

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

- Rapport mai 2017 -



**INSTITUT DE
CARDIOLOGIE
DE MONTRÉAL**

Université 
de Montréal

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



**INSTITUT DE
CARDIOLOGIE
DE MONTRÉAL**

Université 
de Montréal

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

MOT DU TITULAIRE

C'est avec beaucoup d'énergie et d'enthousiasme 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 pharmacogénomiques permettant d'individualiser la prise en charge des individus atteints d'insuffisance cardiaque. C'est avec plaisir que je présente ce troisième compte-rendu des activités de la Chaire qui résume mes activités pour les années 2016 et 2017. Les travaux de la Chaire touchent plusieurs domaines : la recherche, l'enseignement, le transfert des connaissances et ma participation au rayonnement de mes institutions.

Pendant la dernière année, nous avons continué de mener différentes études pharmacogénomiques. Parmi celles-ci, notons celles des essais cliniques du National Heart Lung and Blood Institute (NHLBI) impliquant le Heart Failure Network. Nous avons publié les résultats d'une étude portant sur la pharmacogénomique du sildénafil et le *CYP3A4*, une première étude du genre. De plus, nous avons publié récemment des résultats reliés à l'étude TOPCAT, subventionnée par le NHLBI, une étude portant sur la spironolactone dans le *New England Journal of Medicine*. L'autre principal projet relié à la Chaire implique l'identification des déterminants génétiques de l'insuffisance cardiaque dans la Biobanque de la Cohorte Génétique de l'Institut de cardiologie de Montréal (ICM) et le génotypage est présentement en cours. Les différents projets menés dans le contexte de la Chaire sont décrits dans les pages suivantes. Par ailleurs, notre groupe a également publié dans la dernière année des articles dans des revues comme *Pharmacogenomics* et *Pharmacogenomics Journal*. Grâce à mon implication dans la Cohorte de Génétique de l'ICM, j'ai également eu l'opportunité de participer à des consortiums qui ont mené à des publications dans *American Journal of Human Genetics* et *Nature*.

Mes activités de recherche dans le cadre de cette Chaire continuent d'inclure l'encadrement et le développement de jeunes chercheurs. Les deux étudiantes que je supervise ont reçu des bourses d'organismes subventionnaires. J'ai également recruté un étudiant qui débutera sa maîtrise avec moi à l'automne 2017. De plus, nous avons offert pour la seconde fois le cours *PHM6968W – Pharmacothérapie personnalisée*, un cours que nous avons développé et qui est disponible entièrement sur internet sur la plateforme *Studium*. Cet automne, je prévois développer de nouvelles opportunités éducatives avec Génome Québec, en collaboration avec le développement professionnel de notre Faculté.

Par ailleurs, je continue à exercer du leadership au niveau de l'ICM et du Centre de pharmacogénomique où je suis le Chef de la Pharmacothérapie. De plus, je m'implique dans diverses initiatives menées au Centre de pharmacogénomique, incluant l'étude DalGene, la Biobanque de l'ICM, ainsi qu'une importante biobanque issue d'une collaboration avec AstraZeneca. J'assure toujours la codirection du Groupe de recherche en insuffisance cardiaque de l'ICM.

C'est toujours avec la même fierté que je poursuis mes activités. Je tiens encore une fois à remercier la générosité de Madame Beaulieu et de Monsieur Saucier qui 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
Professeur agrégé, Faculté de pharmacie, Université de Montréal

TABLE DES MATIÈRES

MOT DU TITULAIRE.....	3
1. LES ACTIVITÉS.....	6
1.1 Volet recherche.....	6
1.1.1 Principaux projets en cours.....	6
1.1.2 Autres projets en cours/réalisés depuis la création de la Chaire	7
1.1.3 Comités – Étude internationales	8
1.1.4 Bourses et prix et obtenus dans la dernière année.....	9
Bourse Brian White-Guay. Remise à l'étudiante du Baccalauréat en sciences biopharmaceutiques faisant le passage aux études supérieures ayant la plus haute moyenne du programme. Université de Montréal.	Erreur ! Signet non défini.
1.1.5. Publications	9
2. Rogers KC, de Denus S, Finks SL, Spinler SA. Acute Coronary Syndromes. In: Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, 10th edition. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. McGraw-Hill Education; In press	Erreur ! Signet non défini.
1.2 Volet rayonnement	13
1.3 Volet enseignement.....	14
2. LES RESSOURCES FINANCIÈRES	15
3. PROJETS FUTURS	15

