

*Chaire en Pharmacogénomique Beaulieu-
Saucier de l'Université de Montréal*

- Bilan des activités –

16 juin 2022

La Chaire en pharmacogénomique Beaulieu-Saucier de l'Université de Montréal

A été créée grâce à la générosité de
Mme Gisèle Beaulieu de M. Michel Saucier

Et est placée sous les auspices de



Le titulaire est
Simon de Denus, B.Pharm, M.Sc., Ph.D.

MOT DU TITULAIRE

C'est avec plaisir que je présente ce résumé des activités de la Chaire. C'est avec fierté et passion que j'agis à titre de Titulaire de la Chaire en pharmacogénomique Beaulieu-Saucier de l'Université de Montréal qui vise à identifier des marqueurs génomiques et pharmacogénomiques permettant d'individualiser la prise en charge des individus atteints de maladies cardiaques, et en particulier d'insuffisance cardiaque. Malgré la pandémie, je suis heureux de mentionner que les travaux de la Chaire ont été de l'avant dans la dernière année. Ces travaux continuent de toucher plusieurs domaines : la recherche, l'enseignement et le transfert des connaissances.

Notre groupe continue de mener différentes études pharmacogénomiques reliées à la médecine de précision. Parmi celles-ci, notons trois projets financés par les Instituts de Recherche en Santé du Canada (IRSC) qui portent sur l'impact de la génomique 1) dans les différences femmes-hommes en insuffisance cardiaque (Investigateur principal), 2) au niveau des concentrations de multiples médicaments fréquemment utilisés chez les patients atteints de maladies cardiaques (Investigateur principal) et 3) le traitement du diabète (Co-investigateur). Nous complétons également notre travail avec le Heart Failure Network. Notre leadership dans ce groupe nous permet par ailleurs de participer à HERMES (Heart Failure Molecular Epidemiology for Therapeutic Targets), un consortium international qui vise l'identification de facteurs de risque d'insuffisance cardiaque. Les travaux menés par mon groupe, ainsi que les nombreuses collaborations auxquelles nous avons contribué, se sont traduits en des publications dans de multiples journaux, incluant *Clinical and Translational Science*, *Scientific Reports* et *ESC Heart Failure*.

Mes activités de recherche continuent d'inclure l'encadrement et le développement de jeunes chercheurs au niveau du deuxième et du troisième cycle. A cet effet, Marc-Olivier Pilon s'est récemment mérité un bourse du FRQS. Je continue à exercer du leadership au niveau de l'ICM et du Centre de pharmacogénomique où je suis le Chef de la Pharmaco-thérapie. De plus, je m'implique dans diverses initiatives menées au Centre de pharmacogénomique, incluant la Biobanque de l'ICM, ainsi qu'une importante biobanque issue d'une collaboration avec AstraZeneca.

Je tiens encore une fois à remercier Madame Beaulieu et de Monsieur Saucier dont la générosité a ont rendu possible l'existence de cette Chaire.



Simon de Denus, pharmacien, M.Sc., Ph.D.

Titulaire, Chaire en pharmacogénomique Beaulieu-Saucier de l'Université de Montréal
Doyen et Professeur titulaire, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

TABLE DES MATIÈRES

MOT DU TITULAIRE.....	3
1. Volet recherche	5
1.1 Principaux projets en cours	5
1.2 Liste des subventions au cours des cinq dernières années.	7
1.3 Comités – Étude internationales.....	8
1.4 Étudiants gradués (Direction et co-direction).....	9
1.5 Étudiants premier cycle	10
1.6 Publications dans la dernière année.....	10
1.7 Rayonnement	11
2. Activités au sein d'organismes ou d'entités de l'institution (reliées à la génétique et pharmacogénétique seulement).....	11
3. Volet enseignement.....	12

1. Volet recherche

1.1 Principaux projets en cours

A) **Study of the effect of sex on drugs dosing, concentrations and pharmacogenomics.**

Organisme subventionnaire: Instituts de Recherche en Santé du Canada. Role: Investigateur principal (3)

Les femmes présentent généralement un risque plus élevé d'effets indésirables aux médicaments que les hommes. Il a été suggéré que ceci pourrait être le résultat d'une concentration plus élevée du médicament dans le sang pour une même dose ingérée.

