

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



Rapport Annuel 2013



**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'enthousiasme que j'ai accepté d'être le Titulaire de la Chaire en pharmacogénomique Beaulieu-Saucier de l'Université de Montréal qui vise à identifier des marqueurs pharmacogénomiques permettant de personnaliser le traitement des individus atteints d'insuffisance cardiaque. C'est avec plaisir que je présente ce premier compte-rendu des activités de la Chaire. Les travaux ont commencé à l'été 2010 et touchent plusieurs domaines : la recherche, l'enseignement, le transfert des connaissances et ma participation au rayonnement de mes institutions.

Au cours des dernières années nous avons eu le privilège de mener différentes études pharmacogénomiques. Parmi celles-ci, notons celles de tous les essais cliniques du National Heart Lung and Blood Institute impliquant le Heart Failure Network. Les différents projets menés dans le contexte de la Chaire sont décrits dans les pages suivantes. Par ailleurs, notre groupe a publié de multiples articles dans des journaux d'envergure telle que *Pharmacogenomics*, *Pharmacogenetics & Genomics*, ainsi que *Journal of Heart & Lung Transplant*. Mes activités de recherche dans le cadre de cette Chaire incluent également l'encadrement et le développement de jeunes chercheurs. À ce niveau, j'ai le privilège de présentement diriger deux excellentes étudiantes au Ph.D.

Par ailleurs, j'ai également eu, au cours des dernières années, la possibilité d'exercer un plus grand leadership au niveau de l'Institut de Cardiologie de Montréal et du Centre de pharmacogénomique où je suis devenu le Chef de la Pharmacothérapie. J'assure de plus la co-direction du Groupe de recherche en insuffisance cardiaque de l'Institut de cardiologie de Montréal.

Au niveau de mes activités à l'Université, mon leadership en pharmacogénomique s'est traduit par la mise sur pied du Groupe d'Action pour la Pharmacothérapie Personnalisée (GAPP). Nous avons développé des cours et un sondage qui a mené à une publication. Nous travaillons présentement sur un projet d'implantation afin de permettre le transfert des découvertes en pharmacogénomique en des applications concrètes dans un avenir très rapproché.

C'est donc avec beaucoup d'énergie que je m'engage à poursuivre mes activités de recherche au cours des prochaines années.

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 | 5 |
| 1.1 Volet recherche..... | 5 |
| 1.1.1 Principaux projets en cours | 5 |
| 1.1.2 Autres projets en cours/réalisés depuis la création de la Chaire | 7 |
| 1.1.3 Bourses obtenues | 8 |
| 1.1.4. Publications..... | 9 |
| 1.2 Volet rayonnement..... | 14 |
| 1.3 Volet enseignement..... | 18 |
| 2. LES RESSOURCES FINANCIÈRES..... | 19 |
| 3. Projets futurs..... | 19 |

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 initiées. Nous sommes responsables des sous-études pharmacogénomiques de celles-ci. La dernière étude se terminera à la fin de 2013. À ce jour, déjà deux projets ont été mis de l'avant et seront complétés dans la prochaine année. Plusieurs autres études pharmacogénomiques et génomiques sont prévues au cours des prochaines années. De plus, nous avons le privilège d'avoir été retenus pour mener les études pharmacogénomiques de la phase 2.0 du Heart Failure Network pour laquelle le financement se poursuivra jusqu'en 2018.

- B) 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)

Ce projet, une étude prospective de 300 patients, tire à sa fin. Nous avons déjà présenté des résultats préliminaires sur les effets du candésartan sur divers biomarqueurs et sur les facteurs non-génétiques prédictifs des changements de ces divers biomarqueurs. Les résultats pharmacogénomiques suivront en 2014. Nous croyons que l'information génétique offrira des informations complémentaires extrêmement importantes dans notre compréhension de la variabilité interindividuelle au niveau de la réponse à ce médicament.

- 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.** *Organisme subventionnaire: Fondation de l'Institut de cardiologie de Montréal et Réseau québécois de recherche sur les médicaments.*

Dans le cadre de ce projet, 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. Nous identifierons aussi des déterminants génétiques de d'autres marqueurs tels que les peptides natriurétiques.