1. LES ACTIVITÉS

1.1 Volet recherche

1.1.1 Principaux projets en cours

- A) 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. Plus particulièrement, dans le cadre de la phase 1 du Network, cinq études ont été complétées. Nous sommes responsables des sous-études pharmacogénomiques de celles-ci. Le premier manuscrit issu de ces travaux a été publié durant la dernière année. Un second manuscrit a été publié récemment dans *Pharmacogenomics Journal*. J'avais préalablement présenté les résultats de cette étude au congrès annuel de la *Heart Failure Society of America*. Nous avons complété les analyses statistiques d'un troisième projet durant l'année. Les analyses pour un quatrième projet portant sur l'allopurinol sont par ailleurs sur le point d'être complétées. Nos activités avec le Heart Failure Network se poursuivront jusqu'en 2018. Nous avons reçu plus de 800 échantillons des quatre premières études de la phase 2.

- B) 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. De plus, elle est aussi devenue possible grâce à des fonds obtenus par le Dr. Jean Rouleau et moi-même au niveau de la Fondation de l'ICM. TOPCAT est une étude de grande envergure, la plus grande ayant été effectuée en insuffisance cardiaque avec fraction d'éjection ventriculaire préservée. Plus particulièrement, elle a suggéré des bénéfices de la spironolactone, un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes dans cette population de patients. Toutefois, de grandes disparités régionales ont été observées et une partie de nos travaux tentent d'expliquer ceci. À cet effet, nous avons publié des résultats dans le *New England Journal of Medicine* suggérant que ces disparités 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. Deux abrégés reliés à la sous-étude de biomarqueurs ont été présentés et seront suivis de publications. Nous préparons présentement la plan d'analyse statistique pour la sous-étude pharmacogénomique.

- C) 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. Nous évaluerons également les déterminants génétiques des doses de la réponse à certains médicaments, comme les diurétiques. La Chaire rend possible certaines analyses dans le cadre de cette étude. En effet, le support de la Chaire permet de génotyper plus de 750 patients avec la puce Exomchip d'Illumina, qui contient plus de 250 000 variants codants. Tous les autres patients avaient été génotypés avec cette puce dans le cadre d'un projet précédant.

Ce projet sera un levier important dans nos collaborations internationales puisqu'il inclura 800 participants atteints d'insuffisance cardiaque, 1 700 sujets ne présentant pas de maladie cardiaque, ainsi que 2400 patients appariés pour l'âge, le sexe et de multiples autres caractéristiques.

D) Impact of renin-angiotensin-aldosterone system (RAAS) polymorphisms on the response to high dose angiotensin receptor blockade (ARB), in patients with LV dysfunction already on an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor. The CANDIID-II trial. *Organisme subventionnaire: Astra Zeneca.* Investigateur Principal (2)

Cet article a été soumis. Nous terminons présentement l'écriture de deux autres publications reliés à ce projet.

1.1.2 Autres projets en cours/réalisés depuis la création de la Chaire

- An Evaluation of the Effect of Spironolactone on the Risk of New-Onset Diabetes in a Cohort of Patients with Heart Failure. *Organisme subventionnaire: Réseau québécois de recherche sur les médicaments*
- Développement d'un outil de formation à distance pour l'enseignement de la pharmacothérapie personnalisée. *Organisme subventionnaire: Cercle du Doyen de la Faculté de pharmacie.* Chercheur principal.
- Individual expectation of pharmacogenomics: A comparative study of healthy individuals, patients with heart failure and heart transplant recipients. Chercheur principal.
- An exploratory study of the expectations of pharmacists towards pharmacogenomics: THE GAPP-1 study. *Organisme subventionnaire: Chaire Beaulieu-Saucier en Pharmacogénomique de l'Université de Montréal.* Chercheur principal.
- Increasing vitamin K intake to improve long-term anticoagulation stability in patients treated with warfarin. *Institut de Recherche en Santé du Canada.* Co-investigateur.
- A comparison of the effects of Selective and Non selective mineralocorticoid antagonism on glucose homeostasis and lipid profile of heart failure patients with glucose intolerance or type 2 diabetes. *Pfizer Canada.* Chercheur principal (2).