Plusieurs hypothèses ont été proposées pour expliquer cette différence. Par exemple, par rapport aux hommes, les femmes ont généralement un poids inférieur et donc un volume de distribution plus petit. Un autre mécanisme potentiel, mais qui n'a pas été étudié à grande échelle, est que certaines variations dans les gènes pourraient avoir des conséquences différentes sur la concentration du médicament dans le sang entre les femmes et les hommes. Nous allons donc mener une étude pour déterminer si certaines caractéristiques, comme le poids, ainsi que des variations dans des gènes associés à la pharmacocinétique des médicaments influencent les concentrations et les doses de médicaments couramment utilisés au Canada. Nous avons terminé dans la dernière année le génotypage des 10 000 participants de l'étude ainsi que la mesure des concentrations des 3000 premiers patients.

B) **LEVERaging Large observational cohort studies to identify pharmacogenetic (PGx) determinants of drug dosing – A proof of concept study in the Montreal Heart Institute Hospital Cohort -.** *Organisme subventionnaire: Fondation de l'ICM et Chaire Beaulieu-Saucier en Pharmacogénomique de l'Université de Montréal.* Investigateur Principal

L'objectif primaire de cette étude est de valider le concept selon lequel l'utilisation d'une grande cohorte observationnelle puisse être utilisée afin d'identifier des déterminants pharmacogénomiques prédictifs du profil pharmacocinétique d'un médicament. Le premier article issu de ce projet a été publié dans les derniers mois. Nous travaillons présentement sur l'écriture de deux autres articles.

C) **An evaluation of the impact of ABCG2 on the concentrations of ALLOpurinol and its metabolites in the Montreal Heart Institute Hospital Cohort – ALLO-MHI.**

Organisme subventionnaire: Fondation de l'Institut de cardiologie de Montréal.

Dans le cadre de ce projet, nous allons évaluer l'impact de variants de l'*ABCG2* sur les concentrations d'allopurinol et ses métabolites. Le premier article issu de ce projet a été publié dans les derniers jours. Nous travaillons présentement sur l'écriture d'un second article.

D) **Sex differences in the Treatment of Heart Failure.** *Organisme subventionnaire: Instituts de Recherche en Santé du Canada.* Role: Investigateur principal (3)

Dans le cadre de ce projet, nous utilisons plusieurs études que nous avons menées au cours de la dernière décennie (HF Network, GIANT, TOPCAT, CANDIID II, Montreal Heart Institute-AstraZeneca Biobank Collaboration) afin de tester l'hypothèse que des différences génétiques existent entre les femmes et les hommes en ce qui concerne les prédispositions génétiques menant à l'insuffisance cardiaque et que celles-ci expliqueront, en partie, les différences observées entre les deux sexes quant à leur pronostic en insuffisance cardiaque. Nos résultats

préliminaires indiquent qu'il existe certaines différences au niveau de la signature génétique des hommes et des femmes atteints d'insuffisance cardiaque.

De plus, nos résultats indiquent que certaines caractéristiques cliniques ont un impact majeur sur la pharmacocinétique des médicaments et pourrait influencer de façon dramatique la réponse aux médicaments. A cet effet, un manuscrit relié au candésartan a été publié dans *Clinical and Transnational Science*. Un manuscrit relié à la spironolactone est également en cours de préparation.

E) UK-Canada Diabetes Research Team Grants 2019.

Organisme subventionnaire: Instituts de Recherche en Santé du Canada. Role: Co-investigateur principal

Dans le cadre de cette importante collaboration avec l'Université de Dundee, nous visons à identifier les déterminants génétiques de l'efficacité et de l'innocuité de nouvelles classes d'agents utilisées dans le traitement du diabète. Pour se faire, de multiples essais cliniques récents seront explorés. Ceci offre la possibilité de valider des observations à travers de multiples études, ainsi que de maximiser notre puissance statistique en combinant les résultats de plusieurs essais cliniques.

