

Appréciation des 16 ans de participation du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine au sein du Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety

Thaïna-Rafi Jean-Baptiste¹, Catherine Côté-Sergerie¹, Denis Lebel¹, Jean-François Bussières^{1,2}, Bruce Carleton³

¹Unité de Recherche en Pratique Pharmaceutique, Département de pharmacie, CHU Sainte-Justine, Montréal, ²Faculté de pharmacie, Université de Montréal, Montréal, ³BC Children's Hospital et Division de thérapeutique translationnelle, Département de pédiatrie, Faculté de médecine, Université de la Colombie-Britannique, Vancouver

Contexte

- Les réactions indésirables médicamenteuses (RIM) se retrouvent parmi les 10 causes de décès les plus fréquentes au Canada.
- La pharmacogénomique (PGx) est l'étude de l'impact sur la réponse aux médicaments (Rx).
- Le Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety (CPNDS) est un réseau pancanadien de surveillance active des RIM mis en place en 2005 par Bruce Carleton et al., chercheurs de l'Université de la Colombie-Britannique.
- Le CPNDS assure sa mission de prévention de RIM par l'identification de facteurs génétiques de la survenue de RIM et la mise en place de tests PGx.

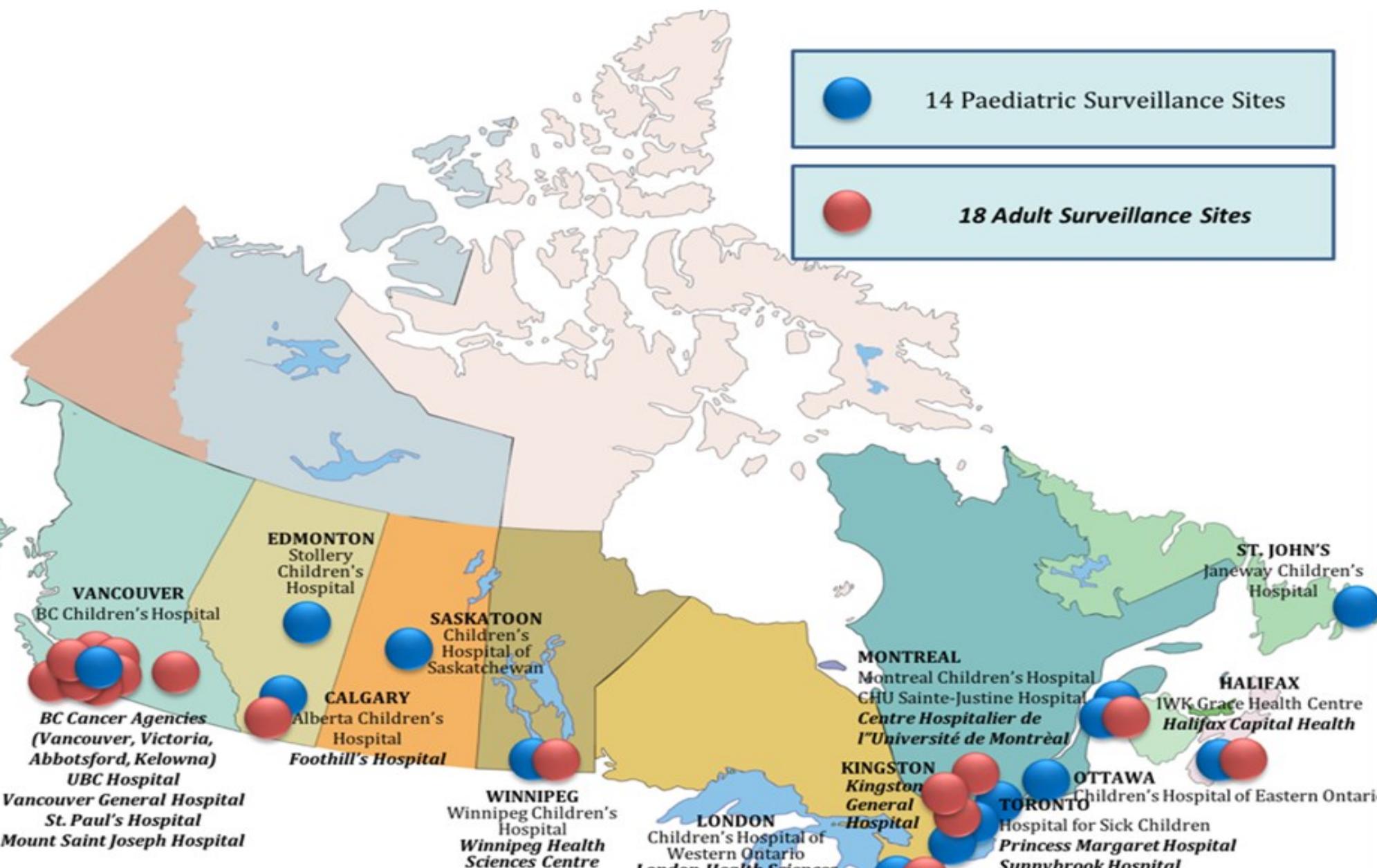


Figure 1 : Sites participant au réseau du CPNDS. Figure provenant du site internet du CPNDS: <https://cpnnds.ubc.ca>

Objectif

- Décrire la participation du Centre hospitalier universitaire Sainte-Justine (CHUSJ) au sein du réseau CPNDS.

Méthodes

- Étude descriptive rétrospective de mai 2006 à mars 2022.
- Description de la participation selon les catégories suivantes : généralités, projet CPNDS, projet PMP et sous-projet.
- Données prise des bases de données des projets, des rapports annuels 2006-2022, le site internet du réseau CPNDS et autres documents.

Résultats

Généralités

- Neuf assistant.e.s de recherche responsable du programme de pharmacovigilance au CHUSJ ont contribué au projet.
- Deux spécialistes en activité cliniques assurent la continuité des projets à ce jour.
- Participation aux téléconférences mensuelles, au *Journal Club*, aux *Clinical Pharmacogenomics Rounds* et la communauté de pratique en pharmacovigilance.

