Bourses de recherche et recherches Financée de la Fondation canadienne du rein

Lauréats et résumés grand public 2019

FONDATION DU rein MC

Table des matières

SUBVENTION A UN PROJET SPECIAL DE RECHERCHE AXE SUR LES BIOMARQUEURS PREDICTIFS – 2019 1

Dre Ana Konvalinka 1

PROGRAMME DE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE SUR LE SYNDROME D'ALPORT 2

Dr Benjamin Humphreys 2

Dr Ron Korstanje.....2

PROGRAMME DE RECHERCHE PARAMÉDICALE.....4

Rani Redoruk 4

BOURSE DE DOCTORAT DESTINEE AU PERSONNEL PARAMEDICAL 5

Arrti Anil Bhasin 5

Lilly Yeung.....6

SUBVENTION DE SOUTIEN À LA RECHERCHE PARAMÉDICALE.....8

Dre Mary Smith 8

Dre Sheryl Zelenitsky.....9

SUBVENTION DE SOUTIEN À LA RECHERCHE BIOMÉDICALE 12

Dr Todd Alexander.....12

Dr Rahul Chanchlani 13

Dr Jeffrey Dickhout.....14

Dr Amit Garg.....15

Dr Richard Hebert.....16

Dre Nina Jones.....17

Dr Andras Kapus 18

Dr Andrew Karaplis.....19

Dr Andrew Makrigiannis 20

Dr Itsvan Mucsi.....21

Dr Daniel Muruve 22

Dre Frances Plane 22

Dr Pietro Ravani.....24

Dr Darren Richard.....25

Dre Katalin Szaszi 26
Dre Tomoko Takano 27
Dr Bradley Urquhart 28
Dr Michele Zappitelli 29
Dr Shao-Ling Zhang 30
SUBVENTION POUR L'INNOVATION EN RECHERCHE DU PRDTC ET FCR 32
Dre Bethany Foster 32
Dre Marie-Chantal Fortin & Dre Tania Jaudis-Ferreira 33

Pour voir les lauréats du prix KRESCENT, veuillez visiter : **KRESCENT.ca**

SUBVENTION A UN PROJET SPECIAL DE RECHERCHE AXE SUR LES BIOMARQUEURS PREDICTIFS – 2019

Dre Ana Konvalinka

Réseau universitaire de santé



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2023	450 000 $	Biomarqueurs Prédictifs

Marqueurs urinaires de la cicatrisation consécutive à une greffe rénale

La cicatrisation rénale constitue un problème majeur dans les domaines de la néphrologie clinique et de la greffe de rein. La formation de tissu cicatriciel après une greffe de rein est principalement due à une lésion du système immunitaire. Progressif et irréversible, ce processus est difficile à détecter tant qu'il n'a pas atteint un stade avancé. Malheureusement, il n'existe encore aucun traitement ni marqueur clinique capable de détecter la cicatrisation précoce. L'amélioration des marqueurs de cicatrisation précoce permettrait de diagnostiquer le problème alors qu'il peut encore être traité. La Dre Konvalinka a précédemment découvert des protéines urinaires capables d'identifier les patients présentant des cicatrices rénales dans un petit groupe de patients ayant subi une greffe de rein. Son objectif est maintenant d'améliorer les méthodes de surveillance de la formation de cicatrices dans le rein en mesurant la concentration urinaire des protéines dans des groupes plus importants de greffés rénaux. Cette étude pourrait donc permettre d'améliorer la vie des patients ayant subi une greffe de rein ou atteints d'une maladie touchant le rein natif grâce à un meilleur suivi et à un traitement plus ciblé des cicatrices rénales.

PROGRAMME DE FINANCEMENT DE LA RECHERCHE SUR LE SYNDROME D'ALPORT

Dr Benjamin Humphreys

Université de Washington (Missouri)

PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	125 000 $	Syndrome d'Alport

Identification de cibles pharmacologiques du syndrome d'Alport par profilage tubulo-interstitiel

Le Dr Humphreys s'est vu octroyer une subvention de 125 000 $ sur une période de deux ans pour la réalisation de son projet de profilage tubulo-interstitiel. Dans le cadre de ses travaux, le Dr Humphreys a réussi à cartographier les voies de « communication » complexes des protéines entre les cellules des glomérules et celles qui constituent les tubules adjacents des reins. Son hypothèse est que le profilage spécifique du type de cellule qui entraîne la cicatrisation du rein – le myofibroblaste – et de celle qui provoque son activation – le tubule proximal – révélera les voies d'intervention des médicaments pour prolonger la fonction rénale. Les voies pour lesquelles des médicaments existent déjà dans d'autres indications seront ensuite étudiées pour ralentir la progression de la maladie dans un modèle de souris du syndrome d'Alport.

Dr Ron Korstanje

University of Maine

PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	125 000 $	Syndrome d'Alport

Ciblage pharmaceutique des gènes modificateurs du syndrome d'Alport

Le Dr Korstanje s'est vu octroyer une subvention de 125 000 $ sur une période de deux ans pour la réalisation de son projet visant à cibler les gènes modificateurs qui pourraient réduire les symptômes du

syndrome d'Alport ou en retarder la manifestation. L'âge au moment de l'apparition et la gravité de la maladie sont très variables chez l'humain, même entre les patients porteurs de mutations similaires. Il est largement admis que des gènes modificateurs contribuent à cette variation. Comme ils se sont révélés des cibles thérapeutiques efficaces dans d'autres maladies, on peut penser que ces gènes pourraient avoir une utilité semblable dans le syndrome d'Alport. À l'aide de nouveaux modèles de souris, Le Dr Korstanje déterminera si l'utilisation d'un traitement médicamenteux qui s'est avéré capable de réduire l'activité de la maladie rénale chronique dans d'autres modèles animaux pourrait prolonger la fonction des reins.

PROGRAMME DE RECHERCHE PARAMÉDICALE

Rani Redoruk

L'Université de l'Alberta



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2020	5 000 $	Qualité de vie

La fragilité chez les personnes âgées atteintes d'une maladie rénale chronique

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

La fragilité, un état clinique courant chez les personnes âgées, est associée à une diminution de la capacité à accomplir les activités de la vie quotidienne en raison d'une perte de la fonction et de la force musculaires et d'un déclin des facultés cognitives, ce qui contribue à accroître la vulnérabilité aux chutes, à l'hospitalisation, à l'invalidité et au décès. La fragilité a été étroitement liée à une augmentation de la morbidité et de la mortalité chez les adultes atteints d'une maladie rénale chronique (MRC) et de diabète, mais l'évolution de cette dégradation n'a pas été suffisamment bien décrite. Rani Fedoruk se propose de faire une étude approfondie du risque de fragilité et d'examiner son évolution au fil du temps en ce qui a trait au taux sanguin de vitamine D, à la qualité de vie, à la santé mentale et cognitive, à la composition corporelle et à l'utilisation des soins de santé chez une cohorte de patients atteints d'une MRC (de stade 1 à 5) et de diabète qui reçoivent régulièrement un supplément de vitamine D. Ce groupe de participants a été suivi par la Dre Mager au cours des trois dernières années. Rani Fedoruk souhaite également mettre sur pied un programme de réadaptation à domicile novateur comprenant l'utilisation de la technologie vidéo afin de prévenir la fragilité et son évolution chez les adultes atteints d'une MRC et de diabète vivant dans la collectivité.

Biographie :

Rani Fedoruk travaille comme diététiste dans le domaine de la prévention et de la gestion des maladies chroniques. Elle est consciente de l'importance cruciale d'élaborer des interventions en matière d'alimentation et d'activité physique en vue de prévenir et de traiter la fragilité chez les personnes atteintes d'une maladie rénale chronique et de diabète. Elle mènera des travaux de recherche à cette fin durant son séjour à l'Université de l'Alberta, où elle effectue des études de maîtrise en nutrition et métabolisme sous la supervision de la Dre Diana Mager.

BOURSE DE DOCTORAT DESTINEE AU PERSONNEL PARAMEDICAL

Arrti Anil Bhasin

Université McMaster



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	50 000 $	Qualité de vie

Épidémiologie de la dépression et de l'anxiété chez les patients atteints d'une maladie rénale chronique

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

La dépression et l'anxiété sont les troubles psychologiques les plus fréquemment rapportés par les patients atteints d'une maladie rénale chronique (MRC). Les symptômes qui y sont associés nuisent à la qualité de vie et la dépression, plus particulièrement, contribue à accroître le risque de mortalité d'environ 50 % chez les patients atteints d'insuffisance rénale. La proportion de patients atteints d'une MRC qui souffrent aussi de dépression est de 3 à 4 fois plus élevée que ce qu'on observe dans la population générale ou chez les personnes atteintes de diabète ou d'une maladie cardiaque. Bien que des études aient porté sur la prévalence de la dépression et de l'anxiété chez les patients atteints d'une MRC de stade avancé qui sont soumis à une dialyse, on n'a pas encore clairement établi comment l'incidence de ces troubles varie en fonction de l'évolution de la dysfonction rénale et si les patients reçoivent des soins similaires à ceux fournis aux patients qui ne souffrent pas de MRC. Le projet de Madame Bhasin permettra d'examiner l'incidence et la prévalence de la dépression et de l'anxiété chez un échantillon de personnes représentatives de différents degrés de fonctionnalité des reins, de même que le lien entre l'état de la fonction rénale et l'utilisation des ressources en santé mentale chez les personnes qui ont reçu un diagnostic d'anxiété et de dépression.

