF. Des données pilotes obtenues avec des patients de SXF seront présentées et comparées avec les résultats obtenus chez des sujets contrôles sains.

LA VISION DES PÉDIATRES DU CHU SAINTE-JUSTINE : LES DÉFIS ET LES ENJEUX ASSOCIÉS À LA SAINTE ALIMENTATION AU QUÉBEC

Lefebvre M^{1;2}, Levy E^{1;2}, Marquis M²

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

Introduction : Au Québec, plusieurs jeunes grandissent en adoptant des habitudes de vie non conformes au maintien d'un état de bien être optimal. Une initiative lancée par Extenso nommée «Tout le monde à table» avait comme objectif d'amener l'alimentation des générations grandissantes au coeur des préoccupations des Québécois. **Méthodologie :** Hormis les familles, l'équipe au projet a consulté plusieurs acteurs signifiants dans l'entourage des jeunes québécois afin d'entendre ce qu'ils avaient à dire sur les défis alimentaires que rencontrent les familles. Parmi ces acteurs, 92 pédiatres de 17 services du CHU Sainte-Justine ont été rencontrés. Des formulaires comprenant des questions à choix de réponses et des questions ouvertes ont été développés permettant de répondre aux objectifs suivants : évaluer le niveau d'implication des pédiatres à l'égard des comportements alimentaires des ménages québécois, identifier leurs perceptions des notions d'alimentation et de nutrition des parents qui les consultent et identifier les conditions à créer pour valoriser la saine alimentation. **Résultats :** Environ le trois-quarts des pédiatres croient détenir un rôle dans la transmission de connaissances en nutrition aux parents. Par contre, le niveau d'implication en matière de nutrition et d'alimentation est hétérogène à l'intérieur de plusieurs unités médicales. Pour 42% des répondants, l'obstacle principal rencontré par les familles pour s'alimenter sainement est le manque de temps. Il est suivi de près par le niveau socio-économique (34%) et le coût des aliments (30%). Afin de rapprocher les enfants et leur famille de meilleures habitudes de vie, les pédiatres suggèrent d'améliorer les connaissances en nutrition (38%), de revoir l'offre alimentaire disponible (32%) et de faire évoluer les normes reliées à la place que devrait occuper l'alimentation dans les priorités (27%) de la société. **Pertinence :** Il s'agit de la première étude effectuée au Québec nous permettant d'explorer l'importance de l'alimentation dans le discours de promotion de la santé des pédiatres. Certains médecins ne semblent pas pouvoir saisir l'opportunité de conseiller les parents sur les saines habitudes alimentaires à appliquer à la maison et à l'extérieur du domicile familial. Finalement, l'amélioration de l'offre alimentaire, le retour des cours d'économie familiale dans les écoles et l'amélioration des connaissances en nutrition sont tous des moyens envisagés par des pédiatres pour rapprocher les familles des meilleures habitudes de vie.

Résumés des présentations de la Session # 2 :

Étudiants à la maîtrise

Groupe # 2

Axe : Maladies du cerveau

LE RÔLE DE L'AMPK DANS LE DÉVELOPPEMENT DES CELLULES GABAÉRIQUES

Dufour Bergeron D ^{1;2}, Di Cristo G ¹

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

Introduction : Le cerveau est un organe énergivore. Malgré qu'il ne pèse que 2% du poids total du corps, il consomme un peu plus de 20% de l'énergie totale. Lorsqu'un cas de stress métabolique se présente comme l'hypoxie, le cerveau doit maintenir un flux d'énergie constant nécessaire à la survie des neurones. Au niveau moléculaire, ces stress augmentent le ratio AMP/ATP. Ce dérèglement est notamment capté par le senseur d'énergie AMPK qui devient actif sous ces conditions de bas métabolisme cellulaire afin de rétablir les niveaux d'énergie cellulaire. Plusieurs études, ainsi que la nôtre, ont montré que certains troubles neurodéveloppementaux tels que l'épilepsie, la schizophrénie, et d'autres déficits cognitifs sont reliés à des insultes métaboliques pendant la période néonatale, et impliquent une altération des circuits GABAérgique. Notre projet consiste à étudier le rôle de l'AMPK sur le développement des synapses GABAérgiques lors d'une insulte hypoxique périnatale. **Méthodes :** Nous avons effectué des western blots pour connaître le temps nécessaire pour activer l'AMPK et combien de temps elle restera activée suite à une insulte hypoxique chez la souris. Ensuite, l'AMPK a été activée pharmacologiquement dans la culture organotypique, ce qui imite une insulte métabolique. Nous avons également inhibé pharmacologiquement l'AMPK, ce qui nous permet facilement et rapidement de vérifier notre hypothèse, i.e. si ce gardien de l'homéostasie énergétique altère la maturation des synapses GABAérgiques. **Résultats :** Contrairement à ce qui était attendu, l'activation de l'AMPK diminue dans l'hippocampe et dans le cortex des souris ayant subi une insulte hypoxique. Le nombre de boutons synaptiques fait par une cellule à panier augmente quand l'AMPK est inhibée et diminue lorsque l'AMPK est activée. Le nombre de cellules pyramidales contactées par un interneurone à panier ne change pas lors de l'inhibition de l'AMPK, mais il diminue à l'activation de l'AMPK. **Conclusion :** L'AMPK est importante pour le développement des cellules GABAérgiques.

VALIDATION D'UN LOGICIEL DE SIMULATION DE LA PHYSIOLOGIE CARDIORESPIRATOIRE DE L'ENFANT : SIMULRESP

Fléchelles O^{1;2}, Hernert P², Cheriet F³, Zaglam N^{1;3}, Emeriaud G^{1;2}, Jouvét J^{1;2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de pédiatrie CHU Sainte-Justine, Montréal
3. École polytechnique de Montréal

Introduction : Afin de faciliter la formation des futurs intensivistes à la prescription des paramètres de support respiratoire, nous avons créé un simulateur qui mime la physiologie respiratoire normale et pathologique (SimulResp). Ce simulateur a été développé à partir du modèle physiologique mathématique développé par J.Dickinson que nous avons traduit de Fortran en C# (1). L'objectif de ce travail est de valider ce simulateur en condition normale (ventilation normale d'un sujet sain).

Méthodes : Cette validation est réalisée en étudiant l'exactitude, la justesse et la fidélité des paramètres physiologiques produits par le simulateur. Pour ce faire, les gaz du sang du patient virtuel (pH, PCO₂, PO₂) sont recueillis à 3 reprises, à l'aide de SimulResp (version 2012.03.10.01), aux temps suivants : 10 minutes, 4 heures, 12 heures et 24 heures pour des patients simulés de sexe (M, F), d'âge (8, 10, 12, 14, 16 et 18 ans) et de poids variables (10^{ème} percentile, médiane et 90^{ème} percentile). Les résultats de références pour les gaz du sang sont compris entre -1 et +1 déviation standard, soit un pH entre 7,35 et 7,45, une PCO₂ entre 35 et 45 mmHg et une PO₂ entre 80 et 100 mmHg. **Résultats :** L'ensemble des valeurs recueillies de gaz du sang sont dans les limites physiologiques dès la 4^{ème} heure. Il n'y a pas de différence d'exactitude entre les garçons et les filles. Il y a une phase d'adaptation qui dure environ 4 heures et cette adaptation mesurée à 10 minutes se fait principalement en fonction des mesures biométriques, mais différemment en fonction du paramètre mesuré. Ainsi plus le poids augmente, plus la PCO₂ diminue passant de 45 mmHg à 37 mmHg, comme attendu, le pH évolue à l'inverse de 7.33 à 7.45. La PO₂ diminue régulièrement de 18-20 mmHg de la première respiration à H24 et diminue également de 10 mmHg entre 21 et 92 kg et cette adaptation se fait d'autant plus rapidement que le poids est élevé. **Conclusion :** Le simulateur cardio-respiratoire SimulResp est exact à partir de la 4^{ème} heure. Une amélioration de l'exactitude dans les 4 premières heures est à l'étude en modifiant les paramètres physiologiques initiaux du patient, notamment le calcul du volume courant. Une fois cette correction faite, nous poursuivrons la validation en condition pathologique à l'aide de référence dans la littérature

L'IMPACT DE L'ADVERSITÉ PRÉCOCE SUR LE CERVEAU ET LES ÉMOTIONS CHEZ LES ADOLESCENTS SUIVIS DEPUIS LA NAISSANCE

Ismaylova E^{1;2}, Lévesque M^{1;2}, Casey KF¹, Beauregard M^{3;4}, Tremblay RE^{1;2;3;5}, Boijl L^{1;2;6}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Psychiatrie, Université de Montréal
3. Département de Psychologie, Université de Montréal
4. Département de Radiologie, Université de Montréal
5. Département de Pédiatrie, Université de Montréal
6. Département de Psychiatrie, Université McGill

Introduction : Plusieurs études animales montrent que l'exposition du fœtus à l'adversité affecte le développement du cerveau et la régulation d'émotions plus tard dans la vie. Puisque la sérotonine (5-HT) joue un rôle majeur dans le développement du cerveau, il semble probable que l'adversité puisse avoir un impact sur le développement et ainsi le fonctionnement du système 5-HT. Cependant, le mécanisme à la base de ces modifications reste incompris. Un des mécanismes possibles implique que l'adversité affecte la programmation à long-terme de l'expression de gènes 5-HT via la méthylation d'ADN. Celle-ci, peut affecter le développement du cerveau et augmenter la vulnérabilité à des troubles psychiatriques. Le but de l'étude est de tester deux hypothèses : (1) que l'adversité précoce mène à des altérations fonctionnelles dans les régions fronto-limbiques (l'amygdale et les cortex cingulaire antérieur et orbitofrontal) identifiées comme des régions-clés dans la modulation de ces troubles, et (2) que des altérations dans ces circuits sont associées à la méthylation d'ADN dans les gènes 5-HT. **Méthodologie :** Les participants sont des garçons de 14 ans qui font partie de l'Étude Longitudinale du Développement des Enfants du Québec (ÉLDEQ, N = 2123) suivis depuis l'âge de 5 mois, donc nous possédons beaucoup d'information sur l'adversité subie en bas âge. Pour cette étude, nous nous intéressons à six facteurs de risque précoce : une faible éducation maternelle; le jeune âge de la mère à la naissance de son premier enfant; des comportements maternels antisociaux; le tabagisme pendant la grossesse ; le revenu insuffisant; et être une mère célibataire. Les participants ont aussi été soumis à l'imagerie par résonance magnétique lors de la visualisation de visages portant différentes expressions émotionnelles à l'âge de 13-14 ans. Les analyses épigénétiques et fonctionnelles sont présentement en cours. Nous comparons la structure et la fonction de nos régions d'intérêt selon le niveau d'adversité des adolescents (0 vs. 3 facteurs de risque ou plus). **Résultats et perspectives :** Des résultats préliminaires seront présentés. Nous nous attendons à observer une association entre l'adversité précoce, la méthylation d'ADN et la fonction cérébrale. À long-terme, nous espérons que nos résultats puissent mener au développement d'interventions précoces, quand le cerveau est encore en phase critique de développement, pouvant atténuer l'impact de l'adversité sur la structure et la fonction du cerveau et sur l'expression des gènes 5-HT.

RÔLE DU CORTEX PRÉFRONTAL DORSOLATÉRAL DANS L'APPRENTISSAGE VISUEL DE BAS NIVEAU : UNE ÉTUDE EN POTENTIELS ÉVOQUÉS

Lafontaine MP ^{1,2}, Joannette M ², Gosselin F ², Théoret H ^{1,2}, Lippé S ^{1,2}

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

Introduction : La suppression neuronale (SN) est un mécanisme de bas niveau de l'apprentissage, se manifestant en électroencéphalographie (EEG), par une réduction de l'amplitude du signal (Henson & Rugg, 2003). Plusieurs études démontrent un apport important du cortex préfrontal à chaque phase du processus d'apprentissage (Lafontaine & Lippé, 2011). Cependant, nous ne savons pas si des atteintes au cortex préfrontal peuvent compromettre la SN à la base d'un apprentissage, telle qu'observée dans les régions occipito-temporales lors de la présentation répétée de visages inconnus (Heisz et al., 2006). **Méthodes :** Nous avons utilisé la stimulation électrique transcrânienne à courant direct (SETCD), une méthode de stimulation corticale non invasive, pour moduler temporairement l'excitabilité du cortex préfrontal dorsolatéral (CPDL) de 14 jeunes adultes sains. Trois conditions expérimentales de SETCD du CPDL étaient administrées de façon aléatoire dans un protocole à mesures répétées : excitation à droite, inhibition à droite et placebo. Une phase d'apprentissage de visages suivait immédiatement la SETCD, lors de laquelle l'EEG était enregistré. La SN était mesurée par potentiels évoqués sur l'amplitude et la latence de la composante N170 préférentielle aux visages et la composante attentionnelle P300. Trois jours suivant l'apprentissage, un test de reconnaissance était administré où les performances (en pourcentage de bonnes réponses) et les temps de réaction étaient enregistrés. **Résultats :** La condition d'inhibition du CPDL droit provoque une amplitude moyenne significativement plus grande de la N170 aux sites postérieurs droits ($f(2,24)=4,5$, $p=0,01$) et des temps de réaction significativement plus lents que la condition d'excitation ($f(2,26)=3,55$, $p<0,05$). Par ailleurs, la P300 démontre une amplitude plus positive pour la condition d'excitation ($p=0,01$), un effet lié à un encodage plus efficace (Polich, 2007). **Conclusion :** L'effet obtenu sur l'amplitude de la N170 suggère que la condition d'inhibition droite compromet la SN en lien aux stimuli présentés et inversement pour la condition d'excitation. Cette modulation de la SN se répercute sur les temps de réaction au-delà de l'influence de la SETCD. En somme, le CPDL est impliqué dans les processus de base de l'apprentissage. De plus, les capacités d'apprentissage semblent pouvoir être influencées à la hausse et à la baisse par la modulation d'activité du CPDL.

L'ACTIVITÉ PHYSIQUE COMME STRATÉGIE POUR LUTTER CONTRE L'EFFET HYPERPHAGIANT DU TRAVAIL MENTAL

Lemay V ^{1,2}, Mathieu M-E ^{1,2}

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

Introduction : Bien que la dépense énergétique associée au travail mental ne soit pas plus élevée qu'au repos, des travaux ont mené à la conclusion que la réalisation d'une tâche mentale stressante était reliée à une augmentation de la consommation énergétique. Il est suggéré que le travail mental stressant produise des effets physiologiques modulant l'apport alimentaire. Le but du projet est de déterminer, dans une population d'adolescents masculins, si l'introduction d'une période d'activité physique pourrait contrer les effets négatifs du travail intellectuel dans la régulation de l'apport et du bilan caloriques. **Méthodes :** Douze étudiants de sexe masculin, sans surplus de poids et âgés entre 14 et 20 ans, ont été évalués au CHU Sainte-Justine. L'ordre des tâches effectuées est le suivant : Visite A) Relaxation/Travail mental/Repas ; Visite B) Travail mental/Relaxation/Repas ; Visite C) Travail mental/Activité physique/Repas. L'effet de l'introduction d'une pause sur l'ingestion (buffet) et le bilan caloriques (kJ ingérés - kJ dépensés lors des différentes tâches) a été étudiée en comparant la visite A à la visite B par analyse par test T pour échantillons appariés avec un seuil de significativité fixé à 0,05. Les mêmes analyses ont été réalisées pour comparer regarder l'effet de l'introduction d'une pause active et pour documenter les différences de sensations d'appétit. **Résultats :** L'introduction d'une pause passive entre le travail mental et le repas ne modifie en rien l'ingestion et le bilan calorique. L'Introduction de la pause active n'augmente pas l'ingestion calorique, et ce, malgré une augmentation significative des sensations associées à l'appétit (envie de manger, faim, sensation d'être rempli et consommation anticipée d'aliments). Considérant la dépense énergétique inhérente à la pratique d'activité physique, un bilan calorique inférieur de plus de 1000 kJ a été mesuré pour la visite avec pause active par rapport à la visite sans pause. **Conclusion :** Cette étude est la première à confirmer que de bouger entre un travail mental et un repas est une stratégie efficace pour contrer l'effet hyperphagiant du travail mental via son action sur la dépense énergétique augmentée et un maintien de l'ingestion calorique. Globalement, ces résultats pourraient aider à optimiser le positionnement de différentes activités du quotidien pour aider au maintien et à l'amélioration d'un statut corporel sain.

LA MALNUTRITION DANS LES HÔPITAUX PÉDIATRIQUES : UN RISQUE POUR LA SANTÉ DE NOS ENFANTS

McCarthy A^{1,2}, Marchand V^{1,3}, Roy C^{1,3}, Levy E^{1,2}

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

Introduction : Malgré de nombreuses études datant du début des années 90, la présence de malnutrition chez les enfants hospitalisés demeure élevée et les données canadiennes sur ce sujet préoccupant sont rares. Plusieurs études ont démontré que les hôpitaux pédiatriques ignorent et ne traitent pas la malnutrition dans leurs institutions respectives. Il est démontré que la malnutrition à l'hôpital se répercute sur la santé et le bien-être des enfants. En effet, les enfants qui souffrent de malnutrition ont un système immunitaire affaibli qui se traduit par une moins bonne cicatrisation des plaies, un plus grand risque d'infections, et des complications de la maladie sous-jacente entraînant des séjours prolongés et des coûts supplémentaires. À long terme, le potentiel de croissance et le développement cognitif de l'enfant s'en trouvent affectés. De ce fait, l'identification précoce de la malnutrition et des enfants à risque de malnutrition, est un incontournable en terme de prévention. Un survol de la littérature suggère que le dépistage du risque nutritionnel devrait être fait systématiquement chez tous les patients hospitalisés en pédiatrie. Il est important de noter qu'une étude canadienne révèle que la moitié des patients hospitalisés en pédiatrie pour une chirurgie, et ce dans un seul centre, étaient sous-alimentés alors qu'une étude en France révélait que 65% des enfants perdaient du poids pendant l'hospitalisation. Il est décevant de voir que seulement un tiers des patients dénutris ont reçu un soutien nutritionnel et qu'environ la moitié des patients souffrant de la malnutrition n'ont pas été suivis par une diététiste. Étant donné le manque de données canadiennes sur la malnutrition dans les hôpitaux pédiatriques, le Groupe de travail canadien sur la malnutrition (CMTF), sous l'égide de la Société canadienne de nutrition, a choisi d'ajouter une composante pédiatrique à son étude en cours chez les adultes. Cette étude multicentrique, initiée par le CHU Ste-Justine, implique 5 autres hôpitaux pédiatriques et a pour but de déterminer la prévalence, les causes et l'impact de la malnutrition afin d'améliorer les soins nutritionnels. **Pertinence :** En évaluant le grand nombre (660) de jeunes patients dans l'étude multicentrique et en enregistrant les perceptions des pédiatres, infirmières et diététistes, il n'est pas présomptueux de penser que notre investigation débouche sur des recommandations bénéfiques et solides pour le corps médical et pour les autorités hospitalières.