- Secular trends in renal dysfunction and its risk factors in heart transplantation: Impact of treatment with mycophenolate mofetil. *Hoffmann-la Roche Limited*. Chercheur Principal.
- Pathophysiology of endothelial dysfunction and changes in biomarkers following cardiac transplantation; Further insights from exercise versus hypoxic stresses. *Novartis Canada*. Co-investigateur.
- Evaluation of a self-adjustment warfarin program for patients taking oral anticoagulants. *Hoffmann-la Roche Limited*. Co-investigateur.
- Anemia in chronic heart failure: etiology, comparisons with other chronic diseases, and relationships with biomarkers and left ventricular remodelling. *Johnson and Johnson*. Co-investigateur.
- Canadian East-West Heart Failure Network (NIH RFA competition #HL 05-003). *Funding: National Institutes of Health*. Co-investigateur.

1.1.3 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- :	Principal investigator. MHI – DAL301-DX STUDY, part of the DALGENE trial.

1.1.4 Bourses et prix et obtenus dans la dernière année

Étudiants

1) Sandra Korol

Bourses d'étude

Bourse de formation de doctorat professionnel. Fonds de recherche du Québec - Santé (FRQS).

Prix du Vice-décanat (Axe Pharmacométrie et pharmacothérapie). Présentation par affiche. Faculté de pharmacie, Université de Montréal

Prix de l'Association des facultés de pharmacie du Canada. Présentation par affiche. Faculté de pharmacie, Université de Montréal

2) Fannie Mottet

Bourses d'études supérieures du Canada Frederick-Banting et Charles-Best. Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC).

Bourse d'excellence de Faculté des études supérieures et postdoctorales (FESP) de l'Université de Montréal

1.1.5. Publications

Articles dans des journaux avec comités de pairs en 2016 et 2017

Étudiants sous ma direction

1. O'Meara E, **de Denus S**, Lepage S. Heart Failure, Iron Deficiency and Supplementation: Where do we stand? " 2016;32(2):148-50. (**Éditorial invité**)
2. Dubé MP, **de Denus S**, Tardif JC. Pharmacogenomics to Revive Drug Development in Cardiovascular Disease. *Cardiovasc Drugs Ther.* 2016;30(1):59-64. (**Article invité**).
3. **de Denus S**, Rouleau JL, Mann DL, Huggins GS, Cappola TP, Shah SH, Keleti J, Zada YF, Provost S, Bardhadi A, Phillips MS, Normand V, Mongrain I, Dubé MP. (2015). A Pharmacogenetic Investigation of Intravenous Furosemide in Decompensated Heart Failure: a Meta-Analysis of 3 Clinical Trials. *Pharmacogenomics J.* 2017;17:192-200.
4. Henri C, O'Meara E, **de Denus S**, Elzir L, Tardif JC. Ivabradine for the treatment of chronic heart failure. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2016; 14(5):553-61.
5. Tajuddin SM, Schick UM, Eicher JD, (...), **de Denus S**, (...), Auer PL. Large-Scale Exome-wide Association Analysis Identifies Loci for White Blood Cell Traits

- and Pleiotropy with Immune-Mediated Diseases. *Am J Hum Genet.* 2016 Jul 7;99(1):22-39. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.003. Epub 2016 Jun 23.
6. Eicher JD, Chami N, Kacprowski T, (...), **de Denus S**, (...), Johnson AD. Platelet-Related Variants Identified by Exomechip Meta-analysis in 157,293 Individuals. *Am J Hum Genet.* 2016 Jul 7;99(1):40-55. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.005. Epub 2016 Jun 23.
 7. Chami N, Chen MH, Slater AJ, (...), **de Denus S**, (...), Lettre G. Exome Genotyping Identifies Pleiotropic Variants Associated with Red Blood Cell Traits. *Am J Hum Genet.* 2016 Jul 7;99(1):8-21. doi: 10.1016/j.ajhg.2016.05.007. Epub 2016 Jun 23.
 8. Mottet F, Vardeny O, **de Denus S**. Pharmacogenomics of Heart Failure: A Systematic Review. *Pharmacogenomics.* 2016 Nov;17(16):1817-1858. (**Article de synthèse invité**)
 9. Rinaldi F, **de Denus S**, Nguyen A, Nattel S, Bussières JF. Drug shortages: patients and healthcare providers are all drawing the short straw. *Can J Cardiol.* 2017 Feb;33(2):283-286.
 10. Perreault S, de Denus S, White M, White-Guay B, Bouvier M, Dorais M, Dubé MP, Rouleau JL, Tardif JC, Jenna S, Haibe-Kains B, Leduc R, Deblois D. (2015). Older adults with heart failure treated with carvedilol, bisoprolol, or metoprolol tartrate: risk of mortality. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2017 Jan;26(1):81-90.
 11. Marouli E, Graff M, Medina-Gomez C, (...), de Denus S, (...), Lettre G. Rare and low-frequency coding variants alter human adult height. *Nature.* 2017 Feb 9;542(7640):186-190.
 12. **de Denus S**, Rouleau JL, Mann DL, Huggins GS, Pereira N, Shah SH, Cappola TP, Fouodjio R, Mongrain I, Dubé MP. CYP3A4 Genotype is Associated with Sildenafil Concentrations in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction. Online before print the *Pharmacogenomics Journal* 2017.
 13. **de Denus S**, O'Meara E, Desai AS, Claggett B, Lewis EF, Leclair G, Jutras M, Lavoie J, Solomon SD, Pitt B, Pfeffer MA, Rouleau JL. Spironolactone Metabolites in TOPCAT: New Insights into Regional Variations. *N Engl J Med* 2017;376:1690-2.

