

NOUVELLE CAMPAGNE DE PROJETS DE RECHERCHE SOUTENUS PAR L'ASSOCIATION MARFANS



L'appel à projet de recherche lancé en avril dernier, et sur dont vous avez été informés sur notre page Facebook et notre site internet, a suscité beaucoup d'intérêt parmi les chercheurs!

Devant l'importance et la qualité des réponses reçues, l'association Marfans a fait le choix de retenir six projets (après expertise scientifique et vote en CA).

Nous sommes très heureux de vous les présenter, et particulièrement trois projets touchant aux aspects musculo-squelettiques, qui cherchent à apporter des réponses aux questions fréquemment abordées par les familles : la fatigue, la scoliose, les exercices physiques, la masse musculaire, etc.

Les projets retenus concernent :

- L'ectopie du cristallin (1 projet, à Lyon)
- La paroi aortique (2 projets, à Bordeaux et Marseille)
- Les aspects musculo-squelettiques (3 projets, à Paris, Rennes et Toulouse)

APPEL AUX DONS POUR LA RECHERCHE



Grâce à une réserve budgétaire disponible, il est déjà possible de financer le démarrage des projets. Pour en permettre la poursuite et l'achèvement, nous profitons de ce dossier pour faire appel à vos dons, qui seront réunis collectivement et redistribués aux porteurs de projets

en fonction des montants nécessaires. Si vous souhaitez donner pour un projet en particulier, vous pouvez également nous le signaler. Nous vous remercions vivement pour l'aide que vous pourrez apporter aux chercheurs, une aide porteuse de progrès et d'espoir pour les générations actuelles et futures.

Lors de vos consultations médicales, il pourra vous être proposé de participer à l'une de ces études. Si votre situation correspond à certains critères médicaux recherchés, n'hésitez pas, vous rendrez service à toute une communauté de patients!

A l'occasion de la Rencontre Nationale du samedi 24 mars 2018, nous ferons un premier point sur ces projets.

Guillemette (92)



Ce projet vise à valider une méthode de diagnostic de l'ectopie du cristallin, pour une réponse thérapeutique plus fine.

Signes ophtalmologiques de la maladie de Marfan, apport d'une nouvelle technique : l'OCT (*Optical Coherence Tomography*) sur le diagnostic et la prise en charge.

«L'objectif de cette étude est de comparer les résultats par technique OCT par rapport à l'examen habituel à la lampe à fente, et de montrer son intérêt comme outil de diagnostic précoce dans la maladie de Marfan.» J-C Zech, ophtalmologue

L'ectopie du cristallin est un critère majeur du diagnostic clinique du syndrome de Marfan. Son diagnostic repose actuellement sur l'examen de l'œil à la lampe à fente et la classification de l'ectopie. Toutefois, cette technique reste en partie sous l'influence de l'expérience de l'opérateur qui fait l'examen.

L'Optical Coherence Tomography (OCT) est une technique d'imagerie non invasive et sans contact. C'est une sorte d'échographie optique, dans laquelle les ultrasons ont été remplacés par la lumière infrarouge. Dans le cas de la maladie de Marfan, cette technique permet de confirmer un peu plus tôt la subluxation du cristallin et de mesurer l'espace entre l'iris et le cristallin.

L'objectif de cette étude est de comparer les résultats par technique OCT par rapport à l'examen habituel à la lampe à fente, et



de montrer son intérêt comme outil de diagnostic précoce dans la maladie de Marfan. En effet, cet examen OCT est facile à réaliser, il a l'avantage d'être précis et de présenter une bonne reproductibilité de mesure inter-opérateur.

Vos dons serviront à financer le travail de la méthodologiste et statisticienne sur les données des 135 patients déjà « *traités* » par OCT. L'étude fera l'objet d'un article publié dans une revue médicale.

Porteur du projet : Dr Sophie Dupuis-Girod, Centre de compétence pour la maladie de Marfan et apparentés, Hospices Civils de Lyon.

Partenaires : Jean-Christophe Zech, Centre Ophtalmologique Kleber, Lyon. Evelyne Decullier, Méthodologiste et statisticienne, Pôle IMER - Hospices Civils de Lyon

cienne, Poie IMER - Hospices Civils de Lyo **Montant du financement :** 9 000 euros.