Biographie :

Madame Arrti Bhasin poursuit des études de doctorat en méthodologie de la recherche en santé à l'Université McMaster, sous la supervision principale du Dr Michael Walsh. Son travail est également encadré par la Dre Amber Molnar. Elle est titulaire d'un baccalauréat en biochimie de l'Université Queen's, obtenu en

2015. Elle a également occupé un poste au sein de l'équipe de recherche en néphrologie du Sunnybrook Health Sciences Centre, sous la supervision de la Dre Michelle Hladunewich. En 2017, madame Bhasin a été admise au programme de maîtrise en méthodologie de la recherche en santé, avant de passer directement au programme de doctorat en 2019.

Madame Bhasin a à cœur d'améliorer la qualité de vie et les soins des patients touchés par une dysfonction rénale. Sa thèse de recherche portera sur la santé mentale et le fardeau imposé par les symptômes chez les personnes atteintes d'une maladie rénale chronique de stade avancé.

Lilly Yeung

Université de Toronto



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	58 000 $	Qualité de vie

Prévoir la participation des patients et ses résultats dans la prise de décisions relatives au traitement de l'insuffisance rénale terminale

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Environ trois millions de Canadiens souffrent d'une maladie rénale chronique (MRC). Lorsque leur état évolue vers l'insuffisance rénale terminale (IRT), les patients doivent faire un choix entre différentes possibilités de traitement, comme la dialyse, la greffe et les soins rénaux conservateurs intégrés. Il s'agit là d'une décision importante et difficile pour les patients et leurs familles, de même que pour les fournisseurs de soins de santé. Il est primordial que les patients participent à la prise de décisions relatives à leur traitement; pourtant, la documentation semble indiquer que de nombreux patients atteints de MRC ne participent pas au processus décisionnel dans la mesure souhaitée. La recherche sur le rôle visé par les patients et sur sa compatibilité avec la perception de leur rôle réel est limitée. Lily Yeung propose de combler cette lacune dans les connaissances en étudiant ce qui amène les patients à s'engager dans la prise de décisions et la façon dont ils veulent s'engager. L'engagement des patients dans ce processus est-il lié à des états émotionnels comme la tristesse ou la nervosité et à leur bien-être? La découverte de réponses à ces questions aidera les fournisseurs de soins de santé à comprendre les difficultés que vivent les patients et à élaborer des programmes pour les soutenir.

Biographie :

Lily Yeung est titulaire d'un baccalauréat spécialisé en biologie intégrative de l'Université de Toronto (2010) et d'un baccalauréat en sciences infirmières de l'Université Ryerson (2014). Elle a travaillé comme infirmière autorisée dans les unités d'hémodialyse du Toronto General Hospital. En 2016, elle a commencé sa maîtrise en sciences infirmières à l'Université de Toronto avant de poursuivre sa formation au doctorat en 2017. Elle entame maintenant sa troisième année dans le programme, et sa thèse de recherche porte sur la participation des patients à la prise de décisions relatives au traitement de l'insuffisance rénale terminale.

SUBVENTION DE SOUTIEN À LA RECHERCHE PARAMÉDICALE

Dre Mary Smith

Université Queen's



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	97 710 $	Qualité de vie

Cercles en vue de créer des solutions autochtones pour la santé rénale : une approche fondée sur les forces

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Au Canada, la maladie rénale chronique (MRC) et l'insuffisance rénale terminale (IRT) touchent les populations autochtones jusqu'à quatre fois plus souvent que la population générale. En plus d'être moins susceptibles de bénéficier d'une greffe de rein, les membres des communautés autochtones sont confrontés à de nombreux défis dans la prise en charge et le traitement des maladies rénales. Dans certaines communautés éloignées et isolées, les frais de déplacement, le temps nécessaire pour recevoir des traitements de dialyse et l'absence de dialyse à domicile nuisent à la qualité de vie des patients. Pour la plupart d'entre eux, la participation aux systèmes de soins de santé dispensés dans des contextes non indigènes pose d'autres problèmes. Au-delà de l'accent mis sur les déficits, le projet de la Dre Smith s'appuiera sur des approches fondées sur les forces ou sur des systèmes de connaissances indigènes qui cherchent des solutions à la MRC et à l'IRT. L'objectif consiste à créer des partenariats entre les peuples autochtones et les divers intervenants et représentants communautaires afin d'établir des approches adaptées à la culture des patients qui permettront 1) de favoriser la santé des reins et la prévention des maladies rénales, 2) d'augmenter les dons et les greffes de rein et 3) de promouvoir des modalités de traitements de dialyse accessibles ou administrés à domicile.

Biographie :

La Dre Mary Smith est titulaire d'un doctorat en sciences infirmières de l'Université de Victoria et travaille comme infirmière praticienne en soins de santé primaires en Ontario. Elle est également professeure adjointe à l'École des sciences infirmières de l'Université Queen's et s'intéresse vivement à la recherche sur la santé rénale

et mentale des peuples autochtones. Cet intérêt a été alimenté par ses propres expériences en tant que donneuse de rein vivante et membre d'une communauté des Premières Nations. Elle a aussi été bénévole pour La Fondation canadienne du rein et continue à offrir un soutien par les pairs au sein de sa propre communauté, la Première Nation de Beausoleil. La Dre Smith a offert de nombreuses présentations au Canada, aux États-Unis et en Australie pour parler de son expérience de don de rein. Les résultats de ses récents travaux de recherche doctorale sur les maladies rénales au sein d'une communauté des Premières Nations ont été accueillis par l'International Journal of Indigenous Health aux fins de publication à l'automne 2019. Grâce à la subvention de soutien à la recherche paramédicale de La Fondation canadienne du rein, la Dre Smith et son équipe de recherche sont inspirées par la recherche de solutions indigènes fondées sur les forces pour promouvoir la santé des reins.

Dre Sheryl Zelenitsky

L'Université du Manitoba



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	99 890 $	Dialyse

Optimiser la posologie des antibiotiques chez les patients soumis à une hémodialyse : une population à risque élevé

Résumé vulgarisé du projet de recherche :

Selon l'Organisation mondiale de la Santé, la résistance aux antibiotiques représente l'une des plus graves menaces qui pèsent sur la santé humaine mondiale. Avec les personnes atteintes de cancer et celles qui ont subi une greffe d'organe, les patients dialysés sont l'une des populations les plus vulnérables aux maladies infectieuses. Ils sont plus susceptibles que les autres de recevoir des antibiotiques et d'être infectés par une bactérie résistante. Ils courent aussi un plus grand risque de ne pas répondre à l'antibiothérapie et de mourir d'une maladie infectieuse.

Compte tenu du nombre restreint de nouveaux anti-infectieux en développement, le traitement des maladies infectieuses continue de reposer sur les antibiotiques existants, et ce sera encore le cas pour les années à venir. L'importance de choisir le bon antibiotique, à la bonne dose et pour la bonne durée est bien reconnue. En fait, il a été démontré que l'adoption d'une posologie antibiotique optimale améliorait le niveau d'activité, la sécurité, et même la survie des patients atteints d'infections graves. L'établissement d'un schéma posologique sûr et efficace des antibiotiques est particulièrement important chez les populations particulières, comme les

personnes âgées et celles qui souffrent d'une maladie rénale, d'un affaiblissement de la fonction immunitaire, ou de toute maladie grave.

Même si des progrès substantiels ont été réalisés chez d'autres populations à risque élevé, la recherche visant à optimiser la posologie des antibiotiques pour les patients hémodialysés est très limitée. Les trois antibiotiques les plus largement utilisés comprennent la céfazoline et la ceftazidime, qui s'administrent par injection, et la ciprofloxacine, offerte sous forme de comprimés. Malgré l'emploi répandu de ces médicaments chez les patients hémodialysés, l'établissement de la posologie de la céfazoline repose sur les données d'une seule étude, et aucune étude n'a évalué la question pour la ceftazidime et la ciprofloxacine. C'est pourquoi les approches « à dose unique » sont souvent utilisées, sans égard à l'âge, au sexe, au poids et au traitement de dialyse du patient.