Ce projet sera un levier important dans nos collaborations internationales puisqu'il inclura 1 200 participants atteints d'insuffisance cardiaque, ainsi que 2 000 sujets ne présentant pas de maladie cardiaque.

- D) 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.

Dans le cadre de ce projet rendu possible grâce à une Bourse du Cercle du doyen de la Faculté de Pharmacie, le GAPP crée présentement un cours disponible en ligne afin d'offrir une formation à distance portant sur la pharmacogénomique qui est destinée aux pharmaciens.

- E) 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.

Dans le cadre de ce projet, nous avons étudié les attentes des pharmaciens du Québec par rapport à la pharmacogénomique. Plus particulièrement, nous avons étudié leurs espoirs, leurs craintes, ainsi que leurs besoins en éducation en pharmacogénomique. Cette étude a été publiée récemment dans *Pharmacogenomics* et a été rendu possible grâce au financement de la Chaire Beaulieu-Saucier.

- F) Personalizing the Interpretation of N-terminal proB-type natriuretic peptide concentrations in patients without cardiac diseases through the incorporation of Genetic information.** *Organisme subventionnaire: Fonds de recherche en Santé.* Chercheur principal.

Dans le cadre de ce projet subventionné par le Fonds de Recherche en Santé du Québec ainsi que la Fondation des maladies du cœur du Canada et la Fondation de l'ICM, nous avons identifié chez plus de 700 patients des déterminants génétiques et non génétiques des concentrations plasmatiques du NT-proBNP, un peptide natriurétique, utilisé comme biomarqueur diagnostique de l'insuffisance cardiaque. Plus spécifiquement, nous avons identifié trois variants génétiques situés dans le gène codant pour le BNP (*NPPB*) associé aux concentrations de ce biomarqueur.

- G) Individual expectation of pharmacogenomics: A comparative study of healthy individuals, patients with heart failure and heart transplant recipients.** Chercheur principal.

Dans ce projet, similaire au projet GAPP-I, nous évaluons les attentes de 450 individus par rapport à la pharmacogénomique. Nous comparons ces attentes entre 175 individus sains, 175 individus atteints d'insuffisance cardiaque et 100 individus greffés afin de déterminer si celles-ci divergent entre ces groupes. Le recrutement s'est complété en août 2013. Les résultats préliminaires indiquent que bien que les espoirs soient comparables entre ces trois groupes d'individus, les craintes par rapport à la confidentialité sont beaucoup plus importantes chez les patients en bonne santé. Ces résultats feront partie d'une publication présentement en écriture par Kim Lachance, étudiante au Ph.D. sous ma direction.

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

- 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 Bourses obtenues

Simon de Denu

2009-2013 : Chercheur-boursier- Junior 1. *Fonds de la recherche en santé du Québec.*

2009-2011: Heart and Stroke Foundation of Canada Research Scholarship. *Fondation des maladies du Cœur du Canada.*

Étudiantes au Ph.D. sous ma direction

1) Kim Lachance

Bourses d'étude

Bourses de formation de doctorat pour les détenteurs d'un diplôme professionnel.
Fonds de recherche du Québec - Santé (FRQS)

Bourse à la maîtrise d'études supérieures du Canada Frederick Banting et Charles Best. Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC)

Bourses de voyage

Bourse de voyage - Appui communautaire des Instituts. Instituts de recherche en santé du Canada (IRSC). Bourse de voyage permettant de participer au Forum des jeunes chercheurs à Toronto (ON) du 27 au 29 mai 2013

Bourse Ayez du cœur. Académie de la Société canadienne de cardiologie (ASCC)
Bourse de voyage permettant de participer au Congrès canadien sur la santé cardiovasculaire (CCSC) à Toronto (ON) du 27 au 31 octobre 2012

2) Sandra Korol

Bourses d'étude

Bourse de recrutement à la maîtrise. Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

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

1.1.4. Publications

Articles dans des journaux avec comités de pairs

de Denus S, Andelfinger G, Khairy P. Personalizing the Management of Heart Failure in Congenital Heart Disease: Challenges and Opportunities. Accepté dans *Pharmacogenomics*. **Éditorial invité**.

