**Ci-joint une offre de thèse sur le Rôle des voies d’activation de la coagulation associées à l’Hypoxie intermittente sur l’expression des ABC transporteurs au niveau de la Barrière Hématoencéphalique dans l’unité Inserm SAINBIOSE**

**DEBUT 1/10/2018**

Sous la direction de Nathalie PEREK(1) co direction avec Fréderic ROCHE (2) et Xavier DELAVENNE (1)

*SAINBIOSE INSERM U 1059 EQUIPE DYSFONCTIONNEMENT VASCULAIRE HEMOSTASE SOUS EQUIPE PHARMACOLOGIE INGENIERIE DES BARRIERES Campus Santé Innovations Faculté de Médecine*

*EA4607 SYSTEME NERVEUX AUTONOME – Centre VISAS – CHU Nord Bâtiment A*

*42055 Saint Etienne Cedex 2*

Sélection des candidats à auditionner et audition par le jury début Mai 2018 avec utilisation de la visio-conférence pour les candidats à distance.

CONTACT :nathalie.perek@univ-st-etienne.fr

RESUME :

La Barriere hémato-encéphalique (BHE) est une barrière qui régule le passage des médicaments notamment grâce à des transporteurs d’efflux, appartenant à la famille des ATP Binding Cassette (ABC). Le principal effet iatrogène des médicaments anti thrombotiques est le risque d’hémorragie intracrânienne, résultat d’une altération de cette barrière associant l’expression des ABC transporteurs. Dans des conditions pathologiques associées à l’hypoxie intermittente liée au syndrome d’apnée du sommeil, il a été montré in vivo une augmentation des facteurs de la coagulation sanguine. En effet, on observe une prédisposition des patients à des épisodes thrombotiques, ce qui complique les stratégies de traitement. Nos précédents travaux ont porté d’une part, sur le rôle des ABC transporteurs dans la biodisponibilité des anticoagulants dans des conditions hémorragiques dans des modèles in vitro de BHE humaine, d’autre part, sur les répercussions de l’hypoxie intermittente sur la perméabilité de la BHE. Les voies métaboliques de l’hémostase, associées à celle de l’hypoxie et leur impact sur l’expression des ABC transporteurs font l’objet de ce projet de thèse. Nous évaluerons les systèmes de transport trans-endothéliaux tels que les transporteurs d’efflux ABC, protéines participant au transport actif de molécules exogènes qui interviennent dans les différents processus pharmacocinétiques de biodisponibilité aux médicaments. Ils comprennent notamment la famille des transporteurs représentée par les protéines *multidrug resistance* (MDR), *breast cancer resistance protein* (BCRP) et les *multi-drug resistance proteins* (MRPs) L’approche protéomique ciblée par spectrométrie de masse permettra d’évaluer l’expression des transporteurs ABC. Un modèle murin complètera les études in vitro. Des études sur cohorte de patients permettront de faire le lien entre les études précliniques et cliniques réalisées au sein de nos équipes de recherche. Cet élément « de la paillasse au lit du patient » est un point fort de notre Equipe de recherche. La maitrise et la connaissance de la variabilité pharmacocinétique sont des éléments importants pour préconiser des recommandations et améliorer le rapport bénéfice/risque.