Le projet de la Dre Zelenitsky vise à optimiser la posologie de la céfazoline, de la ceftazidime et de la ciprofloxacine chez les patients hémodialysés. Pour chacun de ces antibiotiques, elle évaluera 20 patients traités pour une infection. Elle mesurera les concentrations sanguines des médicaments pour montrer comment les patients en hémodialyse réagissent au traitement par rapport aux personnes exemptes de maladie rénale. Elle utilisera également ces résultats pour élaborer de nouvelles recommandations relativement à la posologie des antibiotiques. Ses observations fourniront des renseignements précieux à ceux qui participent à la prise en charge des patients hémodialysés et seront largement diffusées afin d'en faire bénéficier le plus grand nombre de patients possible. Dans l'ensemble, son projet améliorera le traitement des infections graves, potentiellement mortelles, qui touchent les patients hémodialysés.

Biographie :

À titre de professeure à la Faculté de pharmacie de l'Université du Manitoba, la D^{re} Sheryl Zelenitsky concilie des activités parallèles d'enseignement, de recherche et de pratique clinique dans le domaine des maladies infectieuses. Elle est titulaire d'un baccalauréat en pharmacie de l'Université du Manitoba et d'un doctorat en pharmacie de l'Université de l'État de New York à Buffalo. Elle enseigne dans les programmes de premier et de deuxième cycles et occupe la chaire d'études supérieures au Collège de pharmacie. Sheryl conserve une licence de pratique pharmaceutique et occupe un poste à l'Hôpital Saint-Boniface, où elle siège au comité de gestion des antimicrobiens. Elle est également membre du conseil d'administration de la Fondation de la Société canadienne des pharmaciens d'hôpitaux, qui soutient la pratique et la recherche pharmaceutiques centrées sur le patient dans tout le Canada.

Sheryl mène des recherches sur les antimicrobiens; elle se spécialise dans la pharmacométrie et l'étude des stratégies posologiques qui visent à optimiser l'efficacité des antibiotiques tout en réduisant au minimum les risques d'effets indésirables et de résistance à ces médicaments. Elle se concentre sur les populations à un risque élevé, comme les personnes gravement malades ou immunodéprimées, celles qui subissent une intervention chirurgicale ou celles qui ont besoin de dialyse. Par l'intermédiaire d'études en laboratoire, d'études cliniques et de simulations, Sheryl met également l'accent sur l'application de la recherche aux soins des patients. Elle collabore avec des cliniciens et des chercheurs de diverses disciplines, notamment ceux qui

participent aux programmes de santé rénale de l'Hôpital Saint-Boniface et de la province du Manitoba. Dans le cadre de ses activités de recherche, Sheryl a élaboré des protocoles d'ajustement posologique des antibiotiques pour les patients dialysés et a défini les tendances microbiologiques de la péritonite et des infections du sang et du point de ponction. Elle poursuit ses travaux en vue de mieux comprendre et traiter les infections graves, potentiellement mortelles, qui touchent les patients dialysés.

SUBVENTION DE SOUTIEN À LA RECHERCHE BIOMÉDICALE

Dr Todd Alexander

L'Université de l'Alberta



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Insuffisance rénale

Le phosphate ajouté aux aliments se déplace entre les cellules intestinales, facilitant son absorption

La maladie cardiovasculaire est la cause de décès la plus répandue chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale. Chez les personnes atteintes d'une maladie rénale chronique (MRC) ou d'une insuffisance rénale terminale (IRT), le taux de phosphate sanguin est en corrélation directe avec l'apparition de maladies cardiovasculaires. Cela est dû au fait que le phosphate peut se lier au calcium dans le sang, provoquant la formation de calcifications dans les vaisseaux sanguins laquelle peut entraîner de lourdes séquelles, telles que la crise cardiaque et l'accident vasculaire cérébral. Il est admis que le phosphore inorganique (comme celui qu'on ajoute aux aliments pour les conserver) est plus facilement absorbé par l'intestin que le phosphore organique, présent dans les protéines. Malheureusement, d'un point de vue moléculaire, on comprend encore mal pourquoi le phosphate inorganique (un agent de conservation alimentaire d'usage courant) est mieux absorbé dans le sang que le phosphore organique, comme dans les protéines.

Il faut savoir que si nous pouvons expliquer ce phénomène, cela justifiera que les patients souffrant d'une MRC ou d'une IRT (c'est-à-dire les patients sous dialyse) aient une alimentation pauvre en phosphore inorganique. Cela permettrait également aux personnes atteintes d'une maladie rénale de manger davantage d'aliments contenant du phosphore organique, comme celui contenu dans les protéines. Leur bien-être et leur état nutritionnel s'en trouveraient grandement améliorés. L'équipe du Dr Alexander présume, en raison des propriétés électrophysiologiques des types de phosphore contenu dans les aliments (c.-à-d. inorganique ou organique), que le phosphore inorganique se déplace entre les cellules intestinales pour atteindre le sang sans être inhibé, tandis que le phosphore organique se déplace à travers la cellule, un processus plus ardu et plus énergivore. Pour évaluer cette hypothèse, l'équipe administrera différents types d'aliments renfermant du

phosphore à des rongeurs en présence soit d'un médicament qui inhibe le mouvement du phosphore à travers les cellules intestinales, soit d'un modèle dépourvu d'une protéine qui bloque le mouvement du phosphate entre les cellules. Selon les chercheurs, les inhibiteurs d'absorption du phosphore par la voie cellulaire inhiberont l'absorption du phosphate seulement chez les animaux ayant reçu une alimentation à base de phosphore organique, alors que chez les animaux dépourvus d'un gène bloquant l'absorption du phosphore entre les cellules, l'absorption du phosphate ne sera altérée que lorsque les rongeurs recevront une alimentation à base de phosphore inorganique. Finalement, ces études fourniront des motifs solides de promouvoir une alimentation pauvre en phosphore inorganique, mais non en phosphore organique, chez les patients atteints d'une MRC ou d'une IRT.

Dr Rahul Chanchlani

Université McMaster



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Insuffisance rénale

Issues rénale et cardiaque à long terme après une lésion rénale aiguë chez les nouveau-nés et les enfants

La lésion rénale aiguë (LRA) se caractérise par une détérioration soudaine des reins qui nuit à leur bon fonctionnement. La LRA survient chez un 1 adulte sur 5 et chez 1 enfant sur 3 durant l'hospitalisation. Lorsque les reins cessent complètement de fonctionner, un traitement de suppléance (dialyse) pourrait devoir prendre temporairement le relais jusqu'à ce que la fonction rénale soit rétablie. Dans certains cas, la LRA peut entraîner une perte permanente de la fonction rénale ou maladie rénale chronique (MRC), une hypertension, voire le décès. De récentes études ont montré que le risque de MRC et de décès était respectivement 9 fois et 2 fois plus élevé chez les adultes ayant eu une LRA que chez les autres adultes. Toutefois, on sait encore peu de choses sur le risque de ces complications consécutives à une LRA chez les nouveau-nés et les enfants. À ce jour, la plupart des études menées dans cette population sont de qualité variable, comptent une courte période de suivi et portent sur un échantillon de petite taille. De plus, les données disponibles ne permettent pas de chiffrer la hausse des coûts de soins de santé après une LRA ni de savoir si l'incidence de cette affection a augmenté chez les nouveau-nés et les enfants en Ontario au cours des 20 dernières années. Dans le cadre de son projet, le Dr Chanchlani établira la fréquence à laquelle les nouveau-nés et les enfants atteints d'une LRA développent une MRC et une hypertension comparativement aux jeunes du même groupe d'âge exempts de LRA en Ontario. Il comparera le risque de détérioration rénale permanente (insuffisance rénale terminale) et de décès chez les nouveau-nés et les enfants présentant une LRA par rapport à ceux qui n'en présentent pas. Le Dr Chanchlani déterminera également la hausse des coûts de soins de santé 1, 5 et 10 ans après une LRA et si le taux de cette

affection a augmenté en Ontario au cours des 20 dernières années chez les nouveau-nés et les enfants. À l'heure actuelle, les médecins ne sont pas en mesure d'informer les familles quant au risque futur de problèmes rénaux et cardiaques chez les enfants touchés; il n'existe non plus aucune politique visant à assurer le suivi de ces patients. Les résultats de la présente étude aideront à cerner les nouveau-nés et les enfants qui sont les plus susceptibles d'être atteints de MRC et d'hypertension après une LRA afin que les médecins puissent suivre régulièrement ces petits patients en vue d'améliorer la santé de leurs reins et de leur cœur.