PROFIL INFLAMMATOIRE DE CELLULES INTESTINALES HUMAINES DANS UN CONTEXTE DE FIBROSE KYSTIQUE.

St-Martin Crites K^{1,2}, Morin G¹, Mailhot G^{1,2,3}

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

Introduction : Il est bien connu que la fibrose kystique (FK) est une maladie qui touche le système respiratoire. Or les patients FK souffrent également de troubles digestifs qui incluent non seulement la malabsorption, mais également une inflammation intestinale modérée dont l'étiologie est méconnue. Nous postulons que le gène muté de la FK, le CFTR, pourrait être impliqué dans cette inflammation intestinale. Conséquemment, l'objectif général de notre étude est de vérifier si les cellules intestinales humaines dont le CFTR est invalidé génétiquement et/ou inhibé pharmacologiquement présentent un profil inflammatoire accentué. **Méthodes :** Le modèle utilisé est la lignée cellulaire intestinale Caco-2/15. Le CFTR a été invalidé génétiquement par ARN interférents et/ou inhibés pharmacologiquement par l'inhibiteur CFTR-inh172. Les cellules ont été traitées avec les cytokines pro-inflammatoires TNF- α et IL-1 β et la sécrétion d'interleukine-8 (IL-8) a été mesurée par ELISA. Finalement, les voies de signalisation pro-inflammatoires, p38 MAPK, ERK1/2, JNK et NF κ B/I κ Ba ont été investiguées par immunobuvardage de type Western-Blot. **Résultats :** À l'état basal, les cellules intestinales humaines dont le CFTR est invalidé génétiquement et/ou inhibé pharmacologiquement présentent une sécrétion d'IL-8 plus élevée que les cellules intestinales humaines ayant un CFTR intact. Face à un inducteur de la réponse inflammatoire (TNF- α ou IL-1 β), les cellules intestinales dont le CFTR est invalidé et/ou inhibé démontrent également une sécrétion d'IL-8 plus élevée que les cellules-contrôles. L'investigation des voies de signalisation inflammatoire a révélé que l'ajout de l'inhibiteur du CFTR en présence d'IL-1 β a causé une augmentation de 95% la phosphorylation de la protéine p38MAPK au bout de 60 minutes comparativement aux cellules traitées avec le véhicule. Pour les autres voies de signalisation, le même traitement (CFTR-inh+IL-1 β) a causé une augmentation de 71% de la phosphorylation de JUNK après 30 minutes et de 92% de la phosphorylation d'ERK1/2 en seulement 5 minutes comparativement aux cellules-contrôles. **Conclusion :** Conformément à notre hypothèse de départ, les cellules intestinales dont l'expression et/ou l'activité du CFTR est diminuée démontrent un potentiel pro-inflammatoire accru. Ces résultats identifient le CFTR comme un facteur étiologique pouvant expliquer la présence d'inflammation intestinale chronique chez les patients FK.

Résumés des présentations de la Session # 2 :

Étudiants à la maîtrise

Groupe # 3

Axe : Maladies musculo-squelettiques et sciences du mouvement

CONCEPTION D'UN SYSTÈME D'ÉLASTOGRAPHIE IRM POUR CARACTÉRISER LE COMPORTEMENT MÉCANIQUE DU DISQUE INTERVERTÉBRAL

Beauchemin PF ^{1,2}, Périé-Curnier D ^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de génie mécanique, École Polytechnique de Montréal

Introduction : Ce projet fait partie d'un programme de recherche visant à définir le comportement mécanique du disque intervertébral grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM). L'objectif est d'adapter l'élastographie par résonance magnétique (ERM), déjà validée sur des tissus biologiques tels que le foie ou les muscles. Cette technique permet la caractérisation mécanique des tissus, de manière sensible et non invasive, grâce à l'application d'ondes de cisaillement sur le tissu et l'utilisation de gradients de sensibilité pour capturer leur déplacement, et en déduire le module de cisaillement du tissu. **Méthodologie :** En ce qui concerne la méthode, une revue des systèmes actuellement utilisés dans la littérature a été effectuée dans le but de déterminer les paramètres et l'équipement nécessaires pour une acquisition ERM sur le disque intervertébral, tissu qui se distingue par sa petite taille, sa rigidité, et son environnement osseux. Les différents composants du système sont conçus de manière à s'intégrer à un système IRM existant. La validation du système consistera dans un premier temps à effectuer des acquisitions IRM sur des fantômes dont le module de cisaillement est connu. Ensuite, des acquisitions ex vivo seront effectuées sur le disque caudal de bovin dans le but d'évaluer l'adaptabilité de la technique au modèle humain. Enfin, un modèle éléments finis sera développé avec les propriétés mécaniques obtenues par expérimentation afin d'évaluer le champ de contrainte à l'intérieur du disque intervertébral. **Résultats :** Les résultats préliminaires sont le choix de l'équipement et la détermination de certains paramètres d'acquisition. Le système consisterait en la combinaison d'un actuateur électromagnétique couplé avec une antenne multiéléments et une séquence de type « gradient echo », générée par un système IRM 1.5T. De plus, un modèle de montage pour l'expérimentation ex vivo a été proposé, dans le but de pouvoir orienter les ondes de cisaillement et une estimation de la fréquence nécessaire pour mesurer les propriétés mécaniques dans l'ensemble du disque a été calculée grâce aux données dans la littérature. Celle-ci se situerait théoriquement sous 1500 Hz et le système « Discovery MR 450 » a été confirmé comme pouvant produire un gradient suffisamment puissant et rapide. **Conclusion :** En conclusion, ce projet constitue une première étape pour l'adaptation de l'ERM dans le but de permettre un diagnostic précoce et d'approfondir les connaissances sur les mécanismes de dégénérescence discale.

L'AUTOPHAGIE EST CORRÉLÉE À LA CHIMIORÉSISTANCE DANS LE NEUROBLASTOME

Belounis A^{1,2}, Mahma M², Addiou A^{1,2}, Nyalendo C^{1,2}, Cournoyer S¹, Sartelet H^{1,2}

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

Introduction : Le neuroblastome (NB) est une tumeur fréquente de l'enfant. Sa chimiorésistance entraîne souvent une évolution défavorable. Il a été mis en évidence que l'autophagie, un processus d'autodégradation régulant l'homéostasie cellulaire, entraînait une chimiorésistance dans divers types de cancers. Dans le NB, nos études préliminaires ont démontré que l'autophagie est augmentée suite à un traitement de chimiothérapie. L'objectif de cette étude est de démontrer la contribution de l'autophagie dans la chimiorésistance du NB. **Méthodologie :** Afin de bloquer l'autophagie, la lignée cellulaire IGR-N91 a été transduite avec un shRNA ciblant Atg5 (une protéine indispensable à l'autophagie), d'autre part, les lignées : SK-N-DZ, IGR-N91 et IGR-NB8 ont été traitées avec l'hydroxychloroquine (HCQ, un médicament inhibant l'autophagie). L'efficacité de la transduction a été vérifiée par Western Blot (WB). Après le traitement des cellules avec des médicaments classiques utilisés dans le NB (vincristine, cisplatine et doxorubicine), des tests de prolifération cellulaire MTT (bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl tétrazolium) et de mesure d'autophagie MDC (Monodansylcadaverine) ont été réalisés. **Résultats :** Le WB a montré que la transduction par shRNA ciblant Atg5 était stable. Lors des tests MTT, les cellules transduites ont présenté une sensibilité significativement plus élevée à la vincristine, suivie de cisplatine et doxorubicine par rapport à celles non transduites. Les tests MDC révèlent une diminution des taux d'autophagie des cellules transduites contre Atg5 ou traitées à l'HCQ. **Conclusion :** L'un des mécanismes d'action que les cellules de NB utilisent pour résister à la chimiothérapie est l'autophagie. Par conséquent, l'inhibition de l'autophagie en combinaison avec les traitements actuels pourrait s'avérer d'une grande importance dans les stratégies thérapeutiques du NB

ÉTUDES FONCTIONNELLES À HAUT DÉBIT DU COUPLAGE CHIMIOKINE-ESTROGÈNE DANS LES TISSUS REPRODUCTEURS

Benhadjeba S^{1,2}, Sauvé K^{1,2}, Tremblay A^{1,2,3}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de biochimie, université de Montréal
3. Département d'Obstétrique-gynécologie, Université de Montréal

Introduction : Les estrogènes sont impliqués dans le développement, la croissance, la différenciation, la reproduction et la grossesse. Les effets cellulaires des estrogènes passent par l'interaction avec les récepteurs des estrogènes ER   et ER  . L'activation de ER   et ER   contrôle directement la transcription des gènes cibles pour médier les effets physiologiques des estrogènes. Dans une lignée qui coexprime les deux récepteurs, nous avons identifié la chimiokine SDF-1 qui interagit avec le récepteur CXCR4 décrivant une boucle de régulation autocrine/paracrine entre les chimiokines et les estrogènes. Cette régulation induit une augmentation de l'expression des gènes cibles prolifératifs. Cependant, les mécanismes exacts de cette régulation restent inconnus. **Objectifs :** Afin d'identifier les cibles exactes au niveau génomique de cette régulation, nous proposons de développer un modèle cellulaire pour discriminer le rôle respectif de ER   et ER  , et de procéder à une analyse ChIP-Seq des éléments de liaison au niveau de l'ADN. **Méthodes :** Des clones stables pour ER   et pour ER   ont été générés en utilisant la lignée parentale ER-négative MDA-MB-231. La réponse oestrogénique des clones a été mesurée par essais lucif  rases, et la réponse transcriptionnelle des gènes cibles a été validée par qPCR et par immunoprécipitation de la chromatine (ChIP). La technique ChIP sera utilisée à haut débit sur le génome complet dans une approche ChIP-Seq. Les lignées positives seront traitées avec 25nM SDF-1, 10nM estradiol (E2), ou non-traitées. L'ADN isolé sera séquencé sur la plateforme SOLiD. La cartographie des locus uniques est obtenue sur le génome humain. **Résultats :** L'expression de ER   et ER   dans les cellules MDA-MB-231 confère une réponse oestrogénique comparativement aux cellules contrôles, tel que déterminé par essai luciférase. De plus, ces lignées clonales démontrent un profil positif d'expression de gènes cibles des ERs en réponse à l'hormone en qPCR. Des essais ChIP déterminent une occupation augmentée de ER   au niveau des promoteurs de ces gènes suite au traitement avec E2. Le rôle de la serine-87 de ER  , un site de régulation important en réponse à SDF-1, sera évalué dans le même contexte. **Conclusion :** Les lignées stables pour ER  /ER   nous permettront d'identifier par une approche génomique à haut débit, les régions du génome humain responsables de conférer une réponse transcriptionnelle par chacun des isoformes.

Axe : Avancement et devenir en santé & Maladies virales, immunitaires et cancer

ÉTUDE DE L'IMPACT DE LA GROSSESSE SUR L'HÉPATITE AUTO-IMMUNE DANS UN MODÈLE EXPÉRIMENTAL MURIN

Bourbonnais S ^{1,2,3}, Marceau G ^{1,3}, Béland K ^{1,3}, Alvarez F ^{1,3}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal
3. Service de Gastroentérologie, hépatologie et nutrition, CHU Sainte-Justine, Montréal

Introduction : L'hépatite auto-immune (HAI) est une maladie chronique caractérisée par une destruction progressive du parenchyme hépatique par le système immunitaire. Entre 75% et 90% des cas d'HAI sont des femmes. L'amélioration des traitements de la maladie au cours des dernières années a permis à un nombre croissant de femmes atteintes de l'HAI de devenir enceintes. Pendant la grossesse, une rémission spontanée, mais temporaire de la maladie a pu être observée. Elle est généralement suivie d'une rechute après l'accouchement. Le but du projet est donc de comprendre les mécanismes impliqués dans la rémission induite pendant la grossesse et dans la rechute post-partum. **Méthodes :** Un modèle murin de HAI de type 2 développé dans notre laboratoire a été utilisé pour ce projet. Il consiste en l'injection d'ADN codant pour une protéine chimérique FTCD-CYP2D6 humaine, dans des souris sauvages (C57Bl/6). Lorsque l'inflammation au foie est installée (6 mois après l'immunisation), les souris sont accouplées, puis sacrifiées pendant la gestation ou après l'accouchement. Les lymphocytes du foie et de la rate sont alors prélevés afin d'en analyser, par cytométrie en flux, les lymphocytes T régulateurs (Tregs). Le degré d'inflammation au foie est évalué en accordant un score histologique selon la méthode Ishak. Un dosage mensuel des enzymes hépatiques alanines aminotransférases (ALT), est effectué à titre de marqueur de dommage au foie. Les anticorps et auto-anticorps, anti-CYP2D6 humaine et anti-FTCD murine respectivement, sont titrés et caractérisés en terme d'isotypes par ELISA. Les niveaux d'interleukine-10 (IL-10) sécrétés en présence de l'antigène (CYP2D6 humaine) et de l'auto-antigène (FTCD murine) ont également été mesurés par ELISA. **Résultats :** Une diminution significative de l'inflammation au niveau du foie ($p=0.0087$) et des niveaux d'ALT ($p=0.0163$) ont été observée pendant la gestation. Une augmentation des Tregs ($p=0.0283$) est notée au niveau du foie, et non de la rate, des souris gestantes. Le ratio en isotypes IgG1/IgG2a des auto-anticorps suggère une tendance vers un changement de réponse TH1 à TH2 pendant la gestation. **Conclusion :** La grossesse induit une rémission spontanée de l'HAI chez notre modèle murin, où les Tregs et la réponse TH2 semblent être impliqués. Une meilleure compréhension des mécanismes d'immunosuppression observés lors de la grossesse pourrait permettre une amélioration des traitements utilisés chez les patients atteints d'HAI.

Axe : Maladie musculo-squelettiques et sciences du mouvement

CONCEPTION D'UN CORSET ORTHOPÉDIQUE CONFORTABLE ET BIOMÉCANIQUEMENT OPTIMISÉ POUR LE TRAITEMENT DE LA SCOLIOSE

Cobetto N ^{1,2}, Parent S ^{1,3}, Le May S ^{1,4}, Desbiens-Blais F ^{1,2}, Clin J ^{1,2}, Aubin CE ^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Génie biomédical, École Polytechnique de Montréal
3. Faculté de médecine, Université de Montréal
4. Faculté des sciences infirmières, Université de Montréal

Introduction : Un traitement par corset orthopédique est généralement prescrit aux patients avec une scoliose idiopathique de sévérité moyenne (Cobb : 20-40°) jusqu'à la maturité squelettique. L'assiduité du patient à son traitement est importante pour valider l'efficacité du corset et peut être influencée par l'inconfort du traitement. Ce projet vise l'intégration de paramètres de confort dans la conception de corsets orthopédiques tout en visant une correction biomécanique efficace. **Méthode :** La première étape a été d'identifier les différents paramètres biomécaniques pouvant influencer le confort des corsets orthopédiques et d'établir des seuils selon différentes zones anatomiques à l'aide de données algométriques (mesures du seuil de la douleur à la pression) et d'observations cliniques. Par la suite, un simulateur de corset (Clin 2010) a été utilisé afin de simuler l'installation de corset sur 8 patients. Une validation a été réalisée en comparant les simulations aux mesures de pression obtenues en clinique entre le corset et le tronc des patients. Le processus d'optimisation du design de corset a été modifié afin d'intégrer des paramètres de confort. **Résultats :** Les paramètres d'inconfort étaient principalement liés à des pressions élevées, une grande surface de contact du corset et un débalancement (force de déjettement > 10 N) du patient. Les données algométriques ont permis d'établir des seuils de pression pour chaque zone anatomique (entre 28 et 90 KPa) et les observations cliniques ont permis d'appliquer ces résultats aux patients scoliotiques. Une diminution du seuil de tolérance à la douleur est parfois observée lors de l'application de pressions vis-à-vis la courbure scoliotique ou à proximité de celle-ci et sur les appuis axillaires ou trochantériques (jusqu'à 30%). Les pressions simulées concordent fortement avec les données mesurées en clinique (13 % de différence pour les zones abdominale, thoracique, lombaire et le flanc, mais 50% pour la zone d'appui axillaire et trochantérique). **Conclusion :** Cette étude a permis de définir et d'intégrer des paramètres de confort dans le design optimal de corsets, avec des résultats cohérents pour une application clinique. La prochaine étape consiste à valider l'efficacité des corsets par une étude clinique randomisée et comparer le confort entre les corsets optimisés et les corsets standards.

Axe : Maladie musculo-squelettiques et sciences du mouvement

NOUVEAUX CORSETS COMBINANT LA CFAO ET LA SIMULATION BIOMÉCANIQUE POUR LE TRAITEMENT DE LA SIA

Desbiens Blais F ^{1;2}, Clin J ^{1;2}, Parent S ², Labelle H ²,
Aubin C-E ^{1;2}

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

Introduction : Une plateforme de conception de corsets, incluant un outil de simulation biomécanique et un outil de conception et fabrication assistées par ordinateur (CFAO) a été développé afin de rationaliser les corsets pour le traitement de la scoliose adolescente idiopathique (SIA). L'objectif de cette étude était de vérifier la faisabilité d'utiliser en clinique cette approche de conception et d'évaluer l'efficacité des corsets issus de cette plateforme en comparaison avec des corsets conçus avec la technique standard. **Méthodes :** Le modèle par éléments finis (MEF) biomécanique est basé sur les reconstructions 3D des composantes squelettiques du tronc (provenant de radiographies bi-planaires) ainsi que la surface externe du tronc (provenant de la topographie de surface) pour chaque patient. Ce MEF est lié à un logiciel de CFAO (Rodin-4D), permettant la conception itérative et à l'outil de simulation qui prédit de la correction du corset, ainsi que la distribution des pressions exercées sur le tronc. Le corset résultant est fabriqué à l'aide d'une fraiseuse numérique liée au système de CFAO. Un corset ayant été fabriqué à l'aide de cette technique (NouveauCorset) ainsi qu'un corset standard Thoraco-lombo-sacré (TLSO_Std) ont été fabriqués pour six patients SIA. L'efficacité de chaque corset a été évaluée à l'aide des radiographies et comparée à la simulation. **Résultats :** Le NouveauCorset a corrigé en moyenne les déformations scoliotiques à près de 5° d'angle de Cobb de la prédiction de la simulation, en comparaison avec le corset TLSO_Std (moyenne de correction de 15° vs. 14° pour le TLSO_Std et le NouveauCorset respectivement; p=0.8). Un effet similaire d'aplanissement des courbures sagittales a été remarqué avec les deux corsets, avec une réduction moyenne de la lordose et de la cyphose de 10°. Le déjettement était très semblable (7.3 vs. 6.8 mm d'amélioration du déjettement pour le NouveauCorset vs. TLSO_Std respectivement). **Conclusion :** Ces premiers résultats cliniques démontrent la faisabilité de fabriquer des corsets avec la plateforme de conception équivalents aux corsets TLSO standards. Une étude plus étendue augmentant le nombre de cas est en cours afin d'évaluer pleinement ce nouveau paradigme de conception, qui permettra à long terme d'améliorer la conception de corsets ainsi que rationaliser les traitements conservateurs de la SIA.

