



Kim Lachance

« Facteurs de risque d'insuffisance rénale chronique chez les greffés cardiaques: du phénotype aux tests pharmacogénomiques »

**Mardi, 2 septembre 2014
à 15h30, salle DR-103 - Auditorium
Centre de réadaptation Marie-Enfant
5200 rue Bélanger Est, Montréal**

Jury de thèse

Président-rapporteur : Guillaume Lettre

Directeur : Simon De Denus

Membre du jury : Suzon Colette

Examineur externe : Richard Sheppard

Représentant du doyen de la FESP : à confirmer

Résumé

L'insuffisance rénale chronique (IRC) est un problème majeur fréquemment rencontré chez les greffés cardiaques. Les inhibiteurs de la calcineurine, pierre angulaire de l'immunosuppression en transplantation d'organes solides, sont considérés comme une des principales causes de dysfonction rénale postgreffe. Plusieurs autres éléments tels que les caractéristiques démographiques, cliniques et génétiques du receveur contribuent également au phénomène, mais il demeure plutôt difficile de déterminer quels sont les patients les plus à risque de développer une IRC après la transplantation. Ainsi, la découverte de nouveaux marqueurs génétiques de dysfonction rénale pourrait un jour mener à l'individualisation de la thérapie immunosuppressive selon le profil génétique de chaque patient. Or, on ne connaît pas les opinions des greffés à l'égard des tests pharmacogénomiques et l'on ne sait pas si celles-ci diffèrent des opinions exprimées par les individus en bonne santé. Cette thèse de doctorat a donc pour objectifs : 1- De décrire l'évolution de la fonction rénale à très long terme après la transplantation et d'identifier les marqueurs démographiques et phénotypiques associés à l'IRC postgreffe cardiaque; 2- D'identifier les marqueurs génétiques associés à la néphrotoxicité induite par les inhibiteurs de la calcineurine; 3- D'évaluer et de comparer les attitudes des patients et des individus en bonne santé par rapport à l'intégration clinique potentielle des marqueurs pharmacogénomiques. Trois projets ont été réalisés pour répondre à ces questions. Le premier repose sur une analyse rétrospective de l'évolution de la fonction rénale chez les patients greffés au sein de notre établissement entre 1983 et 2008. Nous y avons découvert que le déclin de la fonction rénale se poursuit jusqu'à 20 ans après la transplantation cardiaque et que les facteurs de risque d'IRC incluent entre autres l'âge avancé, le sexe féminin, la dysfonction rénale prégreffe, l'hypertension, l'hyperglycémie et l'utilisation de la prednisone. Le deuxième projet est une étude pharmacogénomique s'intéressant aux déterminants génétiques de la néphrotoxicité induite par les inhibiteurs de la calcineurine. Elle nous a permis d'illustrer pour la première fois qu'un polymorphisme génétique lié à *PRKCB* (gène codant pour la protéine kinase C- β) est associé avec la fonction rénale des patients greffés cardiaques, alors que cela n'est probablement pas le cas pour les polymorphismes de *TGFB1* (gène codant pour le *transforming growth factor- β 1*). La troisième section de cette thèse rapporte les résultats d'un questionnaire dont le but était de comparer les attitudes envers les tests pharmacogénomiques parmi un groupe de personnes en bonne santé, de patients greffés cardiaques et de patients souffrant d'insuffisance cardiaque. Cette étude a démontré que, bien que l'enthousiasme pour la pharmacogénomique soit partagé par tous ces individus, les craintes liées à la confidentialité et aux répercussions potentielles sur l'emploi et les assurances sont plus prononcées chez les personnes en bonne santé. En résumé, les travaux issus de cette thèse ont révélé que l'identification précoce des patients greffés cardiaques les plus susceptibles de présenter une détérioration de la fonction rénale ainsi que l'adoption d'une approche thérapeutique individualisée reposant notamment sur les applications cliniques de la pharmacogénomique pourraient éventuellement permettre de freiner cette complication postgreffe.

Publications durant le doctorat :

- Lachance K, White M, Carrier M, Mansour A, Racine N, Liszkowski M, Ducharme A, de Denus S. Long-term evolution, secular trends, and risk factors of renal dysfunction following cardiac transplantation. *Transpl Int* 2014;27:824-837.
- Lachance K, Barhdadi A, Mongrain I, Normand V, Zakrzewski M, Leblanc MH, Racine N, Carrier M, Ducharme A, Turgeon J, Dubé MP, Phillips MS, White M, de Denus S. *PRKCB* is associated with calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction in heart transplant recipients. *Pharmacogenet Genomics* 2012;22:336-343.
- Lachance K, Korol S, O'Meara E, Ducharme A, Racine N, Liszkowski M, Rouleau JL, Pelletier GB, Carrier M, White M, de Denus S. Opinions, hopes and concerns regarding pharmacogenomics: a comparison of healthy individuals, heart failure patients and heart transplant recipients. Manuscrit prépublié en ligne dans *The Pharmacogenomics Journal*, 2014 (doi : 10.1038/tj.2014.29).
- Lachance K, White M, de Denus S. Risk factors for chronic renal insufficiency following cardiac transplantation. Manuscrit soumis au *American Journal of Kidney Diseases*, 2014.