F) National Institutes of Health Heart Failure Network Genomic/Pharmacogenomic substudies. *Organisme subventionnaire: National Institutes of Health - Heart Failure Network.* Role: Investigateur principal (3)

J'ai le privilège d'être l'un des investigateurs principaux des sous-études pharmacogénomiques du NIH – Heart Failure Network. Ce groupe académique vise l'identification de nouvelles avenues thérapeutiques dans le traitement de l'insuffisance cardiaque. Nous avons déjà publiés trois articles avec ce groupe. Par ailleurs, j'ai également contribué à un article mené par le groupe de Dre. Margaret Redfield qui a été récemment publié dans *Circulation : Heart Failure*. De plus, notre leadership dans le Heart Failure Network nous permet de participer au consortium international HERMES, qui vise à identifier des nouveaux marqueurs génétiques d'insuffisance cardiaque. Un premier article a été publié cette année et nous menons l'écriture d'un second.

G) Étude pharmacogénomique: Treatment of Preserved Cardiac function heart failure with an Aldosterone antagonist (TOPCAT).

Cette étude est subventionnée en partie grâce à la Chaire Beaulieu-Saucier en pharmacogénomique de l'Université de Montréal. Nous avons publié des résultats dans le *New England Journal of Medicine* suggérant qu'une partie des importantes disparités régionales observées dans TOPCAT sont le fruit, en partie, d'importantes différences au niveau de l'observance au traitement. Je participe également à la sous-étude de biomarqueurs dans le cadre de cette étude clinique. Trois manuscrits additionnels ont été publiés découlant de cette sous-étude. De plus, nous préparons présentement l'écriture d'un manuscrit décrivant l'identification de facteurs influençant les concentrations de la canrénone dans cette étude, ainsi que dans ATHENA.

H) Genomic Determinants and Pharmacogenomic Markers of Heart Failure in the Montreal Heart Institute Genetic Cohort. /Proof of Concept in Identifying Target Population for Optimal Drug Use or Drug Development: Beta-blockers in Patients with Heart Failure. – Étude GIANT *Organisme subventionnaire: Fondation de l'ICM et Réseau québécois de recherche sur les médicaments.*

Dans le cadre de l'étude GIANT, nous visons à valider ainsi qu'à identifier de nouveaux marqueurs génétiques d'insuffisance cardiaque. Ce projet a été rendu possible grâce au

soutien financier de la Chaire. Dans le cadre de ce projet, nous avons validé l'association en le gène *BAG3* et l'insuffisance cardiaque idiopathique. Ces résultats ont été publiés dans *ESC Heart Failure*. Ce projet est un levier important dans nos collaborations internationales. En effet, il nous permet de participation à davantage de projets du consortium HERMES.

I) Montreal Heart Institute-AstraZeneca Biobank Collaboration. *Organisme subventionnaire: AstraZeneca.* Co-investigateur.

Dans le cadre de cette importante collaboration, j'ai l'opportunité de participer ou mener de multiples sous-études pharmacogénomiques qui incorporent de multiples études cliniques. Un premier article a été récemment accepté pour publication dans *ESC Heart Failure*.

1.2 Liste des subventions au cours des cinq dernières années.

- 2020-2026: *Study of the effect of sex on drugs dosing, concentrations and pharmacogenomics.* Instituts de recherche en santé du Canada. 883,575\$. Rôle: Investigateur principal (3).
- 2020-2023: *Team Grant: UK-Canada Diabetes Partnership Initiative: UK-Canada Diabetes Research Team Grants.* Instituts de recherche en santé du Canada. 450,000\$. Rôle: Co-investigateur.
- 2019-2021: *Prediction of health outcomes and the data-informed recommendation of direct oral anticoagulant (DOACs) in patients with atrial fibrillation using machine learning.* Fond Servier, Faculté de pharmacie, Université de Montréal. 50,000\$. Rôle : Co-investigateur.
- 2019-2021 : Papier ou électronique? Une étude randomisée pour évaluer l'impact du format du matériel pédagogique sur l'apprentissage des étudiants au PharmD. Cercle du Doyen de la Faculté de pharmacie. 26,089\$. Rôle: Investigateur principal.
- 2017-2022: *Sex differences in the treatment of heart failure.* Instituts de recherche en santé du Canada. 197,753\$. Role: Investigateur principal
- 2017-2018: *An exploratory study of the experience and educational needs of Quebec pharmacists towards pharmacogenomics: THE GAPP-2 study.* 9,600\$. Genome Quebec. Role: Investigateur principal
- 2008-2019: *National Institutes of Health Heart Failure Network Genomic/Pharmacogenomic substudies.* National Institutes of Health Heart Failure Network: \$1,700,000. Rôle: Investigateur principal (3).
- 2017-2019: *Effectiveness and safety of direct oral anticoagulants among older adults with atrial fibrillation.* Fondation des Maladies du Coeur du Canada. 150,000\$. Rôle: Co-investigateur.