White M, Boucher A, Raymond R, Fortier A, Pelletier GB, Racine N, Ducharme A, Lizkowski M, de Denus S, Carrier M, Collette S. Sirolimus Immunoprophylaxis and Renal Histologic Changes in Long-Term Cardiac Transplant Recipients: A Pilot Study. Accepté dans *Ann Pharmacother*.

O'Meara E, de Denus S, Rouleau JL, Desai AS. Circulating biomarkers in patients with heart failure and preserved ejection fraction. **Article de synthèse invité**. Accepté dans *Current Heart Failure Reports*.

Letarte N, Lavoie A, Sheehan N, Hurlimann T, Robb L, Lambbert JP, de Denus S. La pharmacothérapie personnalisée et la pharmacogénétique. Accepté dans *Pharmactuel*. **Article de synthèse invité**.

de Denus S, Kantor P. Pharmacogenomics and Heart Failure in Congenital Heart Disease. *Can J Cardiol*. 2013 Jul; 29(7):779-85. **Article de synthèse invité**.

Dans le cadre de cet article de synthèse invité, nous avons brossé un portrait des difficultés associées à l'étude de la pharmacogénomique dans le traitement de l'insuffisance cardiaque compliquant les maladies congénitales.

Korol S, Hurlimann T, Godard B, de Denus S. Disclosure of individual pharmacogenomic results in research projects: when and what kind of information to return to research participants. *Pharmacogenomics*. 2013 Apr; 14(6):675-88.

Dans le cadre de cet article de synthèse, une étudiante que je dirige, Sandra Korol, a effectué une synthèse portant sur le type et la meilleure façon de retourner l'information pharmacogénomique aux participants d'études génétiques.

de Denus S, Rouleau JL. High-dose prednisone in patients with heart failure and hyperuricemia: Friend and Foe? *Can J Cardiol* 2013; 1021-3. **Éditorial invité**.

de Denus S, Letarte N, Hurlimann T, Lambert JP, Lavoie A, Robb L, Sheehan NL, Turgeon J, Vadnais B. An evaluation of pharmacists' expectations towards pharmacogenomics. *Pharmacogenomics*. 2013 Jan;14(2):165-75. doi: 10.2217/pgs.12.197.

C'est dans le cadre de cet article que nous rapportons les résultats du sondage effectué auprès des pharmaciens du Québec dans lequel nous avons démontré que les pharmaciens québécois étaient extrêmement favorables à la pharmacogénomique. Plus particulièrement, nous avons démontré que plus de 80% des pharmaciens avaient bon espoir de voir les tests pharmacogénomiques avoir un impact significatif sur le traitement de leurs patients. La principale préoccupation de ceux-ci se situe au niveau de la confidentialité des données et l'impact que la pharmacogénomique pourrait avoir sur l'assurabilité des patients.

de Denus S, Fournier C. Attention aux pièges pharmacologiques en cas d'insuffisance cardiaque ! *Le médecin du Québec* 2013;48:53-58. **Article de synthèse invité**.

Meyer P, Hamel A, de Denus S, Racine N, Ducharme A, Nozza A, Nigam A, Juneau M, Poirier P, Gayda M, White M. Effects of an aerobic and resistance training program on functional capacity and glucose regulation in patients with heart failure and diabetes. *Cardiovascular Endocrinology* 2012;1:43-48

Verret L, Couturier J, Rozon A, Saudrais-Janecek S, St-Onge A, Nguyen A, Basmadjian A, Tremblay S, Brouillette D, de Denus S A randomized trial of pharmacist-led warfarin self-management and effects on quality of life and anticoagulation control. *Pharmacotherapy*. 2012; 32:871-9.

O'Meara E, Khairy P, Levesque S, Talajic M, Ducharme A, Pederson OD, White M, Racine N, de Denus S, Tardif JC, Roy D. For the AF-CHF investigators. Renal function and heart failure therapy in patients with atrial fibrillation and left ventricular dysfunction: Insights from the AF-CHF trial. *Circ Heart Fail*. 2012; 5(5):586-93.

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; 22:336-43.