(Kg

BORDEAUX ET MARSEILLE 2 PROJETS «AORTE»

Le premier projet vise à mieux connaître son fonctionnement moléculaire. Il s'agit donc d'un projet de recherche fondamentale, qui utilisera des souris génétiquement modifiées dédiées à la recherche sur le Marfan.

Le second projet vise à comparer sous IRM le comportement de l'aorte lors d'un effort et au repos. Une meilleure connaissance des propriétés biomécaniques de l'aorte pourrait en effet permettre une meilleure prévention des dissections aortiques.

- 1. Projet de recherche fondamentale sur la modification des propriétés de la paroi aortique interne dans la maladie de Marfan, Bordeaux
- « La question que se pose notre équipe est la suivante : les vaisseaux sanguins sont-ils malades de l'intérieur ? » Elisabeth Génot, biologiste

Dans la plupart des cas, la maladie de Marfan résulte d'une mutation dans le gène codant pour la fibrilline1 (Fbn1). Cette protéine de la matrice extracellulaire est une composante des fibres de soutien qui assurent la solidité de la paroi aortique. En plus de cette fonction d'ordre mécanique, la Fbn1 exerce une fonction régulatrice, elle retient des facteurs biologiquement actifs pour les délivrer aux cellules sur demande. La mutation conduit à la production d'une protéine Fbn1 anormale, incapable d'exercer ces fonctions et les cellules vasculaires réagissent à cette situation. Une des conséquences majeures de cette situation est la production anormalement élevée d'un facteur très puissant, le TGFβ. Les cellules musculaires lisses sont des composants majoritaires de cette paroi, intimement associées au tissu de soutien. Elles dépérissent lorsque la Fbn1 est anormale et que le $TGF\beta$ est en excès. Ces effets rendent compte, au moins en partie, de la dilation et de la fragilisation de l'aorte, l'anévrysme, dans la maladie de Marfan.

Dr Génot pense que **l'excès de TGF\beta doit aussi affecter** les autres types cellulaires du vaisseau et notamment les **cellules endothéliales qui tapissent la face interne de tous les vaisseaux sanguins (l'endothélium)**. Dans l'aorte, ces cellules sont minoritaires en nombre et elles contribuent peu à l'architecture et à la structure du vaisseau. Par contre, **elles jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'homéostasie vasculaire, c'est à dire le retour à l'équilibre du vaisseau après perturbation**. Une augmentation du taux de TGF β devrait modifier leur fonctionnement.

enzymes de dégradation

molécules d'adhérence

câbles d'actine

tissu péricellulaire (matrice extracellulaire)

Schéma d'une cellule endothéliale (face interne de l'aorte) présentant des podosomes (la cellule en grisé et les podosomes en rose sont vus en coupe). Le podosome, à la base de la cellule et à l'interface avec le milieu extérieur, porte à sa surface et libère localement des enzymes dégradant les protéines (protéolytiques). Un système de câbles constitués d'actine permet d'exercer tension et pression au sein du podosome pour faciliter le forage.

Le Dr Génot dirige une équipe de biologistes cellulaires, spécialisée dans l'étude de ces cellules endothéliales, réalisée in vitro, isolément des autres types cellulaires du vaisseau sanguin. Exposées au TGF β , les cellules endothéliales aortiques réagissent par l'induction d'un programme : elles assemblent de petites protubérances à la membrane basale de la cellule (celle en contact avec la paroi du vaisseau sanguin in vivo). Ces protubérances, connues sous le nom de podosomes, ont la propriété de dissoudre les tissus car les podosomes sont équipés d'enzymes « protéolytiques » (c'est à dire destructrices de protéines).

Ces observations suggèrent que, dans la maladie de Marfan, la formation de podosomes est favorisée dans les cellules endothéliales, en raison d'un taux anormalement élevé de TGFβ. Cela a pour effet de contribuer à détériorer la paroi de l'aorte.

L'objectif de l'équipe d'Elisabeth Génot est de détecter les podosomes dans l'aorte de la souris modèle de la maladie de Marfan, de montrer la détérioration du tissu sous-jacent et de caractériser le mécanisme moléculaire qui établit un lien entre le déficit en Fbn1 et la formation des podosomes dans les cellules endothéliales de l'aorte.

