

Bilan 2024-2025

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

Simon de Denus, B.Pharm, M.Sc., Ph.D.



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.

TABLE DES MATIÈRES

MOT DU TITULAIRE	4
Bilan 2020-2024	5
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.....	7
1.4 Étudiants gradués (Direction et co-direction).....	8
1.5 Étudiants premier cycle.....	8
1.6 Publications (Depuis 2020).....	10
2. Activités au sein d'organismes ou d'entités de l'institution (reliées à la génétique et pharmacogénétique seulement)	10
3. Volet enseignement	11

MOT DU TITULAIRE

Depuis 15 ans, c'est un privilège et une grande fierté pour moi de diriger la Chaire en pharmacogénomique Beaulieu-Saucier de l'Université de Montréal. C'est avec enthousiasme que je vous présente un aperçu de nos activités. Cette chaire, unique en son genre, est dédiée à l'identification de marqueurs génomiques et pharmacogénomiques permettant de mieux personnaliser les traitements chez les patients atteints de maladies cardiovasculaires, en particulier ceux souffrant d'insuffisance cardiaque. Plus récemment, nos travaux ont aussi intégré l'étude de l'influence du sexe sur la pharmacocinétique et la pharmacogénomique des médicaments, un axe de recherche en plein essor.

Au cours des cinq dernières années, nous avons intensifié nos efforts pour renforcer notre impact en recherche, en enseignement et en transfert des connaissances. Nos projets couvrent un large éventail d'études en génomique, pharmacogénomique et pharmacologie, tout en intégrant des facteurs tels que le sexe biologique, les interactions médicamenteuses et diverses caractéristiques cliniques individuelles. Une part importante de ces recherches a été rendue possible grâce à la Cohorte Hospitalière de l'Institut de cardiologie de Montréal, qui a soutenu plusieurs projets phares, dont GIANT, LEVEL-PGx et ALLO-MHI. Ces études ont porté sur de nombreux médicaments, dont le métoprolol, l'allopurinol et la spironolactone, et ont permis de mieux comprendre leurs mécanismes d'action à l'échelle génétique.

Parmi les projets récents, le projet SOS-PGx, soutenu par les Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC), constitue une réalisation majeure. Après avoir publié la méthodologie de cette étude ambitieuse, nous avons soumis un deuxième manuscrit sur les gènes cliniquement actionnables et nous finalisons actuellement les analyses pour le manuscrit principal. Ce projet servira de tremplin à de nombreuses autres études, en raison de la richesse et de la profondeur des données pharmacologiques et génétiques recueillies.

Nos travaux s'appuient également sur des collaborations solides et fructueuses avec des collègues de l'Institut de cardiologie, de l'Université de Montréal et d'institutions partenaires au Canada et à l'international. Ces collaborations nous ont permis de participer à des essais cliniques majeurs et à des sous-études génétiques et pharmacogénomiques, notamment dans le cadre de l'étude TOPCAT (Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure with an Aldosterone Antagonist) et au sein du National Heart, Lung and Blood Institute (NHLBI). Notre implication active dans ce réseau nous a également permis de contribuer au consortium HERMES (Heart Failure Molecular Epidemiology for Therapeutic Targets), un regroupement international visant à identifier les facteurs génétiques de l'insuffisance cardiaque. Ce travail a récemment mené à une publication importante dans *Nature Genetics*, dévoilant des associations génétiques inédites qui ouvrent la voie à de nouveaux mécanismes thérapeutiques.

Conclusion

Je poursuis ce mandat avec énergie, rigueur et engagement. Je tiens à exprimer toute ma gratitude à Madame Beaulieu et Monsieur Saucier pour leur vision et leur générosité, sans lesquels cette chaire n'aurait pu voir le jour. Leur soutien a permis de faire progresser les connaissances en pharmacogénomique cardiovasculaire, avec l'objectif constant d'améliorer les soins personnalisés et la qualité de vie des patients.