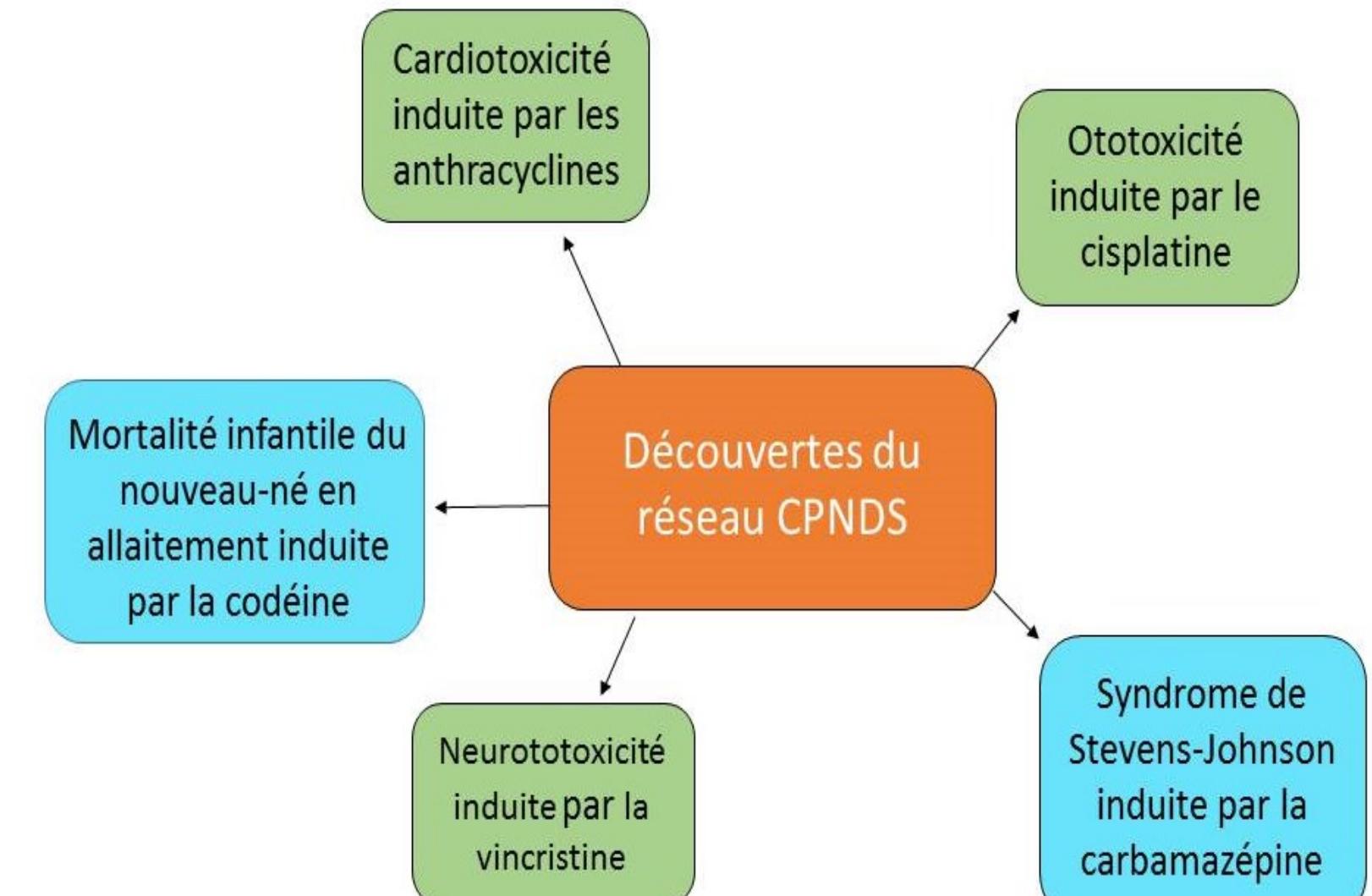


Figure 2 : Quelques découvertes du réseau CPNDS

CPNDS

- Identification de deux types de patients : ceux avec une RIM et ceux sans RIM pour un même Rx afin de déterminer les facteurs génétiques ; plusieurs découvertes issues de cette identification. (Figure 2)
- Recrutement de patients, prélèvement d'ADN ensuite expédié pour analyse et maintien dans une biobanque.
- Analyse de dossiers patient par collecte d'informations en lien avec : RIM, Rx ciblé, données démographiques et autres informations générales sur l'histoire de la maladie.
- Entrée des informations recueillies dans la base de données sécurisée du CPNDS.
- Participation du CHUSJ depuis 2006 avec 559 patients recrutés. Premier patient recruté le 4 mai 2006. (Figure 1)
- RIM ciblées par le réseau CPNDS : pancréatite et hypersensibilité & anaphylaxie induite par l-asparaginase, les mucosites induites par le méthotrexate, la neuropathie périphérique induite par la vincristine et la nécrose avasculaire induite par les corticostéroïdes. (Tableau I)