Dr Jeffrey Dickhout

Université McMaster



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Biologie du rein

Prévenir la maladie rénale en prévenant le mauvais pliage des protéines

L'objectif général du projet du Dr Dickhout consiste à déterminer comment la réponse des cellules rénales aux problèmes de production et de pliage des protéines peut entraîner la mort de ces cellules et à rechercher un moyen de neutraliser ce processus. Les cellules rénales meurent lorsque le rein ne reçoit pas assez de sang; ce phénomène s'appelle *ischémie rénale*. La mort cellulaire peut également survenir lorsque le rein est exposé à des substances chimiques nocives. L'un et l'autre de ces processus entraînent des lésions rénales aiguës et empêchent les protéines qui forment les cellules du rein de se plier correctement. Ce type de lésion implique une nécrose tubulaire aiguë (mort des cellules à l'intérieur du rein), qui contribue à l'apparition d'une lésion rénale aiguë et empêche le rein de filtrer le sang efficacement. Les lésions rénales aiguës sont une cause d'insuffisance rénale et peuvent mettre la vie en danger, car elles peuvent aussi entraîner une défaillance du cœur ou des poumons. Ce projet permettra aux chercheurs de découvrir si la correction des problèmes liés à la production des protéines dans les cellules qui composent le rein permettra d'aider les personnes souffrant de lésions rénales.

Dr Amit Garg

Lawson Health Research Institute



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Insuffisance rénale

L'adoption d'une stratégie visant à éviter la baisse de tension artérielle durant une intervention chirurgicale permet-elle de protéger les reins?

Durant une intervention chirurgicale, la tension artérielle (pression sanguine) du patient peut parfois chuter dramatiquement, privant ainsi les organes vitaux de sang et d'oxygène. L'essai POISE-3, une étude contrôlée menée avec répartition aléatoire, porte sur l'évaluation d'une nouvelle stratégie visant à empêcher la tension artérielle de connaître une baisse trop importante durant une intervention chirurgicale. Amorcé en juin 2018, l'essai POISE-3 permettra de déterminer si la fréquence des crises cardiaques est moindre chez les patients soumis à la nouvelle stratégie comparativement à ceux qui reçoivent les soins habituels.

Le Dr Garg souhaite réaliser une sous-étude de POISE-3 pour voir si la stratégie proposée permet également de protéger les reins des patients durant une intervention chirurgicale. Il s'agit là d'une question pertinente, puisque chaque année, 20 millions de patients qui subissent une intervention chirurgicale voient leurs reins endommagés, une atteinte qui évolue vers l'insuffisance rénale chez 20 000 d'entre eux. Les chercheurs tentent donc de découvrir des moyens plus efficaces de protéger les reins durant les interventions chirurgicales.

Pour mener à bien cette sous-étude, les chercheurs ont besoin que des mesures additionnelles de la fonction rénale soient recueillies dans le cadre de l'essai POISE-3. Les responsables de l'essai ont accepté d'ajouter ces mesures. À la fin de l'essai, l'équipe déterminera si le risque de lésion rénale aiguë est plus faible chez les patients soumis à la nouvelle stratégie que chez les patients du groupe témoin qui reçoivent les soins habituels. Grâce à l'ajout de mesures de la fonction rénale dans le contexte de ce vaste essai, les chercheurs pourront évaluer efficacement si l'adoption d'une nouvelle stratégie visant à éviter la baisse de tension artérielle durant une intervention chirurgicale permet de protéger les reins. Ils pourront également déterminer si cette stratégie s'adapte aux patients déjà atteints d'une maladie rénale au moment de l'intervention.

Dr Richard Hebert

Institut de recherche de l'Hôpital d'Ottawa



Le rôle de la prostaglandine E2 et de ses récepteurs dans la maladie rénale

L'hypertension et le diabète, deux affections qui ont atteint des proportions épidémiques dans le monde entier, sont les principales causes de la maladie rénale chronique. Malgré les efforts déployés pour comprendre la pathogenèse de la maladie rénale hypertensive, toutes les interventions médicales tentées à ce jour se sont révélées infructueuses. Il est donc urgent de découvrir de nouvelles cibles thérapeutiques pour arriver à une prise en charge efficace de la maladie.

La prostaglandine E2 (PGE2) est une substance semblable à une hormone qui est produite et libérée par les parois des vaisseaux sanguins en réponse à l'infection ou à l'inflammation. Dans le rein, la PGE2 assure la régulation du débit sanguin dans le glomérule (partie du rein responsable de la filtration du sang), la sécrétion de la rénine (une enzyme qui contrôle la pression sanguine) et le transport tubulaire (un processus par lequel les solutés et l'eau sont retirés du liquide tubulaire et transportés dans la circulation sanguine) par l'intermédiaire de quatre sous-types de récepteurs PGE2-EP (EP1 à EP4). De façon générale, deux de ces récepteurs, soit EP1 et EP3, favorisent les processus pathologiques, tandis que les sous-types EP2 et EP4 ont plutôt des effets bénéfiques. Le Dr Hébert a montré que la suppression du sous-type EP1 ou EP3 permet de prévenir l'hyperfiltration glomérulaire, l'hypertrophie du rein et la protéinurie (présence de protéines dans les urines) chez la souris diabétique. La suppression du récepteur EP3 atténue la production urinaire excessive ou anormalement élevée en améliorant le pouvoir de concentration des urines. On ignore toutefois si les effets protecteurs liés à la suppression du récepteur EP1 ou EP3 s'appliquent à la maladie rénale hypertensive.

Le laboratoire du Dr Hébert a créé un modèle de souris pour étudier le rôle de ces différents récepteurs dans le rein hypertendu. Son projet permettra de préciser l'importance du récepteur EP3 en l'absence du récepteur EP1, pour prévenir les perturbations de l'équilibre hydrique et sodique dans le modèle de souris.

Dre Nina Jones

Université de Guelph



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Biologie du rein

Accrochez-vous! Perspective d'une approche moléculaire pour comprendre l'adhésion des podocytes

La maladie rénale chronique (MRC) constitue un important problème de santé publique. À ce jour, quelque trois millions de Canadiens vivent avec cette maladie dévastatrice, et la situation ne cesse d'empirer. Il existe encore très peu de traitements destinés aux personnes atteintes d'une MRC de stade avancé, et les quelques options offertes sont associées à une mortalité très élevée et à des coûts de soins de santé faramineux. Malgré le fardeau de la maladie, les mécanismes moléculaires et cellulaires de la MRC sont encore mal compris, ce qui limite les possibilités de mise au point de nouveaux traitements.

Les découvertes fondamentales réalisées au cours de la dernière décennie ont fait ressortir le rôle clé des podocytes dans la pathogenèse et la progression de la MRC. Les podocytes sont des cellules hautement spécialisées présentes dans les glomérules (la partie du rein responsable de la filtration du sang) qui travaillent activement à empêcher les protéines plasmatiques de pénétrer dans le filtrat urinaire en créant une barrière percée de fentes de filtration entre ses fines ramifications appelées pédicelles. La capacité des podocytes à rester ancrés à la membrane basale et à maintenir la filtration malgré les fluctuations des forces hémodynamiques est étroitement liée à leur morphologie unique. Les podocytes se prolongent d'une série de pédicelles qui réagissent à leur environnement et modifient leur forme par l'intermédiaire d'une jonction cellulaire spécialisée appelée diaphragme de fente. L'une des premières caractéristiques de la maladie rénale est le remodelage des pédicelles podocytaires et, bien qu'il soit réversible, un dysfonctionnement prolongé aboutit au décollement des podocytes.

L'équipe du laboratoire de la Dre Jones a fourni certaines des premières données probantes montrant que la signalisation du diaphragme de fente régule directement la morphologie des pédicelles et a par la suite confirmé l'importance d'un tel signal dans l'apparition et la réparation des lésions podocytaires. Dans le cadre du présent projet, la Dre Jones et ses collaborateurs utiliseront des techniques microscopiques de pointe, des modèles de souris mutantes et des lignées cellulaires complémentaires pour explorer le rôle de molécules spécifiques dans la dynamique de l'adhésion des podocytes. L'objectif à long terme consiste à appliquer les connaissances acquises à la conception rationnelle de traitements plus ciblés.

Dr Andras Kapus

Hôpital St. Michael



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Biologie du rein

Le rôle des tubules rénaux lésés dans la cicatrisation rénale chronique

La maladie rénale chronique (MRC) est un problème de santé majeur souvent qualifié d'« épidémique », puisqu'il touche 12 % de la population. Au Canada, 2,6 millions de personnes souffrent ou présentent un risque de souffrir d'une MRC, généralement la conséquence de maladies courantes, comme le diabète, l'hypertension, l'obstruction du libre écoulement de l'urine et la maladie polykystique rénale (MPR), le trouble héréditaire le plus répandu. Malheureusement, il n'existe encore aucun traitement curatif de la MRC, et celle-ci évolue généralement vers une cicatrisation chronique. Ce processus, appelé fibrose, détruit l'architecture et la fonction des reins, la dialyse et la greffe devenant ainsi les seuls moyens de prolonger la vie du patient.