Axe : Avancement et devenir en santé

DÉVELOPPEMENT D'UNE ÉCHELLE DE MESURE SUR LA SOUFFRANCE CHEZ LES ADOLESCENTS AYANT LE CANCER

Khadra C ^{1;2;3;4}, Lachance Fiola J ^{1;2;4}, Le May S ^{1;2;3}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Faculté des Sciences Infirmières, Université de Montréal
3. GRIISIQ (Groupe de Recherche Interuniversitaire en Interventions en Sciences Infirmières du Québec)
4. PICH (Pain in Child Health)

Introduction : Les études ont montré que plus de la moitié (> 50.7%) des patients atteints de cancer se considèrent souffrants, surtout les adolescents étant donné la période critique de développement vécue en parallèle de la maladie. Cette souffrance est une expérience multidimensionnelle ayant des composantes physiques, psychologiques, sociales et spirituelles. Elle peut induire de nombreuses conséquences négatives allant jusqu'à entraver la guérison de l'adolescent ou empirer sa condition. Pour cela, il existe un impératif de la soulager. D'où la nécessité d'outiller les professionnels d'un instrument capable d'évaluer la souffrance afin d'intervenir adéquatement. Cependant, il n'existe pas, dans la littérature recensée, un instrument de mesure de la souffrance valide et en français chez cette population. Le but de ce projet est de développer une échelle de mesure de la souffrance chez la clientèle adolescente ayant le cancer. **Méthode :** Devis : Cette étude est à devis méthodologique. Échantillon : Elle regroupe des adolescents ayant le cancer, âgés entre 12 et 18 ans et ayant débuté le traitement. Milieu : L'étude a lieu dans un centre hospitalier universitaire pédiatrique francophone de la région de Montréal. Étapes du développement de l'échelle : À partir de la littérature et d'entrevues dirigées, semi-structurées menées auprès de 19 adolescents et de 16 experts il a été possible de générer un pool d'items associés à la souffrance. Une version préliminaire de l'ESAC sera élaborée et évaluée par un consensus d'experts (méthode Delphi). Des révisions seront ensuite menées jusqu'à l'obtention d'une version finale de l'échelle qui fera ultérieurement l'objet d'une étude pilote pour déterminer ses qualités psychométriques. Analyses : Des analyses de contenu du verbatim seront menées ainsi que l'utilisation d'un logiciel d'analyse qualitative afin de faire ressortir les thèmes principaux. Considérations éthiques : Ce projet a été approuvé en Automne 2011 par le comité d'approbation du milieu clinique. **Résultats attendus :** L'échelle de mesure élaborée sera intitulée : L'Échelle de Souffrance de l'Adolescent ayant le Cancer (ESAC). Elle sera de type Likert et comprendra les différentes dimensions de la souffrance. **Conclusion :** Nous espérons, suite à ce projet, procurer aux professionnels de santé un instrument de mesure de la souffrance afin d'améliorer les interventions holistiques, qui prennent en charge la globalité du vécu des adolescents ayant le cancer.

Résumés des présentations de la Session # 2 :

Étudiants à la maîtrise

Groupe # 4

Axe : Maladies musculo-squelettiques et sciences du mouvement

IDENTIFICATION DES TISSUS

MUSCULOSQUELETTIQUES DE LA COLONNE

VERTÉBRALE PAR TOMOGRAPHIE PAR COHÉRENCE OPTIQUE

Beaudette K ^{1;2}, Strupler M ¹, Benboujja F ^{1;2}, Parent S ¹,
Aubin C-E ^{1;2}, Boudoux C ^{1;2}

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

Introduction : Le but de cette étude est d'évaluer le contraste intrinsèque d'images de tomographie par cohérence optique (OCT) pour l'identification in vivo des plaques de croissance pour assister une nouvelle technique chirurgicale sans fusion du rachis scoliotique. **Méthodes :** L'OCT est une technique d'imagerie optique utilisant une source laser afin de sonder les tissus biologiques en profondeur. Dans cette étude, un système OCT a été utilisé pour acquérir des séries de données volumétriques de sections de rachis porcins frais. Tous les échantillons ont ensuite été marqués à l'encre de Chine et traités en vue de l'histologie qui sera utilisée pour interpréter les images OCT. Une procédure standard d'histologie a été utilisée (fixation au formaldéhyde, décalcification et enrobage dans la paraffine) et une coloration de Safranine-O a été appliquée. **Résultats :** Les images OCT ont permis l'identification de disques intervertébraux, de plaques de croissances et de tissus osseux en plus de présenter une bonne corrélation avec les coupes histologiques. Le disque intervertébral présente un patron de bandes caractéristique. Les plaques de croissance et le tissu osseux présentent différentes courbes d'atténuation permettant ainsi une discrimination claire des différentes structures. Les coefficients d'atténuation des différents types de tissus ont été déterminés sur plusieurs échantillons. Basé sur ces résultats, un algorithme de détection automatique de la plaque de croissance a été implanté. **Conclusion :** Chaque tissu rachidien étudié présente des caractéristiques distinctives sur les images OCT qui ont été corrélées à l'histologie. La mesure de coefficients d'atténuation fournit des marqueurs quantitatifs pouvant être utilisés pour localiser automatiquement les plaques de croissance sur les vertèbres. En permettant de localiser précisément les plaques de croissance sur des images in vivo en temps réel, l'OCT pourra servir d'outil de guidage lors de nouvelles techniques sans fusion pour la correction de la scoliose.

TENSION DU LIGAMENT CROISÉ ANTÉRIEUR PAR IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE QUANTITATIVE

Cote SP ^{1,2}, Périé D ^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de génie biomédical, École Polytechnique de Montréal

Introduction : La déchirure du ligament croisé antérieur (LCA) est une des blessures sportives les plus fréquentes au genou. La chirurgie de reconstruction du LCA est prônée à l'échec si la tension initiale appliquée dans l'implant ligamentaire est inadéquate. Actuellement, le suivi postopératoire de la chirurgie se fait à l'aide de tests qualitatifs ne permettant pas de connaître précisément l'état du ligament reconstruit. Le but du projet est de développer une méthode de caractérisation non invasive du LCA par imagerie par résonance magnétique quantitative (IRMq) qui permettra de valider la chirurgie. **Méthodes :** 9 genoux porcins seront utilisés pour effectuer des acquisitions IRMq (T2*, MTR), une mesure de tension directe sur le ligament, des tests mécaniques et une mesure du taux de collagène. Les genoux seront mis en flexion pour faire varier la tension du ligament entre les acquisitions IRMq. Des corrélations seront cherchées entre les paramètres IRMq et la tension, les propriétés mécaniques et le taux de collagène des ligaments. **Résultats :** Le protocole IRMq retenu consiste en 4 acquisitions à temps d'écho différents (TE = 2.5ms, 1ms, 0.5ms, 0.14ms) pour obtenir la cartographie T2*. La cartographie MTR est obtenue par une séquence standard d'une image avec signal de saturation et d'une image sans signal de saturation avec un TE de 0.14ms. Le protocole de mesure de la tension utilisera un capteur muni d'une rosette de déformation disponible commercialement. Le protocole de test mécanique consiste en un test de traction simple sur un échantillon os-ligament-os jusqu'à rupture avec acquisition des déformations par caméra sans contact. **Conclusion :** Le projet devrait offrir aux orthopédistes de nouvelles informations concernant la guérison des tissus et l'évolution in vivo de leurs propriétés mécaniques.

DÉVELOPPEMENT D'UNE MÉTHODE DE MESURE AUTOMATIQUE INTRA-OPÉATOIRE DES DÉFORMATIONS 3D DU RACHIS SCOLIOTIQUE

D'Ercole M ^{1,2}, Cartiaux O ^{1,2}, Aubin C-É ^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Génie mécanique, École Polytechnique de Montréal

Introduction : En chirurgie du rachis scoliotique, les systèmes d'imagerie et de navigation intra-opératoires sont utiles pour visualiser les déformations 3D du rachis et guider les manœuvres d'instrumentation et correction. Cependant, à partir de ces systèmes, il n'est pas encore possible de quantifier en intra-opératoire les déformations scoliotiques et la correction résultant des manœuvres d'instrumentation. Le projet vise à développer une nouvelle méthode de mesure automatique intra-opératoire des déformations 3D du rachis scoliotique. **Méthodes :** Un modèle synthétique de rachis scoliotique a été radiographié en position debout, de face et profil, simulant les conditions pré-opératoires. Un modèle géométrique a été construit à partir de repères anatomiques vertébraux identifiés manuellement par un opérateur sur les deux radiographies. Ce modèle géométrique a permis le calcul d'indices cliniques (angle de Cobb,...) pré-opératoires du rachis scoliotique en position érigée. Le positionnement intra-opératoire en décubitus ventral a été simulé et numérisé à partir d'un appareil d'imagerie fluoroscopique 2D/3D. De nouveaux outils développés pour le traitement, la segmentation et la reconstruction 3D des images fluoroscopiques ont permis d'obtenir le modèle géométrique intra-opératoire du rachis scoliotique en décubitus ventral. Un algorithme de recalage 3D, basé sur la méthode ICP (iterative closest point), a permis de calculer les transformations rigides entre les modèles géométriques pré- et intra-opératoires, permettant ainsi la mise à jour des repères anatomiques identifiés en pré-opératoire, et la mise à jour du calcul des indices cliniques. **Résultats :** La différence de géométrie entre le modèle synthétique du rachis et sa modélisation numérique à partir des images fluoroscopiques intra-opératoires est inférieure à 1mm. L'algorithme de recalage entre les géométries pré- et intra-opératoires permet de mettre à jour automatiquement les repères anatomiques identifiés en pré-opératoire et le calcul des indices cliniques. Des tests sont présentement réalisés afin d'évaluer la précision de ces indices. **Conclusion :** Cette étude est une première étape vers le développement d'un nouvel outil intégré pour la mesure automatique des déformations 3D du rachis scoliotique à partir d'images médicales intra-opératoires. Cet outil de mesure automatique permettra au chirurgien d'obtenir en temps réel des informations quantitatives utiles pendant la chirurgie du rachis scoliotique.

NOUVELLE APPROCHE D'IMMUNOTHÉRAPIE POST-GREFFE POUR TRAITER LES LEUCÉMIES AIGÜES PÉDIATRIQUES RÉFRACTAIRES

Lelaidier M ^{1;2}, Herblot S ^{1;3}, Duval M ^{1;3;4}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Microbiologie et immunologie, Université de Montréal
3. Département de pédiatrie, Université de Montréal
4. Programme des Sciences Biomédicales, Université de Montréal

Introduction : Les leucémies aiguës pédiatriques sont des maladies rares représentant près de 30% des tumeurs malignes affectant les enfants de moins de 15 ans. De ce nombre, la leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) est prédominante et représente 80% des cas, tandis que la leucémie aiguë myéloblastique (LAM) représente environ 16% des cas. Malheureusement, environ 40% des enfants qui souffrent de la maladie rechutent après leur traitement de chimiothérapie. Pour ces leucémies réfractaires, une immunothérapie promulguée par une greffe de cellules souches hématopoïétiques représente l'unique traitement envisageable. En effet, ce type de greffe combine les effets de la chimiothérapie à haute dose et de la réaction immunitaire des cellules du donneur contre les cellules leucémiques résiduelles, phénomène connu sous le nom de GvL (effet du greffon contre la leucémie). Il est donc primordial d'augmenter la GvL, tôt après la greffe, car c'est le moment où la charge leucémique résiduelle est la plus faible. Nos récentes études cliniques sur la greffe de sang de cordon ombilical chez l'enfant ont démontré que les cellules Natural Killer (NK) apparaissent dans le sang des patients greffés 1 mois après la transplantation et sont en mesure de tuer les cellules leucémiques. De plus, il a été démontré que les cellules dendritiques plasmacytoïdes (pDC) activées ont la capacité d'augmenter l'activité cytolytique des cellules NK, notamment via leur production d'IFN- α . Notre projet a donc pour objectif de déterminer la meilleure approche thérapeutique pour stimuler l'immunité innée après la transplantation et, en particulier, l'axe pDC/NK, pour permettre d'éradiquer les cellules leucémiques résiduelles.

Méthodologie : Nous voulons premièrement augmenter l'activité cytolytique des cellules NK, par injection de pDCs et d'IFN- α , dans un modèle de souris immunodéficientes humanisées (NSG), greffées avec du sang de cordon humain. Des cellules leucémiques LAM ou LAL seront ensuite injectées à ces souris afin de recréer un modèle de maladie résiduelle, à partir duquel nous voulons induire une clairance de la leucémie dépendante de l'activation des cellules NK. Finalement, nous voulons démontrer que les cellules dendritiques activées et l'IFN- α n'augmentent pas les risques de GvHD (réaction du greffon contre l'hôte) sévères.

Pertinence : Nos résultats nous permettront d'établir les bases d'une nouvelle approche d'immunothérapie, afin de prévenir les rechutes de la leucémie chez les enfants greffés avec du sang de cordon.

IDENTIFICATION DE GÈNES CONTRIBUANT AUX VARIATIONS DE LA RÉPONSE IMMUNITAIRE AUX INFECTIONS BACTÉRIENNES

Pagé Sabourin A ^{1;2}, Yotova V ¹, Barreiro L ^{1;2;3}

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

Introduction : Les maladies infectieuses sont un problème de santé mondial causant la mort de 15 millions de personnes chaque année. Plusieurs études ont démontré des différences dans le risque de développer certaines maladies impliquant le système immunitaire entre les personnes d'origine africaine et européenne. Ceci inclut des variations dans la susceptibilité à différentes maladies infectieuses comme la tuberculose, la malaria et les septicémies, et à certains désordres immunologiques tels le lupus érythémateux, la sclérose en plaques, la maladie coeliaque et le diabète de type 2. Ces différences suggèrent des variabilités phénotypiques interpopulationnelles dans la réponse immunitaire qui ont probablement été causées par l'adaptation des européens et des africains aux différents pathogènes caractéristiques de leur environnement.

Méthodes utilisées : Par une combinaison de techniques de biologie cellulaire et moléculaire, nous avons étudié la réponse immunitaire de plusieurs individus. Nous avons dérivé, à partir de monocytes primaires, des macrophages que nous avons infectés avec deux pathogènes : *Salmonella typhimurium*, une bactérie gram négative et *Listeria monocytogenes*, une bactérie gram positive. Le PCR quantitatif et la micropuce d'expression ont été utilisés pour mesurer le niveau d'expression des gènes de la réponse immunitaire. **Résultats :** Des analyses de PCR quantitatif ont révélé une forte induction de cytokines dans les cellules infectées de l'hôte et une variabilité dans le niveau d'induction de ces cytokines dépendante de la bactérie utilisée au moment de l'infection. Nous avons aussi observé la réponse immunitaire pan-génomique d'un individu via une micropuce d'expression. Ceci nous a permis de constater l'ampleur de la différence de la réponse immunitaire induite par les deux bactéries. Plus spécifiquement, nous avons identifié des groupes de gènes spécifiquement activés par l'une ou l'autre des bactéries. **Conclusion :** La méthode utilisée nous a permis d'observer des réponses immunitaires spécifiques. La méthode décrite précédemment sera appliquée sur une cinquantaine d'individus d'origine européenne et africaine afin de caractériser la réponse immunitaire interindividuelle et interpopulationnelle à une infection bactérienne. Notre étude permettra d'identifier les mécanismes immunologiques responsables des différences observées au niveau de l'incidence de certains troubles immunitaires entre les européens et les africains.

L'EXPRESSION DE LA PROTÉINE F DU VHC INDUIT UNE STÉATOSE HÉPATIQUE CHEZ LE POISSON ZÉBRÉ TRANSGÉNIQUE

Pagliuza A^{1,2}, Quesnel-Vallières M^{1,2}, Depla M³, Wei Wu J¹, Soudeyns H^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal
3. INSERM U966, Université François Rabelais, Tours, France

Introduction : La protéine virale de coque ou core serait responsable des principaux effets pathogènes du virus de l'hépatite C (VHC), dont la fibrose, la stéatose et le carcinome hépatocellulaire. Un cadre de lecture alternatif existe dans le gène de core permettant la synthèse d'une autre protéine appelée F (ou ARFP pour alternative reading frame protein), dont le rôle reste encore mal compris. Puisque la présence de F n'a pas été exclue dans la plupart des études des fonctions biologiques de core, il est possible que les rôles attribués à core soient en fait le reflet de l'activité de la protéine F. Notre objectif est de caractériser les fonctions biologiques de la protéine F sur les hépatocytes et son influence sur la pathogenèse associée au VHC par l'étude de poissons zébrés (*Danio rerio*) transgéniques exprimant différentes formes de F (AF11opti et AUG26opti) spécifiquement au foie.

Méthodes : et **Résultats :** Des poissons fondateurs (F0) ont été obtenus après micro-injection de vecteurs de transgénèse dans les embryons au stade unicellulaire. Les fondateurs ont ensuite été croisés avec des lignées sauvages afin d'obtenir une génération F1, à son tour croisée pour obtenir la deuxième génération fille (F2) sur laquelle sont analysés les signes de pathologie. L'intégration et l'expression du transgène ont été confirmées par PCR et RT-PCR dans les deux lignées. L'analyse de coupes de foies après coloration à l'hématoxyline et éosine a révélé la présence d'une stéatose microvésiculaire avec une forte accumulation de lipides chez les deux lignées transgéniques. Un marquage Oil-Red-O ainsi qu'une analyse par microscopie électronique à transmission ont confirmé ces observations. La nature des lipides a été examinée par chromatographie en couche mince, révélant un contenu comparativement réduit en diglycérides. L'expression de plusieurs marqueurs de fibrose (TIMP-2; MMP-2) et d'oncogénèse (p53; c-myc) a été analysée par RT-PCR quantitative sur les ARN totaux de foie, mais ne semble pas différer de manière significative entre les poissons transgéniques et ceux de type sauvage. **Conclusion :** Ces résultats démontrent clairement que l'expression de la protéine F est associée au développement de stéatose hépatique chez deux lignées de poissons zébrés transgéniques. Cette étude devrait permettre de clarifier le rôle de la protéine F dans la pathogenèse de l'hépatite C et pourrait conduire à l'élaboration de nouvelles stratégies antivirales.

