



**Sophie Gravel**

Faculté de pharmacie

Université   
de Montréal

# SOUTENANCE DE THÈSE

Mercredi, 21 août 2019  
à 14h00

Salle Z-210  
Pavillon Claire-McNicoll

**Influence du diabète de type 2 sur l'activité  
et l'expression des cytochromes P450**

## **JURY DE THÈSE**

Président-rapporteur : **Céline Fiset**

Directrice : **Véronique Michaud**

Codirecteur : **Jacques Turgeon**

Membre du jury : **Pavel Hamet**

Examineur externe : **Jean-François Marier**

Représentant de la vice-rectrice adjointe des  
ESP : n. d.

## **Résumé :**

Mon projet de doctorat a pour objet l'étude des facteurs pouvant influencer le métabolisme des médicaments et la variabilité interindividuelle dans la réponse aux médicaments. Mes travaux de recherche évaluent l'impact d'une condition pathologique, le diabète de type 2 (DT2), sur l'activité métabolique des cytochromes P450 (CYP450s). Les CYP450s représentent le système enzymatique majeur impliqué dans la biotransformation des médicaments. Mes études comprennent un volet de métabolisme systémique chez le patient (in vivo) et un volet de métabolisme in vitro. Le volet in vivo consistait en une étude de pharmacocinétique cas-contrôle qui visait à évaluer l'impact du DT2 sur l'activité métabolique de 7 différentes isoformes des CYP450s en utilisant un cocktail de substrats-marqueurs. Le volet in vitro de mes travaux a permis d'évaluer au niveau du duodénum l'influence du DT2 sur l'expression de plusieurs CYP450s et transporteurs, ainsi que sur l'activité des CYP2B6, CYP2C9, CYP2J2 et CYP3A.

## **Publications durant le doctorat :**

### **MODULATION OF CYP450 ACTIVITIES IN PATIENTS WITH TYPE 2 DIABETES.**

**Gravel S**, Chiasson J-L, Turgeon J, Grangeon A, Michaud V. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019.

PMID: 31099895 / DOI: 10.1002/cpt.1496

### **USE OF 4 $\beta$ -HYDROXYCHOLESTEROL PLASMA CONCENTRATIONS AS AN ENDOGENOUS BIOMARKER OF CYP3A ACTIVITY: CLINICAL VALIDATION IN INDIVIDUALS WITH TYPE 2 DIABETES.**

**Gravel S**, Chiasson JL, Gaudette F, Turgeon J, Michaud V. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*. 2019.

PMID: 31002385 / DOI: 10.1002/cpt.1472

### **A PILOT STUDY TOWARDS THE IMPACT OF TYPE 2 DIABETES ON THE EXPRESSION AND ACTIVITIES OF DRUG METABOLIZING ENZYMES AND TRANSPORTERS IN HUMAN DUODENUM.**

**Gravel S**, Panzini B, Belanger F, Turgeon J, Michaud V. *Int J Mol Sci*. 2019.

PMID: 31269743 / DOI: 10.3390/ijms20133257

### **EVALUATING THE IMPACT OF TYPE 2 DIABETES MELLITUS ON CYP450 METABOLIC ACTIVITIES: PROTOCOL FOR A CASE-CONTROL PHARMACOKINETIC STUDY.**

**Gravel S**, Chiasson J-L, Dallaire S, Turgeon J, Michaud V. *BMJ Open*. 2018;8(2).

PMID: 29439084 / PMCID: PMC5829905 / DOI: 10.1136/bmjopen-2017-020922

### **HIGHLY SENSITIVE LC-MS/MS METHODS FOR THE DETERMINATION OF SEVEN HUMAN CYP450 ACTIVITIES USING SMALL ORAL DOSES OF PROBE-DRUGS IN HUMAN.**

Grangeon A, **Gravel S**, Gaudette F, Turgeon J, Michaud V. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci*. 2017;1040:144-158.

PMID: 27978469 / DOI: 10.1016/j.jchromb.2016.12.006

### **TISSUE SPECIFIC MODULATION OF CYP2C AND CYP3A MRNA LEVELS AND ACTIVITIES BY DIET-INDUCED OBESITY IN MICE: THE IMPACT OF TYPE 2 DIABETES ON DRUG METABOLIZING ENZYMES IN LIVER AND EXTRA-HEPATIC TISSUES.**

Maximos S, Chamoun M, **Gravel S**, Turgeon J, Michaud V. *Pharmaceutics*. 2017;9(4).

PMID: 28954402 / PMCID: PMC5750646 / DOI: 10.3390/pharmaceutics9040040