

UE Pharmacologie cellulaire, pharmacogénétique et pharmacocinétique

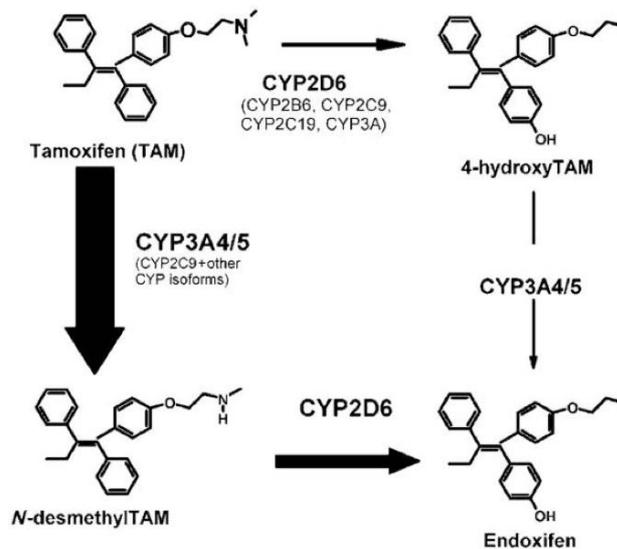
Question 1 :

"Expliquer en donnant des exemples les mécanismes moléculaires impliqués dans l'induction enzymatique des cytochromes P450 par les xénobiotiques"

Question 2 :

Le tamoxifène est un anti-estrogène qui agit comme antagoniste compétitif de la liaison de l'estradiol avec ses récepteurs. Il dispose d'une AMM depuis plusieurs décennies dans le traitement adjuvant des cancers du sein à la dose de 20mg/j.

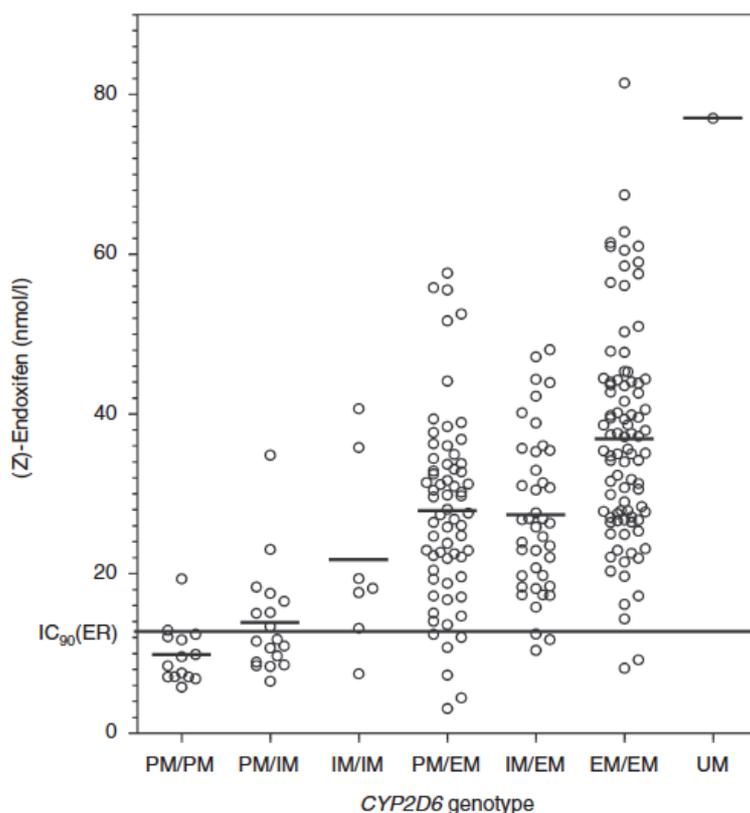
Voici une série d'extraits d'articles scientifiques concernant un chapitre récent de l'histoire du tamoxifène.