Analyse biomécanique d'instrumentations étendues du rachis scoliotique avec vis iliaques : Résultats préliminaires

Perrault FD^{1,2}, Wang X^{1,2}, Schwend RM³, Aubin C-E^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de génie mécanique, École Polytechnique de Montréal
3. Children's Mercy Hospital, Kansas City

Introduction : Les vis iliaques sont parfois utilisées comme ancrage pour une instrumentation étendue d'un rachis scoliotique. Ces vis sont soumises à de grands efforts pré- et post-opératoirement. En conséquence, certains cas de défaillance des vis iliaques ont été observés. L'objectif de cette étude est d'analyser numériquement l'influence de différents paramètres d'instrumentation sur les efforts générés à l'interface entre les vis et les crêtes iliaques.

Méthodes : L'étude a été effectuée sur un patient neuromusculaire ayant une scoliose corrigée par une instrumentation étendue jusqu'au bassin. La géométrie du rachis et du bassin du patient a été reconstruite à partir des radiographies pré-opératoires latérales et postéro-antérieures. Un modèle multi-corps flexible a ensuite été créé à partir de la géométrie 3D et des propriétés mécaniques trouvées dans la littérature. Une personnalisation des propriétés mécaniques a été effectuée à partir des radiographies du patient en inflexion latérale. Les vis et les tiges ont été modélisées en tant que corps rigides reliés par des joints cinématiques. Trois paramètres ont été étudiés pour cette étude préliminaire soit; la longueur des connecteurs tige-vis, l'ajout de connecteurs tige-tige et l'ajout de vis sacrées. **Résultats :** Une réduction de la longueur des connecteurs tige-vis de 20 à 10 mm a permis d'obtenir une diminution des forces et des moments de 9% et de 25% respectivement. L'ajout de connecteurs tige-tige n'a pas influencé de manière significative les efforts à l'interface entre les vis et les crêtes iliaques. L'ajout de vis sacrées a permis de réduire les efforts aux vis iliaques, par contre les efforts étant transmis aux vis sacrées, le problème pourrait être redirigé vers celles-ci. L'ajout de connecteurs tige-tige avec l'ajout de vis sacrées a permis de réduire les efforts aux vis iliaques sans toutefois surcharger les vis sacrées. **Conclusion :** Ces résultats préliminaires montrent qu'il est possible de réduire les efforts aux vis iliaques en modifiant certains paramètres d'instrumentation. Cette étude permettra de mieux comprendre la biomécanique associée aux vis iliaques. La prochaine étape consiste en la validation du modèle. Le modèle sera ensuite utilisé dans le but d'analyser d'autres paramètres d'instrumentation, notamment le retrait des connecteurs tige-vis, la position et l'orientation des vis. Un plan d'expérience effectué sur plusieurs reconstructions de rachis scoliotique sera utilisé.

ÉVALUATION DE LA DENSITÉ OSSEUSE ET DU STATUT EN VITAMINE D CHEZ DES ENFANTS AVEC ALLERGIE AU LAIT NON RÉSOLUE

Perrone V ^{1,2}, Alos N ¹, Delvin E ¹, Paradis L ¹, Des Roches A ¹, Mailhot G ^{1,2}

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

Problématique/Objectifs : L'allergie au lait de vache (ALV) représente l'allergie alimentaire la plus fréquemment rencontrée durant l'enfance. Cette allergie a longtemps été reconnue comme transitoire, mais des données récentes révèlent que l'ALV est maintenant considérée comme une condition persistante pouvant être à l'origine de complications pour la santé de l'enfant. Nous postulons que les enfants pré-pubères avec ALV non-résolue présenteront une densité minérale osseuse (BMD) et un statut nutritionnel en vitamine D inférieur à un groupe d'enfants-contrôle. Les objectifs de l'étude sont de 1) Comparer la BMD et les niveaux sériques de 25OHD d'enfants pré-pubères avec l'ALV non résolue à celle d'un groupe témoin d'enfants du même âge présentant une allergie autre que l'ALV et 2) Évaluer les apports en calcium et en vitamine D de même que l'adhérence au traitement nutritionnel des enfants avec l'ALV. **Méthodes :** Des enfants avec l'ALV et des enfants-contrôles âgés entre 5 et 8 ans ont été recrutés au CHU Sainte-Justine durant l'hiver 2011-2012. Les données suivantes ont été recueillies : 1) Taux sérique de 25OHD 2) Apports alimentaires en calcium et en vitamine D et 3) BMD au niveau lombaire par ostéodensitométrie. **Résultats :** Les deux groupes d'enfants sont comparables en terme d'âge, d'anthropométrie, de composition corporelle et de prise de corticostéroïdes. La BMD lombaire ne diffère pas significativement entre les deux groupes. Toutefois, 56% des enfants, tout groupe confondu, présentent une faible BMD lombaire (score Z entre -1.0 et -2.0 pour l'âge et le sexe). Tel qu'attendu, les apports en calcium sont moins élevés chez le groupe ALV avec 71% des enfants qui ne rencontrent pas les recommandations en calcium pour l'âge. Les apports en vitamine D sont également plus faibles chez le groupe ALV. Étonnamment, 92% de tous les participants ne rencontrent pas les besoins quotidiens pour l'âge en vitamine D. Un faible taux d'adhérence à la supplémentation de 45.4% est noté chez les enfants avec l'ALV. **Conclusion :** Malgré des apports en calcium et en vitamine D en-deçà des recommandations et une faible adhérence au traitement nutritionnel, la BMD lombaire des enfants pré-pubères avec l'ALV n'est pas différente à celle des enfants sans ALV. Nos résultats suggèrent, néanmoins, une proportion élevée d'enfants allergiques pré-pubères présentant une faible BMD lombaire. L'évaluation de la BMD et du statut en vitamine D doit désormais faire partie du suivi des enfants allergiques.

Résumés des présentations de la Session # 2 :

Étudiants à la maîtrise

Groupe # 5

Axe : Maladies virales, immunitaires et cancer

ÉTUDE PRÉ-CLINIQUE D'UN INHIBITEUR DE PARP DANS LE NEUROBLASTOME

Addiou A^{1;2}, Belounis A^{1;2}, Nyalendo C^{1;2}, Cournoyer S¹, Brito RM¹, Sartelet H^{1;2}

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

Introduction : Le neuroblastome (NB) est un cancer extra-crânien fréquent chez l'enfant. Nous avons démontré que les cellules initiatrices de tumeurs (CIT) du NB exprimant le CD133 (CD133high) sont plus résistantes à la chimiothérapie. De plus, elles expriment des niveaux plus élevés de PARP-1, une protéine importante dans la réparation de l'ADN. Déterminer l'effet d'AG-014699 (AG), un inhibiteur de PARP, dans la survie du NB in vitro, seul ou en combinaison avec d'autres agents anticancéreux. **Méthodes :** Les cellules de NB (parentales ou CD133high triées par cytométrie de flux) ont été traitées avec AG et/ou doxorubicine (DR) et cisplatine (CP). Un test ELISA a permis de déterminer la concentration optimale d'AG nécessaire à l'inhibition de PARP. La prolifération cellulaire a été mesurée par le test MTT. Des Western Blots (WB) ont permis d'évaluer la modulation des voies apoptotiques et autophagiques. Dans les cellules traitées, les dommages à l'ADN ont été quantifiés par l'immunofluorescence de la protéine H2A-X. **Résultats :** Nos résultats démontrent qu'une concentration de 4uM d'AG est nécessaire à l'inhibition de PARP. Un tiers des lignées cellulaires présentent une sensibilité à l'AG utilisé en monothérapie avec un IC50 de moins de 5uM. On observe une diminution de moitié de l'IC50 lorsque l'AG est utilisé en combinaison avec DR. Par contre, aucun effet synergique n'est observé avec CP. La sensibilité des CIT ne semble pas plus importante que l'ensemble des cellules tumorales. Une concentration croissante d'AG ne semble pas corrélérer avec une augmentation de l'apoptose, car les WB ne démontrent aucune modulation de Caspase-3. Par contre, on observe une augmentation de LC3 II ce qui suggère une activation de la voie autophagique. Les bris double brins d'ADN augmentent de 2.5 fois lorsque le 4uM d'AG est combiné à l'IC50 de DR. **Conclusions :** L'AG utilisé en combinaison avec des médicaments classiques utilisés dans le traitement du NB, à des doses potentiellement thérapeutiques, démontrent des résultats prometteurs. Ces résultats contribueront à l'amélioration des traitements ciblant le NB.

CONSÉQUENCES D'UN CHARGEMENT SUR LES PROPRIÉTÉS MÉCANIQUES ET BIOLOGIQUES DES DISQUES INTERVERTÉBRAUX DE PORC

Diversy N^{1,2}, Périé D^{1,2}

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

Introduction : La dégénérescence discale est un processus de dégradation des disques intervertébraux (IVDs) largement impliqué dans les pathologies de la colonne vertébrale causant des altérations physico-chimiques et affectant les propriétés biomécaniques du disque. Actuellement, les principales procédures cliniques pour traiter la dégénérescence sont la discectomie, l'arthrodèse et l'arthroplastie discale totale. Ces approches sont invasives et les bénéfices à long terme sont sujets à controverse. De nombreuses études suggèrent que la thérapie physique serait une alternative prometteuse pour pallier à la dégénérescence en activant le métabolisme cellulaire et la réparation des IVDs. Cependant, il est nécessaire de définir les seuils pour lesquels l'activité physique a une incidence bénéfique ou délétère. **Objectifs :** Il s'agit de déterminer *in vitro* les conditions de chargements mécaniques qui entraînent la réparation des IVDs sur un modèle animal et de suivre les conséquences de ces stimuli par imagerie par résonance magnétique quantitative (IRMq). **Méthodologie :** 24 segments lombaires composés de 3 disques et leurs vertèbres sont extraits de la colonne vertébrale de porc dès le décès de l'animal. Les segments, recevant une injection de trypsine ou de solution saline, sont testés en compression confinée dynamique durant 24h, à différentes fréquences et amplitudes. Les propriétés des tissus de chaque disque sont analysées par histologie, tests biochimiques et IRMq. Afin de mettre en évidence l'activation du métabolisme, l'expression de gènes majeurs est également mesurée par PCR quantitative. **Résultats attendus :** À fréquence et amplitude de chargement spécifique, aura lieu une stimulation du métabolisme observable par des modifications au niveau de la structure des IVDs, un remaniement de la composition des tissus avec notamment une augmentation des protéoglycanes et de la teneur en eau (en déclin lors de la dégénérescence), et concernant l'expression génique, une balance en faveur des gènes anaboliques. Les changements biomécaniques seront soulignés par la variation des paramètres IRMq et corrélés avec les changements biologiques constatés. **Conclusion :** En plus de contribuer à la connaissance de la biomécanique des IVDs, ces résultats permettront de réaliser une future étude sur l'effet de la compression dynamique sur la biologie des IVDs *in vivo*. De plus, les nouveaux outils développés pourront être transposés en vue d'une amélioration des diagnostics.

Lachance S^{1,2}, Guyot M-C¹, Justice M J³, Kibar Z^{1,4}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Programme de Sciences Biomédicales, Université de Montréal
3. Département de la génétique humaine et moléculaire, Collège de Médecine Baylor, Houston, Texas, USA,
4. Département d'Obstétrique-Gynécologie, Université de Montréal

Introduction : Les anomalies du tube neural (ATN), tel que l'encéphalie et la spina bifida, représentent un groupe de malformations congénitales chez l'humain, affectant 1-2 enfants pour 1000 naissances. Elles sont causées par une fermeture incomplète du tube neural lors de sa formation pendant l'embryogenèse. La souris looptail (queue en forme de boucle ou kinky) a été identifiée comme une souris modèle pour étudier les ATN. Nous avons identifié une souris mutante (Skam26Jus) générée par l'agent mutagène N-Ethyl-N-Nitrosurea (ENU) et qui donne un phénotype récessif looptail. La souche parentale sur laquelle s'est effectuée la mutagenèse est C57BL/6. Avec l'hypothèse que l'ATN chez Skam26Jus est causée par une mutation récessive dans un gène important pour la fermeture du tube neural, l'objectif de notre étude est d'identifier la mutation causative en utilisant l'approche de Homozygosity mapping suivi de l'approche de *positional candidate gene*. **Méthodes :** Nous avons fait trois croisements consécutifs de la souris Skam26Jus au fond génétique de C57BL/6 avec une autre souche 129SvEv dans le but de réduire la quantité du génome C57BL/6. À chaque croisement, on a sélectionné les souris Skam26Jus avec un phénotype de Looptail, soit une queue en forme kinky. Un total de 19 souris avec la queue kinky obtenues au 3ème croisement ont été génotypées avec 18 marqueurs informatifs pour ces deux lignées. Les régions homozygotes d'origine de C57BL/6 qui ont ségrégré avec le phénotype étaient identifiées de façon manuelle. **Résultats :** Nous avons identifié une région de 4,1 Mb contenant 38 gènes sur le chromosome 6. Un gène, Lrp6 se trouvait dans cette région et se présentait comme un excellent candidat pour l'ATN. Ce gène est le co-récepteur des frizzled et par la liaison de différents Wnts un répresseur de la voie non canonique. Le séquençage des exons de Lrp6 par Sanger a permis d'identifier une mutation homozygote spécifique au phénotype de l'ATN et absente des souris non affectées et des autres souches contrôles. **Perspectives :** Des validations fonctionnelles sont en cours dans le but de valider que cette mutation est associée aux ATN. En parallèle, nous séquençons LRP6 chez des patients humains afin d'investiguer son rôle dans les ATN humaines.

MÉTHODE NON IRRADIANTE D'ÉVALUATION DE LA FLEXIBILITÉ RACHIDIENNE CHEZ LES ADOLESCENTS AVEC SCOLIOSE IDIOPATHIQUE

Moulin D ^{1;2}, Parent S ¹, Périé-Curnier D ^{1;3}, Aubin C-É ^{1;3}, Petit Y ^{1;2}

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

Introduction : Des tests de flexibilité impliquant une radiographie sont généralement utilisés afin de déterminer la réductibilité des courbures scoliotiques et d'identifier les segments vertébraux à instrumenter. Ce projet vise à développer et à valider cliniquement une méthode non irradiante pour quantifier la flexibilité des courbures scoliotiques. **Méthodes :** Le test proposé est adapté du test de suspension utilisant des radiographies dans deux positions : 1) debout; 2) suspendu à l'aide d'un harnais. Ce harnais est utilisé avec un appareil de levée adapté pour l'appareil radiographique à basses doses (EOS). Un système 3D optique (Pontos, GOM) est utilisé pour mesurer sans contact les déformations rachidiennes de façon à remplacer les radiographies. Des marqueurs radio-opaques sont placés sur le dos au niveau des apophyses épineuses des vertèbres apicales et limites de chaque courbure. L'angle de Ferguson de chaque courbure rachidienne est déterminé dans les deux positions. À des fins de validation, des radiographies sont prises dans ces deux positions afin de comparer les résultats avec les angles de Cobb et de Ferguson mesurés à partir des radiographies. Les indices de flexibilité spécifiques aux patients sont ensuite calculés. **Résultats :** Un prototype du harnais a été conçu et fabriqué pour permettre les acquisitions optiques et s'adapter à plusieurs morphologies. Quelques essais préliminaires de suspension sans radiographie ni acquisition optique ont été effectués sur des sujets volontaires pour améliorer la conception. Les essais cliniques ont récemment été amorcés, où 15 patients scoliotiques, sur 30 prévus, âgés de 12 à 18.5 ans et ayant un angle de Cobb variant entre 8° et 47° ont été recrutés. Deux suspensions ont été effectuées pour chacun des patients. La phase d'évaluation de la méthode optique débutera sous peu et il sera alors possible de la comparer avec la méthode radiographique. **Conclusion :** Une fois validé, ce test permettra une meilleure planification du traitement orthopédique basée sur la flexibilité du rachis et pourra être proposé à tous les patients scoliotiques grâce à son caractère non irradiant.

INFLUENCE DU GÈNE GLUTATHION S TRANSFÉRASE SUR LA PHARMACOCINÉTIQUE DE BUSULFAN ET LES RÉSULTATS DE TRANSPLANTATION

Rezgui MA ^{1;2}, Ansari M ^{1;5}, Théoret Y ^{1;2;4}, Bittencourt E ^{1;3}, Duval M ^{1;3}, Krajnovic M ^{1;2;3;4}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de pharmacologie, Faculté de Médecine, Université de Montréal
3. Département de pédiatrie, Faculté de Médecine, Université de Montréal
4. Unité de pharmacologie clinique, CHU sainte-Justine, Montréal
5. Département de pédiatrie, Unité d'onco-pharmacologie Hôpital universitaire Genève, Faculté de Médecine, Université de Genève, Genève

Introduction: Le Busulfan (BU) est un composé clé dans le régime de conditionnement myéloablatif chez les enfants subissant la transplantation de cellules souches hématopoïétiques (TCSH). Il est principalement métabolisé par le glutathion S-transférase (GST), donc les polymorphismes fonctionnels des gènes GST peuvent contribuer à la variabilité de la PK du BU et/ou des résultats TCSH. Notre récente étude pilote interrogeant les polymorphismes des gènes GST et la PK après la première dose du BU par voie intraveineuse a montré une association significative entre le génotype GSTM1 nul et une exposition plus élevée aux médicaments. **Méthode :** L'objectif de la présente étude était d'étendre cette analyse à un nombre plus élevé de patients (n=74), d'évaluer l'association entre les génotypes GSTA1, GSTP1, GSTM1 et l'exposition aux médicaments et d'évaluer si le génotype GST influe sur le résultat de TCSH en termes d'efficacité et de toxicité. Les génotypes des gènes GSTA1 (C-69T, A-513G, G-631T, C-1142G), GSTM1 (dél) et GSTP1 (A1578G; C2293T) ont été obtenus et des analyses d'association ont été réalisées avec des polymorphismes individuels ainsi qu'avec des haplotypes GSTA1 reconstruits par le logiciel PHASE. **Résultats :** Les résultats semblent se répliquer avec succès à ceux obtenus dans l'étude pilote pour le génotype GSTM1. Les polymorphismes du GSTA1 et GSTP1 analysés individuellement n'ont pas été associés à la première dose de la PK du BU. Cependant, l'analyse des haplotypes a révélé que les haplotypes particuliers GSTA1 affectent l'exposition au médicament. L'haplotype *A2 (C-1142, G-631, A-513, C-69), trouvé dans 23% des patients, a été associé à des niveaux bas de médicaments, des doses plus faibles de concentrations de médicaments ajustés (PAUC=0,02; PCmax=0,003; PCss=0,02) et une clairance plus élevée des médicaments (p=0,007). Ce résultat confirme les études fonctionnelles suggérant une plus grande activité enzymatique des transporteurs GSTA1 *A. L'effet Gene-dose a été également observé avec l'exposition au médicament et la clairance a été plus affectée de manière additive (PAUC=0,009; PCmax=0,003; PCss=0,01; PCL=0,004). Les patients ayant deux copies de l'haplotype *A2 ont une meilleure survie sans événement (p=0,04). En revanche, les individus homozygotes pour GSTA1 allèles T-69 ou G-1142 définissant respectivement les haplotypes *B et *B1, avaient un risque plus élevé de VOD (HR=10,5; p=0,002). **Conclusion :** Les résultats obtenus permettent d'adapter la première dose du BU selon la génétique des patients.