Dans le cadre de ces travaux effectués par Kim Lachance sous ma direction, nous avons identifié un nouveau gène associé au risque d'insuffisance rénale induit par les inhibiteurs de la calcineurine, des immuno-supresseurs utilisés dans la prévention du rejet chez les greffés cardiaques. Cette découverte suggère que des médicaments pouvant inhiber l'activité de l'enzyme produit par ce gène pourraient être utiles afin de prévenir cet effet indésirable dévastateur chez ces patients.

de Denus S, Lavoie J, Ducharme A, O'Meara E, Racine N, Sirois MG, Neagoe PE, Zhu L, Rouleau JL, White M. Differences in Biomarkers in Patients With Heart Failure With a Reduced vs a Preserved Left Ventricular Ejection Fraction. *Can J Cardiol*. 2012; 28(1):62-8.

White M, Desai RV, Guichard JL, Mujib M, Aban IB, Ahmed MI, Feller MA, de Denus S, Ahmed A. Bucindolol, systolic blood pressure, and outcomes in systolic heart failure: A pre-specified post hoc analysis of the BEST trial. *Can J Cardiol* 2012;28(3):354-9.

Lachance K, Savoie M, Bernard M, Rochon S, Fafard J, Robitaille R, Vendittoli PA, Lévesque S, de Denus S. Oral ferrous sulfate does not increase preoperative hemoglobin in patients scheduled for hip or knee arthroplasty. *Ann Pharmacother*. 2011 Jun; 45(6):764-70. Epub 2011 Jun 10.

de Denus S, Zakrzewski M, Barhdadi A, Leblanc MH, Racine N, Bélanger F, Carrier M, Ducharme A, Dubé MP, Turgeon J, White M. Association between renal function and CYP3A5 genotype in heart transplant recipients treated with calcineurin inhibitors. *J Heart Lung Transplant*. 2011; 30:326-31.

Les résultats de cette étude suggèrent qu'un polymorphisme du gène codant pour le cytochrome P450 3A5 (CYP3A5) est associé au risque de dysfonction rénale post-greffe cardiaque avec les inhibiteurs de la calcineurine. Plus particulièrement, nous avons démontré que les patients possédant le variant génétique associé au non expression du CYP3A5 au niveau du rein avaient un risque plus élevé de voir leur fonction rénale

s'aggraver suite à la greffe, vraisemblablement étant donné leur plus faible métabolisme de ces médicaments néphrotoxiques au niveau des reins.

de Denus S. Angiotensin-converting enzyme inhibitors pharmacogenomics: getting ready for prime-time. *Pharmacogenomics* 2010; 11:1375-8. **Editorial invité.**

Beaulieu M, de Denus S, Lachaine J. Systematic review of pharmacoeconomic studies of pharmacogenomic tests. *Pharmacogenomics*. 2010; 11:1573-1590.

O'Meara E, de Denus S. Management of Anemia and Iron Deficiency in Heart Failure. *Curr Treat Options Cardiovasc Med*. 2010; 12(6):532-48.

de Denus S, Dubé MP. Genetic determinants of blood pressure reduction following potassium supplementation: and the candidates are..." *J Hypertension* 2010; 668-670.

Zakrzewski-Jakubiak M, de Denus S, Leblanc MH, White M, Turgeon J. Enantioselective quantification of carvedilol in human plasma by HPLC in heavily medicated heart failure patients. *J Pharm Biomed Anal* 2010; 52:636-41.

Articles soumis

Lachance K, Carrier M, Mansour A, Ducharme A, Racine N, Liszkowski M, White M, de Denus S. Long-Term Evolution, Secular Trends, and Risk Factors of Renal Dysfunction Following Cardiac Transplantation: 26 years of follow-up.

Lachance K, White, de Denus S. Risk factors of chronic renal insufficiency in heart transplant recipients: a review.

Lepage S, Beauchemin C, de Denus S, Verret L, Nguyen A, Tremblay S, Brouillette D, Lachaine J. A cost-consequence analysis of patient self-management versus physician-managed monitoring of long-term oral anticoagulation therapy in Canada.

Vitiello D, Harel F, Touyz RM, Sirois MG, Lavoie J, Myers J, Gayda M, Chabot-Blanchet M, Rouleau JR, de Denus S, White M. Arterial blood increases flow concomitantly with decreased cardiopulmonary function and biomarker activation in ambulatory patients with heart failure and preserved ejection fraction.

