

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



*Rapport Annuel 2014*



**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 de fierté 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 de personnaliser le traitement des individus atteints d'insuffisance cardiaque. C'est avec plaisir que je présente ce deuxième compte-rendu des activités de la Chaire. Les travaux de la Chaire touchent plusieurs domaines : la recherche, l'enseignement, le transfert des connaissances et ma participation au rayonnement de mes institutions.

Au cours de 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 impliquant le Heart Failure Network et celle de TOPCAT, une étude portant sur la spironolactone. Cette dernière sera en effet complétée en 2015 et représente le principal projet relié à la Chaire. 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 la dernière année dans des revues comme *Pharmacogenomics*, *Pharmacogenomics Journal*, *Circulation : Heart Failure* ainsi que *Nature Genetics*. Dans la dernière année, j'ai par ailleurs reçu le prix Martial-Bourassa pour mes travaux de recherche. Ce prix est remis à l'Institut de cardiologie de Montréal pour souligner les travaux d'un chercheur de moins de 45 ans.

Mes activités de recherche dans le cadre de cette Chaire incluent également l'encadrement et le développement de jeunes chercheurs. À ce niveau, une étudiante sous ma supervision, Kim Lachance, a complété son Ph.D au cours de la dernière année. Mon implication en enseignement m'a également valu l'honneur d'être le récipiendaire du prix Alfred-Joseph Laurence, pour l'excellence de mon enseignement dans le domaine des sciences cliniques.

Par ailleurs, je continue à exercer du leadership au niveau de l'Institut de cardiologie de Montréal et du Centre de pharmacogénomique où je suis le Chef de la Pharmacothérapie. De plus, j'assure toujours la codirection du Groupe de recherche en insuffisance cardiaque de l'Institut de cardiologie de Montréal.

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.....	6
1.1.3    Bourses et prix et obtenus dans la dernière année .....	8
1.1.4.    Publications.....	8
1.2    Volet rayonnement.....	11
1.3    Volet enseignement .....	11
2. LES RESSOURCES FINANCIÈRES.....	12
3. PROJETS FUTURS .....	12

# 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. Nous complétons présentement l'écriture d'un premier manuscrit portant sur la pharmacogénomique des diurétiques de l'anse. Au moins trois autres projets pharmacogénomiques sont prévus pour 2015 dans le cadre du Network. Nos activités avec le Heart Failure Network devraient se poursuivre jusqu'en 2018.

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

Cette étude est le principal projet subventionné grâce à la Chaire Beaulieu-Saucier en pharmacogénomique de l'Université de Montréal. De plus, il est aussi rendu possible grâce à des fonds obtenus par le Dr. Jean-Lucien 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 des patients souffrant de fraction d'éjection ventriculaire préservée. Plus particulièrement, elle a démontré les bénéfices de la spironolactone, un antagoniste des récepteurs minéralocorticoïdes dans cette population de patients. Cette étude constituera la plus grande étude pharmacogénomique de la spironolactone. Nous devrions recevoir les échantillons au début 2015.

- 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 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. A ce jour, les dossiers de plus de 700 défaillants cardiaques ont été revus.

**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) 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.

**F) 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 portant sur la pharmacogénomique, tire à sa fin. Le plan d'analyses statistiques est présentement en processus de compléTION et nous prévoyons donc une première publication en 2015.

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

- 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 Bourses et prix et obtenus dans la dernière année**

#### **Simon de Denus**

##### **Prix**

Prix Martial-Bourassa. Excellence en recherche pour un chercheur de moins de 45 ans. Institut de cardiologie de Montréal.

Prix Alfred-Joseph Laurence, pour l'excellence de l'enseignement dans le domaine des sciences cliniques. Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

#### **Étudiantes au Ph.D. sous ma direction**

##### **1) Kim Lachance**

###### **Bourse d'étude**

**Bourse de rédaction pour les étudiants au doctorat.** Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

##### **Prix**

**Premier prix du vice-décanat aux études supérieures et à la recherche - Concours de présentations par affiche du Conseil des étudiants du cycle supérieur en pharmacie (CECSP).** Faculté de pharmacie, Université de Montréal.