ANALYSE DU RÔLE DE DIAPHANOUS PENDANT LA CYTOKINÈSE

Ruella Y^{1;2}, Hickson G^{1;2}

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

Introduction : Une cellule se divise en deux par le processus de cytokinèse (Eggert, 2006). La cytokinèse requiert la formation d'une structure dynamique composée d'Actine et de Myosine, l'anneau contractile (AC) (Glotzer, 2005). La contraction de cet anneau diminue le diamètre de la cellule au niveau de l'équateur, mais ne peut pas d'elle-même compléter la cytokinèse. L'AC se transforme en une structure plus stable, l'anneau du midbody (AM) qui gère l'éventuelle séparation des deux cellules sœurs (Steigemann and Gerlich, 2009). Lors de ce processus, plusieurs protéines dépendantes de Rho-GTP, par exemple Anilline, sont impliquées, mais les mécanismes responsables de cette transformation ne sont pas encore connus. Une des composantes importantes pour la division cellulaire est l'agent nucléateur Diaphanous (Dia). Dia est une formine responsable de l'agencement des filaments d'actine non ramifiés (Young and Copeland, 2010). C'est une protéine activée par Rho-GTP qui est essentielle à la division cellulaire (Castrillon and Wasserman, 1994). **Méthodes :** Nous utilisons la microscopie de haute résolution en temps réel pour suivre le comportement dynamique des protéines marquées par fluorescence dans des cellules de *Drosophile* S2. **Résultats :** Une diminution de 75% des niveaux d'expression de Diaphanous par ARNi mène à l'échec de la cytokinèse après la contraction initiale de l'AC. De plus, la diminution de Dia entraîne des oscillations latérales et affecte le comportement dynamique de l'Anilline et de la Myosine. En effet, dans les cellules avec les niveaux réduits de Dia, Anilline et Myosine sont recrutées à l'AC de façon moins uniforme comparé au contrôle, mais pendant la contraction elles forment une structure riche en Anilline et Myosine qui est maintenue à l'intérieur lorsqu'elle échoue la cytokinèse. **Conclusion :** Ces résultats préliminaires suggèrent que Dia est responsable du maintien de la stabilité de l'AC pendant sa transition à l'AM. La diminution de Dia provoque un recrutement d'Anilline et Myosine à l'AC qui n'est pas approprié, ce qui pourrait expliquer les oscillations qui mènent à la formation d'un anneau incapable de se fermer entièrement et de séparer les cellules filles. Dia serait donc responsable du recrutement approprié des composantes de l'AC et de leur stabilisation pendant la cytokinèse.

ENTRAÎNEMENT INTENSIF DES PROCESSUS ATTENTIONNELS : UNE ÉTUDE D'EFFICACITÉ EN NEUROTRAUMATOLOGIE PÉDIATRIQUE

Séguin M^{1;2;3;4}, Lahaie A³, Beauchamp M H^{1;2;4}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Psychologie, Université de Montréal
3. CERNEC, Montréal
4. CRDP Le Bouclier – Traumatologie, Laurentides

Introduction : Les dysfonctions attentionnelles suivant un traumatisme craniocérébral (TCC) sont fréquentes. Elles compliquent souvent la reprise des activités de la vie quotidienne et influencent négativement le pronostic de réinsertion socio-académique et professionnelle. Or, les cliniciens de réadaptation disposent d'un nombre limité d'outils de remédiation cognitive dont l'efficacité est démontrée et qui sont adaptés à une population francophone. Cette étude vise à démontrer l'efficacité d'un protocole d'entraînement intensif des fonctions attentionnelles, basé sur une adaptation française de l'Attention Process Training-I (Sohlberg & Mateer, 1987). **Méthode :** L'échantillon sera composé de 12 jeunes âgés entre 10 et 16 ans, ayant subi un TCC et présentant des déficits attentionnels consécutifs. Le groupe expérimental (n = 6) recevra 24 séances d'entraînement, à raison de 3 séances de 45 minutes par semaine. Les paramètres seront les mêmes pour le groupe contrôle (n = 6), à l'exception du fait que l'entraînement attentionnel sera remplacé par de l'aide aux devoirs. Les mesures pré et post-entraînement comprendront des questionnaires de comportement et des épreuves neuropsychologiques standardisées, incluant des mesures contrôles non reliées à la sphère attentionnelle. Les données recueillies seront analysées à l'aide de tests statistiques de comparaison de moyennes et d'analyse de variance. **Résultats :** Une amélioration significative de la performance attentionnelle est attendue chez les participants ayant reçu l'entraînement attentionnel, comparativement au groupe de comparaison. La performance des participants aux épreuves contrôles devrait demeurer inchangée, quelque soit le type d'intervention. Comparativement au groupe contrôle, le groupe ayant bénéficié de l'entraînement attentionnel devrait présenter un meilleur rendement attentionnel dans leurs activités quotidiennes, d'après les réponses aux questionnaires de comportement. Cette amélioration devrait également se maintenir à trois et à six mois post-intervention. **Conclusion :** La démonstration d'un effet positif et durable d'un entraînement intensif sur le rendement attentionnel pourrait favoriser le développement et l'utilisation de protocoles de remédiation cognitive francophones. Par le fait même, le pronostic fonctionnel de la clientèle pédiatrique en traumatologie en serait potentialisé.

Résumés des présentations de la Session # 2 :

Étudiants à la maîtrise

Groupe # 6

Axe : Pathologies foeto-maternelles et néonatales

UNE EXPOSITION NÉONATALE À L'OXYGÈNE MÈNE À DES MODIFICATIONS DE LA FONCTION MITOCHONDRIALE CHEZ LE RAT ADULTE

Anstey Z ^{1,2}, Cloutier A ^{1,2}, Huyard F ^{1,2}, Bertagnolli M ^{1,2}, Nuyt AM ^{1,2}

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

Introduction : L'exposition à l'oxygène (O₂) des ratons nouveau-nés a des conséquences à l'âge adulte, dont une hypertension artérielle (HTA), une dysfonction vasculaire, une néphropénie et des indices de sénescence prématurée. En considérant que les reins sont encore en développement actif lors des premiers jours après la naissance chez les rats, qu'ils jouent un rôle clé dans le développement de l'hypertension et qu'une des caractéristiques du vieillissement est la dysfonction mitochondriale, nous postulons que les conditions délétères néonatales peuvent avoir un impact significatif sur la modulation de l'expression des protéines clés du fonctionnement mitochondrial et une production mitochondriale excessive d'espèces réactives de l'O₂. **Méthodes :** Des ratons Sprague-Dawley sont exposés à 80% d'O₂ (H) ou 21% O₂ (Ctrl) du 3^e au 10^e jr de vie. À 16 semaines, les reins sont prélevés et les mitochondries sont extraites suivant une méthode d'extraction standard, avec un tampon contenant du sucrose 0.32 M et différentes centrifugations. L'expression des protéines mitochondriales a été mesurée par Western blot, tandis que la production d'H₂O₂ et les activités des enzymes clés du cycle de Krebs ont été évaluées par spectrophotométrie. Les résultats sont exprimés par la moyenne $\pm$ SD. **Résultats :** Les rats H présentent une activité de citrate synthase (considéré standard interne de l'expression protéique et de l'abondance mitochondriales) augmentée (12.4 ± 8.4 vs 4.1 ± 0.5), une diminution de l'activité d'aconitase (enzyme sensible au redox mitochondrial) (0.11 ± 0.05 vs 0.20 ± 0.04), ainsi qu'une augmentation dans la production de H₂O₂ (7.0 ± 1.3 vs 5.4 ± 0.8) comparativement au groupe Ctrl. Le groupe H (vs Ctrl) présente également une diminution dans l'expression de peroxiredoxin-3 (Prx3) (-23%), une protéine impliquée dans l'élimination d'H₂O₂ et l'expression du cytochrome C oxidase (Complexe IV) (-15%), une protéine de la chaîne de respiration mitochondriale. **Conclusion :** Une exposition néonatale à l'O₂ chez le rat adulte mène à des indices de dysfonction mitochondriale dans les reins, associée à une augmentation dans la production d'espèces réactives de l'oxygène, suggérant un rôle de ces modifications mitochondriales dans le développement de l'hypertension artérielle et d'un vieillissement accéléré, et par conséquent, un facteur possible dans la progression vers des maladies cardiovasculaires.

L'ÉVALUATION DE L'ASSOCIATION ENTRE L'HYPERTENSION GESTATIONNELLE ET LES MÉTAUX LOURDS

Camara LR^{1,2}, Arbuckle T³, Fraser WD^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Médecine Sociale et Préventive, Université de Montréal
3. Santé Canada

Problématique : L'hypertension gestationnelle présente chez 10% des femmes enceintes, constitue une des complications majeures de la grossesse. Son étiologie n'est pas connue, mais plusieurs facteurs évoqués dans sa physiopathologie convergent vers un mécanisme commun : le stress oxydatif. Parmi les diverses causes du stress oxydatif, on retrouve des facteurs environnementaux, dont les métaux lourds, et les carences alimentaires maternelles. Dans cette étude nous proposons d'évaluer l'association entre ces facteurs.

Objectif : Évaluer l'association entre les métaux lourds et l'hypertension gestationnelle en fonction de l'âge gestationnel chez les femmes enceintes canadiennes.

Méthodologie : Nous avons réalisé une étude de cohorte prospective auprès de 2000 femmes enceintes réparties dans 10 villes canadiennes (Vancouver, Edmonton, Winnipeg, Sudbury, Ottawa, Kingston, Hamilton, Toronto, Montréal et Halifax). Les femmes sans antécédent pathologique personnel ou obstétrical ont été recrutées entre 6 et 13 semaines de gestation. Elles ont complété chaque trimestre un questionnaire concernant les sources d'exposition aux métaux lourds et d'autres covariables (le statut nutritionnel). Des prélèvements sanguins pour mesurer, entre autres, les niveaux des métaux lourds ont été effectués chaque trimestre et à l'accouchement. Les analyses seront effectuées au laboratoire de toxicologie de l'Institut National de Santé Publique du Québec. La base de données requise pour l'analyse sera disponible en mars 2012. La proportion attendue des patientes avec l'hypertension gestationnelle chez les participantes est de 5%. **Analyse :** Initialement, nous effectuerons une régression linéaire pour explorer la relation entre le niveau sérique des métaux lourds (variable indépendante) au premier et au troisième trimestre, et la tension artérielle moyenne (variable dépendante continue). L'estimation de cette association sera ajustée pour les facteurs confondants. Ensuite, les patientes seront catégorisées selon la présence ou l'absence de l'hypertension gestationnelle et une régression logistique sera effectuée pour évaluer le rapport de cotes entre le niveau des métaux lourds et l'hypertension gestationnelle. **Conclusion :** Si notre étude démontre une association entre le niveau sérique maternel des métaux lourds et le risque d'hypertension gestationnelle, il s'agira d'un facteur évitable, ce qui aurait des implications importantes sur le plan de la prévention de cette maladie.

NOUVELLE APPROCHE IMMUNOTHÉRAPEUTIQUE POUR TRAITER LE NEUROBLASTOME CHEZ L'ENFANT

Cordeau M^{1,2}, Herblot S^{1,3}, Duval M^{1,3,4}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Microbiologie et d'Immunologie, Université de Montréal
3. Département de Pédiatrie, CHU Sainte-Justine, Montréal
4. Programme de Sciences Biomédicales, Université de Montréal

Introduction : Le neuroblastome (NB) est une tumeur du système nerveux sympathique qui atteint principalement les enfants de moins de 5 ans et touche 50 à 75 enfants par année au Canada. L'Hôpital Sainte-Justine traite entre 15 et 18 de ces enfants. On distingue 4 stades dans la maladie; le stade IV est souvent métastatique et réfractaire aux traitements y compris la greffe autologue de cellules souches hématopoïétiques (CSH). Une option thérapeutique pour ces NB réfractaires pourrait être la greffe de CSH allogénique. Le succès de ce traitement repose sur la combinaison du traitement chimiothérapeutique qui réduit la charge tumorale et l'effet immunothérapeutique de la greffe. En effet, les cellules immunitaires issues du greffon ont une activité anti-tumorale qui est appelée effet du greffon contre la tumeur (GvT). Notre équipe a montré qu'une prise de greffe de sang de cordon est possible chez des patients atteints de NB réfractaire. Ce sont les lymphocytes du système immunitaire inné et adaptatif qui sont les effecteurs de l'effet GvT, c'est-à-dire les cellules Natural Killer (NK) et les lymphocytes T, respectivement. Toutefois, ce sont les cellules NK qui participent à l'effet GvT très précocement après la greffe, alors que la charge tumorale est encore minimale, contrairement aux cellules T dont l'effet est plus tardif. L'activité cytolytique des cellules NK est augmentée en présence de cytokines telles que l'interféron alpha (IFN- α), mais également en présence de faibles quantités de cellules dendritiques (DC) activées. Nous posons l'hypothèse que la stimulation de l'activité anti-tumorale des cellules NK par l'IFN- α ou les DC activées, tôt après la greffe, permettrait d'augmenter l'effet GvT et de réduire les risques de rechute du NB. **Méthodologie :** Nous proposons de tester *in vitro* et *in vivo* l'augmentation de l'activité anti-tumorale des cellules NK via l'activation des DC (DC myéloïdes ou plasmacytoïdes). *In vitro* : nous comparerons les bénéfices de la co-culture de DC activées avec des cellules NK vis-à-vis de cellules de NB. *In vivo* : grâce à un modèle de souris greffées avec des cellules souches humaines nous suivrons l'activation des cellules NK ainsi que la survie des souris après une infusion de cellules de NB. **Perspective :** Notre étude permettra de déterminer les avantages de l'immunothérapie post-greffe de sang de cordon basée sur l'activation du système immunitaire inné. Nous déterminerons la meilleure stratégie d'activation des cellules NK pour obtenir un effet GvT maximal.

L'ANALYSE DE LA VARIABILITE DU RYTHME CARDIAQUE (VRC) FœTAL PERMET DE DETECTER PRECOCEMENT UNE ACIDEMIE HYPOXEMIE A

Durosier LD ^{1,2}, Cao M ^{1,2}, Green G ⁵, Ross M ⁶, Richardson B ^{3,4}, Frasch M ^{1,4}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Programme de Sciences Biomédicales, Université de Montréal
3. University Western Ontario, London
4. Lawson Health Research Institute, London
5. Ottawa Health Research Institute, Ottawa
6. Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles

Objectif : Le RMSSD (Root Mean Square of the Successive Differences of R – R intervals), une mesure de la Variabilité du Rythme Cardiaque Fœtal (VRCF) reflète l'activité vagale et augmente durant une acidémie sévère (pH 7.09) chez le fœtus ovin à l'approche du terme. **Hypothèse :** Nous faisons l'hypothèse que l'enregistrement continu de la VRCF permettrait de détecter précocement un état d'hypoxie – acidémie analogue à une situation qui pourrait survenir durant le travail chez l'homme. Nous avons évalué la performance du RMSSD (sur 1000 Hz) de la même manière qu'elle est disponible cliniquement (échantillons de 4 Hz).

Méthodes : Sept (n = 7) fœtus ovins proches du terme ont été chroniquement préparés avec des cathéters vasculaires et un brassard pour l'occlusion du cordon ombilical (OCO). Chaque deux minutes et demie, pendant une minute, les animaux ont subi des occlusions graduelles du cordon ombilical : légères et partielles, modérées et partielles chacune de ces étapes pendant une heure, sévères et complètes durant une à deux heures jusqu'à ce que le pH atteigne 7.00 (pH < 7.00). Des échantillons de sang artériel ont été collectés avant le début des occlusions, durant la période des OCO chaque 20 minutes et à une heure de la récupération de l'animal. Le RMSSD a été calculé en mode continu dans une fenêtre de temps de 5 minutes selon un système automatisé et standardisé (CIMVA.org). Les valeurs moyennes du RMSSD calculés sur une période d'intervalles de 20 minutes avant, pendant les différentes séries d'OCO et après les OCO ont été, avec exactitude, corrélées dans le temps avec le pH, le lactate l'excès de base (EB). Les résultats sont présentés en tant que moyenne $\pm$ ESM (Erreur Standard de la Moyenne). **Résultats :** Les Occlusions répétées du Cordon Ombilical (OCO) résultent en une diminution du pH passant de 7.36 ± 0.01 à 6.99 ± 0.01 . Chez 7 animaux, quand mesuré à 1000 Hz, le RMSSD de base passe de 12.8 ± 1.8 msec à 41.4 ± 6.3 msec, 70 ± 15 minutes (pH 7.16 ± 0.04) avant que le pH n'atteigne son niveau le plus bas. Cette augmentation du RMSSD persiste 1 heure au cours de la récupération de l'animal. Le RMSSD est corrélé au pH (R = - 0.60), au lactate (R = 0.74) et à l'excès de base (R = - 0.52) (le tout p < 0.0001). Quand l'échantillon de VRCF est mesuré à 4 Hz, le RMSSD de base, à 52.2 ± 26.3 msec, est détecté à 60 et 100 minutes après le début des occlusions sévères chez 6 des 7 animaux.

ÉTUDES GÉNÉTIQUES MOLÉCULAIRES DU GENE DE LA POLARITÉ PLANAIRE SCRIBBLE1 CHEZ LES ANOMALIES DE TUBE NEURAL

Kharfallah F ^{1,2}, Allache R ¹, De Marco P ³, Merello E ³, Capra V ³, Kibar Z ^{1,4}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Biochimie, Université de Montréal
3. U.O. Neurochirurgia, Istituto G. Gaslini, Genova, Italie
4. Département d'Obstétrique-Gynécologie, Université de Montréal

Introduction : Les anomalies du tube neural (ATN), incluant l'anencéphalie et le spina-bifida, représentent un groupe de malformations congénitales très fréquentes chez l'homme. Ces anomalies sont causées par un défaut partiel ou complet de la fermeture du tube neurale au cours de l'embryogenèse. Les ATN ont une étiologie complexe et multifactorielle impliquant des facteurs environnementaux et génétiques. La voie de signalisation non-canonique du Frizzled (Fz)/Dishevelled (Dvl) contrôle la polarité cellulaire planaire (PCP) et le processus morphogénétique appelé l'extension convergente qui est essentiel pour la gastrulation et la fermeture du tube neural. Très important, des mutations des gènes de cette voie étaient fortement associées aux ATN chez la souris et l'humain. Scribble est un gène de la voie PCP qui cause une sévère ATN chez la souris Circletail. Scribble se lie avec un autre membre de la voie PCP qui est Stbm/Vang et coopère ensemble pour la stabilité de la voie PCP.

