



D^{re} Geneviève Bernard :
Rapport de recherche sur la leucodystrophie

Novembre 2020

la fondation
de l'hôpital
de montréal
pour enfants
the montreal
children's
hospital
foundation



Les leucodystrophies

La D^{re} Geneviève Bernard et son équipe travaillent sur les leucodystrophies, un groupe de maladies *d'origine génétique* qui affectent la substance blanche du cerveau.

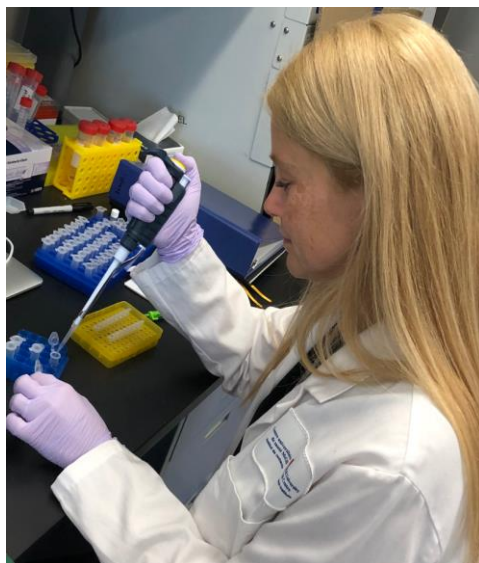
La matière blanche du cerveau est composée de tissu adipeux (myéline) qui enveloppe les fibres nerveuses (axones), lesquelles transmettent des messages du cerveau aux parties du corps ciblées (p. ex. bras et jambes à mouvoir).

Les axones sont analogues aux fils électriques et la myéline à l'isolant autour des fils. Lorsque la myéline n'est plus fonctionnelle, comme dans le cas de leucodystrophies, l'information ne peut pas être envoyée efficacement depuis la source jusqu'à la destination.

Les leucodystrophies se divisent en 2 groupes : hypomyélinisantes, soit le manque de dépôt de myéline dans le cerveau (hypo signifie inférieur à la normale), et autres troubles (myéline malade). Bien qu'il étudie ses 2 groupes de leucodystrophies, le laboratoire concentre ses recherches sur les leucodystrophies hypomyélinisantes.

Les enfants atteints de leucodystrophie sont nés en bonne santé, mais leurs anomalies génétiques conduisent à un développement anormal ou à la destruction de la myéline. Il en résulte une invalidité progressive et généralement un décès prématuré.

La D^{re} Bernard menant ses recherches dans le laboratoire



La D^{re} Bernard (à droite), son élève Mack (à gauche) et son ami James (au milieu) lors du semi-marathon de la Banque Scotia destiné à recueillir des fonds pour le MyeliNeuroGene Lab



D^{re} Geneviève Bernard



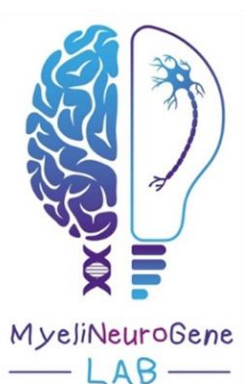
D^{re} Geneviève Bernard est neuropédiatre et chercheuse clinicienne à l'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill (CUSM).

Elle a lancé le laboratoire MyeliNeuroGene en 2011 et, en peu de temps, s'est imposée en tant **qu'experte internationale** en matière de leucodystrophies hypomyélinisantes autant sur le plan clinique que sur celui de la recherche.

Elle a bâti un programme de recherche, qui connaît un grand succès, avec de nombreuses collaborations internationales et nationales, plus de **100** publications, plusieurs déclarations de consensus, chapitres et résumés de livres, et plus de **120** conférences internationales, nationales et provinciales en tant que conférencière invitée.

Elle détient actuellement la **Bourse Salariale de nouveau Chercheur IRSC 2017-2022** et a reçu le **Prix d'Excellence régional – spécialiste de l'année 2019** du Collège royal canadien des médecins et chirurgiens. De plus, elle s'est vu décerner le **Prix Maude Abbott 2020** de l'Université McGill qui reconnaît des professeures exceptionnelles en début de carrière qui ont excellé et fait preuve d'un grand leadership dans la recherche. De plus, elle **est la première femme, la première canadienne et la plus jeune personne** à être sélectionnée comme présidente du Conseil consultatif médical et scientifique de la *United Leukodystrophy Foundation*, l'une des plus grandes fondations du genre dans le monde.