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

Titulaire, Chaire en pharmacogénomique Beaulieu-Saucier de l'Université de Montréal

Doyen, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

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. Rôle: 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 menons donc 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 la mesure des concentrations de tous les patients. Il ne reste maintenant qu'à compléter certaines analyses devant être reprises. Nous avons également complété les analyses préliminaires reliées aux déterminants des doses des médicaments, ainsi que les concentrations chez les 6000 premiers patients.

Le premier article de cette étude a récemment été publié dans *European Journal of Clinical Pharmacology*. L'article inclut les caractéristiques descriptives des 10 000 individus et un survol de la méthodologie de l'étude. Nous avons également soumis en juin 2025 une étude de la prévalence des génotypes pouvant être utiles en clinique. Les analyses finales reliées à l'impact sur les concentrations et les doses des médicaments suivront ensuite.

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 était 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. En plus du premier article issu de ce projet qui a validé cette hypothèse dans *Clinical and Translational Science*, nous avons également publié trois autres articles (différences de concentrations entre les hommes et les femmes, une étude pangénomique et un article portant sur l'interaction médicamenteuse entre le métoprolol et l'amiodarone). Nous complétons présentement l'écriture d'un article portant sur l'association entre le CYP2D6 et le risque de décès chez ces patients.

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 et Chaire Beaulieu-Saucier en Pharmacogénomique de l'Université de Montréal.

Dans le cadre de ce projet, nous avons l'impact de variants de l'*ABCG2* sur les concentrations d'allopurinol et ses métabolites. Deux autres articles ont été publiés, incluant récemment une

étude pangénomique. Une collaboration est présentement en cours avec des collègues de la Nouvelle-Zélande.

- D) 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 a permis de participer à un effort international du consortium HERMES, dont le manuscrit a récemment été publié dans *Nature Genetics*.

- E) Sex differences in the Treatment of Heart Failure.** *Organisme subventionnaire: Instituts de Recherche en Santé du Canada.* Rôle: 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 leur réponse aux traitements.

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 Translational Science*. Un manuscrit relié à la spironolactone est également en cours de finalisation. Dans le cadre de cet article, nous avons développé un pointage permettant d'identifier les individus les plus susceptibles de tolérer et de bénéficier de la spironolactone.

- F) UK-Canada Diabetes Research Team Grants 2019.**

Organisme subventionnaire: Instituts de Recherche en Santé du Canada. Rôle: 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.

- G) National Institutes of Health Heart Failure Network Genomic/Pharmacogenomic substudies.**

Organisme subventionnaire: National Institutes of Health - Heart Failure Network. Rôle: 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 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 dans *ESC Heart Failure*, un a été publié dans *Nature Genetics*. Un troisième manuscrit a été soumis à *Nature Medicine*.

H) 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 terminons présentement l'écriture d'un manuscrit décrivant l'identification de facteurs influençant les concentrations de la canrénone dans cette étude, ainsi que dans ATHENA, tel que décrit ci-haut.

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.

1.2 Liste des subventions au cours des cinq dernières années.

2020-2026:	<i>Study of the effect of sex on drugs dosing, concentrations and pharmacogenomics.</i> Instituts de recherche en santé du Canada.
2020-2023:	<i>Team Grant: UK-Canada Diabetes Partnership Initiative: UK-Canada Diabetes Research Team Grants.</i> Instituts de recherche en santé du Canada.
2022-2026:	Study of sex-specific biological factors underlying cognitive function and cardiovascular outcomes. Instituts de recherche en santé du Canada.
2022-2028:	Precision medicine study of treatment options in type 2 diabetes patients without cardiovascular disease. Organisme subventionnaire: Instituts de recherche en santé du Canada.
2021-2026:	Precision medicine study of type 2 diabetes in the COLCOT-T2D trial. Organisme subventionnaire: Instituts de recherche en santé du Canada.