Méthodes : L'étude comporte 396 patients recrutés au Centre Spina Bifida de l'hôpital Gaslini en Gènes, Italie et 83 patients recrutés au Centre Spina Bifida de l'hôpital Sainte Justine. Les patients sont affectés par plusieurs formes d'ATN. Les exons des cadres de lecture du SCRIBBLE1 ainsi que les jonctions intron-exon étaient amplifiés par réaction de polymérase en chaîne (PCR) et séquencés sur des appareils de séquençage ABI3700 (Applied Biosystems). L'effet des mutations dans SCRIB1 sur la fonction de la protéine sera examiné en utilisant un teste biochimique des interactions protéine-protéine, le « Yeast Two hybrid » (Y2H), ainsi qu'avec les poissons zèbres. **Résultats :** Nous avons identifié 8 mutations rares et non synonymes chez 10 patients, D93A, G145R, P649H, G469S, Q808H, V1066M, T1422M et R1641C. Trois mutations, P649H, Q808H, et T1422M, sont absentes dans les contrôles analysés et qui affectent des acides aminés conservés chez les mammifères. Les validations fonctionnelles de ces mutations avec le système Y2H et chez les poissons zèbres sont en cours. **Conclusion :** Notre étude aidera à mieux comprendre le rôle de la voie PCP, et plus spécifiquement de SCRIB1, dans l'étiologie complexe des ATN chez l'humain. L'identification des gènes prédisposant aux ATN nous aidera à mieux comprendre les mécanismes pathogéniques impliqués dans ces maladies.

ANTIMALARIENS ET RISQUES POUR LA GROSSESSE ET LE FOETUS : REVUE DE LA LITTÉRATURE

Muanda FT ^{1,2}, Bérard A ^{1,2}

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

Introduction : L'OMS recommande l'utilisation des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (CTA) et la quinine +clindamycine dans le traitement de la malaria au cours de la grossesse. Très peu de données existent sur leur innocuité au cours de cette période de la vie. **Objectif :** Cette revue de la littérature propose de mettre en évidence les éventuels risques associés à l'utilisation des antimalariens au cours de la grossesse. **Méthodologie :** Une recherche systématique avec Pubmed a été réalisée en utilisant les mots clés suivants: ("antimalarial" [MeSH Terms] OR "Antimalarials" [All Fields] OR "Antimalarials" [Pharmacological Action]) AND ("pregnancy" [MeSH Terms] OR "pregnancy" [All Fields]) AND ("Human" [MeSH Terms] AND ("1966/01/01" [PDAT]: "2012/04/30" [PDAT])). Toutes les études sur l'efficacité de ces médicaments sans groupe comparateur étaient exclues. Une revue systématique a été ainsi réalisée sur chaque étude sélectionnée. **Résultats :** La revue de la littérature a identifiée 70 études. La majorité de ces études a concernée l'utilisation des antifolates (31.4%), et des combinaisons thérapeutiques à base d'artémisinine (17.14%). Les données sur l'utilisation de la quinine au cours de la grossesse sont rassurantes. L'innocuité de la méfloquine au cours du premier trimestre de la grossesse est controversée. À ce jour, l'innocuité de l'amodiaquine n'a pas été rapportée dans la littérature. L'utilisation des antifolates comme groupe a été associée à une augmentation du risque d'anomalies congénitales (RR= 3.4 ; 95% CI, 1.8 to 6.4) au cours du second et du troisième trimestre de grossesse. L'innocuité de l'artémisinine et de ses dérivés n'est pas encore clairement établie. **Conclusion :** Le risque des antimalariens au cours de la grossesse, principalement au premier trimestre, n'est pas largement rapporté dans la littérature médicale. Cependant, l'utilisation des antifolates au cours de la grossesse devrait être réévaluée.

CONTRIBUTIONS DU GÈNE DE LA POLARITÉ PLANAIRE PTK7 AUX ANOMALIES DU TUBE NEURAL HUMAINES

Wang M ¹, De Marco P ², Merello E ², Drapeau P ³, Capra V ², Kibar Z ¹

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. U.O. Neurochirurgia, Istituto G. Gaslini, Genova, Italie
3. Département de pathologie et biologie cellulaire, Université de Montréal

Introduction : Les anomalies du tube neural (ATN) sont des malformations congénitales assez fréquentes chez l'homme, touchant 1-2/1000 naissances. Les ATN sont des anomalies développementales où le tube neural reste ouvert et représentent une cause majeure de mortalité périnatale. Leur origine est multifactorielle, impliquant des facteurs génétiques et environnementaux. Des études des modèles animaux ont fortement impliqué la voie de la polarité planaire (PCP) dans ces anomalies. PTK7 (Protéine Tyrosine Kinase 7) a été récemment signalé comme étant un membre de cette voie. Des études dans des modèles animaux ont montré que certaines mutations dans le gène PTK7 peuvent donner le phénotype ATN. Vu sa forte conservation à travers les espèces, PTK7 représente un bon candidat pour les anomalies du tube neural chez l'homme. Notre étude vise à identifier et caractériser des mutations dans PTK7 qui sont spécifiques aux patients ATN. **Sujets & Méthodes :** La cohorte consiste de 479 patients atteints de différentes formes d'ATN et 467 contrôles de même origine ethnique. Aucun des contrôles ne présente d'antécédents d'ATN dans sa famille. La cadre de lecture et la structure génomique de PTK7 (GenBank NM_002821) ont été déterminés en utilisant les données des bases publiques NCBI (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov>) et ensembl (<http://www.emsembl.org>). Des amorces génomiques ont été développés afin d'amplifier par réaction de polymérase en chaîne (PCR) et reséquençer le cadre de lecture ainsi que les jonctions exon-intron du gène dans les patients atteints d'ATN. Le reséquençage était fait sur des appareils de séquençage ABI3700 (Applied Biosystems). Les résultats du séquençage ont été analysés par le program SeqMan de DNASTAR. L'alignement de la protéine PTK7 avec d'autres espèces a été réalisé par ClustalW2. Les programmes SIFT et PolyPhen ont été utilisés pour prédire la pathogénicité des mutations. **Résultats :** Nous avons identifié 5 mutations, p.Ile121Met, p.Val291Ile, p.Pro345Leu, p.Gly348Ser, p.Gly775Ser, qui sont rares, non silencieuses et absentes dans les contrôles analysés. Deux de ces mutations, p.Ile121Met p.Pro345Leu, ont été prédites, par PolyPhen, pour être potentiellement pathogéniques. **Conclusion :** Cinq mutations, rares et fortement conservées chez les vertébrés, dans PTK7 sont associées aux ATNs. Deux mutations étaient prédites d'être pathogéniques. La validation fonctionnelle de ces mutations dans un modèle poisson zébré est en cours.

Résumés des présentations de la Session # 2 :

Stagiaires postdoctoraux et résidents

Groupe # 1

Axe : Maladies du cerveau

LA CROISSANCE DU CORPS CALLEUX DURANT L'ENFANCE ET L'ADOLESCENCE

Ansado J ^{1,2}, Collins L ³, Garon M ^{1,2}, Fonov V ³, Karama, S ³, Evans A ³, Beauchamp MH ^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Psychologie, Université de Montréal
3. Brain Imaging Center, Montreal Neurological Institute, Mc Gill University

Introduction : Le Corps Calleux assure le transfert et la coordination de l'information entre les hémisphères lors du traitement de stimuli complexes. Il est immature à la naissance et continue son développement durant l'enfance et l'adolescence. Toutefois, même si certaines études ont montré que la croissance du Corps Calleux se poursuit dans le sens rostro-caudale de manière non homogène, les résultats restent controversés. L'objectif de cette étude est d'élaborer un nouveau modèle du Corps Calleux afin d'étudier plus précisément son développement durant l'enfance et l'adolescence. **Méthode :** 370 participants* répartis en 13 groupes d'âge (5 ans vs. 6 ans vs. 7 ans vs. 8 ans vs. 9 ans vs. 10 ans vs. 11 ans vs. 12 ans vs. 13 ans vs. 14 ans vs. 15 ans vs. 16 ans vs. 17 ans) ont participé à cette étude en réalisant un examen d'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM). Pour chaque participant, 6 mesures du Corps Calleux ont été recueillies à partir d'un nouveau modèle du Corps Calleux en 3 Dimensions. Les mesures IRM correspondent au volume total du Corps Calleux et cinq volumes régionaux : C1-Rostrum, Genou, partie antérieure du tronc, C2-partie médiane du tronc, C3- partie postérieure du tronc, C4-Isthme et C5-Splénium. **Résultats :** Les analyses ont mis en évidence une corrélation positive entre l'âge et, le volume total du Corps Calleux ($r = 0,1$, $p = 0,053$), la partie médiane du tronc (C2 : $r = 0,2$, $p < 0,05$), la partie caudale du tronc CC3 $r = 0,21$, $p < 0,05$. L'ANOVA a également mis en évidence une différence entre l'âge et les parties médiane et caudale du tronc entre les groupes de 10 ans et 16 ans. Les analyses ont aussi mis en évidence une interaction significative entre l'âge et, le C5-Splénium ($F(1,49) = 4,23$, $p < 0,05$), le volume total du Corps Calleux ($F(1,49) = 5,06$, $p < 0,05$). **Discussion :** Cette étude a permis de développer et de valider un nouveau template du Corps Calleux en 3D, en IRM, chez l'enfant et l'adolescent. Les résultats ont montré une croissance continue du tronc du Corps Calleux qui est très peu documenté dans la littérature. Cette étude a également montré la présence d'un pic de croissance à 16 ans pour l'ensemble du Corps calleux et particulièrement le splénium (C5). **Perspective :** Ce travail sera complété par un suivi longitudinal des 370 participants. Les mêmes mesures du Corps Calleux ont été recueilli sur une durée de 4 ans (T2=24 mois, T3=48 mois).

TRANSFERT GÉNIQUE CIBLÉ DANS LE MUSCLE VIA LA TRANSPLANTATION DE MYOBLASTES MODIFIÉS AVEC DES ZFN

Benabdallah B ^{1,2}, Holmes MC ³, Tremblay JP ⁴,
Beauséjour C ^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de pharmacologie, Université de Montréal
3. Sangamo BioSciences, Inc
4. Centre hospitalier de l'université Laval -CHUL, Québec

Introduction : La recombinaison homologue constitue un outil fort intéressant dans le domaine de transfert de gènes en thérapie génique. En effet, contrairement aux différents vecteurs viraux utilisés en recherche fondamentale et clinique, l'insertion d'un gène thérapeutique par recombinaison homologue écarte le risque de mutagenèses qui pourraient être dues à des insertions aléatoires du transgène. Malheureusement l'incidence d'un tel phénomène au sein d'une cellule humaine n'excède pas 1:1,000,000, ce qui rend l'approche très difficilement réalisable. Il a été démontré que la réalisation d'un dommage double brin au niveau d'une séquence donnée suite à l'utilisation de nucléases en doigts de zinc hautement spécifiques augmentait significativement l'efficacité de recombinaison homologue à ce même site de l'ADN.

Méthodes : Comme traitement pour la dystrophie musculaire de Duchenne (une maladie causée par la mutation du gène DYS qui code pour la dystrophine normalement exprimée dans les fibres du muscle squelettique), nous proposons d'utiliser des nucléases en doigt de zinc spécifiques au site CCR5 pour introduire par recombinaison homologue le gène normal de la microdystrophine dans des myoblastes humains. Les nucléases en doigts de zinc sont délivrées de façon transitoire aux cellules grâce à un adénovirus chimère (Ad5/35), tandis que la séquence d'ADN servant à la recombinaison (séquence dite donneur - i.e. PGK-GFP, PGK-microdystrophine-V5) est délivrée aux cellules grâce à un lentivirus non intégrant. **Résultats :** Nos résultats démontrent que 1) les myoblastes humains peuvent être efficacement modifiés génétiquement avec les nucléases en doigts de zinc pour exprimer de façon stable (1 mois après leur transduction) un transgène (i.e. GFP, microdystrophine-V5) après sa recombinaison homologue (efficacité autour de 30-40%); 2) seules les cellules traitées avec les nucléases dirigées contre le site CCR5 et le donneur montrent une intégration spécifique à ce locus; 3) les myoblastes qui expriment de manière stable le transgène après modification avec les nucléases en doigts de zinc maintiennent leur capacité de se différencier en myotubes in vitro une fois cultivés dans un milieu de fusion pauvre en sérum. **Conclusion :** L'utilisation de nucléases en doigt de zinc spécifiques pour le site CCR5 sur des cellules myogéniques humaines constitue une approche réalisable pour intégrer de façon sécuritaire un transgène.

SIMULATEUR INTRA-OPERATOIRE POUR LA CHIRURGIE NAVIGUÉE DU RACHIS SCOLIOTIQUE : PREMIERS RESULTATS

Cartiaux O ^{1,2}, D'Ercole M ^{1,2}, Labelle H ¹, Cheriet F ^{1,2},
Aubin CE ^{1,2}

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

Introduction : En chirurgie du rachis scoliotique, les systèmes de navigation sont utiles pour planifier le positionnement des vis pédiculaires et guider les trajectoires d'insertion. Cependant, il n'est pas encore possible de prédire en intraopératoire la correction du rachis scoliotique résultant des manœuvres d'instrumentation. L'objectif du projet est de développer un nouveau simulateur numérique intraopératoire pour la chirurgie naviguée du rachis scoliotique. **Méthodes :** Une stratégie d'instrumentation (insertion des vis pédiculaires, attachement d'une tige et dérotation, et serrage des vis) a été simulée numériquement pour un modèle synthétique de rachis scoliotique à partir de ses radiographies en position érigée respectant les conditions préopératoires. Le positionnement intra-opératoire en décubitus ventral a été simulé, et identifié à partir d'un appareil d'imagerie fluoroscopique 2D/3D intraopératoire et un système de navigation chirurgicale. La nouvelle géométrie du rachis scoliotique a été transmise au simulateur, ce qui a permis de mettre à jour la planification préopératoire du positionnement des vis, le calcul des indices cliniques (angles de Cobb, etc.), et la simulation des manœuvres chirurgicales. Les positions des vis, mises à jour dans le simulateur conformément à la nouvelle géométrie intraopératoire, ont été transférées sur les images fluoroscopiques pour permettre de guider les trajectoires d'insertion grâce au système de navigation. **Résultats :** L'angle de Cobb a diminué de 34° à 24° entre les géométries simulées pré et intraopératoires avant l'instrumentation. La nouvelle simulation des manœuvres d'attachement et de dérotation de la première tige a réduit l'angle de Cobb à 12°. La différence de positionnement des vis pédiculaires entre la planification réalisée dans le simulateur et la situation peropératoire représentée sur les images fluoroscopiques est inférieure à 1 mm. **Conclusion :** Cette étude est une 1ère étape vers le développement d'un simulateur intégré pour la planification préopératoire et la navigation intraopératoire de la chirurgie du rachis scoliotique. Le nouveau simulateur intraopératoire permettra au chirurgien d'obtenir des rétroactions biomécaniques en temps réel pendant la chirurgie naviguée d'un rachis scoliotique, et pourra être utilisé pour améliorer la correction finale obtenue et le choix des paramètres de l'instrumentation (niveaux instrumentés, manœuvres chirurgicales, efforts générés, etc.).

Axe : Santé métabolique

DIAGNOSTIC PRÉIMPLANTATOIRE DES MALADIES "GRAVES" : COMPRENDRE ET APPLIQUER UNE NORME JURIDIQUE IMPRÉCISE

Cousineau J ^{1;2;3;4}, Laberge AM ^{1;2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de pédiatrie, Université de Montréal
3. Centre de recherche en éthique, Université de Montréal
4. Centre de recherche en droit public, Université de Montréal

Introduction : Afin de répondre au désir d'enfant de la population québécoise, le gouvernement a mis en vigueur, en août 2010, une politique de remboursement de la procréation assistée (PA) allant jusqu'à trois essais de fécondation in vitro (FIV) et les traitements associés, ce qui inclut le diagnostic préimplantatoire (DPI). Il s'agit d'une micromanipulation visant à prélever une ou deux cellules sur l'embryon in vitro en vue de le soumettre à un diagnostic génétique. Le DPI est enchâssé dans le droit québécois qui précise qu'il ne peut être effectué sur des embryons qu'aux seules fins d'identification des maladies monogéniques graves et des anomalies chromosomiques. Le gouvernement ne nous fournit toutefois pas de définitions ou de balises plus précises de ce qu'est une maladie grave. Dans ce contexte, les acteurs impliqués dans le DPI seront appelés à appliquer ce critère selon leur jugement. **Objectifs :** Déterminer quelle est la conception d'une maladie « grave » par les personnes ayant recours à la PA et les professionnels impliqués dans le DPI et proposer une approche pour uniformiser l'application de ce concept en pratique dans le cadre du DPI. **Méthodes :** 1-Revue systématique de sources juridiques et éthiques pour identifier les enjeux liés à la définition du critère de gravité afin de pouvoir bénéficier d'un DPI. 2-Développement d'un guide d'entrevue visant à déterminer à qui et comment il appartient de décider des indications du DPI dans le cas de maladies génétiques et d'anomalies chromosomiques considérées comme graves. **Résultats préliminaires :** 1-La recension des écrits nous a permis d'identifier les enjeux liés à la quête d'une définition du critère de gravité : impacts de la notion de gravité sur la gestion du système de santé ou sur nos perceptions sociales, juste distribution des ressources, égalité d'accès au DPI, nature des sous-critères déterminants de la gravité (ex : incurabilité, efficacité d'un traitement, caractère invalidant d'une maladie). 2-Guide d'entrevue développé selon les résultats de la recension des écrits, qui sera utilisé auprès des décideurs politiques et des personnes impliquées dans le processus clinique du DPI (professionnels de la santé et parents). **Conclusion :** Nous avons identifié les enjeux liés à la définition du critère de gravité. Nous planifions développer d'après les résultats des entrevues avec les détenteurs d'intérêt des approches pour uniformiser l'application de ce concept en pratique.