La D^{re} Bernard a actuellement une équipe de 5 étudiants gradués, 2 étudiants en médecine, 2 assistants de recherche et 2 chercheurs associés.



Rencontrez l'équipe de MyeliNeuroGene



Pouneh
Amir-Yazdani

Sara Matovic



De gauche à droite : Stephanie Perrier, Mackenzie Michell-Robinson, Luan Tran, Alexa Derksen, Lama Darbelli, D^{re} Geneviève Bernard, Marie-Lou St-Jean, Alexandra Chapleau, Aaron Spahr

L'équipe de MyeliNeuroGene est composée d'étudiants remarquables qui ont été les récipiendaires de plusieurs bourses d'études.

- **Stephanie Perrier (PhD)** : Fondation du Grand Défi Pierre Lavoie bourse doctorale (2018-2020); Fonds de recherche Santé Québec bourse de formation doctoral (2018-2022).
- **Mackenzie Michell-Robinson (MD-PhD)** : Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC) et Hilton J McKeown Prix de formation (2019-2023); Vanier Canada bourse (2020-2023)
- **Alexa Derksen (MSc)** : Fondation du Grand Défi Pierre Lavoie MSc Scholarship (2018-2020); IRSC MSc Scholarship (2019-2020); Bourse Healthy Brain Healthy Lives (2018-2019), Top-up Award for outstanding student, Integrated Program in Neurosciences (2018-2019)
- **Alexandra Chapleau (MSc)** : Healthy Brain Healthy Lives Scholarship (2019-2021); Fondation du Grand Défi Pierre Lavoie MSc Scholarship (2019-2020)
- **Aaron Spahr (MSc)** : IR-CUSM Scholarship (2019-2020), Faculty of Medicine Studentship (2019-2020), Healthy Brain Healthy Lives Scholarship (2019-2020), Top-up Award for Outstanding Student, Integrated Program in Neurosciences (2018-2019).

Recherche actuelle : points saillants

Le MyeliNeuroGene Lab continue de faire des progrès importants dans ses efforts de recherche.

L'une des avancées majeures est le développement de la base de données LORIS pour stocker les informations de la biobanque MyeliNeuroGene créée en 2011, lors de l'ouverture du laboratoire. L'objectif de cette base de données est d'enregistrer systématiquement les données et échantillons recueillis et à collecter, ce qui aidera l'équipe à atteindre ses principaux objectifs :

- **Identifier les gènes responsables des leucodystrophies, des anomalies de la matière blanche génétiquement déterminées et autres maladies génétiques rares**
- **Comprendre les processus moléculaires menant à la maladie et développer des traitements**
- **Caractériser l'évolution clinique et la progression naturelle de ces maladies**
- **Comprendre l'impact des leucodystrophies sur les patients et les familles**

Jusqu'à maintenant, des données auprès d'environ **600 patients** et leur famille à travers le monde ont été recueillies, dont des échantillons biologiques, des données cliniques et IRM, ainsi que des questionnaires.

La D^{re} Bernard qui possède une expertise autant en clinique qu'en recherche, a des cohortes croissantes de patients atteints de leucodystrophie et leur famille, et dispose d'un puissant réseau de collaborateurs et de soutien, qui lui permettent de continuer à réussir cette recherche.

Présentations et publications

Chaque année, la D^{re} Bernard participe à des conférences et des rencontres internationales, nationales et provinciales pour continuer à enrichir ses connaissances, mieux former son équipe et renseigner les familles. Elle s'est particulièrement distinguée en juin 2020 en offrant des présentations virtuelles sur la maladie de Pelizaeus-Merzbacher, la leucodystrophie 4H et le diagnostic des leucodystrophies, dans le cadre des rencontres avec les familles de la United Leukodystrophy Foundation.

La D^{re} Bernard lors d'une présentation organisée par la United Leukodystrophy Foundation



Outre ses présentations, elle a été très prolifique dans la diffusion de nouvelles découvertes scientifiques. Depuis janvier 2019, elle a contribué à 26 publications, qui sont actuellement soumises, sous presse ou publiées. Pour voir la liste complète de ses publications, consultez le site :

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/myncbi/1vKxAlgE6PYQe/bibliography/public/>

Recherche sur la leucodystrophie 4H

En 2011, l'équipe de la D^{re} Bernard a été la première à caractériser sur le plan moléculaire la leucodystrophie 4H (hypomyélinisation, hypodontie, hypogonadisme hypogonadotrope), autrement connu sous le nom de POLR3-HLD. Cette découverte a incité l'équipe à continuer ses recherches sur de nouveaux aspects de cette maladie. Au cours de cette dernière année, l'équipe a publié plusieurs articles sur l'expansion du phénotype de POLR3-HLD. Voici ci-dessous de brefs résumés de quelques articles récents :