Compound	IC50 (nmol/l)
Tam	n.a.
DM-Tam	n.a.
(Z)-Endoxifen	3
(Z)-4-OH-Tam	7
3-OH-Tam	94

Extrait 2 : effet inhibiteur du tamoxifène et de ses métabolites sur l'activation des récepteurs aux estrogènes par l'estradiol. *n.a.* : l'inhibition de 50% de l'activation n'a pas été atteinte pour des concentrations allant de 4×10^{-10} à $2,5 \times 10^{-7}$ mol/l. tam = tamoxifène ; dm = desméthyl ; OH = hydroxy

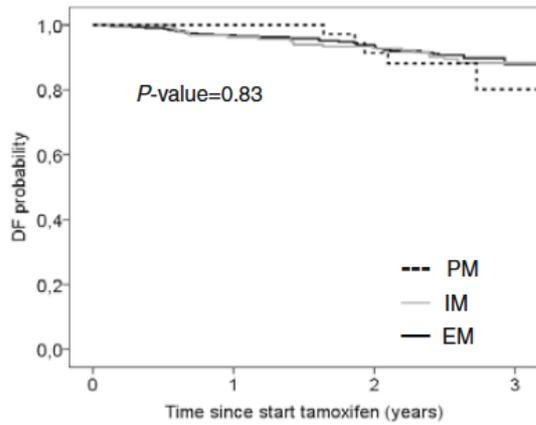
Extrait 1 : Principales voies métaboliques du tamoxifène



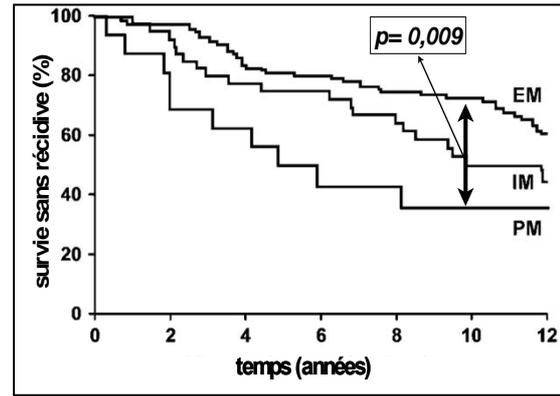
Extrait 3 : concentration en endoxifène selon le génotype du CYP450 2D6 chez des patientes traitées par 20mg/j de tamoxifène depuis au moins 4 mois. $IC_{90}(ER)$ correspond à la concentration d'endoxifène nécessaire pour, *in vitro*, inhiber l'activité de 90% des récepteurs aux estrogènes.

CYP2D6 phenotype		Concentration (ng/ml)			
		Endoxifène	Tamoxifène	4OH-tam	ND-tam
Ultrarapid metabolizer <i>N</i> = 27	Mean	22.8	143.4	2.7	230.8
	SD	11.3	58.4	1.2	71.1
	Median	24.5	137.0	2.7	226.0
Extensive metabolizer <i>N</i> = 1,097	Mean	15.9	136.4	2.3	242.1
	SD	9.2	64.3	1.1	95.3
	Median	14.3	127.0	2.1	230.0
Intermediate metabolizer <i>N</i> = 164	Mean	8.1	142.9	1.7	295.7
	SD	4.9	70.8	0.8	112.6
	Median	6.7	134.0	1.6	286.0
Poor metabolizer <i>N</i> = 82	Mean	5.6	142.3	1.7	312.7
	SD	3.8	63.1	0.9	114.2
	Median	4.7	140.5	1.5	291.5
ANOVA F statistic		77.1	0.69	20.6	25.3
<i>P</i>		<0.001	0.55	<0.001	<0.001

Extrait 4 : concentration en tamoxifène et ses métabolites en fonction du génotype du CYP450 2D6 chez des patientes traitées par 20mg/j de tamoxifène depuis au moins 4 mois.



Extrait 5 Probabilité de survie sans récurrence de patientes atteintes de cancer du sein en fonction du génotype du CYP450 2D6 déterminé à partir de l'ADN tumoral. *PM* = métabolisme lent; *IM* = métabolisme intermédiaire; *EM* = métaboliseur rapide



Extrait 6 Probabilité de survie sans récurrence de patientes atteintes de cancer du sein en fonction du génotype du CYP450 2D6 déterminé à partir de l'ADN constitutionnel. *PM* = métabolisme lent; *IM* = métabolisme intermédiaire; *EM* = métaboliseur rapide

Q1 - Quelles informations sont apportées par les extraits 1 et 2 ? Expliquez brièvement la méthodologie utilisée dans l'expérience de l'extrait 2.

Q2 – Quelles informations sont apportées par les extraits 3 et 4? Commentez en justifiant le choix de l'endoxifène dans l'extrait 3

Q3 – Commentez et comparez les extraits 5 et 6. Quel problème méthodologique pouvant expliquer les résultats relevez-vous ?

Q4 – Sur l'extrait 3, comment pourriez-vous expliquer les concentrations d'endoxifène en dessous de l'IC₉₀ des 2 patientes EM/EM ?

Q5 – Rédigez en quelques phrases une conclusion générale à partir de l'histoire racontée par ces 6 extraits.