Ces nouvelles découvertes permettront peut-être de trouver de nouveaux médicaments pour limiter les risques aortiques.

Vos dons serviront à financer les expériences au sein du laboratoire d'E. Génot, pour la totalité de ce projet de recherche.

Promoteur du projet : Université de Bordeaux

Porteur du projet : Dr Elisabeth Genot, Directeur de recherche

Inserm U1045, Université de Bordeaux Montant du financement : 15 000 euros

- 2. « Etude de la fonction aortique et de la fonction myocardique en IRM au cours d'un exercice contrôlé au sein d'un groupe de patients présentant un syndrome de Marfan ou une forme apparentée», Marseille.
- « L'objectif de l'étude est d'effectuer une analyse comparative de ces paramètres au repos et au cours d'un effort, afin de distinguer un "z-score* de distensibilité", utile pour mieux connaître le niveau d'atteinte de la paroi aortique des patients Marfan. » Laurence Bal-Théoleyre, cardioloque

L'équipe du site constitutif Marfan et Apparentés de Marseille (Région PACA) développe un projet de recherche en imagerie fonctionnelle pour lequel l'association lance un appel aux dons et aux volontaires.

Dans le syndrome de Marfan et Apparentés, le projet thérapeutique cardiovasculaire est guidé par l'évolution des diamètres de l'aorte ascendante. L'histoire naturelle de ces maladies familiales est pourtant différente au sein d'une même famille et selon le gène muté, un événement aortique aigu pouvant survenir sans dilatation importante de l'aorte. Pour anticiper des événements aigus, il apparaît donc utile de se baser sur des signaux complémentaires.

Ces signaux complémentaires, appelés « marqueurs », donnent des indications sur l'état de vieillissement du tissu de la paroi de l'aorte. Il s'agit de l'élasticité (« la compliance »), de la capacité du tissu à se distendre et à se rétracter (« la distensibilité »), et de la rigidité du segment aortique. Grâce à l'utilisation de l'imagerie par résonnance

magnétique (IRM), il est possible pour les chercheurs d'obtenir des données fiables sur ces paramètres. Deux états sont étudiés : l'aorte au repos, et l'aorte à l'effort.

Après une étude pilote déjà réalisée sur des volontaires sains, le Dr Bal souhaite effectuer des mesures sur l'aorte de patients Marfan au repos et à l'effort, au moyen d'une IRM dotée d'un équipement unique en France : un cycloergomètre amagnétique intégré à la table d'IRM qui permet un test d'effort physiologique en position allongée (voir l'image).



L'objectif du Dr Bal est d'effectuer une analyse comparative de ces paramètres au repos et au cours d'un effort, afin de distinguer un « z-score* de distensibilité», utile pour mieux connaître le niveau d'atteinte de la paroi aortique des patients Marfan (estimation de la réserve d'élasticité de l'aorte pour une approche personnalisée du risque d'évènement aortique). Ce z-score permettra au final d'adapter plus finement le traitement médical à chaque patient, de suivre la réponse tissulaire, et de choisir le meilleur moment pour la réparation chirurgicale de l'aorte.

Nombre de participants recherchés : 40 adultes.

Vos dons permettront de financer l'utilisation de l'IRM équipée du cyclo-ergomètre, les déplacements et les frais de bouche des participants, les frais de déplacement du cyclo-ergomètre et du système de fixation hors de Marseille.

Investigateur principal: AP-HM

Porteurs du projet : Dr Laurence Bal-Théoleyre et Pr Alexis

Jacquier, AP-HM, CRMBM, CNRS UMR 7339

Partenaires : Pr A. Lalande, université de Dijon, LE2I, UMR

CNRS 6306

Centres co-investigateurs : CC de Lyon (Dr S. Dupuis-Girod),

CC de Dijon (Pr L. Faivre)

Montant du co-financement : 12 000 euros



PARIS, RENNES ET TOULOUSE 3 PROJETS MUSCULOSQUELETTIQUE

Les trois études visent à améliorer la qualité de vie des patients souffrant de douleurs diffuses, de difficultés locomotrices.