❖ Dystonie dans la leucodystrophie liée à l'ARN Polymeras III

En 2019, Al Yazdani, et autres, ont examiné la prévalence et la gravité de la dystonie, un trouble du mouvement causé par une contraction involontaire des muscles, chez les patients atteints de POLR3-HLD (10 hommes, 10 femmes). Parmi ces 20 patients :

- 19 / 20 patients ont présenté une dystonie
- Un seul patient avait une dystonie sévère, tandis que la plupart des autres se situaient à un niveau léger, et léger à modéré
- Si l'on considère la distribution de la dystonie entre les parties du corps, la majorité des patients souffraient de dystonie dans de nombreux endroits, les bras et les jambes distaux étant le plus souvent touchés et le tronc étant le moins touché.

Cet article clinique était important pour montrer la prévalence de la dystonie chez ces jeunes patients, un trouble qui a tendance à être sous-diagnostiqué

La D^{re} Bernard avec un patient atteint de leucodystrophie liée à l'ARN polymérase III, et sa famille.



❖ **Spectre clinique de la leucodystrophie liée au POLR3 causé par des variantes pathogènes bialléliques *POLR1C***

En 2019, le laboratoire MyeliNeuroGene, en collaboration avec 25 sites dans le monde, a publié un article qui a été le premier à décrire le spectre clinique d'un POLR3-HLD causé par des variantes génétiques pathologiques du gène *POLR1C* (Gauquelin et autres, 2019). Il s'agissait de la plus grande cohorte de patients atteints de leucodystrophie liée à *POLR1C* avec 23 patients.

- Les premiers symptômes pour la plupart des patients étaient des difficultés motrices.
- Tous les patients ayant vécu au-delà de la période néonatale (22/23) ont présenté des manifestations cérébelleuses (ataxie, dysarthrie, dysmétrie, tremblement intentionnel et nystagmus).
- Une dystonie a été notée chez 7 patients.
- Les troubles cognitifs variaient mais étaient présents chez 15 patients.
- Des convulsions sont survenues chez 5 patients.
- 5 patients présentaient un développement craniofacial anormal variable.
- L'imagerie cérébrale a montré que tous les patients avaient une hypomyélinisation diffuse.

Cette étude a été la première à illustrer le spectre clinique variable de la leucodystrophie associée au *POLR1C*

❖ **Élargir le spectre phénotypique et moléculaire de la leucodystrophie liée à l'ARN polymérase III**

En juin 2020, Perrier, et autres, ont publié un article décrivant 6 cas de POLR3-HLD qui présentaient une forme très sévère de la maladie. Ces patients présentent des signes cliniques importants :

- Un retard de développement sévère et une régression motrice dans la petite enfance
- D'importantes difficultés d'alimentation nécessitant l'utilisation d'un tube d'alimentation, ainsi que des difficultés respiratoires
- Fait intéressant, les patients avec la forme sévère de la maladie avaient une IRM très caractéristique, avec, entre autre, une atteinte progressive des noyaux gris centraux

Ces résultats illustrent un spectre phénotypique élargi de POLR3-HLD chez les patients avec une combinaison spécifique de variantes de *POLR3A*, ce qui contribue à la gravité de la maladie.

Un nouveau gène

La D^{re} Bernard collabore avec des laboratoires du monde entier pour continuer à découvrir de nouveaux gènes et variantes génétiques pour ce groupe de maladies.

L'un des principaux objectifs du MyeliNeuroGene Lab est d'identifier les gènes responsables des leucodystrophies et des troubles associés. Plus récemment, l'équipe de la D^{re} Bernard a aidé à découvrir que les mutations du gène *VARs1* causent une maladie neurodéveloppementale et neurodégénérative. Cette découverte a été publiée dans *Nature Communications* en 2019.

Les mutations bialléliques dans le gène *VARs1* (valyl-ARNt synthétase) sont associées à une encéphalopathie épileptique neurodéveloppementale progressive



En 2019, le MyeliNeuroGenelab, en collaboration avec des chercheurs de l'Université de Californie à San Diego, a été le premier à associer un gène, le *VARs1*, à un trouble neurologique spécifique, qui provoque une encéphalopathie épileptique neurodéveloppementale progressive et un développement anormal de la myéline chez certains patients. Le gène *VARs1* code une protéine, la valyl-tRNA synthetase, qui est importante pour la formation des protéines.