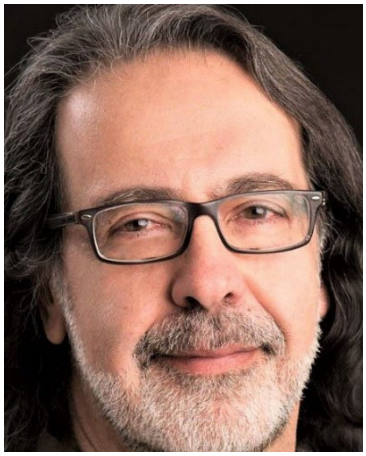
Toutefois, ces « solutions » extrêmes entraînent une profonde souffrance humaine, sont extrêmement coûteuses (p. ex., la dialyse coûte plus de 80 000 $ par patient annuellement, et > 23 000 patients reçoivent ce traitement au Canada) et nécessitent la prise de médicaments à vie, ce qui impose un lourd fardeau aux patients, mais également à l'ensemble de la société. Il est donc urgent de comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires de la fibrose rénale, sans quoi nous ne pourrons espérer renverser le processus de la maladie et rétablir la fonction rénale. Des recherches récentes de l'équipe du laboratoire du Dr Kapus ont permis de cibler des protéines cruciales qui, en cas de lésion, reprogramment l'expression des gènes dans les principales cellules de traitement des fluides du rein qui composent l'épithélium tubulaire. Nous ne comprenons cependant pas les événements moléculaires sous-jacents à ce processus de reprogrammation, qui mène ultimement à la maladie. Les chercheurs ont émis l'hypothèse que deux de ces protéines (appelées facteurs de transcription) jouent un rôle essentiel dans la production d'une molécule de tissu conjonctif qui propage la cicatrisation. Ils supposent également que ces mêmes protéines sont responsables de l'induction de la fibrose non seulement dans les lésions rénales acquises, mais aussi dans les anomalies génétiques comme la MPR.

Le Dr Kapus et son équipe proposent un mécanisme par lequel l'erreur génétique sous-jacente dans les tubules rénaux active les facteurs de transcription impliqués et induit une cicatrisation chronique. Aux fins de leur recherche, ils utiliseront diverses techniques cellulaires et moléculaires, des modèles animaux ainsi que des spécimens humains de MPR pour examiner les événements critiques qui conduisent à une cicatrisation excessive. Ils auront également recours à des médicaments particuliers et évalueront la capacité de ceux-ci à

inhiber ces processus dévastateurs. Finalement, ces études aideront à mettre au point de nouveaux traitements visant à réduire, voire à neutraliser la fibrose dans les maladies rénales acquises et héréditaires.

Dr Andrew Karaplis

Hôpital Général Juif



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Insuffisance rénale

Prévenir la maladie polykystique rénale

La maladie polykystique rénale (MPR) est un trouble héréditaire caractérisé par la formation de kystes remplis de liquide dans les reins, ce qui modifie leur forme et leur fait prendre beaucoup de volume. La MPR diminue la fonction rénale et finit par évoluer vers l'insuffisance rénale, un état qui nécessite des traitements de dialyse ou une greffe de rein. La MPR est la quatrième cause d'insuffisance rénale. À ce jour, il a été démontré qu'un médicament appelé *tolvaptan* exerce de légers effets bénéfiques dans certaines formes de la maladie, au prix d'effets secondaires très incommodants (envies fréquentes d'uriner, augmentation de la soif), voire dangereux, qui sont difficiles à traiter.

Dans le cadre de ses travaux de recherche, le Dr Karaplis utilisera un modèle animal reproduisant la maladie humaine, c.-à-d. une souris atteinte de MPR. À l'aide d'un échantillon de tissu rénal prélevé sur les rongeurs, il cherchera à établir la cause de la croissance rapide des cellules et de l'incapacité du rein à composer avec ce phénomène, qui mènera ultimement à la formation de kystes. Le Dr Karaplis fournira ensuite aux souris une alimentation renfermant du tolvaptan et/ou de l'acide ursodésoxycholique (TUDCA), une substance qui permet de neutraliser les conséquences indésirables de la croissance cellulaire rapide avec un minimum d'effets secondaires, puis déterminera les effets de ces produits, administrés seuls ou en association, sur la taille et la fonction des reins. Selon le Dr Karaplis, le TUDCA devrait exercer un effet bénéfique sur ces paramètres et pourrait constituer une nouvelle option thérapeutique au tolvaptan pour le traitement des patients atteints de MPR.

Dr Andrew Makrigiannis

Université Dalhousie

PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Biologie du rein

Régulation des réponses immunitaires dans le rein

Le rein est l'unité fonctionnelle du corps qui filtre le sang pour en retirer les déchets toxiques, lesquels sont ensuite éliminés sous forme d'urine. Les maladies qui affectent la fonction rénale sont associées à une piètre qualité de vie, à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire et à une mortalité prématurée. La conception et la mise au point de traitements efficaces passent nécessairement par une compréhension des mécanismes en cause dans la maladie rénale chronique, ou qui contribuent à sa progression. Les réactions immunitaires sont souvent associées à la cause et à la progression des maladies rénales. Des mécanismes sont en place pour réguler le type et la vigueur des réactions immunitaires dans l'organisme. L'échec de cette régulation entraîne des réactions immunitaires inutiles qui provoquent des lésions tissulaires et une auto-immunité. Les fonctions des cellules immunitaires sont régies par des protéines présentes à leur surface appelées récepteurs. Les récepteurs se lient à d'autres protéines dans les différents tissus pour permettre aux cellules de communiquer entre elles et échanger de l'information sur la santé des tissus. Dans le cadre de son projet, le Dr Makrigiannis fera l'étude d'un récepteur immunitaire à l'aide d'un modèle de souris présentant une maladie rénale caractérisée par une inflammation et des lésions tissulaires. Son objectif premier consiste à déterminer quelles cellules immunitaires sont porteuses d'un récepteur spécifique et comment l'interaction de celui-ci avec d'autres protéines dans le rein est nécessaire pour maintenir la santé de l'organe.

Dr Itsvan Mucsi

Université McGill



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	99 670 $	Qualité de vie

Étude des mesures de la détresse rapportée par les patients

La maladie rénale chronique est une maladie qui bouscule la vie. Les personnes qui en sont atteintes présentent des taux élevés de symptômes de détresse, comme l'anxiété, la dépression, des problèmes sociaux et physiques, la douleur ou des troubles du sommeil. Lorsqu'elles sont combinées, ces difficultés émotionnelles et physiques peuvent avoir des effets néfastes sur la santé des patients. Ceux-ci peuvent par exemple négliger de prendre leurs médicaments, se rendre à l'hôpital plus souvent, présenter des taux plus particulièrement élevés d'autres maladies ou même, mourir prématurément. Bref, leur qualité de vie globale peut en souffrir. Pourtant, l'arsenal thérapeutique actuel de la maladie rénale ne compte aucune méthode de dépistage ou de traitement des symptômes de détresse. Par conséquent, cet état de souffrance et de mal-être des patients passe souvent inaperçu et n'est donc pas traité adéquatement.

Certains médecins qui traitent des patients atteints de maladies chroniques utilisent des outils appelés mesures des résultats rapportés par les patients pour détecter la détresse et les symptômes physiques chez leurs patients. Généralement présentés sous la forme de questionnaires informatisés ou sur papier, ces outils sont plus efficaces que les évaluations courantes réalisées par les fournisseurs de soins. L'utilisation des mesures des résultats rapportés par les patients peut améliorer la communication médecin-patient et donner une plus grande place aux patients dans leur continuum de soins. Le recours à ces outils peut également augmenter la satisfaction des patients à l'égard de leur traitement, voire à prolonger leur survie. Pour toutes ces raisons, l'utilisation des mesures des résultats rapportés par les patients dans le cadre des soins rénaux peut améliorer les soins prodigués et devrait constituer une priorité urgente. Pour y parvenir, nous avons besoin d'outils complets, d'une grande précision et relativement court à administrer. Pour élaborer de tels outils, les National Institutes of Health des États-Unis ont mis en place un système appelé Patient-Reported Outcomes Measurement Information System – Computer Adaptive Testing (PROMIS CAT), dont les questions ont été conçues de façon à reconnaître la détresse et les symptômes connexes tant chez les personnes en bonne santé que chez celles atteintes de maladies chroniques. Le système déterminera la question la plus appropriée pour le patient en fonction de la réponse que celui-ci aura fournie à la question précédente.

Le projet du Dr Mucsi consistera à comparer le PROMIS CAT aux questionnaires actuels et à évaluer si ces derniers sont suffisamment précis pour aider les cliniciens à détecter la détresse des patients. Il composera une boîte à outils afin de guider les médecins dans l'utilisation du PROMIS CAT dans les cliniques et déterminera si une étude ultérieure est réalisable et acceptable pour les patients et les professionnels de la santé. Le Dr Mucsi

prévoit que le PROMIS CAT deviendra un outil utile pour les équipes de soins rénaux, les aidant à offrir des soins plus efficaces et plus centrés sur le patient.

Dr Daniel Muruve

Université de Calgary



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Biologie du rein

Comment le système immunitaire du rein contribue à la maladie rénale

Le rein possède son propre système immunitaire. Celui-ci s'active lorsque le rein est malade ou exposé à des toxines, des médicaments ou d'autres substances nocives. L'activation du système immunitaire du rein entraîne une inflammation qui peut mener à l'insuffisance rénale.