1. MUM (MUscle Marfan): « Atteinte Neuromusculaire dans le syndrome de Marfan pédiatrique», Paris

« Nous souhaitons vérifier le rôle de l'atteinte musculaire dans ces symptômes, afin d'élaborer des recommandations à suivre lors du dépistage, de la prévention et de la prise en charge rééducative. » Mélodie Aubart, neuropédiatre

Contrairement aux atteintes aortiques, ophtalmologiques et squelettiques, l'atteinte musculaire des patients porteurs d'un syndrome de Marfan ou apparenté reste largement méconnue, et donc insuffisamment diagnostiquée et prise en charge.

Les médecins observent que la majorité des patients atteints d'un syndrome de Marfan ou apparenté, particulièrement durant la période de la petite enfance, présentent une diminution significative de la masse musculaire, souvent associée à une diminution du tonus. Une fatigabilité importante, des douleurs diffuses, notamment musculaires, sont fréquemment rapportées par les patients. L'incapacité à augmenter et modeler la masse musculaire peut parfois être à l'origine de difficultés dans l'image de soi. Enfin, de nombreuses manifestations de la maladie connues chez les patients porteurs d'un syndrome de Marfan – tels que la scoliose ou les pieds plats - pourraient être liés à l'existence d'une faiblesse musculaire sous-jacente.





Le Dr Aubart souhaite vérifier le rôle de l'atteinte musculaire dans ces symptômes, afin d'élaborer des recommandations à suivre lors du dépistage, de la prévention et de la prise en charge rééducative.

Il va être proposé à une vingtaine d'enfants porteurs d'une scoliose importante (>10°) – patients les plus susceptibles de présenter une atteinte du muscle – de participer à l'étude. Ils rencontreront lors d'une consultation multidisciplinaire, une neuropédiatre, un orthopédiste et une ergothérapeute chargés de dépister et d'évaluer leur atteinte musculaire. Lors d'un autre rendez-vous, une IRM (Imagerie par Résonnance Magnétique) musculaire du corps entier sera réalisée.

Ces examens devraient permettre de prouver l'existence d'une atteinte musculaire dans le syndrome de Marfan, et seront déterminants pour la prise en charge des atteintes orthopédiques, la prise en charge péri-opératoire, les programmes de rééducation.

Vos dons permettront de financer les consultations spécialisées, les séances d'IRM, les frais de déplacements participants, et l'exploitation des données recueillies.

Porteurs du projet: Dr Mélodie Aubart, neuropédiatre: Hôpital Necker-Enfants Malades, Institut Imagine et CNR Marfan, Paris Partenaires du projet: Prs Isabelle Desguerre, Robert Carlier (CNR Neuromusculaire Necker-Garches-Mondor) et Guillaume Jondeau (CNR syndrome de Marfan), Paris

Montant du financement : 14 000 euros

Note: z-score de distensibilité: comme pour la dilatation aortique, la réserve de distensibilité est exprimée en dérivation standard par rapport à la moyenne, c'est le z-score. La distensibilité aortique est considérée comme « normale » pour une classe d'âge donnée lorsqu'elle est comprise entre la moyenne – 2 DS (z-score= -2) et la moyenne + 2DS (z-score=2).

2. MARFOS : Evaluation et suivi standardisé de l'atteinte de l'appareil locomoteur et de la douleur dans le syndrome de Marfan. Rennes.

« L'objectif est de développer une connaissance plus fine de ces atteintes et de leurs diverses manifestations pour améliorer la prise en charge clinique des patients, et en premier lieu ceux participant à l'étude. » Olivia Berthoud, Rhumatoloque

Les **atteintes de l'appareil locomoteur** dans le syndrome de Marfan sont mal connues, et peu étudiées.

Les médecins-chercheurs ont décidé, au CHU de Rennes, de les étudier de manière systématique dans un double objectif :

- Développer une connaissance plus fine de ces atteintes et de leurs diverses manifestations.
- Améliorer la prise en charge clinique des patients, et en premier lieu ceux participant à l'étude

En effet, les Dr Berthoud, Gugghenbul et le Pr Odent proposeront aux patients adultes atteints du syndrome de Marfan suivis en génétique, de bénéficier d'une consultation en rhumatologie.