- Ces mutations génétiques ont été identifiées chez 7 patients de 5 familles non apparentées.
- La gravité du retard neurodéveloppemental, de l'encéphalopathie épileptique et de la microencéphalie varie selon les patients.
- Au fil du temps, les patients ont présenté une atrophie cérébrale progressive et une perte de volume de la substance blanche.

La découverte de ce gène est une première étape vers la découverte d'un traitement potentiel de cette maladie.

Photo de Mathilde, l'enfant admise au Children, qui a contribué à l'identification du gène responsable de ce trouble neurologique

<https://www.lapresse.ca/sciences/decouvertes/201902/24/01-5215939-un-bebe-atteint-dune-maladie-rare-fait-avancer-la-science.php>



Publications tout récemment acceptées et publiées

Le MyeliNeuroGene Lab a récemment produit 2 manuscrits.

Le premier article qui a été accepté est une étude transversale internationale qui évalue les anomalies endocriniennes et de croissance chez 150 patients atteints de POLR3-HLD. Les résultats de cette étude ont montré que les anomalies endocriniennes les plus courantes étaient une puberté retardée et une petite taille. En outre, une fonction thyroïdienne anormale était signalée. Il s'agit de la première étude à analyser systématiquement les anomalies endocriniennes dans une large cohorte de patients.

Au-delà de la recherche moléculaire et clinique qui se concentre sur la cause et la présentation de la leucodystrophie, le laboratoire MyeliNeuroGene se penche également sur l'impact de la leucodystrophie sur les patients et leur famille.

La deuxième article publié est un manuscrit intitulé *Stress in parents of children with genetically determined leukoencephalopathies*, qui a démontré ce qui suit :

- Les comportement et la fonction motrice sont deux des facteurs qui influencent le stress vécu par les mères de nos patients.
- Une proportion faible, mais significative de parents présentaient un stress important; dans le 65^e percentile par rapport au 50^e percentile. Ces parents devraient bénéficier d'interventions professionnelles.

Globalement, ces résultats ont des implications sur la santé mentale des parents, bien sûr, mais aussi sur les soins donnés aux enfants.

La D^{re} Bernard avec son patient au cours d'un examen physique à la clinique de leucodystrophie de l'Hôpital de Montréal pour enfants.



Dans une perspective d'avenir

Le programme de recherche de la D^{re} Bernard est centré sur la compréhension des aspects cliniques, radiologiques, génétiques, moléculaires et physiopathologiques des leucodystrophies.

Au cours des dernières années, la D^{re} Bernard a fait sa marque en tant qu'experte internationale dans le domaine des leucodystrophies et elle reçoit souvent des patients qui viennent de partout dans le monde pour des évaluations et pour participer à son programme de recherche.

Son objectif est d'apporter aux familles des réponses concernant les diagnostics et la progression de la maladie de leur enfant, ainsi que d'améliorer les soins cliniques et de chercher des remèdes.

La D^{re} Bernard et son équipe sont fiers d'annoncer quelques projets innovants qui débiteront prochainement.

Restez à l'affût des nouvelles publiées dans le groupe Facebook [facebook.com/myelineurogene](https://www.facebook.com/myelineurogene) et Twitter: @myelineurogene.

1. Essais cliniques pour les enfants atteints de leucodystrophie métachromatique infantile tardive par Shire / Takeda

Les enfants atteints de leucodystrophie métachromatique manquent d'une certaine enzyme, «l'arylsulfatase A». Cet essai clinique teste un médicament qui a la même fonction que cet enzyme pour voir si cela améliorera l'évolution de la maladie.

2. Gangliosidosis (GM1) Natural History Study, une étude menée par l'Université de Pennsylvanie

La gangliosidose GM1 est une maladie rare causée par l'accumulation de lipides, appelée gangliosides. Une accumulation anormale de lipides se produit parce que la fonction d'une enzyme appelée GM1 est réduite ou absente. Actuellement, cette maladie n'est pas encore bien caractérisée; par conséquent, l'étude vise à collecter diverses sources de données médicales et échantillons biologiques dans les populations infantiles et juvéniles pour nous aider à mieux comprendre la maladie.