Articles soumis

1. Korol S, White M, O'Meara E, Rouleau JL, White-Guay B, Dorais M, Ahmed A, **de Denus S**, Perreault S. An evaluation of the effect of spironolactone on the risk of new-onset diabetes in a cohort of patients with heart failure (soumis)
2. Korol S, Mottet F, Perreault S, White M, **de Denus S**. A systematic review of the impact of mineralocorticoid receptor antagonists on glucose homeostasis.
3. **de Denus S**, Dubé MP, Fouodjio F, Huynh T, Leblanc MH, Lepage S, Sheppard R, Gianetti N, Lavoie J, Mansour A, Phillips MS, Turgeon J, Provost S, Normand V, Mongrain I, Langlois M, O'Meara E, Ducharme A, Racine N, Guertin MC, Tardif JC, Rouleau JL, White M. A prospective investigation of the impact of AGTR1 A1166C on the neurohormonal and hemodynamic effects of candesartan in heart failure patients.

Chapitres de livres

1. Rogers KC, **de Denus S**, Finks SL, Spinler SA. Acute Coronary Syndromes. In: Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach, 10th edition. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. McGraw-Hill Education 2017:165-92.
2. Rogers KC, **de Denus S**, Finks S. Acute Coronary Syndromes. In: Pharmacotherapy Principles and Practice, 4th edition. Chisholm MA, Wells BG, Schwinghammer TL, Kolesar JM, Malone PM, DiPiro JT, eds. McGraw-Hill; New York (In presse).

Abrégés

1. **de Denus S**, Korol S, White M, O'Meara E, Rouleau JL, White-Guay B, Dorais M, Ahmed A, Perreault S. An Evaluation of the Effect of Spironolactone on the Risk of New-Onset Diabetes in a Cohort of Patients with Heart Failure. J Card Fail 2016; 22 :S38.
2. **de Denus S**, Rouleau JL, Mann DL, Huggins GL, Pereira NL, Shah SH, Cappola TP, Fouodjio R, Mongrain I, Dubé MP. CYP3A4 Genotype is Associated with Sildenafil Concentrations in Patients with Heart Failure with Preserved Ejection Fraction Failure. J Card Fail 2016; 22 :S11.
3. Iannino N, **de Denus S**, Nasri A, Rakel A, Carrier M, Ducharme A, Lachance K, Racine N, Pelletier, Fortier A, White M. Temporal Changes on the Risk of New Onset Diabetes Following Cardiac Transplantation Over 30 Years. J Heart Lung Transplant; 2016;4: S204-5.

4. Desai A, **de Denus S**, Claggett B, Jarolim P, Anand IS, Fang JC, Moe G, Pitt B, Pfeffer MA, Rouleau JL, Solomon SD, Sweitzer NK, O'Meara E. Regional Differences in Cardiac Biomarker Profile and Effect of Spironolactone in Patients With Heart Failure and Preserved Ejection Fraction Enrolled in the TOPCAT Trial. *Circulation*. 2016;134:A17890.
5. O'Meara S, **de Denus S**, Claggett BL, Zile MR, Anand IS, Shah SJ, Sirois MG, Solomon SD, Pitt B, Pfeffer MA, Rouleau JL, Desai AS. Impact of Spironolactone on Profibrotic Markers in the Treatment of Preserved Cardiac Function Heart Failure With an Aldosterone Antagonist Trial (TOPCAT). *Circulation*. 2016;134:A17827.