Cette consultation aura lieu au CHU de Rennes, et consistera à évaluer les douleurs des patients via des échelles numériques, et à analyser la qualité de vie des patients à l'aide de questionnaires. Les médecins rechercheront des anomalies rachidiennes telles que les scolioses, et réaliseront si besoin des clichés radiographiques peu irradiants pour suivre leur évolution.

Enfin, sera réalisée une **densitométrie osseuse** (examen portant sur la « *solidité* » osseuse) pour rechercher une **ostéoporose** qui semble être plus fréquente chez les patients souffrant du syndrome de Marfan.



Ces examens sont recommandés dans le suivi du syndrome de Marfan. Il s'agira donc pour les patients du CHU de Rennes d'avoir un suivi en rhumatologie de manière annuelle. Si les patients le nécessitent, une prise en charge avec un médecin rééducateur pourra être mise en place.

L'ensemble des données recueillies pendant les consultations seront analysées de manière anonyme.

En étudiant un large groupe de personnes, on devrait obtenir une meilleure connaissance statistique du **retentissement ostéoarticu- laire de la maladie**. Pour chacun des patients, ce sera l'occasion de dépister, d'expliquer ses symptômes et de bénéficier si cela est souhaité d'une prise en charge adaptée et d'un suivi.

Vos dons permettront de financer les consultations spécialisées, la mise au point des questionnaires, les frais d'envoi, le recueil et l'exploitation des données, la diffusion de l'information scientifique.

Médecins-chercheurs: Dr Olivia Berthoud, interne en rhumatologie, Pr Pascal Guggenbuhl, Rhumatologue, Pr Sylvie Odent, Généticienne, Centre de compétence pour la maladie de Marfan et apparentés de Rennes

Partenaires : Université de Rennes
Montant du financement : 15 000 euros

3. MARFANPOWER : Evaluation et suivi standardisé de l'atteinte de l'appareil locomoteur et de la douleur dans le syndrome de Marfan, Toulouse.

« La mise en place d'un programme d'entraînement personnalisé chez des enfants et adultes jeunes présentant un syndrome de Marfan pourrait améliorer l'endurance physique, la force musculaire, la masse osseuse et par conséquent la qualité de vie de ces patients. » Thomas Edouard, pédiatre



Les adultes et les enfants présentant un syndrome de Marfan se plaignent très fréquemment de fatigue chronique et d'un manque d'endurance physique. Ces états ont manifestement un retentissement sur les activités de la vie quotidienne et la qualité de vie. Une souplesse excessive des tissus de soutien de l'organisme (tissus conionctifs) et un déficit musculaire pourraient être à l'origine de ces symptômes du fait d'un stress accru sur le squelette. Le déficit en masse musculaire, déjà présent chez le jeune enfant et l'adolescent, s'aggrave en effet à l'âge adulte. Ce déficit musculaire pourrait également expliquer,

au moins en partie, un **déficit en masse osseuse** observé chez les patients enfants et adultes.

Dans certaines pathologies chroniques, notamment cardio-vasculaires (insuffisance coronarienne), l'activité physique et l'entraînement ont prouvé leur efficacité dans l'amélioration de la force musculaire et des capacités fonctionnelles, mais aussi de la forme et de la qualité de vio

La mise en place d'un programme d'entraînement personnalisé chez des enfants et adultes jeunes présentant un syndrome de Marfan pourrait améliorer l'endurance physique, la force musculaire, la masse osseuse et par conséquent la qualité de vie de ces patients. Afin de tester cette hypothèse, nous proposons de réaliser pour la première fois chez des enfants et adultes jeunes (<25 ans) présentant un syndrome de Marfan, une étude permettant d'évaluer un protocole d'entraînement. Ceci pourrait aboutir à une meilleure prise en charge de la maladie grâce à la pratique d'une activité physique adaptée.

Nombre de patients recherchés: 30 enfants ou jeunes adultes.

Vos dons permettront de financer l'achat des vélos d'appartement, les déplacements des patients, les consultations spécialisées et les épreuves musculaires, le travail de recueil et d'exploitation des données.

Médecins-chercheurs : Drs Thomas Edouard et Yves Dulac,

CC Marfan et apparentés CHU de Toulouse

Partenaires : Pr Rivière, Dr Garrigue, Médecine du Sport du

CHU de Toulouse, réseau efFORMip

http://www.efformip.fr

Montant du financement : 33 000 euros