1.3 Comités – Étude internationales

2017-:	Membre, HERMES Consortium
2015- 2024:	Membre, Joint Steering Committee for the Montreal Heart Institute-AstraZeneca Biobank Collaboration.

1.4 Étudiants gradués (Direction et co-direction)

1) Marc-Olivier Pilon

Étudiant à la maîtrise, avec passage direct au doctorat en 2022

Début : Septembre 2021

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

Bourses et Distinctions :

Prix du Concours du vice-décanat à la recherche et aux études en sciences pharmaceutiques pour la 13^e édition du Rendez-vous de la recherche pharmaceutique. Faculté de pharmacie, Université de Montréal 2024

Prix de vulgarisation de la journée des séminaires aux cycles supérieurs. Faculté de pharmacie, Université de Montréal 2024

2) Jessica Hindi

Étudiante au PhD

Début : Septembre 2020

Fin : Décembre 2024

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

Bourses et Distinctions :

Prix. Meilleur article de l'Axe Pharmacométrie et pharmacothérapie (avec Marc-Olivier Pilon)

Bourses de fin d'études doctorales. Études supérieures et postdoctorales (ESP)

3) 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

4) Edouard Marcoux

Étudiant au PhD (Co-direction)

Début : Janvier 2019

Fin : Décembre 2024

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

1.5 Étudiants premier cycle

Nom de l'étudiant: Antoine-Xavier Bertrand, étudiant au PharmD

Projet: SBP4001: Projet de recherche Honor

Rôle: Directeur
Début: Mai 2024
Fin: Août 2024



1.6 Publications (Depuis 2020)

Articles publiés/Acceptés

Étudiants sous ma direction

1. Meloche M, Pilon MO, Provost S, Leclair G, Oussaïd E, St-Jean I, Jutras M, Gaulin MJ, Lemieux Perreault LP, Valois D, Mongrain I, Busseuil D, Rouleau JL, Tardif JC, Dubé MP, **de Denus S**. A Genome-Wide Association Study of Oxypurinol Concentrations in Patients Treated with Allopurinol. J Pers Med. 2024 Jun 18;14(6):649. doi: 10.3390/jpm14060649.
2. Pilon MO, Hindi J, St-Jean I, Jutras M, Brouillette MM, Mongrain I, Lagacé C, Vazquez K, Provost S, Lemieux Perreault LP, Oussaïd E, Busseuil D, Cyr MC, Tardif JC, Dubé MP, Leclair G, **de Denus S**. A Study Of the effect of Sex on drug dosing, concentrations, and pharmacogenomics in the Montreal Heart Institute Hospital Cohort (SOS-PGx): methodology and research progress. Eur J Clin Pharmacol. 2025 Feb;81(2):321-332. doi: 10.1007/s00228-024-03786-3.
3. Henry A, Mo X, Finan C, (...) **de Denus S**, (...) , Hingorani AD, Wells Q, Lumbers RT. Mapping the aetiology of heart 1 failure and its subtypes using human genetics. Nature Genetics (In press)

Abrégés

1. Bebawi E, Tremblay-Gravel M, Noly PE, Boulet J, de Denus S, Fortier A, Carrier M, Lamarche Y, Giraldeau G, Liszkowski M, Parent M, Ducharme A. Weight-adjusted rabbit antithymocyte globulin induction and outcomes in heart transplantation. ISHLT 44th annual meeting & Scientific Sessions. J Heart Lung Transplant 2024;43(4S):S518.

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. Mon enseignement porte majoritairement sur la pharmacothérapie cardiovasculaire et la pharmacogénomique. En particulier, nous avons développé le cours *PHM6968W – Pharmacothérapie personnalisée*, un cours que nous avons développé et qui est disponible entièrement sur internet sur la plateforme *Stadium*. Je demeure également responsable des cours de Séminaires en pharmacogénomique.