1.1.6 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

2010-présent : Co-directeur, Groupe de recherche en insuffisance cardiaque de l'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.

1.2 Volet rayonnement

Durant les deux dernières années, j'ai à nouveau eu l'opportunité de donner des conférences portant sur la pharmacogénomique à divers groupes. Une liste de celles-ci est incluse dans les lignes qui suivent.

Événements	Nature	Titre	Lieu et date
32 ^e journée annuelle de pharmacothérapie, Centre d'information pharmaceutique de l'Hôpital du Sacré-Coeur de Montréal.	Conférencier invité.	Pharmacogénomique en clinique : où en sommes-nous ?	Laval; 24 mars 2017
Les Grandes Conférences Cliniques des professeurs de la Faculté de pharmacie de l'Université de Montréal	Conférencier invité.	Nouveautés en insuffisance cardiaque.	Faculté de pharmacie, Université de Montréal. Montréal; 23 mars 2017
Canadian Cardiovascular Congress.	Présentation orale-recherche	A prospective investigation of the impact of AGTR1 A1166C on the neurohormonal and hemodynamic effects of candesartan in HF patients.	Montreal, Qc. 23 octobre 2016.
Canadian Cardiovascular Congress.	Présentation orale-recherche	CYP3A4 genotype is associated with sildenafil concentrations in patients with heart failure with preserved ejection fraction.	Montreal, Qc. 22 octobre 2016.
Les entretiens néphrologiques	Conférencier invite.	Aspects cliniques de la médecine génomique.	Montreal, Qc. 20 Octobre 2016.
Annual Heart Failure Society Scientific Meeting	Présentation orale-recherche	CYP3A4 genotype is associated with sildenafil concentrations in patients with heart failure with preserved ejection fraction	Orlando, FL. 18 septembre 2016.
Certificat d'études avancées / Diplôme universitaire en pharmacie clinique. Université de Genève	Conférencier invité.	Insuffisance cardiaque décompensée.	Genève, Suisse, 24 mai 2016 (par visio-conférence)

1.3 Volet enseignement

J'ai poursuivi dans la dernière année 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. Mon enseignement porte majoritairement sur la pharmacothérapie cardiovasculaire et la pharmacogénomique (environ 50 heures d'enseignement annuellement). J'ai par ailleurs eu l'opportunité de diriger deux étudiants de premier cycle en stage au cours de la dernière année.



2. LES RESSOURCES FINANCIÈRES

La somme présentement disponible est de 144 889.23\$ Au cours des prochain mois, une portion de ce montant sera versée dans le cadre de projets futurs brièvement présentés ci-bas.

3. PROJETS FUTURS

Au cours des prochains mois, nous allons poursuivre les divers projets reliés à la recherche de marqueurs génétiques en insuffisance cardiaque déjà entrepris. En particulier, nous irons de l'avant avec les prochaines analyses du Heart Failure Network. Nous irons aussi de l'avant avec les analyses génétiques et statistiques pour le projet GIANT. J'aimerais utiliser une partie des ressources financières de la Chaire afin de potentiellement valider toute observation effectuée dans le cadre de l'étude TOPCAT dans l'étude ATHENA, menée par le NHLBI HF Network, ou dans la Cohorte Génétique de l'ICM.

J'aimerais également utilisé une partie des ressources de la Chaire afin d'engager un étudiant afin de mener une étude « *proof of concept* » sur l'utilisation de la Cohorte Génétique pour identifier des nouveaux déterminants génétiques de la pharmacocinétique des médicaments, en validant l'approche en mesurant les concentrations de métoprolol et de S-métoprolol et en étudiant l'association avec le métabolisme inféré pour le CYP2D6. Ce projet sera possible grâce à une collaboration avec Grégoire Leclair. La fondation de l'ICM assurera une partie du financement de ce projet. Ultimement, j'aimerais par la suite cette approche à d'autres médicaments si cette approche s'avère concluante.

J'espère également pouvoir faire recruter un étudiant, en co-supervision avec Fahima Nekka, afin de mener une étude de pharmacocinétique de population, relié au candésartan et l'étude CANDIID II.

Par conséquent, c'est avec beaucoup d'enthousiasme que j'entends poursuivre mes activités dans le domaine de la pharmacogénomique au cours des années à venir.