

# Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS) : Participation du CHU Sainte-Justine et perspectives

Harry M<sup>1</sup>, Lebel D<sup>1</sup>, Bussièrès JF<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, CHU Sainte-Justine, Montréal, Québec, Canada

<sup>2</sup> Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, Québec, Canada

## INTRODUCTION

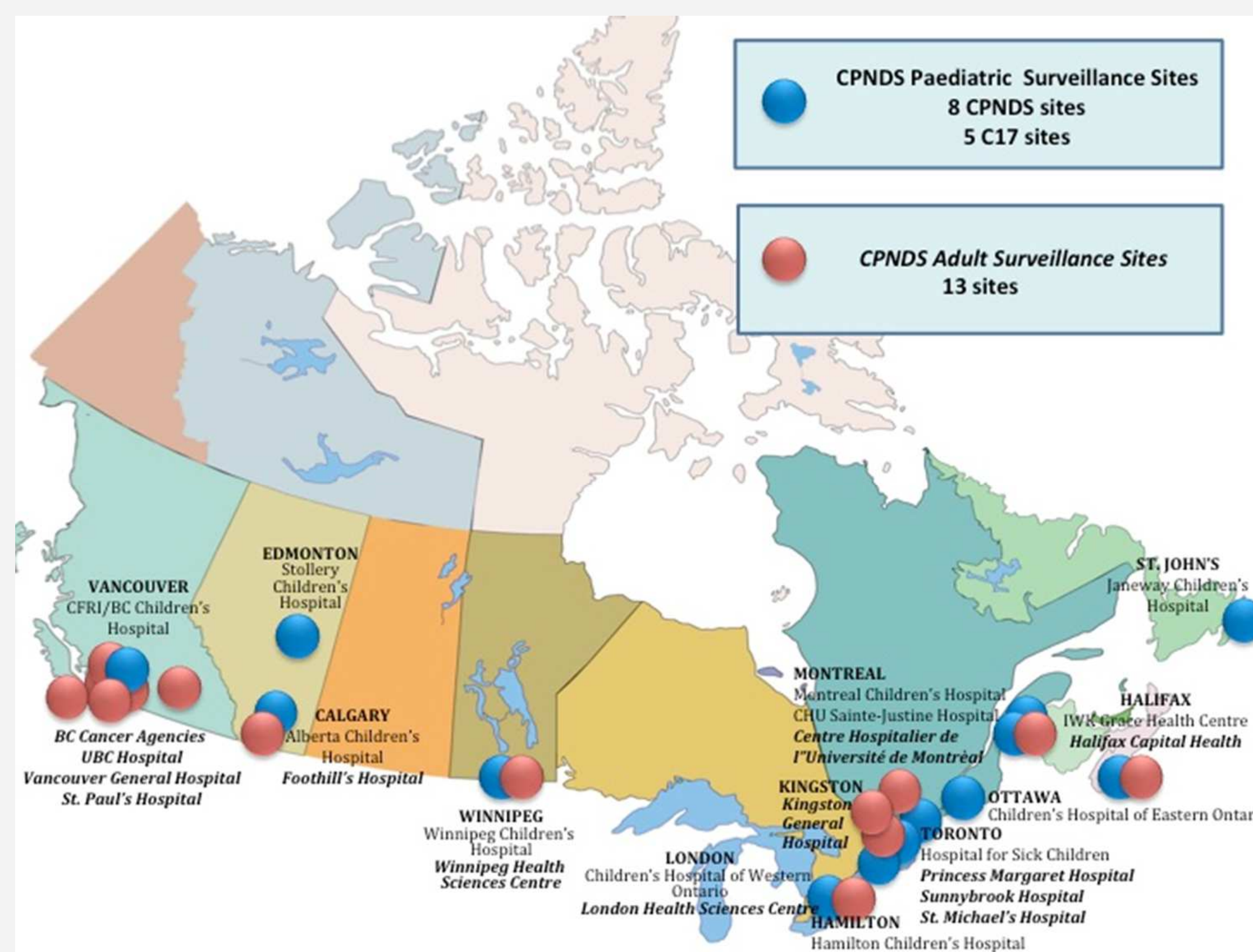
- Les effets indésirables médicamenteux (EIM) représentent une cause importante de mortalité dans le monde.
- La pharmacogénomique vise à identifier les variations génétiques pouvant influencer l'efficacité et la tolérance des médicaments.
- Les marqueurs génétiques liés à la prédisposition d'EIM peuvent être utilisés afin de développer des tests de diagnostic prédictifs pouvant contribuer à la prévention d'EIM graves en fonction de la susceptibilité de chaque individu.
- Le Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS) est un réseau de surveillance active des EIM mis en place en 2005 par l'équipe de Bruce Carleton et coll. de l'Université de Colombie Britannique.
- Au Centre Hospitalier Universitaire Sainte-Justine (CHUSJ), l'équipe de pharmacovigilance du département de pharmacie et de l'URPP participe à ce réseau depuis 2006.

## OBJECTIFS

- Décrire la participation du CHUSJ et les perspectives de recherche du CPNDS.