Chapitres de livres

Spinler SA, de Denus S. Acute Coronary Syndromes. Dans : *Pharmacotherapy Principles and Practice* Third edition. Chisholm MA, Wells BG, Schwinghammer TL, Kolesar JM, Malone PM, DiPiro JT, eds. McGraw-Hill; New York 2012; 133-168.

de Denus S, White M. Heart Failure. Dans: *Therapeutic Choices*, 6th edition. Gray J, ed. Candian Pharmacists Association. Toronto, Canada 2011; 526-549.

Spinler SA, de Denus S. Acute Coronary Syndromes. Dans : *Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach* 8th ed. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. McGraw-Hill; 2011; 241-272.

de Denus S, Labbe C, Phillips M, Tardif JC, Rioux JD. *Pharmacogenomics*. Dans : *Acute Coronary Syndromes. A companion to Braunwald's Heart Disease*. Second edition. Pierre Théroux, ed. Elsevier; 2011; 81-93.

Spinler SA, de Denus S. Acute Coronary Syndromes. Dans : Pharmacotherapy Principles and Practice Second edition. Chisholm MA, Schwinghammer TL, Wells BG, DiPiro JT, Kolesar JM, Malone PM, eds. McGraw-Hill; 2010; 131-57.

de Denus S, Phillips MS, Tardif JC. Pharmacogenomics. In: Clinical approach to sudden cardiac death syndromes. Ramon Brugada, Josep Brugada and Pedro Brugada, eds. Springer; 2010; 273-287.

Abrégés

de Denus S, Mansour A, Lepage S, Leblanc MH, Kouz S, Huynh, T, Dion, D, Dubé MP, Phillips MS, Turgeon J, Lavoie J, O'Meara E, Ducharme A, Guertin MC, Racine N, Tardif JC, Rouleau JL, White, M. Predictors of Neurohormonal and Hemodynamic Effects of Candesartan in HF Patients Treated With an ACE Inhibitor. *Can J Cardiol.* 2013;29(10, Supplement):S388.

White M, Mansour A, Guertin M, Lavoie J, Lepage S, Sheppard R, Kouz S, Leblanc MH, Dubé MP, O'Meara E, Racine N, Ducharme A, Tardif JC, Rouleau JC, de Denus S. Clinical and Biochemistry Determinants for BNP and Renin-Angiotensin-Aldosterone Activation in Patients With Heart Failure. *Can J Cardiol.* 2013;29(10, Supplement):S113.

Lachance K, Carrier M, Mansour A, Ducharme A, Racine N, Liszkowski M, White M, de Denus S. Risk factors of renal dysfunction following cardiac transplantation. *J of Heart and Lung Transplantation* 2013; 32:S258.

Lachance K, Carrier M, Mansour A, Ducharme A, Racine N, Liszkowski M, White M, de Denus S. Risk factors of renal dysfunction following cardiac transplantation. *Can J Cardiol.* 2013; 28: S281.

Roy K, O'Meara E, de Denus S, Blondeau L, Ducharme A, White M, Racine N, Liszkowski M, Sirois M, Lavoie J, Rouleau J, Dupuis J. Elevated Osteopontin Levels in Patients with Chronic Heart Failure: Describing a Specific Physiopathological Process. *Can J Cardiol* 2013; 28:S289.

Vitiello D, Harel F, Touyz RM, Sirois MG, Lavoie J, Myers J, Gayda M, Chabot-Blanchet M, Rouleau JR, de Denus S, White M. Increase Inflammation, oxidative stress and basal peripheral arterial blood flow in ambulatory patients suffering from heart failure with preserved ejection fraction. Source: *Can J Cardiol.* 2013; 28: S236.

Lachance K, Carrier M, Ducharme A, Racine N, White M, de Denus S. Secular trends of renal dysfunction and its risk factors in heart transplantation. *J of Heart and Lung Transplantation* 2012; 31:S228-S229.

Lepage S, Beauchemin C, de Denus S, Verret L, Nguyen A, Tremblay S, Brouillette D, Lachaine J. A cost-consequence analysis of patients self-management versus physician-managed monitoring of long-term oral anticoagulation therapy in Canada. *Value in Health* 2012;7: A511.

