

Fiche résumée pour chaque recherche thématique

Théma 1

Jouini S (étudiant au doctorat), Jondeau G (MD, HDR) et Vitiello D (PhD, MCF-HDR) (directeurs de thèse).

Thématique de recherche

Étude des effets bénéfiques d'un entraînement personnalisé à domicile combinant endurance et résistance chez des patients atteints par le syndrome de Marfan.

Ancrage théorique

Le syndrome de Marfan (SDM) est la conséquence d'une mutation d'un gène codant pour la protéine fibrilline de type I (FBN-1). Cette protéine de la matrice extracellulaire est ubiquitaire expliquant les différentes atteintes associées au SDM. Elle a pour fonction majeure la formation d'un réseau microfibrillaire interagissant avec les fibres d'élastine pour former la matrice extracellulaire normale qui contribue de façon majeure à la résistance et à la compliance des tissus de l'organisme. Plus récemment, une activation de la voie du TGF- β a été mise en évidence dans la paroi aortique des patients atteints SDM.

Le SDM affecte essentiellement l'aorte, l'artère pulmonaire et la valve mitrale. Au niveau aortique, il existe une désorganisation de l'architecture de la paroi aortique. L'aorte perd en compliance et en élasticité et donc en capacité à lutter contre les contraintes hémodynamiques qu'elle subit. La conséquence est la fragilisation et la dilatation de l'aorte principalement au niveau des sinus de Valsalva. L'atteinte de la valve mitrale est principalement un épaississement des feuillets mitraux avec redondance du tissu et apparition d'un prolapsus bivalvulaire mitral équilibré. La physiopathologie de cette atteinte mitrale reste mal connue. La réalité d'une atteinte myocardique intrinsèque liée à la mutation FBN-1 est plus controversée. Plusieurs travaux ont mis en évidence des anomalies de la taille du ventricule gauche, de la déformation myocardique, des paramètres de fonction diastolique et du signal myocardique en IRM évoquant une fibrose myocardique.

Récemment, certains auteurs (Gibson et al. 2017 ; Mas-Stachurska et al. 2017) ont proposé un nouveau type de traitement non médicamenteux, basé sur l'activité physique, dans un modèle murin de Marfan (Fbn1C1039G/+). Ils ont montré une moindre dilatation aortique avec un exercice de course de 12 m/min, 60 min/j, 5 jours/semaine (Mas-Stachurska et al. 2017) avec une amélioration significative des paramètres histologiques de la paroi aortique. Le bénéfice maximum semble observé pour un entraînement à 55% de la VO_2 max, avec une diminution de la sécrétion de MMP-2 et MMP-9 et une diminution de la fragmentation des fibres d'élastine associée à une relative préservation de l'élasticité de l'aorte. Dans le groupe de souris Marfan entraînées (vitesse de 8 m/min, 30 minutes/jour, 5 jours/semaine à 55% de la VO_2 max) (Gibson et al. 2017) la dilatation aortique évaluée sur des anneaux aortiques isolés a été moins marquée. Le bénéfice sur les différents paramètres aortiques était moindre au-dessus de 55% de la VO_2 max.

De nombreuses études montrent que l'activité physique pourrait être un traitement efficace pour lutter contre d'autres maladies cardio-vasculaires. Pour les patients SDM, l'activité physique est fortement découragée, ou sinon a réalisé avec de faible intensité et sous l'étroite surveillance du corps médical. Cette limite d'activité physique est due à un risque d'aggravation des symptômes tels que la dissection aortique. Néanmoins, il n'existe, à ce jour, aucune preuve que l'activité physique serait la cause directe ou indirecte d'une rupture ou d'une dissection de l'aorte. Par ailleurs, les recommandations internationales ont proposé récemment d'introduire l'activité physique à faible intensité pour ses patients, mais sans pour autant l'encourager. Ainsi le but à moyen terme est de pouvoir proposer une nouvelle prise en charge non médicamenteuse basée sur l'activité physique pour ces patients.

Hypothèse

Une prise en charge novatrice incluant un entraînement personnalisé à domicile combinant endurance et renforcement musculaire améliore la qualité de vie des patients atteints par le SDM.

Méthodologie

Quatre-vingt dix patients (90) atteints par le SDM en essai randomisé contrôlé seront répartis en 4 groupes : **groupe 1** : groupe contrôle, absence d'entraînement et prise en charge médicale classique/ **groupe 2** : entraînement aérobie/ **groupe 3** : entraînement en renforcement musculaire/ **groupe 4** : entraînement combinant endurance et renforcement musculaire.

Des évaluations de repos et à l'effort sous maximal pré et post entraînement personnalisé à domicile seront réalisées. Nous réaliserons les évaluations suivantes : échocardiographie, pression artérielle, questionnaires psychométriques (GPAQ, SF 36, FIRST, ISP 25), exploration fonctionnelle musculaire au repos et à l'effort (SJ-CMJ, 1RMthéo, sauts multi-bon...), spirométrie, consommation d'oxygène (VO_2), VO_2 au seuil ventilatoire 1 (SV1) et si possible au SV2, OUES, pente VE/ VCO_2 ...

Résultats attendus

Les résultats attendus de cette thèse sont les suivants : une amélioration de la dimension « fonctions physiques » du questionnaire de la qualité de vie SF36, des fonctions cardiorespiratoires et musculaires, des deux seuils ventilatoires (SV1 et SV2), de la pente VE/ VCO_2 et de l'OUES grâce à l'entraînement aérobie. Il devrait également se produire une augmentation de la masse musculaire, une augmentation de la première répétition maximale (1RM), de la relation force-vitesse et de la puissance musculaire par l'entraînement en résistance.

Références

-Gibson, Christine, Cory Nielsen, Ramona Alex, Kimbal Cooper, Michael Farney, Douglas Gaufin, Jason Z. Cui, Cornelis van Breemen, Tom L. Broderick, Johana Vallejo-Elias, et Mitra Esfandiarei. 2017. « Mild Aerobic Exercise Blocks Elastin Fiber Fragmentation and Aortic Dilatation in a Mouse Model of Marfan Syndrome Associated Aortic Aneurysm ». *Journal of Applied Physiology* 123(1):147-60.

-Mas-Stachurska, Aleksandra, Anna Maria Siegert, Monsterrat Batlle, Darya Gorbenko del Blanco, Thayna Meirelles, Cira Rubies, Fabio Bonorino, Carla Serra Peinado, Bart Bijmens, Julio Baudin, Marta Sitges, Iluis mont, Eduard Guasch, et Gustavo Egea. 2017. « Cardiovascular Benefits of Moderate Exercise Training in Marfan Syndrome: Insights From an Animal Model ». *Journal of the American Heart Association* 6:e006438.

Partenaires

Dr Olivier Milleron (MD, cardiologue) CHU Bichat centre de référence Marfan.

Dr Ludivine Elhiaou (MD, cardiologue) CHU Bichat centre de référence Marfan.

Publications

Deux articles sont en cours d'écriture :

1. Évaluation et méthodologie d'entraînement pour le syndrome de Marfan.
2. Revue de littérature Marfan et exercice.

Matériels à disposition

-Echographie, bio-impédance (Hôpital Bichat).

-Chaîne de VO_2 , spirométrie, matériels de renforcement musculaire, appareil encodeur linéaire GymAware®, ECG et MAPA (I3SP-UFR STAPS).

Matériels à Acquérir

Echocardiographe portable : ce matériel serait très pertinent pour étudier les impacts cardiovasculaires de l'activité physique adaptée auprès de différents types de patients avec pathologies chroniques au plus près de leur quotidien.