1.3 Comités – Étude internationales

- 2012- : Membre, National Institutes of Health Heart Failure Network Genetics Committee
- 2015- : Membre, Joint Steering Committee for the Montreal Heart Institute-AstraZeneca Biobank Collaboration.
- 2015- : Investigateur principal. MHI – DAL301-DX study, COB-ADCY9-494, COB-ADCY9-495 study, part of the DALGENE trial.
- 2017-: Membre, HERMES Consortium

1.4 Étudiants gradués (Direction et co-direction)

1) Marc-Olivier Pilon

Étudiant à la maîtrise

Début : Septembre 2021

Titre du projet : Le sexe comme modulateur des concentrations des médicaments.

Bourses et Distinctions :

Bourse du centenaire. Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

Bourse de formation de maîtrise pour les détenteurs d'un diplôme professionnel, Fonds de recherche du Québec – Santé (FRQS).

2) Maxime Meloche.

Étudiant au PhD (passage direct de la maîtrise)

Début : Septembre 2017

Titre du projet : Le CYP2D6 et la pharmacogénomique du métoprolol.

Bourses et Distinctions :

Bourse de recrutement. Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

Bourse de passage accélérée de Faculté des études supérieures et postdoctorales (FESP) de l'Université de Montréal

3) Jessica Hindi

Étudiante au PhD

Début : Septembre 2020

Titre du projet : Le sexe comme modulateur des concentrations des médicaments

4) Dana Barkir

Étudiant au PhD (Co-direction)

Début : Septembre

Titre du projet: Innovative Solutions for Optimizing Model-Based Analyses and Establishing Equivalence of Complex Drug Products

5) Edouard Marcoux

Étudiant au PhD (Co-direction)

Début : Janvier 2019

Titre du projet: Le gene MYL-4 et la cardiomyopathie auriculaire.

1.5 Étudiants premier cycle

Nom de l'étudiant: Jean Laverdière, étudiant au PharmD
Projet: SBP4001: Projet de recherche Honor
Rôle: Directeur
Début: Mai 2022
Fin: Août 20202

Nom de l'étudiant: Sabrina Robert, étudiante au PharmD
Projet: SBP4001: Projet de recherche Honor
Rôle: Directeur
Début: Mai 2020
Fin: Août 2020