White M, Boucher A, Dandavino R, Fortier A, Pelletier GB, Racine N, Ducharme A, de Denus S, Carrier M, Collette S. High Prevalence of Hypertensive Nephropathy in

Cardiac Transplant Recipients Selected for Sirolimus Immunoprophylaxis. *J of Heart and Lung Transplantation* 2012; 31:S223.

White M, Boucher A, Dandavino R, Fortier A, Pelletier GB, Racine N, Ducharme A, de Denus S, Carrier M, Collette S. Long-term renal effects of switching cardiac transplant patients with CNI- induced renal dysfunction to sirolimus: a single center prospective study. *Can J Cardiol* 2011; 27: Supp 1: S226-S227

de Denus S, Phillips MS, Dubé MP, Turgeon J, Lavoie J, Guertin MC, O'Meara E, Ducharme A, Racine N, Tardif JC, Rouleau JL, White M, for the CANDIID II investigators. Baseline characteristics, hemodynamic, clinical and biochemical responses to candesartan in a prospective, multicenter pharmacogenomic study of heart failure patients treated with an ACE inhibitor. *Can J Cardiol* 2011; 27: Supp 1: S247-S248

Verret L, Couturier J, Rozon A, Saudrais-Janecek S, St-Onge A, Nguyen A, Basmadjian A, Tremblay S, Brouillette D, de Denus S. Patient self-management of warfarin in a pharmacist-led program versus management by a specialized anticoagulation clinic: a randomized trial. *J of Thrombosis and Thrombolysis* 2011; 31: 383-384.

de Denus S, Zakrzewski M, Barhdadi A, Leblanc MH, Racine N, Carrier M, Dubé MP, Turgeon J, White M. Genetic and non genetic modulators of the cardiac expression of P-glycoprotein, an ABC efflux transporter *Can J Cardiol* 2010; 26(Suppl D):134D.

Lachance K, Barhdadi A, Mongrain I, Normand V, Zakrzewski M, Bélanger F, Leblanc MH, Racine N, Carrier M, Ducharme A, Turgeon J, Dubé MP, Phillips MS, White M, de Denus S. TGFB1 is not associated with calcineurin inhibitor-induced renal dysfunction in heart transplant recipients. *Can J Cardiol* 2010; 26(Suppl D):61D.

O'Meara E, de Denus S, Ducharme A, Sirois M, Lavoie J, Dupuis J, Madore F, Racine N, Rouleau JL, Tardif JC, White M. Underlying mechanisms of anemia in heart failure. *Can J Cardiol* 2010; 26(Suppl D):113D.

1.2 Volet rayonnement

J'ai eu l'opportunité de donner des conférences portant sur la pharmacogénomique à de multiples reprises au cours des dernières années. En effet, j'ai présenté à plusieurs occasions des résultats de recherche. De plus, j'ai été invité comme conférencier à de multiples occasions pour discuter de pharmacogénomique au niveau national, dont dans le cadre des congrès de la *Canadian Society for Pharmacology and Therapeutics* et celui de l'Association des Facultés de pharmacie du Canada. De plus, j'ai été l'un des conférenciers dans le cadre d'un café scientifique des Instituts de Recherche en Santé du Canada. Dans le cadre de cette activité, des panelistes sont invités afin de discuter avec le public de sujets scientifiques, dans ce cas-ci, la médecine personnalisée. J'ai eu le plaisir de mener cette activité en compagnie des Drs. Bruce McManus et Peter Paré. Les étudiants sous ma direction ont également eu l'opportunité d'effectuer des présentations (affiches et orales) sur la scène nationale et internationale portant sur les résultats de leurs recherches.

Par ailleurs, le GAPP a développé une présentation afin d'initier les pharmaciens à la pharmacogénomique. De ces travaux, mes collègues et moi ont multiplié les présentations au Québec dans des centres hospitaliers ainsi que dans des congrès tenus par différentes bannières. Un résumé des présentations que j'ai effectuées depuis mon entrée en fonction comme titulaire de la Chaire est inclus dans le tableau suivant. De plus, j'ai été cité dans divers médias principalement en rapport avec la pharmacogénomique.