3. Le stress de la COVID-19 chez les soignants d'un enfant atteint de leucodystrophie

L'écllosion de l'épidémie de la COVID-19 a créé à l'échelle mondiale des défis sans précédent pour les systèmes de soins de santé. Cette situation a un impact considérable sur la santé physique et mentale au sein des communautés. Plus précisément, pour les enfants atteints de leucodystrophie et leurs soignants, la pandémie a eu un impact sur les soins réguliers et a accru la responsabilité des soignants. Le but de ce projet est de caractériser à l'aide de questionnaires le stress vécu par nos patients et leurs soignants durant la crise.

Presse et médias

Avril 2020

Entrevue à « **Tout un Matin** » sur la réalité d'être médecin et mère d'un enfant immunosupprimé pendant l'épidémie de la COVID-19 <http://www.radiocanada.ca/util/postier/suggerer-go.asp?nlD=4497746>

La Fondation de l'Hôpital de Montréal pour enfants <https://fondationduchildren.com/fr/heros/la-vie-au-temps-de-la-covid-19-conversation-avec-la-dre-bernard>

Mars 2020

Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada : Journée de la femme
<https://www.facebook.com/TheRoyalCollege/posts/2915076065211033>
<https://www.facebook.com/TheRoyalCollege/posts/2915062961879010>

Septembre 2019

Collège royal des médecins et chirurgiens du Canada - Prix d'Excellence – Spécialiste de l'année pour la Région 4

Med e-News : <https://publications.mcgill.ca/medenews/2019/09/24/pediatric-neurologistdedicates-her-career-to-leukodystrophies/>

Royal College newsroom : <https://newsroom.royalcollege.ca/pediatric-neurologistdedicates-her-career-to-leukodystrophies/>

Cente universitaire de santé McGill (CUSM) : <https://cusm.ca/nouvelles-et-histoires/nouvelles/dre-genevieve-bernard-est-laureate-du-prix-dexcellence-specialiste>

Mars 2019

Article sur le gène *VARs1* (Nature Communications) The McGill Tribune:
<http://www.mcgilltribune.com/sci-tech/vars-gene-a-new-link-to-a-harrowing-group-of-brain-diseases-250319/>

Février 2019

Huffington post: https://quebec.huffingtonpost.ca/2019/02/24/bebe-atteint-maladie-rare-fait-avancer-science_a_23676840/

The Gazette: <https://montrealgazette.com/news/mcgill-team-part-of-international-group-of-scientists-that-identify-rare-pediatric-brain-disorder>

CUSM: <https://cusm.ca/newsroom/news/scientifiques-d%C3%A9couvrent-cause-d%E2%80%99-trouble-neurologique-rare-chez-l%E2%80%99enfant>

Pour en savoir plus sur les travaux de la Dre Bernard : MyeliNeuroGene.com,
facebook.com/MyeliNeuroGene, et twitter: [@MyeliNeuroGene](https://twitter.com/MyeliNeuroGene)

Nous sommes reconnaissants à la communauté de familles, aux fondations et donateurs qui continuent d'aider à combattre les leucodystrophies.

Merci !

Succession de Daphne Dale Townsend

Fondation des étoiles

Fondation du Grand Défi Pierre Lavoie

Fondation Le Tout pour Loo

Leuco-Action

Association Lueur d'espoir pour Ayden

The Mel Hoppenheim Family Foundation

Fondation Les amis d'Elliot

Fondation Leuco dystrophies

La famille Tallman

Rachel et Eric Schonbachler

PMD Foundation

Fond de dotation de la famille Nakashima-Altman

Bethany's Hope Foundation

Rare Disease Foundation and the BC Children's Hospital Foundation

Wakefield Canada

Famille Chapleau

Emmanuel Ferreira and Christina Andrade

Famille Helem

Désirée le Papillon

Famille Oshika

Famille Stanhope



« C'est grâce au soutien croissant des familles et des fondations si notre laboratoire peut atteindre ses objectifs, travailler avec des scientifiques renommés et recruter des étudiants exceptionnels »
– D^{re} Geneviève Bernard

Cet ambitieux programme de recherche repose sur des efforts hautement productifs de recherche et sur un vaste réseau de collaborateurs, comme vous.

MERCI D'AIDER LE CHILDREN À PANSER AUTREMENT !



heal



love



bond

Pour plus de renseignements,
veuillez communiquer avec

Josée Della Rocca

514-219-8949 / jdel@fhme.com

La Fondation de l'Hôpital de Montréal pour enfants
1, Place Alexis Nihon 1420-3400, Boul. de Maisonneuve ouest
Montréal (QC) H3Z 3B8

fondationduchildren.com