1.6 Publications dans la dernière année

Articles publiés/Acceptés

Étudiants sous ma direction

1. Dubé MP, Lemaçon A, Barhdadi A, Lemieux Perreault LP, Oussaïd E, Asselin G, Provost S, Sun M, Sandoval J, Legault MA, Mongrain I, Dubois A, Valois D, Dedelis E, Lousky J, Choi J, Goulet E, Savard C, Chicoine LM, Cossette M, Chabot-Blanchet M, Guertin MC, **de Denus S**, Bouabdallaoui N, Marchand R, Bassevitch Z, Nozza A, Gaudet D, L'Allier PL, Hussin J, Boivin G, Busseuil D, Tardif JC. Genetics of symptom remission in outpatients with COVID-19. *Sci Rep.* 2021;11(1):10847. doi: 10.1038/s41598-021-90365-6.
2. Meloche M, Jutras M, St-Jean I, **de Denus S**, Leclair G Isocyanate derivatization coupled with phospholipid removal microelution-solid phase extraction for the simultaneous quantification of (S)-metoprolol and (S)- α -hydroxymetoprolol in human plasma with LC-MS/MS. *J Pharm Biomed Anal.* 2021 Sep 10;204:114263. doi: 10.1016/j.jpba.2021.114263.
3. Fontaine G, Zagury-Orly I, Maheu-Cadotte MA, Lapierre A, Thibodeau-Jarry N, **Denus S**, Lordkipanidzé M, Dupont P, Lavoie P. *Am J Pharm Educ.* Effect of Paper Versus Digital Reading in Health Professional Education: A Systematic Review and Meta-Analysis. 2021 Jul 22:8525. doi: 10.5688/ajpe8525.
4. Lumbers RT, Shah S, Lin H, ... **de Denus S**, ... Ellinor PT, Vasan RS, Smith JG. The genomics of heart failure: design and rationale of the HERMES consortium. *ESC Heart Fail.* 2021 8(6):5531-5541.
5. Perreault S, Dragomir A, Côté R, Lenglet A, **de Denus S**, Dorais M, White-Guay B, Brophy J, Schnitzer ME, Dubé MP, Tardif JC. Comparative Effectiveness and Safety of Low-Dose Oral Anticoagulants in Patients With Atrial Fibrillation. *Front Pharmacol.* 2022 Jan 14;12:812018. doi: 10.3389/fphar.2021.812018. eCollection 2021.

6. Levinsson A, **de Denus S**, Sandoval J, Lemieux Perreault LP, Rouleau J, Tardif JC, Hussin J, Dubé MP. SConstruction of a femininity score in the UK Biobank and its association with angina diagnosis prior to myocardial infarction. *Sci Rep.* 2022 Feb 2;12(1):1780. doi: 10.1038/s41598-022-05713-x.
7. Meloche M, Leclair G, Jutras M, Oussaïd E, Gaulin MJ, Mongrain I, Busseuil D, Tardif JC, Dubé MP, **de Denus S**. Leveraging large observational studies to discover genetic determinants of drug concentrations: A proof-of-concept study. *Clin Transl Sci.* 2022 Feb 5. doi: 10.1111/cts.13230. Online ahead of print. PMID: 35122397
8. Pilon MQ, Leclair G, Oussaïd E, St-Jean I, Jutras M, Gaulin MJ, Mongrain I, Busseuil D, Rouleau JL, Tardif JC, Dubé MP, **de Denus S**. An association study of ABCG2 rs2231142 on the concentrations of allopurinol and its metabolites. *Clin Transl Sci.* 2022 Jun 10. doi: 10.1111/cts.13318. Online ahead of print.

1.7 Rayonnement

Présentations

Événements	Nature	Titre	Lieu et date
	Conférencier invité	From personalised medicine to drug concentrations : Back... to the future? Stony brook Department of Medicine Research Seminars.	Stony Brook University, Stony Brook, New York, 5 nov 2021
		Diuretic resistance	Toronto, Ontario. 15 oct 2021.

2. Activités au sein d'organismes ou d'entités de l'institution (reliées à la génétique et pharmacogénétique seulement)

Université de Montréal

2010-présent : Groupe d'action pour la pharmacothérapie personnalisée (GAPP).

Institut de cardiologie de Montréal

2006-présent : Membre du comité de gestion, Cohorte génétique hospitalière de l'Institut de cardiologie de Montréal. Institut de Cardiologie de Montréal

2012-présent : Chef de la pharmacothérapie, Centre de pharmacogénomique Beaulieu-Saucier de l'Université de Montréal.

3. Volet enseignement

Durant les dernières années, j'ai poursuivi mon enseignement au premier cycle ainsi qu'au deuxième cycle dans le cadre de divers cours offerts à la Faculté de pharmacie, mais également à la Faculté de médecine et de musique. Mon enseignement porte majoritairement sur la pharmacothérapie cardiovasculaire et la pharmacogénomique. En particulier, nous offrons le cours *PHM6968W – Pharmacothérapie personnalisée*, un cours que nous avons développé et qui est disponible entièrement sur internet sur la plateforme *Stadium*. L'an prochain, nous anticipons offrir le cours comme cours à option au PharmD. Je demeure également responsable des cours de Séminaires en pharmacogénomique.