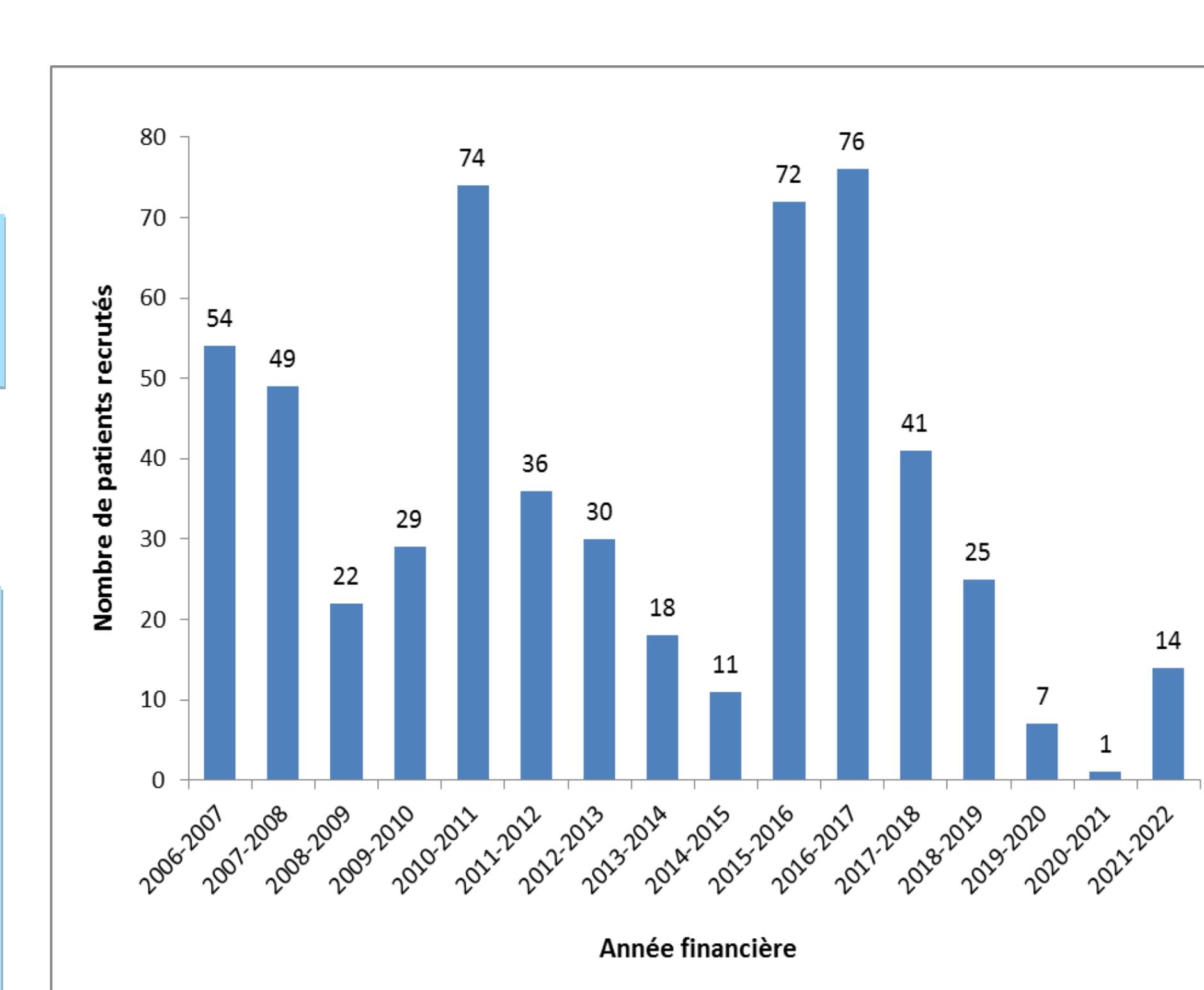


Figure 3 : Nombre de patients recrutés au projet CPNDS

Tableau I : Validation des cibles du réseau CPNDS

Année	Nombre de dossiers (n)
2018	Mucosites (173)
	Pancréatite et hypersensibilité & anaphylaxie (208)
2019	Neuropathie périphérique (308)
	Nécrose avasculaire (424)
2020	Mucosites (85)
	Pancréatite et hypersensibilité & anaphylaxie (22)
2021	Mucosites (23)
	Pancréatite et hypersensibilité & anaphylaxie (3)
2022	Nécrose avasculaire (1)

Personalized Medicine and Pharmacogenomics (PMP/Go-PGx)

- Mise en place de tests PGx afin de fournir des directives de pratique clinique aux professionnels de la santé ainsi que fournir les résultats des tests aux patients.
- Participation de dix hôpitaux pédiatriques dont le CHUSJ depuis 2019.
- Rx ciblés : anthracyclines (cardiotoxicité), cisplatine (ototoxicité) et thiopurines (myélosuppression).
- Recrutement de patient, prélèvement d'ADN ensuite expédié pour génotypage, rédaction du rapport de résultats pour remise à l'oncologue traitant, au pharmacien chef du département de l'hémato-oncologie et numérisation dans le dossier pharmacologique du patient.
- Données recueillies du dossier patient en lien avec : diagnostic, traitement, données démographiques.
- Entrée des données et suivi du processus par la base de données sécurisée du CPNDS.
- Total de 84 patients recruté au CHUSJ (premier patient inclus le 19 novembre 2019) avec leucémie aiguë lymphoblastique comme diagnostic le plus fréquent.

Tableau III : Nombre de patients recrutés selon les médicaments/classes thérapeutiques ciblés pour PMP

Médicaments/classes thérapeutiques	2019-2020	2020-2021	2021-2022
Anthracyclines	1	0	3
Cisplatine	0	0	2
Thiopurines	4	13	11
Anthracyclines et cisplatine	0	0	9
Anthracyclines et thiopurines	5	18	18
	10	31	43

Barriers and Facilitators

- Sous-étude de PMP.
- Collaboration avec l'hôpital St.Michaels en Ontario.
- Comprendre les différentes perspectives sur l'utilisation des tests PGx par des entrevues.
- Référence d'un oncologue, un pharmacien et une famille de patients pris en charge par le département d'hémato-oncologie à l'équipe du St.Michaels.