**Prix pour la meilleure communication scientifique par un étudiant.** Société québécoise de transplantation.

##### **2) Sandra Korol**

###### **Bourses d'étude**

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

### **1.1.4. Publications**

#### **Articles dans des journaux avec comités de pairs**

#### **Étudiants sous ma direction**

1. O'Meara E, **de Denus S**, Rouleau JL, Desai A. Circulating biomarkers in patients with heart failure and preserved ejection fraction. *Curr Heart Fail Rep.* 2013 Dec;10(4):350-8.
2. **de Denus S**, Andelfinger G, Khairy P. Personalizing the management of heart failure in congenital heart disease: challenges and opportunities. *Pharmacogenomics.* 2014 Feb;15(2):123-7.

3. Vitiello D, Harel F, Touyz RM, Sirois MG, Lavoie J, Myers J, Ducharme A, Racine N, O'Meara E, Gayda M, Chabot-Blanchet M, Rouleau JL, **de Denus S**, White M. Changes in cardiopulmonary reserve and peripheral arterial function concomitantly with subclinical inflammation and oxidative stress in patients with heart failure with preserved ejection fraction. *Int J Vasc Med.* 2014;2014:917271.
4. 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. *Ann Pharmacother.* 2014 Apr 16;48(7):837-846. [Epub ahead of print]
5. 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. *Transpl Int.* 2014 Aug;27(8):824-37. doi: 10.1111/tri.12340. Epub 2014 May 26.
6. Auer PL, Teumer A, Schick U, O'Shaughnessy A, Lo KS, Chami N, Carlson C, **de Denus S**, Dubé MP, Haessler J, Jackson RD, Kooperberg C, Perreault LP, Nauck M, Peters U, Rioux JD, Schmidt F, Turcot V, Völker U, Völzke H, Greinacher A, Hsu L, Tardif JC, Diaz GA, Reiner AP, Lettre G. Rare and low-frequency coding variants in CXCR2 and other genes are associated with hematological traits. *Nat Genet.* 2014 Jun;46(6):629-34
7. Elzir L, O'Meara E, **de Denus S**, Tardif JC. Ivabradine for the treatment of heart failure. *Clinical Investigation* 2014. June 2014, Vol. 4, No. 6, Pages 555-565, DOI 10.4155/cli.14.36 **Invited review**
8. **de Denus S**, O'Meara E, Rouleau JL. Regional Variability in Beta-Blockers Efficacy and Safety: a Question of "Location, Location, Location"? (Invited editorial) *Canadian Journal of Cardiology* 2014 Aug;30(8):858-60. doi: 10.1016/j.cjca.2014.05.008. Epub 2014 May 13. [Epub ahead of print]
9. Lachance K, Korol S, O'Meara E, Ducharme A, Racine N, Liszkowski M, Rouleau JL, Pelletier G, Carrier M, White M, **de Denus S**. Opinions, hopes and concerns regarding pharmacogenomics: a comparison of healthy individuals, heart failure patients and heart transplant recipients. *Pharmacogenomics J.* 2014 Jul 1. doi: 10.1038/tpj.2014.29. [Epub ahead of print]
10. O'Meara E, Rouleau JL, White M, Roy K, Blondeau L, Ducharme A, Neagoe PE, Sirois MG, Lavoie J, Racine N, Liszkowski M, Madore F, Tardif JC, **de Denus S**. Heart Failure with Anemia: Novel Findings on the Roles of Renal Disease, Interleukins, and Specific Left Ventricular Remodeling Processes. *Circ Heart Fail.* 2014 Jul 15. pii: CIRC HEART FAILURE.114.001100. [Epub ahead of print]
11. Dubé M-P, Zetler R, Barhdadi A, Brown A, Mongrain I, Normand V, Laplante N, Asselin F, Feroz Zada Y, Provost S, **de Denus S**, Turgeon J, Phillips M, Tardif JC. CKM and LILRB5 are associated with serum levels of creatine kinase. *Circ Cardiovasc Genet.* 2014 Sep 11. pii: CIRC GENETICS.113.000395. [Epub ahead of print]