Axe : Maladies du cerveau

IMPACT DU STRESS PÉRINATAL CHRONIQUE SUR LES CONVULSIONS FÉBRILES DANS UN MODÈLE D'ÉPILEPTOGENÈSE DE DOUBLE INSULTE

Desgent S ^{1;2}, Sanon N ¹, Duss S ¹, Salam MT ⁴, Bilodeau G-A ³, Carmant L ^{1;2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Physiologie, Université de Montréal
3. Département de génie informatique et logiciel, École Polytechnique de Montréal
4. Polystim Neurotechnologies Laboratory, École Polytechnique de Montréal

Introduction : Afin de comprendre l'implication du stress périnatal à l'élaboration de convulsions fébriles (CF) prolongées et atypiques lors d'une hyperthermie, nous avons développé un modèle animal de la double insulte chez le raton. **Méthodes :** Des injections quotidiennes de corticostérone (40mg/kg, P1 à P9) suivie d'une convulsion fébrile induite par hyperthermie à l'air chaud sec (45-48.C) à P10 ont été effectuées. **Résultats :** Nos données montrent des délais d'apparition de convulsions généralisées (GC) à l'hyperthermie plus courts chez les rats stressés vs le groupe non-stressé dans les deux sexes (Femelles : Salin (FS) n=30 vs Corticostérone (FC) n=28, p< 0.001; Mâles : MS n=28 vs MC n=32, p< 0.001). Le seuil de température déclenchant les convulsions était inférieur chez les MC vs les MS seulement (n=5, p< 0.05). De plus, les enregistrements EEG montrent des convulsions fébriles de plus longue durée avec une activité interictale plus irrégulière après l'hyperthermie chez les MC. Enfin, à P20, l'amplitude des PPSE évoqués sur les cellules pyramidales était plus élevée chez les MC (n=10) que chez les MS (n=7, p=0.0006). **Conclusion :** Le stress périnatal chez les ratons exposés à une hyperthermie entraîne un phénotype épileptique qui se traduit par une hyperexcitabilité du réseau neuronal tel qu'observé *in vitro* et *in vivo*. Ceci, étant plus prononcé chez les mâles que les femelles, laisse croire à un phénotype plus vulnérable à l'épileptogénèse des mâles dans un contexte de double insulte qui persiste à long terme.

ÉTUDE DE LA PHYSIOPATHOLOGIE DU SYNDROME NÉPHROTIQUE IDIOPATHIQUE

Godin N ^{1,2}, Duval A ^{1,2}, Le Deist F ^{1,2}, Merouani A ^{1,3},
Louis I ^{1,2}, Haddad E ^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de microbiologie et immunologie, Université de Montréal
3. Département de médecine, Université de Montréal

Introduction : Le syndrome néphrotique idiopathique (SNI) représente la majorité (85%) des cas de néphropathies glomérulaires chez les enfants et environ 25% des cas adultes. Plusieurs observations tendent à démontrer que le SNI est une maladie rénale régulée par le système immunitaire. Aujourd'hui, on reconnaît la probable origine du rôle des lymphocytes des patients étant la source d'un facteur circulant inconnu (probablement une protéine circulante sécrétée) qui pourrait altérer la perméabilité de la membrane glomérulaire et causer la protéinurie caractéristique du SNI. Des résultats de recherche publiés par le Dr Haddad ont démontré que les cellules CD34+ progénitrices (de lymphocytes T) peuvent induire une protéinurie dans un modèle animal. Nous envisageons donc de prouver que le SNI est une maladie immunologique régulée à partir de cellules CD34+ immatures durant leur différenciation thymique et leur capacité à sécréter ce facteur circulant qui causerait le SNI. **Méthodes :** Nous coordonnons la collecte et la conservation d'échantillons sanguins provenant de patients atteints du SNI ou de témoins contrôles. À partir de ces échantillons, nous isolons les cellules progénitrices CD34+ et les mettons en co-culture sur une lignée cellulaire stromale OP9-DL1, ce qui induit leur différenciation en cellules T et permet la sécrétion du facteur circulant dans le surnageant de co-culture. À chaque semaine, le surnageant de cette co-culture CD34+/OP9-DL1 est prélevé, permettant son injection dans un modèle animal, son ajout sur des cellules de podocytes humains et l'analyse protéomique de son contenu. **Résultats :** Des essais effectués avec du plasma de patients atteints de SNI nous ont permis d'induire une protéinurie transitoire chez la souris Balb/c. De plus, un agent chimique (puromycine), le plasma de patients ainsi que des surnageants de culture CD34+/OP9-DL1 ont été en mesure de provoquer un détachement cellulaire dans un modèle de podocytes humains. **Conclusion :** Ces résultats préliminaires sont encourageants et nous permettent de continuer notre recherche vers l'utilisation de méthodes protéomiques à haut débit.

EFFETS GÉNOMIQUES ET ENVIRONNEMENTAUX SUR LA VARIATION DES PHÉNOTYPES CARDIOVASCULAIRES AU QUÉBEC

Idaghdour Y ¹, Grenier JP ¹, Gbeha E ¹, de Malliard T ¹,
Goulet JP ¹, Awadalla P ¹

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal

Introduction : Les interactions entre facteurs environnementaux et génétiques associées aux traits cardio-métaboliques sont largement inconnues. **Méthodologie :** Afin de permettre une meilleure compréhension des mécanismes à travers lesquels ces effets affectent la prédisposition aux maladies cardiovasculaires on a échantillonné et effectué une caractérisation génomique de 330 individus de Montréal, Québec et Saguenay représentant le spectre de variation de prédisposition à développer les maladies cardiovasculaires. La prédisposition a été estimée en se basant sur le score Framingham et sur la distribution des traits cardio-métaboliques tels que l'hypertension et la rigidité artérielle. On a généré les profils RNASeq d'expression génique et de génotypage de 2.3 millions de polymorphismes génétiques de chacun de ces individus. **Résultats :** L'analyse statistique des données d'expression et génotypiques et des tests d'associations avec les traits cardio-métaboliques a permis d'identifier les gènes associés au risque cardiovasculaire, leur régulateurs génétiques (eQTLs) ainsi que l'effet des facteurs environnementaux sur l'expression de ces gènes. L'analyse statistique a aussi permis l'identification et la validation de biomarqueurs génétiques et transcriptionnels dans les trois populations échantillonnées au Québec.

**VALIDATION DE LA VERSION CANADIENNE-FRANÇAISE
DU «PCQ» CHEZ DES ADOLESCENTS POST CHIRURGIE
CORRECTRICE DE SCOLIOSE**

Lachance Fiola J ^{1;2}, Gélinas C ³, Parent S ^{1;4}, Le May S ^{1;2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Faculté des sciences infirmières, Université de Montréal
3. Université McGill
4. Faculté de médecine, Université de Montréal

Introduction : La scoliose idiopathique est la pathologie orthopédique la plus répandue chez les adolescents. Près de 3 adolescents sur 1000 développeront une courbure nécessitant une chirurgie. Cette dernière implique un degré élevé de traumatisme tissulaire et osseux provoquant une douleur postopératoire très intense. Les analgésiques employés seuls ne suffisent pas à soulager la douleur et ils occasionnent des effets secondaires considérables. LaMontagne et al. ont noté que les interventions dirigeant l'attention des adolescents vers des stratégies d'adaptation (coping) diminueraient la douleur lors de la convalescence. Le Pain Coping Questionnaire (PCQ) permet d'évaluer les stratégies d'adaptation utilisées par les adolescents pour gérer leur douleur. Cependant, le PCQ est seulement disponible en anglais. Traduire le PCQ en version canadienne-française (PCQ-F) et le valider auprès d'adolescents ayant subi une chirurgie correctrice de scoliose. **Méthodologie :** Échantillon : Adolescents ayant subi une chirurgie correctrice de la scoliose (n=205). L'unité de chirurgie et la clinique externe en orthopédie d'un centre hospitalier universitaire pédiatrique de la région de Montréal. Le questionnaire PCQ sera traduit en français par une double méthode de traduction inversée. Le PCQ-F sera d'abord évalué à l'aide d'un questionnaire auto-administré portant sur la pertinence et la clarté des énoncés par 5 patients et 5 professionnels de la santé. Selon les résultats, des corrections au PCQ-F seront effectuées. La fidélité (cohérence interne) du PCQ-F sera établie à l'aide du coefficient Alpha de Cronbach. Une analyse en composantes principales sera aussi effectuée afin d'examiner la structure du PCQ-F. La stabilité sera vérifiée à l'aide d'un test t à 2 semaines d'intervalle. La validité de divergence du PCQ-F sera étudiée à l'aide de corrélations entre le questionnaire mesurant l'état de stress post-traumatique (CPTS-RI) chez l'enfant et le PCQ-F, car le coping est reconnu comme étant un facteur protecteur prévenant le développement d'un ESPT. **Conclusion :** Les résultats liés à l'utilisation de ce questionnaire permettront d'établir sa validité pour un usage en clinique et pourraient aider les infirmières à identifier les stratégies d'adaptation utilisées par les adolescents ainsi que les besoins en éducation pour une meilleure gestion de leur douleur.

Résumés des présentations de la Session # 2 :

Stagiaires postdoctoraux et résidents

Groupe # 2

Axe : Pathologies foeto-maternelles et néonatales

UNE EXPOSITION NÉONATALE À L'OXYGÈNE MÈNE À L'ACTIVATION DU SRA ET À LA SÉNESCENCE PRÉMATURÉE DU CŒUR

Bertagnolli M¹, Huyard F¹, Cloutier A¹, Anstey Z¹, deBlois D², Nuyt AM¹

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

Introduction : Le système rénine-angiotensine (SRA) est activé lors de nombreuses maladies cardio-vasculaires, comme l'hypertension, et conduit à une hypertrophie, une fibrose et un vieillissement cardiaque. Il a déjà été démontré dans notre laboratoire que l'hyperoxie néonatale a un impact lors du développement cardiaque, en causant des altérations, à l'âge adulte, similaires à ceux observés lors d'une hypertension génétique. **Objectif :** Évaluer si l'exposition néonatale à l'oxygène (O₂) conduit à l'activation du SRA et ses voies de signalisations impliquées lors d'une fibrose cardiaque et d'une sénescence, à l'âge adulte.

Méthodes : Des rats Sprague-Dawley sont exposés à 80% (H) ou 21% O₂ (Ctrl) du 3^e au 10^e jr de vie. La fonction et l'hypertrophie du ventricule gauche (VG) sont évaluées à 4, 7 et 12 semaines de vie par échocardiographie (ECHO). Après, les cœurs sont extraits pour analyses de protéines et d'ARNm par Western blot et RT-PCR. **Résultats :** Les analyses de l'ECHO ont indiquées qu'à 4 semaines de vie, les rats exposés à l'O₂ présentent une augmentation du diamètre interne de la cavité du VG et une dysfonction systolique. À 7 semaines, les dysfonctions observées sont accompagnées d'une hypertrophie du VG et d'une dysfonction diastolique dans le groupe H, qui devient plus sévère à 12 semaines. L'expression protéique et génomique cardiaque du récepteur AT1 est augmentée dans le groupe H, tandis que l'expression protéique du récepteur AT2 est diminuée. Ces résultats indiquent un déséquilibre AT1/AT2, en faveur du pro-hypertensif AT1, dans le groupe H. L'expression cardiaque des protéines TGF- β 1 et HIF-1 α , deux facteurs associés à la fibrose cardiaque, sont augmentés dans le groupe hyperoxique. Les marqueurs de sénescence p53 et pRb sont aussi élevés dans le groupe H, indiquant un vieillissement prématuré cardiaque des rats exposés à l'O₂ néonatal.

Conclusion : Le déséquilibre des récepteurs AT1/AT2 au niveau du cœur des rats exposés à l'hyperoxie néonatale indique l'activation du SRA à l'âge adulte. Ces résultats sont accompagnés d'une augmentation de l'expression des facteurs pro-fibrotiques, ainsi que des marqueurs de sénescence potentiellement activés par le SRA des rats du groupe H. Les données montrent que l'activation du SRA participe au développement de la dysfonction cardiaque observée chez les rats exposés à l'O₂ néonatal, probablement afin de stimuler la fibrose et le vieillissement prématuré à l'âge adulte.

LES DOMMAGES À L'ADN INDUIT PAR L'IRRADIATION INTERFÈRENT AVEC LA PLASTICITÉ DES CELLULES SOUCHES MÉSENCHYMALES

Despars G^{1,2}, Carbonneau C^{1,2}, Lê O^{1,2}, Beauséjour C^{1,2}

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

Introduction : Les radiations ionisantes touchant le système squelettique sont couramment utilisées en clinique, dans le cas de conditionnement nécessaire pour la greffe de moelle osseuse de même qu'en radiothérapie dans le traitement d'ostéosarcomes. L'exposition aux radiations ionisantes peut induire la sénescence cellulaire, ce qui mène à l'arrêt de prolifération et la sécrétion de cytokines et de facteurs inflammatoires. La sénescence est donc un processus qui altère l'homéostasie tissulaire. Les cellules souches mésenchymales (CSM) contribuent à la régénération et à l'homéostasie du système squelettique grâce à leur capacité de différenciation en chondrocytes, ostéoblastes et adipocytes. Plusieurs facteurs de transcription contrôlent l'engagement dans une voie spécifique, tels que Runx2 et Osx pour l'ostéogénèse et PPAR γ pour l'adipogénèse. **Méthodes :** L'impact de la sénescence sur le potentiel de différenciation adipocytaire et ostéogénique a été évalué *in vitro* en utilisant des CSM et des progéniteurs ostéoblastiques et adipocytaires. **Résultats :** L'exposition à un cocktail ostéogénique n'était pas suffisante pour reprogrammer les CSM sénescents en ostéoblastes. Nos résultats indiquent une contribution importante d'Osx et de son répresseur p53 dans le blocage de l'ostéogénèse chez les CSM irradiées. La culture en conditions adipogéniques n'induisait pas la formation d'adipocytes par les CSM sénescents, même avec des niveaux de PPAR γ similaires à la population contrôle. **Conclusions :** Nos résultats sur l'adipogénèse confirment le rôle essentiel de la prolifération pour l'engagement dans le lignage adipogénique, lors de l'expansion clonale mitotique. Nos résultats indiquent que l'irradiation altère spécifiquement le pool de CSM, tout particulièrement lors de l'engagement dans la voie ostéogénique, suggérant que les traitements aux radiations ionisantes auraient un effet à long terme dépendant des CSM sur le système squelettique.

LA PROHIBINE : UN NOUVEAU BIO-MARQUEUR POUR LA DÉTECTION ET LA STRATIFICATION DE L'ARTHROSE.

Lavoie JF^{1,2}, Picard C^{1,2}, Doucet R^{1,5}, Taheri M¹, Lavigne P³, Moreau A^{1,2,4,5}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Biochimie, Université de Montréal
3. Hôpital Maisonneuve-Rosemont, Montréal
4. Département de Stomatologie/Médecine dentaire, Université de Montréal
5. Programme de biologie Moléculaire, Université de Montréal

Introduction : Un des défis pour l'élaboration de traitements efficaces de l'arthrose (OA) est sa détection précoce. À cette fin, il est important d'identifier des marqueurs associés aux différents stades de la maladie. Les résultats de notre laboratoire montrent que la diminution de l'expression du gène PITX1 dans les chondrocytes est associée au développement de l'OA. De plus, nos récents travaux montrent que la protéine ubiquitaire PHB1 peut inhiber l'expression de PITX1 dans ces cellules. Nous avons émis l'hypothèse que l'accumulation nucléaire de PHB1 est un événement précoce dans l'OA et que son accumulation nucléaire sera présente dans plus d'un type cellulaire. **Méthodes :** Le recrutement des 88 sujets OA consécutifs et des 33 sujets sains a été fait en conformité avec les comités d'éthique de l'Hôpital Maisonneuve-Rosemont et du CHU Sainte-Justine. Les cartilages et chondrocytes ont été obtenus lors de chirurgie. Les leucocytes ont été isolés du sang par gradient de Ficoll. Les expériences avec les souris STR/ort et C57Bl/6 ont été faites en conformité avec le CIBPAR du CHU Sainte-Justine. La détection de PHB1 a été faite par immunohistochimie (IHC) sur des sections de cartilage en paraffine, par Western blot (WB) sur des extraits nucléaires et cytoplasmiques, obtenus à partir de cultures de chondrocytes ou de leucocytes fraîchement isolés, et par immunofluorescence (IF) couplée à l'imagerie confocale. **Résultats :** L'analyse par IHC du cartilage de genoux des souris STR/ort, qui développent l'OA de façon spontanée avec l'âge, montre une augmentation de PHB1 nucléaire associée à l'âge ($r^2=0.789$). L'analyse IHC sur des sections de cartilage humain, montre une augmentation de PHB1 nucléaire chez les sujets OA. Ce résultat a été confirmé sur des cultures de chondrocytes par WB et par IF/microscopie confocale. De plus, l'analyse des leucocytes de patients OA par WB et IF/ imagerie confocale montre une accumulation nucléaire de PHB1 chez ces individus et non chez des sujets contrôles ou souffrant d'arthrite rhumatoïde. **Conclusion :** Ces résultats montrent une accumulation nucléaire de PHB1 dans les chondrocytes et les leucocytes de sujets arthrosiques, supportant notre hypothèse que l'accumulation nucléaire de PHB1 n'est pas limitée aux chondrocytes. Ces résultats pavent la voie à l'utilisation de PHB1 comme marqueur sanguin dans le diagnostic de l'OA et sa stratification.