## MÉTHODOLOGIE

- Étude descriptive rétrospective du **01 mai 2006 au 31 décembre 2015**
- Bilan d'activité du CPNDS
- Bilan d'activité du CHUSJ
- Description des perspectives de recherche du CPNDS

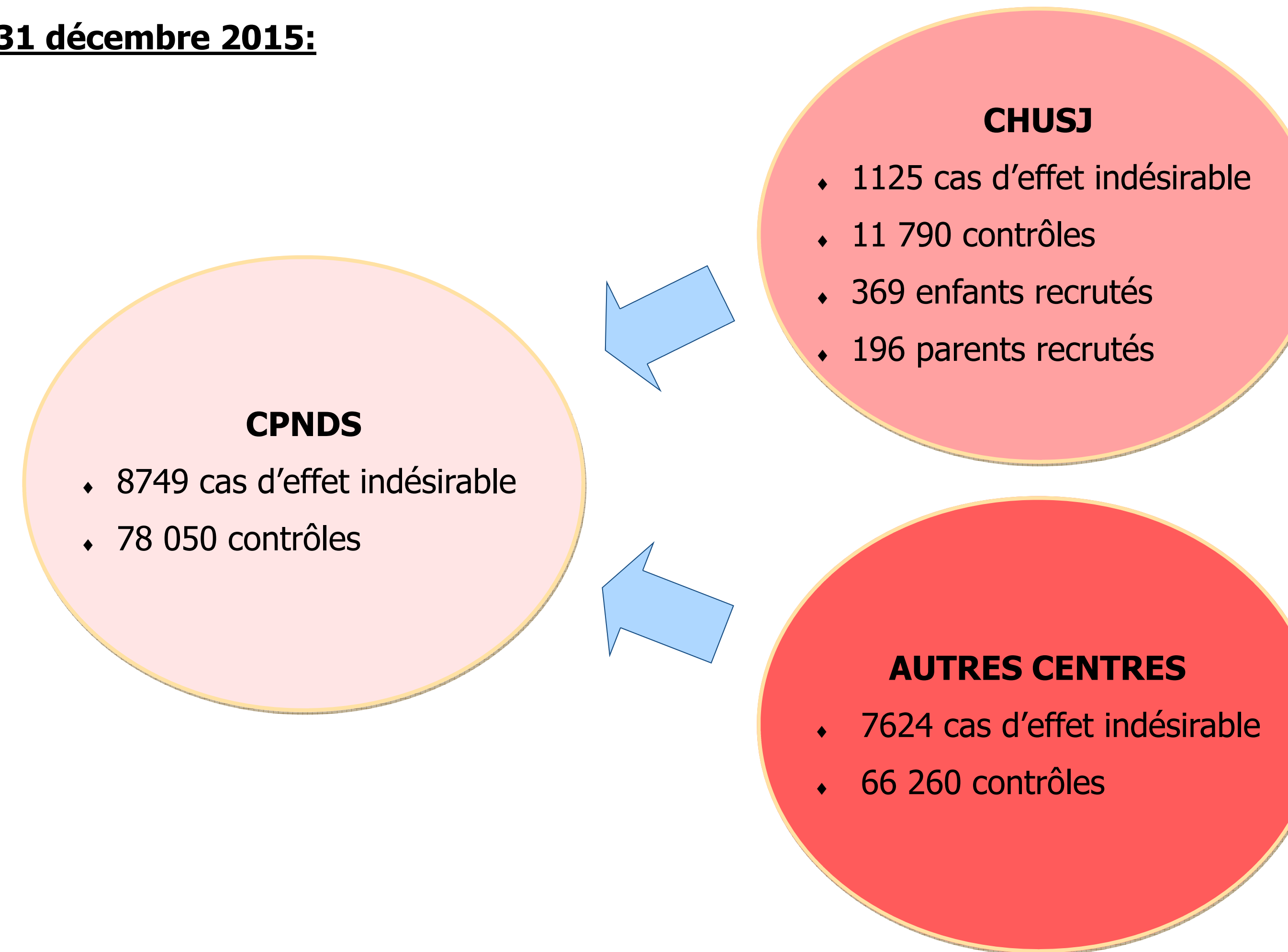


## RÉSULTATS

### Service de pharmacovigilance du CHUSJ

Une coordonnatrice de pharmacovigilance assure les fonctions de documentation, de déclaration, et aide à la publication de cas rapportés. Elle contribue également à recruter des patients pour le projet CPNDS.