### **Article sans comité de pairs**

1. Guignard B, Beney J, Panchaud A, Csajka C, **de Denus S.** Cas Clinique no 1 : insuffisance cardiaque. pharmaJournal. 03/2014; 07(03):5-8.

### **Articles soumis**

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

### **Articles en préparation**

1. Jarjour S, Barrette M, Normand M, Rouleau JL, Dubé MP, **de Denus S.** Genetic markers associated with cutaneous adverse drug reactions to allopurinol: a systematic review.
2. **de Denus S**, Rouleau JL, Mann DL, Huggins GS, Cappola TP Shah S, Keleti J, Feroz Zada Y, Normand V, Mongrain I, Braunwald E, Hernandez A, Dubé MP. A pharmacogenetic investigation of intravenous furosemide in decompensated heart failure: A meta-analysis of 3 clinical trials.
3. Korol S, White M, **de Denus S.** A systematic review of the impact of mineralocorticoid receptor antagonists on glucose homeostasis and the risk of diabetes.

### **Chapitres de livres**

1. **de Denus S**, White M. Heart Failure. Dans: Compendium of Therapeutic Choices, 7th edition. Jovaisas B, eds. Canadian Pharmacists Association. Ottawa, Canada. 2014:468-486.
2. Spinler SA, de Denus S. Acute Coronary Syndromes. Dans : Pharmacotherapy: a pathophysiologic approach 9th ed. DiPiro JT, Talbert RL, Yee GC, Matzke GR, Wells BG, Posey LM, eds. McGraw-Hill Education; 2014:175-205.

## **1.2 Volet rayonnement**

Dans la dernière année, 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.

- 2014-12-06: Des soins personnalisés à l'aide de la pharmacogénétique. Colloque étudiant sur l'avenir de la pharmacie au Québec. Montréal, Qc
- 2014-09-09: Need for evidence-base therapy. Personalized medicine – Aligning the business of health care. Woman in bio, British and Quebec business coalition. Montréal, Quebec.
- 2014-09-09: Compatibility between business model and the clinical setting. Personalized medicine – Aligning the business of health care. Woman in bio, British and Quebec business coalition. Montréal, Quebec.
- 2013-11-23: Pharmacogénomique: quelle pilule pour quel patient? Congrès annuel de la Société des sciences vasculaires du Québec (SSVQ). Québec, Qc.
- 2013-10-31: La médecine personnalisée en insuffisance cardiaque. Institut de cardiologie de Montréal. Montréal, Quebec.

### **Entrevues données dans les médias**

2014-09-19: Médication personnalisée à l'hôpital : une affaire de cœur? Pharmablogue

## **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 45 heures d'enseignement annuellement). J'ai par ailleurs eu l'opportunité de diriger six étudiants de premier cycle en stage au cours de la dernière année. Le travail de deux de ces étudiants aboutira éventuellement dans une publication.



## 2. LES RESSOURCES FINANCIÈRES

A ce jour, une partie de l'argent disponible de la Chaire a été utilisée dans le cadre du sondage sur les attentes des pharmaciens sur la pharmacogénomique. D'autres sommes seront investies dans l'étude pharmacogénomique de l'essai randomisé TOPCAT.

## 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 premières analyses statistiques reliées aux études du Heart Failure Network, en plus d'aller de l'avant avec nos travaux sur l'étude TOPCAT. 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 notre étude pharmacogénomique de TOPCAT. Sans ce soutien, celle-ci n'aurait pas été possible.

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.