Dans le cadre de son projet, le Dr Muruve examinera comment le système immunitaire du rein s'active en réponse aux médicaments nuisibles et comment cette activation contribue à la maladie rénale. Il espère qu'en comprenant ces nouvelles voies immunitaires, nous pourrons un jour mettre au point de nouveaux médicaments ou traitements pour mieux traiter l'inflammation rénale et aider les patients atteints de maladies rénales.

Dre Frances Plane

L'Université de l'Alberta



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Biologie du rein

Coordination du débit de sang vers les différentes parties du rein

Le système vasculaire achemine le sang vers les tissus, où les nutriments sont échangés contre des déchets, puis le ramène vers le cœur. On appelle ce réseau « arbre » artériel en raison de sa structure qui ressemble à celle des vrais arbres. Il se compose d'un tronc unique, l'aorte, qui prend naissance dans le cœur et

dégage progressivement des artères principales (branches) qui alimentent les divers organes, tels que le cerveau, le foie, les reins, etc. Dans chaque organe, l'artère se ramifie en artères de plus en plus petites, pour finalement arriver à environ 1 milliard de capillaires, ces minuscules vaisseaux où se produisent les échanges de nutriments et de déchets. La pression du sang générée par le cœur augmente le débit sanguin, lequel est contrôlé par les plus petites artères, juste en amont des capillaires. Ces artères ont des parois musculaires et se contractent (comme lorsqu'on ferme un robinet) lorsque la pression sanguine augmente. Comme dans le cas d'un vrai arbre, la structure des branches des artères varie de manière aléatoire, ce qui fait que le débit sanguin est différent dans chacune d'elles. Chaque organe est confronté à ce qu'on peut appeler le problème des « trois ours », en référence au célèbre conte, c'est-à-dire comment assurer un débit sanguin ni trop fort, ni trop faible, mais « juste parfait » dans tous les capillaires.

L'augmentation de la pression sanguine (hypertension) peut endommager les minuscules capillaires. Le rein est protégé de l'hypertension grâce à une stabilisation du débit sanguin quand la pression s'élève; en un mot, il « autorégule » son propre débit sanguin. Des travaux de recherche antérieurs ont montré que cette autorégulation est un processus qui s'effectue en réseau de façon à ce que le débit sanguin dans chaque branche soit « juste parfait ». Cependant, comme dans la plomberie d'une maison, tous les tuyaux ne sont pas de la même longueur, et un mécanisme est nécessaire pour s'assurer que tous les robinets obtiennent le même débit, à la même pression. Cela signifie que les différentes branches doivent communiquer entre elles. Cela se fait par transmission de signaux électriques qui ordonnent aux cellules des parois artérielles de se contracter. Ces types de signaux sont uniques au rein, et le mécanisme sous-jacent est inconnu. Dans le passé, des études ont établi l'importance de cette voie de communication électrique en montrant que le blocage de celle-ci nuit au processus d'autorégulation et prive l'ensemble du rein d'un débit sanguin « juste parfait ».

Dans le cadre de son projet, la Dre Plane veut étudier le fondement de cette voie de signalisation électrique spécifique au rein, laquelle exerce un rôle crucial pour maîtriser le débit sanguin dans le rein et le protéger contre les variations de la pression sanguine. Pour ce faire, elle utilisera un modèle de rat génétiquement modifié dépourvu d'une protéine spécifique, la connexine 40, dont l'absence rompt la voie de communication le long des vaisseaux. Grâce à ce modèle, la Dre Plane espère faire la lumière sur la régulation du débit sanguin rénal et sur la façon dont la défaillance de ce processus provoque des dommages au rein.

Dr Pietro Ravani

Université de Calgary



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Dialyse

Individualiser la méthode de connexion des personnes atteintes d'insuffisance rénale à l'appareil d'hémodialyse

L'hémodialyse nécessite une méthode fiable pour relier le patient à l'appareil de purification du sang; c'est ce qu'on appelle l'*accès vasculaire*. Les deux méthodes d'accès vasculaire les plus courantes sont le cathéter et la fistule. Un cathéter est un tube de plastique qu'on introduit dans une veine du cou; une fistule est une veine reliée chirurgicalement à une artère du bras, à laquelle on accède par des aiguilles. De nombreux comités d'experts considèrent la fistule comme la méthode d'accès vasculaire à privilégier et encouragent activement son utilisation. Ces recommandations reposent toutefois sur des études qui pourraient avoir surestimé les bienfaits des fistules et sous-estimé les risques potentiellement associés aux interventions nécessaires pour obtenir et préserver sa perméabilité. À l'heure actuelle, nous ne disposons pas de données suffisantes pour fournir aux patients toute l'information nécessaire pour leur permettre de prendre une décision éclairée entre une tentative de création de fistule ou l'utilisation d'un cathéter d'hémodialyse, sans tentative de création de fistule. Nous ne pouvons offrir notre aide pour promouvoir une prise de décision partagée, parce que nous ne connaissons pas les besoins des patients, des aidants et des fournisseurs de soins en cette matière.

Le Dr Ravani évaluera des personnes qui entreprennent une hémodialyse sur cathéter dans le cadre de six importants programmes de santé rénale du Canada. Il suivra ces participants dès le début de leur traitement afin de déterminer les bienfaits et les risques associés à la tentative de création de fistule. Il tentera ensuite de savoir si ces bienfaits et risques varient en fonction du sexe, de l'âge ou de la présence de maladies concomitantes. De plus, le Dr Ravani évaluera les besoins décisionnels des patients ainsi que ceux de leurs aidants et fournisseurs de soins. Ce projet s'appuiera sur des données d'études multicentriques de haute qualité décrivant les procédures d'accès vasculaire ainsi que sur notre expertise dans ce domaine de recherche. Il permettra de recueillir d'importantes données sur les bienfaits potentiels et les risques de tenter ou d'éviter la création d'une fistule, et mettra en évidence les caractéristiques qui motivent les décisions des patients, des aidants et des fournisseurs de soins relativement à l'accès pour l'hémodialyse afin d'orienter la conception d'un outil d'aide à la décision concernant la méthode d'accès vasculaire à privilégier.

Dr Darren Richard

Laval University



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Insuffisance rénale

Le roxadustat, un médicament utilisé pour traiter l'anémie chez les patients atteints de maladie rénale chronique, peut causer une calcification artérielle

Les patients atteints d'insuffisance rénale chronique développent souvent des troubles cardiaques et sont prédisposés aux accidents vasculaires cérébraux. Ces complications sont causées par des dépôts de calcium qui se forment dans la paroi interne des vaisseaux sanguins et provoquent leur durcissement. Malheureusement, on en sait peu sur les mécanismes intervenant dans la formation et l'évolution de cette calcification des vaisseaux.

Nos recherches ont permis de cibler un facteur essentiel impliqué dans la réponse à une privation en oxygène (hypoxie), connu sous le nom de facteur inductible par l'hypoxie-1 (HIF-1), comme un composant important dans la calcification des vaisseaux sanguins. Nos travaux ont également révélé que l'HIF-1 joue un rôle central dans la calcification en traduisant différents signaux associés au stress cellulaire. Le roxadustat, un médicament expérimental utilisé pour traiter l'anémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale, est un puissant activateur de l'HIF-1. Il pourrait donc causer de graves effets secondaires chez les patients en provoquant une calcification de leurs artères.

Le projet de recherche du Dr Richard vise à approfondir les connaissances de ce rôle encore méconnu de l'HIF-1 dans la maladie rénale et la calcification vasculaire de même qu'à déterminer l'effet du roxadustat dans ce contexte. Selon les chercheurs, la compréhension de cet important processus permettra de mettre au jour une conséquence majeure et potentiellement néfaste du traitement par le roxadustat, et contribuera à la mise au point de traitements plus sûrs et plus efficaces pour réduire le fardeau de la maladie cardiovasculaire chez les patients atteints de maladie rénale chronique.

Dre Katalin Szaszi

Hôpital St. Michael



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Biologie du rein

La protéine claudine-2 dans la maladie rénale

La maladie rénale chronique est un grave problème de santé qui impose un lourd fardeau aux personnes atteintes et à la société en général. Elle est associée à des maladies très répandues, comme le diabète et l'hypertension. À l'heure actuelle, la maladie rénale ne se guérit pas, d'où l'importance de poursuivre la recherche pour comprendre les mécanismes fondamentaux qui contribuent à son apparition. Les tubules rénaux sont constitués de cellules épithéliales, des cellules spécialisées qui établissent et maintiennent une barrière, permettant uniquement des échanges hautement régulés des substances à travers leur paroi. Ces cellules jouent un rôle vital dans la fonction rénale, et leur modification contribue à l'apparition de la maladie.