#### Au 31 décembre 2015:



### Quelques publications du réseau CPNDS en 2015:

#### Anthracyclines et cardiotoxicité

Aminkeng F, Bhavsar AP, Visscher H, Rassekh SR, Li Y, Lee JW, et al. Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety Consortium. A coding variant in RARG confers susceptibility to anthracycline-induced cardiotoxicity in childhood cancer. Nat Genet. 2015 Sep;47(9):1079-84. PMID: 26237429

Supplementary Table 5. Association of RARG rs2229774 with ACT in Non-European Populations

	Africans n = 11 patients (2 cases; 9 controls)	Hispanics n = 23 patients (5 cases; 18 controls)	East Asians n = 31 patients (8 cases; 23 controls)	Aboriginal Canadians n = 15 patients (4 cases; 11 controls)	Combined n = 80 patients (19 cases; 61 controls)
MAF <sup>a</sup>					
Expected	11.0%	5.0%	0%	Unreported	N/A
Range	6.0%–16.0%	3.0%–8.0%	0%	Unreported	N/A
Genetic Association					
Observed MAF (Cases vs. Controls)	25.0% vs. 0%	20.0% vs. 0%	6.3% vs. 0%	25.0% vs. 0%	15.8% vs. 0%
P <sup>b</sup>	0.026	0.052	0.085	0.012	1.2x10 <sup>-4</sup>

<sup>a</sup>MAF are from <http://www.1000genomes.org>.  
<sup>b</sup>Abbreviations: MAF, minor allele frequency; N/A, not applicable.  
<sup>c</sup>P-values are for genotypic association tests.

#### Codéine et polymorphismes génétiques

Baber M, Chaudhry S, Kelly L, Ross C, Carleton B, Berger H, et al. The pharmacogenetics of codeine pain relief in the postpartum period. The Pharmacogenomics Journal. 2015;15:430-435. PMID: 25752520

Table 3. Multiple linear regression analysis to identify factors that predict mean codeine consumption reported by subjects

Variable	B	SE	$\beta$	95% CI	P-value
<sup>a</sup> Factors predicting mean codeine (mg kg <sup>-1</sup> ) intake reported by the whole study population, n = 98					
UGT2B7 rs7439366	-0.054	0.016	-0.30	-0.086 to -0.021	0.002
OPRM1 rs1799971	0.068	0.018	0.34	0.032 to 0.10	0.000
<sup>b</sup> Factors predicting mean codeine (mg kg <sup>-1</sup> ) intake reported by Caucasians, n = 38					
UGT2B7 rs7439366	-0.048	0.023	-0.29	-0.096 to -0.001	0.046
OPRM1 rs1799971	0.122	0.037	0.466	0.048 to 0.20	0.002

Abbreviations: CI, confidence interval; OPRM1, opioid receptor; mu 1; SE, standard error of coefficient; UGT2B7, UDP glucuronosyltransferase 2 family, polypeptide B7. <sup>a</sup>F (2, 93) = 11.68, P = 0.000, adjusted R<sup>2</sup> = 0.184. <sup>b</sup>F (2, 35) = 8.18, P = 0.001, adjusted R<sup>2</sup> = 0.280.

### Recommandation de génotypage en pratique clinique publiée par le CPNDS en 2015

#### Génotypage des CYP2C9 et VKORC1 lors du traitement par la warfarine

TABLE 4. Variability in Warfarin Dose Explained by VKORC1 and CYP2C9 Genotypes in Different Ethnic Populations

Genotype	Caucasian, %	East Asian, %	West Asian, %	Hispanic, %	African/African American, %
VKORC1 -1639G>A	13.8–47 <sup>9,63</sup>	19.8–35.5 <sup>66,67</sup>	20.3–34.1 <sup>68,69</sup>	11.3–30.3 <sup>70,71</sup>	4–9 <sup>15,72</sup>
CYP2C9*2 or *3	2–27 <sup>29,42</sup>	3.4–11.2 <sup>73,74</sup>	8.1–19.0 <sup>69,75</sup>	7.1–8 <sup>70,71</sup>	<5.6 <sup>15,16</sup>
CYP2C9*5,*6,*8,*11	NA	NA	NA	NA	<5–6 <sup>16,76</sup>

NA, not available.

Shaw K, Amstutz U, Kim R, Lesko LJ, Rhoades J, Turgeon J, Michaud V, Hwang S, Ito S, Carleton BC and the CPNDS clinical recommendations group. Clinical Practice Recommendations on Genetic Testing of CYP2C9 and VKORC1 variants in Warfarin Therapy. Ther Drug Monit. 2015 Aug;37(4):428-36. PMID: 26186657

### Programme de médecine personnalisée mis en place au département d'oncologie du BC Children's Hospital

À partir des publications scientifiques du groupe et d'une revue de la littérature, des recommandations de génotypage en pratique clinique (en cours de publication) ont été mises en place au BC Children's Hospital pour le management et la prévention de la cardiotoxicité aux anthracyclines et de l'ototoxicité au cisplatine.

Les résultats des tests sont interprétés par l'équipe de recherche pour déterminer le risque du patient. Les cliniciens peuvent alors prendre une décision éclairée avec le patient. Depuis juillet 2013, 137 patients ont été recrutés et ont bénéficié du programme de médecine personnalisée.

## CONCLUSION

La participation du CHUSJ au réseau de surveillance des effets indésirables médicamenteux du CPNDS est utile à la promotion des activités de pharmacovigilance de l'hôpital. Cela permet notamment de sensibiliser les professionnels de santé à l'importance de la déclaration des EIM et d'avoir un aperçu des avancées réalisées dans le domaine de la pharmacogénomique. Des efforts devront être poursuivis, notamment auprès des cliniciens afin de promouvoir l'utilisation des tests pharmacogénomiques dans la pratique clinique.