RESULTS OF GENOTYPING:
Anthracycline-induced cardiotoxicity
PATIENT NAME does not carry the risk variants against anthracycline-induced cardiotoxicity.
PATIENT NAME does not carry the protective variant against anthracycline-induced cardiotoxicity.
(LIST RISK/PROTECTIVE VARIANTS PRESENT, IF NOT, STATE THIS HERE)
Anthracycline SLC2A3 rs7833738 'XX' (Protective genotypes are AG, AA)
Anthracycline RARG rs2229774 'XX' (Risk genotypes are AG, AA)

This patient's risk of cardiotoxicity is classified as 'XX' as illustrated in the graph below.

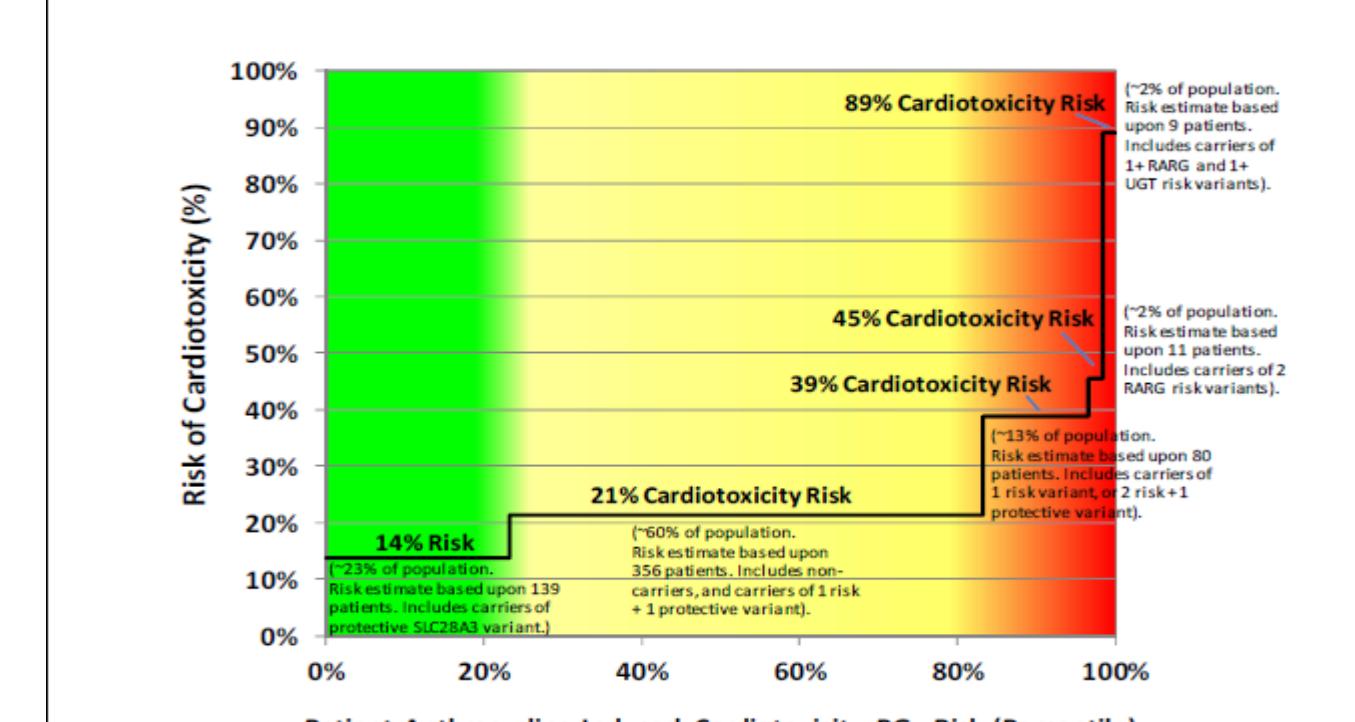


Figure 4 : Gabarit d'une page du rapport des résultats de génotypage

Conclusion

- La PGx est en pleine émergence.
- En sus de ces projets, le CPNDS a collaboré à un projet local au CHUSJ en neurologie (NeuroPGx) dans le cadre de la maîtrise en pharmacothérapie avancée (M.Sc.) de quatre résidentes en pharmacie.
- La participation du CHUSJ au réseau CPNDS est bénéfique grâce au recrutement et à l'identification de polymorphismes. Elle permet aussi d'enrichir les activités de pharmacovigilance et de donner accès aux enfants québécois à certains tests PGx.