LA FONCTION THYROIDIENNE EST NORMALE CHEZ LES NOUVEAU-NÉS PRÉSENTANT UN SYNDROME DE PRADER-WILLI (SPW)

Michaud S^{1,2}, Sharkia M³, Deal CL^{1,2}, Deladoey J^{1,2}, Chanoine JP³, Van Vliet G^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Service d'Endocrinologie Pédiatrique, CHU Sainte-Justine, Montréal
3. Endocrinology and Diabetes Unit, British Columbia Children's Hospital, Vancouver

Introduction : Les dysfonctions endocriniennes centrales sont une des caractéristiques du SPW. Elles peuvent évoluer dans le temps, tel que démontré par le contraste entre la mini-puberté normale du nourrisson et l'hypogonadisme hypogonadotrope de l'enfant plus âgé (référence 1). Une hypothyroïdie centrale (T4 basse, TSH normale) a récemment été rapportée chez certains nourrissons atteints du SPW (référence 2). Nous ne savons toutefois pas si cette d'hypothyroïdie est présente dès la naissance. **Question de recherche :** La fonction thyroïdienne est-elle normale chez les nouveau-nés atteints du SPW? **Méthodologie :** Nous avons récupéré l'échantillon de sang capillaire séché recueilli à la naissance dans le cadre du programme de dépistage de l'hypothyroïdie congénitale chez 21 patients atteints du SPW nés entre 2002 et 2011. Les diagnostics de SPW étaient tous confirmés génétiquement (délétion ou isodisomie uniparentale). Nous avons mesuré la T4 sur ces échantillons et analysé les résultats de TSH déjà mesurés de routine. Les résultats de chaque patient ont été comparés à ceux de 4 nouveau-nés normaux, nés le même jour et appariés pour le sexe, le poids de naissance (± 200 g) et l'âge au dépistage (± 2 h). Afin de corriger pour la dégradation de la T4 dans les échantillons conservés sur une longue période, la T4 est exprimée en ratio de la valeur mesurée chez chaque patient SPW sur la valeur moyenne mesurée chez les 4 contrôles appariés. **Résultats :** Le ratio médian de T4 des nouveau-nés atteints du SPW sur celle des contrôles appariés est de 1.09 (étendue : 0.17 à 2.03, $p = 0.20$, t-test). De même, la TSH médiane (mU/L sang complet) est similaire chez les nouveau-nés atteints du SPW et chez les contrôles : 2 (étendue de 0 to 5) vs 3 (étendue de 0 to 12), $p > 0.20$, Mann-Whitney test. **Conclusions :** Nous n'avons trouvé aucune évidence d'hypothyroïdie centrale chez les nouveau-nés atteints du SPW. Des études supplémentaires sont nécessaires afin de déterminer l'incidence de l'hypothyroïdie centrale chez les nourrissons avec SPW et si un dépistage et un traitement d'une hypothyroïdie éventuelle affecterait le phénotype du SPW.

LES CB-MSC MODULENT NÉGATIVEMENT L'ACTIVATION DES T CD4+ VIA L'INDUCTION DE CELLULES TH1 PRODUCTRICES D'IL10

Selleri S^{1,2}, Dieng MM¹, Nicoletti S^{1,4}, Louis I¹, Le Deist F^{1,2,3}, Haddad E^{1,2,3}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de Pédiatrie, Université de Montréal
3. Département de Microbiologie et Immunologie, Université de Montréal
4. Faculté de Médecine, Université Paris Descartes

Introduction : La compréhension des mécanismes à l'origine des propriétés immunomodulatrices des cellules stromales mésenchymateuses (MSCs) reste partielle. **Méthodologie et résultats :** Dans cette étude, nous montrons par l'utilisation combinée d'approches de PCR, de cytométrie de flux et d'analyse des cytokines produites (analyse « multiplex »), qu'au cours de l'inhibition de la réponse cellulaire CD4+ alloantigénique, les MSCs induisent une fraction de lymphocytes T CD4+ coexprimant l'IFN. et l'IL-10. Cette population CD4+ IFN.+ IL10+ a récemment été décrite comme issue de cellules Th1 commençant à produire de l'IL-10 et acquérant une fonction régulatrice. Nous montrons que ces cellules s'accumulent au cours du temps après la stimulation des cellules T en présence de MSCs. En outre, les MSCs induisent parmi les lymphocytes T une diminution de l'expression de l'IFN.R sans modification de celle de l'IL-10R. Par ailleurs, l'effet inhibiteur des MSCs peut être aboli par l'ajout d'un anticorps bloquant anti-IFN.R, indiquant que l'IFN. est l'un des principaux acteurs dans l'effet suppresseur cellulaire T médié par les MSCs. Les cellules T CD4+ stimulées (et dans une moindre mesure naïves) cultivées en présence de MSCs sont capables d'inhiber la prolifération de cellules T CD4+ autologues, démontrant l'acquisition de leurs propriétés régulatrices. **Conclusion :** Pris dans leur ensemble, nos résultats suggèrent la génération de cellules Th1 productrices d'IL-10 comme l'un des mécanismes par lequel les MSCs modulent négativement la réponse immune.

Axe : Maladies musculo-squelettiques et sciences du mouvement

DÉVELOPPEMENT D'UN ENDOSCOPE OPTIQUE FLEXIBLE ET HAUTE-RÉSOLUTION D'UN DIAMÈTRE INFÉRIEUR À 1 MM.

Strupler M¹, Lemire-Renaud S², Morneau D², Godbout N², Parent S², Boudoux C^{1,2}

1. Centre de recherche du CHU Sainte-Justine, Montréal
2. Département de génie physique, École Polytechnique de Montréal

Introduction : L'endoscopie a révolutionné la pratique médicale que ce soit au niveau diagnostique ou chirurgical. Toutefois, les techniques de vidéo-endoscopies actuelles ne permettent pas d'obtenir des images haute-résolution lorsque le diamètre de l'endoscope devient inférieur au millimètre. Pour minimiser l'impact négatif de ces procédures, surtout dans un contexte pédiatrique, nous travaillons à réduire la taille des fibroscopes tout en augmentant la qualité des images produites (fluorescence, stéréoscopie, ...). Différents travaux, dont ceux du Laboratoire d'Optique Diagnostique et d'Imagerie de l'École Polytechnique, ont démontré le principe d'un endoscope à fibre optique unique utilisant un réseau de diffraction pour réaliser des images stéréoscopiques haute-résolution d'échantillons biologiques. Cependant, la fabrication d'un tel endoscope reste un défi, surtout lorsqu'on prend en compte les paramètres de coût, de reproductibilité et de robustesse.

Méthodologie : - Fibres optiques dédiées pour l'endoscopie : des techniques de fusion-étirage de fibres optiques double gaines ont été mises au point pour réaliser la base de ces endoscopes. - Nouveau laser accordable à 780 nm : un laser commercial a été modifié pour insérer un filtre en longueur d'onde rapide utilisant un réflecteur polygonal. - Embout de l'endoscope : une technique de moulage basée sur des polymères a été développée pour fabriquer des réseaux de diffraction miniaturisés. - Traitement du signal : l'algorithme permettant d'obtenir la topographie 3D des échantillons a été optimisé pour permettre des reconstructions temps-réel.

Résultats : Nos efforts nous ont permis de réaliser un montage tout fibre du laser à la partie distale de l'endoscope rendant le dispositif robuste et peu sensible à l'environnement extérieur. De plus, l'utilisation de la fibre double gaine a diminué le bruit de tavelure et a dramatiquement amélioré le rapport signal sur bruit de nos images. La fabrication des réseaux de diffraction par moulage nous permet de produire rapidement et à bas coût cet élément essentiel, bien que le rendement de la procédure soit encore à améliorer. Enfin, le laser à 780 nm nous permet d'envisager l'addition d'un mode de fluorescence pour un contraste accru. **Conclusion :** Nous possédons aujourd'hui tous les composants nécessaires à la réalisation de notre endoscope. Il nous reste toutefois à développer la méthode d'assemblage de ces pièces et la procédure de stérilisation de l'endoscope.

Axe : Maladies virales, immunitaires et cancer

PERTURBATIONS DE VOIES MÉTABOLIQUES SPÉCIFIQUES À LA LLA RÉVÉLÉE PAR L'ÉTUDE DU TRANSCRIPTOME DES PATIENTS

Vidal R¹, Richer C¹, Spinella JF¹, Saillour V¹, Healy J¹, Sinnott D^{1,2}

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

Introduction : La leucémie lymphoblastique aigüe (LLA) est le cancer pédiatrique le plus fréquent et représente environ 25% de toutes les tumeurs pédiatriques. Les recherches des dernières années ont permis de mieux adapter les thérapies et ainsi augmenter significativement le taux de survie. Toutefois, 20% des patients ne répondent toujours pas aux traitements actuels et l'étiologie de la LLA demeure très peu connue. Plusieurs évidences suggèrent que la modulation de l'expression des gènes contribue au développement de la LLA. Malgré ces avancées, l'impact des variants non-codant n'a pas encore été étudié. Nous présentons donc ici le panorama génétique complet des profils transcriptomiques pour 20 tumeurs LLA pre-B provenant de la cohorte Québécoise de LLA pédiatrique (QcALL). **Méthodologie :** Le séquençage des ARN (RNA-seq) a été fait sur plateforme ABI SOLID au centre de recherche de Ste-Justine et les transcriptomes ont été assemblés par Cufflinks. Nous avons obtenu en moyenne 45M de tags pairés (paired-end tags) de très grande qualité pour un total de 1.4Gb de séquences alignées. Afin d'identifier de nouveaux variants, nous avons combiné tous les transcriptomes tumoraux et les avons analysé par sous-groupe selon les 3 différents sous-types de la LLA (translocations, aneuploïdie ou absence d'altérations visibles). Afin d'être en mesure d'étudier l'expression différentielle des gènes/voies métaboliques, nous avons également séquençé 11 transcriptomes provenant du matériel normal de nos patients. **Résultats :** Nos résultats mettent en évidence une variabilité d'expression inter-groupe des transcrits connus ou non, d'événements d'épissage alternatif aberrant et l'expression d'ARN non-codant (ncRNAs). Au total, nous avons trouvé 2112 transcrits différentiellement exprimés dans les tumeurs de LLA, incluant 435 nouveaux transcrits, de même que 195 événements d'épissage alternatif dont certains pourraient potentiellement servir de marqueurs pour la maladie. De plus, nous avons aussi identifié 79 longs ARN non-codants et plus de 150 nouveaux ncRNAs différentiellement exprimés dans les tumeurs. **Conclusion :** L'analyse du réseau des voies métaboliques nous apprend que plusieurs gènes sont perturbés pour tous les sous-groupes de LLA. Si des validations demeurent nécessaires, notre analyse des transcriptomes suggère que les patrons d'expression pourraient être utiles pour mieux classer les patients et leur procurer un protocole de traitement plus personnalisé.

UNE ACCRÉTION SOUS-OPTIMALE DE DHA MÉDIE L'IMPACT MÉTABOLIQUE DÉFAVORABLE SUR LA SENSIBILITÉ FŒTALE À L'INSULINE

Zhao J ^{1,2}, Levy E ^{1,2}, Shatenstein B ², Delvin E ^{1,2}, Fraser
WD ^{1,2}, Luo ZC ^{1,2}

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

Contexte : La société internationale pour l'étude des acides gras et des lipides (ISSFAL) recommande un apport de = 300 mg/jour d'acide docosahexaénoïque (DHA) pour les femmes enceintes. Un faible niveau sanguin de DHA est associé à l'insulino-résistance à l'âge adulte. La sensibilité fœtale à l'insuline est altérée dans les grossesses avec diabète gestationnel. On ne sait pas si la consommation sous-optimale ou d'accrétion de la DHA sont impliquées dans la sensibilité fœtale à l'insuline déficiente dans les grossesses avec diabète gestationnel. **Objectif :** déterminer si l'apport de la mère ou l'accrétion fœtale de DHA sont associés à la sensibilité à l'insuline du fœtus dans les grossesses avec diabète gestationnel. **Méthodes :** Une étude de cohorte de grossesses simples à Montréal, Canada (n = 307). Un questionnaire de fréquence alimentaire a été complété à 24-28 semaines de gestation. Les acides gras du plasma maternel et du cordon ont été mesurés dans un sous-ensemble de paires mère-nouveau-né (n = 132). **Résultats :** L'apport médian de DHA était ~ 100 mg/jour, et n'était pas significativement différent entre les femmes avec diabète gestationnel (n = 27) et sans diabète gestationnel (n = 280) (P = 0,64). Plus de 90% des femmes avaient un apport en DHA inférieur à 300 mg/jour. Les concentrations plasmatiques maternelles de DHA (24-28 et 32-35 semaines) et du cordon étaient fortement corrélés (r = 0,44, P <0,0001). Les concentrations plasmatiques de DHA dans le cordon étaient significativement plus basses chez les femmes avec diabète gestationnel (n = 12) vs non-diabétiques (n = 120) (moyenne : 2,7 vs 3,3%, P = 0,045). Une résistance maternelle à l'insuline plus élevée (niveau de pro-insuline plasmatique) à 24-28 semaines est associée à des niveaux plus faibles de DHA dans le plasma du cordon (r = -0,18, P = 0,037). Des niveaux plus faibles de DHA dans le plasma maternel à 32-35 semaines (r = -0,20, P = 0,02) ou dans le plasma du cordon (r = -0,34, P <0,0001) sont associés à une résistance fœtale à l'insuline plus élevée (niveau de pro-insuline dans le plasma du cordon). **Conclusions :** Nos données suggèrent une déficience d'accrétion de DHA chez les fœtus de femmes souffrant de diabète gestationnel, qui peut partiellement médier l'effet néfaste de la sensibilité fœtale à l'insuline. Une consommation élevée de DHA peut être justifiée dans les grossesses avec diabète gestationnel afin de prévenir les impacts métaboliques nuisibles sur le fœtus.

INDEX DES PRÉSENTATEURS ET DES DIRECTEURS DE RECHERCHE

— A —

Abu-Khudir R – 21
Addiou A – 66
Ahmad A – 8, 25
Aissiou M – 6
Alfieri C – 26, 32
Allache R – 4
Allam O – 25
Alvarez F – 59
Andelfinger, G – 42
Ansado J -74
Anstey Z – 70
Assi K C – 26
Aubin CE – 27, 29, 30, 31, 50, 59, 60, 61, 62, 64, 75
Awad P – 5
Awadalla P – 35, 43, 77

— B —

Bagheri H – 49
Bah R – 26
Barnett TA – 10
Barreiro L – 11, 63
Beauchamp MH – 13, 69, 74
Beauchemin PF – 57
Beaudette K – 61
Beauséjour CM – 31, 34, 75, 80
Bellerose – 13
Belounis A – 58
Beltra J-C – 33
Benabdallah B – 75
Benhadjeba S – 58
Bérard A – 73
Berryer M – 7
Bertagnolli M – 79
Bhosle V – 4
Bianco R-J – 29
Bilodeau S – 45
Bird M – 10
Bitton J – 22
Blain MJ – 6
Booij L – 15, 50, 54
Boivin, A – 1
Bouchard MF – 48
Boudoux C – 61, 82
Bourbonnais S – 59

— C —

Camara LR – 71
Cameron, M - 42
Capo-chichi JM – 17
Carbonneau CL – 34
Carmant L – 5, 22, 76
Cartiaux O – 75
Charfi I – 10
Chartier G – 50
Chauhan B – 2
Cheriet F – 6, 26
Chemtob S – 4, 40, 42, 43
Choudhury M - 14
Cobetto N – 59
Cordeau M – 71
Côté S – 16
Cote SP – 62
Cousineau J – 76

— D —

Decaluwe H – 33, 38
Deladoëy J – 21
Demaret P – 51
Denis MC – 46
D’Ercole M – 62
Desbiens B. F – 60
Desgent S – 76
Despars G – 80
Di Cristo G – 5, 7, 14, 53
Dion L – 14
Dionne-D. E - 50
Diversy N – 67
Ducharme FM – 2
Dufour B. D – 53
Duong L – 31
Durosier LD – 72
Durrieu L – 34
Duval M – 63, 71

— E —

Edjekouane L – 41
El-amine N – 7
Elbakry M – 27
Elremaly W – 22

— **F** —

Fléchelles O – 54
Fortin S – 6
Frasch M – 72
Fraser WD – 48, 71, 83
Frere J – 9

— **G** —

Garel P – 50
Gauvin, H – 11
Godin N – 77
Gorman KF – 2
Gravel S – 35
Gregoire-G. J – 37

— **H** —

Hachem B – 27
Haddad E – 34, 37, 77, 81
Hardy P – 44
Herba C – 50
Heveker N – 35, 39
Hickson G – 7, 36, 69
Hussin J – 35
Huyard F – 46

— **I** —

Idaghdour Y – 77
Ismaylova E – 54

— **J** —

Jouvet J – 54

— **K** —

Kaviani R – 30
Kechad A – 36
Keil S – 51
Khadra C – 60
Kharfallah F – 72
Kibar Z – 4, 47, 67, 72, 73
Knoth IS – 52
Krajinovic M – 36, 68
Kraushaar C – 23

— **L** —

Laberge AM – 76
Lachance Fiola J – 78
Lachance S – 67
Lacroix J – 51

Lafontaine MP – 55
Larouche A – 38
Lassonde M – 15, 19, 28, 50
Lavoie JC – 22
Lavoie JF – 80
Lefebvre M – 52
Lelaidier M – 63
Lemay P – 47
Le May S – 60, 78
Lemay V – 55
Le Naveaux F – 30
Lepore, F – 20, 23, 28
Lévesque ML – 15
Levy E – 24, 46, 52, 56
Lippé S – 16, 18, 23, 52, 55
Luo ZC – 83

— **M** —

M'hiri F – 31
Madaan A – 42
Maheu FS – 20, 23
Mailhot G – 56, 65
Malfait D – 18
Martins C – 12
Mathieu C – 38
Mathieu M-E – 48, 55
McCarthy A – 56
Ménard A-L – 3
Mendizabal S – 23
Michaud J – 7, 17
Michaud S – 81
Mitchell GA – 3
Moldovan F – 3
Montpas N – 39
Moreau A – 2, 27, 39, 80
Moulin D – 68
Muanda FT – 73

— **N** —

Nada D – 39
Nagi K – 18
Neveu B – 40
Nuyt, AM – 1, 46, 70, 79

— **P** —

Pacis A – 11
Pagé Sabourin A – 63
Pagliuzza A – 64

Palacio L – 31
Paquette N – 19
Parent S – 82
Périé-Curnier D – 6, 57, 61, 67
Perrault FD – 64
Perrone V – 65
Petit Y – 68
Pineyro G – 10,18, 49
Pirmoradi M – 15
Polevoy C – 19
Pryor L – 16
Pshezhetsky A – 12, 47
Ptito, A – 20

— **Q** —
Quinlan J – 43

— **R** —
Rance E – 32
Rezgui MA – 68
Roy-Gagnon MH – 11
Ruella Y – 69

— **S** —
Saint-amour D – 14,19
Salem Fourati I – 43
Salesse M – 8
Samarani S – 8
Samuels ME – 17
Sartelet H – 58, 66
Saucier J-F – 8
Sayeur M – 28
Séguin M – 69
Selleri S – 81
Sharif Askari B – 36
Sheppard E – 16
Sinnott D – 40, 44, 82
Sitaras N – 40
Smutova V – 47
Sokoloff KI – 48

Soudeyns H – 38, 43, 64
Spinella JF – 44
St-Martin Crites K – 56
Strupler M – 82
Suffren S – 20
Suppère C – 48

— **T** —
Tahiri H – 44
Tapiero B – 9
Théoret, H – 20
Tireh Dast M – 28
Tremblay A – 41, 45, 51, 58
Tremblay RE – 15, 54

— **V** —
Van Vliet G – 81
Vidal R – 82
Villemure I – 3, 28, 30

— **W** —
Wang M – 73
Wu JW – 3

— **Y** —
Yara S – 24

— **Z** —
Zhao J – 83