

FICHE DE POSTE INTERNAT EN PHARMACIE DES IPR – MARSEILLE

Equipe de Chimie Analytique, Qualitologie, Nutrition

Pr H Portugal, Dr A Nicolay, Dr E Wolff, L Abou.

UMR INSERM 1062 / INRA 1260 / AMU « N.O.R.T. »

Laboratoire d'accueil :

Chimie Analytique, Qualitologie, Nutrition – Faculté de Pharmacie

Rattaché à l'équipe 1 de L' UMR INSERM 1062 / INRA 1260 / AMU : N.O.R.T. « Nutrition, Obésité, Risque Thrombotique »

Responsable de l'équipe de recherche : Patrick Borel (DR2 Inra)

Directrice de l'unité N.O.R.T. : Marie-Christine ALESSI

Encadrement : 1 PU-PH, 2 MCU, 1 technicienne.

Thématique :

Etude des marqueurs précoces d'apparition des dyslipidémies et des risques cardio-vasculaires associés.

Projet de recherche :

Contexte :

Les maladies cardio-vasculaires (MCV) demeurent l'une des principales causes de mortalité dans les pays industrialisés. L'origine multifactorielle de ces MCV comprend, entre autres, des facteurs nutritionnels et génétiques, mais aussi, des facteurs reconnus aujourd'hui, comme le diabète, l'obésité ou encore les dyslipidémies dont, en particulier, l'hypercholestérolémie. Il est désormais admis qu'une élévation du cholestérol-LDL augmente le risque cardio-vasculaire, tant et si bien qu'il est commun de nos jours de parler du « mauvais cholestérol ». Aujourd'hui, les cliniciens se réfèrent à des marqueurs de risque cardio-vasculaire tels que les valeurs de cholestérol total et de cholestérol-LDL; demain, des marqueurs plus précoces permettront peut-être de prévenir l'apparition d'une dyslipidémie, voire de pathologies cardio-vasculaires sévères.

Objectifs :

Notre principal objectif est de mieux comprendre l'apparition des dyslipidémies chez des sujets à risque, en étudiant simultanément plusieurs marqueurs biologiques récemment mis en avant et directement impliqués dans le métabolisme des lipides chez l'homme. En effet, les variations de certains marqueurs peuvent apparaître comme des indicateurs précoces de dyslipidémie, et permettrait d'une part de prévenir l'apparition des risques cardio-vasculaires liés à ces désordres métaboliques et d'autre part d'anticiper les recommandations hygiéno-diététiques ainsi que les thérapeutiques à mettre en œuvre.

En outre, s'il existe des populations plus à risque que d'autres, telles que les sujets normolipémiques en surpoids ou obèses, tous n'évoluent pas vers une dyslipidémie. Compte tenu de la complexité des mécanismes mis en jeu dans la régulation de la lipémie, il est difficile de prévoir l'évolution du risque de MCV, d'où l'intérêt de ne pas réduire l'étude à un seul marqueur biologique, mais à associer plusieurs co-marqueurs, *a contrario* de ce que l'on retrouve souvent dans la littérature (une molécule nouvellement identifiée fait généralement l'objet d'étude isolée).

Sujets Master et/ou doctorat :

Comment prévenir le risque d'apparition d'une dyslipidémie et les MCV qui en découlent : de nouveaux marqueurs biologiques ?

1) Etude de la régulation de la cholestérolémie chez de grands obèses candidats à la chirurgie bariatrique (techniques « by pass » ou « sleeve ») à l'aide de marqueurs de l'absorption du cholestérol (isotopes stables du cholestérol et marqueurs plasmatiques), associée à l'étude de variants génétiques d'intérêt (perspectives en nutriginétique).

Pour plus de précisions, consulter le sujet de stage n° 19 du M2 Nutrition à l'adresse suivante : <http://www.master-pathologie-humaine.org/Principaux-sujets-de-stage-de-M2.html>

ainsi que la thèse réalisée au sein du laboratoire par E.Wolff, ex-interne IPR: <http://www.sudoc.abes.fr//DB=2.1/SET=4/TTL=1/SHW?FRST=1>.

2) Etude de l'apparition d'une dyslipidémie chez des sujets présentant différents grades d'obésité par la détermination simultanée de « co-marqueurs » biologiques de la lipémie (GLP-1, adipokines, apolipoprotéines, marqueurs d'absorption et de synthèse du cholestérol) en relation avec les variants génétiques des gènes codants pour ces co-marqueurs.

Pour cette étude, on émet l'hypothèse que la combinaison de plusieurs co-marqueurs biologiques expliquerait mieux l'apparition de la dyslipidémie qu'un seul marqueur pris isolément. On envisage de pouvoir réaliser un score en suivant des sujets présentant différents grades de surpoids ou d'obésité (sujets en surcharge pondérale sans désordre métabolique et sujets obèses normolipémiques ± diabétiques et non candidat à la chirurgie bariatrique) versus une population témoin. Le critère principal sera l'apparition de la dyslipidémie. Les critères secondaires seront la modification de paramètres biologiques mettant précocement en avant l'apparition de la dyslipidémie, avant qu'elle ne soit cliniquement observée. Si les paramètres étudiés permettent de différencier deux sous-populations, l'exploration sera complétée par une étude de la cinétique d'absorption du cholestérol via l'utilisation de marqueurs deutérés *per os* réalisée à T0 et T6 mois. Dans tous les cas, l'étude de variants génétiques, ainsi que des marqueurs d'absorption et de synthèse du cholestérol, sera réalisée en parallèle.

Cursus proposé à l'interne :

Master 2 Recherche : Pathologie Humaine (Spécialité : Nutrition et physiopathologie vasculaire)
Université Aix-Marseille.

Doctorat : Ecole Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé (EDSVS)

Débouchés : Enseignement et recherche publique/privée.

Contact : estelle.wolff@univ-amu.fr; alain.nicolay@univ-amu.fr