La Dre Szaszi a découvert qu'une protéine appelée claudine-2, située aux points de jonction de deux cellules tubulaires agit comme suppresseur des lésions causées aux reins. Des données expérimentales ont aussi montré l'absence de cette protéine dans des modèles de souris atteintes de maladie rénale. Lorsque les chercheurs ont simulé cette perte dans un contexte expérimental, ils ont constaté une augmentation de la production des médiateurs générant la maladie dans les cellules tubulaires, laissant croire que la claudine-2 est un régulateur de cet important processus.

Dans le cadre du présent projet, l'équipe de recherche fera la lumière sur la régulation de la claudine-2 et évaluera des interventions visant à prévenir sa perte. À partir de cellules tubulaires en culture et de modèles animaux, la Dre Szaszi utilisera des techniques biochimiques pour déterminer la quantité de claudine-2 et étudiera sa localisation intracellulaire par microscopie. À l'aide de méthodes pharmacologiques et génétiques, elle interviendra sur des voies moléculaires potentielles pour examiner le rôle de celles-ci dans la perte de la claudine-2. Une voie candidate clé serait celle de l'AMPK, une enzyme reconnue comme un senseur central de l'énergie cellulaire et impliquée dans de nombreuses maladies, notamment le diabète. La Dre Szaszi introduira de la metformine, un inhibiteur de cette enzyme, dans un modèle présentant une maladie rénale, pour évaluer si ce médicament peut prévenir la perte de claudine-2. Globalement, ses travaux révéleront de nouveaux mécanismes sous-jacents aux événements moléculaires survenant dans la maladie rénale et permettront de commencer à évaluer des approches potentiellement bénéfiques pour ralentir l'évolution de la maladie.

Dre Tomoko Takano

L'Institut de recherche du Centre universitaire de santé McGill



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Glomérulo-néphrite

Comment pouvons-nous traiter les enfants atteints d'un syndrome néphrotique sans recourir aux stéroïdes?

Le syndrome néphrotique est la maladie rénale la plus répandue chez l'enfant. Dans cette maladie, les reins laissent échapper des quantités anormalement importantes de protéines dans les urines, ce qui entraîne un gonflement des tissus du corps (œdème). La plupart des enfants répondent au traitement par les stéroïdes, mais un grand nombre d'entre eux doivent recevoir ces médicaments de façon répétée pour traiter de fréquentes rechutes. Or l'utilisation prolongée des stéroïdes entraîne de nombreux effets secondaires, notamment l'obésité, un retard de croissance, de l'hypertension, des cataractes, une mauvaise santé des os et des problèmes d'ordre esthétique. Une plus grande réduction possible de l'usage de ces médicaments constitue donc la priorité absolue des patients et de leurs familles.

Le rituximab, un agent non stéroïdien, est aujourd'hui reconnu pour traiter efficacement le syndrome néphrotique, mais on ignore encore comment il agit. Dans le cadre de la présente étude, nous chercherons à comprendre les mécanismes par lesquels le rituximab atténue les symptômes associés au syndrome néphrotique pour produire une rémission. Au moyen d'une technique ultrasophistiquée appelée immunophénotypage, nous analyserons des échantillons de sang recueillis chez des patients dont la maladie est en phase active et qui ont été traités avec succès par un stéroïde ou le rituximab. Un membre de notre équipe, le Dr Piccirillo, est le principal chercheur dans l'utilisation de cette technologie au Canada. La Dre Takano aura aussi recours à une technologie de pointe appelée séquençage de l'ARN de cellule unique, qui permettra de savoir quels gènes sont actifs ou inactifs dans chacune des cellules sanguines des patients. Ces analyses serviront à identifier les cellules sanguines qui sont actives et responsables de la maladie et deviennent inactives après le traitement. La Dre Takano déterminera également si les stéroïdes et le rituximab exercent des effets différents sur les cellules sanguines.

Grâce à cette approche, les chercheurs vont probablement découvrir comment survient cette maladie fréquente chez l'enfant – un mystère qui persiste depuis plus de cinq décennies. De plus, la compréhension du mode d'action du rituximab dans le traitement du syndrome néphrotique permettra de cibler les patients les plus susceptibles de répondre à ce médicament et d'éviter ainsi l'emploi de stéroïdes chez ces derniers. Enfin, la connaissance des cellules « coupables » permettra de mettre au point de nouveaux médicaments capables de

les cibler de façon spécifique. L'objectif souhaité est de cesser complètement l'utilisation des stéroïdes dans l'avenir.

Dr Bradley Urquhart

Université Western



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Biomarqueurs Prédictifs

À la recherche de meilleurs moyens de dépister et de surveiller la maladie rénale

La maladie rénale est une maladie évolutive caractérisée par une diminution de la fonction des reins au fil du temps. À l'heure actuelle, le diagnostic et le suivi de la maladie rénale sont réalisés au moyen d'une simple analyse de sang. Ce test, effectué en laboratoire, mesure la quantité d'une molécule appelée créatinine; il informe le médecin de la présence d'une maladie rénale chez son patient et, le cas échéant, de la gravité de celle-ci. La plupart des experts dans le domaine considèrent ce test comme inadéquat, étant donné que le déclin de la fonction rénale doit être considérablement avancé pour que le test permette d'établir la présence de la maladie. Cela signifie que de nombreuses personnes sont effectivement atteintes d'une maladie rénale, mais que le test est incapable de la diagnostiquer. Le test de dépistage des maladies rénales est également inadéquat en raison de l'influence de la composition corporelle du patient sur ses résultats. Par exemple, avec le test sanguin actuel, un patient très musclé dont les reins fonctionnent parfaitement peut être identifié à tort comme ayant une maladie rénale. Un test de dépistage plus efficace permettrait de cerner plus tôt et plus précisément les patients touchés et de mieux suivre l'évolution de leur état, pouvant aller d'une légère diminution de la fonction rénale à une grave insuffisance rénale.

Le Dr Urquhart aura recours à une nouvelle technologie appelée métabolomique pour trouver des tests de dépistage plus efficaces. La métabolomique permet de mesurer tous les métabolites présents dans un échantillon (de sang ou d'urine, par exemple). Les chercheurs utilisent ensuite des techniques d'analyse de données sophistiquées pour déterminer quels métabolites diffèrent entre les personnes ayant une fonction rénale normale et celles qui sont à divers stades de la maladie rénale, permettant ainsi de découvrir de nouveaux modèles de métabolites qui peuvent être utilisés pour mieux diagnostiquer la maladie rénale et suivre son évolution. Le Dr Urquhart appliquera ces méthodes pour mesurer le taux de métabolites présent dans deux vastes ensembles d'échantillons de sang prélevés chez des patients atteints d'une maladie rénale en Ontario et ailleurs au Canada. Les échantillons du premier ensemble ont été prélevés chez plus de 2500 patients, et ceux du deuxième ensemble proviendront d'un groupe de 500 patients.

Le Dr Urquhart s'attend à ce que son utilisation de la métabolomique permette de produire des tests plus efficaces, rendant possible un dépistage précoce des maladies rénales, ce qui aiderait les médecins à intervenir en temps opportun, à ralentir le rythme auquel les patients « perdent » leurs reins et à prévenir l'apparition d'une insuffisance rénale. Les chercheurs prévoient que la mise au point de meilleurs tests améliorerait considérablement la qualité de vie des patients atteints d'une maladie rénale et réduirait le nombre de cas évoluant vers l'insuffisance rénale.

Dr Michele Zappitelli

Hôpital pour enfants de Toronto



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Cancer

Problèmes de rein et de tension artérielle chez les enfants traités pour un cancer

Chaque année, environ 1400 enfants canadiens reçoivent un traitement contre le cancer. La survie des enfants atteints de cancer n'a cessé d'augmenter au cours des 30 dernières années; à l'heure actuelle, environ 30 000 Canadiens sont des survivants d'un cancer infantile. Il y a toutefois un prix à payer pour cette amélioration de la survie liée au cancer chez les enfants. En effet, il existe maintenant une importante population de personnes aux prises avec de nombreuses complications organiques à long terme dues aux traitements anticancéreux qu'elles ont reçus pour sauver leur vie. Il est courant que les enfants traités pour un cancer finissent plus tard par avoir des problèmes de rein aussi appelés maladie rénale chronique. Il semble également que ces personnes soient exposées à un risque accru de tension artérielle élevée (ou hypertension). La maladie rénale chronique et l'hypertension constituent d'importants facteurs de risque de maladie cardiaque, d'une diminution de la qualité de vie et de décès. Cela dit, la maladie rénale chronique et l'hypertension peuvent être traitées, surtout lorsqu'elles sont décelées de façon précoce.