Finalement, j'ai participé comme réviseur scientifique pour plus de dix différents journaux au cours des dernières années et j'ai révisé des demandes de subvention pour le Fond de la recherche en Santé (2011-2013) et le *Ontario Research Funds*.

Tableau 1. Présentations effectuées depuis la création de la Chaire.

| Événements | Nature | Titre | Lieu et date |
|--|---|--|--|
| Canadian Cardiovascular Congress | Présentation orale | Predictors of Neurohormonal and Hemodynamic Effects of Candesartan in HF Patients Treated With an ACE Inhibitor. | Montréal , 20 octobre, 2013. |
| Canadian Cardiovascular Congress | Conférencier | Personalized anti-platelet therapy in 2013 – Pharmacogenomic considerations. | Montréal , 18 octobre, 2013. |
| The 16th Annual Contemporary Therapeutic Issues in Cardiovascular Disease. | Présentation invitée | Pharmacogenomics: Is it ready for primetime? | Toronto, On, 20 avril 2013 |
| The 16th Annual Contemporary Therapeutic Issues in Cardiovascular Disease. | Présentation invitée / Animation d'un atelier | How to Interpret a Genomics Article. | Toronto, On, 20 avril 2013 |
| Congrès annuel sur l'Avenir de la Pharmacie | Présentation invitée | Le pharmacien et la pharmacogénomique : Le futur se prépare maintenant. | Montréal, Qc. 16 mars 2013. |
| Congrès annuel du Groupe Proxim | Présentation invitée | Le pharmacien au cœur de la pharmacothérapie personnalisée. | Montréal, Qc, 21 octobre, 2012 |
| 69th Annual General Meeting of the Association of Faculties of Pharmacy of Canada. | Présentation invitée | Personalized medicine: what does it mean to pharmacists? | Québec, Qc, 7 juin, 2012 |
| Annual Cardiology Conference Rockies | Conférencier | Cardiovascular pharmacogenomics: ready for primetime? | Banff, Alberta, 13 mars 2012 |
| Formation continue | Conférencier | La pharmacogénomique cardiovasculaire: vers une pharmacothérapie personnalisée. | Hôpital Pierre-Boucher, 29 février 2012 |
| Formation continue | Conférencier | Le pharmacien au cœur de la pharmacothérapie personnalisée | Institut de Cardiologie de Montréal, Montréal, Qc, 21 février 2012 |
| Séminaires du département de pharmacologie, Faculté de médecine. | Conférencier | La pharmacogénomique de l'insuffisance et de la greffe cardiaques. | Faculté de médecine, Université de Montréal, 16 février 2012. |
| Formation continue | Conférencier | Le pharmacien au cœur de la pharmacothérapie personnalisée | Hôpital du Sacré-Cœur de Montréal, Montréal, Qc, 8 février 2012 |
| Journée de formation continue Uniprix | Conférencier | La pharmacothérapie de l'insuffisance cardiaque en 10 points. | Montréal, Qc, 18 novembre 2011. |
| Canadian Cardiovascular | Présentation orale | Baseline characteristics, hemodynamic, clinical and | Vancouver, CB, 25 octobre 2011 |