Toutefois, il manque encore certains éléments d'information essentiels, ce qui empêche l'élaboration de recommandations claires (à l'intention des hôpitaux, des médecins et des familles) sur la manière de protéger les survivants d'un cancer infantile contre les problèmes de rein et de tension artérielle à long terme et de traiter ceux-ci : 1) on ne sait pas exactement à quelle fréquence les survivants d'un cancer infantile développent une maladie rénale chronique ou de l'hypertension; 2) on ne sait pas exactement quels sont les facteurs spécifiques (comme les traitements, les événements qui se produisent pendant le traitement du cancer) qui causent la maladie rénale chronique et l'hypertension, et 3) on ne sait pas exactement si le traitement de la maladie rénale

chronique et de l'hypertension chez les survivants d'un cancer infantile pourrait améliorer leur bien-être, la santé de leur cœur et leur santé en général à long terme.

Le Dr Zappitelli utilisera de l'information tirée d'une base de données sur la santé d'un organisme de l'Ontario et qui contient des renseignements sur la santé, le diagnostic et le traitement dans l'ensemble de la province, pour atteindre les objectifs suivants : 1) déterminer la fréquence à laquelle les enfants traités pour un cancer depuis 1993 en Ontario développent une maladie rénale chronique ou de l'hypertension et relever les facteurs de risque qui permettent de prédire lesquels d'entre eux développeront une maladie rénale chronique ou de l'hypertension après un traitement contre le cancer; 2) découvrir si les survivants d'un cancer infantile qui développent une maladie rénale chronique ou de l'hypertension présentent un risque accru d'hospitalisation ou de décès prématuré plus tard dans leur vie. D'ici les deux prochaines années, le Dr Zappitelli aura recueilli l'information nécessaire pour recommander/améliorer la manière dont les survivants d'un cancer infantile sont suivis pour des problèmes de rein et de tension artérielle, afin, espérons-le, de diminuer les problèmes de santé des reins et du cœur à long terme et d'améliorer la santé et la qualité de vie sur une période prolongée. Appuyé d'une équipe solide composée de spécialistes des reins, du cancer et de la recherche, de pédiatres (qui s'occupent de ces patients) et de parents d'enfants traités pour un cancer, le Dr Zappitelli sera en mesure d'atteindre ces objectifs.

Dr Shao-Ling Zhang

Centre de recherche du CHUM



PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	100 000 $	Diabète

Expression de la protéine interagissant avec hedgehog dans la maladie rénale diabétique

Le diabète se caractérise par un taux de sucre dans le sang (glycémie) élevé. Une mauvaise maîtrise de la glycémie entraîne souvent des complications, les plus graves étant les maladies du cœur et l'insuffisance rénale. Les personnes atteintes d'insuffisance rénale peuvent nécessiter un traitement à l'aide d'un rein artificiel (dialyse) ou devoir subir une greffe de rein pour survivre. Malgré l'utilisation des médicaments actuellement offerts pour abaisser la glycémie et la tension artérielle, la fonction rénale continue de décliner chez la plupart des gens qui souffrent d'une maladie rénale diabétique (aussi appelée néphropathie diabétique ou ND). Il est donc urgent de pouvoir offrir de nouvelles options thérapeutiques à ces patients.

Une molécule appelée protéine interagissant avec hedgehog (Hhip) joue un rôle clé dans la régulation de la voie de signalisation hedgehog, qui contrôle le développement des organes (dans l'utérus) durant la grossesse et optimise les fonctions cellulaires chez l'adulte. Dans le cadre de ses récents travaux de recherche, la Dre Zhang a découvert que l'augmentation de la glycémie activait l'expression de Hhip dans le rein diabétique et y causait des lésions. Dans le cadre du présent projet, la Dre Zhang étudiera comment le gène Hhip, en réponse à une glycémie élevée, pourrait cibler un type spécifique de cellules rénales appelées podocytes, puisque la perte ou la détérioration de ces cellules peut exercer un impact direct sur la fonction rénale. Elle utilisera des podocytes cultivés dans une boîte de Petri et provenant de modèles de souris diabétiques pour tenter de comprendre les rôles clés dans la pathogenèse de la ND, afin de pouvoir ultimement mettre en place de nouvelles stratégies thérapeutiques visant à prévenir les lésions rénales chez les patients atteints de diabète.

SUBVENTION POUR L'INNOVATION EN RECHERCHE DU PRDTC ET FCR

Dre Bethany Foster

Université McGill

PÉRIODE DE FINANCEMENT
2019-2021

MONTANT DU FINANCEMENT
30 000 $

Catégorie
Transplantation



Liens entre les taux d'hormones sexuelles et les profils immunitaires chez les receveurs d'une greffe rénale

Les personnes qui reçoivent une greffe d'organe doivent prendre des médicaments pour supprimer leur système immunitaire pour le reste de leur vie. L'utilisation des médicaments immunosuppresseurs varie peu d'un patient à patient; l'approche est sensiblement la même, quel que soit le sexe ou l'âge du patient. Il existe toutefois d'importantes variations liées au sexe et à l'âge dans la réponse immunitaire. La D^re^ Foster a déjà montré des différences notables entre les deux sexes, qui dépendraient de l'âge des patients, en ce qui concerne le risque d'échec d'une greffe : on constate en effet que le taux de rejet de la greffe est plus élevé chez les fillettes et les jeunes femmes que chez les garçons et les jeunes hommes, alors que ce taux est comparable entre les femmes ménopausées et les hommes du même âge. Ce modèle de variation entre les sexes en fonction de l'âge donne à penser que les hormones sexuelles pourraient influencer la réponse immunitaire. Dans le cadre de son projet de recherche, la D^re^ Foster recueillera des données préliminaires sur les liens entre les taux d'hormones sexuelles et le profil immunitaire de 41 receveurs d'une greffe rénale traités par des immunosuppresseurs et de 40 personnes en bonne santé. Elle utilisera des techniques avancées pour identifier les différents types de cellules immunitaires et déterminer leur nombre relatif et la façon dont elles répondent aux agents stimulants. Elle aura aussi recours à des méthodes hautement sensibles pour évaluer les taux d'hormones sexuelles dans le sang des patients. Elle déterminera ensuite si ces mesures de la fonction immunitaire sont associées aux taux d'hormones sexuelles. Cette étude peut fournir des indices sur les causes biologiques du taux d'échec de greffe plus élevé chez les femmes que chez les hommes. Elle mènera à de futures études de plus grande envergure visant à élaborer des solutions personnalisées, dans le but de mettre au point des stratégies d'immunosuppression adaptées à l'âge et au sexe, ainsi que des recommandations concernant l'utilisation de

contraceptifs oraux et de l'hormonothérapie substitutive, ce qui, au bout du compte, améliorera les résultats des greffes.

Dre Marie-Chantal Fortin & Dre Tania Jaudis-Ferreira

Université McGill et Université de Montréal

PÉRIODE DE FINANCEMENT	MONTANT DU FINANCEMENT	Catégorie
2019-2021	30 000 $	Transplantation



Acceptabilité et viabilité du club KEeP ACTIVe, un club d'activités sociales et physiques pour les greffés du rein

Les greffés du rein doivent faire face à de nombreux défis à la suite de leur intervention; ils courent notamment un risque important de souffrir de diabète, d'hypertension et de maladies cardiaques. La majorité des receveurs d'une greffe rénale se heurtent aussi à plusieurs obstacles dans la pratique et le maintien d'un niveau d'activité physique satisfaisant, même plusieurs années plus tard, ce qui peut augmenter le risque de mortalité et d'un mauvais fonctionnement des organes. Les personnes greffées sont également confrontées à des sentiments d'isolement et de solitude. L'objectif de la présente étude est de mettre sur pied un club d'activités sociales et physiques, le club *KEeP ACTIVe* (***K**idn**e**y Transplant **P**hysical **Activ**ity and Social Club*), afin d'aider les personnes qui ont reçu une greffe rénale à améliorer leur niveau d'activité physique et leur connaissance des facteurs de risque des maladies cardiaques et circulatoires, de même que pour briser l'isolement et la solitude qu'ils pourraient ressentir après la greffe. Plus précisément, ce projet vise à déterminer si le club *KEeP ACTIVe* est acceptable pour les receveurs de greffes rénales, s'il est possible de le mettre en place, et si l'adhésion au club peut augmenter le niveau d'activité physique et la connaissance des facteurs de risque des maladies cardiaques et circulatoires, et diminuer les contraintes de socialisation chez les receveurs d'une

greffe rénale. Dans le cadre du projet, les patients seront invités à se joindre au club *KEeP ACTIVe* pendant six mois. Durant cette période, ils pourront bénéficier d'une séance d'information en personne sur les bienfaits de l'activité physique et les facteurs de risque des maladies cardiaques et circulatoires, d'un accès à un réseau social en ligne (groupe fermé sur Facebook), d'un service de mentorat offert par des pairs et des professionnels ainsi que d'un éventail d'options d'activités physiques qu'ils pourront choisir en fonction de leurs préférences personnelles. À la fin de l'étude, Les D^{res} Fortin et Jaudis-Ferreira formuleront leurs recommandations pour l'élaboration de versions futures du club *KEeP ACTIVe*.