| | | | |
|---|-------------------------|---|--|
| Congress. | | biochemical responses to candesartan in a prospective, multicenter pharmacogenomic study of heart failure patients treated with an ACE inhibitor. Vancouver, BC, Canada | |
| | Conférencier | Pharmacogenomics of heart failure and transplantation at the Montreal Heart Institute. | Child and Family research Institute. Vancouver, CB, 24 octobre 2011 |
| Pfizer Canada "BRIE" Research Information Exchange. | Conférencier | 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. | Vancouver, CB, 23 octobre 2011, |
| CIHR Institute of Circulatory and Respiratory Health Scientific Café. | Conférencier | Wearing your genes: Can personalized medicine help them fit better? | Vancouver, CB, 21 octobre 2011 |
| Colloque de la société québécoise de transplantation | Présentation orale | Étude rétrospective et mét-analyse de l'impact du CYP3A5 au niveau des doses de tacrolimus en greffe d'organes solides. | Estérel, Qc 15 octobre 2011 |
| La Semaine de la Biobanque 2011 | Conférencier | Individualisation de l'interprétation du NT-proBNP chez des sujets sans maladie cardiaque en se basant sur leur profil génétique. | Montréal, Qc. 3 juin 2011 |
| Canadian Society for Pharmacology and Therapeutics annual meeting. | Conférencier | Cardiovascular pharmacogenomics: ready for prime time? | Montréal, Québec. 25 mai 2011. |
| Journée pédagogique 2011 de la Faculté de médecine vétérinaire. | Conférencier | L'expérience de l'enseignant dans le développement du PharmD. | Beloeil, Québec. 20 mai 2011 |
| The Canadian Association for Population Therapeutics Annual Conference. | Conférencier | Cardiovascular pharmacogenomics: ready for prime time? | Ottawa, Ontario, 17 avril 2011 |
| NIH Heart Failure Network Steering Committee meeting. | Conférencier | Genomic/Pharmacogenomic substudy. | Nouvelle-Orléans, ÉU, 2 avril 2011 |
| Congrès annuel de l'Association des pharmaciens des établissements de santé du Québec | Conférencier | La place des pharmaciens en recherche. | Québec, Qc, 27 janvier 2011 |
| Canadian Cardiovascular | Affiche avec modérateur | TGFB1 is not associated with calcineurin inhibitor-induced renal | Montreal, Qc, 25 octobre 2010. |

| | | | |
|--|--------------------|--|--------------------------------|
| Congress | | dysfunction in heart transplant recipients. | |
| Journée reconnaissance des cliniciens associés | Conférencier | Le traitement de l'insuffisance cardiaque : aujourd'hui et demain ! | Montréal, Qc, 14 octobre 2010 |
| Colloque de la société québécoise de transplantation | Présentation orale | Une évaluation des déterminants génétiques de l'évolution de la fonction rénale de greffés cardiaques traités avec des inhibiteurs de la calcineurine. | Magog, Qc, 9 octobre 2010 |
| 7e symposium de la Société québécoise d'insuffisance cardiaque | Conférencier | Génétique et insuffisance cardiaque: outil clinique, outil de recherche. | Québec, Qc, 25 septembre 2010. |



Café scientifique des Instituts de recherche en Santé du Canada. Vancouver, CB, 21 octobre 2011.

Entrevues données dans les médias

2013-02-18 - «Oui, mais !» disent les pharmaciens à la pharmacogénomique. FORUM.

2012-10-09 - Simon de Denus, chercheur spécialisé en pharmacogénomique. La Presse.

2011-06-01 - Des pharmaciens se lancent dans la promotion de la pharmacothérapie personnalisée - L'Actualité Pharmaceutique.

2011-03-01 - La place des pharmaciens en recherche: encore modeste - L'Actualité Pharmaceutique.

1.3 Volet enseignement

Depuis le développement de la Chaire, 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. Mon enseignement porte majoritairement sur la pharmacothérapie cardiovasculaire et la pharmacogénomique (environ 45 heures d'enseignement annuellement).

J'ai par ailleurs eu l'opportunité de diriger différents étudiants de premier cycle en stage, des étudiants d'été (8), des projets de résidents complétant le programme en pharmacothérapie avancée (2), deux étudiantes aux cycles supérieurs et une en co-supervision. De façon extrêmement intéressante, j'ai eu beaucoup de demandes pour des stages en pharmacogénomique cette année ce qui fera en sorte que j'accueillerai quatre étudiants en stage au PharmD en 2013-2014.



2. LES RESSOURCES FINANCIÈRES

A ce jour, une partie de l'argent disponible de la Chaire a été utilisée pour un sondage sur les attentes des pharmaciens sur la pharmacogénomique. D'autres sommes seront investies dans l'étude pharmacogénomique d'un essai randomisé de grande envergure.

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 complèterons dans la prochaine année le projet CANDIID II et irons de l'avant avec les premières analyses statistiques reliées aux études du Heart Failure Network, en plus de d'aller de l'avant avec nos travaux avec une autre grande étude multicentrique. Encore une fois, je tiens à souligner le rôle essentiel qu'a joué le soutien financier de la Chaire dans la mise en œuvre de ces études. Sans ce soutien, celle-ci n'aurait pas été possible.

Finalement, nous complétons présentement l'élaboration d'un projet d'implantation de la pharmacogénomique en clinique. 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.

